ジロキシメルフマラート

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

頁

略語・略号一覧表 4
本文書での用語などに関する規定 7
1 背景及び概観 8
1.1 生物薬剤学試験の概要 10
1.2 製剤の開発 11
1.2.1 原薬の特性 11
1.2.2 製剤の開発 12
1.3 In vitro での剤形の特性 13
1.3.1 溶出試験の条件 13
1.3.1.1 第 I 相臨床試験と第 III 相臨床試験の In vitro 溶出試験法の比較 13
1.3.2 最終製剤 13
1.4 生体試料分析法 13
1.4.1 臨床試験の生体試料分析法 13
1.4.1.1 DRF、MMF、及び RDC-8439 の生体試料分析法 14
1.4.1.2 MMF の生体試料分析法 15
1.4.1.3 HES 測定のための生体試料分析法 15
1.4.1.4 他の化合物の分析法 17
1.4.2 臨床試験での総放射能 17
2 個々の試験結果の要約 19
2.1 異なる用量で DRF を評価する初期試験 19
2.1.1 001 試験：健康成人被験者に DRF を単回経口投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価する第 I 相臨床試験 19
2.1.1.1 パート 1 19
2.1.1.2 パート 2 19
2.1.1.3 パート 3 21
2.1.2 A102 試験：健康成人被験者に DRF を単回経口投与したときの食事の影響、及び DRF を反復経口投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価する第 I 相臨床試験 21
2.1.2.1 パート A 22
2.1.2.2 パート B 24
2.2 アルコールの影響を評価する試験 24
2.2.1 A106 試験：健康被験者を対象とした DRF の PK に及ぼすアルコールの同時摂取の影響を評価する第 I 相臨床試験 24
2.2.1.1 試験デザイン 24
2.2.1.2 結果 25
2.2.1.3 結論 26
2.3 DRF 462 mg 及び DMF 240 mg を空腹時及び食後投与したときの比較 26
2.3.1 A103 試験：健康被験者を対象に DRF 及び DMF を単回経口投与したときの

MMF の相対的バイオアベイラビリティを評価する第 I 相臨床試験 26
2.3.1.1 試験デザイン 26
2.3.1.2 結果 27
2.3.1.3 結論 29
2.3.2 A104 試験：健康被験者を対象に DRF 及び DMF を食後に単回経口投与したときの MMF の相対的バイオアベイラビリティを評価する第 I 相臨床試験 29
2.3.2.1 試験デザイン 29
2.3.2.2 結果 30
2.3.2.3 結論 33
2.3.3 A109 試験：健康被験者を対象に様々な脂肪及びカロリー量を含有する食事摂取後に DRF 及び DMF を単回経口投与したときの MMF の相対的バイオアベイラビリティを評価する第 I 相臨床試験 33
2.3.3.1 試験デザイン 33
2.3.3.2 結果 34
2.3.3.3 結論 36
2.4 DRF 製剤の生物学的同等性試験 36
2.4.1 272HV113 試験：健康成人被験者を対象に [redacted] 社で製造された DRF 製剤の生物学的同等性を評価する第 I 相、ランダム化、二重盲検、クロスオーバー試験 36
2.4.1.1 試験デザイン 36
2.4.1.2 結果 37
2.4.1.3 結論 41
3 全試験を通しての結果の比較と解析 42
3.1 DRF 投与後の MMF 及び HES 曝露に対する食事の影響 42
3.2 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 44
4 付録 46
4.1 PK 及び分析の情報 46
4.2 生物薬剤学試験での PK パラメータの要約 57
4.3 ロット番号情報 74
5 参考文献 79

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	St udy 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
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
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 zero 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 zero until the last measurable concentration timepoint	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
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BLQ	below limit of quantification	定量下限未満
CAS	Chemical Abstracts Service	—
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total body clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTD	Common Technical Document	コモンテクニカルドキュメント
CV	coefficient of variation	変動係数
DMF	dimethyl fumarate (Tecfidera; BG00012)	フマル酸ジメチル
DQC	dilution quality control	—
DR	delayed-release	腸溶性
DRF	diroximel fumarate (ALKS 8700; RDC-5108)	ジロキシメルフマラート
ER	extended-release	徐放性
GLP	good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
		施の基準
GMR	geometric mean ratio	幾何平均値の比
HES	2-hydroxyethyl succinimide (RDC-6567)	2-ヒドロキシエチルスクシンイミド
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose	ヒプロメロース
HQC	high quality control	—
INN	international nonproprietary name	医薬品国際一般名称
IQR	interquartile range	四分位範囲
K_2-EDTA	dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸二カリウム
K_3-EDTA	tripotassium ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸三カリウム
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LQC	low quality control	—
LS	least squares	最小二乗
LSC	liquid scintillation counting	液体シンチレーションカウンター
min-max	minimum to maximum	最小値～最大値
MMF	monomethyl fumarate	フマル酸モノメチル
MQC	medium quality control	—
MS	multiple sclelosis	多発性硬化症
n	number of participants with an observation	観察された被験者数
N	number of participants	被験者数
NA	not available	—
NC	not calculated	—
NR	not reported	—
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態、薬物動態学（的）
QC	quality control	品質管理
QD	once daily	1 日 1 回
QTc	corrected QT	補正 QT 間隔
RE	relative error	相対誤差
RMS	relapsing-remitting MS	再発型多発性硬化症
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SmPC	Summary of Product Characteristics	製品概要
$t_{1/2}$	elimination half-life	終末相消失半減期
t_{lag}	absorption lag time	吸収ラグタイム
t_{max}	time to reach maximum observed concentration	最高血漿中濃度到達時間

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限
USAN	United States Adopted Name	米国一般名
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方
v/v	volume/volume	容積／容積
V_z/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積

本文書での用語などに関する規定

命名法

本文書で使用される化合物、代謝物、及びそれらに関連する略号／製品名を表 1 に示す。

表 1　　治験薬及びその代謝物

Compound / Metabolite	Acronyms
Diroximel fumarate	DRF, ALKS 8700, RDC-5108, BIIB098
Dimethyl fumarate	DMF, BG00012, Tecfidera
Monomethyl fumarate[a]	MMF
2-Hydroxyethyl succinimide[b]	HES, RDC-6567
RDC-8439[c]	Not Applicable

[a] Major active metabolite of DRF and DMF.
[b] Major inactive metabolite of DRF.
[c] Minor inactive metabolite of DRF.

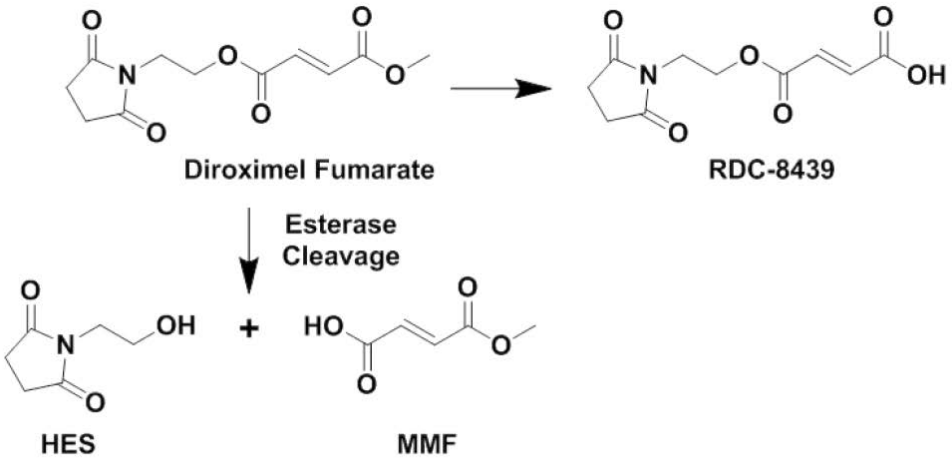
臨床試験番号の略称

本項では臨床試験番号を標準化し、試験番号から「ALK8700」を削除した。例えば、ALK8700-A301 試験は A301 試験とした。272HV113 試験及び 272MS303 試験はそのまま記載した。

1 背景及び概観

ジロキシメルフマラート（DRF）は、再発型多発性硬化症（RMS）の治療用に開発された経口投与のフマル酸エステルである。DRF はプロドラッグであり、経口投与後、速やかに加水分解により主要活性代謝物（フマル酸モノメチル［MMF］）が生成する（図 1）。また、DRF の 2 種類の代謝物（主要な不活性代謝物である 2-ヒドロキシエチルスクシンイミド［HES、RDC-6567］及び微量代謝物の RDC-8439）も臨床試験で評価した。DRF は VUMERITY®として、米国及び欧州で承認されている。

図 1 DRF の代謝経路



Abbreviation: HES=2-hydroxyethyl succinimide; MMF=monomethyl fumarate

本項では 7 つの生物薬剤学試験の結果を示した（図 2）。これらの試験には、DRF の薬物動態（PK）に対する食事及びアルコールの同時摂取の影響の評価が含まれる。DRF の臨床試験では、食後及び空腹時の両条件で DRF 投与後の MMF をフマル酸ジメチル（DMF）投与後と比較する経口バイオアベイラビリティ（BA）も評価した。

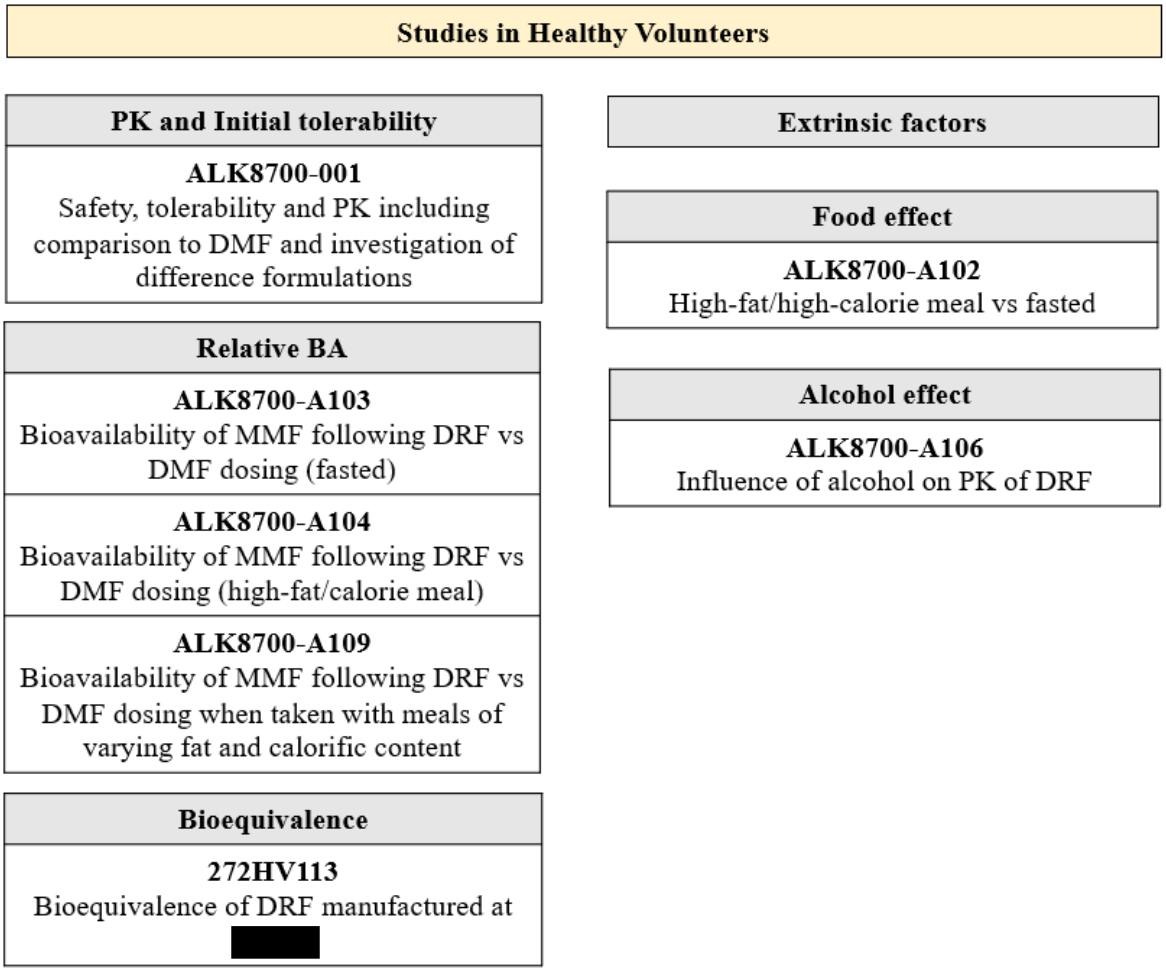
DRF 製剤は、ミニタブレットをヒプロメロース（HPMC）カプセルに充填したカプセル剤である。ミニタブレットは腸溶性（DR）コーティングされ、胃などの酸性環境下で薬物の即時放出を防止しつつ、消化管で放出され吸収されるよう設計されている。そのため、製剤の放出はミニタブレットが溶解する適切な pH 環境に達するまで遅延する。

DRF の市販予定製剤は、HPMC カプセルに [redacted] 個の DR ミニタブレットが充填されたカプセル剤である。DR ミニタブレットは 1 個あたり [redacted] mg の DRF を含む。開始用量として 231 mg（1 カプセル）を 1 日 2 回経口投与し、7 日後に維持用量の 462 mg（2 カプセル）を 1 日 2 回経口投与することとした。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 を使用、2.7.2.2.4.1 項で考察）を除き、いずれの臨床試験でも DRF の市販予定製剤を用いた。001 試験及び A102 試験を除き、いずれの試験でも第 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、Alkerme

社で製造された市販製剤の標準製剤と [redacted] 社で製造された試験製剤の生物学的同等性（BE）試験を実施した（272HV113 試験）。

図 2　　生物薬剤学試験の概要



生物薬剤学的評価の主な知見を以下に示す。

- 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（A103 試験）。
- 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（A102 試験、A104 試験、及び A109 試験）。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 を投与したときも同様であった。
- DRF はアルコールとともに投与可能（A106 試験）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。
- 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）は、C_{max} 及び AUC_{∞} の評価から、生物学的に同等であった（272HV113 試験）。

1.1 生物薬剤学試験の概要

DRF の開発のために実施した生物薬剤学試験 7 試験の概要を表 2 に示す。全試験を通しての結果の比較と解析は、3 項で考察する。通常、検体からはプロドラッグである DRF は検出されないこと、ヒト血漿中で RDC-8439 の占める割合は、DRF 及び代謝物の全身曝露量の 1%未満にすぎないことから（2.6.4 項）、本項ではこれら 2 つの化合物に関する結果は考察しなかった。これらの化合物の詳細は、各治験総括報告書を参照のこと。生体試料分析法の開発は、1.4 項に要約する。

表 2 生物薬剤学試験の概要

Study Number	Primary Objectives of the Studies	Compound/Formulation/Dose (Condition)	Study Report Location
PK and Initial Tolerability, Including Comparison to DMF			
Study 001	To evaluate the safety and tolerability of DRF following oral administration in healthy adults	Part 1 (fasted) DRF 49 mg DRF 105 mg DRF 210 mg DRF 420 mg DRF 630 mg DRF 840 mg DRF 980 mg Part 2 (fasted) DRF 420 mg DMF 240 mg Part 3 (fasted) DRF ER 1 840 mg DRF ER 2 840 mg DRF ER 3 840 mg DMF 240 mg	Module 5.3.3.1.1
Relative Bioavailability and/or Food Effect			
Study A102	To compare the PK of DRF and its metabolite MMF following a single dose of DRF in healthy adults under fed (high-fat/high-calorie meal) versus fasted conditions To determine the PK of DRF and MMF following multiple	Part A (single dose) DRF 420 mg (fed or fasted) Part B (multiple dose; fasted) DRF 210 mg DRF 420 mg DRF 630 mg	Module 5.3.3.1.2

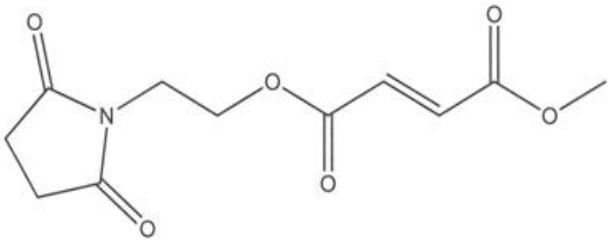
Study Number	Primary Objectives of the Studies	Compound/Formulation/Dose (Condition)	Study Report Location
	doses of a DR, gastro-resistant formulation		
Study A103	To compare the PK of MMF following a single oral dose of DRF versus DMF in healthy adults	DRF 462 mg (fasted) DMF 240 mg (fasted)	Module 5.3.1.2.1
Study A104	To evaluate the comparative BA of MMF following a single oral dose of DRF versus DMF in healthy adults under fed conditions	DRF 462 mg (high-fat/high-calorie meal) DMF 240 mg (high-fat/high-calorie meal)	Module 5.3.1.2.2
Study A109	To compare the PK of MMF following a single dose of DRF administered after a low-fat/low-calorie or medium-fat/medium-calorie meal or of DMF administered after a high-fat/high-calorie meal, relative to a single dose of DMF administered in healthy adults under fasted conditions	DRF 462 mg (low-fat/low-calorie meal or medium-fat/medium-calorie meal) DMF 240 mg (fasted or high-fat/high-calorie meal)	Module 5.3.1.2.3
Bioequivalence between DRF manufacturers			
Study 272HV113	To assess the bioequivalence of the test product with the reference product based on MMF by comparison of PK profiles of MMF in healthy participants	DRF 462 mg -manufactured by Alkermes (reference) -manufactured by [redacted] (test)	Module 5.3.1.2.4
Effect of Alcohol			
Study A106	To determine the influence of coingestion of alcohol on the PK of DRF in healthy adults	DRF 462 mg	Module 5.3.3.4.1

1.2 製剤の開発

1.2.1 原薬の特性

DRF の化学的及び物理的性質を表 3 に示す。

表 3　　DRF の化学的及び物理的性質

Drug Substance	DRF
Chemical Name	4-*O*-[2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl] 1-O-methyl (E)-but-2-enedioate
Other Names	RDC-5108-00, ALKS 8700, BIIB098
CAS Name	2-Butenedioic acid (2*E*)-,1-[2-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)ethyl] 4-methyl ester
CAS No.	1577222-14-0
USAN/INN Name	Diroximel fumarate (JAN: Diroximel fumarate)
Structure	
Molecular Formula	$C_{11}H_{13}NO_6$
Molecular Weight	255.22 g/mol
Appearance	White to off-white powder
Solubility	3.5 mg/mL at 20°C, pH 7 (slightly soluble)
Melting Point	99°C to 101°C
Polymorphism	Four known polymorphs. Form I is the stable form and is the only form observed during development and manufacturing crystallizations at all scales. Forms II-IV are metastable
Hygroscopicity	Nonhygroscopic

DRF の化学的及び物理的性質の詳細は 3.2.S.1 項を参照のこと。

1.2.2　　製剤の開発

市販予定の DRF の製剤は、HPMC カプセルに放出遅延性の DR ミニタブレットが ■ 個充填されている。DR ミニタブレットは 1 錠あたり ■ mg の DRF を含有する。DR ミニタブレットの定量的組成の詳細は 3.2.P.1 項を参照のこと。

最初の第 I 相試験である 001 試験では、DRF の DR 製剤及び複数の ER 製剤を評価した。ER と DR 製剤の組成の差は、DR コーティングを行う前に追加の ER ポリマーコーティング段階を含むことであった。

その後の臨床評価のために DR 製剤を選択し、臨床試験で使用した。臨床試験では複数の含量のカプセル剤を使用したが、現在までに製造されたすべての臨床ロットで一貫して DR のミニタブレットを使用した。

DRF 製剤の製剤開発に関する詳細は、3.2.P.2.2 項を参照のこと。

1.3 In vitro での剤形の特性

1.3.1 溶出試験の条件

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）。溶媒、装置、攪拌速度、容量はいずれも品質管理（QC）方法を選択する一環として評価した。この方法で 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、QC の目的に適合していた。

1.3.1.1 第 I 相臨床試験と第 III 相臨床試験の In vitro 溶出試験法の比較

第 I 相及び第 III 相臨床試験用の製剤の出荷試験及び安定性試験のために[redacted]（[redacted]法）を使用した 2 段階溶出試験法がバリデートされた。

その後の第 III 相臨床試験実施中に、この溶出試験法はバリデートされている[redacted]（[redacted]法）に置き換えられた。この溶出試験法の詳細は 3.2.P.5.2 項に記載する。当初の[redacted]法と現在の[redacted]法は、いずれも[redacted]では[redacted]時間の時点で、[redacted]では[redacted]時間の時点で溶出が同等になる。本結果は 3.2.P.5.4 項に記載する。

1.3.2 最終製剤

DRF の最終製剤は、HPMC カプセルに放出遅延性の DR ミニタブレットを充填した製剤である。ミニタブレット 1 錠中には DRF [redacted] mg を含有し、1 カプセルの含量は 231 mg である。

ミニタブレットを充填した白色の HPMC カプセルはサイズ 0 で、カプセル本体に「DRF 231 mg」と黒色のインクで印刷されている。

001 試験のパート 3（ER 製剤を探索的に評価）及び A105 試験（放射性標識した DRF を使用した試験）を除き、すべての臨床試験で放出遅延性の市販予定製剤を用いた。001 試験及び A102 試験を除き、いずれの試験でも第 III 相臨床試験の用量である 462 mg を投与した。

臨床試験に使用した DRF のロット番号を付録表 28 に示す。

1.4 生体試料分析法

1.4.1 臨床試験の生体試料分析法

DRF、MMF、HES、及び RDC-8439 並びに放射性物質の分析法を臨床試験、分析施設、分析対象物質、及びマトリックス別に付録表 13 に示した。

血漿中の DRF、MMF、HES 及び RDC-8439 濃度は、バリデートされた分析法で測定した（DRF、MMF、及び RDC-8439 は 1.4.1.1 項、MMF は 1.4.1.2 項、HES は 1.4.1.3 項）。尿中の MMF（1.4.1.2 項）及び HES（1.4.1.3 項）は、バリデートされた分析法で測定した。

血漿中 HES の分析法は 001 試験の実施後に開発されたため、001 試験のパート 1 の検体の HES は、その後に測定した。

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（LC-MS/MS）を用い、規制ガイドラインに従って開発及びバリデーションを行った。また、血液、血漿、尿、及び糞中の総放射能も測定した（1.4.2 項）。

分析法の試験内のパフォーマンス（QC 評価データ）を付録表 26 に要約する。

1.4.1.1 DRF、MMF、及び RDC-8439 の生体試料分析法

本項では分析法及びそのバリデーションについて詳述する。また、Incurred sample reanalysis に関するデータを付録表 27 に示す。

血漿中の DRF、MMF、及び RDC-8439 の測定

血漿中の DRF、MMF、及び RDC-8439 の定量には、[redacted]及び [redacted]が開発したバリデートされた分析法を用いた。

- [redacted] AV[redacted]-RDC5108-01/AV-5108-03 試験

[redacted]及び [redacted]を含むエチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2-EDTA）血漿中の DRF、MMF、及び RDC-8439 濃度を、バリデートされた LC-MS/MS 分析法（[redacted]［AV[redacted]-RDC5108-01/AV-5108-03 試験］）で測定した。内標準物質として[redacted]（DRF）と d[redacted]-MMF（RDC-8439 及び MMF）を用いた。

この分析法の検量線範囲はいずれの分析対象物質でも 25.0～10000 ng/mL であった。6 濃度（25.0、75.0、500、8000、10000、及び 20000 ng/mL）の QC 試料を調製した。バリデーション結果を付録表 22（MMF）及び付録表 14（DRF 及び RDC-8439）に示す。

タンパク質沈殿により抽出した試料を LC-MS/MS で分析した。抽出した試料は、水／[redacted]%ギ酸及びアセトニトリル／[redacted]%ギ酸の移動相を濃度勾配制御し、[redacted]mL/min の流速で[redacted]カラム（長さ [redacted] mm、内径 [redacted]mm、粒子径 [redacted] µm）を用いて分析した。カラム温度は [redacted]℃とした。陽イオン及び陰イオン化モードに設定した[redacted]又は[redacted]質量分析計を用いて分析対象物質を検出した。

- [redacted] XBL[redacted]027 試験

[redacted]（最終濃度 [redacted] mM）及び [redacted]を含む[redacted]血漿中の DRF、MMF、及び RDC-8439 濃度を、バリデートされた分析法（[redacted]［XBL[redacted]027 試験］）で測定した。内標準物質として[redacted]（DRF）と d[redacted]-MMF（RDC-8439 及び MMF）を用いた。

この分析法の検量線範囲はいずれの分析対象物質でも 10.0～4000 ng/mL であった。精度及び真度の検証のため、3 濃度（30.0、200、及び 3200 ng/mL）の QC 試料を調製した。 バリデーション結果を付録表 23（MMF）及び付録表 15（DRF 及び RDC-8439）に示す。

タンパク質沈殿により抽出した試料を LC-MS/MS で分析した。抽出した試料は、[redacted]%ギ酸／水及びアセトニトリル／メタノール（[redacted]v/v）の移動相を濃度勾配制御し、[redacted] mL/min の流速で、

[redacted]（長さ [redacted] mm、内径 [redacted] mm、粒子径 [redacted] μm）を用いて分析した。カラム温度は[redacted]とした。陽イオン及び陰イオン化モードに設置した [redacted]質量分析計を用いてエレクトロスプレー法で分析対象物質を検出した。

1.4.1.2 MMF の生体試料分析法

<u>血漿中 MMF の測定</u>

- [redacted]及び [redacted] XBL[redacted]125 試験

  バリデートされた分析法（[redacted] 及び [redacted] ［XBL[redacted]125 試験］）を用いてヒト K_2-EDTA 血漿中の MMF 濃度を測定した。内標準物質として d[redacted]-MMF を用いた。

  この分析法の検量線範囲は 25.0～10000 ng/mL であった。3 濃度（75.0、500、8000 ng/mL）の QC 試料を調製した。バリデーション結果を付録表 24 に示す。

  タンパク質沈殿で抽出した試料を LC-MS/MS で分析した。抽出した試料は、[redacted]%ギ酸／水及びアセトニトリル／メタノール（[redacted] v/v）の移動相を濃度勾配制御し、[redacted] mL/min の流速で、[redacted] カラム（長さ [redacted] mm、内径 [redacted] mm、粒子径 [redacted] μm）を用いて分析した。カラム温度は[redacted]とした。[redacted]イオン化モードに設定した [redacted]質量分析計を用いてエレクトロスプレー法で分析対象物質を検出した。

<u>尿中 MMF 測定</u>

- [redacted] XBL[redacted]045 試験

  [redacted]がヒト尿中の MMF の分析法の開発及びバリデーションを行った（XBL[redacted]045 試験）。内標準物質として d[redacted]-MMF を用いた。

  MMF の検量線の範囲は、50.0～4000 ng/mL（0 を除く 8 段階）であった。精度及び真度のバリデーションのため、3 濃度（30.0、300、及び 3200 ng/mL）の QC 試料を調製した。希釈倍率を 20 倍にしたときの希釈の妥当性は、16000 ng/mL までの濃度でバリデートされた。バリデーション結果を付録表 25 に示す。

  固相抽出法で抽出した試料を LC-MS/MS で分析した。抽出した試料は、[redacted]%酢酸／水中及びメタノールの移動相を濃度勾配制御し、流速 [redacted] mL/min で [redacted] カラム（長さ [redacted] mm、内径 [redacted] mm、粒子径 [redacted] μm）を用いて分析した。カラム温度は常温とした。[redacted]イオン化モードに設定した [redacted]質量分析計を用いてエレクトロスプレー法で分析対象物質を検出した。

1.4.1.3 HES 測定のための生体試料分析法

<u>血漿中 HES の測定</u>

- [redacted] XBL[redacted]040 試験

バリデートされた分析法（[redacted]［XBL[redacted]040 試験］）を用いて、[redacted]クエン酸及び[redacted]ギ酸（[redacted] v/v）で酸処理したヒト K_2-EDTA 血漿中の HES 濃度を測定した。内標準物質として[redacted]を用いた。

HES の検量線の範囲は 50.0～10000 ng/mL であった。精度及び真度のバリデーションのため、3 濃度（150.0、4000、及び 8000 ng/mL）の QC 試料を調製した。希釈倍率を 5 倍にしたときの希釈の妥当性は、40000ng/mL までの濃度でバリデートされた。バリデーション結果を付録表 16 に示す。

タンパク質沈殿で抽出した試料を LC-MS/MS で分析した。抽出した試料は、[redacted]%酢酸／水（pH[redacted]）とメタノール／イソプロピルアルコール（[redacted] v/v）の移動相を濃度勾配法制御し、流速[redacted] mL/min で、[redacted] カラム（長さ[redacted] mm、内径[redacted] mm、粒子径[redacted]μm）を用いて分析した。カラム温度は[redacted]C とした。[redacted]イオン化モードに設定した[redacted]質量分析計を用いてエレクトロスプレー法で分析対象物質を検出した。

- [redacted]及び[redacted] XBL[redacted]126 試験

バリデートされた分析法（[redacted] 及び[redacted]［XBL[redacted]126 試験］）を用いて K_2-EDTA 血漿中の HES 濃度を測定した。この分析法では当初、内標準物質として類縁体の[redacted]を使用していたが、その後、安定放射性同位体である d[redacted]-HES に変更した。

検量線の範囲は 50.0～10000 ng/mL であり、3 濃度（150.0、4000、8000 ng/mL）の QC 試料を調製した。希釈倍率を 20 倍にしたときの希釈の妥当性は 40000 ng/mL までの濃度でバリデートされた（XBL15126 試験）。バリデーション結果を付録表 17 に示す。

固相抽出法で抽出した試料を LC-MS/MS で分析した。抽出した試料は、[redacted]%酢酸／水（pH[redacted]）及びメタノール／イソプロピルアルコール（[redacted] v/v）の移動相を濃度勾配制御し、流速[redacted] mL/min で、[redacted] カラム（長さ[redacted] mm、内径[redacted] mm、粒子径[redacted] μm）で分析した。カラム温度は[redacted]°C とした。[redacted]イオン化モードに設定した[redacted]質量分析計を用いてエレクトロスプレー法で分析対象物質を検出した。

<u>尿中 HES の測定</u>

- [redacted] XBL[redacted]044 試験

バリデートされた分析法（[redacted]［XBL[redacted]044 試験］）を用いてヒト尿中 HES 濃度を測定した。内標準物質として d[redacted]-HES を用いた。

固相抽出法で抽出した試料を LC-MS/MS で分析した。抽出した試料は、[redacted]%酢酸／水（pH[redacted]）及びメタノール／イソプロピルアルコール（[redacted] v/v）の移動相を濃度勾配制御し、流速[redacted] mL/min で、[redacted] カラム（長さ[redacted]mm、内径[redacted] mm、粒子径[redacted] μm）で分析した。カラム温度は[redacted]°C とした。[redacted]イオン化モードで[redacted]質量分析計を用いてエレクトロスプレー法で分析対象物質を検出した。

MMF の検量線の範囲は、50.0～10000 ng/mL（0 を除く 8 段階）であった。QC 試料は 3 濃度（150.0、4000、8000 ng/mL）で調製した。希釈倍率を 20 倍にしたときの希釈の妥当性は、40000 ng/mL までの濃度でバリデートされた。バリデーション結果を付録表 18 に示す。

1.4.1.4 他の化合物の分析法

血漿中ジゴキシンの測定

- [redacted] XBL[redacted]049 試験

バリデートされた分析法（[redacted]［XBL[redacted]049 試験］）を用いてヒト K_2-EDTA 血漿中のジゴキシン濃度を測定した。内標準物質としてジゴキシン-d[redacted]を使用した。

ジゴキシンの検量線の範囲は 10.0～5000 pg/mL であった。バリデーション結果を付録表 19 に示す。

固相抽出法で抽出した試料を LC-MS/MS で分析した。抽出した試料は、[redacted]%ギ酸／水（pH[redacted]）（[redacted]）及びアセトニトリル／メタノール（[redacted]）の移動相を濃度勾配制御し、流速[redacted] mL/min で、[redacted]カラム（[redacted]cm× [redacted] mm、粒子径 [redacted] μm）で分析した。カラム温度は[redacted]とした。[redacted]イオン化モードに設定した[redacted]質量分析計を用いて分析した。

血漿中モキシフロキサシンの測定

- [redacted] XBL[redacted]051 試験

ヒト血漿中モキシフロキサシン濃度の測定には、バリデートされた分析法（[redacted]［XBL[redacted]051 試験］）を用いた。

本分析法では、エチレンジアミン四酢酸三カリウム（K_3-EDTA）血漿を用いた。内標準物質として[redacted]を用いた。また、ヒト K_2-EDTA 血漿を用いた分析法のパーシャルバリデーションも実施した。

この分析法の検量線の範囲は、20.0～4000 ng/mL であった。バリデーション結果を付録表 20 に示す。

タンパク質沈殿法で抽出した試料を LC-MS/MS で分析した。抽出した試料は、[redacted]%ギ酸／水及びメタノールの移動相を濃度勾配制御し、流速[redacted] mL/min で[redacted]カラム（長さ [redacted]mm、内径 [redacted] mm、粒子径 [redacted] μm）を用いて分析した。カラム温度は常温とした。[redacted]イオン化モードに設定した[redacted]質量分析計を用いてエレクトロスプレー法で分析対象物質を検出した。

1.4.2 臨床試験での総放射能

第 I 相臨床試験（A105 試験）では、被験者に ^{14}C で標識した DRF（^{14}C-DRF）を非標識 DRF と共に投与した。なお、[^{14}C]-DRF [redacted]（[redacted]部分）が ^{14}C で標識されている。

全血、血漿、尿、糞便を採取し、総放射能を測定した。これらの試料の分析の詳細は、[redacted]の分析報告書（A105 RPT03958 試験）に記載されており、以下に要約する。

被験者及び採取時点別に糞便を等量から 2 倍量のイソプロピルアルコール／水（[redacted]）でホモジナイズした。ホモジネートを 3 つに分け、[redacted] Biological Sample Oxidizer で燃焼させ、その後液体シンチレーションカウンター（LSC）で分析した。糞便、ホモジネート及び 3 つに分けた検体を秤量して記録した。

尿検体を解凍し、ボルテックスで混合した。風袋秤量済みのシンチレーションバイアルに 2 つに分けた検体を入れて秤量して記録した。検体はシンチレーションカクテルと混合し、LSC で直接分析した。総尿重量及び総尿量の情報は、治験実施施設から得た。

血液検体を解凍し、ボルテックスで混合した。2 つに分けた検体を風袋秤量済み燃焼ボートに入れて秤量して記録した。これらの検体を [redacted]Biological Sample Oxidizer で燃焼させ、LSC で分析した。

血漿検体を解凍し、ボルテックスで混合した。風袋秤量済みのシンチレーションバイアルに 2 つに分けた検体を入れて秤量して記録した。これらの検体をシンチレーションカクテルと混合し、LSC で直接分析した。

すべての放射能測定は LSC で行った。計数時間は、すべての検体で 5 分、又は 2 シグマ誤差が 2%以下になるまで（いずれか早い方）とした。対照検体からバックグラウンドを差し引いた。LSC は、機器自体のバックグラウンド（カクテルのカウントを含む）を自動的に差し引くようにプログラムした。

2 個々の試験結果の要約

生物薬剤学試験の要約を本項に記載する。これらの臨床試験は、医薬品規制調和国際会議の臨床試験の実施に関する基準及び各国の法令に準拠して実施された。

本項では DRF とは、特に明記しない限り、市販予定製剤を指す。DRF 濃度は一般的に検出されず、RDC-8439 はヒトでの DRF 関連の全身曝露量の 1%未満であることが判明したことから（2.7.2 項、付録表 35）、本項ではこれら 2 つの化合物に関する結果は考察しない。これらの化合物に関する考察は各試験の CSR を参照のこと。

2.1 異なる用量で DRF を評価する初期試験

2.1.1 001 試験：健康成人被験者に DRF を単回経口投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価する第 I 相臨床試験

001 試験は、健康成人被験者を対象に DRF の安全性、忍容性、及び PK を評価することを目的とした第 I 相、単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。試験は 3 パート（パート 1、2、及び 3）で構成された。被験者は治験薬の投与 10 時間以上前から一晩及び投与後 4 時間まで絶食とし、空腹時に DRF を投与された。

2.1.1.1 パート 1

パート 1 は、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、逐次、単回投与による用量漸増デザインとした。被験者は、DRF（DR 製剤）又はプラセボを 49、105、210、420、630、840、及び 980 mg の用量順に投与する群にランダムに割り付けられた。パート 1 の結果を 2.7.2.2.2.1 項に示す。

2.1.1.2 パート 2

<u>デザイン</u>

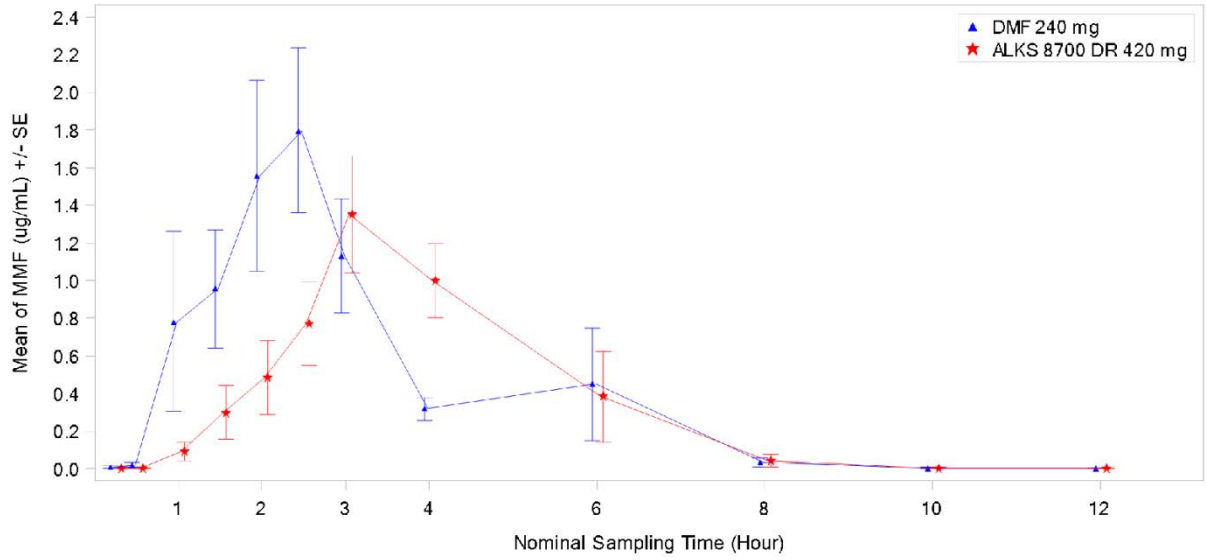
パート 2 は、DRF 及び DMF を投与するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、2 剤、2 期クロスオーバー試験であった。被験者は、2 つの実薬投与群（DRF の DR 製剤 420 mg 群及び DMF 240 mg 群、休薬期間は 7 日間）又はプラセボ群にランダムに割り付けられた。パート 2 の目的は、DRF 及び DMF 投与後の MMF の PK を比較することであった。

計 16 例の被験者はパート 2 にランダムに割り付けられ、12 例に実薬（6 例に DRF 420 mg、続いて DMF 240 mg、6 例に DMF 240 mg、続いて DRF 420 mg）、4 例にプラセボが投与された。16 例全例が試験を完了した。

<u>結果</u>

DRF 420 mg 及び DMF 240 mg を単回経口投与したときの MMF の平均（± 標準誤差［SE］）血漿中濃度推移を図 3 に示す。

図 3　　MMF の血漿中濃度推移（平均値 ± SE ）（パート 2、PK 解析対象集団、001 試験）



Note: Values < LLOQ have been set to zero in the calculation of the summary statistics.
Source: Plotted from data contained in individual study listings, 001 試験 CSR、Listing 16.2.6.1B

MMF の主な PK パラメータの要約を付録表 21 に示す。吸収ラグタイム（t_{lag}）の中央値は、DMF 投与後（0.50 時間）と比較して DRF 投与後（1.50 時間）で長かった。DMF 及び DRF 投与後の MMF の相対的 BA を評価したところ、AUC_{last} 及び C_{max} の幾何平均値の比（GMR ；DRF/DMF）はそれぞれ 0.89 及び 0.69 であった（表 4）。

表 4　　DRF 及び DMF を投与したときの MMF の PK パラメータに基づく相対的 BA（PK 解析対象集団、001 試験）

Parameter	Geometric Means (SE) n		GMR	90% CI
	DRF 420 mg (N=12)	DMF 240 mg (N=12)		
AUC_{last} (µg·h/mL)	3.97 (0.10) 12	4.48 (0.10) 12	0.89	0.74, 1.06
AUC_{∞} (µg·h/mL)	3.85 (0.19) 5	4.74 (0.13) 8	0.81	0.56, 1.18
C_{max} (µg/mL)	1.93 (0.13) 12	2.79 (0.13) 12	0.69	0.54, 0.89

Source: 001 試験 CSR、Table 15

結論

DMF 240 mg 投与と比較して、DRF 420 mg 投与後の MMF の AUC は 11%、C_{max} は 31%低かった。

2.1.1.3 パート 3

デザイン

パート 3 は、3 種類の DRF ER 製剤（ER 1、ER 2、及び ER 3）840 mg 及び DMF 240 mg を投与するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与のデザインとした。実薬投与のシークエンスは 4 剤 4 期投与のクロスオーバーデザインとした。シークエンスごとに、3 種類の DRF ER 製剤（ER 1：即放性、ER 2：中程度の放出性、ER 3：徐放性）840 mg 及び DMF 240 mg を各 1 回、7 日間の休薬期間を空けて投与した。

計 32 例の被験者は各シークエンスにランダムに割り付けられ、18 例に DRF ER 840 mg、6 例に DMF、8 例にプラセボが投与された。実薬を投与された 24 例全例が試験を完了した。

結果

4 製剤の平均濃度推移では、DMF 製剤と比較して DRF 製剤で MMF 吸収の遅延がみられた。血漿中 MMF の主な PK パラメータの要約を付録表 21 に示す。DMF を投与した場合には MMF 濃度がピークに達した後は急速に低下したが、DRF の 3 種類の ER 製剤では緩やかに低下した。MMF の血漿中濃度は、ER 1 では投与後 36 時間まで、ER 2 では投与後 24 時間まで、ER 3 では投与後 48 時間まで検出された。3 種類の ER 製剤で MMF の t_{lag} の中央値は、0.50～1.50 時間であった。MMF の平均 C_{max} は ER 1 で最も高く（1.40 µg/mL）、ER 3 では 0.239 µg/mL に低下した。MMF の総曝露量でも同様の結果が得られ、薬物放出速度の低下に伴い AUC が低下した。

MMF の $t_{1/2}$ の中央値は DMF 投与後（0.632 時間）と比較して DRF の ER 製剤投与後（1.591～2.789 時間）で長かった。本試験のパート 2 で得られた DRF 420 mg の平均曝露量と比較した相対的 BA は、ER 1、ER 2、及び ER 3 でそれぞれ 58.0%、39.1%、及び 12.5%であり（001 試験 CSR、Section 11.3.1.2）、曝露量は放出速度と相関していた（すなわち、速放性の ER1、中程度の放出性の ER 2、徐放性の ER 3 の順で高かった）。

結論

MMF の BA は、420 mg の DRF の DR 製剤投与後と比較して DRF の ER 製剤で相対的に低かった。これらの知見に基づき、以降の臨床試験では DRF の DR 製剤を選択した。

2.1.2 A102 試験：健康成人被験者に DRF を単回経口投与したときの食事の影響、及び DRF を反復経口投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価する第 I 相臨床試験

A102 試験は健康成人被験者に DRF を投与する第 I 相、単施設、ランダム化、二重盲検、プラ

セボ対照試験であった。本試験はパート A 及びパート B の 2 つのパートで構成された。

2.1.2.1 パート A

試験デザイン

パート A は、ランダム化、釣り合い型、2 条件（食後及び空腹時）クロスオーバーデザインであった。パート A の目的は、高脂肪高カロリー食後又は空腹時に DRF を投与したときの MMF の PK を比較することであった。

被験者はシークエンス 1 又は 2 に 1：1 の比でランダムに割り付けられた:

- シークエンス 1
  投与 1：DRF DR 製剤 420 mg（高脂肪高カロリー食）
  投与 2：DRF DR 製剤 420 mg（空腹時）
- シークエンス 2
  投与 1：DRF DR 製剤 420 mg（空腹時)
  投与 2：DRF DR 製剤 420 mg（高脂肪高カロリー食)

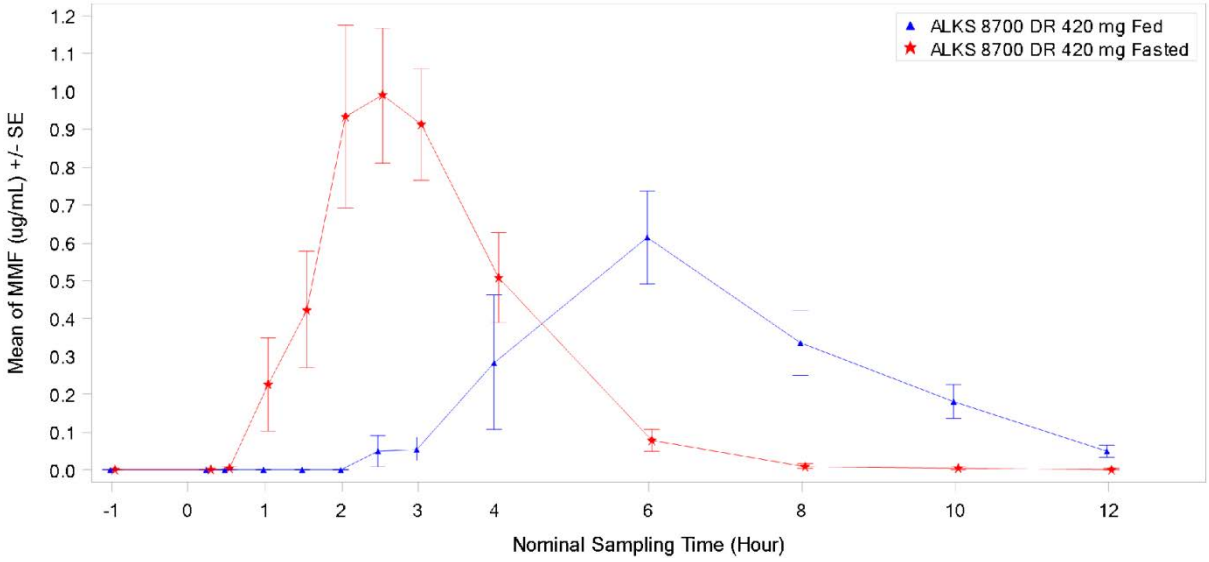
食後投与では、被験者は一晩（10 時間）絶食し、治験薬投与の 30 分前に高脂肪（食事の総カロリー量の約 50%）かつ高カロリー（約 900～1000 キロカロリー）の朝食を摂取した。空腹時投与では、被験者は治験薬投与の 10 時間以上前から一晩絶食した。

計 16 例の被験者が、食後→空腹時（8 例）又は空腹時→食後（8 例）のいずれかの条件で DRF を投与する群にランダムに割り付けられ、全員が試験を完了した。

結果

MMF の平均（± SE）血漿中濃度の推移を図 4 に示す。高脂肪高カロリー食後に DRF を投与したときの MMF の吸収は、空腹時と比較して遅延し、t_{lag} が長くなった。空腹時及び高脂肪高カロリー食後に DRF を投与したときの血漿中 MMF 濃度は、それぞれ投与後 1.5～4.2 時間（中央値 2.5 時間）及び 2.5～10 時間（中央値 7.03 時間）に最高値に達した後、急速に低下した。血漿中 MMF 濃度の平均値の推移では明らかではなかったが、食後に DRF を投与すると、被験者ごとの血漿中濃度プロファイルに複数のピークが認められた。

図 4　　MMF の血漿中濃度推移（平均値 ± SE）（パート A、PK 解析対象集団、A102 試験）



Note: Values < LLOQ have been set to zero in the calculation of the summary statistics.
Source: Plotted from data contained in individual study listings, A102 試験 CSR、Listing 16.2.6.1A

MMF の主な PK パラメータの要約を付録表 21 に示す。また、空腹時に対する高脂肪高カロリー食後に DRF を投与した場合の MMF の相対的 BA を評価したところ、GMR（食後／空腹時）は、AUC_{last} で 0.89 及び C_{max} で 0.56 であり、それぞれ 11%及び 44%低下した。（表 5）。

表 5　　空腹時及び高脂肪高カロリー食摂食後に DMF を投与したときの MMF の PK パラメータに基づく相対的 BA（PK 解析対象集団、A102 試験）

Parameter[a]	Geometric Means (SE) n		GMR	90% CI
	DRF 420 mg Fed (N = 16)	DRF 420 mg Fasted (N = 16)		
C_{max} (µg/mL)	0.80 (0.15) 16	1.43 (0.15) 16	0.56	0.39, 0.79
AUC_{last} (µg·h/mL)	2.50 (0.10) 16	2.81 (0.10) 16	0.89	0.69, 1.15
AUC_{∞} (µg·h/mL)	NC 1	3.09 (0.09) 12	NC	NC

[a] Based on an analysis of variance model including treatment sequence, treatment group, and period as fixed factors, and participant
Note: The SE displayed is in logarithmic scale.
Source: A102 試験 CSR、Table 12

主要な不活性代謝物である HES の血漿中濃度も評価した。血漿中 HES の主な血漿中 PK パラ

メータの要約を付録表 21 に示す。

MMF と同様に、DRF を投与したときの HES の血漿中濃度推移による t_{lag} は、空腹時（0.25 時間）と比較して高脂肪高カロリー食後（2.0 時間）で長かった。HES の血漿中濃度は空腹時投与では投与後 2.0～10.2 時間、食後投与では投与後 6.0～12 時間でピークに達した後は緩やかに低下した。本試験の採血時間では、HES の半減期を適切に評価できなかった。空腹時と比較して高脂肪高カロリー食後に DRF を投与したときの HES の AUC_{last} 及び C_{max} は、42%及び 15%低下した。

結論

高脂肪高カロリー食後に DRF 420 mg を投与したとき、空腹時投与と比較して MMF の AUC_{last} は 11%、C_{max} は 44%低下した。

2.1.2.2 パート B

パート B では、DRF を 5 日間反復漸増投与したときの PK を評価した。パート B の結果は 2.7.2.2.3.1 項に示す。

2.2 アルコールの影響を評価する試験

DRF の市販予定製剤は、DR のミニタブレットを HPMC カプセル（1.3 項）に充填したものである。腸溶性ポリマーコーティングは、胃内の酸性条件から本剤を保護するように設計されている。腸溶性ポリマーは機能性の被覆であるが、酢酸が（pH の変化により）その被覆に影響を与えた場合、ポリマーの溶解速度とその後の薬物の放出速度が変化し、過量溶出を引き起こす可能性がある。したがって、DRF の PK にアルコールの同時摂取の影響があるかを明らかにするための臨床試験を実施した。本試験の結果を以下に述べる。

2.2.1 A106 試験：健康被験者を対象とした DRF の PK に及ぼすアルコールの同時摂取の影響を評価する第 I 相臨床試験

2.2.1.1 試験デザイン

A106 試験は、健康成人被験者を対象とした第 I 相、単施設、非盲検、ランダム化、3 期、6 シークエンス、クロスオーバー試験である。

投与開始前に被験者は治験実施施設に入所し、3 日間（Day −14～−2 の間の任意の期間）のアルコール耐性検査を受けた。被験者は、一晩絶食（10 時間以上）後に 40% v/v エタノール溶液（ウォッカ）240 mL（8 液量オンス）を 10 分間にわたって摂取しても有害な作用が表れなかった場合、検査に合格とした。

耐性検査後に適格とされた被験者は、Day −1（初回投与前日）に治験実施施設に入所し、蒸留水、5% v/v エタノール／蒸留水溶液、及び 40% v/v エタノール溶液を摂取する 6 つのシークエンス（各 5 例）のいずれかに 1：1：1：1：1：1 の比率でランダムに割り付けられた。

Day 1、8、及び 15（投与期 1、2、及び 3 に相当）に、DRF 462 mg（231 mg を 2 カプセル）を

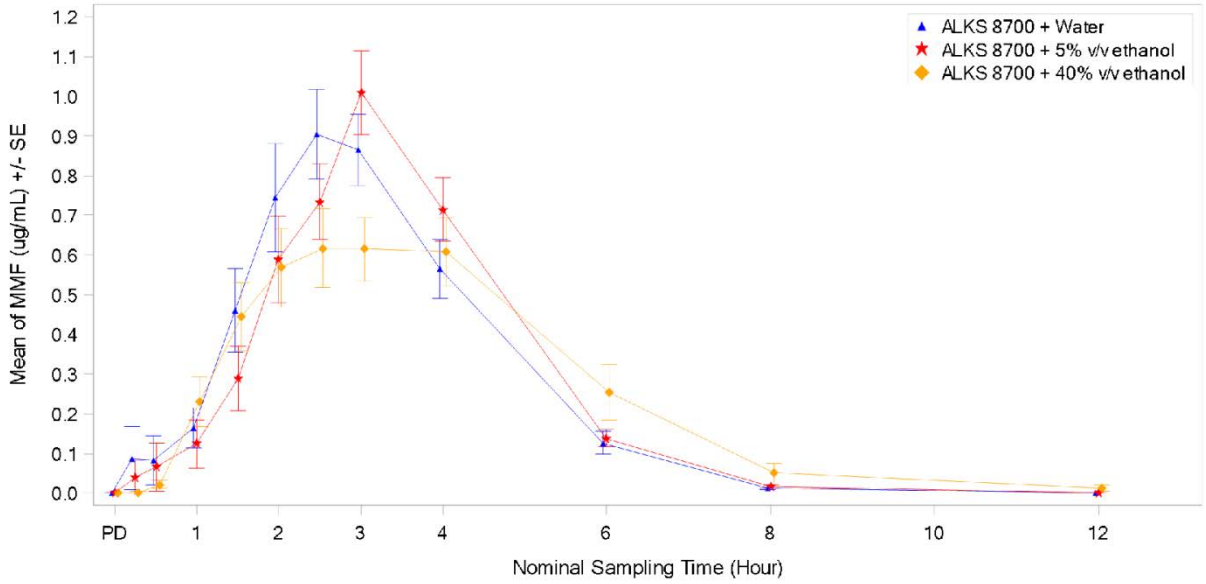
割り付けられたシークエンスに従い、各投与期の朝のほぼ同時刻に蒸留水、5% v/v エタノール蒸留水又は 40% v/v エタノール溶液のいずれか 240 mL（8 液量オンス）とともに、単回経口投与した。被験者は、投与の 10 時間以上前から投与後 4 時間まで絶食することとした。水の摂取は投与 1 時間前から投与後 4 時間まで制限した。

計 42 例が本試験に組み入れられた。このうち 35 例がアルコール耐性検査に合格し、31 例が治験薬を 1 回以上投与され（PK 解析対象集団）、30 例が試験を完了した。

2.2.1.2 結果

アルコール（5%又は 40% v/v エタノール）の非存在下及び存在下での MMF の平均（± SE）血漿中濃度の推移を図 5 に示す。

図 5 MMF の血漿中濃度推移（平均値 ± SE ）（PK 解析対象集団、A106 試験）



Source: A106 試験 CSR、Listing 16.2.5.2.1

DRF 462 mg をアルコール非存在下又は 5% v/v エタノール存在下で投与した場合の平均血漿中 MMF 濃度推移は同様であった。これらと比較して、40% v/v エタノール存在下の血漿中 MMF の平均ピーク濃度はやや低く、より緩やかに低下した（図 5）。

アルコール非存在下に対する 5%及び 40% v/v エタノール存在下での C_{max} の GMR は、それぞれ 0.911 及び 0.787 であり（表 6）、MMF の C_{max} はそれぞれ 9%及び 21%低かった。AUC_{last} 及び AUC_{∞} では、GMR はいずれも 1 付近であり、90%信頼区間（CI）に 1 が含まれていたことから、AUC はアルコールの存在下で変化しないことが示された。

表 6　　PK パラメータの比較（PK 解析対象集団、A106 試験）

Parameter	GMR (90% CI)
DRF + 5% v/v Ethanol (N = 31) vs. DRF + Water (N = 30)	
C_{max} (µg/mL)	0.911 (0.77, 1.07)
AUC_{last} (µg·h/mL)	1.01 (0.92, 1.11)
AUC_{∞} (µg·h/mL)	1.04 (0.87, 1.24)
DRF + 40% v/v Ethanol (N = 30) vs. DRF + Water (N = 30)	
C_{max} (µg/mL)	0.787 (0.67, 0.93)
AUC_{last} (µg·h/mL)	0.981 (0.89, 1.08)
AUC_{∞} (µg·h/mL)	0.933 (0.78, 1.11)

Source: A106 試験 CSR、Table 12

本試験では、主な不活性代謝物 HES の血漿中濃度も評価した。血漿中 HES の主な PK パラメータの要約を付録表 21 に示す。5% v/v エタノールの存在下で DRF を投与したときの HES の AUC_{∞}、AUC_{last}、及び C_{max} は、アルコール非存在下の場合と同程度であった。これらの PK パラメータは、いずれも 40% v/v エタノール存在下ではわずかに増加した（A106 試験 CSR、Table 10）。

2.2.1.3　　結論

DRF 462 mg を 5%又は 40% v/v エタノールの存在下で投与したとき、MMF の平均 C_{max} はそれぞれ 9%及び 21%低下した。AUC は 5%又は 40% v/v エタノール存在下では変化しなかった。

2.3　　DRF 462 mg 及び DMF 240 mg を空腹時及び食後投与したときの比較

001 試験の結果から、DRF を 420 から 462 mg へ増量することにより、MMF の曝露量が DMF 240 mg の投与後と同程度になることが示唆されたため、A103 試験及びその後のすべての試験では DRF 462 mg の用量を選択した。

2.3.1　　A103 試験：健康被験者を対象に DRF 及び DMF を単回経口投与したときの MMF の相対的バイオアベイラビリティを評価する第 I 相臨床試験

2.3.1.1　　試験デザイン

A103 試験は、標準的な 2 シークエンス、2 剤クロスオーバーデザインで DRF 及び DMF を空腹時投与したときの PK 及び安全性を評価する単施設、ランダム化、二重盲検試験であった。被験者は、空腹時に DRF（462 mg）又は DMF（240 mg）のいずれかが単回投与された。計 35 例の被験者が各シークエンスにランダムに割り付けられ、シークエンス 1（18 例）では DRF 462 mg、続いて DMF 240 mg を、シークエンス 2（17 例）では DMF 240 mg、続いて DRF 462 mg が投与された。35 例全例が試験を完了し、PK 解析対象集団に含まれた。

2.3.1.2 結果

DRF及びDMFを投与したときのMMFの平均濃度推移は類似していた。血漿中MMFの主なPKパラメータの要約を表 7に示す。DRF又はDMFを投与したときのt_{lag}はいずれも1時間であり、吸収の遅延が認められた。C_{max}の平均値はそれぞれ1.70及び1.83 µg/mLであり、t_{max}の中央値はそれぞれ2.50及び3.00時間であった（表 7）。AUC_{last}の平均値は3.52及び3.30 µg·h/mLであり、AUC_{∞}の平均値はそれぞれ3.81及び3.67 µg·h/mLであった。血漿中MMFの$t_{1/2}$の中央値は、それぞれ0.746時間及び0.679時間であった。

表 7　　投与群ごとの MMF の PK パラメータの要約（PK 解析対象集団、A103 試験）

Parameter	Treatment Group[a]	
	DRF 462 mg (N = 35)	DMF 240 mg (N = 35)
C_{max} (μg/mL)		
Mean (SD)	1.70 (0.699)	1.83 (0.760)
CV (%)	41.2	41.5
Median (min-max)	1.61 (0.673-3.63)	1.84 (0.573-3.91)
Geometric Mean	1.56	1.67
t_{max} (h)		
Median (min-max)	2.50 (1.5-6.0)	3.00 (1.5-6.0)
t_{lag} (h)		
Median (min-max)	1.00 (0.5-3.0)	1.00 (0.3-3.0)
AUC_{∞} (μg·h/mL)		
Mean (SD)	3.81 (1.16)	3.67 (1.13)
CV (%)	30.5	30.7
Median (min-max)	3.74 (2.14-6.36)	3.22 (2.42-6.45)
Geometric Mean	3.64	3.53
AUC_{last} (μg·h/mL)		
Mean (SD)	3.52 (1.09)	3.30 (1.09)
CV (%)	30.9	33.1
Median (min-max)	3.37 (2.11-6.32)	2.96 (1.77-6.35)
Geometric Mean	3.37	3.14
$t_{½}$ (h)		
Mean (SD)	0.755 (0.201)	1.28 (1.85)
CV (%)	26.6	144
Median (min-max)	0.746 (0.505-1.35)	0.679 (0.437-7.576)
Geometric Mean	0.733	0.860
CL/F (L/h)		
Mean (SD)	67.7 (21.1)	63.0 (15.7)
CV (%)	31.2	25.0
Median (min-max)	63.0 (37.0-110)	66.8 (33.3-88.8)
Geometric Mean	64.6	60.9
V_z/F (L)		
Mean (SD)	74.8 (33.1)	121 (185)
CV (%)	44.2	152
Median (min-max)	71.5 (34.9-145)	60.2 (33.0-747)

[a] n = 35 for all parameters except for AUC_{∞}, $t_{1/2}$, CL/F, and V_z/F, where n = 22 for DRF and n = 14 for DMF.
Source: A103 試験 CSR、Table 5

AUC_{last}、AUC_{∞}、及び C_{max} の共分散分析（ANCOVA）を行い、DMF 240 mg に対する DRF 462 mg の MMF の BA を比較したところ、いずれの PK パラメータも GMR は約 1 であり、90% CI は BE の評価基準である 0.8 から 1.25 の範囲内であった（表 8）。

表 8　462 mg DRF（被験薬）と 240 mg DMF（対照薬）を単回経口投与したときの血漿中 MMF の PK パラメータに基づく相対的 BA（空腹時、PK 解析対象集団、103 試験）

PK Parameter[a]	Geometric Means (SE) n		GMR	90% CI
	DRF 462 mg (N = 35)	DMF 240 mg (N = 35)		
AUC_{last} (µg·h/mL)	3.38 (0.05) 35	3.14 (0.05) 35	1.08	1.00, 1.16
AUC_{∞} (µg·h/mL)	3.57 (0.06) 22	3.56 (0.07) 14	1.00	0.88, 1.14
C_{max} (µg/mL)	1.57 (0.07) 35	1.67 (0.07) 35	0.94	0.82, 1.07

Note: The SE displayed is in logarithmic scale.
[a] Based on an ANOVA model, including treatment sequence, treatment group, and period as fixed factors and participant within treatment sequence as a random factor.
Source: A103 試験 CSR、Table 7

2.3.1.3　結論

DRF 462 mg 及び DMF 240 mg を空腹時投与したときの MMF の曝露量を比較したとき、C_{max} 及び AUC はいずれも BE の基準を満たした。

2.3.2　A104 試験：健康被験者を対象に DRF 及び DMF を食後に単回経口投与したときの MMF の相対的バイオアベイラビリティを評価する第 I 相臨床試験

2.3.2.1　試験デザイン

A104 試験は、単施設、ランダム化、二重盲検、釣り合い型、クロスオーバー試験であり、高脂肪高カロリー食後に DRF 462 mg（231 mg を 2 カプセル）と DMF 240 mg を投与したときの MMF の BA を比較した。

被験者は、各投与日の前夜に絶食を開始し、治験薬投与前 30 分以内に高脂肪（食事の総カロリー量の約 50%）及び高カロリー（約 900～1000 キロカロリー）の朝食を摂取した。

計 42 例が本試験の以下のシークエンスにランダムに割り付けられた。

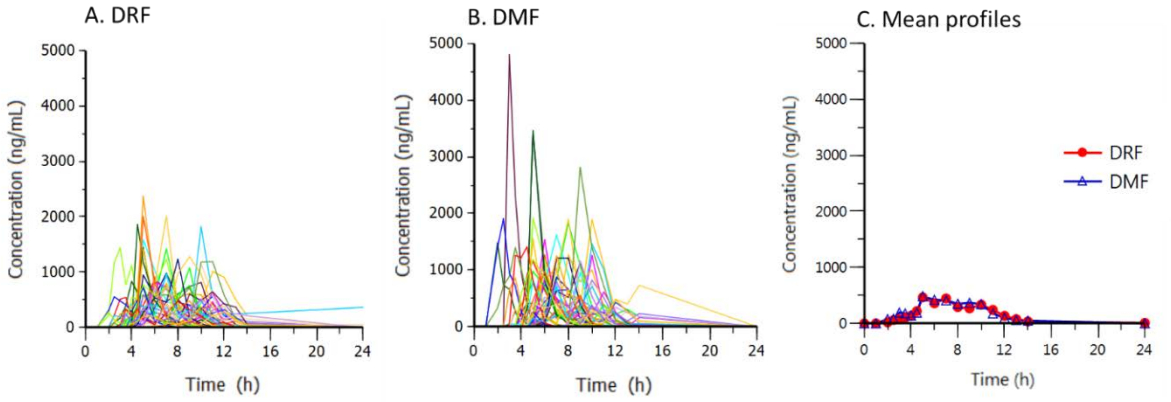
- シークエンス 1：DRF 462 mg に続いて DMF 240 mg を投与、21 例
- シークエンス 2：DMF 240 mg に続いて DRF 462 mg を投与、21 例

42 例全例が試験を完了し、PK 解析対象集団に含まれた。

2.3.2.2 結果

DRF 及び DMF 投与後の MMF の平均濃度推移は類似しており（図 6）、MMF の吸収は遅かったが、最高濃度到達後に急速に消失した。

図 6　MMF の血漿中濃度（PK 解析対象集団、A104 試験）



A: individual DRF profiles; B: individual DMF profiles; C: mean profiles
Source: Plotted from data contained in individual study listings, A104 試験 CSR、Listing 16.2.6.1

DRF 及び DMF を投与したときの平均 AUC_{last} はそれぞれ 2.80 及び 2.90 μg·h/mL、AUC_{∞}は 2.96 及び 3.16 μg·h/mL、C_{max} は 0.990 及び 1.38 μg/mL であった。高脂肪高カロリー食後に DRF と DMF を経口投与したときの MMF の t_{lag} の中央値はそれぞれ 3.5 時間及び 4.0 時間であり、空腹時（2.3.1 項）と比較して遅かった。DRF 及び DMF を投与したときの血漿中 MMF の $t_{1/2}$ の中央値は、それぞれ 0.766 及び 0.679 時間であった。血漿中の MMF の主な PK パラメータの要約を表 9 に示す。

表 9　　投与薬剤別の MMF の PK パラメータの要約（PK 解析対象集団、A104 試験）

Parameter	Treatment Group[a]	
	DRF 462 mg (N = 42)	DMF 240 mg (N = 42)
C_{max} (μg/mL)		
Mean (SD)	0.990 (0.507)	1.38 (0.878)
CV (%)	51.2	63.8
Median (min-max)	0.840 (0.377-2.37)	1.18 (0.387-4.80)
Geometric Mean	0.876	1.18
t_{max} (h)		
Median (min-max)	7.00 (3.0-12.0)	7.00 (2.0-14.0)
t_{lag} (h)		
Median (min-max)	3.50 (1.0-9.0)	4.00 (1.0-8.0)
AUC_{∞} (μg·h/mL)		
Mean (SD)	2.96 (0.621)	3.16 (0.842)
CV (%)	21.0	26.7
Median (min-max)	2.90 (1.79-4.24)	2.95 (1.84-5.05)
Geometric Mean	2.89	3.05
AUC_{last} (μg·h/mL)		
Mean (SD)	2.80 (0.830)	2.90 (0.772)
CV (%)	29.7	26.6
Median (min-max)	2.65 (1.47-5.89)	2.84 (1.62-5.04)
Geometric Mean	2.69	2.80
$t_{½}$ (h)		
Mean (SD)	0.965 (0.577)	0.927 (0.816)
CV (%)	59.8	88.0
Median (min-max)	0.766 (0.541-2.64)	0.679 (0.423-4.32)
Geometric Mean	0.859	0.766
CL/F (L/h)		
Mean (SD)	83.2 (18.1)	73.7 (20.8)
CV (%)	21.8	28.3
Median (min-max)	81.2 (55.5-132)	73.4 (42.9-118)
Geometric Mean	81.4	71.0
V_z/F (L)		
Mean (SD)	117 (76.7)	92.0 (60.7)
CV (%)	65.7	66.0
Median (min-max)	91.6 (48.6-342)	73.5 (26.2-299)
Geometric Mean	101	78.5

[a] n = 42 for all parameters except for AUC_{∞}, $t_{1/2}$, CL/F, and V_z/F, where n = 25 for DRF and n = 25 for DMF.
Source: A104 試験 CSR、Table 7

AUC_{last}、AUC_{∞}、及び C_{max} の ANCOVA を行い、DRF 462 mg 及び DMF 240 mg 投与後の MMF の相対的 BA を比較したところ、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の GMR は 1 に近く、90% CI は BE の評価基準である 0.8～1.25 の範囲内であった（表 10）。高脂肪高カロリー食後に DRF を投与したときの MMF の平均 C_{max} は、DMF と比較して 26%低かった（GMR：0.74、90% CI：0.64～0.85)。t_{max} と t_{lag} は投与群間で同程度であり、吸収速度は類似していることが示唆された。

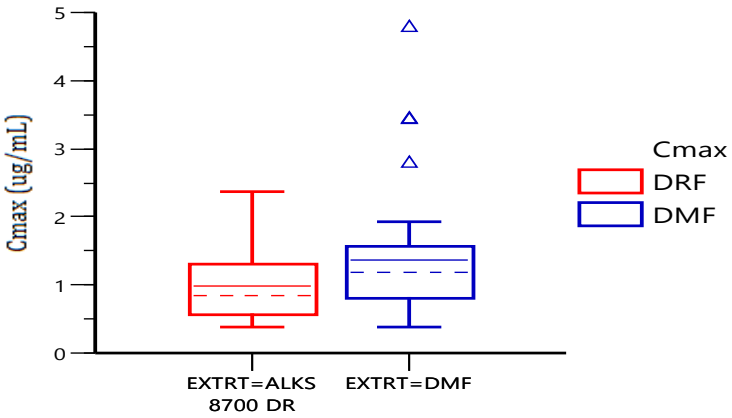
表 10　462 mg DRF（被験薬）と 240 mg DMF（標準薬）を単回経口投与したときの血漿中 MMF の PK パラメータに基づく ANCOVA の要約（食後、PK 解析対象集団、104 試験）

PK Parameter	Geometric Means (SE) n		GMR	90% CI
	DRF DR 462 mg (N = 42)	DMF 240 mg (N = 42)		
AUC_{last} (μg·h/mL)	2.69 (0.04) 42	2.80 (0.04) 42	0.96	0.89, 1.03
AUC_{∞} (μg·h/mL)	2.83 (0.05) 25	3.08 (0.05) 25	0.92	0.84, 1.01
C_{max} (μg/mL)	0.88 (0.08) 42	1.18 (0.08) 42	0.74	0.64, 0.85

Source: A104 試験 CSR、Table 9

DRF 及び DMF を投与したときの MMF の PK プロファイルは、多峰性であった（図 6）。DRF 及び DMF を投与したときの個々の MMF プロファイルでは複数のピークが様々な時点で発生し、特に t_{max} と C_{max} が PK パラメータ評価におけるばらつきの一因となった。DRF 及び DMF 投与後の MMF の C_{max} の変動係数（CV）は、それぞれ 51%及び 64%（表 9）であり、DMF 投与後でばらつきが大きかった（図 7)。DMF 投与後に対する DRF 投与後の MMF の C_{max} の GMR は 0.74 であったが、C_{max} の個別値は、DMF 投与後の C_{max} のばらつきの範囲内であった。

図 7　　高脂肪高カロリー食後の MMF の C_{max} のボックスプロット（PK 解析対象集団、A104 試験）



Note: The bottom and top of the box represent the 25th and 75th percentiles, respectively; the whiskers represent the 10th and 90th percentiles; the dashed line within the box represents the median; the solid line represents the mean. The triangles represent the values smaller than (the 25th percentiles - 1.5 IQR) or values greater than (the 75th percentile + 1.5 × IQR).
Source: Plotted from data contained in individual study listings, A104 試験 CSR、Listing 16.2.6.3

2.3.2.3　　結論

DRF 462 mg と DMF 240 mg を高脂肪高カロリー食後に投与したときの MMF の曝露量を比較したところ、AUC_{∞} と AUC_{last} はいずれも BE の基準を満たした。DRF 462 mg を投与したときの MMF の C_{max} の幾何平均は、DMF 240 mg 群と比較して 26%低かったが、両群のばらつきは比較的大きく、この差は通常のばらつきによるものと考えられた。本試験では BE を評価する十分な検出力はなかった。DRF 462 mg 群で MMF の個別の C_{max} 値の範囲は、DMF 240 mg 群の MMF の個別の C_{max} 値の範囲内であった。DRF 462 mg 群と DMF 240 mg 群の MMF の t_{max} は同程度であった。

2.3.3　　A109 試験：健康被験者を対象に様々な脂肪及びカロリー量を含有する食事摂取後に DRF 及び DMF を単回経口投与したときの MMF の相対的バイオアベイラビリティを評価する第 I 相臨床試験

2.3.3.1　　試験デザイン

A109 試験は、健康被験者を対象に、食事に含まれる脂肪及びカロリー量が DRF 又は DMF を単回投与したときの MMF の PK に及ぼす影響を、DMF を空腹時に投与したときと比較して評価する第 I 相、単施設、非盲検、ランダム化、4 期、4 シークエンス、クロスオーバー試験であった。被験者は以下の 4 通りのシークエンスに 1：1：1：1 の比にランダム化された。

- A 群：DMF 240 mg を 10 時間以上絶食後に投与

- B 群：DMF240 mg を高脂肪高カロリー食（972 kcal、脂肪 52.8%）後に投与
- C 群：DRF462 mg を低脂肪低カロリー食（406 kcal、脂肪 27.3%）後に投与
- D 群：DRF462 mg を中脂肪中カロリー食（698 kcal）脂肪 38.0%）後に投与

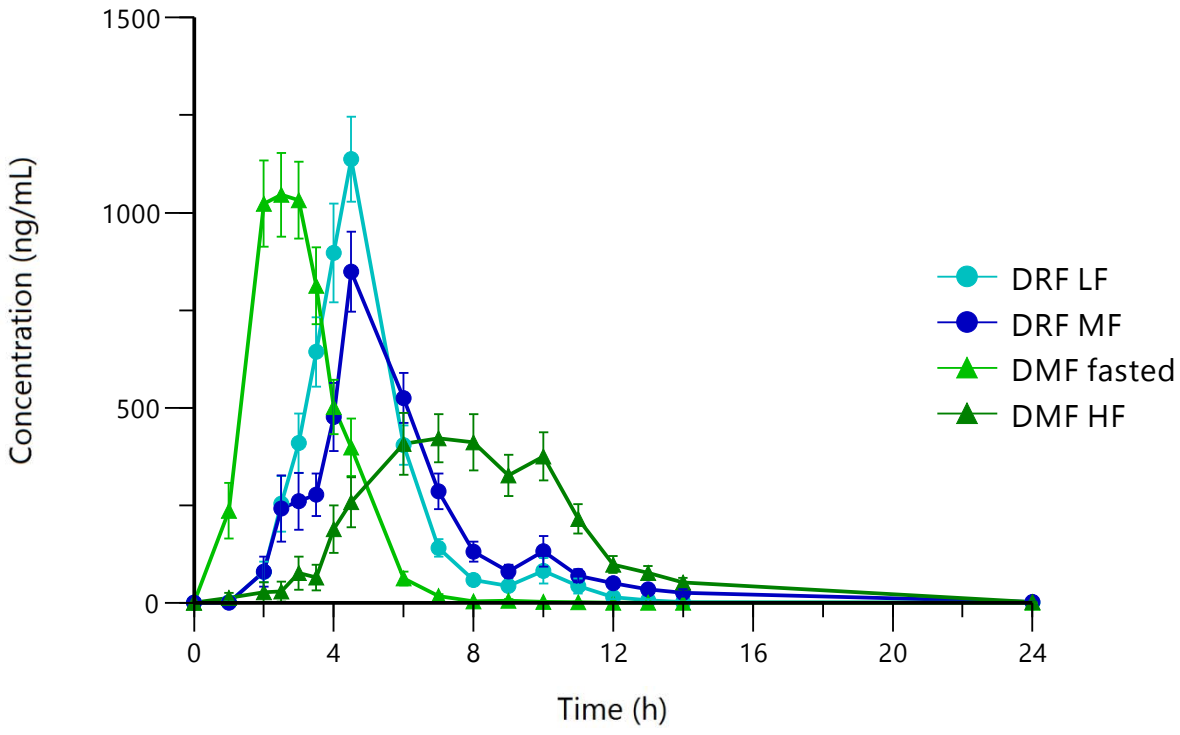
組み入れられた 48 例全例が 4 つのシークエンスのうち 1 つで治験薬の投与を受けた。このうち 46 例（95.8%）が試験を完了し、2 例（4.2%）が早期に試験中止（有害事象、家族事情、各 1 例）となった。

一部の検体（1%未満）は、安定化のために 1%ギ酸を使うところ、誤って 10%ギ酸を使用された。しかし、これらの検体を含めた場合と除外した場合で PK 解析を行ったところ、PK パラメータの差は無視できる程度であったため、これらの検体も含めた解析結果を以下に示す（これらの解析結果の表は、A109 試験 CSR の Section 14 に示す）。

2.3.3.2 結果

DRF の単回経口投与後の MMF の平均（± SE）血漿中濃度推移を図 8 に示す。食後に投与したときの血漿中 MMF の吸収は遅延し、t_{lag} は高脂肪高カロリー食後に投与したときに最も長くなった。MMF は、最高濃度に達した後に急速に低下した。食後に投与したときの MMF の個々の PK プロファイルは多峰性であり、被験者間で t_{max} のばらつきがみられた。これは DRF 及び DMF 群の両方で観察された。血漿中 MMF の主な PK パラメータの要約を付録表 21 に示す。

図 8 MMF の血漿中濃度の推移（平均値 ± SE ）（PK 解析対象集団、A109 試験）



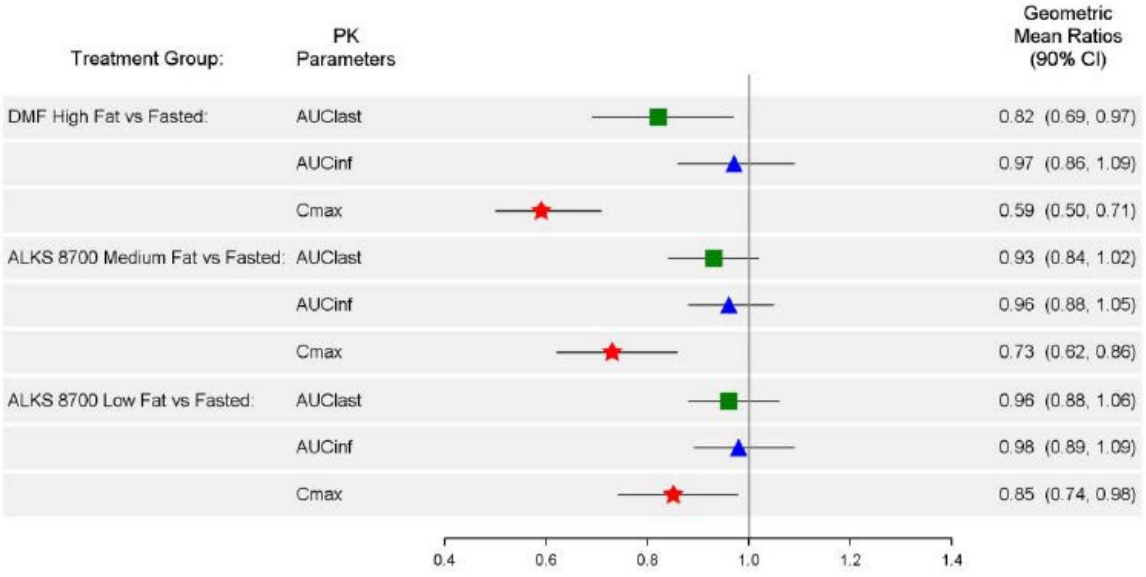
Source: Plotted from data contained in individual study listings, A109 試験 CSR、Listing 16.2.6.1

DMF を空腹時及び食後（高脂肪高カロリー食）に経口投与したときの MMF の t_{lag} の中央値は、それぞれ 0 時間及び 4.0 時間であった（A109 試験）。平均 C_{max} はそれぞれ 1.75 及び 1.12 μg/mL であり、t_{max} の中央値は 2.50 時間及び 7.0 時間であった。平均 AUC_{last} は、空腹時及び高脂肪高カロリー食後条件下でそれぞれ 3.05 及び 2.78 μg·h/mL であった。血漿中の MMF の平均 $t_{1/2}$ は、空腹時及び高脂肪高カロリー食後でそれぞれ 0.55 時間（n = 43）及び 0.65 時間（n = 23）であった。平均 AUC_{∞}は、空腹時及び高脂肪高カロリー食後でそれぞれ 3.06 μg·h/mL（n = 43）及び 3.05 μg·h/mL（n = 23）であった。

DRF を投与したときの MMF の吸収は、空腹時と比較して、低脂肪低カロリー食及び中脂肪中カロリー食後に遅延した（t_{lag} の中央値：2.5 時間）。それぞれの平均 C_{max} は 1.53 及び 1.33 μg/mL で、t_{max} の中央値はいずれも 4.5 時間であった。平均 AUC_{last} は、低脂肪低カロリー食又は中脂肪中カロリー食後の DRF 投与でそれぞれ 2.96 及び 2.83 μg·h/mL であった。血漿中の MMF の平均 $t_{1/2}$ は、低脂肪低カロリー食及び中脂肪中カロリー食後の DRF 投与でそれぞれ 0.76 時間及び 0.75 時間、平均 AUC_{∞}は 3.10 及び 2.94 μg·h/mL であった。

空腹時の DMF 投与後の MMF 曝露量に対する各投与群間の相対的 BA の評価が完了し、そのデータのフォレストプロットを図 9 に示す。

図 9　　食後及び空腹時に DMR 及び DMF を投与したときの MMF の GMR のフォレストプロット（PK 解析対象集団、A109 試験）



Source: A109 試験 CSR、Figure 8

MMF の吸収の遅延は、摂取した食事の脂肪とカロリー量に相関しており、脂肪とカロリー量が高い食事により MMF の吸収が遅延することが確認された（図 8）。MMF の吸収の遅延に起因して、中脂肪中カロリー食及び低脂肪低カロリー食後に DRF を投与したときの C_{max} の低下率（それぞれ 27%及び 15%）と比較して、高脂肪高カロリー食後に DMF を投与したときの C_{max} の低下

率（41%）は大きかった（図 9）。一方、AUC_{last} に対する食事の影響は小さく、食後に投与したときの AUC_{last} の低下の程度は、高脂肪高カロリー食後に DMF 投与、中脂肪中カロリー食後に DRF 投与及び低脂肪低カロリー食後に DRF 投与したときでそれぞれ 18%、7%、及び 4%であった。空腹時投与に対する食後に DRF を投与したときの AUC_{last} の GMR は 1 をわずかに下回ったが、90% CI は 0.8 から 1.25 の範囲内であった。投与群にかかわらず、AUC_{∞} の GMR は約 1 で、90% CI はすべて 0.8～1.25 の範囲内であり、食事の影響は見られなかった。

2.3.3.3 結論

低脂肪低カロリー食又は中脂肪中カロリー食後に DRF 462 mg を投与したときと、空腹時に DMF 240 mg を投与したときの MMF の曝露量を比較したところ、AUC_{∞}及び AUC_{last} は、BE の基準を満たした。低脂肪低カロリー食及び中脂肪中カロリー食後の C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 15%及び 27%低かった。

空腹時に DMF 240 mg を投与したときと比較して、高脂肪高カロリー食後に DMF 240 mg を投与したときの MMF の AUC_{last} 及び C_{max} の GMR は、それぞれ 18%及び 41%低下し、その低下の程度は低脂肪低カロリー食及び中脂肪中カロリー食後と比較して大きかった。一方、MMF の AUC_{∞} は高脂肪高カロリー食による影響を受けなかった。

2.4 DRF 製剤の生物学的同等性試験

DRF の市販予定製剤は、放出遅延性の DR ミニタブレットを HPMC カプセルに充填したものである。DR ミニタブレットは 1 錠あたり 7 mg の DRF を含有する。治験依頼者は、新たに DRF 製剤の供給業者のネットワークを整備した。現行の規制ガイドラインに準拠するため、新規の製剤製造施設（[redacted] 社）から供給された DRF 製剤（試験製剤）と市販製剤（標準製剤、Alkermes 社）（462 mg［231 mg を 2 カプセル］）の BE を評価する臨床試験を実施した。なお、原薬は既存の原薬製造業者（[redacted] 社）で製造した。

2.4.1 272HV113 試験：健康成人被験者を対象に [redacted] 社で製造された DRF 製剤の生物学的同等性を評価する第 I 相、ランダム化、二重盲検、クロスオーバー試験

2.4.1.1 試験デザイン

272HV113 試験は、第 I 相、ランダム化、二重盲検、単回投与、2 シークエンス、4 期完全繰り返しクロスオーバーデザイン（2 × 4）試験であり、健康成人被験者を対象に単施設で実施され、新規の製剤製造施設（[redacted] 社）から供給された DRF 製剤及び市販製剤（Alkermes 社）462 mg 投与時の BE、安全性及び忍容性を比較して評価した。

最長 28 日間のスクリーニング期間後、適格な被験者は、試験手順を熟知するために Day −1 に治験実施施設に入所し、その際に適格性を再確認したことを報告した。被験者は Day −1 から投与期を通じて治験実施施設に入所し、試験終了時に電話による追跡調査を行った。被験者は、Day 1（1 期）、4（2 期）、7（3 期）、及び 10（4 期）の DRF 462 mg 単回投与の 10 時間以上前から一晩

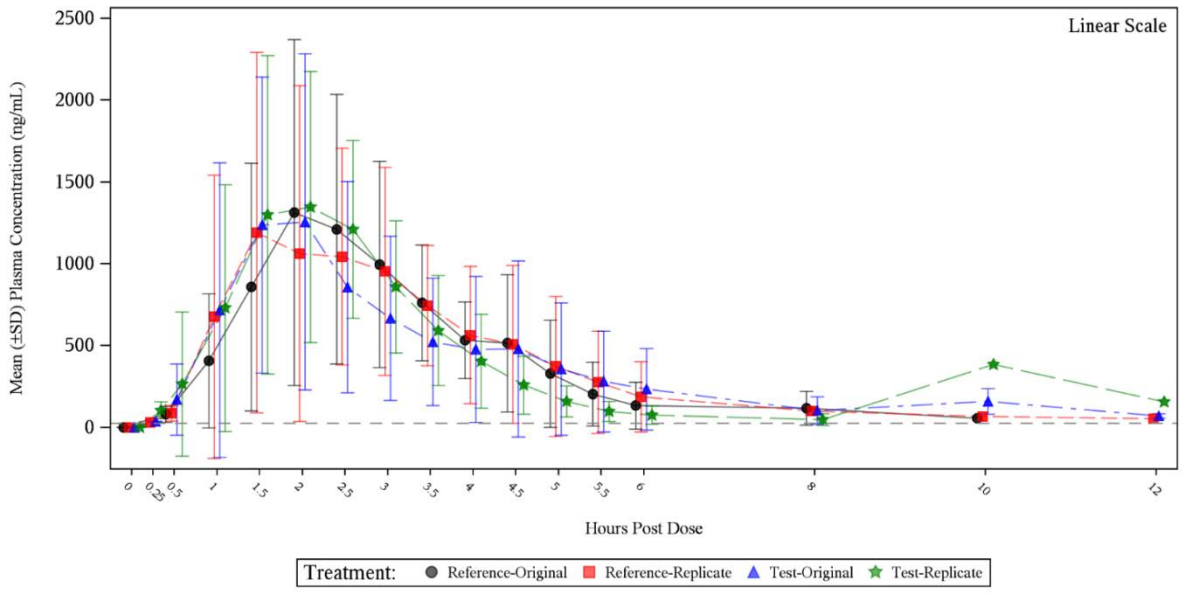
絶食し、投与後は 4 時間絶食を継続した。各期の治験薬投与の間には最低 3 日間の休薬間隔を空けた。

被験者は 2 投与シークエンスのいずれかに 1 :1 の比でランダムに組み入れられた（各シークエンス 15 例、合計 30 例）。海外では、RMS 患者に対する DRF の承認用量は 462 mg（231 mg を 2 カプセル）1 日 2 回経口投与であるが、本試験では、462 mg を単回経口投与した。

2.4.1.2 結果

MMF の血漿中濃度推移を図 10、C_{max} 及び AUC_{∞}のボックスプロットを図 11、平均 BE の解析結果を表 11 にそれぞれ示す。PK パラメータの要約は、試験製剤（[redacted] 社）又は標準製剤（Alkermes 社）の初回投与時（original）又は 2 回目投与時（replicated）ごとに示す。「初回投与時」は、被験者が初めてその製剤を投与されたとき（ランダム化された被験者のシークエンスに応じて、1 期又は 2 期）、「2 回目投与時」は、被験者が 2 回目にその製剤を投与されたとき（3 期又は 4 期）と定義した。

図 10 血漿中 MMF 濃度（PK 解析対象集団、272HV113 試験）



NOTE 1: For linear scale, pre-dose values below limit of quantification (BLQ) are set to 0. BLQ values are set to missing for all other timepoints.
NOTE 2: Lower limit of quantification = 25 ng/mL.
Source: biib098/272hv113/csr/f-pk-conc.sas **Data Tag:** Final **Run Date:** [redacted]20[redacted]

表 11　　平均 BE の解析（PK 解析対象集団、272HV113 試験）

Average bioequivalence analysis – PK analysis set

Matrix: Plasma, Monomethyl Fumarate Pk

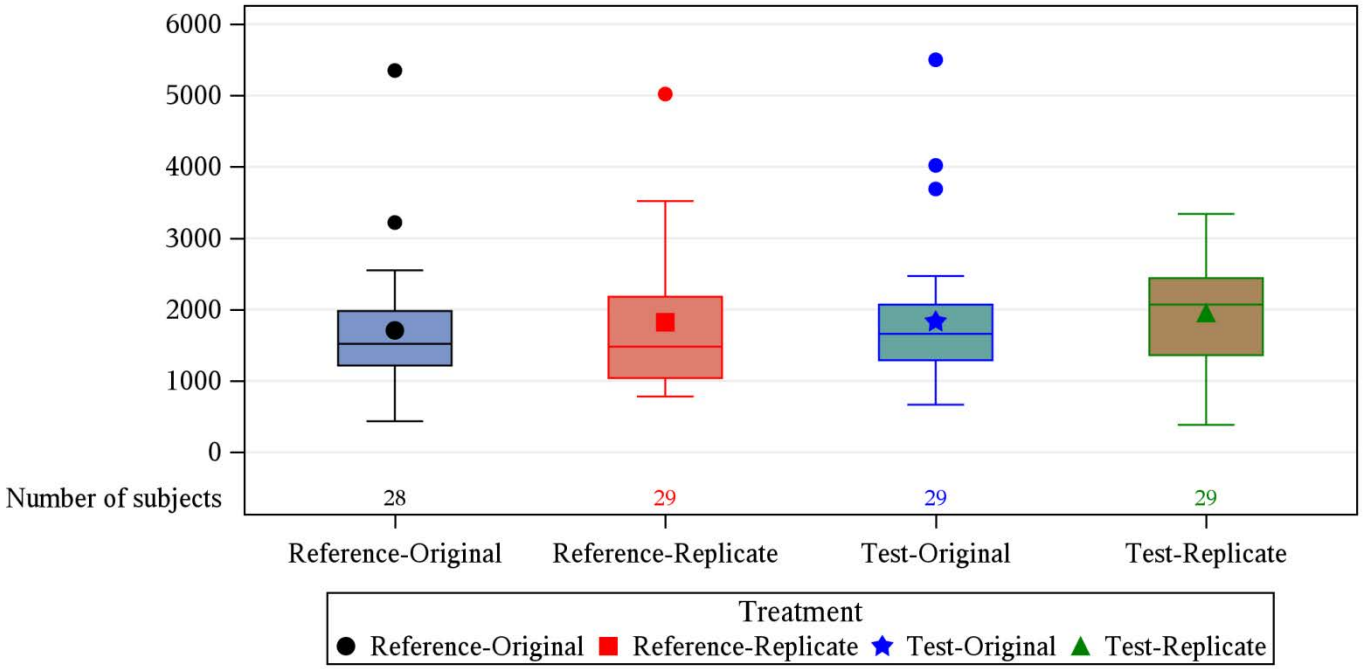
	Reference (Alkermes) (N=30)	**Test ([redacted]) (N=30)**
C_{max} (ng/mL)		
Number of subjects	29	30
Number of observations	57	58
Intra-subject CV (%)	28.470	29.245
Inter-subject CV (%)	32.533	36.848
Log-transformed LS Mean (SE)	7.353 (0.0693)	7.440 (0.0754)
LS Mean Difference		0.087
90% CI of LS Mean Difference		-0.0278, 0.2015
Geometric Mean (a)	1560.7	1702.3
Mean Ratio (b)		1.091
90% CI of Mean Ratio (c)		0.9725, 1.2233
AUC_{∞} (h*ng/mL)		
Number of subjects	29	30
Number of observations	54	56
Intra-subject CV (%)	14.250	14.948
Inter-subject CV (%)	29.973	23.768
Log-transformed LS Mean (SE)	8.091 (0.0573)	8.122 (0.0473)
LS Mean Difference		0.031
90% CI of LS Mean Difference		-0.0194, 0.0816
Geometric Mean (a)	3263.7	3366.8
Mean Ratio (b)		1.032
90% CI of Mean Ratio (c)		0.9807, 1.0851

NOTE 1: For subject [redacted] with period 2, 3 and 4, all parameters are not calculated due to "BLQ profiles"; see listing of exclusions for PK analysis.
NOTE 2: Some parameters are excluded from statistical analysis due to "R-squared adjusted" criteria not met or "Vomiting following dosing"; see listing of exclusions for PK analysis.
NOTE 3: Some parameters are not calculable due to "N of points for Lambda z" criteria not met; see listings of individual pharmacokinetic and regression parameters.
a) Exponentiated least squares mean estimate from fully replicated 2x4 crossover mixed effects analysis of variance model.
b) Exponentiated least squares mean difference. c) Exponentiated 90% CI of least squares (LS) Mean Difference.

Source: biib098/272hv113/csr/t-pp-abe.sas **Data Tag:** Final **Run Date:** [redacted]20[redacted]

図 11　　主要な PK パラメータ（C_{max} 及び AUC_{∞}）のボックスプロット（PK 解析対象集団、272HV113 試験）

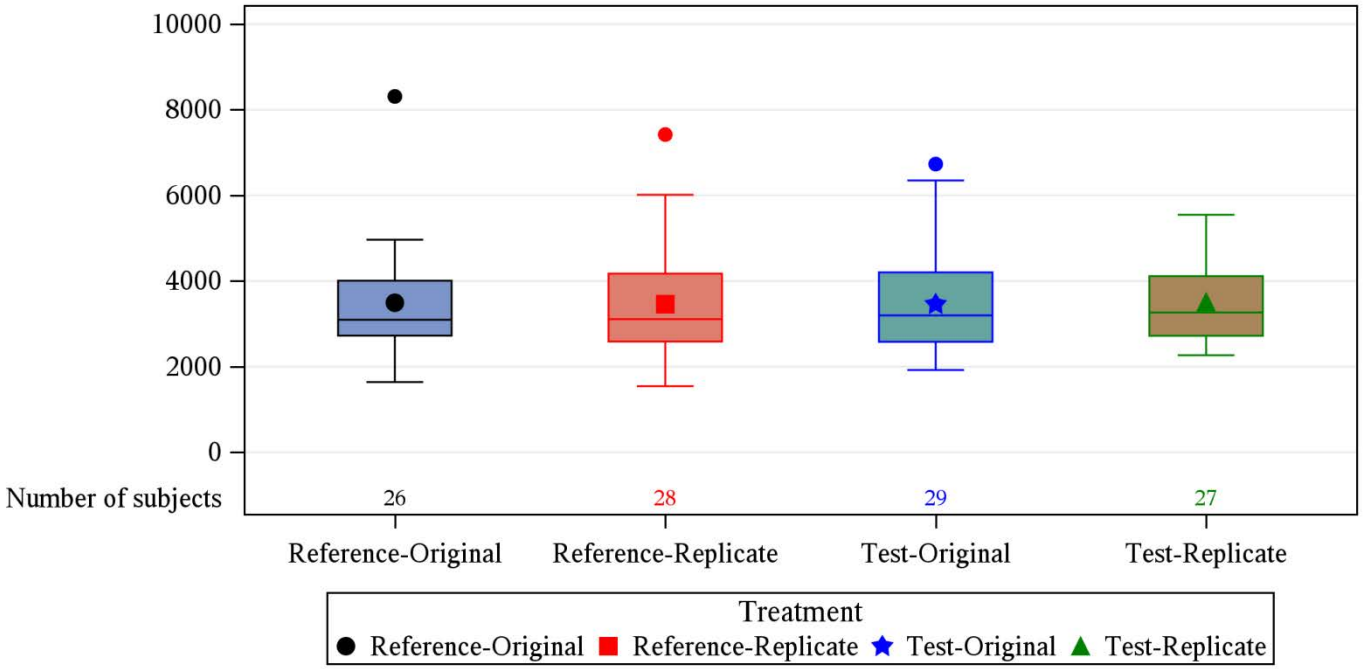
C_{max} (ng/mL)



NOTE 1: For subject [redacted] with period 2, 3 and 4, all parameters are not calculated due to "BLQ profiles"; see listing of exclusions for PK analysis.
NOTE 2: Some parameters are excluded from statistical analysis due to "R-squared adjusted" criteria not met or "Vomiting following dosing"; see listing of exclusions for PK analysis.
NOTE 3: Some parameters are not calculable due to "N of points for Lambda z" criteria not met; see listing of individual pharmacokinetic parameters.
NOTE 4: The bottom and top edges of the box indicate interquartile range (IQR). The line inside the box indicates the median value. The symbol inside the box indicates the mean value. The whiskers of the box are drawn from the box to the most extreme point that is less than or equal to 1.5 times the IQR. Any value more extreme than this is marked with a circle outside the box.

Source: biib098/272hv113/csr/f-pp-box.sas **Data Tag:** Final **Run Date:** [redacted]20[redacted]

AUC_{∞} (h*ng/mL)



NOTE 1: For subject [redacted] with period 2, 3 and 4, all parameters are not calculated due to "BLQ profiles"; see listing of exclusions for PK analysis.
NOTE 2: Some parameters are excluded from statistical analysis due to "R-squared adjusted" criteria not met or "Vomiting following dosing"; see listing of exclusions for PK analysis.
NOTE 3: Some parameters are not calculable due to "N of points for Lambda z" criteria not met; see listing of individual pharmacokinetic parameters.
NOTE 4: The bottom and top edges of the box indicate interquartile range (IQR). The line inside the box indicates the median value. The symbol inside the box indicates the mean value. The whiskers of the box are drawn from the box to the most extreme point that is less than or equal to 1.5 times the IQR. Any value more extreme than this is marked with a circle outside the box.

Source: biib098/272hv113/csr/f-pp-box.sas **Data Tag:** Final **Run Date:** [redacted]20[redacted]

2.4.1.3 結論

C_{max} 及び AUC_{∞}の最小二乗幾何平均比の 90% CI は、0.8 から 1.25 の範囲内に完全に含まれていたことから、試験製剤（[redacted] 社）及び標準製剤（Alkermes 社）は、C_{max} 及び AUC_{∞}の評価から生物学的に同等であることが統計解析により検証された。DRF 462 mg を単回投与した後の MMF の曝露プロファイルは、標準製剤（Alkermes 社）と試験製剤（[redacted] 社）で同等であった（272HV113 試験）。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

生物薬剤学試験での MMF、HES、及び RDC-8439 の PK 解析の結果を付録表 21 に示す。DRF の単回投与及び反復投与の PK プロファイルは、いずれも個体間変動が大きく、不規則な形状であったが、DRF はすべての用量及び投与頻度で一貫してよく特徴付けられた挙動を示した。MMF の濃度推移の個体間変動は大きかったが、MMF の PK パラメータと結論は試験間で一致していた。本項では、DRF の PK に対する食事の影響及び DRF と DMF でみられた PK に及ぼす食事の影響の比較に焦点をあて、DRF を投与するときの食事に関する推奨を検討した。

3.1 DRF 投与後の MMF 及び HES 曝露に対する食事の影響

DRF を投与したときの MMF の吸収速度及び吸収量に対する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の影響を空腹時と試験間の比較により検討した。臨床推奨用量である DRF 462 mg 用量が投与された以下の 3 つの相対的 BA 試験のデータを用いた。

- A103 試験（空腹時）
- A104 試験（高脂肪高カロリー食）
- A109 試験（低脂肪低カロリー食及び中脂肪中カロリー食）

A103 試験では、DRF 462 mg を空腹時に投与したときの MMF の曝露量のデータが得られた。この A103 試験の結果と A104 試験及び A109 試験の結果を比較することにより、DRF の PK に対する食事の影響を評価することが可能となった。

高脂肪高カロリー食後に DRF 462 mg を投与（A104 試験）した結果、空腹時（A103 試験）に比べて MMF の吸収が遅延し、t_{lag} 及び t_{max} の中央値はそれぞれ約 2.5 時間及び 4.5 時間延長した。MMF の C_{max} の幾何平均値は 1.56 µg/mL（A103 試験）から 0.88 µg/mL（A104 試験）に 44%低下したが、MMF の AUC に対する影響は比較的小さかった（表 12）。これは、同じ被験者で空腹時と高脂肪高カロリー食後に低用量の DRF（420 mg）を投与し、その影響をクロスオーバーで評価した A102 試験の結果と同様であった。A102 試験では、高脂肪高カロリー食の摂取により MMF の吸収が遅延し、t_{max} の中央値は約 4.5 時間延長した（食後 : 7.03 時間、空腹時 : 2.5 時間）。空腹時と比較して、食後の MMF の C_{max} の幾何平均値は 44%低下したが、AUC_{last} の幾何平均値の低下率はわずか（11%）であった。

また、低脂肪低カロリー食又は中脂肪中カロリー食後の DRF 投与でも MMF の吸収遅延が認められたが（A109 試験）、影響の程度は高脂肪高カロリー食後と比較して全般的に小さかった。これらの条件下では、MMF の t_{max} の中央値は空腹時に比べて 2 時間延長したのみであった（表 12）。MMF の C_{max} にも同様の傾向が見られ、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。空腹時と比較して低脂肪及び中脂肪中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%及び 25%低下した。一方、DRF を投与したときの MMF の AUC に対する低脂肪低カロリー食及び中脂肪中カロリー食の影響は、高脂肪高カロリー食と同様に比較的小さかった（表 12）。これは、DRF 462 mg を投与したときの MMF の曝露量に対する低脂肪低カロリー食及び中脂肪中カロリー食の影響を空腹時に DMF 240 mg を投与したときと比較したクロスオーバー試験である A109 試験の結果と同様であった。低脂肪低カロリー食又は中脂肪中カロリー食後に DRF を投与したときの AUC_{∞} 及び AUC_{last} は BE の標準的な基準を満たしたが、C_{max} の

幾何平均値はやや低下した（低脂肪低カロリー食及び中脂肪中カロリー食でそれぞれ 15%及び 27%）。

表 12　　DRF 462 mg を単回投与したとき、食事の内容別の MMF の PK パラメータの試験間比較の要約（PK 解析対象集団）

PK Parameter	Study (Meal Content)			
	Study A103 (Fasted; N = 35)	Study A109 (Low-Fat/ Low-Calorie; N = 48)	Study A109 (Medium-Fat/ Medium-Calorie; N = 48)	Study A104 (High-Fat/ High-Calorie; N = 42)
AUC_{∞} (µg·h/mL)				
n	22	41	33	25
Mean (SD)	3.81 (1.16)	3.10 (0.92)	2.94 (0.75)	2.96 (0.62)
CV (%)	30.52	29.86	25.49	21.0
Median (min-max)	3.74 (2.14-6.36)	3.22 (0.8-5.4)	2.88 (1.2-4.6)	2.90 (1.79-4.24)
Geometric Mean	3.64	2.94	2.84	2.89
AUC_{last} (µg·h/mL)				
n	35	47	47	42
Mean (SD)	3.52 (1.09)	2.96 (0.93)	2.83 (0.80)	2.80 (0.83)
CV (%)	30.89	31.30	28.37	29.67
Median (min-max)	3.37 (2.11-6.32)	2.83 (0.8-5.3)	2.85 (0.9-4.6)	2.65 (1.47-5.89)
Geometric Mean	3.37	2.80	2.70	2.69
C_{max} (µg/mL)				
n	35	47	47	42
Mean (SD)	1.70 (0.70)	1.53 (0.69)	1.33 (0.63)	0.99 (0.51)
CV (%)	41.17	44.92	47.52	51.21
Median (min-max)	1.61 (0.67-3.63)	1.46 (0.2-3.5)	1.29 (0.2-3.0)	0.84 (0.38-2.37)
Geometric Mean	1.56	1.38	1.17	0.88
t_{max} (h)				
n	35	47	47	42
Median (min-max)	2.50 (1.5-6.0)	4.50 (2.0-10.0)	4.50 (2.0-12.0)	7.00 (3.0-12.0)
t_{lag} (h)				
n	35	47	47	42
Median (min-max)	1.00 (0.5-3.0)	2.50 (0.0-4.0)	2.50 (1.0-4.0)	3.50 (1.0-9.0)

Sources: A103 試験 CSR、Table 5、A104 試験 CSR、Table 7、A109 試験 CSR、Table 9

同様に、A103 試験（空腹時投与、2.3.1 項）、A104 試験（高脂肪高カロリー食後投与、2.3.2 項）、及び A109 試験（低脂肪及び中脂肪中カロリー食後投与、2.3.3 項）を通して HES の PK に対する食事の影響を評価したところ、空腹時投与と比較して、HES の吸収は食事の種類に関わらず遅延し、t_{max} の中央値は延長し、C_{max} の平均値は約 18%低下した（付録表 21）。AUC_{∞}の平均値

は空腹時に比べて食後では約 12%低下したのみであった。

また、DRF 投与後の MMF 及び HES の PK に及ぼす種々の要因（食事を含む）の影響の推定も含めた母集団 PK 解析も終了している。母集団 PK 解析は 2.7.2.3.2 項に記載したが、本項の結論を支持するものであった。

3.2 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

以下の試験で、DRF を投与したときの MMF 曝露量を DMF 240 mg と比較、検討した。

- 001 試験、パート 2（空腹時、DRF 420 mg 及び DMF 240 mg）
- A103 試験（空腹時、DRF 462 mg 及び DMF 240 mg）
- A104 試験（高脂肪高カロリー食、DRF 462 mg 及び DMF 240 mg）
- A109 試験（低脂肪低カロリー食及び中脂肪中カロリー食、DRF 462 mg、並びに高脂肪高カロリー食及び空腹時、DMF 240 mg）

001 試験のパート 2 で DRF 420 mg は、DMF 240 mg と同程度の MMF 曝露量を達成するには不十分であることが示された。したがって、その後の試験では、DRF の用量を 462 mg に増量して評価することとした。

A103 試験（2.3.1 項）では、空腹時に DRF 462 mg を投与したときの MMF の曝露量（AUC 及び C_{max}）は、空腹時に DMF 240 mg を投与したときと生物学的に同等であることが示された。

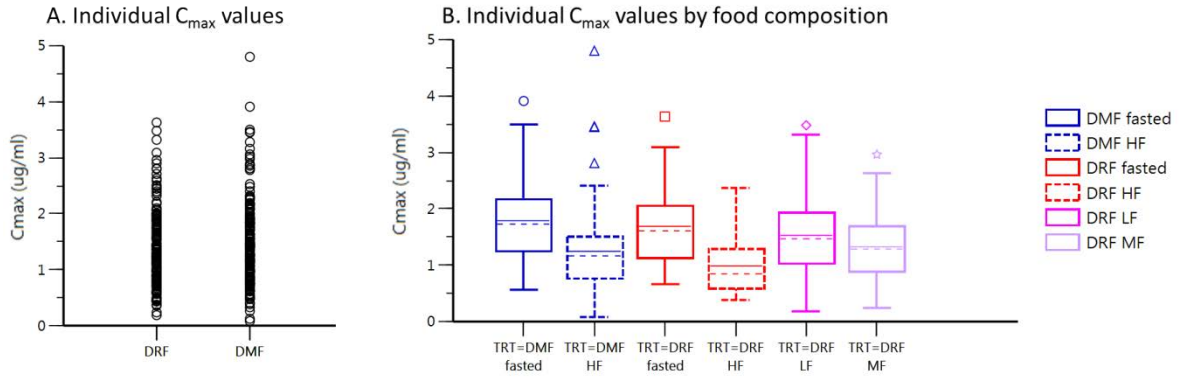
A104 試験（2.3.2 項）では、高脂肪高カロリー食後に DRF 462 mg を投与したときの MMF の AUC は DMF 240 mg と同程度であることが示された。MMF の C_{max} の幾何平均値は、DMF 240 mg 群と比較して DRF 462 mg 群で 26%低かったが、両群のばらつきは比較的大きく、この差は通常の変動による可能性が高い。本試験では BE を評価する十分な検出力はなかった。本試験と他試験を比較した結果、DRF を投与したとき MMF の C_{max} の個別値の範囲は、DMF を投与したときの C_{max} の範囲内であり（以下に試験間での詳細な考察を示す）、DRF と DMF を投与したときの MMF の t_{max} は同程度であった。

DMF は経口投与され、全身循環に入る前に MMF に代謝されるため、血漿中 DMF は測定不可能である。このため、DMF の治療域を規定する DMF 濃度は確立されていない。よって、DRF の開発では、参考とする MMF の曝露量の範囲は、テクフィデラの添付文書の DMF の推奨用量に基づき決定した。したがって MMF の曝露量の範囲は、食後及び空腹時投与の両方の条件で得られた値を用いた（Tecfidera Summary of Product Characteristics 2024 を参照）。

具体的には、DMF は食事の有無にかかわりなく投与できるため、空腹時に投与したときの MMF の C_{max} を上限と定義し、高脂肪高カロリー食後に投与したときの C_{max} を下限と定義した。図 12（A）に示すように、DRF 462 mg を投与したとき（A103 試験、A104 試験、及び A109 試験）に得られた MMF の C_{max} の個別値は、DMF 240 mg を空腹時又は食後投与したときの C_{max} の範囲内であった。食事の条件別にデータを考察すると（図 12［B］）、DRF 462 mg のデータはすべて空腹時に DMF 240 mg を投与したときの上限域を下回り、かつ高脂肪高カロリー食後に DMF 240 mg を投与したときの下限域を上回っていた。MS は慢性疾患で、投与に対する反応が得られるのは投与開始後数週間又は数ヵ月であり、MS の生物学的特性及び治療反応の経時

的推移を考慮すると、C_{max} が低くても AUC が同程度であれば有効性の低下につながるとは考えにくい。

図 12　DMF 240 mg 又は DRF 462 mg を空腹時又は食後に投与したときの MMF の C_{max} の個別値（A）及びボックスプロット（B）（PK 解析対象集団）



Solid line: mean; dashed line: median; box: first and third quartiles; whiskers: maximum and minimum; symbols: outliers.
Sources: Plotted from data contained in individual study listings, A103 試験 CSR、Listing 16.2.6.3、A104 試験 CSR、Listing 16.2.6.3、A109 試験 CSR、Listing 16.2.6.3

A109 試験（2.3.3 項）では、DRF 462 mg 投与後の MMF の AUC は、低脂肪低カロリー食又は中脂肪中カロリー食による影響を受けなかったが、C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 12%及び 25%低下した。また、同じ試験内で、DMF 240 mg 投与後の MMF の AUC は、高脂肪高カロリー食による影響を受けなかったが、C_{max} は 41%低下した。

本項に記載した生物薬剤学試験において、様々な食事条件で DRF 及び DMF を投与したときの MMF の C_{max} 値の比較の要約を図 13 に示す。MMF の AUC は、DRF 及び DMF のいずれを投与したときも異なる食事条件で同程度であることが示されたため、図には示さなかった。

図 13　DRF 及び DMF を投与したときの MMF 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} GMR の変化率）



Sources: Plotted from data contained within Figure 9 (for DMF) and Table 12 (for DRF)

以上より、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るような MMF の曝露をもたらす DRF の投与条件が特定された。

4 付録

4.1 PK 及び分析の情報

表 13 本申請の臨床試験で用いた生体試料分析法

Study No.	Study Title or Objective	Analytical Laboratory	Bioanalytical Report No.	Analyte	Matrix	Validation Study
Study 001	A Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Oral ALKS 8700 in Healthy Adults	[redacted]	AD14-435 (Study 001)	DRF MMF RDC-8439	Acidified plasma	AV[redacted]-RDC5108-01 (AV-5108-03)
		[redacted]	RPT03671	HES	Acidified plasma	XBL[redacted]040
Study A102	A Phase 1 Study to Determine the Effect of Food on Single Doses of ALKS 8700 and to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ALKS 8700 in Healthy Volunteers	[redacted]	AD15-480 (Study A102)	DRF MMF RDC-8439	Acidified plasma	AV[redacted]-RDC5108-01 (AV-5108-03)
		[redacted]	RPT03700	HES	Acidified plasma	XBL[redacted]040
Study A103	A Phase 1 Study to Determine the Relative Bioavailability of Monomethyl Fumarate Following Administration of ALKS 8700 and Dimethyl Fumarate in Healthy Participants	[redacted]	AD15-498 (Study A103)	DRF MMF RDC-8439	Acidified plasma	AV[redacted]-RDC5108-01 (AV-5108-03)
		[redacted]	RPT03760	HES	Acidified plasma	XBL[redacted]040
Study A104	A Phase 1 Study to Assess the Comparative Bioavailability of MMF Following Administration of ALKS 8700 and Dimethyl Fumarate in Healthy Participants Under Fed Conditions	[redacted]	AD15-514 (Study A104)	DRF MMF RDC-8439	Acidified plasma	AV[redacted]-RDC5108-01 (AV-5108-03)
		[redacted]	RPT03862	HES	Acidified plasma	XBL[redacted]040
Study A108	A Phase 1 Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of ALKS 8700 in Participants With Renal Impairment	[redacted]	RPT04432	DRF MMF RDC-8439	Acidified plasma	XBL[redacted]027
				HES	Acidified plasma	XBL[redacted]040
				MMF	Urine	XBL[redacted]045

Study No.	Study Title or Objective	Analytical Laboratory	Bioanalytical Report No.	Analyte	Matrix	Validation Study
				HES	Urine	XBL[redacted]044
Study A109	A Phase 1 Study to Assess the Comparative Bioavailability, Safety, and Tolerability of Monomethyl Fumarate Following Administration of ALKS 8700 and Dimethyl Fumarate in Healthy Participants When Taken With Meals of Varying Fat and Caloric Content	[redacted]	RPT04128	DRF MMF RDC-8439	Acidified plasma	XBL[redacted]027
				HES	Acidified plasma	XBL[redacted]040
Study 272HV113	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Crossover Study to Evaluate the Bioequivalence of Diroximel Fumarate (DRF, BIIB098) Manufactured at [redacted] in Healthy Adult Participants	[redacted]	RPT05599	MMF	Plasma	XBL[redacted]125
Study A110	A Phase 1 Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of ALKS 8700 on the QTc Interval in Healthy Volunteers	[redacted]	RPT04668	MMF	Plasma	XBL[redacted]125
				HES	Plasma	XBL[redacted]126
				Moxifloxacin	Plasma	XBL[redacted]051
Study A105	A Single-Centre, Open-Label, Fixed-Sequence, 2-Period Study to Evaluate the Absorption, Metabolism, and Excretion of Single Doses of Unlabelled ALKS 8700 With and Without	[redacted]	RPT04017 (for DRF, MMF, RDC-6567, and RDC-8439 in plasma) RPT03958 (for	DRF	Plasma	XBL[redacted]040 and XBL[redacted]027 (for DRF, MMF, RDC-6567, and RDC-8439 in plasma); XBL[redacted]044 and
				MMF	Plasma Urine	
				RDC-6567	Plasma Urine	
				RDC-8439	Plasma	

Study No.	Study Title or Objective	Analytical Laboratory	Bioanalytical Report No.	Analyte	Matrix	Validation Study
	Promoiety Labelled [^{14}C]-ALKS 8700 in Healthy Male Participants		[^{14}C] total radioactivity) RPT04019 (for RDC-6567 and MMF in urine)	[^{14}C] total radioactivity	Blood Plasma Urine Faeces	XBL[redacted]045 (for RDC-6567 and MMF in urine); Non-GLP (not validated for [^{14}C] total radioactivity)
Study A106	A Phase 1 Study to Determine the Influence of Coingestion of Alcohol on the Pharmacokinetics of ALKS 8700 in Healthy Participants	[redacted]	RPT04199	DRF MMF RDC-6567 RDC-8439	Plasma Plasma Plasma Plasma	XBL[redacted]027
Study A107	A Phase 1 Study to Investigate the Effect of ALKS 8700 on the Pharmacokinetics of Digoxin in Healthy Participants	[redacted]	RPT04096 RPT04097 RPT04098	Digoxin DRF MMF RDC-6567 RDC-8439	Plasma Plasma Plasma Plasma Plasma	XBL[redacted]049 XBL[redacted]040 XBL[redacted]027
Study A301	A Phase 3 Open-label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of ALKS 8700 in Adults With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	[redacted]	RPT04735	MMF RDC-6567	Plasma	XBL[redacted]125 (for MMF); XBL[redacted]126 (for RDC-6567)
Study A302	A Phase 3 Study in Participants With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis to Evaluate the Tolerability of ALKS 8700 and Dimethyl Fumarate	[redacted]	RPT04597 (Study A302/XBL[redacted]046)	MMF RDC-6567	Plasma	XBL[redacted]125 (for MMF); XBL[redacted]126 (for RDC-6567)
Study 272MS303	An Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Tolerability, and Pharmacokinetics of Diroximel Fumarate (BIIB098) in Adult Participants From the Asia Pacific Region With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis	[redacted] (PK analysis)		MMF HES	Plasma	

表 14　　酸処理したヒト血漿中の DRF 及び RDC-8439 濃度測定のバリデーション（[redacted] AV[redacted] RDC5108-01 [AV-5108-03]）

Assay Range	25.0 to 10000 ng/mL				
Regression Model and Linearity	Weighted linear (1/concentration^2)				
Selectivity (Specificity)	No significant interference at the retention time of DRF, propranolol, RDC-8439, MMF, or d[redacted]-MMF was observed in any of the human plasma lots screened.				
Precision and Accuracy	QC	Precision (%CV)		Accuracy (%RE)	
		Within-Run	Between-Run	Within-Run	Between-Run
	DRF[a]				
	LLOQ 25.0 ng/mL	4.6	5.0	20.0	19.2
	LQC 75.0 ng/mL	[redacted]			
	MQC 500 ng/mL				
	HQC 8000 ng/mL				
	ULOQ 10000 ng/mL				
	DQC 20000 ng/mL				
	RDC-8439[b]				
	LLOQ 25.0 ng/mL	5.2	4.9	20.0	18.8
	LQC 75.0 ng/mL	[redacted]			
	MQC 500 ng/mL				
	HQC 8000 ng/mL				
	ULOQ 10000 ng/mL				
	DQC 20000 ng/mL				
Short-term Stability	[redacted]				
Long-term Stability					
Reinjection Integrity					
Processed Sample Stability					
Freeze-Thaw Stability					
Solution Stability					
Interference					

[a] For within-run data, n = [redacted] for all QC analyses; for between-run data, n = [redacted] for ULOQ, n = [redacted] for LLOQ, and n = [redacted] for LQC, MQC, and HQC analyses.
[b] For within-run data, n = [redacted] for all QC analyses; for between-run data, n = [redacted] for LLOQ and ULOQ, n = [redacted] for HQC, and n = [redacted] for LQC and MQC analyses.
Source: Study AV[redacted]-RDC5108-01 (AV-5108-03)

表 15　酸処理したヒト血漿中の DRF 及び RDC-8439 濃度測定のバリデーション
（[redacted]）

Assay Range	10.0 to 4000 ng/mL				
Regression Model and Linearity	Weighted linear (1/concentration^2)				
Selectivity (Specificity)	No significant interference at the retention time of DRF, propranolol, RDC-8439, MMF, or d[redacted]-MMF was observed in any of the 6 human plasma lots screened.				
Precision and Accuracy[a]	QC [QC Study][b]	Precision (%CV)		Accuracy (%RE)	
		Within-Run	Between-Run	Within-Run	Between-Run
	DRF				
	LLOQ 10.0 ng/mL	4.27 to 10.04	7.65	-8.30 to -2.80	-4.60
	LQC 30.0 ng/mL	[redacted]			
	MQC 200 ng/mL				
	HQC 3200 ng/mL				
	DQC 16000 ng/mL				
	RDC-8439				
	LLOQ 10.0 ng/mL	2.28 to 5.97	5.22	-0.60 to 5.00	3.00
	LQC 30.0 ng/mL	[redacted]			
	MQC 200 ng/mL				
	HQC 3200 ng/mL				
	DQC 16000 ng/mL				
Short-term Stability	[redacted]				
Long-term Stability					
Reinjection Integrity					
Processed Sample Stability					
Freeze-Thaw Stability					
Solution Stability					
Extraction Recovery					
Interference					

[a] Interbatch precision and accuracy calculated from [redacted] analysis batches and intrabatch precision and accuracy calculated from [redacted] analysis batches.
[b] [redacted]

[c] [redacted]

Source: Study XBL[redacted]027 (Report RPT03973)

表 16　酸処理したヒト血漿中の HES 濃度の測定のバリデーション（[redacted] XBL[redacted]040）

Assay Range	50.0 to 10000 ng/mL				
Regression Model and Linearity	Weighted quadratic (1/concentration^2)				
Selectivity (Specificity)	No significant interference at the retention time of N-maleimidomethanol was observed in any of the 6 human plasma lots screened.				
Precision and Accuracy[a]	QC [QC Study][b]	Precision (%CV)		Accuracy (%RE)	
		Within-Run	Between-Run	Within-Run	Between-Run
	LLOQ 50.0 ng/mL	11.5 to 15.8	13.3	-9.40 to -1.60	-4.60
	LQC 150 ng/mL	[redacted]			
	MQC 4000 ng/mL				
	HQC 8000 ng/mL				
	DQC 40000 ng/mL				
Short-term Stability	[redacted]				
Long-term Stability					
Reinjection Integrity					
Processed Sample Stability					
Freeze-Thaw Stability					
Solution Stability					
Extraction Recovery					
Interference					

[a] Interbatch precision and accuracy calculated from [redacted] analysis batches and intrabatch precision and accuracy calculated from [redacted] analysis batches.

[b] [redacted]

Source: Study XBL[redacted]040 (Report RPT03657)

表 17　酸処理したヒト血漿中の HES 濃度の測定のバリデーション（[redacted], XBL[redacted]126）

Assay Range	50.0 to 10,000 ng/mL				
Regression Model and Linearity	Weighted quadratic (1/concentration^2)				
Selectivity (Specificity)	No significant interference at the retention time of HES or internal standard was observed in any of the 6 human plasma lots screened.				
Precision and Accuracy[a]	QC	Precision (%CV)		Accuracy (%RE)	
		Within-Run	Between-Run	Within-Run	Between-Run
	LLOQ 50.0 ng/mL	2.60 to 16.58	11.56	-11.00 to 9.20	-4.00
	LQC 150 ng/mL	[redacted]			
	MQC 4000 ng/mL				
	HQC 8000 ng/mL				
	DQC 40,000 ng/mL				
Short-term Stability[b]	[redacted]				
Long-term Stability[c]					
Reinjection Integrity					
Processed Sample Stability					
Freeze-Thaw Stability					
Solution Stability					
Extraction Recovery					
Interference					

[a] Interbatch precision and accuracy calculated from [redacted] analysis batches ([redacted] batches with N-maleimidomethanol as internal standard and [redacted] analysis batches with d[redacted]-HES as internal standard).
[b] N-maleimidomethanol used as the internal standard.
[c] d[redacted]-HES used as the internal standard.
Source: Study XBL[redacted]126 (Report RPT03865)

表 18　ヒト尿中の HES 濃度の測定のバリデーション（[redacted]
XBL[redacted]044）

Assay Range	50.0 to 10000 ng/mL				
Regression Model and Linearity	Weighted quadratic (1/concentration^2)				
Selectivity (Specificity)	No significant interference at the retention time of d[redacted]-HES was observed in any of the 6 human urine lots screened.				
Precision and Accuracy[a]	QC	Precision (%CV)		Accuracy (%RE)	
		Within-Run	Between-Run	Within-Run	Between-Run
	LLOQ 50.0 ng/mL	11.68 to 16.75	15.47	-3.80 to 17.60	7.20
	LQC 150 ng/mL	[redacted]			
	MQC 4000 ng/mL				
	HQC 8000 ng/mL				
	DQC 40000 ng/mL				
Short-term Stability	[redacted]				
Long-term Stability					
Reinjection Integrity					
Processed Sample Stability					
Freeze-Thaw Stability					
Solution Stability					
Extraction Recovery					
Interference					

[a] Interbatch precision and accuracy calculated from [redacted] analysis batches and intrabatch precision and accuracy calculated from [redacted] analysis batches.
Source: Study XBL[redacted]044 (Report RPT04000)

表 19　ヒト血漿中のジゴキシン濃度の測定のバリデーション（[redacted]
XBL[redacted]049）

Assay Range	10.0 to 5000 pg/mL				
Regression Model and Linearity	Weighted linear (1/concentration^2)				
Selectivity (Specificity)	No significant interference at the retention time of digoxin or digoxin-d[redacted] was observed in any of the 6 human plasma lots screened.				
Precision and Accuracy	QC	Precision (%CV)		Accuracy (%RE)	
		Within-Run	Between-Run	Within-Run	Between-Run
	LLOQ 10.0 pg/mL	3.40	11.59	-6.40	7.00
	LQC 30.0 pg/mL	[redacted]			
	MQC 400 pg/mL				
	HQC 4000 pg/mL				
	DQC 20000 pg/mL				
Short-term Stability	[redacted]				
Long-term Stability					
Reinjection Integrity					
Freeze-Thaw Stability					
Solution Stability					
Extraction Recovery					

Source: Study XBL[redacted]049 (Report RPT03370)

表 20　ヒト血漿中のモキシフロキサシン濃度の測定のバリデーション（[redacted] XBL[redacted]051）

Assay Range	20.0 to 4000 ng/mL				
Regression Model and Linearity	Weighted linear (1/concentration^2)				
Selectivity (Specificity)	No significant interference at the retention time of the analyte or the internal standard was observed in any of the 6 human plasma lots screened.				
Precision and Accuracy[a]	QC [K_2-EDTA][b]	Precision (%CV)		Accuracy (%RE)	
		Within-Run	Between-Run	Within-Run	Between-Run
	LLOQ 20.0 ng/mL	4.18 to 10.85 [2.00]	7.42	-5.50 to 1.00 [-1.50]	-3.00
	LQC 60.0 ng/mL	[redacted]			
	MQC 1600 ng/mL				
	HQC 3200 ng/mL				
	DQC 6400 ng/mL				
Short-term Stability	[redacted]				
Long-term Stability					
Reinjection Integrity					
Processed Sample Stability					
Freeze-Thaw Stability					
Dilution Integrity					
Solution Stability					
Extraction Recovery					
Interference					

[a] Interbatch precision and accuracy calculated from [redacted] analysis batches and intrabatch precision and accuracy calculated from [redacted] analysis batches.
[b] The validation in K_3-EDTA plasma samples is reported, with figures in brackets for the partial validation in K_2-EDTA plasma samples.
Source: Study XBL[redacted]051 (Report RPT03204)

4.2 生物薬剤学試験での PK パラメータの要約

表 21 生物薬剤学試験（MMF、HES、及び RDC-8439）での PK パラメータの要約

Study No.	Study Objective	Study Design	Participants: No. (M/F) Type Age (y) Mean (Range)	Dose Fed Status (Food Content) Other Status	Analyte	Arithmetic Mean (SD) PK Parameters						
						C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (h)	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Study 001 Study 001 Addendum	To evaluate the safety and tolerability of DRF following oral administration in healthy adults	Part 2: Double-blind, randomized, placebo-controlled, single-dose, 2-treatment, 2-period crossover	16 (3/13) healthy participants 28.0 (18-41)	DRF 420 mg Fasted	MMF	2.04 (0.743)	3.00 (2.0, 6.0)	4.15 (1.28)	3.74 (0.927)	0.788 (0.247)	60.4 (18.5)	73.9 (48.0)
					RDC-8439	0.043 (0.026)	3.00 (2.0, 4.0)	0.019 (0.015)	NC	NC	NC	NC
				DMF 240 mg Fasted	MMF	3.11 (1.52)	2.50 (1.0, 6.0)	4.80 (2.02)	4.94 (2.10)	0.662 (0.148)	49.3 (17.0)	48.7 (24.1)
		Part 3: Double-blind, randomized, placebo-controlled, single-dose, 4-treatment, 4-period crossover	32 (19/13) healthy participants 36.5 (20-51)	DRF ER 1 840 mg Fasted	MMF	1.40 (0.707)	3.00 (1.5, 6.0)	4.81 (1.89)	5.12 (2.00)	1.75 (0.968)	99.1 (48.6)	229 (116)
				DRF ER 2 840 mg Fasted	MMF	0.793 (0.514)	6.00 (2.0, 8.0)	3.25 (1.50)	3.62 (1.59)	3.07 (1.47)	142 (65.5)	621 (429)
				DRF ER 3 840 mg Fasted	MMF	0.239 (0.114)	3.00 (2.0, 10.0)	1.04 (0.811)	1.66 (1.55)	12.5 (23.1)	488 (322)	2740 (2980)
				DMF 240 mg Fasted	MMF	2.12 (1.07)	2.50 (1.0, 6.0)	3.90 (1.97)	3.99 (1.30)	0.607 (0.115)	60.2 (22.8)	51.4 (18.8)

Study No.	Study Objective	Study Design	Participants: No. (M/F) Type Age (y) Mean (Range)	Dose Fed Status (Food Content) Other Status	Analyte	Arithmetic Mean (SD) PK Parameters						
						C_{max} (µg/mL)	t_{max}[a] (h)	AUC_{last} (µg·h/mL)	AUC_{∞} (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Study A102	Part A: To compare the PK of DRF and its metabolite MMF following a single dose of a DR, gastro-resistant formulation of DRF in healthy adults in fed (high-fat/high-calorie meal) vs. fasted conditions	Part A: Open-label, randomized, balanced, 2-condition (fed vs. fasted) crossover	16 (8/8) healthy participants 33.9 (23-50)	DRF 420 mg Fed	MMF	0.955 (0.630)	7.03 (2.5, 10.0)	2.76 (1.29)	1.66 (NA)	1.78 (NA)	128 (NA)	327 (NA)
					HES	3.63 (1.11)	10.0 (6.0, 12.0)	20.4 (7.71)	NC	8.41 (1.69)	NC	NC
				DRF 420 mg Fasted	MMF	1.63 (0.768)	2.50 (1.5, 4.2)	2.96 (0.971)	3.19 (0.846)	1.00 (0.734)	71.6 (21.0)	113 (118)
					HES	4.16 (0.767)	4.00 (2.0, 10.2)	33.9 (6.64)	NC	12.3 (4.40)	NC	NC

Study No.	Study Objective	Study Design	Participants: No. (M/F) Type Age (y) Mean (Range)	Dose Fed Status (Food Content) Other Status	Analyte	Arithmetic Mean (SD) PK Parameters						
						C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (h)	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Study A103	To compare the PK of MMF following a single oral dose of DRF versus DMF in healthy adults	Randomized, double-blind, 2-sequence, 2-treatment crossover	35 (25/10) healthy participants 34.0 (19-50)	DRF 462 mg Fasted	MMF	1.70 (0.699)	2.50 (1.5, 6.0)	3.52 (1.09)	3.81 (1.16)	0.755 (0.201)	67.7 (21.1)	74.8 (33.1)
					HES	4.70 (0.935)	4.00 (2.5, 8.0)	105 (17.5)	109 (18.6)	14.1 (2.67)	2.45 (0.41)	49.3 (9.97)
				DMF 240 mg Fasted	MMF	1.83 (0.760)	3.00 (1.5, 6.0)	3.30 (1.09)	3.67 (1.13)	1.28 (1.85)	63.0 (15.7)	121 (185)
Study A104	To evaluate the comparative BA of MMF following a single oral dose of DRF versus DMF in healthy adults in fed conditions	Randomized, double-blind, 2-sequence, 2 treatment crossover	42 (27/15) healthy participants 35.9 (21-51)	DRF 462 mg Fed (high-fat/high-calorie)	MMF	0.990 (0.507)	7.00 (3.0, 12.0)	2.80 (0.830)	2.96 (0.621)	0.965 (0.577)	83.2 (18.1)	117 (76.7)
					HES	3.86 (0.837)	11.00 (5.0, 24.0)	83.3 (12.4)	96.2 (14.9)	14.3 (2.78)	2.75 (0.41)	56.4 (11.7)
				DMF 240 mg Fed (high-fat/high-calorie)	MMF	1.38 (0.878)	7.00 (2.0, 14.0)	2.90 (0.772)	3.16 (0.842)	0.927 (0.816)	73.7 (20.8)	92.0 (60.7)

Study No.	Study Objective	Study Design	Participants : No. (M/F) Type Age (y) Mean (Range)	Dose Fed Status (Food Content) Other Status	Analyte	Arithmetic Mean (SD) PK Parameters						
						C_{max} (µg/mL)	t_{max}[a] (h)	AUC_{last} (µg·h/mL)	AUC_{∞} (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Study A106	To determine the influence of coingestion of alcohol on the PK of DRF in healthy adults	Open-label, randomized, 3-period, 6-sequence crossover	31 (25/6) healthy participants 42.4 (25-54)	DRF 462 mg Fasted Water	MMF	1.36 (0.598)	2.75 (0.25, 6.00)	2.68 (0.915)	3.06 (0.925)	0.685 (0.208)	83.1 (24.5)	83.8 (38.6)
					HES	4.39 (0.883)	6.00 (2.50, 8.05)	90.4 (17.2)	92.8 (17.7)	12.5 (1.85)	2.89 (0.545)	52.1 (11.6)
					RDC-8439	0.0246 (0.0211)	2.75 (0.50, 4.00)	0.0295 (0.0306)	0.159 (NA)	1.33 (0.516)	275 (NA)	6690 (NA)
				DRF 462 mg Fasted 5% v/v ethanol	MMF	1.27 (0.555)	3.00 (0.50, 6.00)	2.74 (1.00)	3.26 (0.938)	0.853 (0.565)	78.6 (25.7)	110 (127)
					HES	4.35 (1.01)	6.00 (3.00, 8.00)	91.4 (18.6)	93.9 (19.7)	12.5 (2.03)	2.86 (0.548)	51.0 (9.46)
					RDC-8439	0.0202 (0.0105)	3.00 (1.00, 4.00)	0.0237 (0.0267)	NC	1.35 (0.0141)	NC	NC
				DRF 462 mg Fasted 40% v/v ethanol	MMF	1.13 (0.547)	3.00 (1.50, 6.00)	2.68 (0.956)	2.92 (0.762)	0.996 (0.459)	85.9 (22.7)	125 (64.2)
					HES	4.48 (1.01)	6.00 (2.00, 12.0)	96.6 (15.8)	99.3 (16.7)	12.4 (1.92)	2.68 (0.429)	47.8 (8.80)
					RDC-8439	0.0188 (0.00984)	3.03 (1.50, 6.00)	0.0211 (0.0215)	NC	NC	NC	NC

Study No.	Study Objective	Study Design	Participants : No. (M/F) Type Age (y) Mean (Range)	Dose	Analyte	Arithmetic Mean (SD) PK Parameters						
						C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (h)	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Study A109	To compare the PK of MMF following a single dose of DRF administered after a low-fat/ low-calorie or medium-fat/ medium-calorie meal relative to a single dose of DMF administered fasted in healthy adults	Open-label, randomized, 4-period, 4-sequence crossover	48 (22/26) healthy participants 33.9 (18-51)	DRF 462 mg Fed (low-fat/ low-calorie)	MMF	1.53 (0.69)	4.50 (2.0, 10.0)	2.96 (0.93)	3.10 (0.92)	0.76 (0.30)	85.5 (39.7)	92.7 (55.4)
					HES	4.61 (1.09)	6.03 (4.0, 24.0)	95.1 (21.8)	105 (24.5)	13.7 (3.11)	2.61 (0.63)	50.4 (12.5)
					RDC-8439	0.02 (0.02)	4.00 (2.6, 6.0)	0.01 (0.02)	NC	NC	NC	NC
				DRF 462 mg Fed (medium-fat/ medium-calorie)	MMF	1.33 (0.63)	4.50 (2.0, 12.0)	2.83 (0.80)	2.94 (0.75)	0.75 (0.41)	86.7 (29.0)	93.0 (56.9)
					HES	4.46 (1.04)	7.00 (4.0, 24.0)	93.3 (20.6)	104 (25.7)	13.8 (3.30)	2.64 (0.66)	51.1 (13.0)
					RDC-8439	0.02 (0.01)	4.50 (3.0, 7.0)	0.01 (0.01)	NC	NC	NC	NC
				DMF 240 mg Fasted	MMF	1.75 (0.70)	2.50 (1.0, 4.5)	3.05 (0.96)	3.06 (0.98)	0.55 (0.14)	78.0 (25.2)	62.4 (25.7)
				DMF 240 mg Fed (high-fat/ high-calorie)	MMF	1.12 (0.54)	7.00 (3.1, 14.0)	2.78 (1.16)	3.05 (1.04)	0.65 (0.23)	81.1 (34.2)	72.9 (29.4)

Study No.	Study Objective	Study Design	Participants : No. (M/F) Type Age (y) Mean (Range)	Dose	Analyte	Arithmetic Mean (SD) PK Parameters						
						C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (h)	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Study 272HV113	To assess the bioequivalence of the test product with the reference product based on monomethyl fumarate (MMF) by comparison of PK profiles of MMF in healthy participants.	Randomized, double-blind, 4-period, 2-sequence crossover	30 (21/9) healthy participants 36.3 (22-53)	DRF 462 mg (reference, original	MMF	1.71 (0.91)	2.50 (1.5, 5.0)	3.37 (1.25)	3.49 (1.31)	0.69 (0.25)	75.0 (23.9)	NC
				DRF 462 mg (reference, replicate	MMF	1.82 (0.99)	2.50 (1.0, 4.9)	3.38 (1.23)	3.46 (1.28)	0.71 (0.38)	76.9 (27.2)	NC
				DRF 462 mg (test, original	MMF	1.83 (1.04)	2.00 (1.0, 5.0)	3.39 (1.17)	3.46 (1.17)	0.82 (0.48)	75.0 (22.4)	NC
				DRF 462 mg (test, replicate	MMF	1.95 (0.73)	2.00 (1.0, 10.0)	3.42 (0.90)	3.51 (0.89)	0.64 (0.25)	71.3 (17.1)	NC

[a] Presented as median (range).

表 22　　酸処理したヒト血漿中の MMF 濃度測定のバリデーション（[redacted]
AV[redacted] RDC5108-01[AV-5108-03]）

Assay Range	25.0 to 20000 ng/mL				
Regression Model and Linearity	Weighted linear (1/concentration^2)				
Selectivity (Specificity)	No significant interference at the retention time of DRF, propranolol, RDC-8439, MMF, or d[redacted]-MMF was observed in any of the human plasma lots screened.				
Precision and Accuracy	QC[a]	Precision (%CV)		Accuracy (%RE)	
		Within-Run	Between-Run	Within-Run	Between-Run
	MMF				
	LLOQ 25.0 ng/mL	4.5	5.6	18.8	16.4
	LQC 75.0 ng/mL	[redacted]			
	MQC 500 ng/mL				
	HQC 8000 ng/mL				
	ULOQ 10000 ng/mL				
	DQC 20000 ng/mL				
Short-term Stability	[redacted]				
Long-term Stability					
Reinjection Integrity					
Processed Sample Stability					
Dilution Integrity					
Freeze-Thaw Stability					
Solution Stability					
Interference					

[a] For within-run data, n = [redacted] for all QC analyses; for between-run data, n = [redacted] for LLOQ and ULOQ and n = [redacted] for LQC, MQC, and HQC analyses.
Source: Study AV[redacted]-RDC5108-01 (AV-5108-03)

表 23　酸処理したヒト血漿中の MMF 濃度測定のバリデーション（[redacted] XBL[redacted]027）

Assay Range	10.0 to 4000 ng/mL				
Regression Model and Linearity	Weighted linear (1/concentration^2)				
Selectivity (Specificity)	No significant interference at the retention time of DRF, propranolol, RDC-8439, MMF, or d[redacted]-MMF was observed.				
Precision and Accuracy[a]	QC [QC Study][b]	Precision (%CV)		Accuracy (%RE)	
		Within-Run	Between-Run	Within-Run	Between-Run
	MMF				
	LLOQ 10.0 ng/mL	7.90 to 11.83	9.35	4.00 to 11.00	7.00
	LQC 30.0 ng/mL	[redacted]			
	MQC 200 ng/mL				
	HQC 3200 ng/mL				
	DQC 16000 ng/mL				
Short-term Stability	[redacted]				
Long-term Stability					
Reinjection Integrity					
Processed Sample Stability					
Dilution Integrity					
Freeze-Thaw Stability					
Solution Stability					
Extraction Recovery					
Interference					

[a] Interbatch precision and accuracy calculated from [redacted] analysis batches and intrabatch precision and accuracy calculated from [redacted] analysis batches.

[b] [redacted]

Source: Study XBL[redacted]027 (Report RPT03973)

表 24　　ヒト血漿中の MMF 濃度測定のバリデーション（[redacted], [redacted] XBL[redacted]125）

Assay Range	25.0 to 10000 ng/mL				
Regression Model and Linearity	Weighted linear (1/concentration^2)				
Selectivity (Specificity)	No significant interference at the retention time of MMF or d[redacted]-MMF was observed in any of the 6 human plasma lots screened.				
Precision and Accuracy[a]	QC	Precision (%CV)		Accuracy (%RE)	
		Within-Run	Between-Run	Within-Run	Between-Run
	LLOQ 25.0 ng/mL	3.26 to 14.80	11.52	-4.40 to 16.40	5.60
	LQC 75.0 ng/mL	[redacted]			
	MQC 500 ng/mL				
	HQC 8000 ng/mL				
	DQC 40000 ng/mL				
Short-term Stability	[redacted]				
Long-term Stability					
Reinjection Integrity					
Processed Sample Stability					
Dilution Integrity					
Freeze-Thaw Stability					
Solution Stability					
Extraction Recovery					
Interference					

[a] Interbatch precision and accuracy calculated from [redacted] analysis batches and intrabatch precision and accuracy calculated from [redacted] analysis batches.
Source: Study XBL[redacted]125 (Report RPT03854)

表 25　　ヒト尿中 MMF 濃度測定のバリデーション（[redacted] XBL[redacted]045）

Assay Range	10.0 to 4000 ng/mL				
Regression Model and Linearity	Weighted linear (1/concentration^2)				
Selectivity (Specificity)	No significant interference at the retention time of MMF or d[redacted]-MMF was observed in any of the 6 human urine lots screened.				
Precision and Accuracy[a]	QC	Precision (%CV)		Accuracy (%RE)	
		Within-Run	Between-Run	Within-Run	Between-Run
	LLOQ 10.0 ng/mL	5.60 to 7.42	8.11	-6.20 to 6.00	-0.10
	LQC 30.0 ng/mL	[redacted]			
	MQC 300 ng/mL				
	HQC 3200 ng/mL				
	DQC 16000 ng/mL				
Short-term Stability	[redacted]				
Long-Term Stability					
Reinjection Integrity					
Processed Sample Stability					
Freeze-Thaw Stability					
Solution Stability					
Extraction Recovery					
Interference					

[a] Interbatch precision and accuracy calculated from [redacted] analysis batches and intrabatch precision and accuracy calculated from [redacted] analysis batches.
Source: Study XBL[redacted]045 (Report RPT03993)

表 26　　臨床試験での検体分析の QC 評価データ

Study No. Report No.	Analyte	QC	Precision (%CV)	Accuracy (%Bias)
Study 001 Reports: AD14-435 (Study 001) RPT03671	DRF	LQC (75.0 ng/mL)	[redacted]	
		MQC (500 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		
	RDC-8439	LQC (75.0 ng/mL)		
		MQC (500 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		
	MMF	LQC (75.0 ng/mL)		
		MQC (500 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		
	HES	LQC (150 ng/mL)		
		MQC (4000 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		
Study A102 Reports: AD15-480 (Study A102) RPT03700	DRF	LQC (75.0 ng/mL)		
		MQC (500 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		
	RDC-8439	LQC (75.0 ng/mL)		
		MQC (500 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		
	MMF	LQC (75.0 ng/mL)		
		MQC (500 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		
	HES	LQC (150 ng/mL)		
		MQC (4000 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		
Study A103 Reports: AD15-498 (Study A103) RPT03760	DRF	LQC (75.0 ng/mL)		
		MQC (500 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		
	RDC-8439	LQC (75.0 ng/mL)		
		MQC (500 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		
	MMF	LQC (75.0 ng/mL)		
		MQC (500 ng/mL)		

Study No. Report No.	Analyte	QC	Precision (%CV)	Accuracy (%Bias)
		HQC (8000 ng/mL)	[redacted]	
	HES	LQC (150 ng/mL)		
		MQC (4000 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		
Study A104 Reports: AD15-514 (Study A104) RPT03862	DRF	LQC (75.0 ng/mL)		
		MQC (500 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		
	RDC-8439	LQC (75.0 ng/mL)		
		MQC (500 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		
	MMF	LQC (75.0 ng/mL)		
		MQC (500 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		
	HES	LQC (150 ng/mL)		
		MQC (4000 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		
Study A105 Report: RPT04017	DRF	LQC (30.0 ng/mL)		
		MQC (200 ng/mL)		
		HQC (3200 ng/mL)		
	RDC-8439	LQC (30.0 ng/mL)		
		MQC (200 ng/mL)		
		HQC (3200 ng/mL)		
	MMF	LQC (30.0 ng/mL)		
		MQC (200 ng/mL)		
		HQC (3200 ng/mL)		
	HES	LQC (150 ng/mL)		
		MQC (4000 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		
Study A105 Report: RPT04019	MMF (urine)	LQC (30.0 ng/mL)		
		MQC (300 ng/mL)		
		HQC (3200 ng/mL)		
	HES (urine)	LQC (150 ng/mL)		
		MQC (4000 ng/mL)		

Study No. Report No.	Analyte	QC	Precision (%CV)	Accuracy (%Bias)
		HQC (8000 ng/mL)	[redacted]	
Study A106 Report: RPT04199	DRF	LQC (30.0 ng/mL)		
		MQC (200 ng/mL)		
		HQC (3200 ng/mL)		
	RDC-8439	LQC (30.0 ng/mL)		
		MQC (200 ng/mL)		
		HQC (3200 ng/mL)		
	MMF	LQC (30.0 ng/mL)		
		MQC (200 ng/mL)		
		HQC (3200 ng/mL)		
	HES	LQC (150 ng/mL)		
		MQC (4000 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		
Study A107 Reports: RPT04098 RPT04097 RPT04096	DRF	LQC (30.0 ng/mL)		
		MQC (200 ng/mL)		
		HQC (3200 ng/mL)		
	RDC-8439	LQC (30.0 ng/mL)		
		MQC (200 ng/mL)		
		HQC (3200 ng/mL)		
	MMF	LQC (30.0 ng/mL)		
		MQC (200 ng/mL)		
		HQC (3200 ng/mL)		
	HES	LQC (150 ng/mL)		
		MQC (4000 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		
	Digoxin	LQC (30.0 pg/mL)		
		LQC2 (60.0 pg/mL)		
		MQC (400 pg/mL)		
		HQC (4000 pg/mL)		
Study A108 Report: RPT04432	DRF	LQC (30.0 ng/mL)		
		MQC (200 ng/mL)		
		HQC (3200 ng/mL)		
	RDC-8439	LQC (30.0 ng/mL)		

Study No. Report No.	Analyte	QC	Precision (%CV)	Accuracy (%Bias)
		MQC (200 ng/mL)	[redacted]	
		HQC (3200 ng/mL)		
	MMF	LQC (30.0 ng/mL)		
		MQC (200 ng/mL)		
		HQC (3200 ng/mL)		
	HES	LQC (150 ng/mL)		
		MQC (4000 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		
Study A109 Report: RPT04128	DRF	LQC (30.0 ng/mL)		
		MQC (200 ng/mL)		
		HQC (3200 ng/mL)		
	RDC-8439	LQC (30.0 ng/mL)		
		MQC (200 ng/mL)		
		HQC (3200 ng/mL)		
	MMF	LQC (30.0 ng/mL)		
		MQC (200 ng/mL)		
		HQC (3200 ng/mL)		
	HES	LQC (150 ng/mL)		
		MQC (4000 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		
Study A110 Report: RPT04668	MMF	LQC (75.0 ng/mL)		
		MQC (500 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		
	HES	LQC (150 ng/mL)		
		MQC (4000 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		
	Moxifloxacin	LQC (60.0 ng/mL)		
		MQC (1600 ng/mL)		
		HQC (3200 ng/mL)		
Study 272HV113 Report: RPT05599	MMF	LQC (75.0 ng/mL)		
		MQC (500 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		
Study A301	MMF	LQC (75.0 ng/mL)		

Study No. Report No.	Analyte	QC	Precision (%CV)	Accuracy (%Bias)
Report: RPT04735		MQC (500 ng/mL)	[redacted]	
		HQC (8000 ng/mL)		
	HES	LQC (150 ng/mL)		
		MQC (4000 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		
Study A302 Report: RPT04597 (Study A302/XBL16046)	MMF	LQC (75.0 ng/mL)		
		MQC (500 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		
	HES	LQC (150 ng/mL)		
		MQC (4000 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		
Study 272MS303 Report RPT05760:	MMF	LQC (75.0 ng/mL)		
		MQC (500 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		
	HES	LQC (150 ng/mL)		
		MQC (4000 ng/mL)		
		HQC (8000 ng/mL)		

表 27　　血漿中及び尿中の MMF 及び HES の Incurred Sample Reanalysis

Study Number	Analyte	Matrix	Number of Incurred Sample Analyses (Percentage of Analysed Samples)	Incurred Sample Reanalysis Result	Bioanalytical Report Number
Study 001	MMF	Plasma	[redacted]	[redacted]	AD14-435 (Study 001)
	HES	Plasma			RPT03671
Study A102	MMF	Plasma			AD15-480 (Study A102)
	HES	Plasma			RPT03700
Study A103	MMF	Plasma			AD15-498 (Study A103)
	HES	Plasma			RPT03760
Study A104	MMF	Plasma			AD15-514 (Study A104)
	HES	Plasma			RPT03862
Study A105	MMF	Plasma			RPT04017
	HES	Plasma			
	RDC-8439	Plasma			
	MMF	Urine			RPT04019
	HES	Urine			
Study A106	MMF	Plasma			RPT04199
	HES	Plasma			
Study A107	MMF	Plasma			RPT04098
	HES	Plasma			RPT04097
	Digoxin	Plasma			RPT04096

Study Number	Analyte	Matrix	Number of Incurred Sample Analyses (Percentage of Analysed Samples)	Incurred Sample Reanalysis Result	Bioanalytical Report Number
Study A108	MMF	Plasma	[redacted]	[redacted]	RPT04432
	HES	Plasma			
	MMF	Urine			
	HES	Urine			
Study A109	MMF	Plasma			RPT04128
	HES	Plasma			
Study A110	MMF	Plasma			RPT04668
	HES	Plasma			
	Moxifloxacin	Plasma			
Study 272HV113	MMF	Plasma			RPT05599
Study A301	MMF	Plasma			RPT04735
	HES	Plasma			
Study A302	MMF	Plasma			RPT04597
	HES	Plasma			(Study A302/XBL[redacted]046)
Study 272MS303	MMF	Plasma			RPT05760
	HES	Plasma			

Note: Where all or the majority of sample concentrations were below the LLOQ, incurred sample reanalysis was not performed.

4.3 ロット番号情報

表 28 DRF のロット番号

Study No.	Study Title	Formulation	Lot No.
Study 001	A Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Oral ALKS 8700 in Healthy Adults	DRF placebo capsules DRF capsules (70 mg) DRF capsules (105 mg) DRF capsules (210 mg) DRF capsules (455 mg) DRF ER mini-tablets (7 mg)-QD-Fast DRF ER mini-tablets (7 mg)-QD-Medium DRF ER mini-tablets (7 mg)-QD-Slow	[redacted]
Study A102	A Phase 1 Study to Determine the Effect of Food on Single Doses of ALKS 8700 and to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ALKS 8700 in Healthy Volunteers	DRF placebo capsules DRF DR, gastro-resistant mini-tablets (7 mg)	[redacted]
Study A103	A Phase 1 Study to Determine the Relative Bioavailability of Monomethyl Fumarate Following Administration of ALKS 8700 and Dimethyl Fumarate in Healthy Participants	DRF DR, gastro-resistant mini-tablets (7 mg)	[redacted]
Study A104	A Phase 1 Study to Assess the Comparative Bioavailability of Monomethyl Fumarate Following Administration of ALKS 8700 and Dimethyl Fumarate in Healthy Participants Under Fed Conditions	DRF placebo capsules DRF capsules (231 mg)	[redacted]

Study No.	Study Title	Formulation	Lot No.
Study A105	A Single-Centre, Open-label, Fixed-Sequence, 2-Period Study to Evaluate the Absorption, Metabolism, and Excretion of Single Doses of Unlabelled ALKS 8700 With and Without Promoiety Labelled [^{14}C]-ALKS 8700 in Healthy Male Participants	462 mg of unlabelled DRF (HPMC capsule) 462 mg of unlabelled DRF with approximately 100 µCi of promoiety labelled [^{14}C]-DRF (HPMC capsule)	[redacted] [redacted]
Study A106	A Phase 1 Study to Determine the Influence of Coingestion of Alcohol on the Pharmacokinetics of ALKS 8700 in Healthy Participants	DRF capsules (231 mg)	[redacted]
Study A107	A Phase 1 Study to Investigate the Effect of ALKS 8700 on the Pharmacokinetics of Digoxin in Healthy Participants	DRF capsules (231 mg)	[redacted]
Study A108	A Phase 1 Study of the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ALKS 8700 in Participants With Renal Impairment	DRF capsules (231 mg)	[redacted]
Study A109	A Phase 1 Study to Assess the Comparative Bioavailability, Safety, and Tolerability of Monomethyl Fumarate Following Administration of ALKS 8700 and Dimethyl Fumarate in Healthy Participants When Taken With Meals of Varying Fat and Caloric Content	DRF capsules (231 mg)	[redacted]
Study A110	A Phase 1 Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of ALKS 8700 on the QTc Interval in Healthy Volunteers	DRF placebo capsules DRF capsules (231 mg)	[redacted] [redacted]

Study No.	Study Title	Formulation	Lot No.
Study 272HV113	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Crossover Study to Evaluate the Bioequivalence of Diroximel Fumarate (DRF, BIIB098) Manufactured at [redacted] in Healthy Adult Participants	DRF 231 mg capsule Alkermes DRF 231 mg capsule [redacted] DP [redacted] Active Pharmaceutical Ingredient (API)	[redacted]; consumed DP lots [redacted] and [redacted] [redacted]; consumed DP lot [redacted]
Study A301	A Phase 3 Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of ALKS 8700 in Adults With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	DRF capsules (231 mg)	[redacted]
Study A302	A Phase 3 Study in Participants With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis to Evaluate the Tolerability of ALKS 8700 and Dimethyl Fumarate	DRF placebo capsules DRF capsules (231 mg)	[redacted] [redacted]

Study No.	Study Title	Formulation	Lot No.
Study 272MS303	An Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Tolerability, and Pharmacokinetics of Diroximel Fumarate (BIIB098) in Adult Participants From the Asia Pacific Region With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis	DRF capsules (231 mg)	[redacted]; consumed DP lots [redacted] and [redacted] (only used in Japan) [redacted]; consumed DP lots [redacted] and [redacted] (only used in China) [redacted]; consumed DP lots [redacted] and [redacted] (only used in Japan) [redacted]; consumed DP lots [redacted] and [redacted] (only used in Japan) [redacted]; consumed DP lots [redacted] and [redacted] (only used in Japan) [redacted]; consumed DP lots [redacted] and [redacted] (only used in Japan) [redacted]; consumed DP lots [redacted] and

Study No.	Study Title	Formulation	Lot No.
			[redacted] (only used in China) [redacted]; consumed DP lot [redacted] (only used in China)

5 参考文献

Tecfidera Summary of Product Characteristics, 2024.

ジロキシメルフマラート

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

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
本文書での用語などに関する規定 8
1 背景及び概観 9
1.1 ヒト生体試料を用いた試験 9
1.2 臨床薬理試験 9
2 個々の試験結果の要約 14
2.1 ヒト生体試料を用いた PK に関連する試験報告書 14
2.2 PK 及び忍容性を評価する単回投与試験 14
2.2.1 001 試験：健康成人被験者に DRF を単回経口投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価する第 I 相臨床試験 14
2.2.1.1 パート 1 15
2.2.1.2 パート 2 20
2.2.1.3 パート 3 20
2.3 PK 及び忍容性を評価する反復投与試験 20
2.3.1 A102 試験：健康成人被験者に、DRF を単回経口投与したときの食事の影響、及び DRF を反復経口投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価する第 I 相臨床試験 20
2.3.1.1 試験デザイン 20
2.3.1.2 結果 20
2.3.1.3 結論 25
2.4 吸収・分布・代謝・排泄試験 25
2.4.1 A105 試験：健康成人男性を対象に、DRF のプロモイエティ（コハク酸イミド部分）を標識した[^{14}C]-DRF 及び非標識 DRF を単回投与したときの吸収、代謝、及び排泄を評価する単施設、非盲検、固定順序、2 期試験 25
2.4.1.1 試験デザイン 25
2.4.1.2 結果 25
2.4.1.3 結論 31
2.5 バイオアベイラビリティ／生物学的同等性、及び食事の影響に関する試験 32
2.5.1 A102 試験：健康成人被験者に、DRF を単回経口投与したときの食事の影響、及び DRF を反復経口投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価する第 I 相臨床試験 32
2.5.2 A103 試験：健康被験者を対象に DRF 及び DMF を単回経口投与したときの MMF の相対的バイオアベイラビリティを評価する第 I 相臨床試験 32
2.5.3 A104 試験：健康被験者を対象に DRF 及び DMF を食後に単回経口投与したときの MMF の相対的バイオアベイラビリティを評価する第 I 相臨床試験 32
2.5.4 A109 試験：健康被験者を対象に様々な脂肪及びカロリー量を含有する食事摂取後に DRF 及び DMF を単回経口投与したときの MMF の相対的バイオア

ベイラビリティを評価する第 I 相臨床試験 33
2.5.5 272HV113 試験：健康成人被験者を対象に [redacted] 社で製造された DRF 製剤（DRF, BIIB098）の生物学的同等性を評価する第 I 相、ランダム化、二重盲検、クロスオーバー試験.....33
2.6 アルコールの影響.....34
2.6.1 A106 試験：健康被験者を対象とした、DRF の PK に及ぼすアルコールの同時摂取の影響を評価する第 I 相臨床試験 34
2.7 QT/QTc 試験 34
2.7.1 A110 試験：健康被験者に DRF を反復経口投与したときの QTc への影響を評価する第 I 相臨床試験 34
2.7.1.1 試験デザイン 34
2.7.1.2 結果 35
2.7.1.3 結論 40
2.8 腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験.....40
2.8.1 A108 試験：腎機能障害を有する被験者に DRF を経口投与したときの PK、安全性、及び忍容性を評価する第 I 相臨床試験 40
2.8.1.1 試験デザイン 40
2.8.1.2 結果 40
2.8.1.3 結論 44
2.9 ジゴキシンとの薬物間相互作用試験.....44
2.9.1 A107 試験：健康被験者を対象に、DRF がジゴキシンの PK に及ぼす影響を評価する第 I 相臨床試験 44
2.9.1.1 試験デザイン 44
2.9.1.2 結果 44
2.9.1.3 結論 46
2.10 第 III 相臨床試験.....46
2.10.1 A301 試験 : RRMS 成人患者を対象とした DRF の長期安全性及び忍容性を評価する第 III 相非盲検試験.....46
2.10.1.1 試験デザイン 46
2.10.1.2 結果 46
2.10.1.3 結論 49
2.10.2 A302 試験：RRMS 成人患者を対象とした DRF 及び DMF の忍容性を評価する第 III 相非盲検試験.....49
2.10.2.1 試験デザイン 49
2.10.2.2 結果 49
2.10.2.3 結論 50
2.10.3 272MS303 試験：RMS のアジア人被験者を対象とした DRF の安全性、忍容性、及び PK を評価する第 III 相多施設共同、非盲検、単群試験.....50
2.10.3.1 試験デザイン 50
2.10.3.2 結果 50
2.10.3.3 結論 53

3 全試験を通しての結果の比較と解析 53
3.1 DRF の ADME 特性 54
3.1.1 吸収 54
3.1.2 分布 54
3.1.3 代謝 55
3.1.4 排泄 55
3.2 母集団薬物動態解析 56
3.2.1 結果 57
3.3 DRF の PK 特性 58
3.3.1 単回及び反復投与時の薬物動態 58
3.3.2 用量比例性 62
3.3.3 PK の変動 62
3.4 内因性要因 64
3.4.1 人種 64
3.4.1.1 日本人と非アジア人の比較 64
3.4.1.1.1 日本人（272MS303）と非アジア人（A301）の血漿中濃度及び PK パラメータの比較 64
3.4.1.1.2 日本人（272MS303 試験）と非アジア人（A301 試験及び A302 試験）のモデルで予測した PK パラメータの比較 70
3.4.1.1.3 結論 72
3.4.1.2 その他の民族の影響 73
3.4.2 年齢と性別 73
3.4.3 体重 73
3.4.4 腎機能障害 75
3.4.5 肝機能障害 76
3.4.6 疾病状態 77
3.5 外因性要因 78
3.5.1 食事の影響 78
3.5.2 アルコールの影響 79
3.5.3 薬物間相互作用 80
3.5.3.1 他剤の PK に及ぼす DRF の影響 80
3.5.3.2 DRF の PK に対する他剤の影響 80
3.6 QT 延長に対する影響 80
3.7 用量・用量の選択及び設定根拠 81
4 特別な試験 81
5 参考文献 82
6 付録 83

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	St udy 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
AAG	alpha-1 acid glycoprotein	α1-酸性糖タンパク質
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AST	aspartate transaminase	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
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BID	twice daily	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
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

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
CL_r	renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CV	coefficient of variation	変動係数
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
DR	delayed release	腸溶性
DRF	diroximel fumarate (ALKS 8700)	ジロキシメルフマラート
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ER	extended release	徐放性
GCP	Good Clinical Practice guidelines	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
HES	2-hydroxyethyl succinimide (RDC6567)	2-ヒドロキシエチルスクシンイミド
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose	ヒプロメロース
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
Ka	absorption rate	吸収速度
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤排出トランスポーター
MDRD	modified diet in renal disease equation	—
MMF	monomethyl fumarate	フマル酸モノメチル
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	multiple sclerosis	多発性硬化症
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
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
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
ΔQTcF	change from baseline QTcF	QTcF のベースライン時からの変化
ΔΔQTcF	placebo-corrected ΔQTcF	プラセボで補正した ΔQTcF
R_{AUC}	metabolite-to-MMF ratio based on AUC	AUC に基づく代謝物/MMF 比
RMS	relapsing multiple sclerosis	再発型多発性硬化症

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
RRMS	relapsing-remitting multiple sclerosis	再発寛解型多発性硬化症
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
t_{lag}	absorption lag time	吸収ラグタイム
t_{max}	time to reach maximum observed concentration	最高濃度到達時間
TCA	tricarboxylic acid	クエン酸
TRA	total radioactivity	総放射能
V/F、V_z/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
v/v	volume/volume	容積/容積

本文書での用語などに関する規定

命名法

本文書で使用される化合物、代謝物、及びそれらに関連する略号／製品名を表 1 に示す。

表 1　　治験薬及びその代謝物

Compound / Metabolite	Acronyms
Diroximel fumarate	DRF, ALKS 8700, RDC-5108, BIIB098
Dimethyl fumarate	DMF, BG00012, Tecfidera
Monomethyl fumarate[a]	MMF
2-Hydroxyethyl succinimide[b]	HES, RDC-6567
RDC-8439[c]	Not Applicable

[a] Major active metabolite of DRF and DMF.
[b] Major inactive metabolite of DRF.
[c] Minor metabolite of DRF.

臨床試験番号の略称

本項では臨床試験番号を標準化し、試験番号から「ALK8700」を削除した。例えば、ALK8700-A301 試験は A301 試験とした。272HV113 試験及び 272MS303 試験はそのまま記載した。

MMF と HES の濃度又は曝露量の比較

MMF と HES の濃度又は曝露量を比較する際、分子量の違いに対する補正は行われていない。濃度及び曝露量はそれぞれ μg/mL 及び μg· h/mL の単位で比較する。これは非臨床試験（薬物動態試験の概要文［2.6.4 項］）での比較方法と同じである。例外として、母集団 PK 解析（3.2 項）では DRF 投与量をモデルに組み込むため、MMF 及び HES の質量当量に変換した。

1 背景及び概観

ジロキシメルフマラート（DRF、Vumerity®、BIIB098、ALKS 8700、及び RDC-5108）はフマル酸エステルであり、再発型多発性硬化症（RMS）を対象として開発中の経口治療薬である。DRF はプロドラッグであり、経口投与後、全身循環に到達する前に速やかに加水分解され、主な活性代謝物であるフマル酸モノメチル（MMF）が生成される。その他に 2 つの代謝物（主な不活性代謝物である 2-ヒドロキシエチルスクシンイミド［HES、RDC-6567］及び微量代謝物である RDC-8439）も生成され、臨床試験で評価されている。DRF は VUMERITY®として、米国及び欧州で承認されている。

本項では DRF の臨床薬理を、15 の臨床薬理試験及び 3 つの母集団薬物動態（PK）解析で評価した。臨床薬理試験には、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/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。民族の影響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 相臨床試験及び第 III 相臨床試験の統合データを用いた母集団 PK 解析を実施した。

臨床試験では、001 試験のパート 3（徐放性［ER］製剤を用いたパート）及び A105 試験（放射性標識した DRF を使用した試験）を除き、いずれも市販の腸溶性（DR）製剤を用いた。001 試験及び A102 試験を除き、第 III 相臨床試験用量である 462 mg を投与した。

また、MMF のプロドラッグでもあるフマル酸ジメチル（DMF）は、再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者の治療薬テクフィデラ®として、米国、欧州、及び日本で承認されている。DRF の臨床プログラムには、食後及び空腹時に DRF を経口投与したときと DMF を経口投与したときの MMF を比較する相対的 BA の評価も含まれた。

1.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト及び動物の生体試料を用いた DRF 及び MMF の 17 の in vitro 試験を付録表 32 に要約し、詳細な結果を薬物動態試験の概要文（2.6.4 項）に示した。必要に応じて 3 項にもこれらの試験の結果を記載した。生物薬剤学試験の概要は生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1 項）に示した。

1.2 臨床薬理試験

本項に記載した 15 の DRF の臨床試験を図 1 に示した。アジア地域からの多発性硬化症（MS）患者を対象とした第 III 相非盲検臨床試験（272MS303 試験）も含まれる。本項には 3 つの母集団 PK 解析（表 2）も含まれ、PK に及ぼす民族の影響（日本人が含まれる）の評価を含めた最新の母集団 PK 解析から得られた結果を示した。これらの臨床薬理試験及び母集団 PK 解析から得られた結果を 2 項及び 3 項に記載し、PK パラメータを付録表 35 に要約する。DRF 濃度は循環血液中に検出されず、ヒトでの DRF 関連物質の全身曝露量に対する RDC-8439 の割合は 1%未満であることが明らかになったことから、DRF 及び RDC-8439 に関する結果及び考察はそれぞれの CSR を参照することとし、本項には記載しなかった。付録表 35 には RDC-8439 の PK も示した。

表 2　　DRF を用いた臨床薬理試験の概要（1/2）

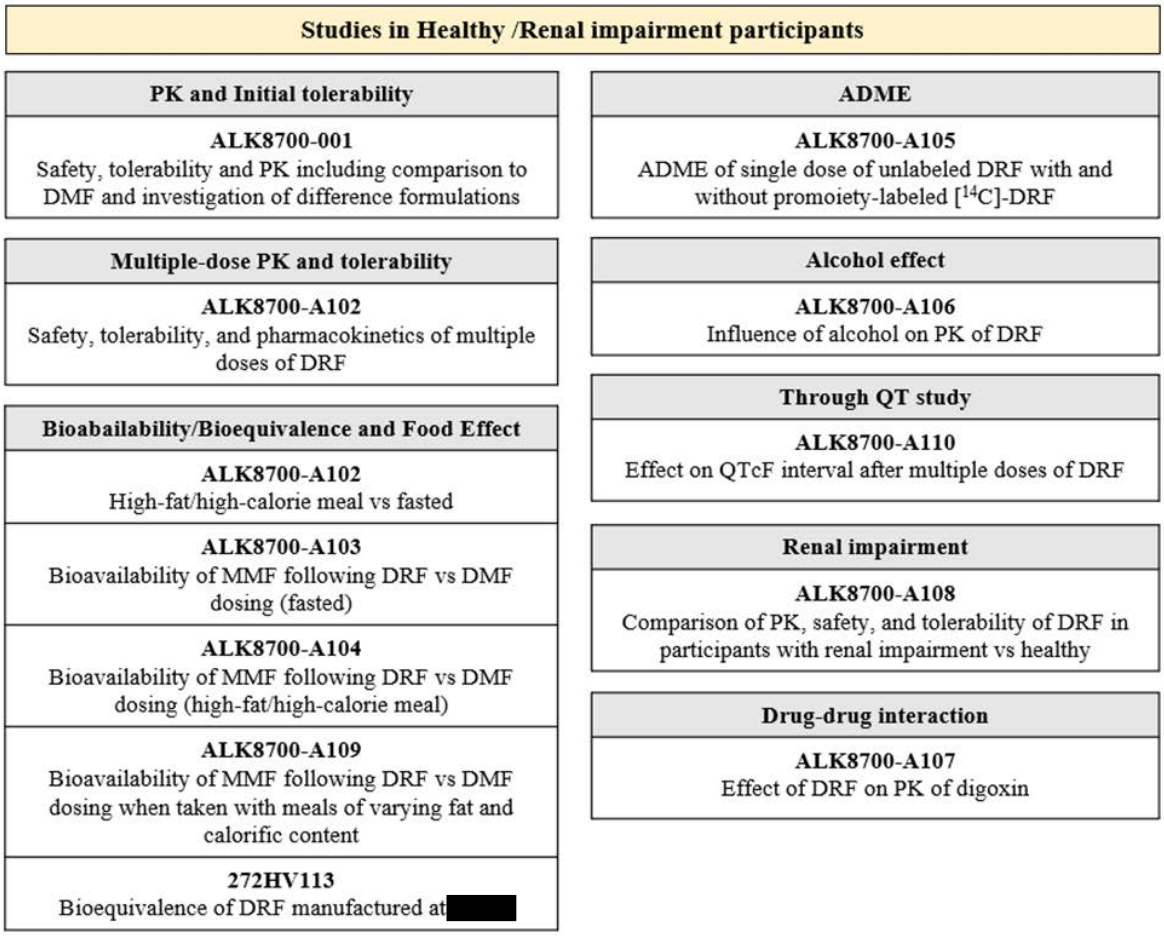
Study Number/CTD Location	Primary Objective	Dose	Section
Initial single dose PK and tolerability study			
Study 001	To evaluate the safety and tolerability of DRF following oral administration in healthy adults	Part 1 (fasted) DRF 49 mg DRF 105 mg DRF 210 mg DRF 420 mg DRF 630 mg DRF 840 mg DRF 980 mg Part 2 (fasted) DRF 420 mg DMF 240 mg Part 3 (fasted) DRF ER 1 840 mg DRF ER 2 840 mg DRF ER 3 840 mg DMF 240 mg	2.2.1
Multiple-dose PK and tolerability study			
Study A102 Part B	To determine the PK of DRF and MMF following multiple doses of a DR, gastro-resistant formulation	DRF 210 mg BID, 5 days DRF 420 mg BID, 5 days DRF 630 mg BID, 5 days	2.3.1
ADME			
Study A105	To investigate the PK of DRF and its metabolites following a single oral administration of DRF with and without promoiety-labelled [^{14}C]-DRF to healthy male participants To evaluate the absorption, metabolism, and excretion of promoiety-labelled [^{14}C]-DRF administered as a single 462-mg oral dose (containing approximately 100 µCi of [^{14}C]-DRF) to healthy male participants	Dose 1 (Treatment A): unlabelled DRF 462 mg delivered via 2 HPMC capsules containing DR, gastro-resistant minitablets Dose 2 (Treatment B): DRF 462 mg as standard HPMC capsules containing a blended powder consisting of unlabelled DRF powder and promoiety-labelled [^{14}C]-DRF (approximately 100 µCi)	2.4.1
Bioavailability/Bioequivalence and food effect			
Study A102 Part A	To compare the PK of DRF and its metabolite, MMF, following a single dose of a DR, gastro-resistant formulation of DRF in healthy adults in fed (high-fat/high-calorie meal) versus fasted conditions	DRF 420 mg (fed or fasted)	2.5.1
Study A103	To compare the PK of MMF following a single oral dose of DRF versus DMF in healthy adults in the fasted state	DRF 462 mg (fasted) DMF 240 mg (fasted)	2.5.2
Study A104	To evaluate the comparative bioavailability of MMF following a single oral dose of DRF versus DMF in healthy adults in fed conditions	DRF 462 mg (high-fat/high-calorie meal) DMF 240 mg (high-fat/high-calorie meal)	2.5.3
Study A109	To compare the PK of MMF following a single dose of DRF administered after a low-fat/low-calorie or medium-fat/medium-calorie meal, or of DMF administered after a high-fat/high-calorie meal, relative to a single dose of DMF administered fasted in healthy adults	DRF 462 mg (low-fat/low-calorie meal or medium-fat/medium-calorie meal) DMF 240 mg (fasted or high-fat/high-calorie meal)	2.5.4
Study 272HV113	To assess the bioequivalence of the test product with the reference product based on MMF by comparison of PK profiles of MMF in healthy participants	DRF 462 mg -Drug product manufactured at Alkermes (reference) -Drug product manufactured at [redacted] (test)	2.5.5

表 2　　DRF を用いた臨床薬理試験の概要（2/2）

Effect of alcohol			
Study A106	To determine the influence of co-ingestion of alcohol on the PK of DRF in healthy adults	DRF 462 mg single-dose alone DRF 462 mg single-dose with 5% v/v ethanol DRF 462 mg single-dose with 40% v/v ethanol	2.6.1
Thorough QT study			
Study A110	To evaluate the effects of multiple doses of therapeutic and supratherapeutic oral dose strengths of DRF on the QTcF interval	Days 2 to 5: DRF 462 mg BID Day 6: DRF 462 mg single-dose Days 7 to10: DRF 924 mg BID Day 11: DRF 924 mg single-dose	2.7.1
Renal impairment study			
Study A108	To compare the PK, safety, and tolerability of DRF in participants with mild, moderate, and severe renal impairment versus healthy control participants following single-dose administration	DRF 462 mg single-dose	2.8.1
DDI studies			
Study A107	To determine the effect of DRF on the PK of digoxin in healthy adults	DRF 462 mg BID, 5 days Digoxin 0.25 mg alone Digoxin 0.25 mg on the first day of DRF administration	2.9.1
Phase 3 studies			
Study A301	To evaluate the long-term safety and tolerability of DRF in adults with RRMS	De novo participants: DRF 231 mg BID for 1-week titration, then DRF 462 mg BID up to 95 weeks Rollover participants: DRF 462 mg BID up to 96 weeks	2.10.1
Study A302	To evaluate the utility of 2 GI symptom scales in assessing GI tolerability in adult participants with RRMS after administration of DRF or DMF To evaluate the safety and tolerability of DRF in adults with RRMS	DRF 231 mg BID for 1-week titration, then DRF 462 mg BID for 4 weeks DMF 120 mg BID for 1-week titration, then DMF 240 mg BID for 4 weeks	2.10.2
Study 272MS303	Part 1: To determine the safety and tolerability of DRF administered for up to 24 weeks in adult East Asian participants with RMS Part 2: To determine the safety and tolerability of DRF administered for up to 48 weeks in adult East Asian participants with RMS	DRF 231 mg BID for 1-week titration, then DRF 462 mg BID up to 48 weeks	2.10.3
Population PK analyses			
Study ALK201706	To quantify MMF popPK parameters, including typical parameter values and random inter-individual and residual variability and to identify relevant covariates	Doses were as detailed above for Studies 001, A102, A103, A104, A105, A106, A108, A109, A301, and A302	3.2
Study CPP-[redacted]-002-BIIB098	To quantify MMF and HES popPK parameters, including typical parameter values and random inter-individual and residual variability and to identify relevant covariates	Doses were as detailed above for Studies 001, A102, A103, A104, A105, A106, A108, A109, A110, A301, and A302	3.2
Study CPP-[redacted]-002-BIIB098	To quantify MMF and HES popPK parameters, including typical parameter values and random inter-individual and residual variability, and to assess the effect of Asian ethnicity on PK of MMF and HES	Doses were as detailed above for Studies 001, A102, A103, A104, A105, A106, A108, A109, A110, 272HV111*, A301, A302 and 272MS303	3.2

*Study 272HV111 is a study of PK, safety, and tolerability between Chinese and Caucasian healthy participants after multiple doses of 462 mg BID for 5 days in fasted conditions. This study is not included in J-NDA.

図 1　　臨床薬理試験及び第 III 相臨床試験の概要



DRF の臨床薬理試験の主な知見は以下のとおりである。

- 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。試験全体で、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（001 試験及び A102 試験）。
- 1 日 2 回（BID）投与したとき（A102 試験、A301 試験、及び A302 試験）、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（A102 試験）。
- ADME 試験（A105 試験）では、DRF は広範に代謝され、[14C]-DRF を投与したとき尿中に未変化体は排泄されなかった。DRF は主にエステル加水分解により代謝され、MMF と HES を生成する。糞中の回収率は投与した総放射能（TRA）の 1%未満であり、実質的に DRF は経口投与後完全に吸収されたことが示された。投与した放射能の大部分は尿中から回収された（約 86%）。尿中の主な代謝物は HES 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 は血漿中の主な代謝物でもあり、TRA の約 86%を占めた。

- MMF の曝露量（AUC 及び C_{max}）に基づく評価で、空腹時の DRF 462 mg 投与と DMF 240 mg 投与は生物学的に同等であった（A103 試験）。
- DRF は食事にかかわらず投与できる。高脂肪高カロリー食、中脂肪中カロリー食、又は低脂肪低カロリー食は、MMF の AUC に影響を及ぼさなかった（A102 試験、A104 試験、及び A109 試験）。C_{max} は、高脂肪高カロリー食摂取後に DRF を投与したときに最も低下した。この結果は、DMF 240 mg を高脂肪高カロリー食摂取後に投与したときと一致していた。MMF の曝露量に基づく評価で、DMF の投与に食事の制限はない（Tecfidera Summary of Product Characteristics 2024）ことを考慮すると、DRF は食事にかかわらず投与可能である。
- DRF は、アルコールと共に投与することができる（A106 試験）。5%（v/v）及び 40%（v/v）のエタノール存在下での DRF 投与は、MMF の AUC に影響を及ぼさず、C_{max} にほとんど影響しなかった。アルコールと同時摂取しても、過量放出（dose dumping）を引き起こさなかった。
- 標準製剤（Alkermes 社）及び試験製剤（[redacted] 社、現 [redacted] 社）は、C_{max} 及び AUC_{∞} の評価から、生物学的に同等であった（272HV113 試験）。
- QT/QTc 評価試験（A110 試験）で、DRF を BID 反復投与したとき、臨床用量よりも高用量の 924 mg までの用量で、補正 QT 間隔（QTc）に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- 腎機能障害患者に DRF を投与するとき、用量調節の必要はないと考えられる。腎機能障害試験（A108 試験）では、MMF の PK に対する腎機能障害の影響は認められず、腎機能障害の重症度に伴って HES の曝露量（AUC）は増加し、CL/F は低下した。これらの結果は、HES の既知の腎排泄経路であることと一致しており、臨床的に意味のある変化とは考えられなかった。
- 肝機能障害患者に DRF を投与するとき、用量調節の必要はないと考えられる。DRF の ADME プロファイルに基づき、肝機能障害が DRF の曝露量に影響することが予測されないことから、肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験は実施しなかった。DRF の MMF への代謝及び MMF の下流の代謝がエステラーゼによって行われるため、チトクローム P450（CYP）を介した DDI の可能性は低く、さらなる MMF の代謝は CYP の関与なしにクエン酸（TCA）回路を介して行われる（DMF の 109HV102 試験、DMF の初回申請 CTD 参照）。HES はそれ以上代謝されず、尿中に排泄される（A105 試験：XT[redacted]4113 試験）。DRF の併用投与により DDI が起きる可能性が低いことは、一連の in vitro 阻害及び誘導試験（薬物動態試験の概要文［2.6.4 項］）で確認されている。
- In vivo で DRF は P 糖蛋白（P-gp）を阻害しない。P-gp 阻害に関する in vitro 試験（XT[redacted]8097 試験）で DRF は高濃度で P-gp を介した輸送を阻害する可能性が示唆されたことから、健康被験者を対象にジゴキシンを用いた DDI 試験（A107 試験）を実施した。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。
- 内因性又は外因性要因に基づく用量調節は不要である。母集団 PK 解析の結果、体重は MMF 及び HES のいずれに対しても統計学的に有意な共変量であったが、その影響は DMF で認められている影響と一致しており、臨床的に意味のある影響はみられなかった。DRF 投与時の定常状態の MMF 及び HES の AUC_{tau} は、母集団解析データセット（報告書 CPP-[redacted]-002-BIIB098）の成人の標準体重 70 kg と比較して、低体重（50 kg）の被験者ではそれぞれ 29%

及び 18%高くなると予測され、高体重（100 kg）の被験者ではそれぞれ 23%及び 16%低くなると予測される。

- MS 患者では、健康被験者と比較して、CL/F が低下（25%低下）した結果、MMF の曝露量が高くなる。MS 患者と健康被験者の HES の曝露量に大きな差は認められなかった（報告書 CPP-[redacted]-002-BIIB098）。
- DRF 経口投与後、MMF と HES の PK プロファイルは日本人と非アジア人とで類似していた。
  - 頻回採血したときの定常状態での個々の被験者の血漿中 MMF 及び HES 濃度推移、並びにスパース採血による定常状態での投与前（トラフ）及び投与後 2～3 時間の血漿中濃度に基づき、日本人と非アジア人 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唆される（272MS303 試験、A301 試験）。
  - ノンコンパートメント法で算出した 272MS303 試験の日本人患者と A301 試験の非アジア人患者の定常状態での PK パラメータを比較したとき、C_{max}、t_{max}、及び AUC_{last} を含む PK パラメータ（272MS303 試験）に大きな差は認められなかった。
  - 母集団 PK 解析（報告書 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、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。
- 以上をまとめると、臨床薬理学的知見は、日本人での成人の推奨市販用量として、海外（欧州及び米国）と同じく、食事制限なしで最初の 1 週間は DRF 231 mg を BID 7 日間投与し、その後 DRF 462 mg を BID 経口投与する用法・用量と同じであることを支持するものである。

2 個々の試験結果の要約

本項では臨床薬理評価に用いた個々の試験結果の要約を示す。各臨床試験は ICH-GCP 及び各国の法律・規制に従って実施された。DRF とは、特に明記しない限り、市販予定製剤を示す。

2.1 ヒト生体試料を用いた PK に関連する試験報告書

DRF 及び MMF に関するヒト及び動物の生体試料を用いた in vitro 試験（17 試験）の一覧を付録表 32 に示し、薬物動態試験の概要文（2.6.4 項）で詳細に考察した。必要に応じて 3 項にもこれらの試験の結果を記載した。また、生物薬剤学試験の概要を生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1 項）に示した。

2.2 PK 及び忍容性を評価する単回投与試験

2.2.1 001 試験：健康成人被験者に DRF を単回経口投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価する第 I 相臨床試験

001 試験は、健康成人被験者に DRF を単回経口投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評

価する第 I 相、単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。この試験は 3 つのパート（パート 1、2、3）に分けて実施され、DRF は空腹時に経口投与された。

2.2.1.1 パート 1

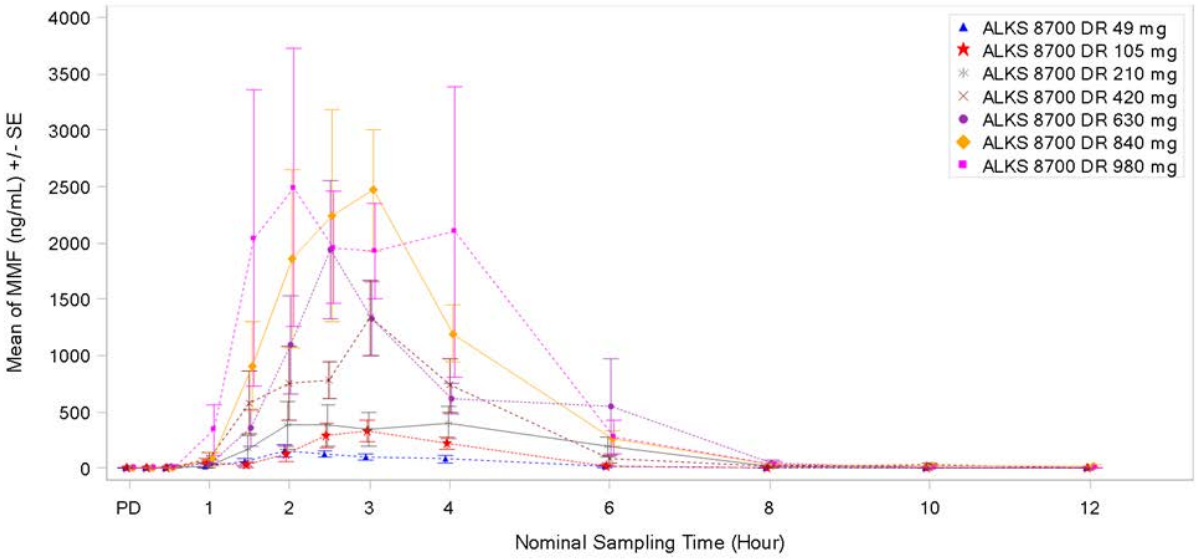
試験デザイン

パート 1 は、二重盲検、単回投与による modified 3+3 を用いた用量漸増デザインとした。合計 56 例の被験者が、DRF（49、105、210、420、630、840、及び 980 mg）又はプラセボにランダムに割り付けられた。プラセボ群に 14 例、DRF の各用量群に 6 例ずつ割り付けられ、全 56 例が試験を完了した。

結果

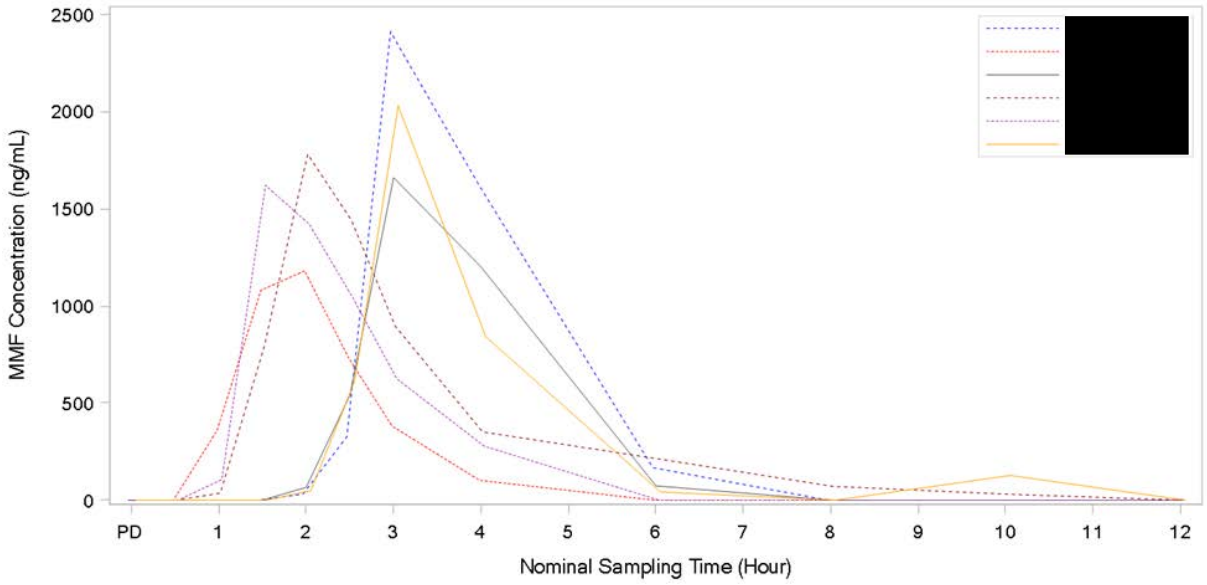
各用量の DRF を単回経口投与したときの MMF の平均（±標準誤差［SE］）血漿中濃度推移を図 2 に、血漿中 MMF の主要な PK パラメータの要約を表 3 に示す。また、DRF 420 mg を単回経口投与したときの被験者別の血漿中 MMF 濃度推移を図 3 に示す。

図 2　健康被験者に DRF を単回経口投与したときの平均(± SE)血漿中 MMF 濃度推移(001 試験のパート 1、PK 解析対象集団)



Note: Values < LLOQ was set to 0 in the calculation of the summary statistics.
Source: Plotted from data contained in individual study listings in 001 試験 CSR, Listing 16.2.6.1A

図 3　　健康被験者に DRF 420 mg を単回経口投与したときの被験者別の血漿中 MMF 濃度推移（001 試験のパート 1、PK 解析対象集団）



Source: Plotted from data contained in individual study listings in 001 試験 CSR, Listing 16.2.6.1A

表 3　　健康被験者に DRF を単回経口投与したときの血漿中 MMF の PK パラメータの要約（001 試験のパート 1、PK 解析対象集団）

Parameter	DRF dose						
	49 mg (N=6)	105 mg (N=6)	210 mg (N=6)	420 mg (N=6)	630 mg (N=6)	840 mg (N=6)	980 mg (N=6)
t_{lag} (h)	1.25 (0.5-1.5)	1.50 (0.5-2.0)	1.75 (0.5-3.0)	1.00 (0.5-1.5)	0.50 (0.3-3.0)	0.75 (0.5-2.1)	0.50 (0.3-1.0)
t_{max} (h)	2.25 (2.0-4.0)	3.00 (2.5-4.0)	3.50 (1.5-6.0)	2.50 (1.5-3.0)	2.50 (2.0-6.0)	2.50 (2.0-3.0)	2.50 (1.5-4.0)
C_{max} (μg/mL)	0.214 (41.4)	0.449 (34.9)	0.840 (28.4)	1.78 (29.3)	2.61 (30.1)	3.35 (57.2)	4.91 (54.5)
AUC_{last} (μg·h/mL)	0.343 (32.8)	0.791 (18.8)	1.70 (22.6)	3.35 (26.7)	4.80 (28.6)	6.77 (39.6)	8.58 (50.4)
$t_{1/2}$ (h)	0.632 (NA)	NC	0.701 (27.9)	0.924 (49.9)	0.801 (33.6)	0.838 (13.2)	0.718 (21.1)
AUC_{∞} (μg·h/mL)	0.532 (NA)	NC	1.75 (16.7)	3.01 (29.8)	4.84 (21.0)	6.61 (44.1)	7.54 (41.1)
V_z/F (L)	42.6 (NA)	NC	63.9 (43.5)	90.7 (19.3)	77.6 (38.1)	87.1 (33.7)	76.4 (38.7)
CL/F (L/h)	46.7 (NA)	NC	61.7 (16.7)	75.3 (31.8)	67.8 (18.7)	71.6 (29.4)	72.6 (31.0)

Note: Parameters are reported as mean (CV%) except for t_{lag} and t_{max}, which are reported as median (min - max).

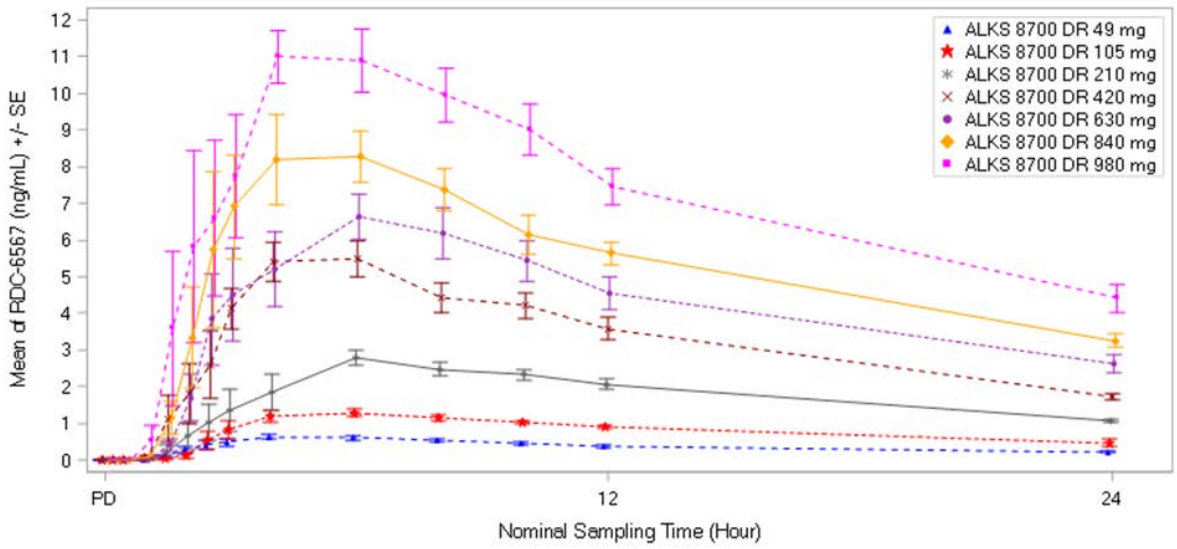
Source: 001 試験 CSR, Table 10

健康被験者に DRF を単回経口投与したとき、いずれの DRF 群でも血漿中 MMF 濃度の個体間変動は大きく、濃度 - 時間推移は不規則な形状を示した（図 3、一例として 420 mg 投与時を示す）。また、多くの被験者で、血漿中 MMF 濃度 - 時間曲線に 2 つ目のピークが認められた。これらの詳細な機序については、溶解、吸収、及び全身循環に入る前の DRF から MMF への代謝とその後の代謝物とが複雑な相互関係を示すために不明であるが、いくつかのエビデンスは消化管に複数の吸収部位があることを示唆している。血漿中 MMF 濃度は、DRF 単回投与後 24 時間以内に定量下限未満となった。検討したいずれの投与量でも、ほとんどの被験者で血漿中 MMF 濃度が DRF 投与後 8～12 時間までに定量下限未満となった。

AUC 以外の PK パラメータでは、ばらつきが大きかった。これは、DRF を単回経口投与したときの血漿中 MMF 濃度の個体間変動が大きく、濃度 - 時間曲線に不規則な形状が認められたにもかかわらず、MMF の曝露量は安定かつ一貫していた。MMF の曝露量（AUC_{last} 及び C_{max}）は DRF の用量に比例して増加したが、t_{lag} 及び t_{max} は用量に依存しなかった。

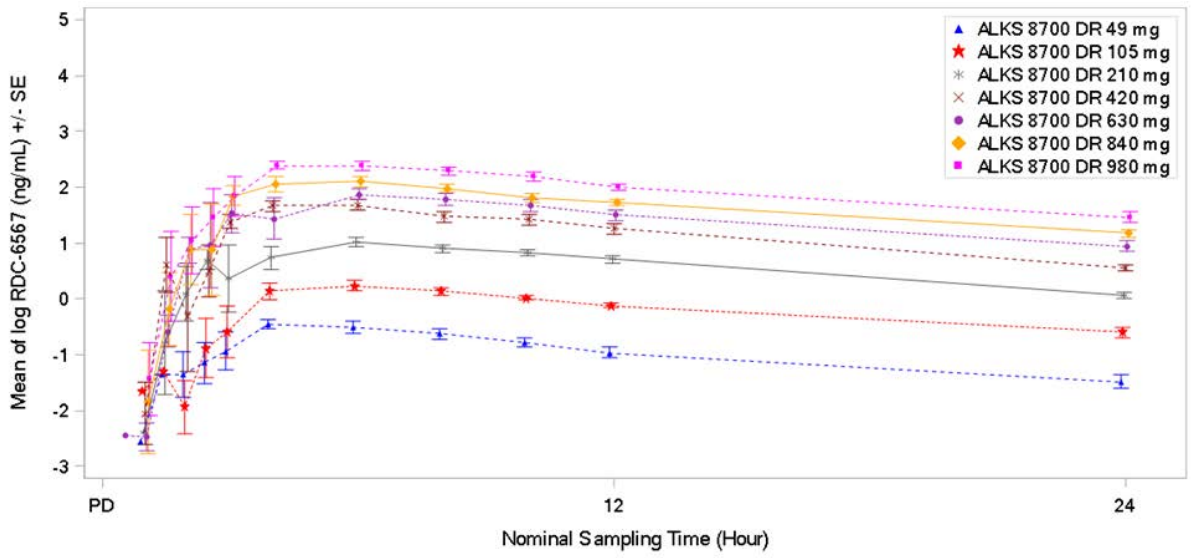
健康被験者に DRF を単回経口投与したときの HES の平均（± SE）血漿中濃度推移（線形スケール及び片対数スケール）をそれぞれ図 4 及び図 5 に示す。また、血漿中 HES の主要な PK パラメータの要約を表 4 に示す。

図 4　　健康被験者に DRF を単回経口投与したときの平均（± SE）血漿中 HES 濃度推移（線形スケール）（001 試験のパート 1、PK 解析対象集団）



Note: Values < LLOQ was set to 0 in the calculation of the summary statistics.
Source: Plotted from data contained in individual study listings in 001 試験 CSR, Listing 16.2.6.1A

図 5　　健康被験者に DRF を単回経口投与したときの平均（± SE）血漿中 HES 濃度推移（片対数スケール）（001 試験のパート 1、PK 解析対象集団）



Note: Values < LLOQ was set to 0 in the calculation of the summary statistics.
Source: Plotted from data contained in individual study listings in 001 試験 CSR, Listing 16.2.6.1A

表 4　健康被験者に DRF を単回経口投与したときの血漿中 HES の PK パラメータの要約（001 試験のパート 1、PK 解析対象集団）

Parameter	DRF Dose						
	49 mg (N=6)	105 mg (N=6)	210 mg (N=6)	420 mg (N=6)	630 mg (N=6)	840 mg (N=6)	980 mg (N=6)
t_{lag} (h)	1.50 (0.5-2.0)	1.50 (0.5-2.5)	2.00 (0.5-4.0)	1.00 (0.5-2.0)	1.00 (0.3-3.0)	1.00 (0.5-2.1)	0.50 (0.5-1.5)
t_{max} (h)	4.00 (3.00-6.00)	5.00 (3.00-10.0)	5.00 (3.00-6.00)	4.00 (3.00-6.00)	4.52 (3.00-8.00)	6.00 (2.50-6.00)	4.02 (2.00-6.00)
C_{max} (µg/mL)	0.679 (21.5)	1.39 (19.3)	2.92 (17.2)	5.78 (21.3)	7.05 (18.8)	9.19 (34.1)	12.0 (25.2)
AUC_{last} (µg·h/mL)	8.99 (19.4)	17.6 (26.0)	40.2 (9.91)	76.3 (16.2)	97.3 (15.9)	124 (20.6)	167 (16.3)
$t_{1/2}$ (h)	14.3 (20.3)	17.0 (42.2)	13.0 (12.5)	11.7 (24.1)	13.9 (18.3)	14.2 (18.1)	14.3 (19.9)
AUC_{∞} (µg·h/mL)	10.8 (9.75)	24.7 (NA)	55.0 (NA)	108 (10.1)	139 (20.5)	177 (27.3)	196 (NA)
V_z/F (L)	40.9 (10.1)	38.9 (NA)	33.7 (NA)	33.4 (8.01)	40.2 (18.6)	47.0 (22.2)	39.2 (NA)
CL/F (L/h)	2.55 (9.75)	2.39 (NA)	2.14 (NA)	2.20 (10.8)	2.60 (20.5)	2.76 (27.3)	2.81 (NA)

Note: Parameters are reported as mean (CV%) except for t_{lag} and t_{max}, which are reported as median (min - max).
Source: 001 試験 CSR Addendum 1, Table 1

健康被験者に DRF（49～980 mg）を単回経口投与したときの血漿中 MMF 及び HES の曝露量（C_{max}、AUC_{last}、及び AUC_{∞}）の用量比例性を検討した。結果の要約を表 5 に示す。DRF の用量と血漿中 MMF 及び HES の曝露量（C_{max}、AUC_{last}、及び AUC_{∞}）の傾きはいずれも約 1 であったことから、49～980 mg の用量範囲で血漿中 MMF 及び HES の曝露量は DRF の用量に比例して増加することが示された。

表 5　健康被験者に DRF を単回経口投与したときの血漿中 MMF 及び HES の曝露量の用量比例性の要約（001 試験のパート 1、PK 解析対象集団）

Parameter	Slope (Estimate [SE]), (90% CI)	
	MMF	HES
C_{max} (µg/mL)	0.996 [0.058], (0.898, 1.09)	0.930 [0.034], (0.874, 0.987)
AUC_{last} (µg·h/mL)	1.04 [0.045], (0.964, 1.11)	0.956 [0.029], (0.907, 1.01)
AUC_{∞} (µg·h/mL)	NA	0.983 [0.044], (0.906, 1.06)

Note: PK parameters were analysed using a linear mixed model of the form log (Y) = intercept + slope × log (dose) + S, where S denotes participant effect.
Sources: 001 試験 CSR, Table 12 and 001 試験 CSR Addendum 1, Table 2

結論

DRF 単回経口投与後に血漿中に検出された主な代謝物は MMF 及び HES であった。MMF の $t_{1/2}$ の平均値は 0.6～0.9 時間で、血漿中から速やかに消失した。HES の血漿中からの消失は遅く、$t_{1/2}$ の平均値は 12～17 時間であった。MMF 及び HES の曝露量は、検討した DRF の用量範囲（49～980 mg）で用量に比例した増加を示した。

2.2.1.2 パート 2

パート 2 は、DRF 及び DMF の、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、2 剤、2 期クロスオーバー試験であった。被験者は、2 剤投与群（DRF DR 製剤 420 mg 及び DMF 240 mg を、7 日間の休薬期間を空けて投与）又はプラセボ群にランダムに割り付けられた。パート 2 の目的は、DRF 投与後と DMF 投与後の MMF の PK を比較することであった。パート 2 の結果を生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1.2.1.1.2 項）に示した。

2.2.1.3 パート 3

パート 3 は、3 つの DRF ER 製剤 840 mg（ER 1：即放性、ER 2：中程度の放出性、ER 3：徐放性）及び DMF 240 mg の、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験であり、実薬投与のシークエンスは 4 剤、4 期クロスオーバーデザインとした。シークエンスごとに、3 つの DRF ER 製剤（ER 1、ER 2、ER 3）840 mg 及び DMF 240 mg を各 1 回、7 日間の休薬期間を空けて投与した。パート 3 の結果は生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1.2.1.1.3 項）に示した。

2.3 PK 及び忍容性を評価する反復投与試験

2.3.1 A102 試験：健康成人被験者に、DRF を単回経口投与したときの食事の影響、及び DRF を反復経口投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価する第 I 相臨床試験

A102 試験は健康成人被験者を対象とした DRF の第 I 相、単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。本試験は 2 つのパート（パート A 及びパート B）で構成された。食事の影響を評価したパート A は 2.5.1 項に記載した。

2.3.1.1 試験デザイン

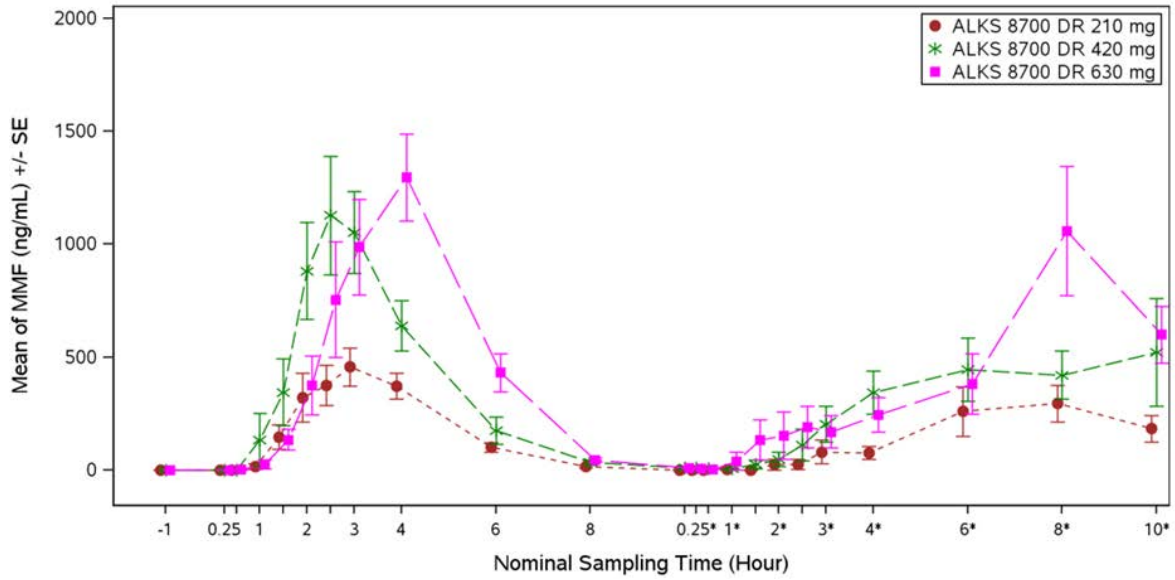
パート B は、DRF を BID 5 日間反復投与したときの DRF の PK を評価するランダム化、二重盲検試験であった。被験者を実薬投与群及びプラセボ群に 3：1 の比でランダムに割り付け、DRF 群の被験者に対しては 3 用量（210、420、又は 630 mg BID）のいずれかが投与された。合計 59 例が試験を完了した。

2.3.1.2 結果

健康被験者に DRF（210～630 mg）を BID 5 日間反復経口投与したときの、Day 1 及び 5 の MMF の平均（± SE）血漿中濃度推移をそれぞれ図 6 及び図 7 に、血漿中 MMF の主要な PK パラメー

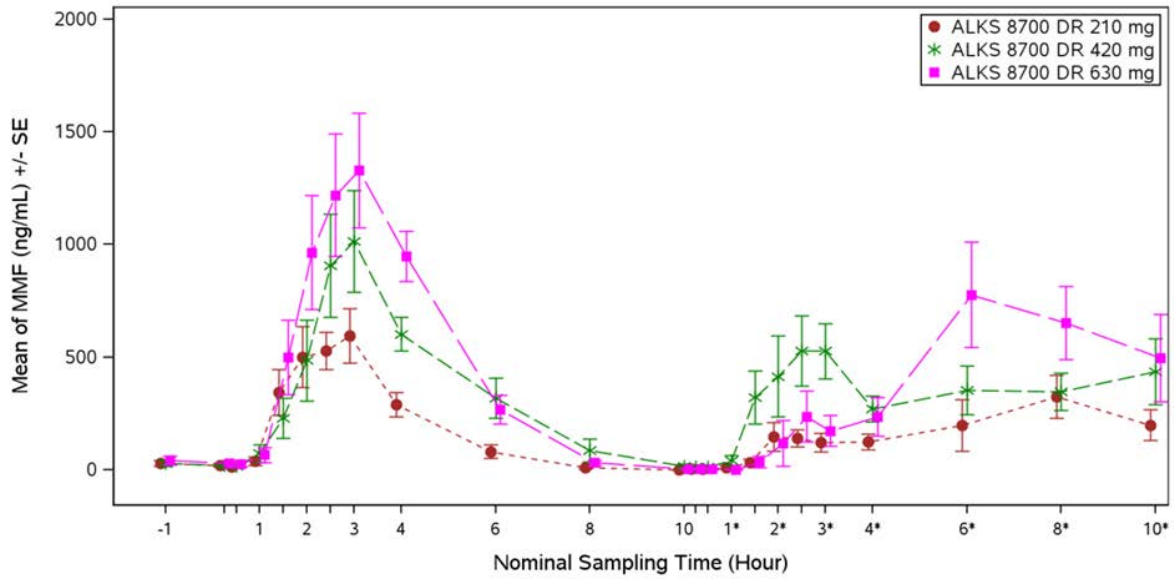
タの要約を表 6 に示す。

図 6　　健康被験者に DRF を BID 5 日間反復経口投与したときの Day 1 の平均（± SE）血漿中 MMF 濃度推移（A102 試験のパート B、PK 解析対象集団）



*Evening dose
Note: Values < LLOQ was set to 0 in the calculation of the summary statistics.
Source: A102 試験 CSR, Figure 9

図 7　　健康被験者に DRF を BID 5 日間反復経口投与したときの Day 5 の平均（± SE）血漿中 MMF 濃度推移（A102 試験のパート B、PK 解析対象集団）



*Evening dose
Note: Values < LLOQ was set to 0 in the calculation of the summary statistics.
Source: Subset of A102 試験 CSR, Figure 9

表 6　健康被験者に DRF を BID 5 日間反復経口投与したときの Day 1 及び 5 の血漿中 MMF の PK パラメータの要約（A102 試験のパート B、PK 解析対象集団）

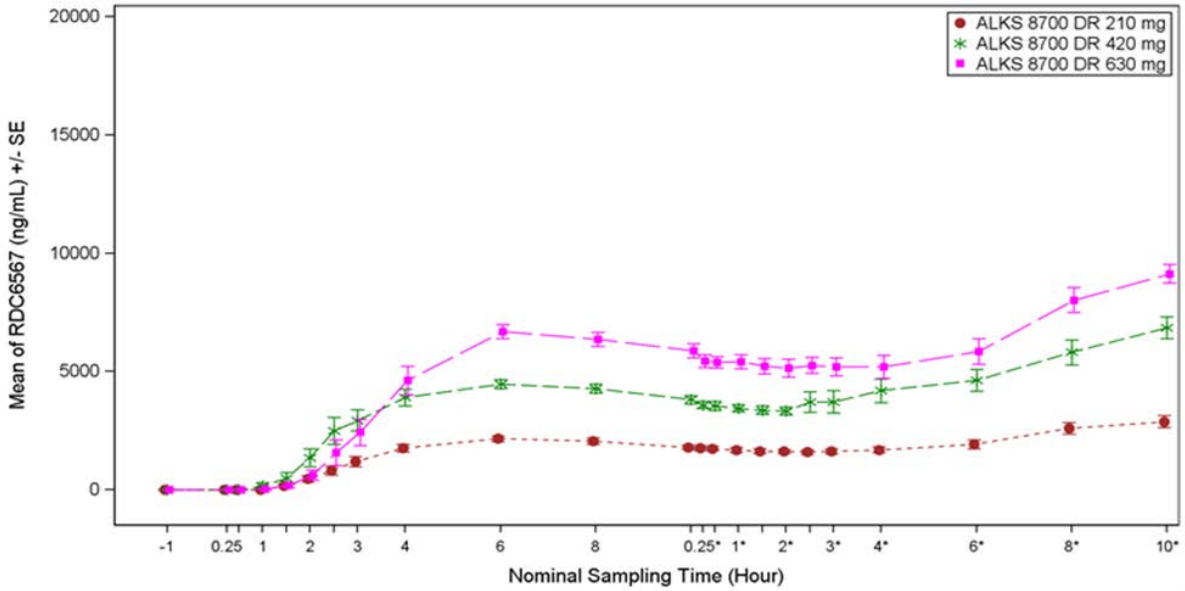
Parameter	DRF 210 mg BID (N=15)		DRF 420 mg BID (N=15)		DRF 630 mg BID (N=15)	
	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5
C_{max} (µg/mL)	0.706 (46.7)	0.941 (46.8)	1.74 (47.7)	1.46 (49.6)	1.76 (48.5)	1.93 (42.2)
AUC_{last} (µg·h/mL)	1.49 (36.9)	1.71 (37.1)	3.42 (24.9)	3.20 (33.2)	4.21 (33.1)	4.32 (31.2)
AUC_{∞} (µg·h/mL)	1.70 (52.4)[g]	NC	3.70 (19.6)[h]	NC	4.41 (30.2)[a]	NC
AUC_{tau} (µg·h/mL)	1.78 (41.2)[a]	1.92 (30.8)[b]	3.50 (23.8)[c]	3.72 (29.8)[d]	4.18 (31.6)[e]	4.61 (26.3)[b]
t_{max} (h)	3.00 (1.50-4.00)	2.50 (2.00-6.00)	3.00 (2.00-4.00)	3.00 (2.00-6.10)	4.00 (2.50-6.00)	3.00 (2.00-6.00)
$t_{1/2}$ (h)	1.28 (103)[g]	NC	0.815 (43.7)[h]	NC	1.04 (26.9)[a]	NC
CL/F (L/h)[f]	74.5 (44.3)[g]	60.5 (33.5)[b]	59.5 (20.1)[h]	61.2 (28.5)[d]	78.3 (32.1)[a]	74.5 (33.2)[b]
V_z/F (L)	130 (97.7)[g]	NC	72.5 (60.2)[h]	NC	123 (54.0)[a]	NC

a, n=6; b, n=9; c, n=10; d, n=5; e, n=7; f, CL_{ss}/F (L/h) reported for Day 5; g, n=4; h, n=8
Note: Parameters are reported as mean (CV%) except for t_{max}, which is reported as median (min-max).
Source: A102 試験 CSR, Table 13

健康被験者に DRF を BID 5 日間反復経口投与したとき、MMF の曝露量は DRF の用量（210～630 mg BID）に比例して増加した（表 6）。DRF の単回経口投与試験（2.2.1.1 項）と同様に、反復経口投与でも血漿中 MMF 濃度 - 時間曲線に不規則な形状と大きなばらつきが認められた。

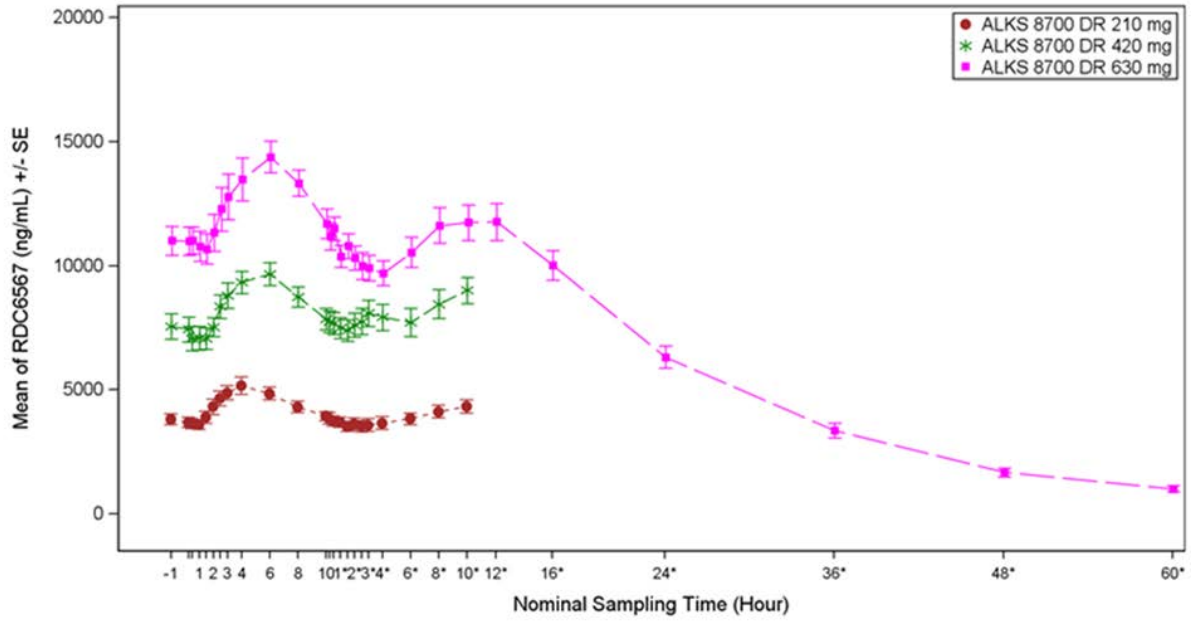
DRF（210～630 mg）を BID 反復経口投与したときの、Day 1 及び 5 の HES の平均（± SE）血漿中濃度推移をそれぞれ図 8 及び図 9 に、血漿中 HES の主要な PK パラメータの要約を表 7 に示す。

図 8　　健康被験者に DRF を BID 5 日間反復経口投与したときの Day 1 の平均（± SE）血漿中 HES 濃度推移（A102 試験のパート B、PK 解析対象集団）



*Evening dose
Note: Values < LLOQ was set to 0 in the calculation of the summary statistics.
Source: A102 試験 CSR, Figure 12

図 9　　健康被験者に DRF を BID 5 日間反復経口投与したときの Day 5 の平均（± SE）血漿中 HES 濃度推移（A102 試験のパート B、PK 解析対象集団）



*Evening dose
Note: Values < LLOQ was set to 0 in the calculation of the summary statistics.
Source: A102 試験 CSR, Figure 12

表 7　健康被験者に DRF を BID 5 日間反復経口投与したときの血漿中 HES の PK パラメータの要約（A102 試験のパート B、PK 解析対象集団）

Parameter	DRF 210 mg BID (N=15)		DRF 420 mg BID (N=15)		DRF 630 mg BID (N=15)	
	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5
C_{max} (µg/mL)	2.25 (21.7)	5.49 (22.2)	4.95 (11.6)	10.3 (15.6)	6.90 (18.9)	15.7 (15.3)
AUC_{last} (µg·h/mL)	14.3 (21.7)	44.4 (20.2)	31.1 (16.7)	85.1 (17.1)	41.3 (21.7)	127 (17.3)
AUC_{tau} (µg·h/mL)	16.7 (19.7)[a]	45.3 (22.2)[b]	37.2 (14.9)[c]	83.4 (12.1)[c]	66.0 (18.3)[d]	137 (15.7)[e]
t_{max} (h)	3.50 (1.5-5.5)	4.00 (2.0-8.0)	2.50 (1.0-7.4)	4.00 (3.0-6.1)	4.00 (2.5-6.5)	6.00 (2.5-8.0)
$t_{1/2}$ (h)	21.6 (50.7)[f]	NC	12.1 (9.99)[e]	NC	19.4 (88.9)[d]	NC

a, n=5; b, n=12; c, n=8; d, n=2; e, n=7; f, n=4
Note: Parameters are reported as mean (CV%) except for t_{max}, which is reported as median (min-max).
Source: A102 試験 CSR, Table 14

Day 1 の朝に DRF を経口投与したときの、血漿中 MMF に対する HES の AUC_{tau} の比（平均値）は約 9.71～13.4 であり（表 8）、HES が主な循環血中の代謝物であることが確認された。

表 8　Day 1 の朝に DRF を経口投与したときの血漿中 MMF に対する HES の AUC_{tau} の比（A102 試験のパート B、PK 解析対象集団）

Parameter	DRF BID Dose		
	210 mg (N=15)	420 mg (N=15)	630 mg (N=15)
Ratio of AUC_{tau} of HES to MMF at Day 1			
N	3	6	1
Mean (SD)	11.7 (5.95)	9.71 (2.21)	13.4 (NA)

Source: A102 試験 CSR, Table 16

DRF 210～630 mg を BID 5 日間経口反復投与したとき、血漿中 MMF の蓄積はごくわずかであるか又はまったく認められず、血漿中 MMF の平均蓄積比（Day 1 に対する Day 5 の AUC_{tau} の比）は 0.894～1.19 であった。血漿中 HES の平均蓄積比（Day 1 に対する Day 5 の AUC_{tau} の比）は 2.1～2.5 であった（表 9）。

表 9　健康被験者に DRF を BID 5 日間反復経口投与したときの血漿中 MMF 及び HES の平均蓄積比（A102 試験のパート B、PK 解析対象集団）

Parameter	DRF BID Dose		
	210 mg (N=15)	420 mg (N=15)	630 mg (N=15)
MMF - Ratio of AUC_{tau} Day 5 to Day 1			
N	3	3	4
Mean (SD)	1.07 (0.0170)	0.894 (0.209)	1.19 (0.231)
HES - Ratio of AUC_{tau} Day 5 to Day 1			
N	4	6	2
Mean (SD)	2.46 (0.368)	2.13 (0.208)	2.50 (0.805)

Source: A102 試験 CSR, Table 15

2.3.1.3　結論

健康被験者に DRF を BID 反復経口投与したときに血漿中に検出された主な代謝物は MMF 及び HES であった。血漿中 MMF の蓄積はわずかであり（1.2 倍未満）、MMF の曝露量は検討した用量範囲で DRF の用量に比例して増加した。血漿中 HES の $t_{1/2}$ は DRF の投与間隔より長く、DRF を BID 5 日間反復経口投与したときに約 2.1～2.5 倍の蓄積が認められた。HES の曝露量は、MMF の曝露量よりも約 10～13 倍大きかった。

2.4　吸収・分布・代謝・排泄試験

2.4.1　A105 試験：健康成人男性を対象に、DRF のプロモイエティ（コハク酸イミド部分）を標識した[^{14}C]-DRF 及び非標識 DRF を単回投与したときの吸収、代謝、及び排泄を評価する単施設、非盲検、固定順序、2 期試験

2.4.1.1　試験デザイン

A105 試験は、DRF の主要排泄経路及び代謝を検討する、第 I 相、単施設、非盲検、固定順序、2 期試験であった。男性被験者 10 例に、投与期 1（Treatment A）では非標識 DRF 462 mg を単回経口投与し、投与期 2（Treatment B）では標識 DRF 462 mg を単回経口投与した。血漿、尿、及び糞中の代謝物を同定し、安全性を評価した。DRF のプロモイエティ（コハク酸イミド部分）を[^{14}C]で標識した。

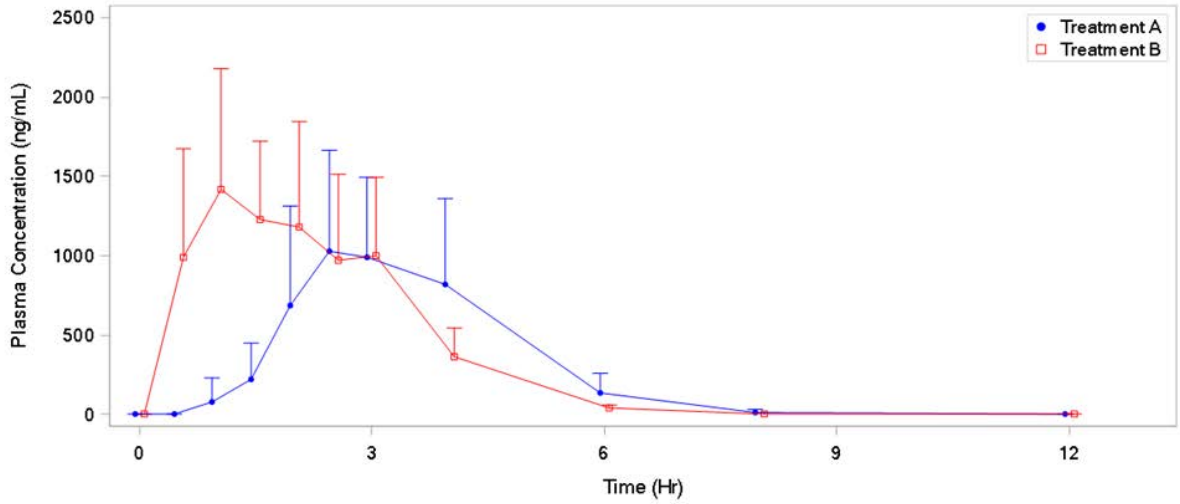
組み入れられた被験者に、非標識 DRF 462 mg は DR ミニタブレットを充填したヒプロメロース（HPMC）カプセル 2 カプセルを、標識 DRF 462 mg は非標識 DRF と[^{14}C]-DRF の粉末 462 mg を標準的な HPMC カプセルに充填した製剤を投与した。

2.4.1.2　結果

健康被験者に非標識 DRF（Treatment A）及び標識 DRF（Treatment B）を単回経口投与したとき

の MMF の平均（+標準偏差［SD］）血漿中濃度推移を図 10 に、血漿中 MMF の主要な PK パラメータを表 10 に示す。

図 10　健康被験者に DRF 462 mg を単回経口投与したときの平均（+ SD）血漿中 MMF 濃度推移（A105 試験、PK 解析対象集団）



Note: Treatment A = unlabelled DRF and Treatment B = labelled DRF
Source: Plotted from data contained in individual study listings in A105 試験 CSR, Listing 16.2.6.1.1

表 10　健康被験者に DRF 462 mg を単回経口投与したときの血漿中 MMF の PK パラメータの算術平均値（CV%）（A105 試験、PK 解析対象集団）

Parameter	Unlabelled DRF (n=10)	Labelled DRF (n=10)[a]
$AUC_{0\text{-}t}$ (μg h/mL)	3.27 (17.2)	4.26 (28.3)
AUC_{∞} (μg·h/mL)	3.29 (18.1)[b]	4.41 (27.2)[c]
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg·h/mL)	3.29 (18.1)[b]	4.41 (27.2)[c]
C_{max} (μg/mL)	1.49 (32.4)	1.91 (30.8)
t_{max} (h)	2.75 (2.50-4.00)	1.75 (0.50-3.05)
t_{lag} (h)	1.50 (0.50-2.50)	0.50 (0.50-0.50)
$t_{1/2}$ (h)	0.859 (40.5)[b]	0.696 (19.9)[c]
CL/F (L/h)	73.5 (16.9)[b]	56.7 (24.7)[c]
V/F (L)	93.2 (51.1)[b]	57.9 (39.3)[c]

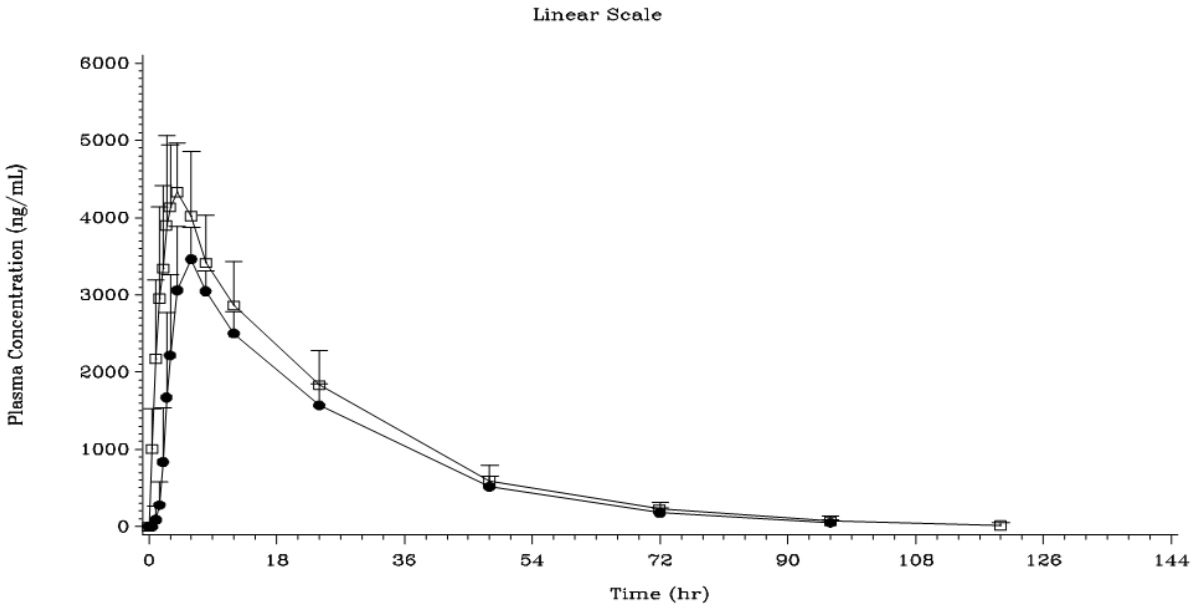
a, Approximately 100 μCi; b, n=7; c, n=9
Note: Parameters are reported as mean (CV%) except for t_{max} and t_{lag}, which are reported as median (min - max).
Source: A105 試験 CSR, Table 12

健康被験者に非標識 DRF（Treatment A）及び標識 DRF（Treatment B）を単回経口投与したときの血漿中 MMF の PK パラメータは類似していたが、非標識 DRF を投与したときの血漿中 MMF の t_{max} は標識 DRF を投与したときと比較して遅延した（表 10）。これは使用した製剤が異なるためであった。標識 DRF では粉末を使用したのに対して、非標識 DRF では DR ミニタブレットを

使用したために緩徐な吸収相が認められた。いずれの投与でも一相性の消失相が認められた。

非標識 DRF（Treatment A）及び標識 DRF（Treatment B）を投与したときの HES の平均（+ SD）血漿中濃度推移を図 11 に、血漿中 HES の主要な PK パラメータの要約を表 11 に示す。

図 11　　健康被験者に DRF 462 mg を単回経口投与したときの平均（+ SD）血漿中 HES 濃度推移（A105 試験、PK 解析対象集団）



Note: Treatment A (unlabelled DRF) = filled circles and Treatment B (labelled DRF) = open squares
Source: A105 試験 CSR, Figure 4

表 11　　健康被験者に DRF 462 mg を単回経口投与したときの血漿中 HES の PK パラメータの算術平均値（CV%）（A105 試験、PK 解析対象集団）

Parameter	Unlabelled DRF (n=10)	Labelled DRF (n=10)[a]
AUC_{0-t} (µg·h/mL)	88.7 (14.2)	111 (23.9)
AUC_{∞} (µg·h/mL)	90.8 (13.7)	114 (23.6)
AUC_{0-24} (µg·h/mL)	53.2 (10.4)	68.5 (20.1)
C_{max} (µg/mL)	3.54 (12.4)	4.60 (16.2)
t_{max} (h)	6.00 (4.00-6.13)	4.00 (2.12-6.00)
t_{lag} (h)	1.50 (1.00-3.00)	0.50 (0.50-0.50)
$t_{1/2}$ (h)	15.3 (12.9)	16.4 (12.5)
R_{AUC}	25.3 (17.2)	24.9 (24.7)

a, Approximately 100 µCi
Note: Parameters are reported as mean (CV%) except for t_{max} and t_{lag}, which are reported as median (min - max).
Source: A105 試験 CSR, Table 13

非標識 DRF 及び標識 DRF を単回経口投与したときの HES の血漿中濃度 – 時間曲線の形状（図

11）は類似しており、急速な吸収相及び一相性の消失相を示した。血漿中 HES の AUC に基づく代謝物/MMF 比（R_{AUC}）は、いずれの投与でも約 25 であった（表 11）。

尿中 MMF の PK パラメータを表 12 に示す。

表 12　健康被験者に DRF 462 mg を単回経口投与したときの尿中 MMF の PK パラメータの算術平均値（CV%）（A105 試験、PK 解析対象集団）

Parameter	Unlabelled DRF (n=10)	Labelled DRF (n=10)[a]
$X_{last,urine}$ (mg)	0.415 (38.1)	0.617 (40.7)
$Fe\%_{last,urine}$ (%)	0.176 (38.1)	0.262 (40.7)
CL_r (L/h)	0.128 (35.9)	0.150 (38.1)

a, Approximately 100 µCi
Source: A105 試験 CSR, Table 16

非標識 DRF 及び標識 DRF を単回経口投与したときの尿中に排泄された MMF は、いずれの投与でも総投与量の 0.3%未満であった（それぞれ 0.176%及び 0.262%）。尿中 MMF の CL_r の平均値は、いずれの投与でも同程度であった（それぞれ 0.128 及び 0.150 L/h）。

尿中 HES の PK パラメータを表 13 に示す。

表 13　健康被験者に DRF 462 mg を単回経口投与したときの尿中 HES の PK パラメータの算術平均値（CV%）（A105 試験、PK 解析対象集団）

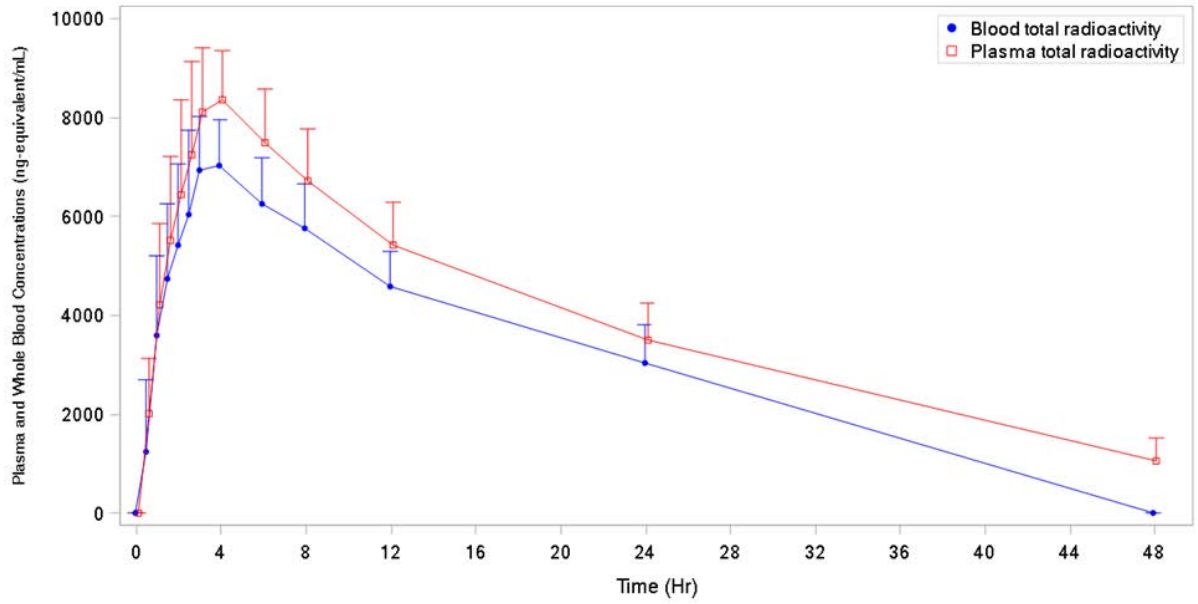
Parameter	Unlabelled DRF (n=10)	Labelled DRF (n=10)[a]
$X_{last,urine}$ (mg)	151 (12.3)	164 (13.0)
$Fe\%_{last,urine}$ (%)	58.1 (12.3)	63.4 (13.0)
CL_r (L/h)	1.76 (29.5)	1.54 (25.5)

a, Approximately 100 µCi
Source: A105 試験 CSR, Table 17

非標識 DRF 及び標識 DRF を単回経口投与したとき、尿中に排泄された HES はそれぞれ総投与量の 58.1%及び 63.4%であった。いずれの投与でも HES の CL_r の平均値は同程度であった（それぞれ 1.76 及び 1.54 L/h）。

血漿中及び全血中の TRA の平均値（+ SD）の推移を図 12 に、主要な PK パラメータの要約を表 14 に示す。

図 12　　健康被験者に DRF 462 mg を単回経口投与したときの血漿中及び全血中 TRA の平均値（+ SD）の推移（A105 試験、PK 解析対象集団）



Source: A105 試験 CSR, Figure 6

表 14　　健康被験者に DRF 462 mg を単回経口投与したときの血漿中及び全血中 TRA の PK パラメータの算術平均値（CV%）（A105 試験、PK 解析対象集団）

Parameter	Labelled DRF (n=10)[a]	
	Plasma	Whole Blood
AUC_{last} (µg-equivalent·h/mL)	183 (20.9)	111 (16.8)
AUC_{∞} (µg-equivalent·h/mL)	213 (19.5)	127 (NC)[b]
C_{max} (µg-equivalent/mL)	8.73 (12.3)	7.42 (15.8)
t_{max} (h)	4.00 (2.12-4.05)	3.58 (2.12-4.05)
t_{lag} (h)	0.50 (0.50-1.00)	0.75 (0.50-1.02)
$t_{1/2}$ (h)	16.0 (14.4)	14.6 (16.8)
CL/F (L/h)	2.25 (19.1)	2.75 (21.1)
V_z/F (L)	50.7 (12.0)	56.5 (13.8)
B/P_{AUC}	NA	0.615 (13.2)
B/P_{Cmax}	NA	0.848 (5.20)

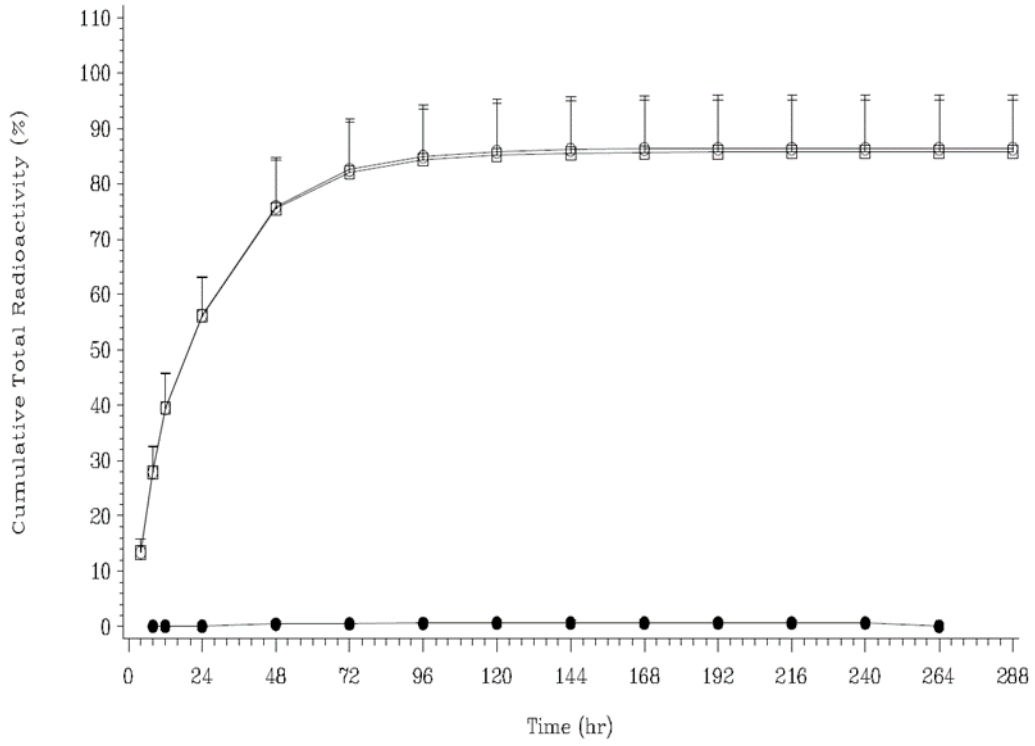
a, Approximately 100 µCi; b, n=1
Note: Parameters are reported as mean (CV%) except for t_{max} and t_{lag}, which are reported as median (min - max).
Source: A105 試験 CSR, Table 15

血漿中及び全血中の TRA - 時間曲線の形状は類似しており（図 12）、投与後約 4 時間までに最高濃度に達し（表 14）、その後に一相性に消失した。全体を通して血漿中の平均濃度は全血中の平均濃度よりもわずかに高く、これは投与時に使用された製剤の違いに関連していると考えられ

る。TRA の全身曝露量（AUC 及び C_{max}）の個体間変動（変動係数［CV%］）は小さく、血漿及び全血とも 12%～21%であった。

尿及び糞中の TRA の累積回収率の推移を図 13 に、主な PK パラメータの要約を表 15 に示す。

図 13　健康被験者に DRF 462 mg を単回経口投与したときの尿及び糞中 TRA の累積回収率の推移（A105 試験、PK 解析対象集団）



Note: solid circles = faeces; open squares = urine; open circles = TRA
Source: A105 試験 CSR, Figure 7

表 15　健康被験者に DRF 462 mg を単回経口投与したときの尿中及び糞中 TRA 並びにその総回収率［算術平均値（CV%）］（A105 試験、PK 解析対象集団）

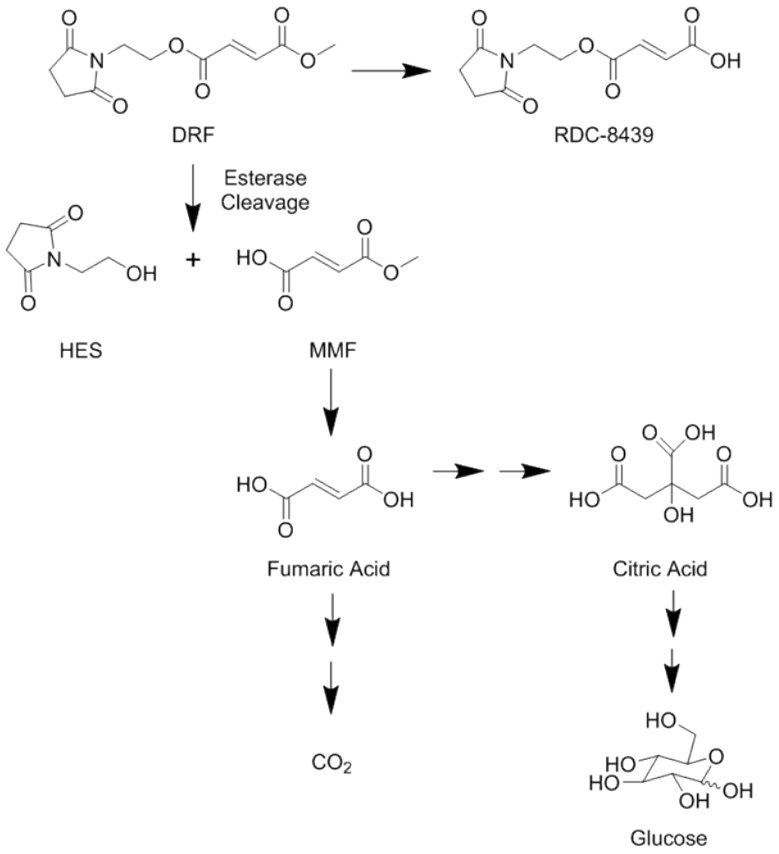
Parameter	Labelled DRF (n=10)[a]		
	Urine	Faeces	Total Recovery
X_{last} (mg-equivalent)	396 (11.0)	2.87 (80.2)	399 (11.1)
$Fe\%_{last}$ (%)	85.7 (11.0)	0.620 (80.1)	86.4 (11.1)
CL_r (L/h)	2.27 (28.8)	NA	NA

a, Approximately 100 µCi
Note: Total recovery = urine + faeces. Fe% for TRA was calculated by Fe% = (X × 100) / (Dose/Specific Activity), where dose was milligrams [^{14}C]-DRF.
Source: A105 試験 CSR, Table 18

投与後 288 時間までの尿中回収率（平均値）は 85.7%であり、投与後 264 時間までの糞中回収率は 0.620%であった。総回収率（平均値）は 86.4%であった。

DRF の代謝経路を図 14 に示す。

図 14　　DRF の代謝経路



Source: 薬物動態試験の概要文（2.6.4）, Figure 6

2.4.1.3　　結論

健康被験者にプロモイエティ（コハク酸イミド部分）を標識した[^{14}C]-DRF を経口投与したときの総回収率（平均値）は 86.4%であった。経口投与した放射能の大部分は尿中に回収され（85.7%）、糞中放射能の回収率はわずかであった（0.620%）。尿中の主な代謝物は HES であった（投与量の約 58%～63%）。尿中にはその他の微量な代謝物が投与量の約 10%を占めていた。

血漿中の主な代謝物は HES であり、TRA の約 86.3%を占めた（全被験者 10 例の平均値）。また、血漿中に 2 種類の微量代謝物も認められ、それぞれ血漿中の TRA の約 1.22%及び 3.57%を占めていた。尿中の主な代謝物は HES であり、投与量の約 67.0%を占めた（全被験者 10 例の平均値）。尿中にはその他に 2 種類の代謝物が認められ（血漿中に認められた微量代謝物と同じ代謝物）、投与量の約 10%を占めていた。

2.5 バイオアベイラビリティ／生物学的同等性、及び食事の影響に関する試験

2.5.1 A102 試験：健康成人被験者に、DRF を単回経口投与したときの食事の影響、及び DRF を反復経口投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価する第 I 相臨床試験

本試験のパート A の詳細は生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1.2.1.2 項）に示し、本項では簡潔な要約を示す。

A102 試験は健康成人被験者を対象とした DRF の第 I 相、単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。本試験は 2 つのパート（パート A 及びパート B）で構成された。PK を評価したパート B については 2.3.1 項で考察した。

パート A は、健康被験者を対象とした DRF の非盲検、ランダム化、釣り合い型、2 条件（食後及び空腹時）、クロスオーバーデザインであった。パート A の目的は、高脂肪高カロリー食摂取後に DRF を経口投与したときの血漿中 MMF の PK を、空腹時に経口投与したときと比較することであった。

高脂肪高カロリー食摂取後に DRF 420 mg を投与したとき、空腹時に投与したときと比較して血漿中 MMF の AUC_{last} は 11%、C_{max} は 44%低下した。

2.5.2 A103 試験：健康被験者を対象に DRF 及び DMF を単回経口投与したときの MMF の相対的バイオアベイラビリティを評価する第 I 相臨床試験

本試験の詳細は生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1.2.3.1 項）に示し、本項では簡潔な要約を示す。

A103 試験は、標準的な 2 シークエンス、2 剤クロスオーバーデザインで DRF 及び DMF を空腹時に経口投与したときの PK 及び安全性を評価する単施設、ランダム化、二重盲検試験であった。

被験者は、空腹時に DRF 又は DMF のいずれかの単回投与を受けた。DRF 462 mg 及び DMF 240 mg を空腹時に投与したときの MMF の曝露量を比較したところ、C_{max} 及び AUC はいずれも BE の評価に用いられる標準的な基準を満たした。

2.5.3 A104 試験：健康被験者を対象に DRF 及び DMF を食後に単回経口投与したときの MMF の相対的バイオアベイラビリティを評価する第 I 相臨床試験

本試験の詳細は生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1.2.3.2 項）に示し、本項では簡潔な要約を示す。

A104 試験は、標準的な 2 シークエンス、2 剤クロスオーバーデザインであり、DRF462 mg 及び DMF 240 mg を食後（高脂肪高カロリー食）に経口投与したときの PK 及び安全性を評価する単施設、ランダム化、釣り合い型、二重盲検試験であった。

高脂肪高カロリー食摂取後に DRF 462 mg 及び DMF 240 mg を経口投与したときの MMF の曝

露量を比較したとき、AUC_{∞}及び AUC_{last} はいずれも BE の評価に用いられる標準的な基準を満たした。MMF の C_{max} の幾何平均値は、DMF 投与と比較して DRF 投与で 26%低かったが、両投与群のばらつきは比較的大きく、その差は通常のばらつきによるものと考えられた。なお、本試験は BE を評価するのに十分な検出力はなかった。DRF 462 mg 投与で認められた血漿中 MMF の C_{max} の範囲は、おおむね DMF 240 mg の投与で認められた血漿中 MMF の C_{max} の範囲内であった。血漿中 MMF の t_{max} は DRF 462 mg と DMF 240 mg で同程度であった。

2.5.4 A109 試験：健康被験者を対象に様々な脂肪及びカロリー量を含有する食事摂取後に DRF 及び DMF を単回経口投与したときの MMF の相対的バイオアベイラビリティを評価する第 I 相臨床試験

本試験の詳細は生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1.2.3.3 項）に示し、本項では簡潔な要約を示す。

A109 試験は、健康成人被験者に DRF 及び DMF を単回経口投与したときの血漿中 MMF の PK に食事が及ぼす影響を、空腹時に DMF を経口投与したときと比較して評価する第 I 相、単施設、非盲検、ランダム化、4 期、4 シークエンス、クロスオーバー試験であった。

低脂肪低カロリー食又は中脂肪中カロリー食のいずれかを摂取した後に DRF 462 mg を投与した結果、血漿中 MMF の曝露量（AUC_{∞}及び AUC_{last}）は、DMF 240 mg を空腹時に経口投与したときの曝露量と同程度であった。低脂肪食又は中脂肪食では C_{max} の幾何平均値にわずかな低下が認められた（それぞれ 15%及び 27%）。

DMF 240 mg を高脂肪高カロリー食の摂取後に投与したとき、血漿中 MMF の AUC_{last} 及び C_{max} は空腹時投与と比較してそれぞれ 18%及び 41%低下したが、AUC_{∞}に対する影響は認められなかった。

2.5.5 272HV113 試験：健康成人被験者を対象に [redacted] 社で製造された DRF 製剤（DRF, BIIB098）の生物学的同等性を評価する第 I 相、ランダム化、二重盲検、クロスオーバー試験

本試験の詳細は生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1.2.4.1 項）に示し、本項では簡潔な要約を示す。

272HV113 試験は、健康成人被験者を対象とした第 I 相、単施設、ランダム化、二重盲検、単回投与、2 シークエンス、4 期完全繰り返しクロスオーバーデザイン（2×4）試験であり、新たな製剤製造施設（[redacted] 社）から供給された DRF カプセル 462 mg と既存の製剤製造施設（Alkermes 社）から供給された市販製剤との BE、安全性及び忍容性を比較して評価した。

統計解析の結果、最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間（CI）はあらかじめ定義された同等性の基準である 0.8～1.25 の範囲内に完全に含まれていたことから、[redacted] 社で製造された製剤（試験製剤）と Alkermes 社で製造された製剤（標準製剤）は C_{max} 及び AUC_{∞}を用いた評価で生物学的に同等であった。

- C_{max} の幾何平均値の比（90% CI）は 1.091（0.9725～1.2233）であった。

- AUC_{∞}の幾何平均値の比（90% CI）は 1.032（0.9807～1.0851）であった。

2.6 アルコールの影響

2.6.1 A106 試験：健康被験者を対象とした、DRF の PK に及ぼすアルコールの同時摂取の影響を評価する第 I 相臨床試験

本試験の詳細は生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1.2.2.1 項）に示し、本項では簡潔な要約を示す。

A106 試験は、健康成人被験者を対象に、DRF を単回経口投与したときの血漿中 MMF の PK に及ぼすアルコールの影響を評価する第 I 相、単施設、非盲検、ランダム化、3 期、6 シークエンス、クロスオーバー試験であった。

5%（v/v）又は 40%（v/v）エタノールのいずれかと共に DRF 462 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中 MMF の C_{max} の平均値は、DRF を単独で空腹時投与したときと比較してそれぞれ 9%及び 21%低下したが、AUC はいずれも影響を受けなかった。アルコールの同時摂取は過量放出（dose dumping）を引き起こさなかった

2.7 QT/QTc 試験

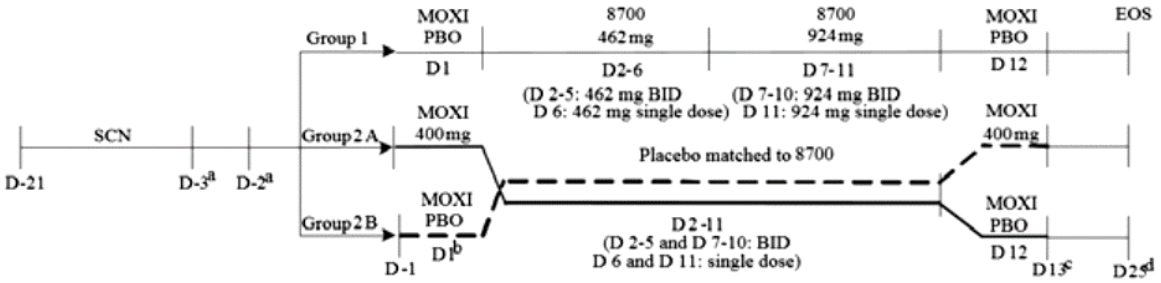
2.7.1 A110 試験：健康被験者に DRF を反復経口投与したときの QTc への影響を評価する第 I 相臨床試験

2.7.1.1 試験デザイン

A110 試験は、健康被験者男女を対象に、DRF を臨床用量（462 mg）及び臨床用量よりも高用量（924 mg）で反復経口投与したときの Fridericia 補正 QT 間隔（QTcF）に対する影響を評価する第 I 相、ランダム化、二重盲検試験であった。

本試験は、モキシフロキサシン及びプラセボと比較するため、ネステッドクロスオーバーデザインを用いたプラセボ対照及び陽性対照（モキシフロキサシン）、反復投与、並行群間試験として実施された。スクリーニングされた被験者は Day −2 に実施医療機関に入所し、グループ 1、グループ 2A、及びグループ 2B の 3 つの群に 2：1：1 の比でランダム化された。計 65 例が試験でランダム化され、グループ 1 に 31 例、グループ 2A 及びグループ 2B に各 17 例を割り付けた。このうち 53 例（81.5%）が治験薬の投与を完了し、52 例（80%）が試験を完了した。試験デザインの概略を図 15 に示す。

図 15　　試験デザインの概略

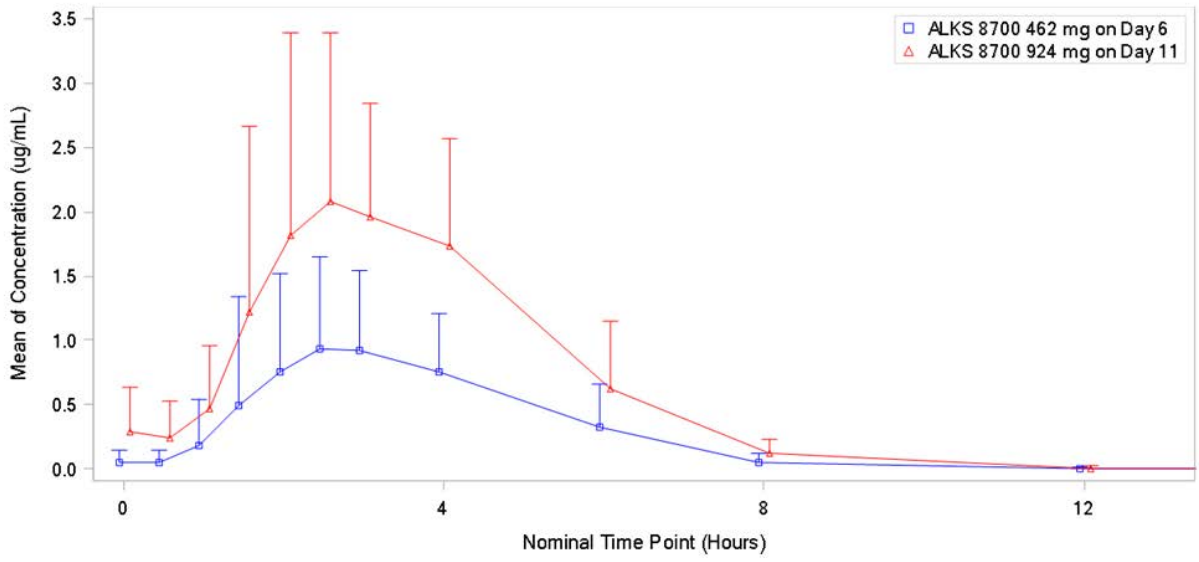


a, Clinic admission; b, Randomisation; c, Clinic discharge; d, ± 2-day window
Screening started from D-28 (D-21 was misprint)
Source: A110 試験 CSR, Figure 1

2.7.1.2　　結果

DRF 462 及び 924 mg を反復経口投与したときの MMF の平均（+ SD）血漿中濃度推移を図 16 に、血漿中 MMF の主な PK パラメータの要約を表 16 に示す。

図 16　　評価日における平均（+ SD）血漿中 MMF 濃度推移（A110 試験、PK 解析対象集団）



Note: Values < LLOQ was set to 0 in the calculation of the summary statistics.
Source: Plotted from data contained in individual study listings in A110 試験 CSR, Listing 16.2.6.3.1

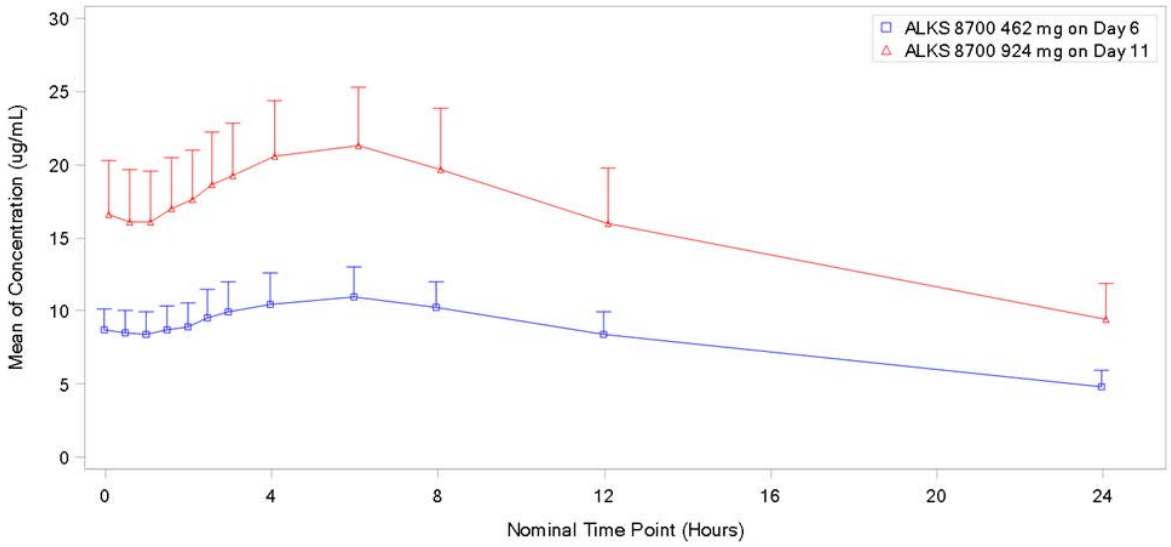
表 16　　健康被験者に DRF を反復経口投与したときの血漿中 MMF の PK パラメータの要約（A110 試験、PK 解析対象集団）

DRF Dose	t_{max} (h)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg·h/mL)	AUC_{tau} (µg·h/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
N	30	30	30	14	13	13
462 mg (Day 6)	3.00 (1.50-6.00)	1.49 (50.1)	3.69 (34.5)	4.01 (37.1)	69.3 (46.8)	83.7 (49.5)
N	29	29	29	19	19	19
924 mg (Day 11)	3.00 (1.50-6.00)	2.97 (44.8)	8.47 (28.3)	9.32 (25.7)	54.2 (30.4)	80.7 (38.3)

Note: All parameters are reported as mean (CV%) except for t_{max}, which is reported as median (min - max).
Source: A110 試験 CSR, Table 18

健康被験者に DRF 462 及び 924 mg を反復経口投与したときの HES の平均（+ SD）血漿中濃度推移を図 17 に、血漿中 HES の主な PK パラメータの要約を表 17 に示す。

図 17　　評価日における平均（+ SD）血漿中 HES 濃度推移（A110 試験、PK 解析対象集団）



Note: Values < LLOQ was set to 0 in the calculation of the summary statistics.
Source: A110 試験 CSR, Figure 16

表 17　健康被験者に DRF を反復経口投与したときの血漿中 HES の PK パラメータ（A110 試験、PK 解析対象集団）

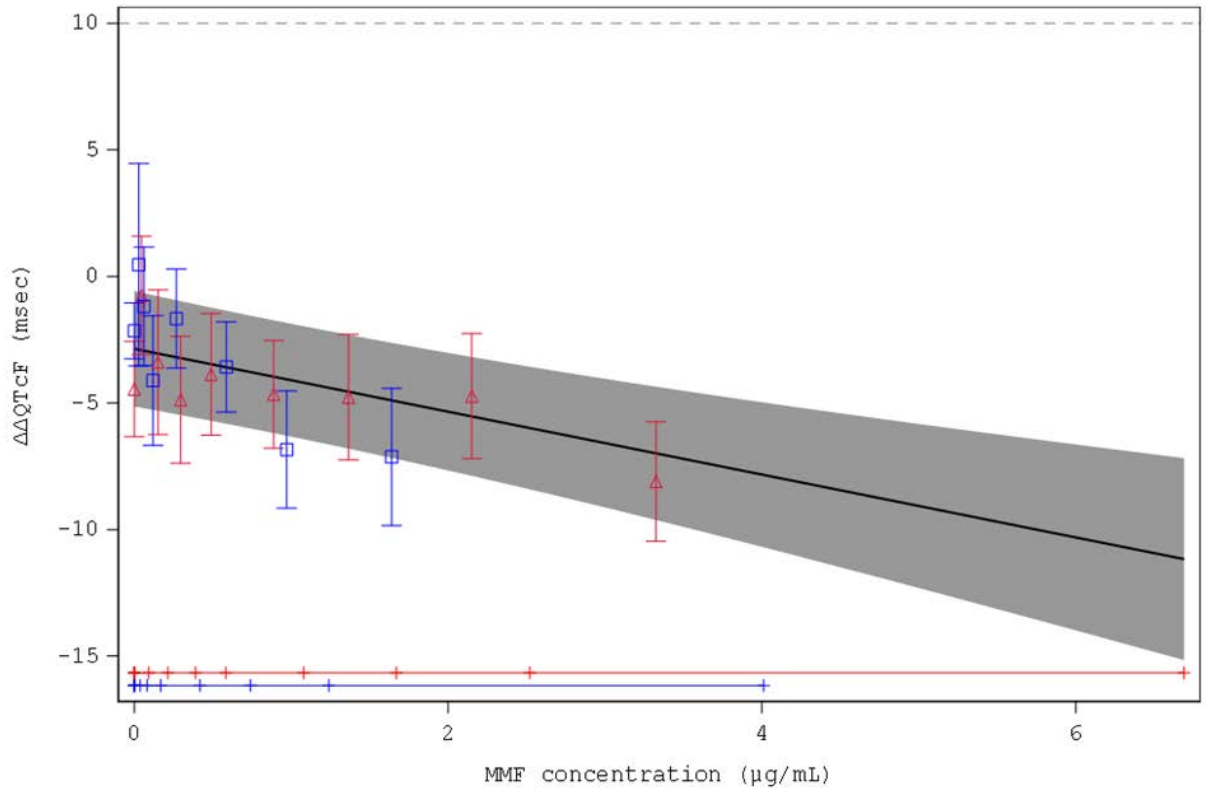
DRF Dose	t_{max} (h)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg·h/mL)	AUC_{tau} (µg·h/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	$t_{½}$ (h)
n	30	30	30	30	26	26	26
462 mg (Day 6)	5.00 (1.50-8.00)	11.5 (17.2)	195 (17.9)	117 (16.8)	0.917 (27.4)	19.1 (17.5)	15.0 (18.2)
n	29	29	29	29	29	29	29
924 mg (Day 11)	4.00 (1.50-6.07)	21.9 (17.7)	377 (21.0)	226 (19.2)	0.939 (28.1)	20.1 (20.5)	15.2 (15.0)

Note: All parameters are reported as mean (CV%) except for t_{max}, which is reported as median (min - max).
Source: A110 試験 CSR, Table 19

線形混合効果モデルを用いて、濃度 - 反応関係を解析した。主要モデルでは、従属変数として QTcF のベースライン時からの変化（ΔQTcF）、固定効果として時間を一致させた血漿中 MMF 及び HES 濃度（血漿中 MMF と HES の交互作用を除く）、カテゴリカル因子として投与（実薬 = 1 又はプラセボ = 0 ）及び時間（Day 6 及び 11 の投与前及び投与後の各時点）、並びに各被験者のランダム切片及び傾きを含めた（ERT Cardiac Safety Report, Study ALK8700-A110 Appendix 16.1.12）。

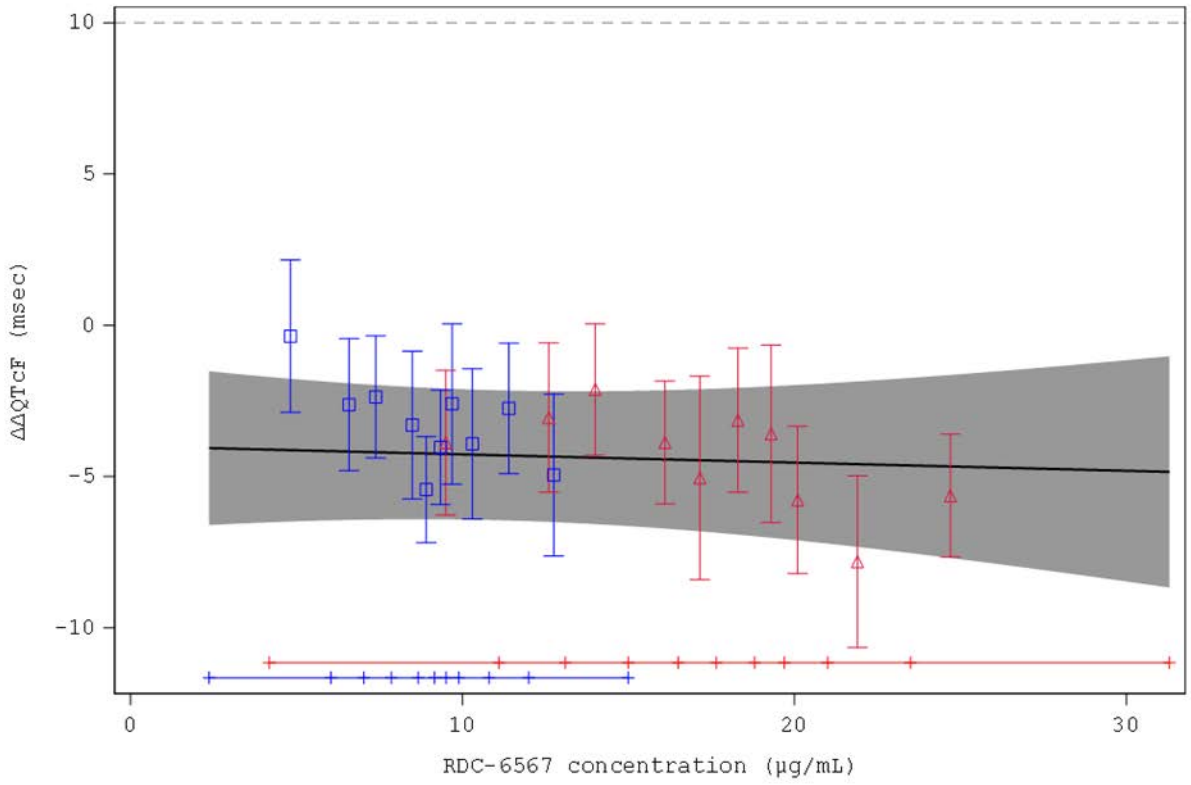
懸念される QT に対する影響（プラセボで補正した ΔQTcF［ΔΔQTcF］が 10 msec を超えること）は、濃度 - QTc モデリングを用いた主要解析、並びに Day 6（DRF の臨床用量）及び 11（DRF の臨床用量よりも高用量）での時点別解析のいずれでも否定された。血漿中 MMF 及び HES の濃度 - QTc 関係の傾きの推定値はそれぞれ µg/mL あたり−1.24 msec（90% CI :−1.81～−0.68）及び µg/mL あたり−0.03 msec（90% CI :−0.19～0.13）と小さかった。血漿中 MMF 及び HES の濃度と ΔΔQTcF との関係をそれぞれ図 18 及び図 19 に示す。

図 18　　血漿中 MMF 濃度（測定値）の中央値-分位数ごとの ΔΔQTcF の両側 90% CI（A110 試験、PK／QTc 解析対象集団）



Notes: Prediction was based on the Model: ΔΔQTcF = -2.45 + [-1.24 × concentrations of MMF] + [-0.03 × 15.14], where 15.14 is the arithmetic mean concentration of HES at the t_{max} of MMF. The red triangles and blue squares with vertical bars denote the observed mean ΔΔQTcF with 90% CI displayed at the median plasma concentration within each decile for MMF by treatment (924 and 462 mg DRF, respectively). The solid black line with gray shaded area denotes the model-predicted mean ΔΔQTcF with 90% CI. The horizontal red and blue lines with notches show the range of concentrations divided into deciles for 924 and 462 mg DRF, respectively. The dotted line indicates the threshold of 10 msec.
Source: A110 試験 CSR, Figure 5

図 19　　血漿中 HES 濃度（測定値）の中央値-分位数ごとの ΔΔQTcF の両側 90% CI（A110 試験、PK／QTc 解析対象集団）



Note: Prediction was based on Model: ΔΔQTcF = -2.45 + [-1.24 × 1.25] + [-0.03 × concentrations of MMF], where 1.25 is the arithmetic mean concentration of MMF at the t_{max} of HES. The red triangles and blue squares with vertical bars denote the observed mean ΔΔQTcF with 90% CI displayed at the median plasma concentration within each decile for HES by treatment (924 and 462 mg DRF, respectively). The solid black line with gray shaded area denotes the model-predicted mean ΔΔQTcF with 90% CI. The horizontal red and blue lines with notches show the range of concentrations divided into deciles for 924 and 462 mg DRF, respectively. The dotted line indicates the threshold of 10 msec.
Source: A110 試験 CSR, Figure 3

投与の影響による切片は−2.45 msec（90% CI：−5.06～0.16 msec）と中程度であり、統計学的に有意ではなかった。DRF 462 及び 924 mg を投与したときに、HES が C_{max}（幾何平均値）となる時点でのこのモデルによる QT に対する影響（ΔΔQTcF）は、それぞれ−3.38 msec（90% CI：−5.52～−1.25 msec）及び−4.76 msec（90% CI：−7.50～−2.01 msec）と予測された。DRF 462 及び 924 mg 投与時の HES の t_{max} 時点での MMF 濃度の幾何平均値はそれぞれ 0.50 及び 1.39 µg/mL であり、HES の C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 11.3 及び 21.6 µg/mL であった。同様に、DRF 462 及び 924 mg を経口投与したときに、MMF が C_{max}（幾何平均値）となる時点での QT に対する影響（ΔΔQTcF）は、それぞれ−4.39 msec（90% CI：−6.58～−2.20 msec）及び−6.36 msec（90% CI：−9.05～−3.36 msec）と予測された。DRF 462 及び 924 mg 経口投与時の MMF の t_{max} 時点での HES 濃度の幾何平均値はそれぞれ 10.32 及び 19.6 µg/mL であり、MMF の C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 1.34 及び 2.72 µg/mL であった。

濃度 - QTc 解析に基づき、血漿中 MMF 濃度が約 6 µg/mL まで及び HES 濃度が約 30 µg/mL までで、ΔΔQTcF が 10 msec を超える可能性は否定された。濃度 - QTc 解析と同様に、時点別解析

のすべてで軽度の QT 短縮が認められ、臨床用量及び臨床用量よりも高用量の DRF 経口投与後（4 時間後）の最大 ΔΔQTcF（平均値）は、それぞれ−8.0 及び−8.1 msec であった。

モキシフロキサシンの濃度 - 反応解析の結果、母集団の傾きは μg/mL あたり 4.58 msec（90% CI：2.52～6.63）と推定され、統計学的に有意であった。モキシフロキサシンの濃度 - 反応関係の統計学的に有意な傾きと、C_{max} の幾何平均値で予測された QT に対する影響の 90%CI の下限値が 5 msec を超えていたことから、本試験の分析感度は適切であることが確認できた。

2.7.1.3 結論

DRF を 924 mg（BID）までの用量で反復経口投与したとき、MMF 及び HES いずれの曝露量も用量に比例して増加した。曝露量はこれらの用量で予測される範囲内であった。

臨床用量よりも高用量の 924 mg（BID）までの DRF の反復経口投与では、QTc に対する臨床的に意味のある影響は認められなかった。心拍数、PR 間隔、又は QRS 幅、T 波の形状への影響は認められず、U 波は認められなかった。一方、モキシフロキサシン 400 mg を単回投与したときに QTcF の有意な延長が認められ、十分な本試験の分析感度が確認できた。

2.8 腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験

2.8.1 A108 試験：腎機能障害を有する被験者に DRF を経口投与したときの PK、安全性、及び忍容性を評価する第 I 相臨床試験

2.8.1.1 試験デザイン

A108 試験は、軽度、中等度、又は重度の腎機能障害を有する被験者、並びに健康被験者を対象とした第 I 相、多施設共同、非盲検試験であった。本試験の目的は、DRF を単回投与したときの PK に対する腎機能障害の影響を評価することであった。本試験には 32 例が組み入れられ、全 32 例が試験を完了した。

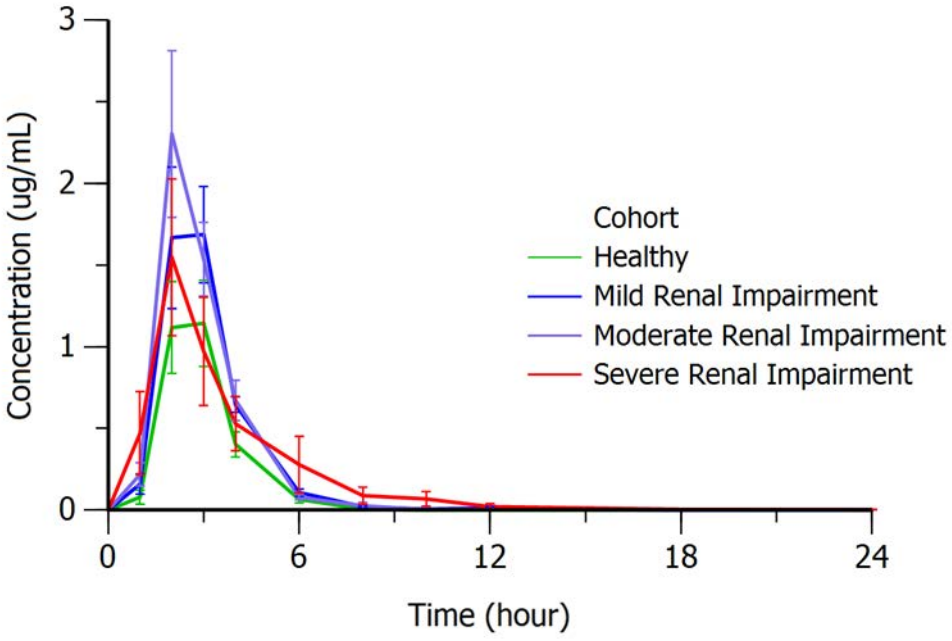
本試験には 4 つのコホート、すなわち軽度、中等度、及び重度の腎機能障害患者のコホート、並びに腎機能障害を有する被験者の年齢の中央値（± 10 歳）及び体格指数（BMI）（± 15%）と一致させた健康被験者のコホートが含まれた。健康被験者は、Cockcroft-Gault 式を用いて算出したクレアチンクリアランスが 90 mL/min 以上であることとした。腎機能障害を有する被験者は、MDRD 式（modified diet in renal disease equation）を用いて算出した eGFR に従って、軽度（eGFR：60～89 mL/min/1.73 m^2）、中等度（eGFR：30～59 mL/min/1.73 m^2）、及び重度（eGFR：30 mL/min/1.73 m^2 未満）のコホートに分けられた。

すべての被験者は空腹時に DRF 462 mg の単回経口投与を受けた。

2.8.1.2 結果

各コホートの MMF の平均（± SE）血漿中濃度推移を図 20 に、主な PK パラメータの要約を表 18 に示す。

図 20　DRF を単回経口投与したときの平均（± SE）血漿中 MMF 濃度推移（A108 試験、PK 解析対象集団）



Note: Values < LLOQ was set to 0 in the calculation of the summary statistics.
Source: Plotted from data contained in individual study listings in A108 試験 CSR, Listing 16.2.6.1

表 18　DRF を単回経口投与したときの腎機能障害の重症度別の血漿中 MMF の PK パラメータの要約（A108 試験、PK 解析対象集団）

Parameter	Renal Function			
	Healthy (N=8)	Mild Impairment (N=8)	Moderate Impairment (N=8)	Severe Impairment (N=8)
AUC_{∞} (μg·h/mL)	3.34 (32.9)	4.88 (38.6)	4.94 (47.4)	4.74 (45.4)
AUC_{last} (μg·h/mL)	2.84 (43.4)	4.45 (38.7)	4.95 (42.4)	4.43 (47.8)
CL/F (L/h)	78.1 (37.4)	56.4 (49.5)	60.3 (58.6)	59.1 (45.5)
C_{max} (μg/mL)	1.45 (59.7)	1.99 (48.1)	2.49 (51.8)	1.82 (65.4)
$t_{1/2}$ (h)	0.655 (15.2)	0.742 (8.20)	0.785 (39.5)	0.746 (17.7)
t_{lag} (h)	0.50 (0-1.00)	0 (0-1.00)	0 (0-1.00)	0.50 (0-4.00)
t_{max} (h)	3.00 (2.00-3.00)	3.00 (2.00-4.00)	2.00 (2.00-3.00)	2.00 (2.00-8.13)
V_z/F (L)	75.5 (49.7)	62.2 (59.5)	64.4 (51.8)	63.8 (49.8)

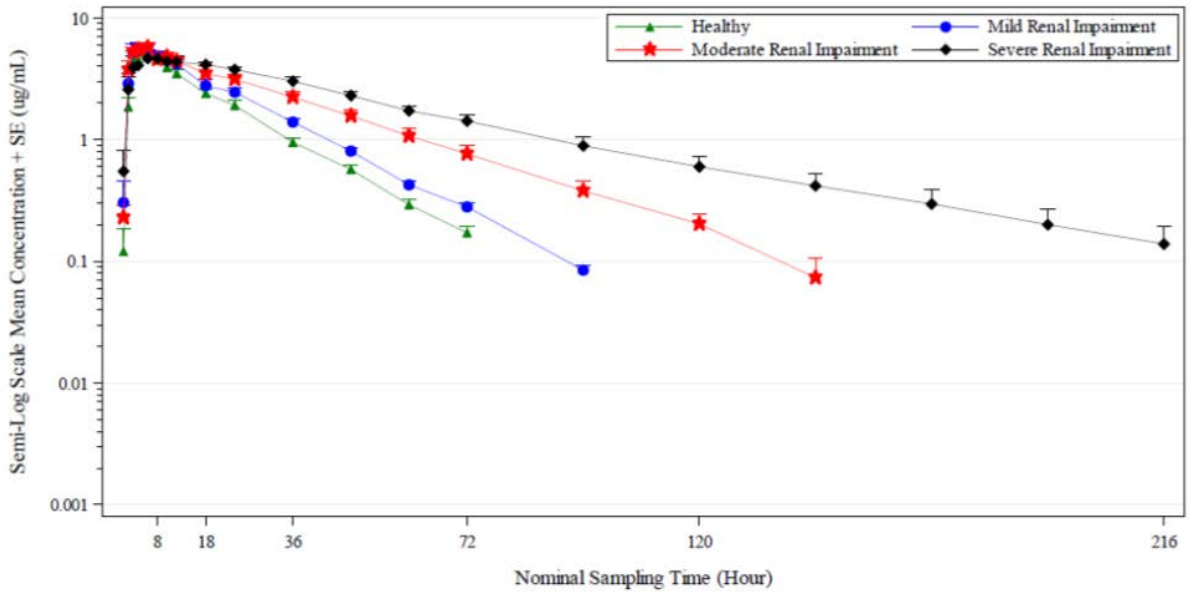
Note: All parameters are reported as mean (CV%) except for t_{max} and t_{lag}, which are reported as median (min - max).
Source: A108 試験 CSR, Table 9

MMF の平均血漿中濃度は、全コホートを通して同程度であった（図 20）。血漿中濃度推移は同程度の C_{max} 及び t_{max} を示し、24 時間以内に速やかに消失した。

全体として、各コホート内での血漿中 MMF の PK パラメータの変動は大きかったが、コホート間では同程度であった（表 18）。血漿中 MMF の曝露量（AUC_{∞}と AUC_{last}）は、すべてのコホートで同程度であった。各コホートの血漿中 MMF の CL/F（平均値）は 56.4～78.1 L/h、C_{max}（平均値）は 1.45～2.49 µg/mL、t_{max}（中央値）は 2～3 時間であった。各コホートのこれらの値の範囲は、コホート間で重なっており、腎機能障害の重症度に関連した傾向は認められなかった。

各コホートの HES の平均（± SE）血漿中濃度推移を図 21 に、主な PK パラメータの要約を表 19 に示す。

図 21　　DRF を単回経口投与したときの平均（± SE）血漿中 HES 濃度推移（片対数スケール）（A108 試験、PK 解析対象集団）



Note: Values < LLOQ was set to 0 in the calculation of the summary statistics.
Source: A108 試験 CSR, Figure 4

表 19　DRF を単回経口投与したときの腎機能障害の重症度別の血漿中 HES の PK パラメータの要約（A108 試験、PK 解析対象集団）

Parameter	Renal Function			
	Healthy (N=8)	Mild Impairment (N=8)	Moderate Impairment (N=8)	Severe Impairment (N=8)
AUC_{∞} (μg·h/mL)	111 (23.8)	139 (20.8)	204 (31.9)	295 (27.2)
AUC_{last} (μg·h/mL)	109 (24.5)	137 (20.8)	200 (32.3)	284 (23.9)
CL/F (L/h)	2.42 (17.4)	1.94 (22.0)	1.42 (39.8)	0.937 (27.4)
C_{max} (μg/mL)	5.61 (17.2)	6.07 (30.2)	6.12 (24.8)	5.44 (28.0)
$t_{1/2}$ (h)	14.6 (17.9)	15.5 (6.50)	23.3 (17.9)	38.1 (34.3)
t_{lag} (h)	0.5 (0-1)	0.0 (0-1)	0.0 (0-1)	0.0 (0-4)
t_{max} (h)	5.00 (3.0-6.0)	4.00 (3.0-6.0)	4.00 (2.0-6.0)	7.05 (3.0-36.1)
V_z/F (L)	50.5 (20.5)	43.7 (26.5)	46.5 (39.6)	48.2 (16.4)

Note: All parameters are reported as mean (CV%) except for t_{max} and t_{lag}, which are reported as median (min - max).
Source: A108 試験 CSR, Table 10

健康被験者及び軽度腎機能障害を有する被験者では、DRF の投与 120 時間後に血漿中 HES 濃度は検出できなかったが、重度腎機能障害を有する被験者では DRF の投与 216 時間後でも血漿中 HES を測定することができた。

血漿中 HES の CL の平均値は、腎機能障害の重症度と共に減少した。各コホートの HES の C_{max} 及び t_{max} は同程度であったが、AUC は腎機能障害の重症度と共に増加した。曝露量及び CL のこれらの結果は、HES の排泄経路が腎排泄であることと一致している。

尿中 MMF 及び HES の CL_r の要約を表 20 に示す。血漿中 MMF の結果と同様に、腎機能障害の重症度に関連した CL_r の傾向は認められなかった。一方、血漿中 HES の結果と同様に、血漿中 HES の CL_r の平均値は腎機能障害の重症度と共に低下した。

表 20　DRF を単回経口投与したときの腎機能障害の重症度別の尿中 MMF 及び HES の CL_r の平均値（CV%）（A108 試験、PK 解析対象集団）

Parameter	Renal Function			
	Healthy (N=8)	Mild Impairment (N=8)	Moderate Impairment (N=8)	Severe Impairment (N=8)
MMF				
CL_r (L/h)	0.0970 (28.3)	0.126 (58.1)	0.0460 (51.2)	0.0500 (100)
HES				
CL_r (L/h)	1.44 (17.7)	1.36 (18.6)	0.810 (31.2)	0.389 (40.6)

Source: A108 試験 CSR, Table 11 and Table 12

2.8.1.3 結論

血漿中 MMF の PK パラメータに対する腎機能障害の影響は認められなかったが、血漿中 HES の曝露量（AUC）は腎機能障害の重症度と共に増加し、CL/F は低下した。これらの結果は、HES の主要な排泄経路が腎排泄であるという知見と一致している。

2.9 ジゴキシンとの薬物間相互作用試験

2.9.1 A107 試験：健康被験者を対象に、DRF がジゴキシンの PK に及ぼす影響を評価する第 I 相臨床試験

2.9.1.1 試験デザイン

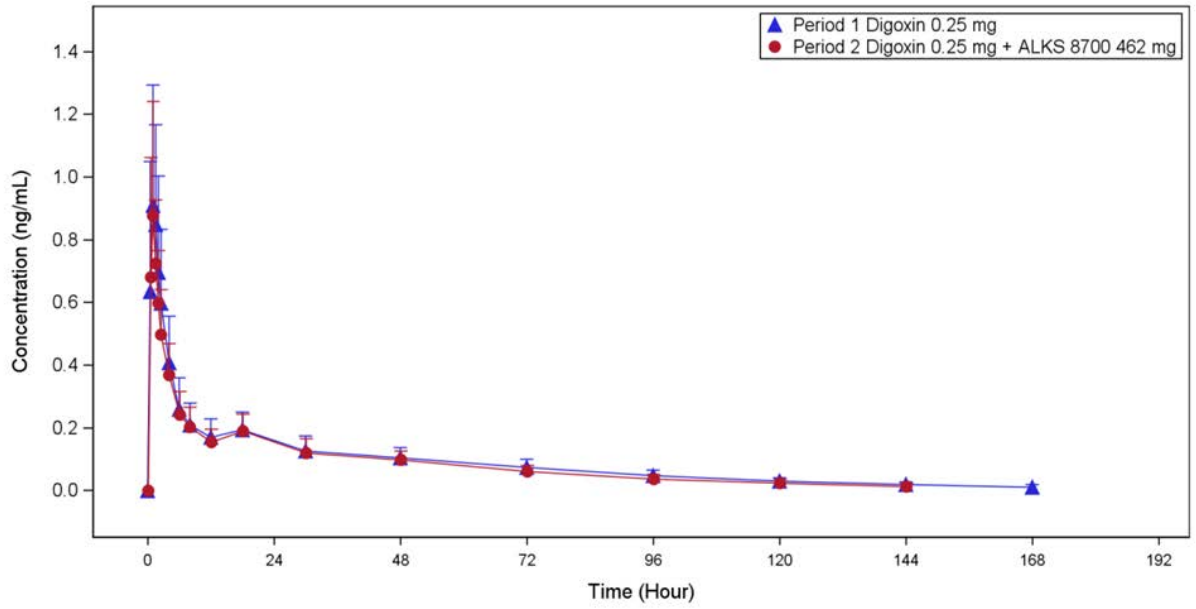
A107 試験は、健康成人被験者を対象に、DRF がジゴキシンの PK に及ぼす影響を評価することを目的とした第 I 相、単施設、非盲検、連続試験であった。23 例の被験者が試験を完了した。

被験者には、Day 1 にジゴキシン 0.25 mg を空腹時に経口投与し、続いて 10 日間の休薬期間を設定し、その間にジゴキシンの PK 評価用検体を採取した。休薬期間終了後、Day 11 の朝（空腹時）に DRF 462 mg を経口投与し、約 30 分後にジゴキシン 0.25 mg を経口投与した。その後、ジゴキシン濃度の経時変化を通じて DRF の曝露を維持するため、Day 11 の夜、及び Day 12 から 15 に DRF 462 mg を BID で反復投与した。

2.9.1.2 結果

DRF 併用下及び非併用下でのジゴキシンの平均（+ SE）血漿中濃度推移を図 22 に示す。DRF とジゴキシンの薬物相互作用を評価するために共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した（表 21）。

図 22　　DRF 併用下及び非併用下での平均（+ SE）血漿中ジゴキシン濃度推移（A107 試験、PK 解析対象集団）



Source: A107 試験 CSR, Figure 2

表 21　　DRF 併用下及び非併用下でのジゴキシンの全身曝露の被験者内比較（A107 試験、PK 解析対象集団）

Parameter	Geometric Means (SE)		Geometric Mean Ratio	90% CI Lower, Upper
	Digoxin 0.25 mg (N=24)	Digoxin 0.25 mg + DRF 462 mg (N=24)		
C_{max} (ng/mL)	0.949 (0.075)	0.854 (0.076)	0.900	0.790, 1.02
AUC_{last} (ng·h/mL)	14.2 (0.068)	12.6 (0.069)	0.883	0.801, 0.973
AUC_{∞} (ng·h/mL)	15.3 (0.067)	13.3 (0.067)	0.868	0.791, 0.954

Source: A107 試験 CSR, Table 7

ジゴキシンの平均血漿中濃度推移は、ジゴキシンと DRF を併用投与したときと、ジゴキシンを単独投与したときで同様であった（図 22）。

DRF の併用投与はジゴキシンの C_{max} に影響を及ぼさず、DRF 非併用下に対する併用下の幾何平均値の比は 0.900 であり、その 90% CI には 1 が含まれた（表 21）。

AUC_{last} 及び AUC_{∞}の幾何平均値の比はそれぞれ 0.883 及び 0.868 であり、90% CIs には 1 が含まれなかった。DRF 併用下でジゴキシンの曝露量が約 10%減少したのは、投与 72 時間後の濃度低下によるものと考えられる。MMF 及び HES の曝露量（C_{max} 及び AUC）（付録表 35）は、DRF の単回及び反復投与後の MMF 及び HES の既知の PK プロファイルと一致していた。

2.9.1.3 結論

ジゴキシンの曝露量は DRF との併用により約 10%減少した。ジゴキシンの曝露量低下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。

2.10 第 III 相臨床試験

2.10.1 A301 試験：RRMS 成人患者を対象とした DRF の長期安全性及び忍容性を評価する第 III 相非盲検試験

2.10.1.1 試験デザイン

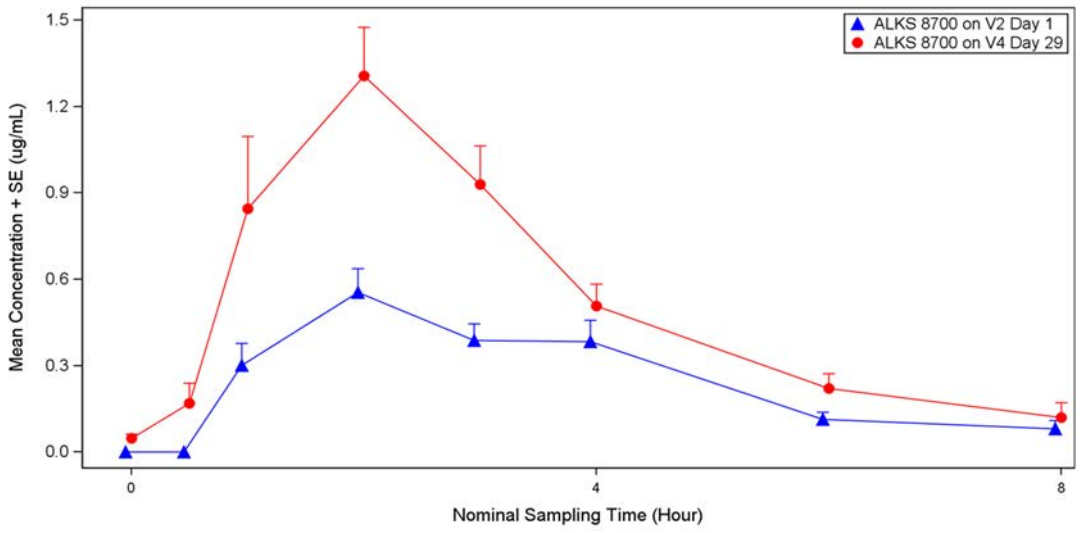
A301 試験は、RRMS 患者を対象として、DRF を 96 週間投与したときの長期安全性及び忍容性を評価する多施設共同、非盲検、第 III 相臨床試験であり、PK 解析対象集団には DRF の前治療歴のない被験者 44 例を含めた。食事制限なしで治験薬を投与することとしたが、高脂肪高カロリー食摂食後の治験薬の投与は避けるよう指示された。

試験デザインの詳細は臨床的安全性（2.7.4.1.1.4.1 項）に示した。

2.10.1.2 結果

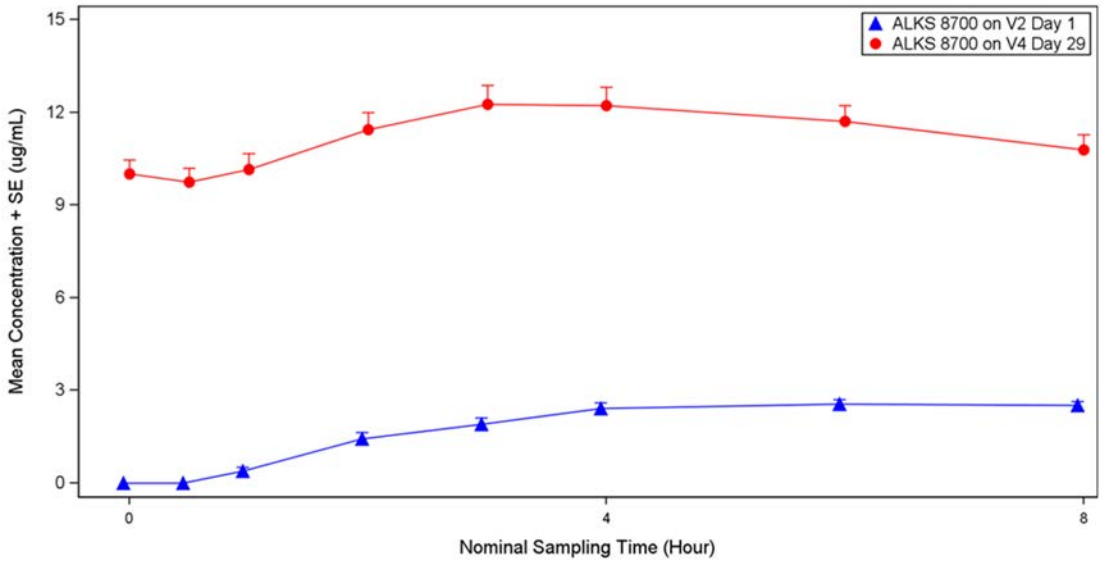
Day 1（DMF 231 mg 単回経口投与後）及び 29（DRF 462 mg BID 反復経口投与後）の MMF 及び HES の平均（+ SE）血漿中濃度推移（朝の投与後のみのプロファイル）をそれぞれ図 23 及び図 24 に、血漿中 MMF 及び HES の主な PK パラメータの要約を表 22 に示す。

図 23 Day 1 及び 29 の平均（+ SE）血漿中 MMF 濃度推移（A301 試験、PK 解析対象集団［期限切れの検体を除く］）



Source: A301 試験 CSR, Figure 2

図 24　　Day 1 及び 29 の平均（+ SE）血漿中 HES 濃度推移（A301 試験、PK 解析対象集団［期限切れの検体を除く］）



Source: A301 試験 CSR, Figure 4

表 22　　Day 1 及び 29 の血漿中 MMF 及び HES の PK パラメータの要約（A301 試験、PK 解析対象集団）

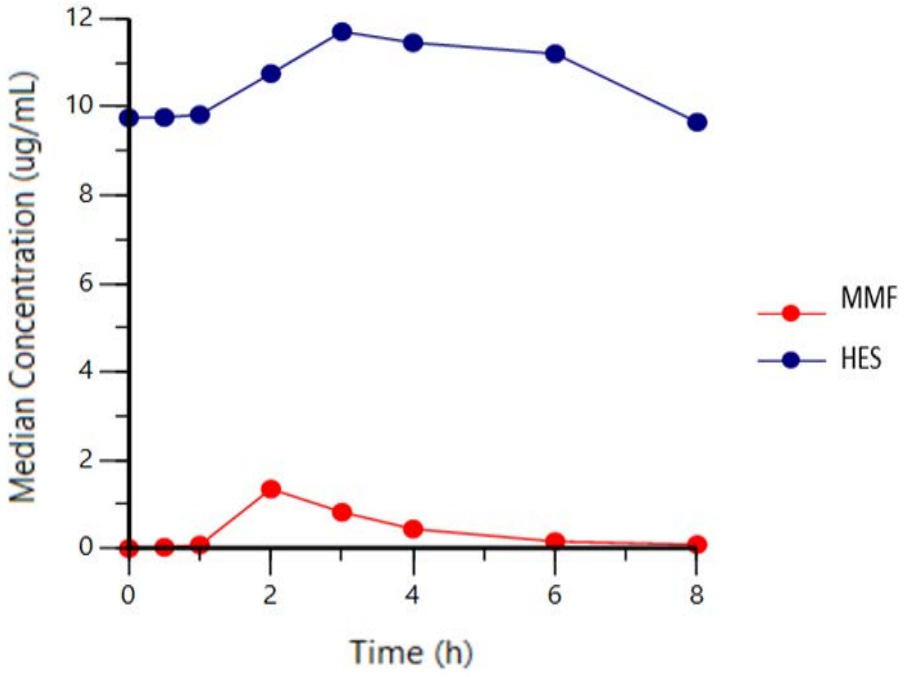
	MMF		HES	
Parameter	DRF 231 mg (Day 1)[a]	DRF 462 mg BID (Day 29)[b]	DRF 231 mg (Day 1)[c]	DRF 462 mg BID (Day 29)[d]
C_{max} (µg/mL)	0.959 (0.486)	2.11 (1.23)	2.98 (0.936)	13.2 (3.51)
t_{max} (h)	2.02 (1.00-8.00)	2.00 (0.00-8.03)	4.05 (1.08-8.00)	3.00 (0.00-6.05)
AUC_{last} (µg·h/mL)	2.00 (0.982)	4.15 (1.66)	14.8 (5.78)	88.6 (27.8)

a, n=40; b, n=37; c, n=41; d, n=39
Note: Parameters are reported as mean (SD) except for t_{max}, which is reported as median (min-max).
Source: A301 試験 CSR, Table 29 and Table 30

DRF 231～462 mg の用量範囲では、血漿中 MMF の曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は DRF の用量にほぼ比例しており、明らかな蓄積は認められなかった（表 22）。血漿中 HES には時間の経過と共に蓄積が認められた（C_{max} は 4.4 倍、AUC_{last} は 6.0 倍増加）。

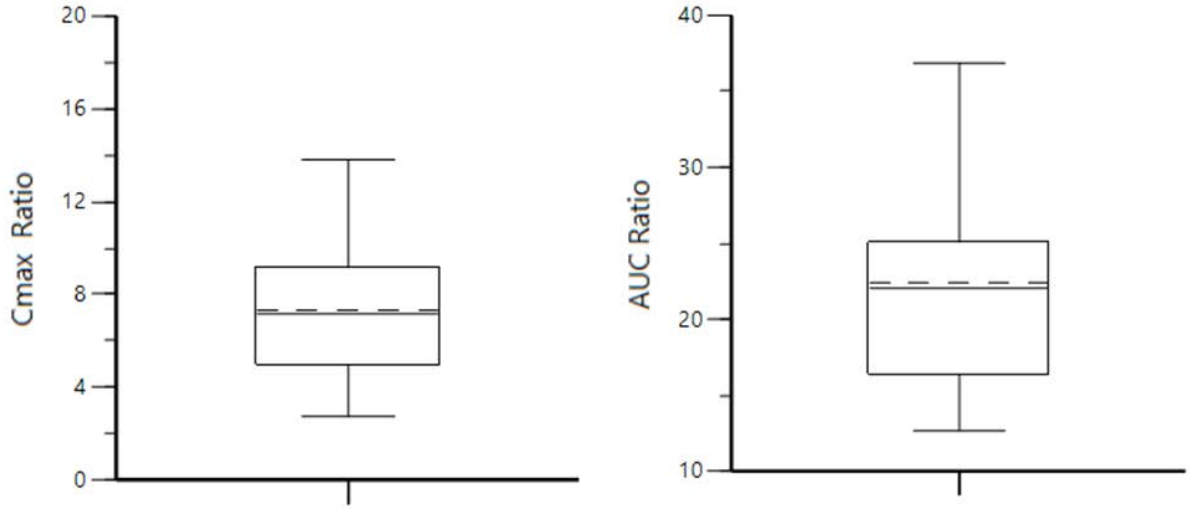
RRMS 患者に DRF を反復経口投与したとき（Day 29）の MMF 及び HES の中央値の血漿中濃度推移を図 25 に、PK パラメータ（C_{max} 及び AUC_{last}）の MMF に対する HES の比（HES/MMF）を図 26 に示す。

図 25　MS 患者に DRF を反復経口投与したときの血漿中 HES 及び MMF 濃度推移（A301 試験の Day 29、PK 解析対象集団）



Source: Plotted from data contained in study listings in A301 試験 CSR

図 26　MS 患者に DRF を反復経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{last} における MMF に対する HES の比（HES/MMF）（A301 試験の Day 29、PK 解析対象集団）



Note: Solid line represents the median. Dotted line represents the mean.
Source: Plotted from data contained in study listings in A301 試験 CSR

血漿中 MMF 及び HES の t_{max} の中央値はそれぞれ投与後 2 時間及び 4 時間であった（図 25）。

血漿中 HES 濃度は、Day 29 のいずれの時点でも MMF 濃度よりも高値を示し、C_{max}（中央値）は 6.6 倍、AUC_{last}（中央値）は 21 倍高かった（図 26）。これらの比は、非臨床試験で認められた比と同程度であった（薬物動態試験の概要文［2.6.4 項］）。

2.10.1.3 結論

MMF の曝露量は DRF の用量にほぼ比例しており、時間の経過と共におおむね一定であった。HES の曝露量は反復投与により蓄積を示し、これは過去の試験で認められた血漿中 HES の PK と一致していた。本試験で認められた血漿中 MMF 及び HES の PK プロファイルは、過去の知見と一致していた。

2.10.2 A302 試験：RRMS 成人患者を対象とした DRF 及び DMF の忍容性を評価する第 III 相非盲検試験

2.10.2.1 試験デザイン

A302 試験は、RRMS 成人患者を対象とした、ランダム化、二重盲検、多施設共同、第 III 相臨床試験であった。パート A では、成人被験者を対象に、DRF 又は DMF 投与後の 2 つの消化管症状アセスメントスケール、並びに消化管の忍容性、安全性、及び忍容性評価基準の有用性を評価した。これらの被験者のサブセットから PK 評価用検体を採取した。食事制限なしで治験薬を投与することとしたが、高脂肪高カロリー食摂食後の治験薬の投与は避けるよう指示された。パート A では 57 例が試験を完了し、PK 解析対象集団には DRF の投与を受けた被験者 4 例が含まれた。

本試験のデザインの詳細は臨床的安全性（2.7.4.1.1.3.2 項）に示した。

2.10.2.2 結果

成人 RRMS 患者に DRF を経口投与したときの血漿中 MMF 及び HES の PK パラメータを表 23 に示す。

表 23　血漿中 MMF 及び HES の PK パラメータの要約（A302 試験、PK 解析対象集団）

	MMF		HES	
Parameter	DRF 231 mg (Day 1) (n=4)	DRF 462 mg BID (Week 5) (n=3)	DRF 231 mg (Day 1) (n=4)	DRF 462 mg BID (Day 29) (n=4)
C_{max} (µg/mL)	0.846 (0.687)	2.01 (2.10)	2.57 (1.62)	11.9 (4.09)
t_{max} (h)	4.03 (1.00, 8.00)	3.02 (1.02, 4.55)	6.04 (2.00, 8.00)	3.01 (3.00, 4.55)
AUC_{last} (µg·h/mL)	1.53 (0.627)	3.69 (2.61)	11.5 (9.13)	79.8 (24.9)

Note: Parameters are reported as mean (SD) except for t_{max}, which is reported as median (min-max).
Source: A302 試験 CSR, Table 14.3.5.7

MMF の曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は DRF 231～462 mg の間で用量に比例しており、反復投与

による明らかな蓄積性は認められなかった（表 23）。HES の曝露量には時間の経過と共に蓄積が認められた（血漿中 HES の C_{max} は 4.6 倍、AUC_{last} は 6.9 倍増加）。

2.10.2.3 結論

MMF の曝露量は用量にほぼ比例しており、時間の経過と共におおむね一定であった。HES の曝露量は DRF の反復投与により増加し、過去の試験で認められた血漿中 HES の PK と類似していた。本試験で認められた血漿中 MMF 及び HES の PK プロファイルは、過去の知見と一致していた。

2.10.3 272MS303 試験：RMS のアジア人被験者を対象とした DRF の安全性、忍容性、及び PK を評価する第 III 相多施設共同、非盲検、単群試験

2.10.3.1 試験デザイン

272MS303 試験は、RMS のアジア人被験者を対象に DRF を経口投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価する第 III 相多施設共同、非盲検、単群試験であった。本試験は 2 つのパート（パート 1 及びパート 2）で構成された。パート 1 は、DRF を経口投与したときの PK、安全性、及び忍容性を評価するデザインである。パート 2 は、パート 1 からの被験者を対象とした 24 週間安全性継続投与期間としてデザインされている。本試験は日本人被験者と中国人被験者の 2 つのコホートが含まれた。被験者は、Day 1 から 7 までは DRF 231 mg BID 投与された。Day 8 以降は 462 mg BID 投与を開始し、Day 8 以降、忍容性に応じた減量が許容された。被験者は食事にかかわらず服用するよう指示された。

10 時間の絶食後に DRF の投与を受けた日本人被験者 7 例を対象に、定常状態（Day 27、29、60、又は 114）での投与前（投与前−30〜0 分）及び投与後の各時点（投与後 0.5、1、2、3、4、6、及び 8 時間）に頻回採血により PK 評価用血液検体を採取した。DRF 投与後少なくとも 4 時間は絶食とした。DRF の投与 1 時間前から 2 時間後を除き、被験者は自由に飲水可とした。残りのすべての被験者（頻回採血により PK 評価用検体を採取した被験者を除く）では、投与前（投与前−30〜0 分）並びに Day 29（Visit 3）及び 57（Visit 4）の投与 2〜3 時間後に、スパース採血を実施した。

頻回採血による PK 解析対象集団は、日本人コホートの被験者 7 例（49 例中 7 例）のサブセットで構成された。スパース採血の PK 解析対象集団は、日本人コホートの 49 例と中国人コホートの 48 例で構成された。

本試験のデザインは臨床的安全性（2.7.4.1.1.3.2 項）に詳細を示す。

2.10.3.2 結果

本項では、パート 1 の日本人コホートからの PK 結果を示す。

Day 1 に DRF 231 mg を単回経口投与し、続いて DRF 462 mg BID 反復経口投与したときの定常状態での日本人被験者（7 例）での MMF 及び HES の平均血漿中濃度推移（朝の投与後のみのプ

ロファイル）を図 27 に示す。

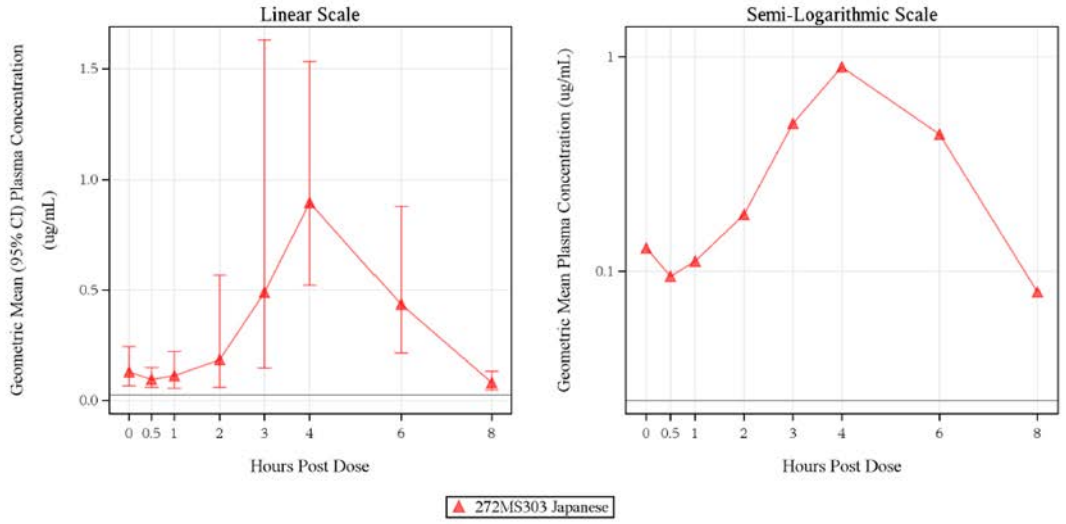
定常状態下で、7 例の日本人被験者は頻回採血を受けた。

頻回採血を受けた 7 例の日本人被験者から得た定常状態での血漿中 MMF 及び HES の主な PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{last}、及び $t_{1/2}$ を含む）を表 24 に示す。MMF の $t_{1/2}$ は、被験者 7 例中 3 例でのみ推定できた。7 例中 4 例では、C_{max} 後に 3 時点以上の濃度データが得られなかったため、$t_{1/2}$ を推定するための消失相が得られなかった。HES の $t_{1/2}$ はモデルに基づく post-hoc PK 解析で推定した（3.4.1.1.2 項）。

Day 29 及び 57 の投与前及び投与後 2～3 時間にスパース採血を受けた日本人被験者 49 例での、MMF 及び HES の血漿中濃度の概要を表 25 に示す。MMF 及び HES の血漿中濃度は Day 29 と 57 で同程度であった。

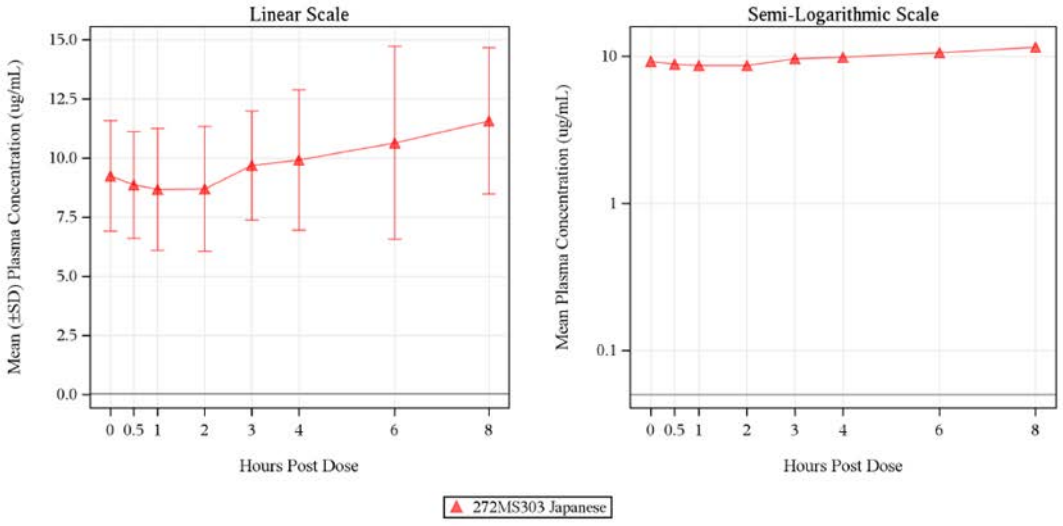
図 27　　定常状態での MMF 及び HES の幾何平均（95% CI）血漿中濃度推移（272MS303 試験、頻回採血 PK 解析対象集団）

Day 29



NOTE 1: For linear scale, BLQ values are set to 0 for all timepoints. For semi-logarithmic scale, all values below limit of quantification (BLQ) are set to missing.
NOTE 2: Lower limit of quantification = 0.025 ng/mL.
NOTE 3: Intensive PK samples for Japanese are collected at any timepoint in the period between Week 4 (Day 29, Visit 3 +/- 3 days) and Week 24 (Day 169, Visit 8 +/- 5 days).
Source: biib098/j-ctd/pool/f-pc-geomean-int-mmf-japan.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

Day 29



NOTE 1: For linear scale, BLQ values are set to 0 for all timepoints. For semi-logarithmic scale, all values below limit of quantification (BLQ) are set to missing.
NOTE 2: Lower limit of quantification = 0.05 ug/mL.
NOTE 3: Intensive PK samples for Japanese are collected at any timepoint in the period between Week 4 (Day 29, Visit 3 +/- 3 days) and Week 24 (Day 169, Visit 8 +/- 5 days).
Source: biib098/j-ctd/pool/f-pc-mean-int-hes-japan.sas **Run Date:** [redacted]20[redacted]

表 24　日本人被験者での血漿中 MMF 及び HES の PK パラメータ（272MS303 試験、頻回採血 PK 解析対象集団）

Parameter	MMF (n=7)	HES (n=7)
C_{max} (µg/mL)	1.2 (0.74, 1.98)	11.6 (9.12, 14.77)
t_{max} (h)	3.8 (2.0, 6.0)	5.80 (0.5, 7.9)
AUC_{last} (µg·h/mL)	3.6 (2.61, 5.01)	75.3 (57.71, 98.14)
$t_{1/2}$ (h)	1.1 (0.51, 2.28)[a)]	NC

Steady state in 272MS303: Day27, 29, 60, or 114
Data represent geometric mean (95% CIs) for C_{max}, AUC_{last} and t½, and median (minimum, maximum) for t_{max}
a) n=3
Source: biib098/272ms303/20[redacted]/t-pp-int-mmf.sas Data Tag: cutoff [redacted] 20[redacted] Run Date: [redacted] 20[redacted]
Source: biib098/272ms303/20[redacted]/t-pp-int-hes.sas Data Tag: cutoff [redacted] 20[redacted] Run Date: [redacted] 20[redacted]

表 25　日本人被験者での血漿中 MMF 及び HES 濃度（µg/mL）（272MS303 試験、スパース採血 PK 解析対象集団）

Day	Time	MMF (N=49)	HES (N=49)
Day 29[a)]	Pre-dose (trough)	0.1 (0.05, 0.10)	8.2 (7.58, 8.96)
	2 - 3 hrs postdose	0.9 (0.60, 1.42)	9.1 (8.18, 10.21)
Day 57[b)]	Pre-dose (trough)	0.1 (0.06, 0.13)	8.4 (7.50, 9.43)
	2 – 3 hrs postdose	0.7 (0.49, 1.12)	9.5 (8.62, 10.50)

Concentrations are represented geometric mean (95% CIs).
a)　n=44, b) n=47
Source: biib098/272ms303/20[redacted]/t-pc-sparse-mmf.sas Data Tag: cutoff [redacted] 20[redacted] Run Date: [redacted] 20[redacted]
Source: biib098/272ms303/20[redacted]/t-pc-sparse-hes.sas Data Tag: cutoff [redacted] 20[redacted] Run Date: [redacted] 20[redacted]

2.10.3.3　結論

頻回採血した日本人被験者 7 例の血漿中 MMF 及び HES の PK プロファイルを評価した。血漿中 MMF 濃度の終末消失相のばらつきは大きく、MMF の $t_{1/2}$ の平均値は 1.1 時間であり、7 例中 3 例でのみ推定可能であった。$t_{1/2}$ はこれまでの試験と同程度であった。

スパース採血を受けた日本人被験者 49 例の血漿中 MMF 及び HES 濃度のトラフ濃度及び各投与後 2～3 時間の濃度（ほぼピーク濃度の範囲に相当）は、定常状態として予測されたとおり、Day 29 と 57 で同程度であった。

本試験の日本人 MS 患者の血漿中 MMF 及び HES の PK は、海外試験の非アジア人 MS 患者の PK と類似していた。日本人と非アジア人被験者との PK 比較の詳細を、3.4.1.1.1 項に示した。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

DRF 投与後、未変化体は速やかに完全に MMF（主な活性代謝物）、HES（主な不活性代謝物）、

及び RDC-8439（微量の不活性代謝物）に代謝される。経口投与後、血漿中で DRF はほぼ定量されず、RDC-8439 の濃度は定量下限（LLOQ）を上回っても低値であった。したがって、すべての臨床試験において、PK 解析は MMF 及び HES を中心とした。可能な場合、RDC-8439 を評価した。

3.1 DRF の ADME 特性

3.1.1 吸収

In vitro において、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（XT138097 試験及び P00012-10-04 試験）。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 の基質又は阻害薬ではなく、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-gp）の阻害薬ではなかった（Alkermes-01-09Jul2017 試験）。

放射性標識したプロドラッグ（DMF の 109HV102 試験：DMF の初回申請 CTD を参照、DRF の A105 試験）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。

MMF の PK に対する食事の影響は、健康被験者を対象とした A102 試験、A104 試験、及び A109 試験で評価した。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_{last}（平均値）は空腹時投与と比較して食後投与でわずかに減少したのみで、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 PK に臨床的に意味のある変化は予測されない。

3.1.2 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（HSA）（35.1%～42.0%）及び α1-酸性糖タンパク質（AAG）（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 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）（XBL[redacted]674 試験［報告書 RPT3644］）。全体として、ヒト血漿中の結合薬物の割合とその亜画分である HSA 及び AAG は、検討した濃度範囲でほぼ一定であった。また、ヒト亜画分の結果は、ヒト血漿中の MMF の結合に HSA と AAG の両方が役割を果たすことを示した。MMF のヒト血漿タンパク結合は、非臨床試験で検討した動物種（マウス、ラット、ウサギ、サル）の結果と類似しており、タンパク結合は認められないか、タンパク結合率は非常に低かった。MMF の血液／血漿比はヒト全血で 0.32～0.62 であった。MMF の赤血球への移行は有意ではなかった（P00012-10-07 試験、2.6.4 項）。臨床試験で、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。健康被験者を対象とした非標識 DRF 及びプロモイエティ（コハク酸イミド部分）を放射性標識した[^{14}C]-DRF を用いたマスバランス試験で、MMF の V_z/F の平均値は、DRF ミニタブレット投与で 93.2 L、DRF 粉末を充填したカプセル投与で 57.9 L であった（A105 試験）。MMF の V_z/F は腎機能障害の影響を受けなかった。

HES のタンパク結合率は MMF と同程度であり、0%～21%と低かった。HES のヒト血漿タンパク質との結合率は、非臨床試験で検討した動物種（マウス、ラット、ウサギ、サル）の結果と類似しており、タンパク結合は認められないか、タンパク結合率は非常に低かった。臨床試験で、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、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。

HSA 及び AAG を含むヒト血漿タンパク質に対する RDC-8439 の結合は無視できる程度であることがわかった（XS 516 試験）。

3.1.3 代謝

DRF の代謝をヒト肝ミクロソーム及び腸 S9 画分を用いて in vitro 試験で評価した（XT134113 試験）。動物種を用いた非臨床 in vitro 及び in vivo 試験に基づき、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。DRF の代謝はエステラーゼを介して起こるため、種特異的な差は予想されない。DRF の臨床試験で測定されたように、DRF の代謝物（MMF、HES、及び RDC-8439）はヒトでも生成される。

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 TCA 回路を介することが知られている。MMF の代謝に CYP 酵素は関与しない（109HV102 試験、DMF の初回申請 CTD 参照）。

ヒトでの DRF のプロモイエティ（コハク酸イミド部分）の代謝物プロファイルを確認するため、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（A105 試験）で、HES が血漿中の主な代謝物であることが確認され、被験者 10 例で 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（109HV102 試験、DMF の初回申請 CTD を参照）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。

3.1.4 排泄

DRF は、全身循環に到達する前に、エステラーゼにより速やかに完全に加水分解されて MMF、HES、及び RDC-8439 に代謝される（A105 試験）。DRF は主に MMF と HES の生成を伴うエステル加水分解を介して代謝される。糞中の回収率は投与した TRA の 1%未満であり、経口投与した DRF は実質的に完全に吸収されたことが示された。投与した放射能の大部分は尿中から回収された（約 85.7%）。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。

[^{14}C]-DRF の総投与量の 0.3%未満が MMF として尿中に排泄された（A105 試験）。MMF 排泄の主要経路は CO_2 の呼気であった（109HV102 試験、DMF の初回申請 CTD 参照）。

MMF 及び HES の CL/F はそれぞれ約 60～75 L/h 及び 2～3 L/h であり、$t_{1/2}$ はそれぞれ約 0.6～0.9 時間及び 8～22 時間であった（001 試験、A102 試験）。

腎機能障害試験（A108 試験）の結果、MMF の PK に対する腎機能障害の影響は認められなかったが、HES の CL/F の平均値は腎機能障害の重症度と共に低下した。このことは母集団 PK 解析でも確認されており、eGFR は MMF の CL/F には影響を及ぼさなかったが、HES の CL/F に対する有意な共変量であった（報告書 CPP-[redacted]-002-BIIB098）。腎機能障害は MMF の PK に影響しないため、腎機能障害を有する被験者に DRF を投与しても、臨床的に意味のある影響はないと予想される。このことは 3.4.4 項でさらに考察する。

3.2 母集団薬物動態解析

DRF 経口投与後の MMF 又は MMF と HES の PK を記述するため、3 つの母集団 PK 解析を実施した。最初の母集団 PK 解析（報告書 ALK201706）では、健康被験者、腎機能障害被験者、及び RMS 患者からのデータが含まれる 10 の臨床試験のデータを用いて、DRF 経口投与後の MMF を評価した。このモデルを拡大し、1 試験のデータを追加して、2 番目の母集団 PK 解析（報告書 CPP-[redacted]-002-BIIB098）を実施し、MMF と HES を合わせた PK モデルで評価した。2 つの民族間ブリッジング試験である 272HV111 試験及び 272MS303 試験からの PK データを追加し、この母集団 PK モデルをさらに更新した（報告書 CPP-[redacted]-002-BIB098）。最新の母集団 PK モデルを本項に示す。

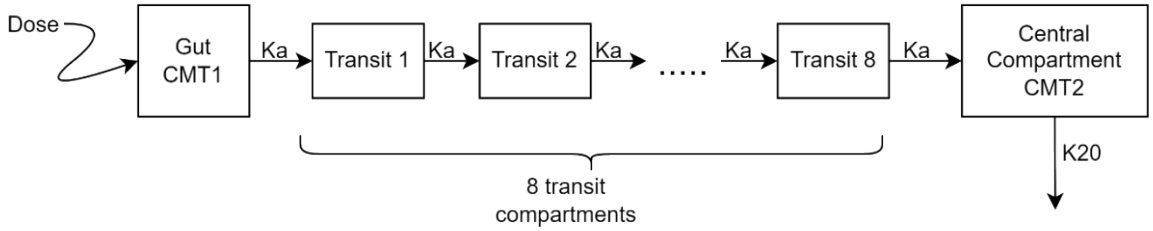
3 番目であり最新の母集団 PK 解析の目的は、DRF 経口投与後の MMF 及び HES の PK に対する日本人（及び中国人）の民族の影響を評価し、日本人（及び中国人）の MS 患者の曝露量を予測するために母集団 PK モデルを更新することであった。解析には、健康被験者又は腎機能障害被験者を対象とした第 I 相臨床試験 10 試験（001 試験、A102 試験、A103 試験、A104 試験、A105 試験、A106 試験、A108 試験、A109 試験、A110 試験、272HV111 試験）及び MS 患者を対象とした第 III 相臨床試験 3 試験（A301 試験、A302 試験、272MS303 試験）が含まれた。これらの試験の一覧を表 2 に記載する。

最終の解析データセットには、PK 評価可能な被験者 519 例（健康被験者又は腎機能障害被験者 373 例［71.9%］、MS 患者 146 例［28.1%］）が含まれ、5683 の MMF 濃度及び 9478 の HES 濃度が含まれた。用量範囲は 49～980 mg であり、被験者の多くは（404/519 例、78%）462 mg の投与を受けた。これら 519 例中 399 例が非アジア人、120 例がアジア人であり、そのうち 50 例は日本人 MS 患者であった（49 例は投与後 MMF 濃度を有し、50 例は投与後 HES 濃度を有した）。

2 番目のモデル更新からの母集団 PK モデル（報告書 CPP-[redacted]-002-BIIB098）を、開始モデルとして用いた。MMF と HES の PK は、別々の代謝物モデルとすることで実行時間を大幅に短縮するため分けてモデル化した。パラメータは MMF と HES の間で独立していた（V/F は同じに制約されたが、相対的バイオアベイラビリティは各代謝物で別々に推定された）。両代謝物の PK は、

8 トランジットコンパートメント（吸収）及び 1 次消失過程を伴う 1-コンパートメント（分布）モデルを用いて記述される（図 28）。

図 28　　母集団 PK モデルの模式図



CMT=compartment, Ka = absorption rate, K20 = elimination rate.
Source: Report CPP-[redacted]-002-BIIB098, Figure 1

マスバランス試験（A105 試験）の結果に基づき、HES のバイオアベイラビリティを 0.6 に固定した。食事の影響は、第 I 相臨床試験データから推定され、吸収パラメータに含めた。これらには、食事中の脂肪含有量（低、中、高、及び不明）及び HES 及び MMF の吸収速度（Ka）に対する夕方の投与量（A102 試験）の影響、MMF のバイオアベイラビリティに対する食事中の脂肪含有量の影響並びに HES の t_{lag} に対する夕方の投与（A102 試験）及び低脂肪食の影響が含まれた。夕方投与の影響は、反復投与期の夕方の投与時の食事を計画に含めた A102 試験にのみ該当したが、食事のタイミング及び脂肪含有量は記録されなかった。不明な食事条件が両分析対象物の Ka に及ぼす影響を推定した。MMF モデルでは、体重及び MS 患者状態が CL/F に影響を及ぼした。HES の CL/F は体重及び 90 mL/min までの eGFR の影響を受け、HES の V/F は体重の影響を受けた。中国人又は日本人の民族は MMF 又は HES の PK に影響を及ぼさなかった。

MMF 及び HES の母集団 PK パラメータの最終推定値をそれぞれ付録表 33 及び付録表 34 に示した。

3.2.1　　結果

母集団 PK 解析で得られた主な知見を以下に示す。

- ベースラインの体重は、MMF 及び HES のいずれに対しても統計学的に有意な共変量であった。体重の減少に伴って MMF 及び HES の CL/F 並びに HES の V/F も低下するが、体重の変化に対する感受性は MMF と比較して HES の方が低いと考えられる。モデルで推定した MMF の CL/F は、体重 70 kg の被験者と比較して、低体重（50 kg）の被験者では 22%低く、高体重（100 kg）の被験者では 31%高かった。HES の CL/F は、体重 70 kg の被験者と比較して体重 50 kg の被験者で 15%低く、体重 100 kg の被験者で 19%高いと予測された。HES の V/F は、体重 70 kg の被験者と比較して、低体重（50 kg）の被験者で 29%減少し、高体重（100 kg）の被験者で 43%増加すると予測された。モデルで推定した定常状態の MMF 及び HES の AUC_{tau} は、体重 70 kg の被験者と比較して、低体重（50 kg）の被験者でそれぞれ 29%及び 18%高く、高体重（100 kg）の被験者でそれぞれ 23%及び 16%低かった。詳細な考察は

3.4.3 項に示した。

- HES の主要な消失経路が腎排泄であることから予想されるとおり、ベースラインの eGFR は HES の CL/F に対して統計学的に有意な影響を示した。腎機能が正常な被験者（eGFR 90 mL/min 以上）と比較して、eGFR が 15、30、及び 60 mL/min の被験者では CL/F がそれぞれ 73%、56%、及び 26%低下した。詳細な考察は 3.4.4 項に示した。
- MS 患者は健康被験者と比較して MMF の曝露量が大きく、CL/F の 25%低下としてモデル化した。MS 患者はほぼ食事の制限なく DRF の投与を受けた。制限のない食事摂取は Ka の増加（MMF で 50%増加、HES で 22%増加）と関連していた。詳細な考察は 3.4.6 項に示した。
- 年齢、性別、民族、ベースラインの総ビリルビン、ベースラインのアルブミン、ベースラインのアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びベースラインのアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は、MMF 又は HES の PK に影響を及ぼさなかった。詳細な考察は、3.4.1、3.4.2、及び 3.4.5 項に示した。
- MMF 及び HES の Ka は、食事中の脂肪含有量の増加に伴って低下した（MMF 及び HES のいずれも、低脂肪食で約 37%、高脂肪食で約 60%）。また、MMF の吸収量は、食事中の脂肪により 30%まで減少した。詳細な考察は 3.5.1 項に示した。
- Ka は、A102 試験で、朝よりも夕方の投与の方が MMF で 59%、HES で 28%低下した。本試験では、夕方に投与したとき HES で 2 時間のラグタイムが推定された。この影響は他の試験での投与には当てはまらなかった。
- アジア人は、これまでに特定されている共変量、すなわち体重、食事摂取、患者の状態（MMF のみ）及び eGFR（HES のみ）を組み込んだモデルで、MMF 又は HES の PK のいずれにも影響を及ぼす共変量として特定されなかった。新たな共変量は確認されなかった。

3.3 DRF の PK 特性

3.3.1 単回及び反復投与時の薬物動態

DRF の PK は、健康成人被験者を対象に、市販予定製剤を用いて 980 mg までの単回経口投与で評価されている。また、反復投与としては、924 mg BID までの PK が評価されている。

MMF は、DRF の空腹時単回及び反復投与後に線形 PK 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、不規則な形状を示したが、MMF の PK はすべての用量レベル及び投与頻度で一致していた。

健康成人被験者の MMF の t_{max} の中央値は、臨床用量（2 つの 231 mg カプセルとして供給される 462 mg の DRF）で 2～3 時間の範囲であった。MMF の $t_{1/2}$ は用量に依存せず、約 0.63～1.3 時間であった。MMF は速やかに定常状態に達し、意味のある蓄積はみられなかった（2.3 項）。

健康被験者に DRF を空腹時投与したときの MMF の PK パラメータを表 26 に示す。

表 26　　空腹時の健康被験者に DRF を投与したときの MMF の PK パラメータ（平均値［SD］）

Study	DRF Dose (mg)	Day	N	Mean (SD)					
				C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{last} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
001	49	1	6	0.214 (0.088)	2.25 (2.00, 4.00)	0.343 (0.112)	0.632 (NA)	46.7 (NA)	42.6 (NA)
001	105	1	6	0.449 (0.157)	3.00 (2.50, 4.00)	0.791 (0.148)	NC	NC	NC
001	210	1	6	0.840 (0.239)	3.50 (1.50, 6.00)	1.70 (0.384)	0.701 (0.196)	61.7 (10.3)	63.9 (27.8)
001	420	1	6	1.78 (0.415)	2.50 (1.50, 3.00)	3.35 (0.893)	0.924 (0.461)	75.3 (23.9)	90.7 (19.3)
001	630	1	6	2.61 (0.786)	2.50 (2.00, 6.00)	4.80 (1.37)	0.801 (0.269)	67.8 (12.7)	77.6 (29.6)
001	840	1	6	3.35 (1.92)	2.50 (2.00, 3.00)	6.77 (2.68)	0.838 (0.111)	71.6 (21.1)	87.1 (29.4)
001	980	1	6	4.90 (2.68)	2.50 (1.50, 4.00)	8.58 (4.33)	0.718 (0.152)	72.6 (22.5)	76.4 (29.6)
A102	210	1	15	0.706 (0.330)	3.00 (1.50, 4.00)	1.49 (0.550)	1.28 (1.31)	74.5 (33.0)	130 (127)
A102	210	5	15	0.941 (0.441)	2.50 (2.00, 6.00)	1.71 (0.632)	NC	60.5 (20.3)	NC
A102	420	1	15	1.74 (0.828)	3.00 (2.00, 4.00)	3.42 (0.851)	0.815 (0.356)	59.5 (11.9)	72.5 (43.7)
A102	420	5	15	1.46 (0.722)	3.00 (2.00, 6.10)	3.20 (1.06)	NC	61.2 (17.4)	NC
A102	630	1	15	1.76 (0.853)	4.00 (2.50, 6.00)	4.21 (1.39)	1.04 (0.279)	78.3 (25.1)	123 (66.3)
A102	630	5	15	1.93 (0.815)	3.00 (2.00, 6.00)	4.32 (1.35)	NC	74.5 (24.8)	NC
A103	462	1	35	1.70 (0.699)	2.50 (1.50, 6.00)	3.52 (1.09)	0.755 (0.201)	67.7 (21.1)	74.8 (33.1)
A110	462	6	30	1.49 (0.749)	3.00 (1.50, 6.00)	3.69 (1.27)	0.848 (0.209)	69.3 (32.4)	83.7 (41.4)
A110	924	11	29	2.97 (1.33)	3.00 (1.50, 6.00)	8.47 (2.40)	1.09 (0.514)	54.2 (16.5)	80.7 (30.9)
272HV113[b]	462	1, 4	30	1.71 (0.91) 1.83 (1.04)	2.50 (1.50, 5.00) 2.00 (1.00, 5.00)	3.37 (1.25) 3.39 (1.17)	0.685 (0.25) 0.824 (0.48)	75.0 (23.9) 75.0 (22.4)	NC

[a] Median (minimum, maximum).
Sources: 001 試験 CSR, Table 10; A102 試験 CSR, Table 13; A103 試験 CSR, Table 5; A110 試験 CSR, Table 18; 272HV113 試験 CSR, Table 6
[b]upper; reference (Alkermes), lower; test ([redacted]), “Original” data only

DRF の PK は患者を対象とした試験（A301 試験、A302 試験、及び 272MS303 試験）でも評価されている。これらの試験の結果、DRF BID 反復投与後の MMF の C_{max} 及び AUC_{last} は時間の経過と共に一定であった。

MMF と同様に、HES は、DRF の空腹時単回及び反復投与後に線形 PK を示した。反復投与後の HES の $t_{1/2}$ は投与間隔よりも長く、DRF の BID 反復投与により 2.1～2.5 倍の蓄積が認められた。

健康被験者に DRF を空腹時投与したときの HES の PK パラメータを表 27 に示す。

表 27　　空腹時の健康被験者に DRF を投与したときの HES PK パラメータ（平均値［SD］）

Study	DRF Dose (mg)	Day	N	Mean (SD)					
				C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{last} (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
001	49	1	6	0.679 (0.146)	4.00 (3.00, 6.00)	8.99 (1.74)	14.3 (2.90)	2.55 (0.25)	40.9 (4.12)
001	105	1	6	1.39 (0.268)	5.00 (3.00, 10.0)	17.6 (4.57)	17.0 (7.19)	2.39 (NA)	38.9 (NA)
001	210	1	6	2.92 (0.500)	5.00 (3.00, 6.00)	40.2 (3.98)	13.0 (1.62)	2.14 (NA)	33.7 (NA)
001	420	1	6	5.78 (1.23)	4.00 (3.00, 6.00)	76.3 (12.4)	11.7 (2.81)	2.20 (0.24)	33.4 (2.67)
001	630	1	6	7.05 (1.32)	4.52 (3.00, 8.00)	97.3 (15.5)	13.9 (2.54)	2.60 (0.53)	40.2 (7.49)
001	840	1	6	9.19 (3.13)	6.00 (2.50, 6.00)	124 (25.5)	14.2 (2.57)	2.76 (0.75)	47.0 (10.5)
001	980	1	6	12.0 (3.03)	4.02 (2.00, 6.00)	167 (27.3)	14.3 (2.85)	2.81 (NA)	39.2 (NA)
A102	210	1	15	2.25 (0.488)	3.50 (1.50, 5.50)	14.3 (3.10)	21.6 (10.9)	NC	NC
A102	210	5	15	5.49 (1.22)	4.00 (2.00, 8.00)	44.4 (8.99)	NC	2.75 (0.72)	NC
A102	420	1	15	4.95 (0.576)	2.50 (1.00, 7.40)	31.1 (5.21)	12.1 (1.21)	NC	NC
A102	420	5	15	10.3 (1.61)	4.00 (3.00, 6.10)	85.1 (14.6)	NC	2.86 (0.33)	NC
A102	630	1	15	6.90 (1.30)	4.00 (2.50, 6.50)	41.3 (8.99)	19.4 (17.2)	NC	NC
A102	630	5	15	15.7 (2.40)	6.00 (2.50, 8.00)	127 (21.9)	NC	2.64 (0.39)	NC
A103	462	1	35	4.70 (0.935)	4.00 (2.50, 8.00)	105 (17.5)	14.1 (2.67)	2.45 (0.41)	49.3 (9.97)
A110	462	6	30	11.5 (1.97)	5.00 (1.50, 8.00)	195 (34.9)	15.0 (2.72)	0.917 (0.252)	19.1 (3.35)
A110	924	11	29	21.9 (3.88)	4.00 (1.50, 6.07)	377 (79.1)	15.2 (2.29)	0.939 (0.264)	20.1 (4.11)

[a] Median (minimum, maximum).
Source: 001 試験 CSR Addendum, Table 1; A102 試験 CSR, Table 14.2.4B; A103 試験 CSR, Table 6; A110 試験 CSR; Table 19

反復 BID 投与した患者試験（A301 試験、A302 試験、272MS303 試験）では、HES の C_{max} と AUC_{last} は時間と共に蓄積のエビデンスを示し、HES の $t_{1/2}$ 及び健康被験者を対象とした試験の結果と一致した。

3.3.2 用量比例性

001 試験では 49～980 mg の DRF 単回投与後（2.2.1 項）、A102 試験では 210～630 mg の DRF BID 反復投与後（2.3.1 項）の、MMF 及び HES の用量比例性を検討した。

DRF の単回経口投与後の MMF 及び HES の用量比例性を解析した結果、MMF 及び HES いずれもすべての曝露量パラメータの傾きは約 1 であり（表 5）、49～980 mg の用量範囲で用量比例性が示された。この結果は、MMF 及び HES のいずれも用量比例性が認められた A102 試験の反復投与の結果によっても裏付けられた。

患者を対象に BID 反復投与した A301 試験（2.10.1 項）及び A302 試験（2.10.2 項）では、MMF の PK は、初回用量（1 日目、231 mg）と維持用量（Day 29 又は Week 5、462 mg BID)との間で用量比例性が認められた。HES の $t_{1/2}$ が長いことから、初回用量（単回投与：1 日目、231 mg）と維持用量（定常状態：Day 29 又は Week 5、462 mg BID）を比較して用量比例性を評価できなかった。

日本人被験者を含む 272MS303 試験（2.10.3 項）では、投与 4 週目（29 日目来院 3±3 日）から 24 週目(169 日目来院 8±5 日）までのいずれかの時点で、投与前（-30 及び投与直前）及び各時点（投与後 0.5、1、2、3、4、6 及び 8 時間）に採血が行われた。頻回採血による PK を検討した。A301 試験と 272MS303 試験の Day 29 の PK パラメータ（3.4.1 項）を比較した結果、MMF 及び HES 共に有意差は認められなかった。母集団 PK 解析により、日本人及び非アジア人の MS 患者の MMF 及び HES の PK に臨床的に重要な民族差がないことが確認された。したがって、日本人でも、MMF の PK は、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。

3.3.3 PK の変動

空腹時の DRF 投与で、MMF の C_{max} 及び AUC に大きな個体間間変動が認められており、健康被験者での CV%はそれぞれ 23.3%～57.2%及び 18.8%～50.4%の範囲であった。食後投与では、ばらつきはさらに増大（CV%：最大 65.9%）した。健康被験者での空腹時及び食後投与の個体間変動を要約した（表 28）。MS 患者の個体間変動は健康被験者と同程度であり、272MS303 試験で日本人 MS 患者の MMF の C_{max} 及び AUC の CV%は、それぞれ 52.2%及び 32.5%であった。

表 28　　DRF の健康被験者での PK の変動の要約

Study	Drug	Dose (mg)	Day	N	Dietary Status	MMF Inter-Participant Variability (CV%)		HES Inter-Participant Variability (CV%)	
						C_{max}	AUC_{last}	C_{max}	AUC_{last}
001	DRF	49	1	6	Fasted	41.4	32.8	21.5	19.4
		105	1	6	Fasted	34.9	18.8	19.3	26.0
		210	1	6	Fasted	28.4	22.6	17.2	9.91
		420	1	6	Fasted	23.3	26.7	21.3	16.2
		630	1	6	Fasted	30.1	28.6	18.8	15.9
		840	1	6	Fasted	57.2	39.6	34.1	20.6
		980	1	6	Fasted	54.5	50.4	25.2	16.3
A102	DRF	420	1	16	Fed (high-fat/ high-calorie)	65.9	46.7	30.6	37.8
		420	1	16	Fasted	47.2	32.8	18.4	19.6
		210	1	15	Fasted	46.7	36.9	21.7	21.7
		210	5	15	Fasted	46.8	37.1	22.2	20.2
		420	1	15	Fasted	47.7	24.9	11.6	16.7
		420	5	15	Fasted	49.6	33.2	15.6	17.1
		630	1	15	Fasted	48.5	33.1	18.9	21.7
		630	5	15	Fasted	42.2	31.2	15.3	17.3
A103	DRF	462	1	35	Fasted	41.2	30.9	19.9	16.7
	DMF	240	1	35	Fasted	41.5	33.1	NA	NA
A104	DRF	462	1	42	Fed (high-fat/high-calorie)	51.2	29.7	21.7	14.9
	DMF	240	1	42	Fed (high-fat/high-calorie)	63.8	26.6	NA	NA
A106	DRF	462	1	30	Fasted (with water)	44.0	34.2	20.1	19.0
		462	1	31	Fasted (with 5% v/v ethanol)	43.8	36.5	23.3	20.3
		462	1	30	Fasted (with 40% v/v ethanol)	48.5	35.6	22.5	16.4
A107	DRF	462	1[a]	23	Fasted (with digoxin)	49.8	33.7	19.6	20.5
		462	5[b]	23	Fasted (with digoxin)	40.5	32.9	17.8	16.7
A109	DMF	240	1	48	Fasted	39.8	31.5	NA	NA
		240	1	48	Fed (high-fat/high-calorie)	47.9	41.9	NA	NA
	DRF	462	1	48	Fed (low-fat/low-calorie)	44.9	31.3	23.6	23.0
		462	1	48	Fed (medium-fat/medium-calorie)	47.5	28.4	23.4	22.1
A110	DRF	462	6	30	Fasted	50.1	34.5	17.2	17.9
		924	11	29	Fasted	44.8	28.3	17.7	21.0
272H V113[c]	DRF	462	1, 4, 7, 10	30	Fasted	32.5 36.8	30.0 23.8	NA	NA

[a]Day 1 of DRF administration; Day 11.
[b]Day 5 of DRF administration; Day 15.
[c]upper: reference (Alkermes) , lower: test ([redacted]), AUC_{∞}
Sources: 001 試験 CSR, Table 10; 001 試験 CSR Addendum, Table 1; A102 試験 CSR, Table 10, Table 11, Table 13, and Table 14; A103 試験 CSR, Table 5 and Table 6; A104 試験 CSR, Table 7 and Table 8; A106 試験 CSR, Table 9 and Table 10; A107 試験 CSR, Table 8 and Table 9; A109 試験 CSR, Table 9 and Table 10; A110 試験 CSR, Table 18 and Table 19, 272HV113 試験 CSR, Table 5.

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

3.4.1.1.1 日本人（272MS303）と非アジア人（A301）の血漿中濃度及び PK パラメータの比較

(1) 定常状態での血漿中濃度推移

日本人及び非アジア人に DRF 462 mg を BID 経口投与したときの MMF 及び HES の被験者ごとの定常状態（Day 29; 実際には 29 日目から 169 日目までの各訪問日に採取）での血漿中濃度 - 時間プロファイルを、それぞれ図 29 及び図 30 に示す。

MMF の血漿濃度 - 時間プロファイルは日本人と非アジア人で類似しており、日本人の MS 被験者ごとの MMF 濃度（272MS303 試験で得られた頻回採血データ）は、ほとんどが非アジア人で観察された濃度（301 試験）の範囲内であった。HES でも同様のプロファイルが示され、日本人と非アジア人の MS 患者集団で PK は一致していることが示唆された。

図 29 日本人と非アジア人の間の MMF の被験者ごとの血漿中濃度 - 時間プロファイル（頻回採血 PK 解析対象集団）

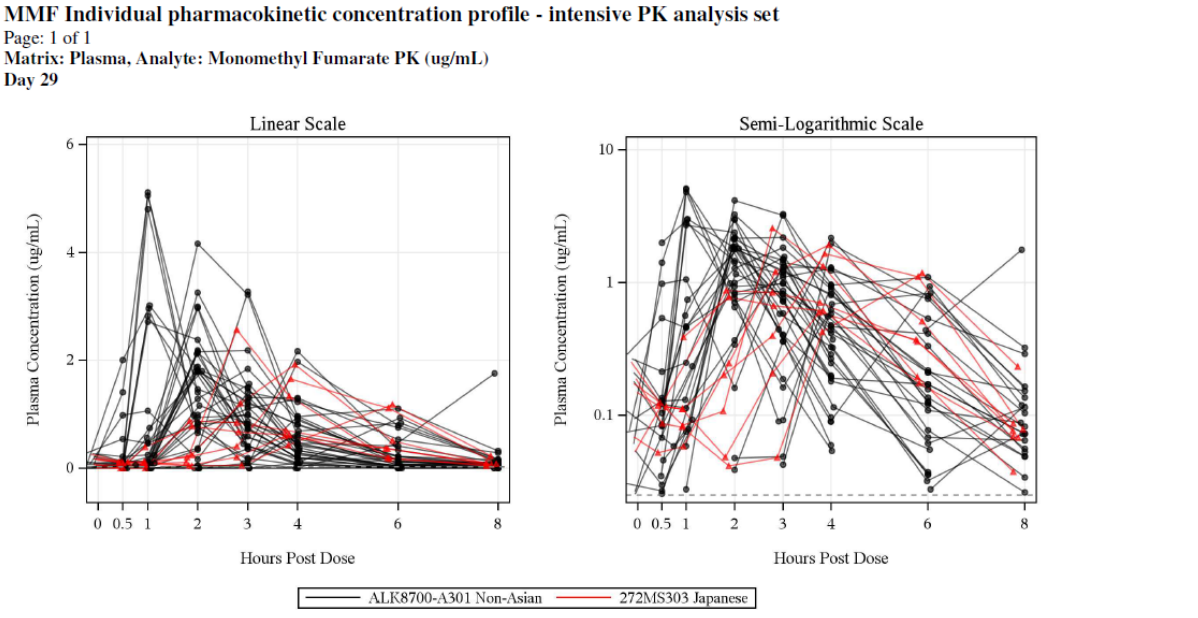
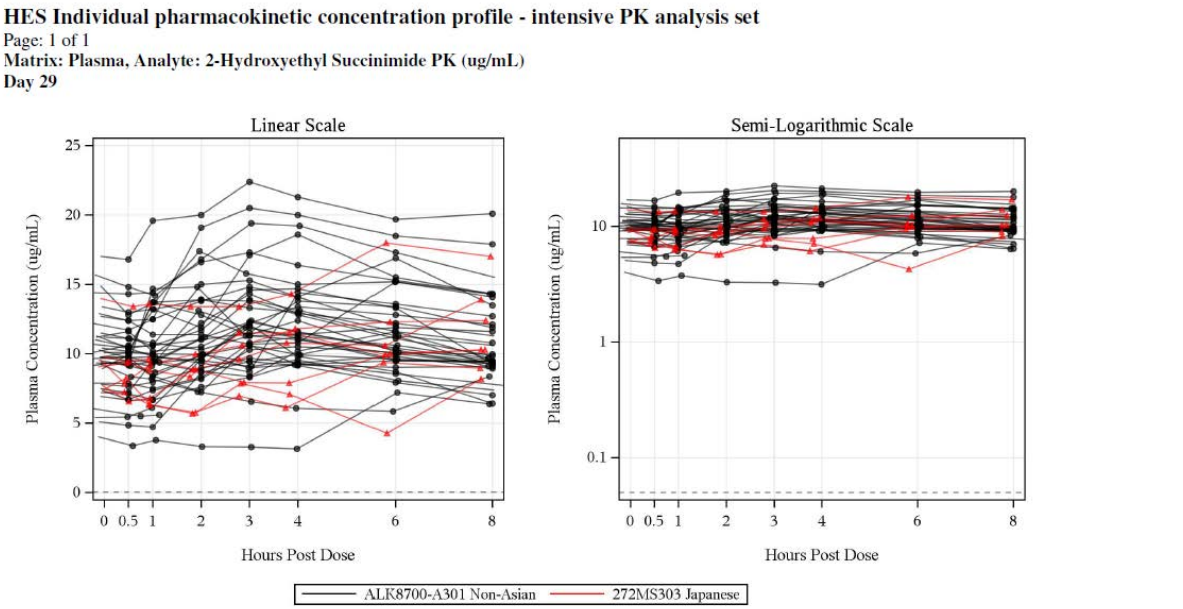


図 30　　日本人と非アジア人の HES の被験者ごとの血漿中濃度 - 時間プロファイル（頻回採血 PK 解析対象集団）



NOTE 1: For linear scale, BLQ values are set to 0 for all timepoints. For semi-logarithmic scale, all values below limit of quantification (BLQ) are set to missing.
NOTE 2: Lower limit of quantification = 0.05 ug/mL.
NOTE 3: Intensive PK samples for Non-Asian are collected at nominal Day 29. Intensive PK samples for Japanese are collected at any timepoint in the period between Week 4 (Day 29, Visit 3 +/- 3 days) and Week 24 (Day 169, Visit 8 +/- 5 days).
Source: biib098/272ms303/20[redacted]/f-pc-subj-int-hes.sas **Data Tag:** cutoff[redacted]20[redacted] **Run Date:** [redacted]20[redacted]

(2)　定常状態での血漿中濃度（投与前及び投与後 2～3 時間）

日本人（272MS303 試験）及び非アジア人（A301 試験）の Day 29 及び 57 の MMF 及び HES 濃度の比較を表 29 に示す。

Day 29 及び 57 のスパース採血による投与前（トラフ）及び投与後 2～3 時間（ほぼピーク濃度の範囲に相当）の定常状態での MMF 及び HES 濃度において、日本人と非アジア人との間に意味のある差は認められなかった。

表 29　　評価時点ごとの血漿中濃度（μg/mL）の概要（スパース PK 解析対象集団）

Day	Time	MMF		HES	
		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: biib098/272ms303/20[redacted]/t-pc-sparse-mmf.sas Data Tag: cutoff [redacted] 20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]
Source: biib098/272ms303/20[redacted]/t-pc-sparse-hes.sas Data Tag: cutoff [redacted] 20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]

(3)　定常状態での PK パラメータ

日本人（272MS303 試験の頻回採血データ）及び非アジア人（A301 試験）の MMF 及び HES の Day 29（定常状態）の PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{last}、及び $t_{1/2}$）を表 30 に示す。MMF 及び HES の C_{max}、t_{max}、及び AUC_{last} のボックスプロットをそれぞれ図 31 及び図 32 に示す。

活性代謝物である MMF では、非アジア人と比較して、日本人の C_{max} の平均値はわずかに低く、t_{max} の中央値は少し長かった。しかし、AUC_{last} は日本人と非アジア人との間で同程度であった。不活性代謝物である HES では、日本人の C_{max} 及び AUC_{last} の平均値は非アジア人と類似しており、日本人の t_{max} の中央値は非アジア人よりも長くなる傾向が認められた。

主な PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、及び AUC_{last}）は、MMF 及び HES のいずれでも、日本人と非アジア人で重なっており（図 31、図 32）、日本人と非アジア人との間で主な PK パラメータはおおむね類似していることが示された。

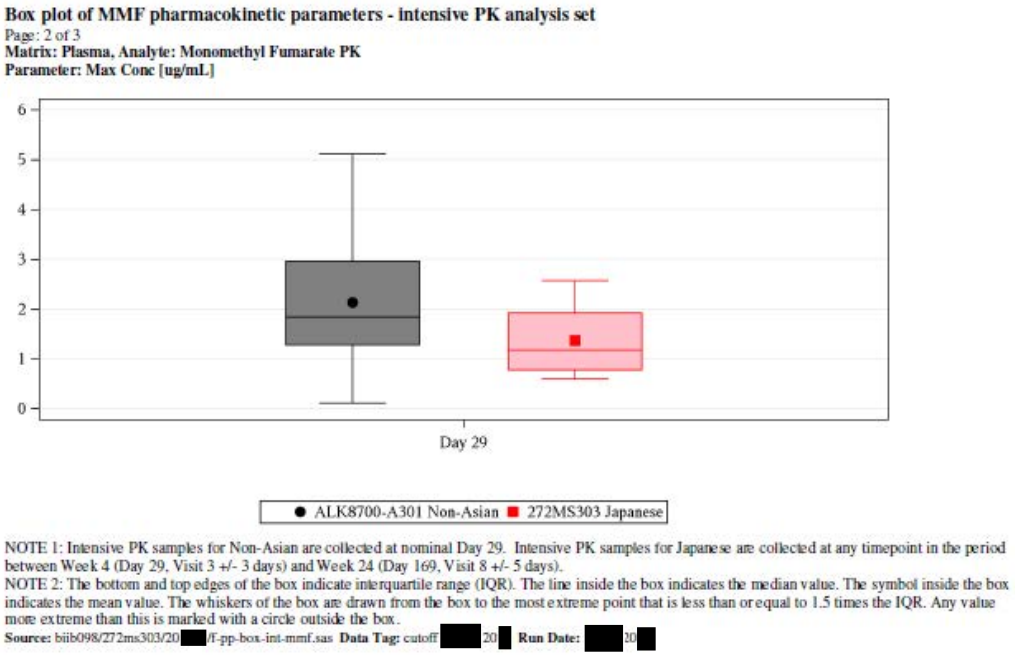
表 30　　Day 29 の PK パラメータの概要（頻回採血 PK 解析対象集団）

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 (0.5, 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 and 114.
Source: biib098/272ms303/20[redacted]/t-pp-int-mmf.sas Data Tag: cutoff [redacted] 20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]
Source: biib098/272ms303/20[redacted]/t-pp-int-hes.sas Data Tag: cutoff [redacted] 20[redacted] Run Date: [redacted]20[redacted]

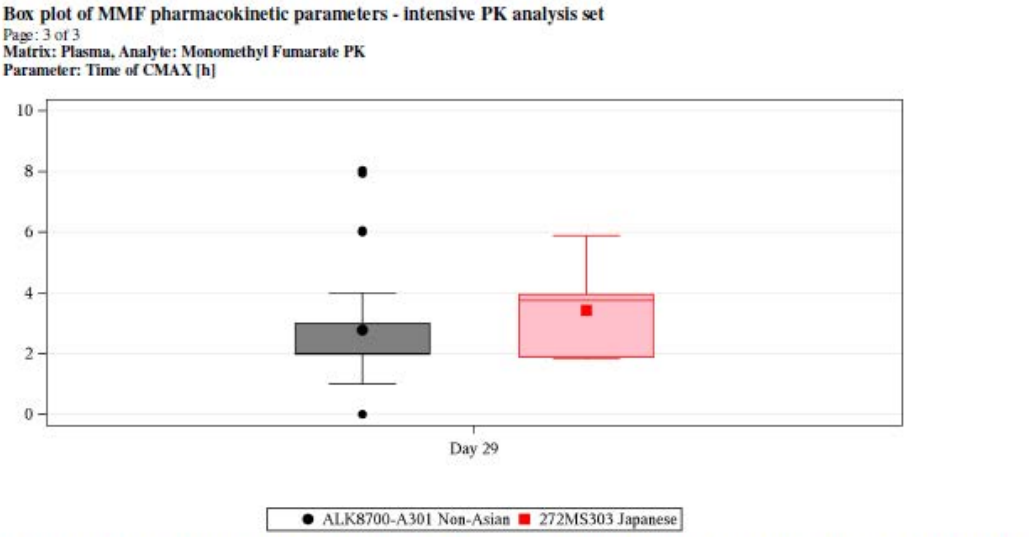
図 31　　Day 29 の MMF 薬物動態パラメータのボックスプロット（頻回採血 PK 解析対象集団）

1)　C_{max}



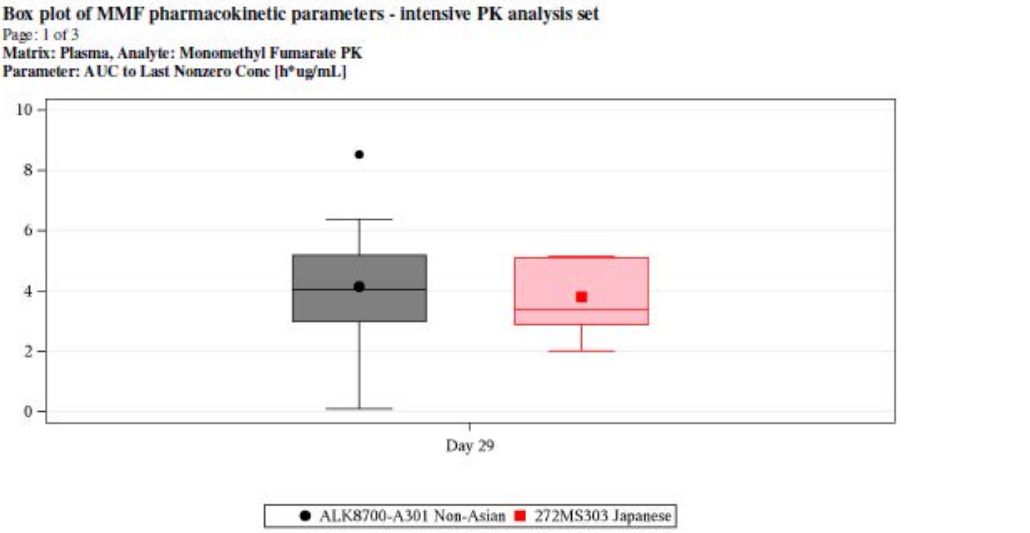
NOTE 1: Intensive PK samples for Non-Asian are collected at nominal Day 29. Intensive PK samples for Japanese are collected at any timepoint in the period between Week 4 (Day 29, Visit 3 +/- 3 days) and Week 24 (Day 169, Visit 8 +/- 5 days).
NOTE 2: The bottom and top edges of the box indicate interquartile range (IQR). The line inside the box indicates the median value. The symbol inside the box indicates the mean value. The whiskers of the box are drawn from the box to the most extreme point that is less than or equal to 1.5 times the IQR. Any value more extreme than this is marked with a circle outside the box.
Source: biib098/272ms303/20[redacted]/f-pp-box-int-mmf.sas **Data Tag:** cutoff [redacted] 20[redacted] **Run Date:** [redacted] 20[redacted]

2) t_{max}



NOTE 1: Intensive PK samples for Non-Asian are collected at nominal Day 29. Intensive PK samples for Japanese are collected at any timepoint in the period between Week 4 (Day 29, Visit 3 +/- 3 days) and Week 24 (Day 169, Visit 8 +/- 5 days).
NOTE 2: The bottom and top edges of the box indicate interquartile range (IQR). The line inside the box indicates the median value. The symbol inside the box indicates the mean value. The whiskers of the box are drawn from the box to the most extreme point that is less than or equal to 1.5 times the IQR. Any value more extreme than this is marked with a circle outside the box.
Source: biib098/272ms303/20[redacted]f-pp-box-int-mmf.sas **Data Tag:** cutoff [redacted] **Run Date:** [redacted]

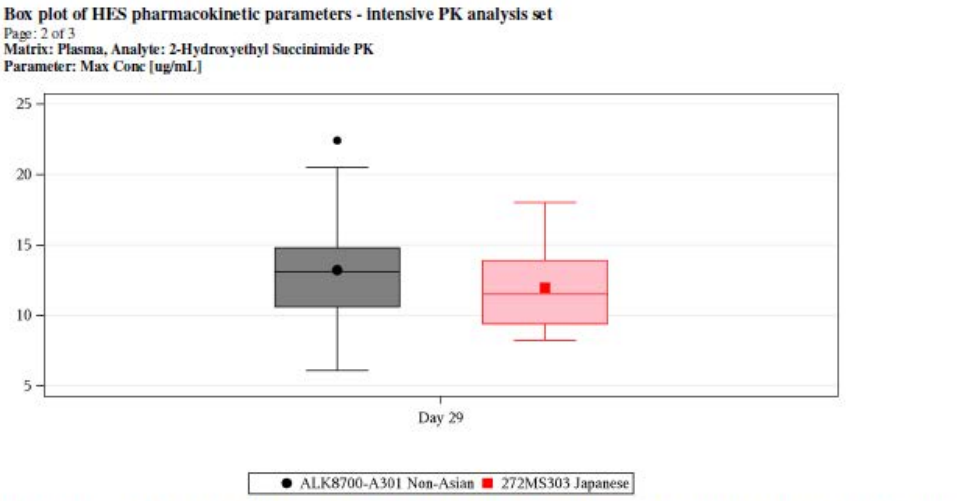
3) AUC_{last}



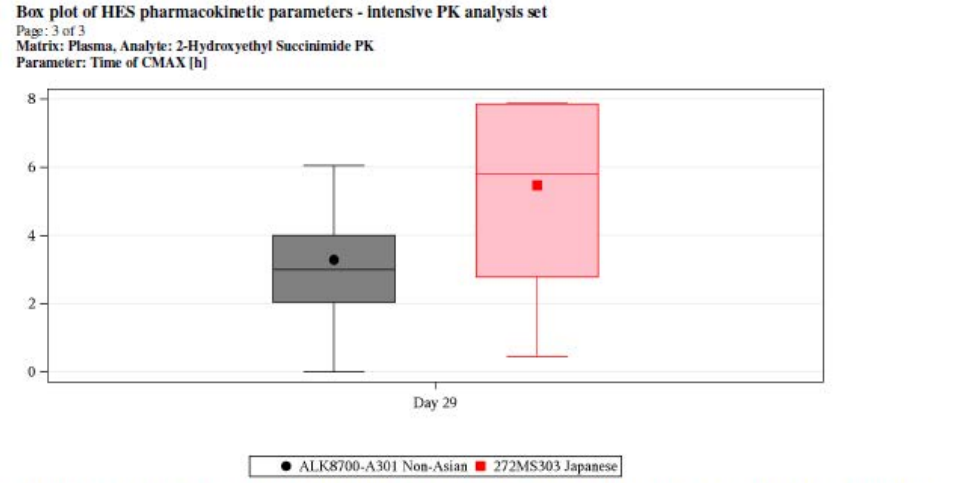
NOTE 1: Intensive PK samples for Non-Asian are collected at nominal Day 29. Intensive PK samples for Japanese are collected at any timepoint in the period between Week 4 (Day 29, Visit 3 +/- 3 days) and Week 24 (Day 169, Visit 8 +/- 5 days).
NOTE 2: The bottom and top edges of the box indicate interquartile range (IQR). The line inside the box indicates the median value. The symbol inside the box indicates the mean value. The whiskers of the box are drawn from the box to the most extreme point that is less than or equal to 1.5 times the IQR. Any value more extreme than this is marked with a circle outside the box.
Source: biib098/272ms303/20[redacted]f-pp-box-int-mmf.sas **Data Tag:** cutoff [redacted] **Run Date:** [redacted]

図 32　　Day 29 の HES 薬物動態パラメータのボックスプロット（頻回採血 PK 解析対象集団）

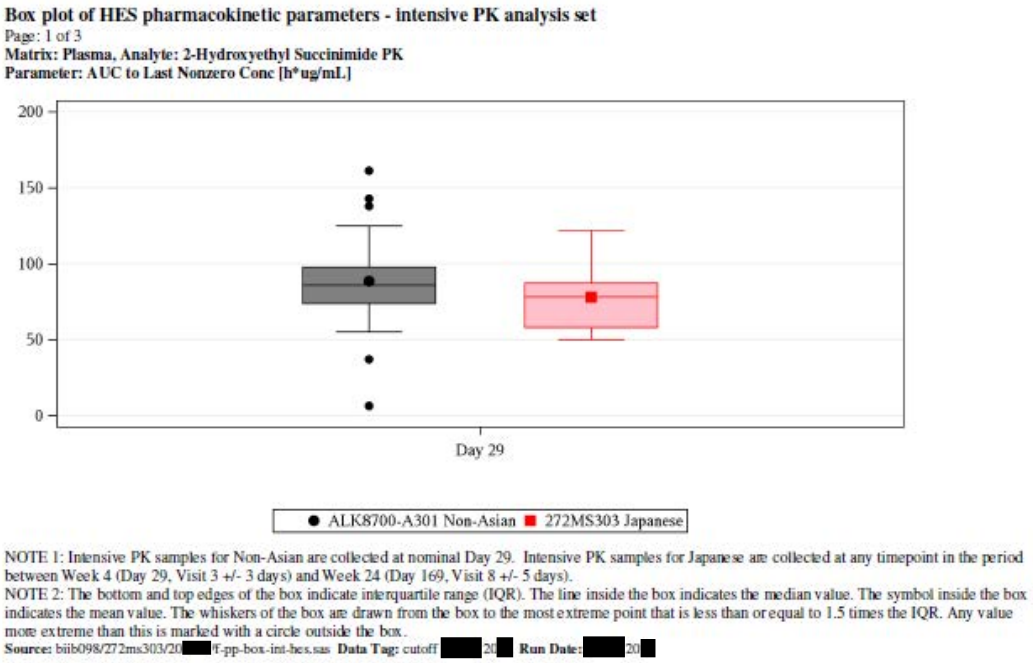
1)　C_{max}



2)　t_{max}



3) AUC_{last}



3.4.1.1.2 日本人（272MS303 試験）と非アジア人（A301 試験及び A302 試験）のモデルで予測した PK パラメータの比較

第 III 相臨床試験の MS 患者のモデルで予測された post-hoc PK パラメータ（A301 試験及び A302 試験の非アジア人 48 例、272MS303 試験の中国人 48 例、並びに 272MS303 試験の日本人 50 例を含む）は最終母集団 PK モデル（3.2 項）から得られ、表 31 に示す。Post-hoc PK パラメータは、各代謝物の濃度が定量可能であった被験者のみで算出され、PK データが評価可能であった被験者数は表に示されている。これらの患者に DRF 462 mg BID 投与したときの、MMF 及び HES の AUC_{tau} 及び C_{max} を含む定常状態下で予測曝露量をそれぞれ図 33 及び図 34 に示す。

MMF の $t_{1/2}$ の中央値は、日本人患者（2.35 時間）の方が非アジア人患者（2.07 時間）よりもわずかに長かった。

HES の $t_{1/2}$ の中央値は、日本人患者（12.6 時間）の方が非アジア人患者（15.0 時間）よりもわずかに短かった。

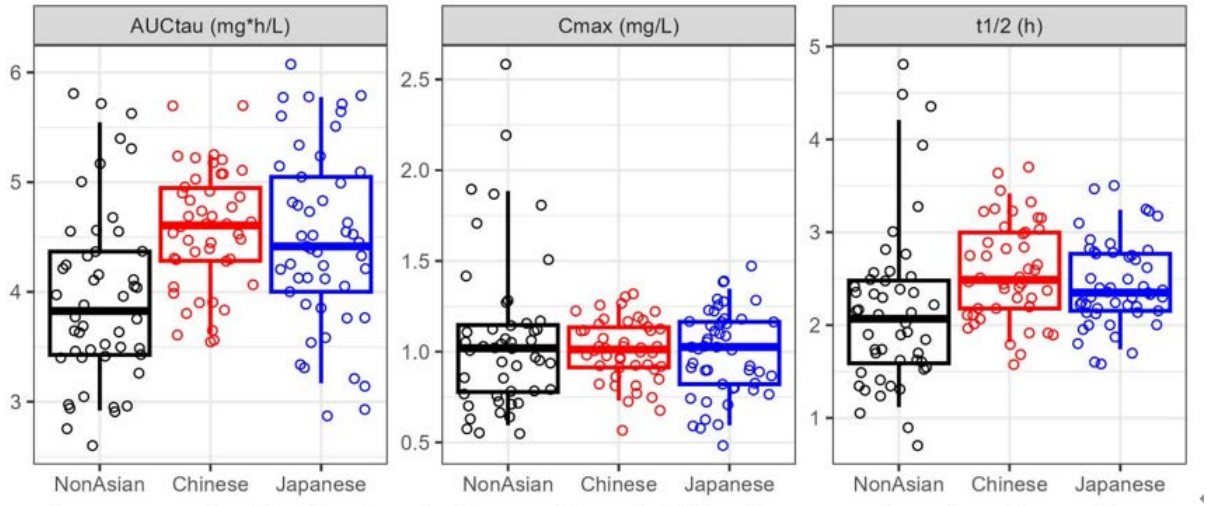
A301 試験及び A302 試験の非アジア人患者と比較して、272MS303 試験の日本人患者では MMF の AUC_{tau} の中央値が約 15%大きかったが、その分布は大きく重なっていた。日本人患者の HES の AUC_{tau} 及び C_{max} は、非アジア人患者の曝露量と類似していた。

表 31　　第 III 相臨床試験の MS 患者のモデルで予測した PK パラメータ（Post-hoc 解析）

Parameter	Statistics	MMF			HES		
		Non-Asian	Chinese	Japanese	Non-Asian	Chinese	Japanese
		N = 48	N = 46	N = 49	N = 48	N = 48	N = 50
CL/F	Mean	61.8	52.3	54.4	1.34	1.32	1.34
(L/h)	SD	12.2	6.51	10.5	0.348	0.217	0.262
	Median	61.5	51.1	53.3	1.29	1.29	1.31
	Min	40.4	41.3	38.7	0.821	1.02	0.888
	Max	90.2	66.4	82.0	2.58	1.90	2.21
	GeoMean	60.6	51.9	53.5	1.30	1.31	1.32
	GeoCV	20.2	12.2	18.9	23.3	16.1	18.8
t½	Mean	2.16	2.57	2.44	16.3	12.5	12.4
(h)	SD	0.881	0.534	0.459	4.58	1.45	1.42
	Median	2.07	2.49	2.35	15.0	12.5	12.6
	Min	0.702	1.58	1.58	9.95	9.11	9.68
	Max	4.81	3.7	3.5	30.5	16.8	15.3
	GeoMean	2	2.51	2.39	15.8	12.5	12.4
	GeoCV	40.8	21.3	19.0	25.5	11.5	11.5
$AUC_{0\text{-}tau}$	Mean	3.95	4.56	4.47	123	120	120
(mg*h/L)	SD	0.807	0.547	0.811	26.3	18.8	21.8
	Median	3.83	4.61	4.42	120	121	118
	Min	2.60	3.54	2.87	60.3	81.9	70.2
	Max	5.81	5.70	6.07	189	152	175
	GeoMean	3.88	4.53	4.40	120	119	118
	GeoCV	20.2	12.2	18.9	23.3	16.1	18.8
C_{max} (mg/L)	Mean	1.07	1.01	0.994	12.1	12.4	12.3
	SD	0.43	0.172	0.235	2.56	1.91	2.23
	Median	1.02	1.01	1.03	12.0	12.3	12.4
	Min	0.548	0.566	0.482	6.68	8.44	7.17
	Max	2.58	1.32	1.47	18.1	16.0	17.8
	GeoMean	1.01	0.992	0.964	11.9	12.2	12.1
	GeoCV	36.7	18.4	26.0	22.3	15.9	19.0

Included data from non-Asian patients from Studies A301 and A302, and from Chinese and Japanese patients in Study 272MS303. Simulation assumes steady state dosing of 462 mg BID with unknown fed status.
Abbreviations: GeoCV = geometric coefficient of variation, GeoMean = geometric mean, Max = maximum, Min = minimum, SD = standard deviation.
Source: Report CPP-[redacted]-002-BIIB098, Table 6

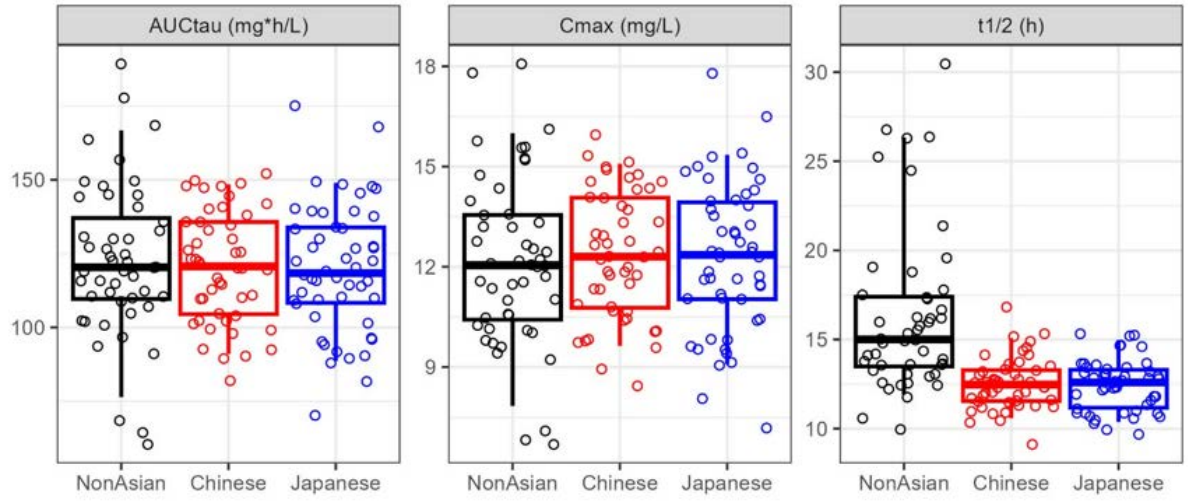
図 33　　第 III 相臨床試験の患者に 462 mg BID を投与したときの定常状態下での MMF の曝露量（モデルで予測した post-hoc 解析）



Boxplot represents 5th, 25th, 50th, 75th, and 95th percentiles. Included data from non-Asian patients from Studies A301 and A302, and from Chinese and Japanese patients in Study 272MS303.

Source: Report CPP-[redacted]-002-BIIB098, Figure 11

図 34　　第 III 相臨床試験の患者に 462 mg BID を投与したときの定常状態下での HES の曝露量（モデルで予測した post-hoc 解析）



Boxplot represents 5th, 25th, 50th, 75th, and 95th percentiles. Included data from non-Asian patients from Studies A301 and A302, and from Chinese and Japanese patients in Study 272MS303.

Source: Report CPP-[redacted]-002-BIIB098, Figure 12

3.4.1.1.3　　結論

日本人 MS 患者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た。

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 に影響を及ぼす共変量として特定されなかった（3.2 項）。モデルによる post-hoc パラメータを用いたシミュレーションに基づく評価では、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（表 31）。モデルで推定した MMF の $t_{1/2}$ の中央値は、日本人患者（2.35 時間）の方が非アジア人患者（2.07 時間）よりもわずかに長かった。HES の $t_{1/2}$ の中央値は、日本人患者（12.6 時間）の方が非アジア人患者（15.0 時間）よりもわずかに短かった。しかし、これらの違いは臨床的に意味があるとは考えられず、日本人 MS 患者での用量調節は不要である。

3.4.1.2 その他の民族の影響

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（3.2 項）。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（報告書 CPP-[redacted]-002-BIIB098）。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%が黒人、23.1%がアジア人で、他の民族（1.0%）はほとんどいなかった。

3.4.2 年齢と性別

母集団 PK 解析（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被験者 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。

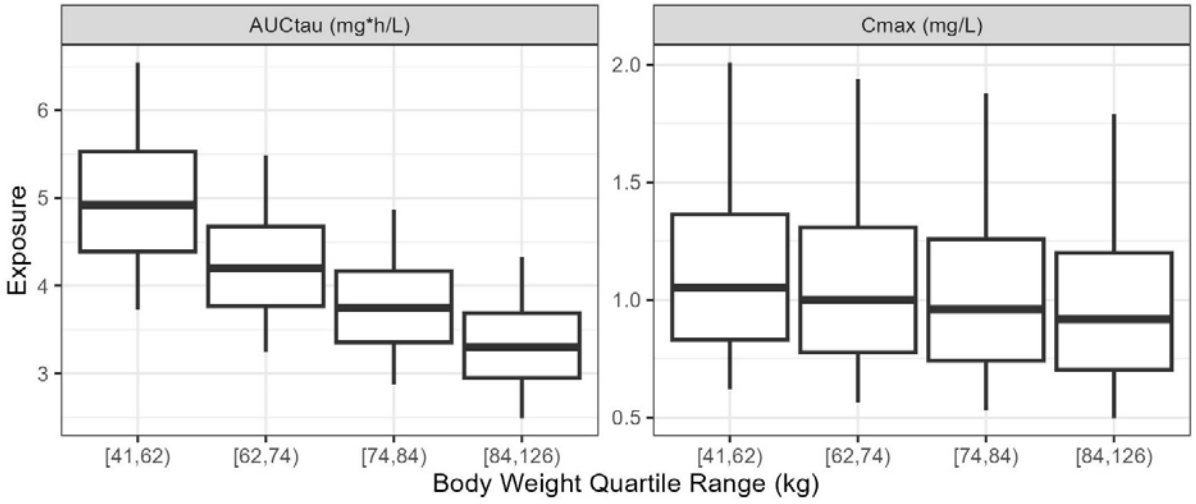
小児患者を対象とした DRF の試験はこれまで実施されていない。

3.4.3 体重

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、これは以下に示すように、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。

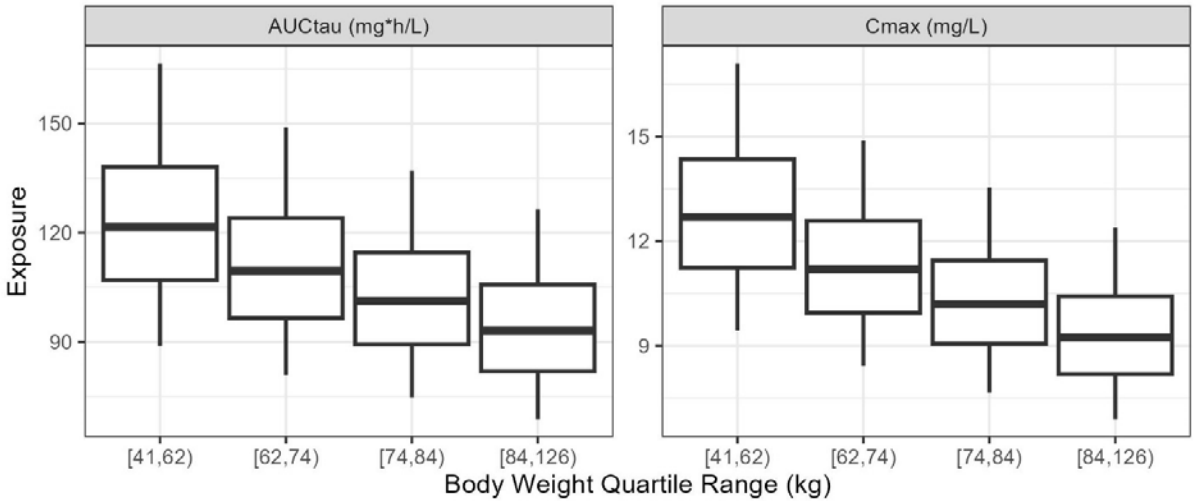
母集団 PK 解析では、体重（母集団 PK 解析データセットでの中央値は 73.7 kg、範囲は 41.2～126 kg）の減少に伴って、MMF 及び HES の CL/F 並びに HES の V/F の減少が示された。DRF 462 mg BID 反復投与後の定常状態での MMF 及び HES の曝露量のシミュレーション結果をそれぞれ図 35 及び図 36 に示す。

図 35　母集団 PK 解析データセットの体重の四分位数別に 462 mg BID 投与の定常状態でのシミュレーションした MMF の曝露量



5th, 25th, 50th, 75th, and 95th percentile predictions are shown.
Simulation assumes MS patients with unrestricted food intake. Simulated exposures of unique subject-baseline weight pairs in popPK dataset 100 times with IIV.
Source: Report CPP-[redacted]-002 BIIB098, Figure 6

図 36　母集団 PK 解析データセットの体重四分位数別に 462 mg BID 投与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 eGFR of 90 mL/min and unrestricted food intake. Simulated exposures of unique subject-baseline weight pairs in popPK dataset 100 times with IIV.
Source: Report CPP-[redacted]-002 BIIB098, Figure 10

定常状態での MMF 及び HES の AUC_{tau} は、標準的な体重（70 kg）の成人と比較して、低体重（50 kg）の被験者ではそれぞれ 29%及び 18%高いと予測され、高体重（100 kg）の被験者では低

下すると予測される（それぞれ 23%及び 16%低い）。また、定常状態での MMF 及び HES の C_{max} は、標準的な体重（70 kg）の成人と比較して、低体重（50 kg）の被験者ではそれぞれ 9%及び 22%高いと予測されるが、高体重（100 kg）の被験者では低下する（それぞれ 8%及び 19%低い）と予測される。

体重は MMF の PK パラメータに有意な影響を及ぼしたが、MS 患者を対象とした DMF の 2 つの主要な第 III 相臨床試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験、DMF の初回申請 CTD 参照）の結果から、被験者の体重の違いは有効性に大きな影響を及ぼさないことが示された。したがって、DRF の申請予定用量の投与により 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、DRF でも臨床的に意味のある影響はないと考えられる（A103 試験、A104 試験、及び A109 試験、2.5 項）。

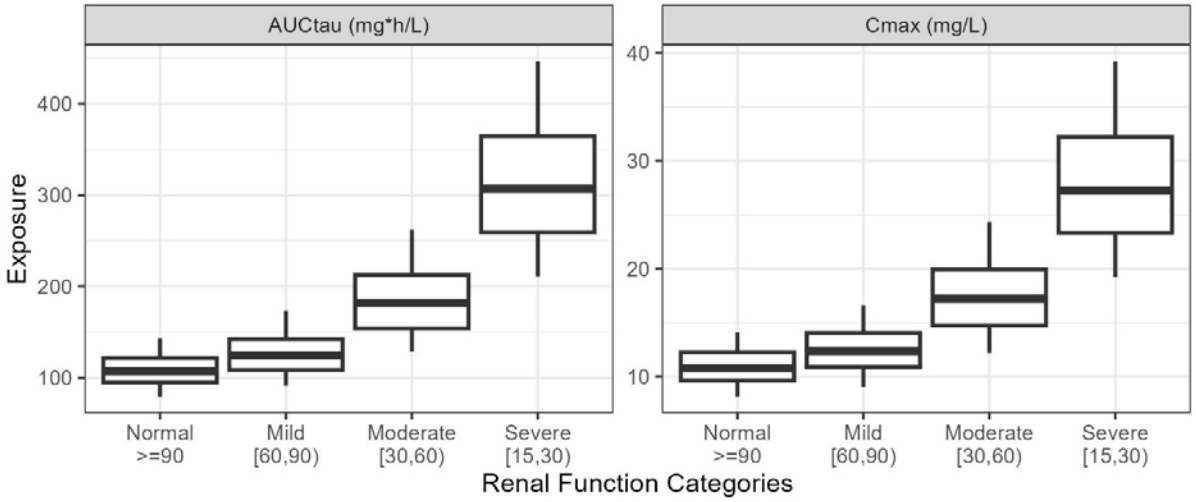
3.4.4 腎機能障害

腎機能障害が DRF 及びその代謝物の PK に及ぼす影響を、A108 試験（2.8.1 項）で評価した。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 DRF の用量を調節する必要はないと考えられる。

A108 試験では、MMF の PK に対する影響は認められなかったが、腎機能障害の重症度に伴い HES の曝露量（AUC）が増加し、CL/F が低下した。この変化は、HES の既知の腎排泄経路であることと一致していた。母集団 PK 解析（報告書 CPP-[redacted]-002-BIIB098）の結果は、A108 試験の結果と同じであった。母集団 PK 解析では、eGFR に基づき、被験者の約 70%（519 例中 351 例、67.6%）が正常な腎機能、148 例（28.5%）が軽度腎機能障害、12 例（2.3%）が中等度腎機能障害、及び 8 例（1.5%）が重度腎機能障害を有していた。腎機能障害は MMF の PK に影響を及ぼさず、HES の CL/F の統計学的に有意な予測因子であった。

腎機能障害を有する MS 患者に DRF 462 mg BID 投与したときの定常状態での HES の曝露量を予測するためにモデルに基づいたシミュレーションの結果を図 37 に示す。

図 37　　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: Report CPP-[redacted]-002-BIIB098, Figure 9

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。

予測値は、A108 試験（2.8.1 項）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。

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。

3.4.5　　肝機能障害

DRF 及びその代謝物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。

DRF はエステラーゼにより代謝され、MMF は 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、基準値上限の 2 倍以内であった。ベースラインの総ビリルビン、ベースラインのアルブミン、ベースラインの ALT、及びベースラインの AST が MMF 又は HES の PK に及ぼす影響を母集団 PK 解析で評価しなかった。しかしながら、A301 試験の非アジア人被験者 1 例で AST 及び ALT 値が大きく上昇し

たが、当該被験者では他の被験者とは異なる曝露量は認められなかった。

また、in vitro 試験で、DRF 及びその代謝物は CYP 酵素の基質、阻害薬及び誘導薬ではなかった（XT[redacted]5135 試験、XT[redacted]A014 試験、XT[redacted]3079 試験、P00012-04-13 試験 ［2.6.4 項］、P00012-06-04 試験［2.6.4 項］、PD05-28 試験［2.6.4 項］、及び P00012-10-03 試験［2.6.4 項］）。DRF、MMF、HES、及び RDC-8439 は、臨床的に意味のある DRF 濃度で、CYP1A2、CYP2B6、及び CYP3A4 を誘導せず、CYP mRNA の翻訳をアップレギュレートしない（XT[redacted]3079 試験、P00012-04-14 試験［2.6.4 項］、及び P00012-06-05 試験［2.6.4 項］）。

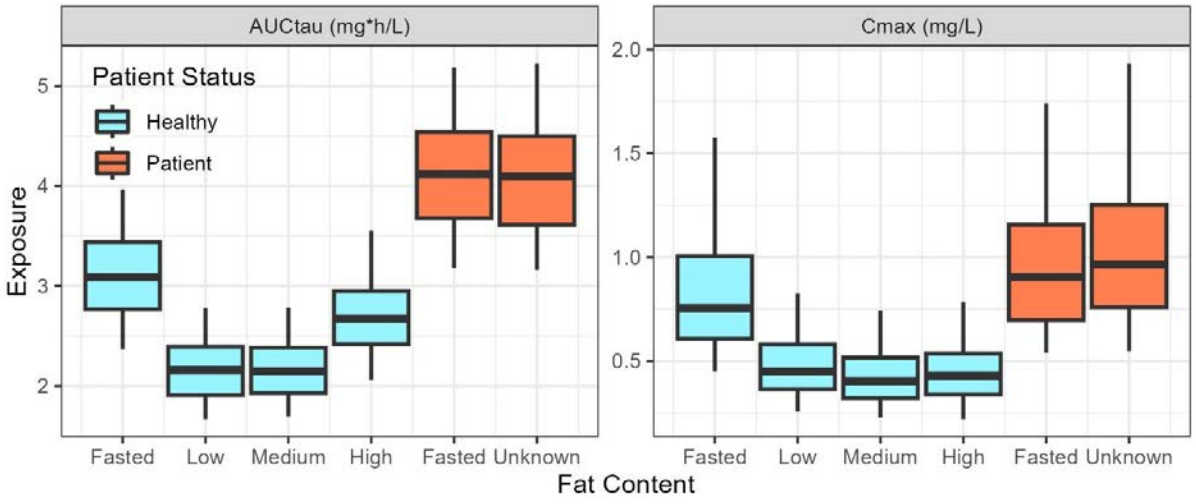
3.4.6 疾病状態

母集団 PK 解析では、MS の病態は 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。母集団 PK 解析データセットの MS 患者は、食事の制限なしに DRF を服用した。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。患者は通常、食事に関係なく 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、AUC_{tau} が 33%高く、C_{max} が 23%高いと予測される。MS 患者の MMF の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。

MMF の定常状態での曝露量に対する疾病状態の影響を図 38 に示す。

HES の PK に及ぼす疾病状態の明らかな影響はみられない。

図 38 食事条件及び被験者の状態別のモデルに基づく定常状態での MMF の曝露量のシミュレーション



5th, 25th, 50th, 75th, and 95th percentile predictions are shown.
Simulation assumes weight of 70 kg. Each set is simulated 500 times with IIV.
Source: Report CPP-[redacted]-002-BIIB098, Figure 5

3.5 外因性要因

3.5.1 食事の影響

DRF は、食事にかかわらず投与できる。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 MMF の AUC あるいは HES の C_{max} 又は 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）。MMF の C_{max} の低下が認められ、高脂肪高カロリー食後に投与したときに最も低下した。この C_{max} の低下は、高脂肪高カロリー食後に DMF 240 mg を投与したときの C_{max} の低下と一致していた。DMF は MMF の曝露量に関連する食事制限はなく、製品ラベルに食事と共に投与すると記載されているのは、潮紅や消化管症状のような頻度の高い副作用を軽減するのに役立つためである（Tecfidera Summary of Product Characteristics 2024）。

母集団 PK 解析（報告書 CPP-[redacted]-002-BIIB098）には、吸収パラメータに及ぼす食事摂取の影響が含まれており、臨床試験で認められた所見と一致していた。

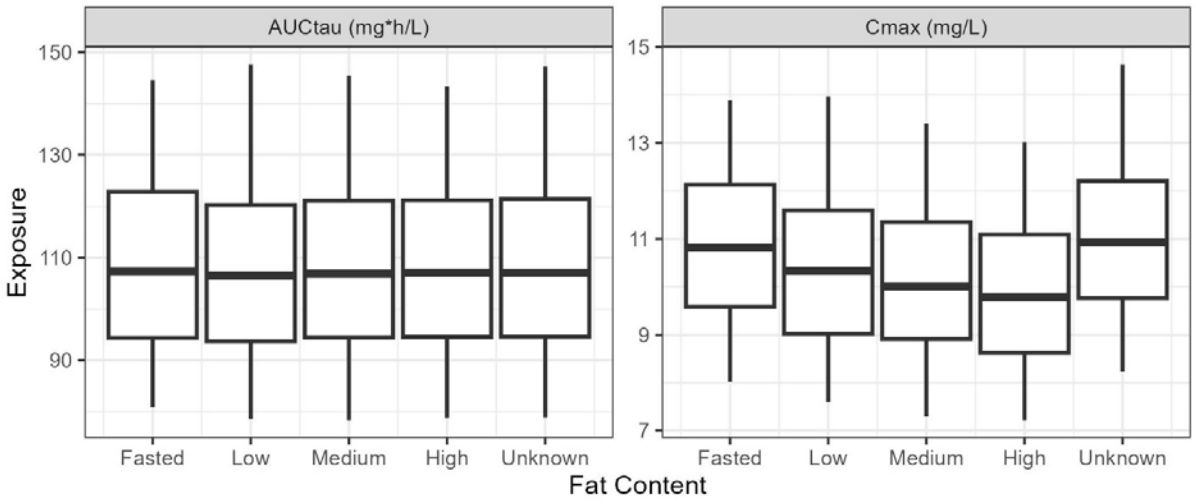
母集団 PK 解析には、空腹時（284 例）及び異なる脂肪含有量の食事を摂取した健康被験者から得られたデータを含めた。その内容は、低脂肪低カロリー食及び中脂肪中カロリー食（47 例、クロスオーバー試験）並びに高脂肪高カロリー食（58 例［16/58 例は空腹時にも摂取］）であり、MS 患者は空腹時（7 例の日本人被験者）又は食事の制限なく（146 例）DRF の投与を受けた。

異なる含有量の食事摂取後に DRF 462 mg BID 投与した MS 患者の MMF の曝露量を予測するための母集団 PK モデルに基づくシミュレーションの結果を、図 38（MMF）及び図 39（HES）に示す。A102 試験での夕方投与での PK に及ぼす影響について、A102 試験ではさらなる投与が行われないため、議論しない。

シミュレーションの結果、MMF の AUC_{tau} は、空腹時投与と比較して低脂肪食及び中脂肪食後の投与で 30%減少し、高脂肪食後の投与では 13%減少することが示されている。食事は MMF の C_{max} により大きな影響を及ぼす。体重 70 kg の健康被験者では、食後投与で MMF の C_{max} が 41%～48%低下した。これらの予測値は、実測値と一致しているが、実際には AUC に影響はみられず、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後の MMF の C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 12%、25%、44%低下した（生物薬剤学試験及び関連する分析法［2.7.1 項］、表 12）。

食事摂取状況の違いは HES の AUC_{tau} に影響しない。腎機能が正常な体重 70 kg の被験者で、食後投与と食事摂取が不明の場合、C_{max} の変化は 10%未満であることと関連付けられる。すなわち、低脂肪食から高脂肪食の食後投与で C_{max} は 10%未満低下し、食事摂取状況が不明の場合は 2%のみ C_{max} が増加したことに関連付けられる。これらの変化は小さく、臨床的に意味はないと考えられた。

図 39　　食事摂取条件別の定常状態でのモデルに基づいた HES の曝露量のシミュレーション（DRF 462 mg BID）



5th, 25th, 50th, 75th, and 95th percentile predictions are shown.
Source: Report CPP-[redacted]-002-BIIB098, Figure 8

要約すると、DRF は食事にかかわらず投与可能である。DRF を食後に投与したときの MMF の PK パラメータの変化は、DMF で認められた変化と一致しており、臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。

食事の影響に関する詳細な考察は生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1.3.2 項）を参照のこと。

3.5.2　　アルコールの影響

A106 試験（生物薬剤学試験及び関連する分析法［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。

市販予定製剤は、HPMC カプセルに放出遅延性の DR ミニタブレットを充填した製剤である（生物薬剤学試験及び関連する分析法［2.7.1.1.3 項］）。腸溶ポリマーコーティングは、胃内の酸性条件から本剤を保護するように設計されている。腸溶性ポリマーは機能的な被膜であり、理論的には、pH の変化によるエタン酸のポリマーコートへの影響により、ポリマーの溶解速度を変化させ、その後の薬物の放出を変化させ、結果として過量放出（dose dumping）を引き起こす可能性がある。しかし、A106 試験では、DRF とアルコールを同時に摂取しても、過量放出（dose dumping）を引き起こさないことが示された。

要約すると、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。

3.5.3 薬物間相互作用

3.5.3.1 他剤の PK に及ぼす DRF の影響

In vitro 試験で、MMF、DRF、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（薬物動態試験の概要文［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、MMF、DRF、HES、及び RDC-8439 は、P-gp を誘導しなかった（P00012-06-05 試験、[redacted]ALKRP1R3 試験）。また、MMF、HES、及び RDC-8439 は P-gp を阻害しなかった（P00012-06-03 試験［2.6.4 項］、P00012-10-04 試験［2.6.4 項］、XT[redacted]8097 試験）が、DRF は P-gp を阻害する可能性が示された（XT[redacted]8097 試験）。そこで、ジゴキシンを用いた臨床 DDI 試験を実施した（A107 試験、2.9 項）。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。

3.5.3.2 DRF の PK に対する他剤の影響

DRF の PK は、DRF と CYP 酵素の阻害又は誘導する薬剤あるいは P-gp を阻害又は誘導する薬剤との併用投与による影響を受けないと予想される。DRF はエステラーゼによる加水分解を受け（XT[redacted]4113 試験）、CYP 酵素は DRF の代謝に関与しない。DRF、MMF、HES、及び RDC-8439 は Caco-2 細胞を介して能動輸送されなかった（XT[redacted]8097 試験）。

臨床 DDI である A107 試験（2.9 項）では、ジゴキシンの併用投与により DRF の PK に影響を及ぼさなかった。

3.6 QT 延長に対する影響

DRF は QTc 間隔に対して、臨床的に意味のある影響を及ぼさない。このことは、QT/QTc 評価試験（A110 試験、2.7 項）で検証され、臨床用量よりも高い用量の 924 mg までの DRF BID 反復投与は、QTc 間隔に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。心拍数、PR 間隔、又は QRS 幅あるいは 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。モキシフロキサシン 400 mg を単回投与したときの QTcF 間隔の有意な延長により、本試験の適切な分析感度が確認された。

DRF の 2 つの第 I 相臨床試験（001 試験及び A102 試験）の心電図データの post-hoc 解析を実施し、QTc 間隔及びその他の心電図パラメータに対する DRF の影響を評価した（Cardiac Safety Report［001 試験及び A102 試験］）。この解析で、DRF は約 7 μg/mL までの MMF 濃度及び約 20 μg/mL までの HES 濃度の範囲内で QT 延長を引き起こさないことが確認された。また、001 試験（最大 980 mg）及び A102 試験（最大 630 mg BID）で検討した用量での DRF の単回又は反復

投与は、心拍数及び心伝導（PR 間隔及び QRS 幅）に関連する影響を及ぼさなかった。したがって、これらの所見は QT/QTc 評価試験で得られた所見と一致している。

3.7 用量・用量の選択及び設定根拠

DRF は BID 投与の経口薬として開発されており、体内で活性代謝物 MMF に迅速かつ効率的に代謝され、現在市販されている製剤である DMF 240 mg と同程度の MMF 曝露量が得られるように設計されている。

A103 試験（2.5.2 項）で、空腹時投与において DRF 462 mg 投与時の MMF の曝露量（AUC 及び C_{max}）は、DMF 240 mg 投与時と生物学的に同等であることが検証された。したがって、DRF の申請用量として、この 462 mg が選択された。

第 III 相臨床試験では、被験者は DMF で用いられた用量漸増法にしたがって、最初の 1 週間は DRF 231 mg BID7 日間の投与を受けた。この初期の投与後、DRF 462 mg（231 mg カプセル 2 カプセル）を BID 投与した。

日本人での MMF 及び HES の PK プロファイルは非アジア人と類似していることから、米国で承認された用法・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結論付けられた。

DRF の曝露量に対する食事の影響は、ALK8700-A102（食事の影響）試験、ALK8700-A104（高脂肪高カロリー食後の相対的バイオアベイラビリティ）試験、及び ALK8700-A109 （低脂肪低カロリー食又は中脂肪中カロリー食後の相対的バイオアベイラビリティ）試験 の 3 試験で評価された。これら試験において、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、中脂肪/中カロリー、または低脂肪/低カロリーの食事（A102 試験、A104 試験、及び A109 試験）を摂った場合、MMF の濃度時間曲線下面積（AUC）又は HES の曝露（C_{max} 又は AUC）に影響は認められなかった。

272MS303 試験のデータを含む母集団 PK 解析に基づくと、食事による MMF の曝露量（C_{max} 及び AUC）の変化は最小限であり、臨床的に重要ではないと判断された。272MS303 試験では、DRF の投与に関して食事制限は設定しなかった。

結論として、DRF 経口投与後、日本人と非日本人で MMF 及び HES の PK プロファイルが類似しているという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。更に日本では CDS 及び欧州添付文書と同様に食事制限がないという推奨用法・用量と一致している。

4 特別な試験

該当なし。

5 参考文献

Tecfidera Summary of Product Characteristics, 2024.

6 付録

表 32 ヒト生体試料を用いた試験

Study	Description
XBL[redacted]674 [Report RPT3644]	Human plasma protein binding of MMF and HES
XS-0516	In vitro protein binding of DRF and RDC-8439 in human plasma, HSA, and AAG.
P00012-10-07 (M2.6.4.5.1)*	Determine the RBC partitioning of MMF in human whole blood
PD05-28 (M2.6.4.7.1) *	Evaluate DMF and MMF for potential metabolic DDIs toward 6 major P450 isoforms
P00012-04-13 (M2.6.4.7.1) *	Assess inhibitory potential of MMF on recombinant CYP2D6 and CYP3A4 activity in human hepatic microsomes
P00012-06-04 (M2.6.4.7.1) *	Inhibition potential of DMF and MMF against CYP2C8 and 2B6
P00012-10-03 (M2.6.4.7.1) *	Reversible CYP inhibition potential of MMF
XT[redacted]5135	Inhibition potential of DRF against CYP
XT[redacted]A014	Inhibition potential of HES and RDC-8439 against CYP
XT[redacted]3079	Induction potential of DRF, RDC-8439, and HES against CYP in cultured human hepatocytes
P00012-06-03 (M2.6.4.7.2) *	Determine P-gp inhibition potential of DMF and MMF in LLC-PK1 cell monolayers
P00012-10-04 (M2.6.4.7.2) *	Determine P-gp inhibition potential of DMF and MMF using Caco-2 cells
XT[redacted]8097	Caco-2 cells transport; P-gp inhibition by DRF, HES, and RDC-8439
[redacted]ALKRP1R3	P-gp induction by DRF, HES, and RDC-8439
Alkermes-01-[redacted]20[redacted]	Inhibition of transporters, substrates of transporters (DRF, HES, and RDC-8439)
P00012-04-14 (M2.6.4.7.1) *	Measure extent of induction of specific P450 isozymes following exposure of human hepatocytes to MMF
P00012-06-05 (M2.6.4.7.1) *	Induction potential by MMF for CYP2B6, 2C8, P-gp in cultured human hepatocytes
XT[redacted]4113	Evaluate metabolism of DRF and its conversion to MMF, HES, and RDC-8439

*Study report has been submitted at Tecfidera filing in Japan

表 33　　最終母集団 PK モデルにおける MMF パラメータ推定値

Fixed Effect Parameter	**Estimate (%RSE)**	**Proportional Residual Error**	**Estimate (%RSE)**
CL/F (L/h)	76.4 (1.7%)	Fasted administration	85.6% (1.5%)
- Exponent on weight	0.75 FIX	Fed administration	98.2% (2.0%)
- Fractional effect of patient status	-0.246 (12.4%)	Study 102 evening dose	110% (3.3%)
V/F (L)	178 (3.8%)	Unknown fed status	102% (2.9%)
Ka (h^{-1})	5.00 (2.6%)		
- Fractional effect of evening dosing in Study 102	-0.592 FIX		
- Fractional effect of low-fat meal	-0.368 FIX	**Epsilon Shrinkage**	6.24%
- Fractional effect of medium-fat meal	-0.512 FIX		
- Fractional effect of high-fat meal	-0.666 FIX	**Interindividual Variability**	**CV% (%RSE) [%Shrinkage]**
- Fractional effect of unknown fed status	0.501 (17.4%)	IIV on Ka	38.1% (4.8%) [19.7%]
F1	1 FIX	ρ between Ka and CL/F	-0.925 (9.9%)
- Fractional effect of low-fat meal	-0.296 FIX	IIV on CL/F	15.6% (12.2%) [24.3%]
- Fractional effect of medium-fat meal	-0.301 FIX	IIV on V/F	55.2% (5.4%) [21.4%]
- Fractional effect of high-fat meal	-0.131 FIX		

Model equations:

$$\frac{CL}{F} = 76.4 \cdot \left(\frac{WT}{70}\right)^{0.75} \cdot (1 - 0.246 \cdot PTST) \cdot \exp(\eta_{CL/F})$$

$$\frac{V}{F} = 178 \cdot \exp(\eta_{V/F})$$

$$Ka = 5.00 \cdot (1 - 0.592 \cdot PM) \cdot (1 - 0.368 \cdot FAT1) \cdot (1 - 0.512 \cdot FAT2) \cdot (1 - 0.666 \cdot FAT3) \cdot (1 + 0.501 \cdot FAT4) \cdot \exp(\eta_{Ka})$$

$$F1 = (1 - 0.296 \cdot FAT1) \cdot (1 - 0.301 \cdot FAT2) \cdot (1 - 0.131 \cdot FAT3)$$

Abbreviations:

CL/F = apparent clearance, CV = coefficient of variation, F1 = bioavailability, FAT1 = low fat meal, FAT2 = medium fat meal, FAT3 = high fat meal, FAT4 = unknown fed status, IIV = interindividual variability, Ka = absorption rate, PM = Study 102 evening dose, PTST = patient status, RSE = relative standard error, V/F = apparent volume, WT = weight.
Source: CPP-[redacted]-002-BIIB098, Table 4

表 34　　最終母集団 PK モデルにおける HES パラメータ推定値

Fixed Effect Parameter	**Estimate (%RSE)**	**Proportional Residual Error**	**Estimate (%RSE)**
CL/F (L/h)	1.45 (1.0%)	Fasted administration	26.6% (1.2%)
- Exponent on weight[a]	0.497 (8.8%)	Fed administration	46.7% (1.6%)
- Exponent on eGFR up to 90 mL/min[b]	0.739 (5.3%)	Study 102 evening dose	18.2% (2.2%)
V/F (L)	27.6 (1.2%)	Unknown fed status	34.1% (2.5%)
- Exponent on weight[a]	1 FIX		
Ka (h^{-1})	3.23 (2.3%)	**Epsilon Shrinkage**	5.8%
- Fractional effect of evening dosing in Study 102	-0.281 FIX		
- Fractional effect of low-fat meal	-0.355 FIX	**Interindividual Variability**	**CV% (%RSE) [%Shrinkage]**
- Fractional effect of medium-fat meal	-0.502 FIX	IIV on CL/F	18.3% (4.1%) [14.6%]
- Fractional effect of high-fat meal	-0.611 FIX	ρ between CL/F and V/F	0.423 (13.7%)
- Fractional effect of unrestricted diet	0.224 (30.4%)	IIV on V/F	19.9% (5.4%) [25.7%]
F1	0.60 FIX	IIV on Ka	43.5% (3.5%) [8.0%]
Absorption lag time for Study 102 evening dose (h)	1.81 FIX		
Absorption lag time for low fat meal (h)	0.40 FIX		

[a] Weight is centered on 70 kg

[b] eGFR is centered on 90 mL/min

Model equations:

$$\frac{CL}{F} = 1.45 \cdot \left(\frac{WT}{70}\right)^{0.497} \cdot \left[1 \; if \; eGFR \geq 90, else \left(\frac{eGFR}{90}\right)^{0.739}\right] \cdot \exp\left(\eta_{CL/F}\right)$$

$$\frac{V}{F} = 27.6 \cdot \left(\frac{WT}{70}\right) \cdot \exp\left(\eta_{V/F}\right)$$

$Ka = 3.23 \cdot (1 - 0.281 \cdot PM) \cdot (1 - 0.355 \cdot FAT1) \cdot (1 - 0.502 \cdot FAT2) \cdot (1 - 0.611 \cdot FAT3) \cdot$

$(1 + 0.224 \cdot FAT4) \cdot \exp(\eta_{Ka})$

$F1 = 0.60$

$ALAG1 = (1.81 \cdot PM) + (0.40 \cdot FAT1)$

Abbreviations:

ALAG1 = absorption lag time, CL/F = apparent clearance, CV = coefficient of variation, eGFR = estimated glomerular filtration rate, F1 = bioavailability, FAT1 = low fat meal, FAT2 = medium fat meal, FAT3 = high fat meal, FAT4 = unknown fed status, IIV = interindividual variability, Ka = absorption rate, PM = Study 102 evening dose, RSE = relative standard error, V/F = apparent volume, WT = weight.
Source: CPP-[redacted]-002-BIIB098, Table 5

表 35　　DRF の臨床薬理試験での薬物動態パラメータ（平均値）の要約（1/16）

Study No. Location in CTD	Study Objective	Study Design	Participants: No. (M/F) Type Age (y) Mean (Range)	Dose	Analyte	Arithmetic Mean (SD) PK Parameters						
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
001 001 Addendum	To evaluate the safety and tolerability of DRF following oral administration in healthy adults	Part 1: Single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, sequential, single-ascending-dose design	56 (16/40) healthy participants 31.5 (18-53)	DRF 49 mg	MMF	0.214 (0.0880)	2.25 (2.00, 4.00)	0.343 (0.112)	0.532 (NA)	0.632 (NA)	46.7 (NA)	42.6 (NA)
					HES	0.679 (0.146)	4.00 (3.00, 6.00)	8.99 (1.74)	10.8 (1.06)	14.3 (2.90)	2.55 (0.25)	40.9 (4.12)
					RDC-8439	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
				DRF 105 mg	MMF	0.449 (0.157)	3.00 (2.50, 4.00)	0.791 (0.148)	NC	NC	NC	NC
					HES	1.39 (0.268)	5.00 (3.00, 10.0)	17.6 (4.57)	24.7 (NA)	17.0 (7.19)	2.39 (NA)	38.9 (NA)
					RDC-8439	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
				DRF 210 mg	MMF	0.840 (0.239)	3.50 (1.50, 6.00)	1.70 (0.384)	1.75 (0.291)	0.701 (0.196)	61.7 (10.3)	63.9 (27.8)
					HES	2.92 (0.500)	5.00 (3.00, 6.00)	40.2 (3.98)	55.0 (NA)	13.0 (1.62)	2.14 (NA)	33.7 (NA)
					RDC-8439	0.0270 (NA)	2.00 (2.00, 2.00)	0.007 (NA)	NC	NC	NC	NC
				DRF 420 mg	MMF	1.78 (0.415)	2.50 (1.50, 3.00)	3.35 (0.893)	3.01 (0.896)	0.924 (0.461)	75.3 (23.9)	90.7 (19.3)
					HES	5.78 (1.23)	4.00 (3.00, 6.00)	76.3 (12.4)	108 (10.9)	11.7 (2.81)	2.20 (0.24)	33.4 (2.67)
					RDC-8439	0.033 (NA)	3.03 (3.00, 3.00)	0.009 (NA)	NC	NC	NC	NC

表 35　　DRF の臨床薬理試験での薬物動態パラメータ（平均値）の要約（2/16）

Study No. Location in CTD	Study Objective	Study Design	Participants: No. (M/F) Type Age (y) Mean (Range)	Dose	Analyte	Arithmetic Mean (SD) PK Parameters						
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
001 001 Addendum				DRF 630 mg	MMF	2.61 (0.786)	2.50 (2.00, 6.00)	4.80 (1.37)	4.84 (1.02)	0.801 (0.269)	67.8 (12.7)	77.6 (29.6)
					HES	7.05 (1.32)	4.52 (3.00, 8.00)	97.3 (15.5)	139 (28.5)	13.9 (2.54)	2.60 (0.53)	40.2 (7.49)
					RDC-8439	0.046 (0.012)	2.50 (2.50, 8.00)	0.047 (0.024)	NC	NC	NC	NC
				DRF 840 mg	MMF	3.35 (1.92)	2.50 (2.00, 3.00)	6.77 (2.68)	6.61 (2.91)	0.838 (0.111)	71.6 (21.1)	87.1 (29.4)
					HES	9.19 (3.13)	6.00 (2.50, 6.00)	124 (25.5)	177 (48.3)	14.2 (2.57)	2.76 (0.75)	47.0 (10.5)
					RDC-8439	0.072 (0.054)	2.75 (2.50, 3.00)	0.082 (0.105)	NC	NC	NC	NC
				DRF 980 mg	MMF	4.90 (2.68)	2.50 (1.50, 4.00)	8.58 (4.33)	7.54 (3.11)	0.718 (0.152)	72.6 (22.5)	76.4 (29.6)
					HES	12.0 (3.03)	4.02 (2.00, 6.00)	167 (27.3)	196 (NA)	14.3 (2.85)	2.81 (NA)	39.2 (NA)
					RDC-8439	0.042 (0.012)	3.00 (1.50, 4.00)	0.037 (0.023)	NC	NC	NC	NC

表 35　　DRF の臨床薬理試験での薬物動態パラメータ（平均値）の要約（3/16）

Study No. Location in CTD	Study Objective	Study Design	Participants: No. (M/F) Type Age (y) Mean (Range)	Dose	Analyte	Arithmetic Mean (SD) PK Parameters						
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
001 001 Addendum		Part 2: Double-blind, randomized, placebo-controlled, single-dose, 2-treatment, 2-period crossover	16 (3/13) healthy participants 28.0 (18-41)	DRF 420 mg	MMF	2.04 (0.743)	3.00 (2.00, 6.00)	4.15 (1.28)	3.74 (0.927)	0.788 (0.247)	60.4 (18.5)	73.9 (48.0)
					RDC-8439	0.043 (0.026)	3.00 (2.00, 4.00)	0.019 (0.015)	NC	NC	NC	NC
				DMF 240 mg	MMF	3.11 (1.52)	2.50 (1.00, 6.00)	4.80 (2.02)	4.94 (2.10)	0.662 (0.148)	49.3 (17.0)	48.7 (24.1)
		Part 3: Double-blind, randomized, placebo-controlled, single-dose, 4-treatment, 4-period crossover	32 (19/13) healthy participants 36.5 (20-51)	DRF ER 1 840 mg	MMF	1.40 (0.707)	3.00 (1.50, 6.00)	4.81 (1.89)	5.12 (2.00)	1.75 (0.968)	99.1 (48.6)	229 (116)
				DRF ER 2 840 mg	MMF	0.793 (0.514)	6.00 (2.00, 8.00)	3.25 (1.50)	3.62 (1.59)	3.07 (1.47)	142 (65.5)	621 (429)
				DRF ER 3 840 mg	MMF	0.239 (0.114)	3.00 (2.00, 10.0)	1.04 (0.811)	1.66 (1.55)	12.5 (23.1)	488 (322)	2740 (2980)
				DMF 240 mg	MMF	2.12 (1.07)	2.50 (1.00, 6.00)	3.90 (1.97)	3.99 (1.30)	0.607 (0.115)	60.2 (22.8)	51.4 (18.8)

表 35　　DRF の臨床薬理試験での薬物動態パラメータ（平均値）の要約（4/16）

Study No. Location in CTD	Study Objective	Study Design	Participants: No. (M/F) Type Age (y) Mean (Range)	Dose	Analyte	Arithmetic Mean (SD) PK Parameters						
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
A102	Part A: To compare the PK of DRF and its metabolite MMF following a single dose of a DR, gastro-resistant formulation of DRF in healthy adults in fed (high-fat/high-calorie meal) vs fasted conditions	Part A: Open-label, randomized, balanced, 2-condition (fed vs. fasting) crossover	16 (8/8) healthy participants 33.9 (23-50)	DRF 420 mg Fed	MMF	0.955 (0.630)	7.03 (2.50, 10.0)	2.76 (1.29)	1.66 (NA)	1.78 (NA)	128 (NA)	327 (NA)
					HES	3.63 (1.11)	10.0 (6.00, 12.0)	20.4 (7.71)	NC	8.41 (1.69)	NC	NC
				DRF 420 mg Fasted	MMF	1.63 (0.768)	2.50 (1.50, 4.2)	2.96 (0.971)	3.19 (0.846)	1.00 (0.734)	71.6 (21.0)	113 (118)
					HES	4.16 (0.767)	4.00 (2.00, 10.2)	33.9 (6.64)	NC	12.3 (4.40)	NC	NC

表 35　　DRF の臨床薬理試験での薬物動態パラメータ（平均値）の要約（5/16）

Study No. Location in CTD	Study Objective	Study Design	Participants: No. (M/F) Type Age (y) Mean (Range)	Dose	Analyte	Arithmetic Mean (SD) PK Parameters						
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
A102	Part B: To determine the PK of DRF and MMF following multiple doses of a DR, gastro-resistant formulation	Part B: Double-blind, randomized, multiple dose	45 (19/26) healthy participants 32.8 (20-53)	DRF 210 mg	MMF (Day 1)	0.706 (0.330)	3.00 (1.50, 4.00)	1.49 (0.550)	1.70 (0.893)	1.28 (1.31)	74.5 (33.0)	130 (127)
					MMF (Day 5)	0.941 (0.441)	2.50 (2.00, 6.00)	1.71 (0.632)	1.92 (0.591)[b]	NC	60.5 (20.3)	NC
					HES (Day 1)	2.25 (0.488)	3.50 (1.50, 5.50)	14.3 (3.10)	16.7 (3.30)[b]	21.6 (10.9)	NC	NC
					HES (Day 5)	5.49 (1.22)	4.00 (2.00, 8.00)	44.4 (8.99)	45.3 (10.0)[b]	NC	2.75 (0.724)	NC
				DRF 420 mg	MMF (Day 1)	1.74 (0.828)	3.00 (2.00, 4.00)	3.42 (0.851)	3.70 (0.723)	0.815 (0.356)	59.5 (11.9)	72.5 (43.7)
					MMF (Day 5)	1.46 (0.722)	3.00 (2.00, 6.10)	3.20 (1.06)	3.72 (1.11)[b]	NC	61.2 (17.4)	NC
					HES (Day 1)	4.95 (0.576)	2.50 (1.00, 7.40)	31.1 (5.21)	37.2 (5.55)[b]	12.1 (1.21)	NC	NC
					HES (Day 5)	10.3 (1.61)	4.00 (3.00, 6.10)	85.1 (14.6)	83.4 (10.0)[b]	NC	2.86 (0.328)	NC
				DRF 630 mg	MMF (Day 1)	1.76 (0.853)	4.00 (2.50, 6.00)	4.21 (1.39)	4.41 (1.33)	1.04 (0.279)	78.3 (25.1)	123 (66.3)
					MMF (Day 5)	1.93 (0.815)	3.00 (2.00, 6.00)	4.32 (1.35)	4.61 (1.21)[b]	NC	74.5 (24.8)	NC
					HES (Day 1)	6.90 (1.30)	4.00 (2.50, 6.50)	41.3 (8.99)	66.0 (12.0)[b]	19.4 (17.2)	NC	NC
					HES (Day 5)	15.7 (2.40)	6.00 (2.50, 8.00)	127 (21.9)	137 (21.5)[b]	NC	2.64 (0.394)	NC

表 35　　DRF の臨床薬理試験での薬物動態パラメータ（平均値）の要約（6/16）

Study No. Location in CTD	Study Objective	Study Design	Participants: No. (M/F) Type Age (y) Mean (Range)	Dose	Analyte	Arithmetic Mean (SD) PK Parameters						
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
A103	Compare the PK of MMF following a single oral dose of DRF versus DMF in healthy adults	Randomized, double-blind, 2-sequence, 2-treatment crossover	35 (25/10) healthy participants 34.0 (19-50)	DRF 462 mg Fasted	MMF	1.70 (0.699)	2.50 (1.50, 6.00)	3.52 (1.09)	3.81 (1.16)	0.755 (0.201)	67.7 (21.1)	74.8 (33.1)
					HES	4.70 (0.935)	4.00 (2.50, 8.00)	105 (17.5)	109 (18.6)	14.1 (2.67)	2.45 (0.410)	49.3 (9.97)
				DMF 240 mg Fasted	MMF	1.83 (0.760)	3.00 (1.50, 6.00)	3.30 (1.09)	3.67 (1.13)	1.28 (1.85)	63.0 (15.7)	121 (185)
A104	Evaluate the comparative BA of MMF following a single oral dose of DRF versus DMF in healthy adults in fed conditions	Randomized, double-blind, 2-sequence, 2-treatment crossover	42 (27/15) healthy participants 35.9 (21-51)	DRF 462 mg Fed (high-fat/high-calorie)	MMF	0.990 (0.507)	7.00 (3.00, 12.0)	2.80 (0.830)	2.96 (0.621)	0.965 (0.577)	83.2 (18.1)	117 (76.7)
					HES	3.86 (0.837)	11.0 (5.00, 24.0)	83.3 (12.4)	96.2 (14.9)	14.3 (2.78)	2.75 (0.410)	56.4 (11.7)
				DMF 240 mg Fed (high-fat/high-calorie)	MMF	1.38 (0.878)	7.00 (2.00, 14.0)	2.90 (0.772)	3.16 (0.842)	0.927 (0.816)	73.7 (20.8)	92.0 (60.7)

表 35　　DRF の臨床薬理試験での薬物動態パラメータ（平均値）の要約（7/16）

Study No. Location in CTD	Study Objective	Study Design	Participants: No. (M/F) Type Age (y) Mean (Range)	Dose	Analyte	Arithmetic Mean (SD) PK Parameters						
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
A105	To investigate the single-dose PK of DRF and its metabolites To evaluate the absorption, metabolism, and excretion of promoiety-labelled [^{14}C]-DRF administered as a single 462-mg oral dose To assess safety and tolerability	Single-center, open-label, fixed sequence, 2-period, [^{14}C] radiolabelled (Period 2 only)	10 (10/0) healthy participants 31.2 (19-42)	462 mg, unlabelled, fasted	MMF	1.49 (0.483)	2.75 (2.50, 4.00)	3.27 (0.562)	3.29 (0.594)	0.859 (0.348)	73.5 (12.4)	93.2 (47.7)
					HES	3.54 (0.437)	6.00 (4.00, 6.13)	88.7 (12.6)	90.8 (12.4)	15.3 (1.98)	NC	NC
					RDC-8439	0.0162 (0.0150)	3.00 (2.00, 4.00)	0.0159 (0.0237)	NC	NC	NC	NC
				462 mg consisting of unlabelled DRF powder and promoiety-labelled [^{14}C]-DRF (approx. 100 μCi), fasted	MMF	1.91 (0.587)	1.75 (0.50, 3.05)	4.26 (1.21)	4.41 (1.20)	0.696 (0.138)	56.7 (14.0)	57.9 (22.8)
					HES	4.60 (0.745)	4.00 (2.12, 6.00)	111 (26.5)	114 (26.7)	16.4 (2.05)	NC	NC
					RDC-8439	0.0432 (0.0150)	1.50 (0.50, 3.05)	0.0831 (0.0338)	0.186 (NC)	1.21 (NC)	NC	NC

表 35　　DRF の臨床薬理試験での薬物動態パラメータ（平均値）の要約（8/16）

Study No. Location in CTD	Study Objective	Study Design	Participants: No. (M/F) Type Age (y) Mean (Range)	Dose	Analyte	Arithmetic Mean (SD) PK Parameters						
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
A106	To determine the influence of coingestion of alcohol on the PK of DRF in healthy adults To evaluate the safety and tolerability	Single-center, open-label, randomized, 3-period, 6-sequence, crossover	31 (25/6) healthy participants 42.4 (25-54)	462 mg, fasted with water	MMF	1.36 (0.598)	2.75 (0.25, 6.00)	2.68 (0.915)	3.06 (0.925)	0.685 (0.208)	83.1 (24.5)	83.8 (38.6)
					HES	4.39 (0.883)	6.00 (2.50, 8.05)	90.4 (17.2)	92.8 (17.7)	12.5 (1.85)	2.89 (0.545)	52.1 (11.6)
					RDC-8439	0.0246 (0.0211)	2.75 (0.50, 4.00)	0.0295 (0.0306)	0.159 (NA)	1.33 (0.516)	2745 (NA)	6692 (NA)
				462 mg, fasted with 5%v/v ethanol	MMF	1.27 (0.555)	3.00 (0.50, 6.00)	2.74 (1.00)	3.26 (0.938)	0.853 (0.565)	78.6 (25.7)	110 (127)
					HES	4.35 (1.01)	6.00 (3.00, 8.00)	91.4 (18.6)	93.9 (19.7)	12.5 (2.03)	2.86 (0.548)	51.0 (9.46)
					RDC-8439	0.0202 (0.0105)	3.00 (1.00, 4.00)	0.0237 (0.0267)	NC	1.35 (0.014)	NC	NC
				462 mg, fasted with 40%v/v ethanol	MMF	1.13 (0.547)	3.00 (1.50, 6.00)	2.68 (0.956)	2.92 (0.762)	0.996 (0.459)	85.9 (22.7)	125 (64.2)
					HES	4.48 (1.01)	6.00 (2.00, 12.0)	96.6 (15.8)	99.3 (16.7)	12.4 (1.92)	2.68 (0.429)	47.8 (8.80)
					RDC-8439	0.0188 (0.00984)	3.03 (1.50, 6.00)	0.0211 (0.0215)	NC	NC	NC	NC

表 35　　DRF の臨床薬理試験での薬物動態パラメータ（平均値）の要約（9/16）

Study No. Location in CTD	Study Objective	Study Design	Participants: No. (M/F) Type Age (y) Mean (Range)	Dose	Analyte	Arithmetic Mean (SD) PK Parameters						
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
A107	To determine the effect of DRF on the PK of digoxin in healthy adults To evaluate the DRF PK and to evaluate the safety and tolerability of DRF and digoxin in healthy adults	Single-center, open-label, sequential	24 (12/12) healthy participants 32.4 (18-51)	462 mg BID, fasted with digoxin 0.25 mg	MMF	1.62 (0.808)	3.00 (2.00, 4.63)	2.95 (0.995)	3.32 (1.08)	0.694 (0.172)	80.1 (34.0)	83.2 (56.3)
					HES	4.74 (0.931)	4.50 (2.50, 12.5)	39.0 (8.01)	NC	10.6 (2.07)	NC	NC
					RDC-8439	0.018 (0.006)	2.50 (2.00, 4.63)	0.016 (0.012)	NC	NC	NC	NC
				462 mg BID, fasted	MMF	1.62 (0.655)	2.50 (1.50, 6.50)	3.23 (1.06)	3.56 (1.06)	0.674 (0.176)	72.9 (25.5)	72.5 (43.8)
					HES	11.0 (1.96)	4.50 (2.00, 8.50)	114 (19.0)	NC	12.1 (3.16)	NC	NC
					RDC-8439	0.018 (0.006)	2.43 (2.00, 4.58)	0.017 (0.010)	NC	NC	NC	NC

表 35　　DRF の臨床薬理試験での薬物動態パラメータ（平均値）の要約（10/16）

Study No. Location in CTD	Study Objective	Study Design	Participants: No. (M/F) Type Age (y) Mean (Range)	Dose	Analyte	Arithmetic Mean (SD) PK Parameters						
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
A108	To compare the PK, safety, and tolerability of DRF in participants with mild, moderate, and severe renal impairment versus healthy control participants following single-dose administration	Multicenter, open-label	32 (16/16) healthy participants and participants with mild, moderate, and severe renal impairment 65.1 (44-75)	462 mg, fasted, healthy participants	MMF	1.45 (0.863)	3.00 (2.00, 3.00)	2.84 (1.23)	3.34 (1.10)	0.655 (0.100)	78.1 (29.2)	75.5 (37.5)
					HES	5.61 (0.968)	5.00 (3.00, 6.00)	109 (26.8)	111 (26.5)	14.6 (2.63)	2.42 (0.420)	50.5 (10.4)
				462 mg, fasted, mild RI	MMF	1.99 (0.960)	3.00 (2.00, 4.00)	4.45 (1.72)	4.88 (1.88)	0.742 (0.061)	56.4 (27.9)	62.2 (37.0)
					HES	6.07 (1.84)	4.00 (3.00, 6.00)	137 (28.5)	139 (28.9)	15.5 (1.02)	1.94 (0.427)	43.7 (11.6)
				462 mg, fasted, moderate RI	MMF	2.49 (1.29)	2.00 (2.00, 3.00)	4.95 (2.10)	4.94 (2.34)	0.785 (0.310)	60.3 (35.3)	64.4 (33.4)
					HES	6.12 (1.52)	4.00 (2.00, 6.00)	200 (64.4)	204 (65.0)	23. 3 (4.17)	1.42 (0.564)	46.5 (18.5)
				462 mg, fasted, severe RI	MMF	1.82 (1.19)	2.00 (2.00, 8.13)	4.43 (2.12)	4.74 (2.15)	0.746 (0.132)	59.1 (26.9)	63.8 (31.8)
					HES	5.44 (1.53)	7.05 (3.00, 36.1)	284 (68.0)	295 (80.1)	38.1 (13.1)	0.937 (0.256)	48.2 (7.92)

表 35　　DRF の臨床薬理試験での薬物動態パラメータ（平均値）の要約（11/16）

Study No. Location in CTD	Study Objective	Study Design	Participants: No. (M/F) Type Age (y) Mean (Range)	Dose	Analyte	Arithmetic Mean (SD) PK Parameters						
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
A109	Compare the PK of MMF following a single dose of DRF administered after a low-fat/ low-calorie or medium-fat/ medium-calorie meal relative to a single dose of DMF administered fasted in healthy adults	Open-label, randomized, 4-period, 4-sequence crossover	48 (22/26) healthy participants 33.9 (18-51)	DRF 462 mg Fed (low-fat/ low-calorie)	MMF	1.53 (0.690)	4.50 (2.00, 10.0)	2.96 (0.930)	3.10 (0.920)	0.760 (0.300)	85.5 (39.7)	92.7 (55.4)
					HES	4.61 (1.09)	6.03 (4.00, 24.0)	95.1 (21.8)	105 (24.5)	13.7 (3.11)	2.61 (0.630)	50.4 (12.5)
					RDC-8439	0.0200 (0.0200)	4.00 (2.60, 6.00)	0.0100 (0.0200)	NC	NC	NC	NC
				DRF 462 mg Fed (medium-fat/ medium-calorie)	MMF	1.33 (0.630)	4.50 (2.00, 12.0)	2.83 (0.800)	2.94 (0.750)	0.750 (0.410)	86.7 (29.0)	93.0 (56.9)
					HES	4.46 (1.04)	7.00 (4.00, 24.0)	93.3 (20.6)	104 (25.7)	13.8 (3.30)	2.64 (0.660)	51.1 (13.0)
					RDC-8439	0.0200 (0.0100)	4.50 (3.00, 7.00)	0.0100 (0.0100)	NC	NC	NC	NC
				DMF 240 mg Fasted	MMF	1.75 (0.700)	2.50 (1.00, 4.50)	3.05 (0.960)	3.06 (0.980)	0.550 (0.140)	78.0 (25.2)	62.4 (25.7)
				DMF 240 mg Fed (high-fat/ high-calorie)	MMF	1.12 (0.540)	7.00 (3.10, 14.0)	2.78 (1.16)	3.05 (1.04)	0.650 (0.230)	81.1 (34.2)	72.9 (29.4)

表 35　　DRF の臨床薬理試験での薬物動態パラメータ（平均値）の要約（12/16）

Study No. Location in CTD	Study Objective	Study Design	Participants: No. (M/F) Type Age (y) Mean (Range)	Dose	Analyte	Arithmetic Mean (SD) PK Parameters						
						C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{last} (µg·h/mL)	AUC_{∞} (µg·h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
A110	To evaluate the effects of multiple doses of therapeutic and supra-therapeutic oral dose strengths of DRF on the QTcF interval	Single-center, randomized, double-blind	31 (20/11) healthy participants 31.4 (19-45)	462 mg single, fasted (Day 6)	MMF	1.49 (0.749)	3.00 (1.50, 6.00)	3.69 (1.27)	4.01 (1.49)[b]	0.848 (0.209)	69.3 (32.4)	83.7 (41.4)
					HES	11.5 (1.97)	5.00 (1.50, 8.00)	195 (34.9)	117 (19.6)[b]	15.0 (2.72)	0.917 (0.252)	19.1 (3.35)
				924 mg single, fasted (Day 11)	MMF	2.97 (1.33)	3.00 (1.50, 6.00)	8.47 (2.40)	9.315 (2.40)[b]	1.09 (0.514)	54.2 (16.5)	80.7 (30.9)
					HES	21.9 (3.88)	4.00 (1.50, 6.07)	377 (79.1)	226 (43.2)[b]	15.2 (2.29)	0.939 (0.264)	20.1 (4.11)

表 35　　DRF の臨床薬理試験での薬物動態パラメータ（平均値）の要約（13/16）

Study No. Location in CTD	Study Objective	Study Design	Participants: No. (M/F) Type Age (y) Mean (Range)	Dose	Analyte	Arithmetic Mean (SD) PK Parameters						
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
272HV113	To assess the bioequivalence of the test product with the reference product based on MMF by comparison of PK profiles of MMF in healthy participants	randomized, double-blind, single dose, 2-sequence, 4-period full replicated crossover design (2 × 4)	30 (21/9) healthy participants 36.3 (22-53)	DRF 462 mg Fasted (Reference-original)	MMF	1.71 (0.909)	2.50 (1.50, 5.00)	3.37 (1.25)	3.49 (1.31)	0.685 (0.246)	75.0 (23.9)	NC
				DRF 462 mg Fasted (Reference-replicate)	MMF	1.82 (0.988)	2.50 (1.00, 4.87)	3.38 (1.23)	3.46 (1.28)	0.714 (0.384)	76.9 (27.2)	NC
				DRF 462 mg Fasted (Test-original)	MMF	1.83 (1.04)	2.00 (1.00, 5.00)	3.39 (1.17)	3.46 (1.17)	0.824 (0.477)	75.0 (22.4)	NC
				DRF 462 mg Fasted (Test-replicate)	MMF	1.95 (0.734)	2.00 (1.00, 10.0)	3.42 (0.904)	3.51 (0.894)	0.639 (0.254)	71.3 (17.1)	NC

表 35　　DRF の臨床薬理試験での薬物動態パラメータ（平均値）の要約（14/16）

Study No. Location in CTD	Study Objective	Study Design	Participants: No. (M/F) Type Age (y) Mean (Range)	Dose	Analyte	Arithmetic Mean (SD) PK Parameters						
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
A301	To evaluate the long-term safety and tolerability of DRF	Multicenter, open-label	593 (166/427) de novo participants with RRMS 41.5 (18-65); 44 participants were included in the PK population	231 mg (Day 1)	MMF	0.959 (0.486)	2.02 (1.00, 8.00)	2.00 (0.982)	NR	NR	NR	NR
					HES	2.98 (0.936)	4.05 (1.08, 8.00)	14.8 (5.78)	NR	NR	NR	NR
				462 mg BID (Day 29)	MMF	2.11 (1.23)	2.00 (0.00, 8.03)	4.15 (1.66)	NR	NR	NR	NR
					HES	13.2 (3.51)	3.00 (0.00, 6.05)	88.6 (27.8)	NR	NR	NR	NR

表 35　　DRF の臨床薬理試験での薬物動態パラメータ（平均値）の要約（15/16）

Study No. Location in CTD	Study Objective	Study Design	Participants: No. (M/F) Type Age (y) Mean (Range)	Dose	Analyte	Arithmetic Mean (SD) PK Parameters						
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
A302	To evaluate the utility of 2 GI symptom scales and endpoints in assessing GI tolerability and safety and tolerability in adult participants with RRMS after administration of DRF or DMF	Multicenter, randomized, double-blind	59 (15/44) participants with RRMS in the DRF group 45.6 (24-65); 4 participants were included in the PK population	231 mg (Day 1)	MMF	0.846 (0.687)	4.03 (1.00, 8.00)	1.53 (0.627)	NR	NR	NR	NR
					HES	2.57 (1.62)	6.04 (2.00, 8.00)	11.5 (9.13)	NR	NR	NR	NR
				462 mg BID (Week 5)	MMF	2.01 (2.10)	3.02 (1.02, 4.55)	3.69 (2.61)	NR	NR	NR	NR
					HES	11.9 (4.09)	3.01 (3.00, 4.55)	79.8 (24.9)	NR	NR	NR	NR

表 35　　DRF の臨床薬理試験での薬物動態パラメータ（平均値）の要約（16/16）

Study No. Location in CTD	Study Objective	Study Design	Participants: No. (M/F) Type Age (y) Mean (Range)	Dose	Analyte	Arithmetic Mean (SD) PK Parameters						
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
272MS303	Part 1: To determine the safety and tolerability of DRF administered for up to 24 weeks in adult East Asian participants with RMS Part 2: To determine the safety and tolerability of DRF administered for up to 48 weeks in adult East Asian participants with RMS	Multicenter, open-label, single-arm	52 (12/40) participants with RRMS in the DRF group 40.0 (21-59); 7 Japanese participants were included in the intensive PK population	462 mg BID (nominal Week 4)	MMF	1.4 (0.71)	3.8 (2, 6)	3.8 (1.24)	NC	1.1 (0.30)[c]	64.4 (15.49)[c]	107.4 (47.66)[c]
					HES	11.96 (3.26)	5.80 (0.5, 7.9)	78.01 (23.18)	NC	NC	NC	NC

[a]Median (minimum, maximum) values are presented.
[b]Area under the concentration-time curve for the dosing interval (AUC_{tau}) reported.
[c]n=3
Sources: 001 試験 CSR, A102 試験 CSR, A103 試験 CSR, A104 試験 CSR, A105 試験 CSR, A106 試験 CSR, A107 試験 CSR, A108 試験 CSR, A109 試験 CSR, A110 試験 CSR, 272HV113 試験 CSR, A301 試験 CSR, A302 試験 CSR and 272MS303 試験 CSR.

ジロキシメルフマラート

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

略語・略号一覧表 4
1 背景及び概観 6
1.1 本申請の概要 6
1.2 DRF 臨床開発プログラム 8
1.2.1 第 I 相臨床試験（外国人被験者） 9
1.2.2 第 III 相臨床試験：A301 試験（外国人被験者） 10
1.2.2.1 試験の概要 10
1.2.2.2 有効性評価項目 11
1.2.2.3 統計手法 12
1.2.3 第 III 相臨床試験：A302 試験（外国人被験者） 14
1.2.3.1 試験の概要 14
1.2.3.2 消化管忍容性評価項目 16
1.2.3.3 統計手法 17
1.2.4 第 III 相臨床試験：272MS303 試験（アジア太平洋地域［日本を含む］の被験者） 20
1.2.4.1 試験の概要 20
1.2.4.2 有効性評価項目 22
1.2.4.3 統計手法 22
1.3 DMF 臨床開発プログラム 24
1.3.1 第 II 相臨床試験：C-1900 試験（外国人被験者） 24
1.3.2 第 III 相臨床試験：109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験（外国人被験者）、並びに 109MS305 試験（アジア太平洋地域及び他の国々［日本を含む］の被験者） 25
1.3.2.1 試験の概要 25
1.3.2.2 有効性評価項目 29
1.3.2.3 統計手法 34
2 個々の試験結果の要約 40
2.1 DRF の臨床試験 40
2.1.1 A301 試験 40
2.1.1.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 40
2.1.1.2 有効性の結果 40
2.1.1.3 A301 試験の有効性の結論 46
2.1.2 A302 試験 46
2.1.2.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 46
2.1.2.2 消化管忍容性の結果 46
2.1.2.3 有効性の探索的評価項目の結果 49
2.1.2.4 消化管忍容性の Ad hoc 解析 49
2.1.2.5 A302 試験の消化管忍容性の結論 52
2.1.3 272MS303 試験 54

2.1.3.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性.....54
2.1.3.2 有効性の結果.....54
2.1.3.3 272MS303 試験の有効性の結論.....61
2.2 DMF の臨床試験.....61
2.2.1 C-1900 試験.....61
2.2.1.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性.....62
2.2.1.2 有効性の結果.....62
2.2.1.3 C-1900 試験の有効性の結論.....64
2.2.2 109MS301 試験.....64
2.2.2.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性.....65
2.2.2.2 有効性の結果.....65
2.2.2.3 109MS301 試験の有効性の結論.....66
2.2.3 109MS302 試験.....67
2.2.3.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性.....67
2.2.3.2 有効性の結果.....68
2.2.3.3 109MS302 試験の有効性の結論.....69
2.2.4 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合解析.....72
2.2.4.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性.....72
2.2.4.2 有効性の結果.....73
2.2.4.3 併合解析の有効性の結論.....100
2.2.5 109MS303 試験.....100
2.2.5.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性.....101
2.2.5.2 有効性の結果.....101
2.2.5.3 109MS303 試験の有効性の結論.....110
2.2.6 109MS305 試験.....111
2.2.6.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性.....111
2.2.6.1.1 パート 1.....111
2.2.6.1.2 パート 2.....112
2.2.6.2 有効性の結果.....112
2.2.6.2.1 パート 1.....112
2.2.6.2.2 パート 2.....114
2.2.6.3 109MS305 試験の有効性の結論.....117
3 試験を通しての結果の比較と解析.....118
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....122
4.1 米国及び欧州で承認された DRF の推奨用量の根拠.....122
4.2 272MS303 試験の DRF 用量の選択根拠及び結果.....123
4.2.1 272MS303 試験の DRF 用法用量の選択根拠.....123
4.2.2 272MS303 試験の結果.....123
5 効果の持続、耐薬性.....125
6 参考文献.....126

略語・略号一覧表

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
9HPT	9-hole peg test	N.A.
ADME	Absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝、排泄
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ARR	Annualized relapse rate	年間再発率
AUC	Area under the concentration-time curve	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
BID	Twice daily	1 日 2 回
BMI	Body mass index	体格指数
CDS	Core data sheet	企業中核データシート
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum observed concentration	最高濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CRF	Case report form	症例報告書
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
DMF	Dimethyl fumarate	フマル酸ジメチル
DMT	Disease-modifying therapy	疾患修飾療法
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
EQ VAS	EQ visual analog scale	EQ 視覚的評価
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions questionnaire	EuroQol 健康関連尺度
EQ-5D-5L	EuroQoL Group Health Outcome Measure 5-Level Version	N.A.
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GA	Glatiramer acetate	グラチラマー酢酸塩
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
IFN-β	Interferon-beta	インターフェロン β
IGISIS	Individual Gastrointestinal	N.A.

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
	Symptom and Impact Scale	
INEC	Independent Neurology Evaluation Committee	独立神経評価委員会
ITT	Intent-to-treat	N.A.
MCS	Mental component score	精神的健康度
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
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite	N.A.
MTR	Magnetisation transfer ratio	磁化移動比
NABT	Normal-appearing brain tissue	外観が正常な脳組織
NBV	Normalised brain volume	標準化された脳容量
NEDA	No evidence of disease activity	N.A.
PASAT 3	3-Second Paced Auditory Serial Addition Test	N.A.
PBVC	Percent brain volume change	脳容積変化率
PCS	Physical composite score	身体的健康度
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
QD	Once daily	1 日 1 回
QoL	Quality of life	生活の質
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
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SF-12	12-Item Short-Form Health Survey	健康関連 QOL 質問票 SF-12
SF-36	36-Item Short-Form Health Survey	健康関連 QOL 質問票 SF-36
SIENA	Structural Imagine Evaluation, of Normalised Atrophy	正規化された脳萎縮の構造的な画像評価
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
VAS	Visual analogue scale	視覚的評価
VFT	Visual function test	視覚機能試験

1 背景及び概観

1.1 本申請の概要

多発性硬化症（MS）は慢性炎症及び脱髄を伴う中枢神経系（CNS）の神経変性疾患である。MS では活性化免疫細胞が CNS に浸潤し、炎症、脱髄、軸索消失、及びグリオーシスを引き起こす［Popescu et al. 2013］。MS は若年成人の障害を伴う神経疾患として最も多く認められ［Browne et al. 2014; Thompson et al. 2018b］、患者の約 70%が 20～40 歳で発症する［Flachenecker and Stuke 2008; Weinshenker et al. 1989a］。本疾患は男性よりも女性に多く［Harbo et al. 2013］、有病率はおおむね緯度に伴って上昇する［Browne et al. 2014］。MS は神経学的疾病負荷の主な原因であり［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 et al. 2024］、全世界の MS 有病率の中央値は 10 万人あたり 50～300 人である［Browne et al. 2014］。米国の MS 有病率は 10 万人あたり 42.8～176.7 人と報告されており、幅広い範囲にわたっている［Evans et al. 2013］。欧州の MS 有病率の平均値は 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 0.77～14.4 人である。日本の MS 有病率は 10 万人あたり約 10～20 人と推定され［Houzen et al. 2023; Osoegawa et al. 2009; Kinoshita et al. 2015; Watanabe et al. 2024］、欧州及び米国の約 10%である［Horiuchi and Kira 2004］。日本での MS 発生率は 10 万人あたり 0.79 人又は 0.78 人と報告されている［Lai and Tseng 2009; Makhani et al. 2014］。

MS の病型には再発型及び進行型があり、MS 患者の大部分（85%）が最初に再発寛解型多発性硬化症（RRMS）と診断される。RRMS では、CNS に時間的及び空間的に多発する限局性脱髄病変、すなわち「プラーク」によって再発が引き起こされる。MS 患者の約 10%～15%は一次性進行型 MS と診断され、発症時から潜行性の進行の経過を辿る［Hurwitz 2009］。RRMS 患者は、無治療では頻繁に再発を繰り返すことにより障害が蓄積し、二次性進行型 MS に進行する［Giovannoni et al. 2016］。身体障害は通常 MS の発症後 15～20 年以内に発現する［Tremlett et al. 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 et al. 2014］。

MS を根治する治療法は存在しない。利用可能な治療法は、進行の抑制、症状の緩和、神経炎症のコントロール、及び経時的な障害の蓄積の減少を目的としている。MS の臨床経過は、臨床症状、進行速度、障害の蓄積、及び病理変化の程度に関して非常に多様である。既承認の治療薬はすべて臨床評価結果及び核磁気共鳴画像法（MRI）評価結果に意味のある改善が認められているが［Giovannoni et al. 2016］、有効性の程度［Gafson et al. 2017］、安全性プロファイル［Havla et al. 2016; Kappos et al. 2015b］、及び投与経路に違いがある。患者集団の不均質性により、MS 治療は高度に個別化されており［Giovannoni et al. 2016］、患者ごとに有害事象、忍容性、及びアドヒアランスに基づきベネフィット-リスクを評価して適切な治療薬を決定する方法がとられてきている［Salter et al. 2014］。

ジロキシメルフマラート（DRF、Vumerity™、BIIB098、及び ALKS 8700）は、RRMS を対象として開発中の治療薬である。経口投与後、DRF は全身循環に到達する前に速やかに加水分解され、主な活性代謝物であるフマル酸モノメチル（MMF）、主な不活性代謝物である 2-ヒドロキシエチルスクシンイミド（HES、RDC-6567）、及び微量代謝物である RDC-8439（ヒトで DRF 関連物質

の全身曝露量の 1%未満）が生成される。MMF は、日本では MS の再発予防及び身体的障害の進行抑制を効能・効果として承認されている経口治療薬であるフマル酸ジメチル（DMF、商品名テクフィデラ®、BG00012）の活性代謝物でもある［テクフィデラ®カプセル添付文書 2021 ］。

DMF は MS を適応症として単剤で経口投与される第一選択薬であり［Dörr and Paul 2015］、有効性及び全般的に良好な安全性プロファイルが確認されたことから［Gold et al. 2012; Phillips and Fox 2013］、再発型 MS の治療薬として一般的に処方される薬剤の 1 つとなっている［Lindsley 2015］。

DRF 及び DMF の活性代謝物はいずれも MMF であるため、DRF の有効性及び安全性を DRF 及び DMF の MMF の曝露量で評価した。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）を経口投与したとき、薬物動態（PK）評価より両製剤の MMF の曝露量が同程度であることから、両製剤の有効性及び安全性プロファイルが類似していることが期待された。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からも裏付けられている。

DRF の開発プログラムには、吸収、分布、代謝、排泄（ADME）、安全性、及び有効性に関する非臨床試験、第 I 相臨床試験 11 試験（健康被験者を対象とした 10 試験、並びに腎機能障害患者及び健康被験者を対象とした 1 試験［いずれも完了］）、並びに以下の第 III 相臨床試験 3 試験が含まれる。

- ALK8700-A301（A301）試験：外国人 RRMS 患者を対象として DRF の長期安全性（96 週間）を評価する第 III 相非盲検試験。完了。
- ALK8700-A302（A302）試験：外国人 RRMS 患者を対象として DRF と DMF の消化管忍容性を比較する第 III 相ランダム化二重盲検試験。完了。
- 272MS303 試験：アジア太平洋地域（日本を含む）の再発型多発性硬化症（RMS）患者を対象として DRF の安全性、忍容性、及び PK を評価する第 III 相非盲検試験。完了。

また、DRF の有効性を裏付けるために、以下の DMF の臨床試験を本申請資料に含める。

- DMF の初回申請資料に含まれた臨床試験のうち、承認された適応症での用法・用量及び主なベネフィット-リスクプロファイルの裏付けとなった 5 試験：外国人被験者を対象とした第 II 相臨床試験 1 試験（C-1900 試験［完了］）及び第 III 相臨床試験 3 試験（109MS301 試験、109MS302 試験、109MS303 試験［いずれも完了］）、並びにアジア太平洋地域及び他の国々（日本を含む）の被験者を対象とした第 III 相臨床試験 1 試験（109MS305 試験［完了］）。

本概要では、まず DRF の臨床試験成績（A301 試験、A302 試験、及び 272MS303 試験）を示し、次に DMF の臨床試験成績（C-1900 試験、109MS301 試験、109MS302 試験、109MS303 試験、及び 109MS305 試験）を示す。

本概要に含まれる臨床試験の一覧を表 1 に示す。

表 1　　DRF 及び DMF の有効性を評価した臨床試験

Study Number (Category / Study Status)	Study Description
DRF Studies	
ALK-8700-A301 (Evaluation / Completed)	Phase 3 open-label study to evaluate the long-term safety and tolerability of DRF in adults with RRMS
ALK-8700-A302 (Evaluation / Completed)	Phase 3, randomised, double-blind study to evaluate the GI tolerability of DRF compared with that of DMF in adults with RRMS
272MS303 (Evaluation / Completed)	Phase 3, open-label study to evaluate the safety, tolerability, and PK of DRF in adults from the Asia-Pacific region with RMS (including Japanese)
DMF Studies	
C-1900 (Reference / Completed)	Phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of DMF in adults with RRMS
109MS301 (Reference / Completed)	Phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-comparison study to evaluate the efficacy and safety of DMF in adults with RRMS
109MS302 (Reference / Completed)	Phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, active reference comparator, dose comparison study to evaluate the efficacy and safety of DMF in adults with RRMS
109MS303 (Reference / Completed)	Phase 3, randomised, dose-blind, extension study to evaluate the long-term safety and efficacy of DMF in adults with RRMS
109MS305 (Reference / Completed)	Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of DMF in adults from the Asia-Pacific region and other countries with RRMS (including Japanese)

1.2　　DRF 臨床開発プログラム

DRF 臨床開発プログラムには、安全性、忍容性、及び PK を評価した第 I 相臨床試験 11 試験、並びに RRMS 又は RMS 患者を対象とした第 III 相臨床試験 3 試験（A301 試験、A302 試験、272MS303 試験）が含まれる。第 III 相臨床試験の有効性評価項目（安全性に関連する消化管忍容性評価項目を含む）を表 2 に示す。

表 2　　有効性及び消化管忍容性評価項目（A301 試験、A302 試験、272MS303 試験）

Efficacy Endpoints and GI tolerability endpoint	Study A301 (analysis at 48 and 96 weeks)	Study A302 (analysis at 5 weeks)	Study 272MS303 (analysis at 24 and 48 weeks)
EDSS	Exploratory	Exploratory	Exploratory
Proportion of participants relapsed	Exploratory	Exploratory	-
ARR	Exploratory	-	Exploratory
Disability progression measured by EDSS	Exploratory	-	-
T25-FW	Exploratory	Exploratory	-
Proportion of participants with NEDA	Exploratory	-	-
Number of GdE lesions	Exploratory	-	Exploratory
Number of new or newly enlarging T2 hyperintense lesions	Exploratory	-	Exploratory
Number of new T1 hypointense lesions	Exploratory	-	Exploratory
PBVC	Exploratory	-	-
SF-12	Exploratory	Exploratory	-
EQ-5D-5L	Exploratory	Exploratory	-
IGISIS	-	Primary Secondary Exploratory	-
GGISIS	-	Secondary Exploratory	-

1.2.1　　第 I 相臨床試験（外国人被験者）

健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験で、検討した用量範囲で DRF 及び DMF を投与したとき、両製剤の MMF の曝露量が同程度であることが示され、有効性及び安全性プロファイルが類似していることが期待された。バイオアベイラビリティ試験 3 試験（ALK8700-A103 試験、ALK8700-A104 試験、ALK8700-A109 試験）で、様々な食事条件下で DRF 及び DMF を経口投与したときの MMF の PK を比較するためのデータが広く得られている。空腹時及び高脂肪食摂取後に DRF 462 mg 及び DMF 240 mg を投与したとき、両製剤の MMF の曝露量は同程度であることが示された。DRF を投与したときの MMF の C_{max} は、DMF を投与したときと同様に、ばらつきが大きかった。検討したすべての条件下で、DRF 462 mg を投与したときの MMF の C_{max} は、DMF 240 mg を投与したときの MMF の C_{max} の範囲内であった。

これらの試験結果の要約を 2.7.1 項及び 2.7.2 項に示す。

1.2.2 第 III 相臨床試験：A301 試験（外国人被験者）

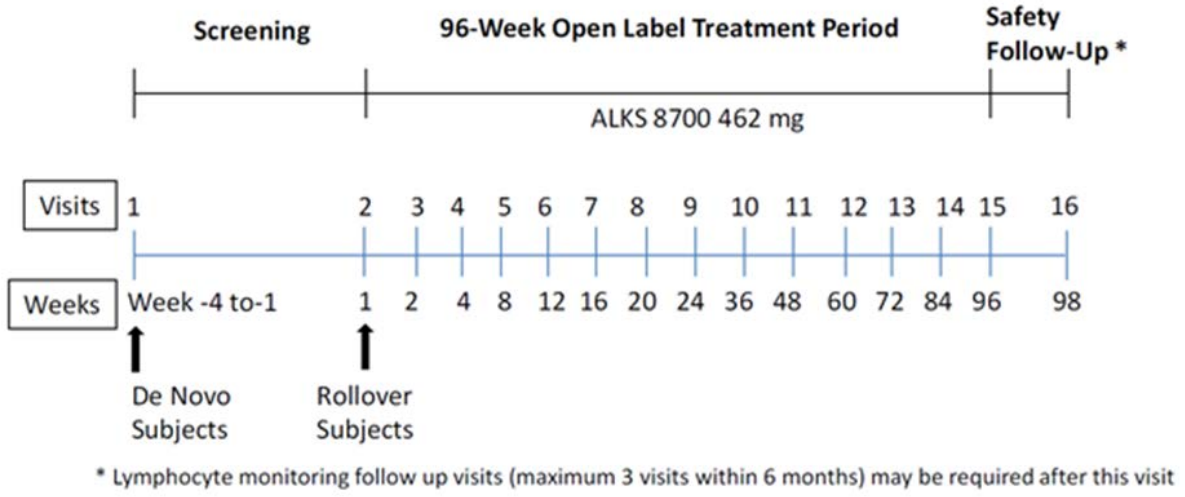
1.2.2.1 試験の概要

A301 試験（EVOLVE-MS1）は第 III 相多施設共同非盲検試験であり、RRMS 成人患者を対象として DRF を最長 96 週間投与したときの安全性及び忍容性の評価を主要目的とし、有効性として MRI 評価項目、MS の再発、Timed EU M2.5-Foot Walk 検査（TEU M2.5-FW）、総合障害度スケール（EDSS）、EuroQoL Group Health Outcome Measure 5-Level Version（EQ-5D-5L）、及び健康関連 QOL 質問票 SF-12（SF-12）を探索的に評価した。A301 試験には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被験者
- 移行被験者：A302 試験の投与期間（DMF 又は DRF を投与）を完了した被験者

Day 1 に、試験への参加に同意し、適格性が確認されたすべての被験者に非盲検下で治験薬の投与を開始した。DRF 又は DMF による治療歴がない被験者に対しては、Day 1～7 に DRF 231 mg を 1 日 2 回（BID）投与し、Day 8 以降は 462 mg を BID 投与した。Day 1 より前に DRF 又は DMF による治療歴を有する被験者に対しては、Day 1 から DRF 462 mg を BID 投与した。すべての被験者に DRF 462 mg を BID 投与した Day 8 以降は、投与開始後 1 ヵ月間は忍容性に応じた減量が許容された。96 週間の投与期間中、被験者は予定来院日に有効性、安全性、忍容性、及び臨床状態の評価を受けた。一部の実施医療機関で、新規被験者から PK 検体を採取した。PK 評価結果の要約を 2.7.2.2.10.1 項に示す。試験デザインを図 1 及び表 3 に示す。

図 1　試験デザイン（A301 試験）



Source: A301 試験 CSR、Figure 1

表 3　　試験の概要及び投与スケジュール（A301 試験）

Study ID (Dates of Conduct) [Country]	Study Design	DRF Dosing Schedule (De Novo; Rollover)	Number of Participants Enrolled/ Exposed to Study Drug
A301 ([redacted] December 2015 to 11 November 2021) [US, Poland, Ukraine, Bulgaria, Germany, Serbia, Belgium, Canada, Russia, Spain]	Multicentre, open label	De Novo Week 1 (titration): Morning: 1 capsule of 231 mg Evening: 1 capsule of 231 mg Total daily dose of DRF: 462 mg Week 2 onward: Morning: 2 capsules of 231 mg Evening: 2 capsules of 231 mg Total daily dose of DRF: 924 mg	593/593
		Rollover from A302 Week 1 onward: Morning: 2 capsules of 231 mg Evening: 2 capsules of 231 mg Total daily dose of DRF: 924 mg	464/464

1.2.2.2　　有効性評価項目

A301 試験は単群の非盲検試験であったことから、有効性評価項目はすべて探索的に評価された。有効性評価項目には、臨床評価項目及び脳 MRI 評価項目が含まれた（表 2）。すべての有効性評価項目の解析に最大の解析対象集団（FAS）を用いた。FAS には、DRF を 1 回以上投与され、ベースライン後に有効性評価（再発を除く）を 1 回以上実施されたすべての被験者を含めた。再発は安全性解析対象集団を用いて解析した。

(1)　臨床評価項目

- Week 96 までの EDSS スコアのベースラインからの変化量
- Week 96 の治験実施計画書の定義に基づく再発被験者の割合
- Week 96 の年間再発率（ARR）
- 12 週間持続する障害進行の初回発現までの期間（EDSS 評価に基づく）
- Week 96 までの TEU M2.5-FW スコアのベースラインからの変化量
- Week 96 の no evidence of disease activity（NEDA）と判断された被験者の割合

(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有効性の重要な評価項目である。A301 試験で Week 48 及び 96 に評価した以下の MRI パラメータは、炎症性疾患の疾患活動性及び脳萎縮に対する有効性を評価するために MS の臨床試験で用いられている［Kaunzner and Gauthier 2017］。

- ガドリニウム（Gd）造影病巣数及びベースラインからの変化量
- 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及びベースラインからの変化率
- 新規非造影 T1 低信号病巣数
- ベースラインからの脳容積変化率（PBVC）

1.2.2.3 統計手法

全般的に、要約統計量（連続変数については例数、平均値、標準偏差［SD］、中央値、最小値、及び最大値、カテゴリー変数については各カテゴリーの例数及び割合）を組入れ時のサブセット別に算出した。解析には実測値を用い、特記しない限り欠測値は補完しなかった。解析に用いた個々のデータを被験者ごとに一覧表に示した。

(1) 臨床評価項目の解析

A301 試験での治験薬初回投与の直前の実測値（移行被験者では先行試験である A302 試験での実測値を含む）を A301 試験のベースライン値とした。ベースライン値の要約統計量を全体及び組入れ時のサブセット別で算出した。

1) 再発

治験実施計画書の定義に基づく再発の被験者ごとの回数（0 回、1 回、2 回、3 回、4 回以上）を要約し、Week 48 及び 96 の再発被験者の割合を Kaplan-Meier 積極限推定法を用いて推定した。治験実施計画書の定義に基づく再発を、発熱又は感染を伴わず、24 時間以上持続し、以下のいずれかを伴う神経学的症状の新規発症又は再発と定義した。

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

この定義は、MS の診断基準である McDonald の診断基準改訂版での定義と同様である［Polman et al. 2005; Polman et al. 2011］。数ヵ月間にわたって徐々に進行する新規発症又は再発した神経学的症状は障害進行とみなした。治験実施計画書の定義に基づく再発の発現から 30 日未満で生じた新規発症又は再発した神経学的症状は、同一の再発の一部とみなした。

2) 再発率

組入れ時のサブセット別の ARR は、各サブセットの治験実施計画書の定義に基づく再発総数を試験期間中の総観察人年で除して算出した。被験者ごとの ARR は、各被験者の再発数を試験期間中の観察年数で除して算出した。被験者ごとの ARR を用いて、各サブセットの平均値及び中央値を算出した。

3) EDSS スコア

MS 患者の障害の程度を評価するために EDSS を用いた［Kurtzke 1983］。EDSS は神経学的障害を評価するための順序尺度であり、MS の臨床試験で障害の指標のゴールドスタンダードとして使用されている。EDSS スコアは、7 つの機能別障害度（視覚機能、脳幹機能、錐体路機能、小脳

機能、感覚機能、膀胱直腸機能、精神機能）及び歩行から構成される。EDSS 総スコアは 0.0（正常）～10.0（MS による死亡）の値をとる。0～4 は主に個々の機能別障害度、4.5～6.5 は歩行能力と歩行範囲、7～9.5 は患者が必要とする支援に依存する。

Visit 15（Week 96）又は早期中止来院時までの EDSS スコア及びベースラインからの変化量を、全体及び組入れ時のサブセット別で要約した。

すべての EDSS 評価（規定外来院での評価を含む）を、12 週間持続する障害進行の解析に用いた。

4) 12 週間持続する障害進行の発現までの期間

Week 48、60、72、84、及び 96 に 12 週間持続する障害進行が確認された被験者の割合を、Kaplan-Meier 積極限推定法を用いて推定した。

12 週間持続する障害進行を、障害進行の発現から 12 週間後以降の最初の定期来院時に障害進行の持続が確認された場合と定義し、ベースラインから 12 週間持続する障害進行の初回発現までの期間を解析した。

以下のいずれかの場合を障害進行と定義した。

- ベースラインの EDSS スコアが 0 の場合、ベースラインから 1.5 以上の EDSS スコアの増加
- ベースラインの EDSS スコアが 1.0～5.5 の場合、ベースラインから 1.0 以上の EDSS スコアの増加
- ベースラインの EDSS スコアが 6.0 の場合、ベースラインから 0.5 以上の EDSS スコアの増加

治験実施計画書の定義に基づく障害進行が確認されなかった被験者は打切りとした。

5) TEU M2.5-FW スコア

TEU M2.5-FW は、25 フィート歩行に要する時間に基づき歩行範囲及び下肢機能を定量的に評価する信頼性の高い検査である。2 回の 25 フィート歩行の平均時間を算出して TEU M2.5-FW スコアとした。Visit 15（Week 96）又は早期中止来院時までの TEU M2.5-FW スコア及びベースラインからの変化量を、全体及び組入れ時のサブセット別で要約した。

6) NEDA

NEDA-3 及び NEDA-4 の定義に基づき、NEDA 被験者を特定した。NEDA-3 は、治験実施計画書の定義に基づく再発、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。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［Kappos et al. 2015a］。

Week 48 及び 96 に NEDA-3 被験者及び NEDA-4 被験者の割合を、全体及び組入れ時のサブセット別で要約した。

(2) MRI 評価項目の解析

新規被験者及び移行被験者ともに、A301 試験の Visit 2 で評価した MRI パラメータをベースライン値とした。以下の MRI パラメータを評価した。

- Gd 造影病巣数
- Gd 造影病巣数カテゴリー（0 個、1～4 個、5～8 個、9 個以上）
- T2 高信号病巣の容積
- 標準化された脳容量（NBV）

MRI パラメータのベースライン値の要約統計量を、全体及び組入れ時のサブセット別で算出した。

ベースライン後は Week 48 及び 96 に MRI パラメータを評価した。実測値の要約統計量（例数、平均値、SD、中央値、25 パーセンタイル、75 パーセンタイル、最小値、最大値）を算出し、欠測値は補完しなかった。Gd 造影病巣数カテゴリー（0 個、1～4 個、5～8 個、9 個以上）別の被験者数及び割合も算出した。

A301 試験の統計解析計画書（SAP）を A301 試験 CSR、Appendix 16.1.9 に添付する。

1.2.3 第 III 相臨床試験：A302 試験（外国人被験者）

1.2.3.1 試験の概要

本概要では、主に A302 試験（EVOLVE-MS-2）の成績に基づき、DRF の消化管忍容性が DMF と比較して改善していることを示す。

A302 試験は第 III 相多施設共同ランダム化二重盲検試験であった。2 つのパートから構成され、RRMS 成人患者を対象として、Individual Gastrointestinal Symptom and Impact Scale（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した。有効性として EDSS、MS の再発、TEU M2.5-FW、SF-12、及び EQ-5D-5L を探索的に評価した。

2 つのパート（パート A 及びパート B）は同一の試験デザインであり、いずれも 5 週間の二重盲検投与期間を含んだ。適格被験者のうち最初に組み入れられた 120 例を、パート A で 2 つの投与群（DRF 群及び DMF 群）のいずれかにランダム化した（各投与群 60 例）。パート A のランダム化が完了した後に、適格被験者 386 例をパート B で同様にランダム化した（DRF 群 194 例、DMF 群 192 例）。パート A でランダム化された被験者はパート B には参加できないこととした。パート A 又はパート B で 5 週間の二重盲検投与期間を完了した被験者は、長期非盲検安全性試験である A301 試験に移行できることとした。A301 試験に移行しなかった被験者は追跡調査のため Visit 9 に来院した。

適格被験者を、以下のいずれかの投与群に 1：1 の比でランダム化した。

- DRF 群：DRF 462 mg BID、経口投与（1 週間の漸増期間を含む）
- DMF 群：DMF 240 mg BID、経口投与（1 週間の漸増期間を含む）

5 週間の投与期間中、被験者は週 1 回の予定来院日に安全性、忍容性、及び臨床状態の評価を

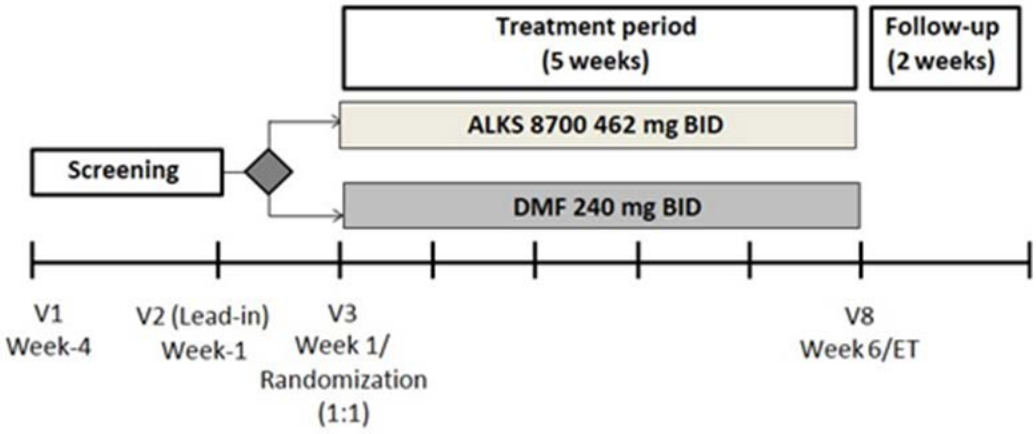
受けた。

一部の実施医療機関でパート A に組み入れられた 13 例から PK 検体を採取した。PK 評価結果の要約を 2.7.2.2.10.2 項に示す。

治験実施計画書に従って、パート A の完了後、パート A の消化管忍容性及び安全性データを非盲検下で解析した。A302 試験では過去の臨床試験で使用されたことのない 2 つの患者評価による消化管忍容性の指標を用いたため、指標の有用性を評価すること、DRF と DMF の消化管忍容性の差を最も高い感度で検出できる指標を選択して主要評価項目とすること、及びサンプルサイズを決定することを目的として、最初の 120 例がパート A にランダム化された後に、データを非盲検下で解析した。最初の 120 例をランダム化した後、パート B に被験者を組み入れ、合計 500 例の組入れを計画した。

試験デザインを図 2 及び表 4 に示す。

図 2　　試験デザイン（A302 試験、パート A 及びパート B）



Note: Participants completing the 5-week treatment period either continued into the safety study A301 or entered the safety follow-up period and returned at Visit 9.
Source: A302 試験 CSR、Figure 1

表 4　　試験の概要及び投与スケジュール（A302 試験、パート A 及びパート B）

Study ID (Dates of Conduct) [Country]	Study Design	Dosing Schedule	Number of Participants Randomised/ Exposed to Study Drug
A302 (15 March 2017 to 27 June 2019) [US, Poland, Germany]	Randomised, double-blind, multicentre study conducted in 2 parts (Part A and Part B)	DRF 462 mg BID Week 1 (titration): (4 capsules/day) Morning: 1 capsule of 231 mg, 1 capsule of placebo Evening: 1 capsule of 231 mg, 1 capsule of placebo Total daily dose: 462 mg Weeks 2 to 5: (4 capsules/day) Morning: 2 capsules of 231 mg Evening: 2 capsules of 231 mg Total daily dose: 924 mg	254/253
		DMF 240 mg BID Week 1 (titration): (4 capsules/day) Morning: 1 capsule of 120 mg, 1 capsule of placebo Evening: 1 capsule of 120 mg, 1 capsule of placebo Total daily dose: 240 mg Weeks 2 to 5: (4 capsules/day) Morning: 1 capsule of 240 mg, 1 capsule of placebo Evening: 1 capsule of 240 mg, 1 capsule of placebo Total daily dose: 480 mg	252/251

1.2.3.2　　消化管忍容性評価項目

消化管忍容性の主要評価項目は、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（表 2）。

消化管忍容性の副次評価項目を以下に示す。

- 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
- 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

上であった日数の比

- 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 3 以上であった日数の比
- 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
- 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 以上であった日数の比
- 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 3 以上であった日数の比
- パート A 及びパート B（併合）の最重度 IGISIS 症状程度スコア（5 週間の投与期間で週ごとに評価）

探索的評価項目は、A302 試験治験総括報告書（A302 試験 CSR、9.5.4 項）に示す。主に A301 試験に移行する被験者の治験薬投与前のベースライン値を得ることを目的として、EDSS、TEU M2.5-FW、SF-12、及び EQ-5D-5L を評価項目に含めた。5 週間の投与期間では、EDSS、TEU M2.5-FW、SF-12、及び EQ-5D-5L スコアに臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められないと考えられた。

1.2.3.3 統計手法

治験薬初回投与の直前の実測値をベースライン値とした。

有効性及び消化管忍容性の解析には FAS を用いた。FAS には、組み入れられた被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン後の消化管忍容性評価（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。

人口統計学的特性及びベースライン特性（性別、年齢、人種、民族、地域［米国及び米国以外］、体重、体格指数［BMI］など）は、安全性解析対象集団を用いて全体及び投与群別で要約した。

(1) 臨床評価項目の解析

1) 消化管忍容性

消化管忍容性の評価には IGISIS 及び GGISIS を用いた。IGISIS 及び GGISIS はニコチン酸を投与された患者を対象として潮紅を評価するためにバリデートされた指標［Paolini et al. 2008］を改変した、患者報告に基づく指標であり、DRF 及び DMF を投与された RRMS 成人患者を対象として消化管忍容性を評価するために A302 試験で初めて用いられた［Fox et al. 2016; Naismith et al. 2020］。

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。

a) 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

いずれかの IGISIS 症状程度スコアが 2 以上となった日数（イベントが発生した日数）を患者日誌からカウントした。投与日数は、各被験者での投与期間中の治験薬投与開始日から最終投与日までの日数とした。イベントが発生した日数を負の二項回帰モデルにより解析した。モデルには投与群を因子として含め、パート（パート B のみの解析では含めない）、地域（米国及び米国以外）、年齢、及び BMI で調整した。

臨床試験を検討した際、マーケットリサーチに参加した神経学及び消化器専門アドバイザー、並びに神経科医から、IGISIS 症状程度スコアが 2 以上であった日数の DMF 群に対する DRF 群の減少率が 35%で臨床的に意義があるとアドバイスされた。A302 試験では、いずれかの IGISIS 症状程度スコアが 2 以上であった日数の平均値を DMF 群で 3.5 日、DRF 群で 2.0 日と仮定し、すなわち、DMF 群に対する DRF 群の減少率が 42%以上であることを 80%以上の検出力で検出できるようにサンプルサイズを設計した。

b) 最重度 IGISIS 症状程度スコア（5 週間の投与期間で週ごとに評価）

最重度 IGISIS 症状程度スコアを、各被験者が所定の期間に患者日誌に記入したすべての IGISIS 症状程度スコアのうち、消化管症状にかかわらず最重度（最も高い）であった IGISIS 症状程度スコアと定義した。5 週間の投与期間で週ごとに最重度 IGISIS 症状程度スコアを投与群別に要約し、共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。モデルには投与群を因子として含め、パート、地域（米国及び米国以外）、年齢、及び BMI で調整した。

c) 最重度 IGISIS 支障レベル

最重度 IGISIS 支障レベルを、各被験者が投与期間中に患者日誌に記入したすべての IGISIS データのうち、各消化管症状の最重度支障レベル（全くない、わずかにある、ややある、かなりある、非常にある）と定義した。5 つの消化管症状（悪心、嘔吐、上腹部痛、下腹部痛、下痢）それぞれで投与群別に要約した。

d) IGISIS 評価項目の感度分析

被験者が患者日誌を記入する前に治験薬を服用し、推奨された報告時間内（服用後 2～9 時間）に患者日誌を記入した場合を、評価可能な患者日誌と定義した。IGISIS の主要評価項目及び副次評価項目について、評価可能及び評価不可能な患者日誌別に要約統計量を算出した。イベントが発生した日数を、評価可能及び評価不可能な患者日誌で調整して解析した。

消化管忍容性の評価には、過去 24 時間の消化管症状の全般的な程度、煩わしさ、及び機能的影響を評価する全般的指標である GGISIS も用いた。

e) 投与日数に対する GGISIS 症状程度スコアが 2 以上であった日数の比

GGISIS 症状程度スコアが 2 以上であった日数（イベントが発生した日数）を患者日誌からカウ

ントした。投与日数は、各被験者での投与期間中の治験薬投与開始日の翌日から最終投与日までの日数とした。イベントが発生した日数を負の二項回帰モデルにより解析した。モデルには投与群を因子として含め、パート（パート B のみの解析では含めない）、地域（米国及び米国以外）、年齢、及び BMI で調整した。

f) 最重度 GGISIS 煩わしさスコア及び最重度支障レベル

各被験者が投与期間中に患者日誌に記入したすべての GGISIS データのうち、最重度 GGISIS 煩わしさスコア及び最重度支障レベル（全くない、わずかにある、ややある、かなりある、非常にある）を投与群別に要約した。

2) 障害進行

ベースライン時及び Week 6 の EDSS スコア及び TEU M2.5-FW スコアを投与群別に要約した。

試験期間中に認められた治験実施計画書の定義に基づく再発に関しては、被験者ごとの再発数を連続変数及びカテゴリー変数（0 回、1 回、2 回、3 回、4 回以上）を用いて投与群別に要約した。群間差の統計学的推測は行わなかった。

(2) MRI 評価項目の解析

ベースラインの MRI パラメータ（Gd 造影病巣数、Gd 造影病巣数カテゴリー［0 個、1～4 個、5～8 個、9 個以上］、T2 高信号病巣の容積、NBV）を全体及び投与群別で要約した。

(3) 解析計画の変更

主要評価項目、パート B のサンプルサイズ、及び最終解析に使用されるデータセットは、パート A の中間解析後に変更された。変更内容及び変更理由を以下に要約する。変更の順序及び根拠の詳細を A302 試験 CSR、Section 9.8 に示す。また、潜在的な第一種の過誤の増加、非盲検化、及び非盲検下での中間解析による推定時のバイアスに関する説明を M5.3.5.3.1 に示す。

解析計画の変更内容

A302 試験は 2 つのパートから構成された適応型試験デザインを使用しており、パート A のデータに基づきパート B（消化管忍容性評価項目及びサンプルサイズ等）の修正が可能であった。当初の治験実施計画書（2016 年 2 月 8 日付）では、主要評価項目は「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 3 以上であった日数の比」であった。サンプルサイズは、この主要評価項目（いずれかの IGISIS 症状程度スコアが 3 以上であった日数の平均値）に基づき算出されていた。

パート A の完了後、計画どおりパート A の消化管忍容性及び安全性データを非盲検下で解析した。パート A のデータ解析中もパート B は進行中であった。パート A のデータ解析後、以下が変更され、治験実施計画書 Amendment 2.0（2018 年 9 月 20 日付）及び SAP 最終版（2019 年 2 月 20 日付）に含まれた。

- 主要評価項目が「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」に変更された。

- パート B のサンプルサイズが 300 例から 380 例（試験全体のサンプルサイズが 420 例から 500 例）に変更された。
- 主要評価項目の解析対象がパート A 及びパート B（併合）の消化管忍容性データに変更された。当初の治験実施計画書では、解析対象はパート B のみであった。

変更理由

主要評価項目及びサンプルサイズが変更可能であることは、当初の治験実施計画書で事前に規定された。主要評価項目、副次評価項目、及びこれらに関連するサンプルサイズが 2 つの探索的な消化管忍容性スケール（IGISIS 及び GGISIS）に基づくため、このような適応型アプローチとした。消化管症状関連事象は MS の管理で典型的に評価される項目ではなく、評価するためのバリデートされた指標は存在しなかった。IGISIS 及び GGISIS を用いて統計学的仮定が示された前例がなかったため、感度の高い主要評価項目を選択し、統計学的仮定を示すことが可能となるよう適応型デザインを採用した。

2 つの投与群間の差をより高い感度と検出力で検出するために、以下の理由で解析計画が変更された。

- 評価項目の選択の根拠となったパート A の主要な所見は、2 つの投与群間の差を検出するにあたって GGISIS と比較して IGISIS がより高感度であると考えられたことと、症状程度スコアのカットオフ値を 3 としたときと比較して 2 としたときに感度が高かったことである。
- パート A の解析結果によって変更された主要評価項目に基づき、いずれかの IGISIS 症状程度スコアが 2 以上であった日数の平均値に関する検出力を考慮して、サンプルサイズを設定した。すなわち、日数の平均値の仮定を、DMF 群 4.5 日及び DRF 群 2.5 日（DMF 群に対する DRF 群の減少率が 45%）から、DMF 群 3.5 日及び DRF 群 2.0 日（DMF 群に対する DRF 群の減少率が 42%）に変更してサンプルサイズを算出した。また、主要評価項目及び副次評価項目で、パート A 及びパート B（併合）の消化管忍容性データを解析対象とした。パート A 及びパート B（併合）のデータを解析対象とすることで、十分な検出力で DRF 群と DMF 群の消化管忍容性を比較することが可能となった。主要評価項目及び主な副次評価項目に対してパート B のデータのみを解析対象とした解析も別途実施することとした。パート B のデータのみを解析対象とした有効性の所見は、試験全体の結果と一貫していた。

A302 試験の SAP を A302 試験 CSR、Appendix 16.1.9 に添付する。

1.2.4 第 III 相臨床試験：272MS303 試験（アジア太平洋地域［日本を含む］の被験者）

1.2.4.1 試験の概要

272MS303 試験は第 III 相多施設共同非盲検単群試験であり、RMS のアジア人被験者を対象として DRF を投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価した。有効性として、臨床評価項目及び MRI 評価項目を探索的に評価した。272MS303 試験は 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 から継続した被験者を対象として長期安全性を評価した。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）が含まれた。

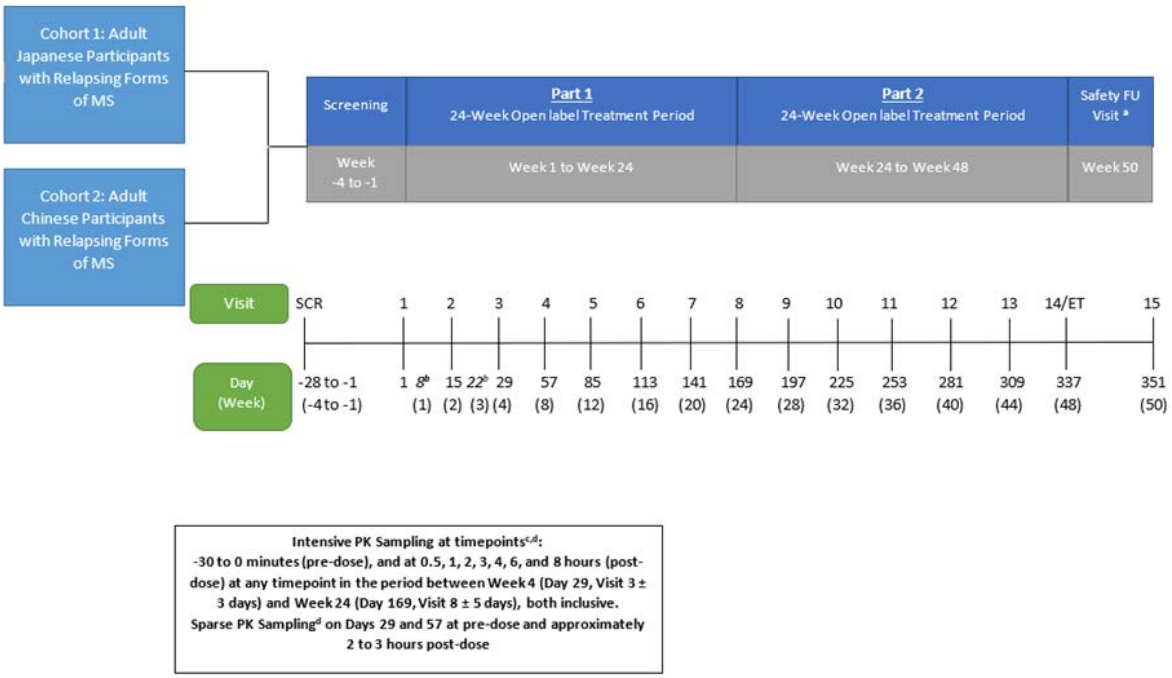
試験への参加に同意し、スクリーニングで適格性が確認されたすべての被験者に対して、ベースライン来院時（Day 1）に非盲検下で治験薬の投与を開始した。Day 1～7 に DRF 231 mg を BID 投与し、Day 8 以降は DRF 462 mg を BID 投与した。Day 8 以降は忍容性に応じた減量が許容された。

Week 4 までは 2 週間ごと、その後は Week 48（Visit 14）の投与期間終了時まで 4 週間ごとに安全性を評価した。2 週間後の Week 50（Visit 15）に安全性を追跡調査した。安全性評価結果の要約を 2.7.4.2 項に示す。

治験実施計画書に規定した時点で血液検体を採取した。PK 評価結果の要約を 2.7.2.2 項に示す。

試験デザインを図 3 及び表 5 に示す。

図 3　　試験デザイン（272MS303 試験）



FU: Follow-up; MS: multiple sclerosis; SCR: Screening
[a] Lymphocyte monitoring FU visits (maximum 3 visits within 6 months) could have been required after this visit.
[b] Telephone contact at Day 8 (Week 1) and Day 22 (Week 3) for safety and tolerability assessments.
[c] Chinese participants did not undergo intensive PK sampling.
[d] In the event that a participant was enrolled in both the sparse and intensive PK cohorts and intensive PK sampling was completed on Day 29 or Day 57 for a participant, sparse PK sampling was not required for those days. However, if it was determined that intensive PK was not feasible by Day 57, sparse PK sampling was completed according to protocol, and intensive PK was completed at later visits.
Source: 272MS303 試験 CSR、Figure 1

表 5　　試験の概要（272MS303 試験）

Study ID (Dates of Conduct) [Country]	Study Design	Dosing Schedule	Number of Participants Enrolled/ Exposed to Study Drug
272MS303 ([redacted] 2021 to 11 September 2024) [China, Japan]	Open-label, multicentre study conducted in 2 parts (Part 1 and Part 2)	Day 1 through Day 7: DRF 231 mg twice daily with a gap of at least 6 hours between the doses Total daily dose: 462 mg From Day 8 onwards: DRF 462 mg twice daily with a gap of at least 6 hours between the doses Total daily dose: 924 mg with allowable dose reduction for tolerability	136/102

1.2.4.2　　有効性評価項目

272MS303 試験は DRF の安全性、忍容性、及び PK を評価することを目的とした単群の非盲検試験であったことから、有効性評価項目はすべて探索的に評価された。有効性評価項目には臨床評価項目及び脳 MRI 評価項目が含まれた（表 2）。すべての有効性評価項目の解析に FAS を用いた。FAS には、DRF を 1 回以上投与され、ベースライン後に有効性評価を 1 回以上実施されたすべての被験者を含めた。

(1)　臨床評価項目

- Week 24 の ARR（パート 1）
- Week 24 までの EDSS スコアのベースラインからの変化量（パート 1）
- Week 48 の ARR（パート 2）
- Week 48 までの EDSS スコアのベースライン（Visit 1）からの変化量（パート 2）

(2)　MRI 評価項目

272MS303 試験では Week 24 及び 48 に Gd 造影下及び非造影下で脳 MRI 検査を実施し、以下の MRI パラメータを評価した。

- Gd 造影病巣数及びベースラインからの変化量
- 新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数
- 新規非造影 T1 低信号病巣数

1.2.4.3　　統計手法

すべてのパラメータに対して要約統計量（連続変数については例数、平均値、SD、中央値、最小値、及び最大値、カテゴリー変数については各カテゴリーの例数及び割合）を算出した。解析

には実測値を用いた。被験者ごとのデータを一覧表に示した。欠測値は補完しなかった。

(1) 臨床評価項目の解析

1) 再発

MS の再発に関連する解析には、治験実施計画書の定義に基づく再発のみを含めた。治験実施計画書の定義に基づく再発を、発熱又は感染を伴わず、24 時間以上持続し、以下のいずれかを伴う神経学的症状の新規発症又は再発と定義した。

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

数ヵ月間で徐々に進行する新規発症又は再発した神経学的症状は、急性再発ではなく障害進行とみなした。治験実施計画書の定義に基づく再発の発現から 30 日未満で生じた新規発症又は再発した神経学的症状は、同一の再発の一部とみなした。

2) 再発率

ベースラインから Week 24 及び 48 までの治験実施計画書の定義に基づく再発被験者数及び被験者ごとの ARR の要約統計量を算出した。ベースラインから Week 24 及び 48 までに 1 回以上の再発が認められた被験者の割合を Clopper-Pearson の 95%信頼区間（CI）とともにコホート別に示した。ARR の解析には負の二項回帰モデルを用いた。

3) EDSS スコア及び障害進行

EDSS スコアの実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を、来院ごとにコホート別に算出した。

Week 24 及び 48 までに治験実施計画書の定義に基づく障害進行（EDSS 評価に基づく）が認められた被験者の割合を、Clopper-Pearson の 95% CI とともにコホート別に示した。以下のいずれかの場合を治験実施計画書の定義に基づく障害進行とした。

- ベースラインの EDSS スコアが 1.0 以上で、ベースラインから 1.0 以上の EDSS スコアの増加が 12 週間持続
- ベースラインの EDSS スコアが 0 で、ベースラインから 1.5 以上の EDSS スコアの増加が 12 週間持続

(2) MRI 評価項目の解析

MRI 検査結果を用いて、Gd 造影病巣の総数、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数、新規 T1 低信号病巣数の要約統計量を算出した。解析には負の二項回帰モデルを用いた。

272MS303 試験の SAP を 272MS303 試験 CSR、Appendix 16.1.9 に添付する。

1.3 DMF 臨床開発プログラム

DMF の臨床開発プログラムは RRMS の治療法の開発を目的として規制当局のガイドライン及び助言に従って計画され、DMF 240 mg を BID で投与したときの有効性及び安全性に関するエビデンスが得られている。

DMF の初回申請に含まれた以下の臨床試験 5 試験を、DRF の用法・用量、有効性、及び安全性を裏付ける試験として本申請資料に含めた。

- C-1900 試験：外国人被験者を対象とした第 II 相プラセボ対照用量設定試験
- 109MS301 試験：外国人被験者を対象とした 2 年間の第 III 相プラセボ対照試験
- 109MS302 試験：外国人被験者を対象とした 2 年間の第 III 相プラセボ対照実薬対照試験
- 109MS303 試験：外国人被験者を対象とした第 III 相継続投与試験
- 109MS305 試験：アジア太平洋地域及び他の国々（日本を含む）の被験者を対象とした第 III 相プラセボ対照試験

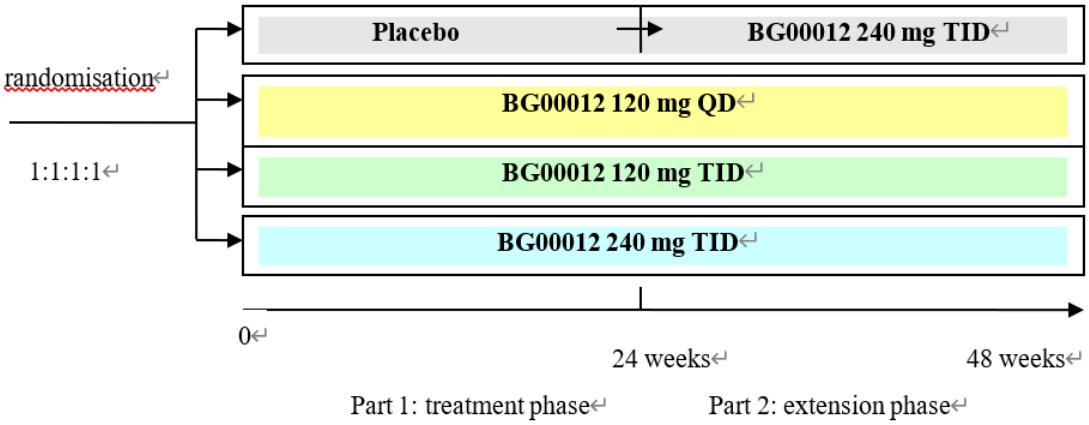
109MS301 試験及び 109MS302 試験の有効性については、試験別データとともに併合解析データも示す。第 III 相試験の有効性評価項目を表 6 及び表 7 に示す。

1.3.1 第 II 相臨床試験：C-1900 試験（外国人被験者）

C-1900 試験は、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 1 日 3 回（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。

C-1900 試験は 2 つのパート（パート 1 及びパート 2）から構成された（図 4）。パート 1 は 24 週間の二重盲検プラセボ対照投与期間であり、安全性及び有効性を評価した。その後のパート 2 は 24 週間の用量盲検継続投与期間であり、安全性を評価した。パート 1 では、被験者を DMF の 3 用量（120 mg 1 日 1 回［QD］、120 mg TID、240 mg TID）又はプラセボのいずれかに 1：1：1：1 の比でランダム化し、24 週間投与した。パート 2 では、パート 1 でプラセボを投与された被験者に対しては DMF 240 mg TID 投与に切り替え、パート 1 で DMF を投与された被験者に対してはパート 1 と同一の用量で DMF を継続投与した。パート 1 の主要評価項目は Week 12、16、20、及び 24 の新規 Gd 造影病巣の総数（4 回の MRI 検査で認められた新規 Gd 造影病巣数の合計）であり、副次評価項目はベースラインから Week 24 までの新規 Gd 造影病巣の総数、ベースラインから Week 24 までの新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数であった。試験期間中のいずれかの時点で治験薬投与を早期に中止した被験者、又はパート 1 を完了したがパート 2（安全性を評価する継続投与期）に移行しなかった被験者は、治験薬最終投与から約 4 週間後に追跡調査のため来院した。

図 4　　試験デザイン（C-1900 試験）



1.3.2　第 III 相臨床試験：109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験（外国人被験者）、並びに 109MS305 試験（アジア太平洋地域及び他の国々［日本を含む］の被験者）

1.3.2.1　試験の概要

(1)　109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験

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もなる。109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験の有効性評価のデザインを図 5、図 6、及び図 7 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、8 年間以上追跡された。

109MS301 試験及び 109MS302 試験で、DMF 240 mg の BID 投与及び TID 投与の用量-反応関係を、両試験の投与 2 年時のデータを用いた併合解析の主要評価項目及び副次評価項目の結果を用いて評価した。主な有効性の併合解析結果から、高用量である TID 投与で、低用量である BID 投与と比較して追加のベネフィットは得られないことが示された。いずれの用量でも、安全性プロファイルは同様であった。継続的な長期投与を必要とする慢性疾患で特に重要である、有効かつ安全な最小用量で治療するという原則に基づき、DMF 240 mg BID 投与を推奨用量とした。

109MS301 試験は、第 III 相多施設共同ランダム化二重盲検評価者盲検プラセボ対照用量比較試験であり、RRMS 患者を対象として 2 用量の DMF の有効性及び安全性を評価することを目的とした。計画被験者数は約 1010 例であった。被験者を DMF の 2 用量（240 mg BID、240 mg TID）又はプラセボのいずれかに 1 :1 :1 の比でランダム化した。盲検下での治験薬投与期間は 96 週間であり、投与期間中、被験者は 4 週ごとに来院した。109MS301 試験を完了した被験者は、継続投与試験である 109MS303 試験に参加して投与を継続できることとした。109MS303 試験に参加しなかった被験者は、Week 100 に追跡調査のため来院した。

109MS301 試験の有効性の主要評価項目は、投与 2 年時の再発被験者の割合であった。副次評

価項目は、投与 2 年時の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数、Gd 造影病巣数、ARR、及び EDSS 評価に基づく障害進行であった。

109MS302 試験は、第 III 相多施設共同ランダム化二重盲検評価者盲検プラセボ対照実薬対照用量比較試験であり、RRMS 患者を対象として 2 用量の DMF の有効性及び安全性を評価することを目的とした。計画被験者数は約 1230 例であった。被験者を、DMF の 2 用量（240 mg BID、240 mg TID）、プラセボ（DMF に対応）、又はグラチラマー酢酸塩（GA）20 mg QD 皮下投与のいずれかに 1 : 1 : 1 : 1 の比でランダム化した。GA は RRMS に対する第一選択薬として広く処方されていることから、DMF のプラセボに対する相対的ベネフィット-リスクプロファイルを評価するための対照薬として選択された。治験薬投与期間は 96 週間であり、投与期間中、被験者は 4 週ごとに来院した。109MS302 試験を完了した被験者は、継続投与試験である 109MS303 試験に参加して投与を継続できることとした。109MS303 試験に参加しなかった被験者は、Week 100 に追跡調査のため来院した。

109MS302 試験の有効性の主要評価項目は、投与 2 年時の ARR（プラセボとの比較）であった。副次評価項目は、投与 2 年時の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、再発被験者の割合、及び EDSS 評価に基づく障害進行であった。MRI 検査は、必要な MRI 装置が利用可能な一部の実施医療機関で組み入れられた被験者（MRI コホート）に対して実施した。

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（MRI コホート）。両試験で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。いずれの試験でも、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。

109MS303 試験は、第 III 相多施設共同ランダム化用量盲検評価者盲検並行群間用量比較継続投与試験であり、RRMS 患者を対象として 2 用量の DMF（240 mg BID 及び 240 mg TID）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。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、8 年間以上追跡された。

最初の段階では 109MS303 試験は二重盲検下で実施され、被験者を以下のいずれかの投与にランダム化した。

- DMF 240 mg BID（DMF 120 mg カプセルを 2 カプセル BID 投与及びプラセボを 2 カプセル QD 投与）
- DMF 240 mg TID（DMF 120 mg カプセルを 2 カプセル TID 投与）

109MS301 試験又は 109MS302 試験で DMF にランダム化された被験者に対しては、109MS303 試験でも同一の用量で DMF を継続投与した。

109MS301 試験又は 109MS302 試験でプラセボ又は GA（109MS302 試験のみ）にランダム化された被験者は、109MS303 試験で DMF の 2 用量（240 mg BID、240 mg TID）のいずれかに 1：1 の比でランダム化された。

109MS301 試験又は 109MS302 試験で既承認の代替 MS 治療薬に切り替えた被験者は、

109MS301 試験又は 109MS302 試験でランダム化された治験薬に基づき、109MS303 試験で上記と同様にランダム化された。なお、先行試験であった 109MS301 試験又は 109MS302 試験における 2 年間の投与期間に加えて、4 回の治験実施計画書改訂を経て、109MS303 試験の投与期間が 8 年以上 12 年以下に変更された。有効性については、本試験又は 302 試験及び 303 試験の計 10 年間の成績であることから、投与期間は最長 10 年間とした。安全性については、本剤群から本剤群に移行した一部の症例では、最長で合計 12 年間投与されていたことから、投与期間は最長で 12 年間とした。

治験実施計画書 Version 3（2014 年 3 月 17 日付）以降、すべての被験者が非盲検下での BID 投与に切り替えた。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 8 年間以上追跡された。最長 12 年間の DMF 240 mg BID 投与データが得られた。

有効性評価項目は、ARR、再発被験者の割合、EDSS 評価に基づく障害進行、及び MRI コホートを対象とした MRI パラメータに基づく疾患活動性とした。

また、109MS301 試験及び 109MS302 試験のそれぞれの結果とともに、両試験の併合解析の結果も示す。

図 5　　試験デザイン（109MS301 試験）

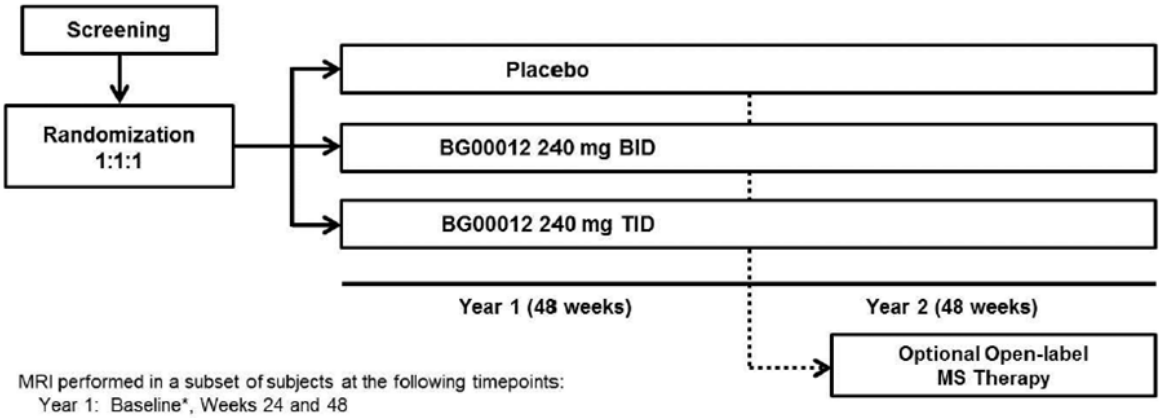
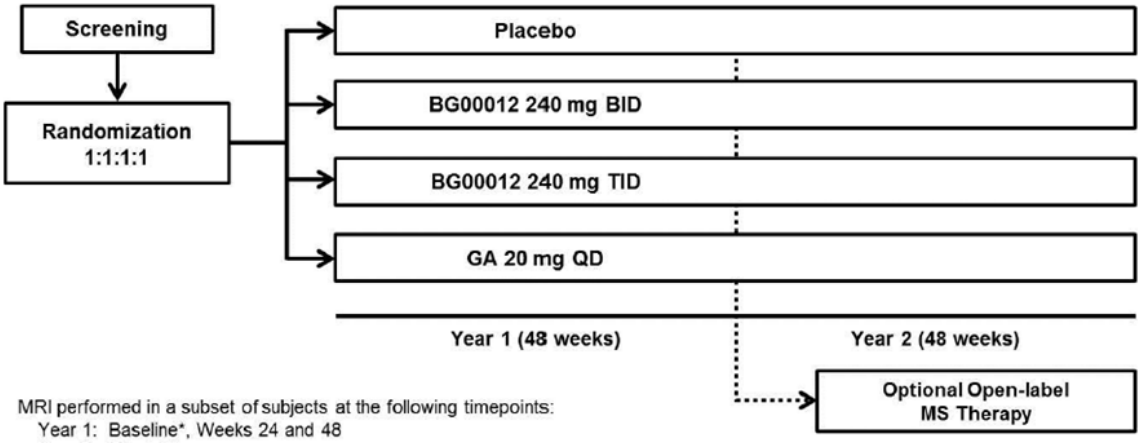


図 6　　試験デザイン（109MS302 試験）

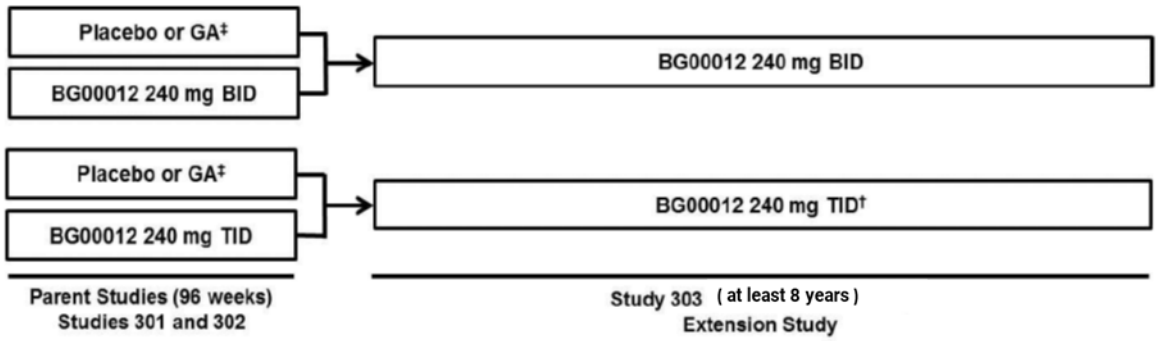


MRI performed in a subset of subjects at the following timepoints:
Year 1: Baseline*, Weeks 24 and 48
Year 2: Week 96

* obtained between Screening and Baseline visits provided all other screening criteria were checked for subject eligibility. MRIs were not to be performed within 30 days of a course of steroids.

BID = twice daily; GA = glatiramer acetate; MS = multiple sclerosis; QD = daily; TID = three times daily.

図 7　　試験デザイン（109MS303 試験）



MRI performed in a subset of subjects* at the following timepoints:
Baseline, Weeks 48, 96, 144, 192, 240, 288, 336, 384, 432, 480, 528, and 576

‡ Subjects from the Placebo group in Study 301 and from the Placebo or GA groups in Study 302 were randomized 1:1 to the BG00012 240 mg BID or TID groups in Study 303.
* Only in subjects who had MRI scans as part of Studies 301 and 302.
† BG00012 240 mg TID dose was changed to 240 mg BID in 2013 after FDA approval.
A Premature Study Withdrawal Visit was performed within 4 weeks of the subjects last study treatment dose. MRIs were not to be performed within 30 days of a course of steroids.

BID = twice daily; FDA = Food and Drug Administration; GA = glatiramer acetate; MRI = magnetic resonance imaging; TID = three times daily.

(2)　109MS305 試験

109MS305 試験は第 III 相多施設共同ランダム化試験であり、アジア太平洋地域及び他の国々の RRMS 患者を対象として 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投与期間（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（図 8）。パート 1 では 202 例

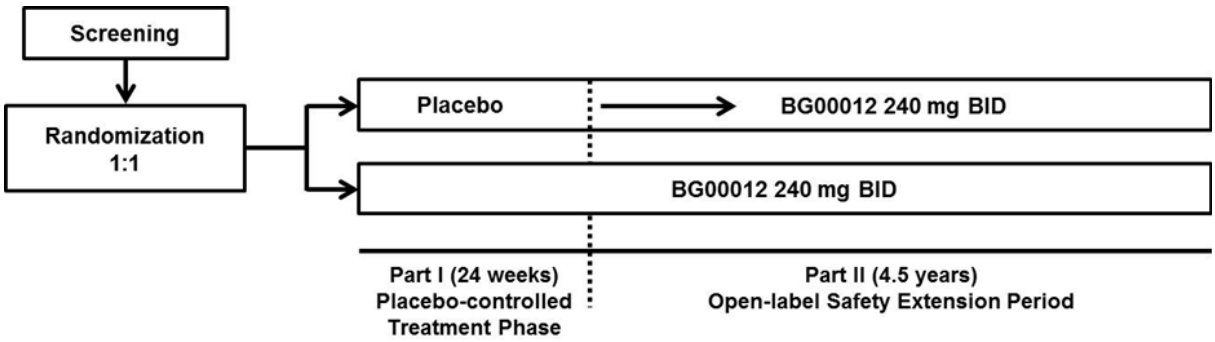
の RRMS 患者を組み入れる計画とした。

適格被験者を国で層別して DMF 240 mg BID 投与又はプラセボ投与のいずれかに 1 :1 の比でランダム化した。パート 1 の盲検下での投与期間は 24 週間であった。パート 2 に移行した被験者は Week 24 の来院後、非盲検下で DMF の投与を継続した。パート 2 に移行しなかった被験者は 12 週間の安全性追跡調査期間に移行した。

パート 2 では、最初の 1 週間に DMF 120 mg を BID 投与し、Day 8 以降は DMF 240 mg を BID 投与した。パート 2 の開始時点から最長 4.5 年間投与を継続した。

109MS305 試験の有効性の主要評価項目は、新規 Gd 造影病巣の総数（Week 12、16、20、及び 24 の 4 回の MRI 検査で認められた新規 Gd 造影病巣数の合計）であり、パート 1 で評価した。副次評価項目は、ベースラインから Week 24 までの新規 Gd 造影病巣の総数及び Week 24 の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数であり、パート 1 で評価した。パート 2 の主要目的は DMF の長期安全性プロファイルを評価することであり、DMF の長期有効性の評価は補足的な目的であった。

図 8　　試験デザイン（109MS305 試験）



MRI performed at the following timepoints:
Part I: Baseline, Weeks 4, 8, 12, 16, 20, and 24
Part II: Baseline (Week 24 of Part I), Weeks 48, 96, 144, 192, and 240 (End of Treatment)

All subjects who were not enrolling in Part II, including those subjects in Part I who prematurely withdrew from the study or completed Part I per protocol, were to have Safety Follow-Up Visits at 4, 8, and 12 weeks after stopping study treatment (+/– 5 days).

BID = twice daily.

1.3.2.2　　有効性評価項目

急性の再発及び蓄積された神経脱落症状はいずれも時間経過に伴い障害の増悪につながり、MS 患者の生活の質（QoL）を著しく低下させる。109MS301 試験、109MS302 試験、及び両試験の併合解析の評価項目（表 6）、並びに 109MS305 試験の評価項目（表 7）は、MS の疾患活動性を評価するために一般的に使用される臨床評価項目及び MRI 評価項目である。

表 6　　有効性の主要評価項目、副次評価項目、及び主な三次評価項目（109MS301 試験、109MS302 試験、及び両試験の併合解析）

Efficacy Endpoints (measured at or over 2 years comparing BG00012 to placebo)	Study 109MS301	Study 109MS302
Primary endpoint	Proportion of participants relapsed	ARR
Secondary endpoints (listed in descending rank order)	Number of new or newly enlarging T2 hyperintense lesions	Number of new or newly enlarging T2 hyperintense lesions
	Number of GdE lesions	Number of new T1 hypointense lesions
	ARR	Proportion of participants relapsed
	Disability progression measured by EDSS	Disability progression measured by EDSS
Tertiary endpoints	Number of new T1 hypointense lesions	Number of GdE lesions
	MSFC	MSFC
	EQ-5D and VAS	EQ-5D and VAS
	SF-36	SF-36
	Brain atrophy	Brain atrophy
	Whole-brain MTR	Whole-brain MTR

表 7　　有効性の主要評価項目、副次評価項目、及び主な三次評価項目（109MS305 試験）

Efficacy Endpoints	Part I (comparing DMF to placebo)	Part II
Primary endpoint	Cumulative number of new GdE lesions from the 4 scans at Weeks 12, 16, 20 and 24	-
Secondary endpoints	Cumulative number of new GdE lesions from Baseline to Week 24	-
	Number of new or newly enlarging T2 hyperintense lesions at Week 24	-
Tertiary endpoints	Number of new T1 hypointense lesions at Week 24	Protocol-defined relapses and ARR
	Number of GdE lesions at Week 24	Disability progression measured by EDSS
	ARR	Conversion of GdE lesions to T1 lesions at 1 year
	Proportion of participants relapsed	Number of GdE lesions
	EDSS scores at Weeks 12 and 24	Number of new or newly enlarging T2 hyperintense lesions
	Number of relapses requiring IV steroid therapy	Number of new T1 hypointense lesions
	Number of MS-related hospitalizations at 24 weeks	EQ-5D and VAS
	EQ-5D and VAS	SF-36
	SF-36	MSIS-29 and WPAI
	MSIS-29 and WPAI	

(1)　臨床評価項目の解析

1)　再発

治験実施計画書の定義に基づく再発を、発熱又は感染を伴わず、24 時間以上持続し、診察での新たな他覚的神経学的所見を伴う神経学的症状の新規発症又は再発と定義した。この定義は、MS の診断基準である McDonald の診断基準改訂版での定義と同様である。数ヵ月間にわたって徐々に進行する新規発症又は再発した神経学的症状は、急性再発ではなく障害進行とみなした。治験実施計画書の定義に基づく再発の発現から 30 日未満で生じた新規発症又は再発した神経学的症状は、同一の再発の一部とみなした。

109MS301 試験及び 109MS302 試験では、データの完全性を保証するために、治験実施計画書の定義に基づく再発を判断するための同一の手順を治験実施計画書に明記した。バイアスのない

一貫した評価とするために、すべての治験実施計画書の定義に基づく再発を独立神経評価委員会（INEC）が評価し、再発の有無を最終的に確定した。109MS305 試験では、Week 24 の ARR 及び再発被験者の割合は三次評価項目であったため、INEC による評価は実施しなかった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験では、有効性の主要評価項目として、再発に対する DMF の有効性を 2 年間の試験期間にわたって評価した。2 種類の評価項目（ARR 及び再発被験者の割合）を用いて再発を評価した。ARR は 109MS302 試験の主要評価項目であり、MS の検証的臨床試験でよく用いられる再発の指標である。再発被験者の割合は 109MS301 試験の主要評価項目であり、欧州及び米国での規制当局との相談時に適切かつ臨床的に意味のある評価項目であることが確認された。Biogen が実施した解析に関する公表文献で再発被験者の割合が ARR と強く相関することが示されており［O'Neill et al. 2007］、この評価項目の臨床的意味が裏付けられている。109MS305 試験では、ARR 及び再発被験者の割合は三次評価項目であった。

2) EDSS スコア

障害の程度を評価するために EDSS を用いた。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の治験実施計画書で、以下のいずれかの場合を障害進行と定義した。

- ベースラインの EDSS スコアが 1.0 以上で、ベースラインから 1.0 以上の EDSS スコアの増加が 12 週間持続
- ベースラインの EDSS スコアが 0 で、ベースラインから 1.5 以上の EDSS スコアの増加が 12 週間持続

109MS301 試験及び 109MS302 試験では、EDSS をスクリーニング時、ベースライン時、その後は 12 週ごとの定期来院時に評価し、再発を評価するための規定外来院時にも評価した。109MS301 試験及び 109MS302 試験のデータ、並びに 109MS303 試験の Week 12 のデータ（109MS301 試験又は 109MS302 試験の Week 96 に暫定的な障害進行が認められた被験者のみ）を用いて障害進行を解析した。

109MS301 試験及び 109MS302 試験では、INEC で確定された再発が発現していた来院では障害進行は認められないと判断された。INEC で確定された再発の発現日から少なくとも 29 日間は再発が持続しているとみなした。障害進行の基準を満たし、かつ再発も認められた被験者は、次の来院で障害進行の最低限の基準を満たす必要があった。代替 MS 治療薬に切り替える場合、代替 MS 治療薬を開始する前に暫定的な障害進行が認められた被験者では、代替 MS 治療薬を開始した後の EDSS 評価に基づき障害進行を確認した。また、Week 96 に暫定的な障害進行が認められた被験者では、109MS303 試験の Week 12 に実施した最初の EDSS 評価に基づき障害進行を確認した。

109MS301 試験及び 109MS302 試験で、再発評価来院でない早期中止来院では、上記と同様に障害進行を確認した。

109MS305 試験では、パート 2 でのみ EDSS 評価に基づく障害進行を評価した。以下のいずれかの場合を障害進行と定義した。

- ベースラインの EDSS スコアが 1.0 以上で、ベースラインから 1.0 以上の EDSS スコアの増加が 24 週間持続
- ベースラインの EDSS スコアが 0 で、ベースラインから 1.5 以上の EDSS スコアの増加が 24 週間持続

3) Multiple Sclerosis Functional Composite（MSFC）

MSFC は EDSS の代替指標として開発され、EDSS では適切に表すことができない MS の臨床的障害プロファイルの側面を評価できる指標である［Fischer et al. 1999］。また、障害の変化に対する感度を改善することも目的として開発された。MSFC には、歩行、上肢機能、及び認知機能を評価する以下の 3 つのよく知られた客観的かつ定量的な連続尺度が含まれる。

- TEU M2.5-FW：25 フィート歩行に要する時間に基づく検査である。2 回の 25 フィート歩行の平均時間（秒）を算出して TEU M2.5-FW スコアとした。
- 9-hole peg test（9HPT）：被験者に、9 本のペグを 9 個の穴に可能な限り速く配置し、その後、休止せずに 9 本のペグを取り去り容器に戻すよう指示した。左右の手で 2 回実施し（利き手を先に実施）、合計 4 回の平均時間（秒）を算出して 9HPT スコアとした。
- 3-Second Paced Auditory Serial Addition Test（PASAT 3）：被験者に 2～3 秒ごとに 1 桁の数字を提示し、被験者は直前に提示された数字にその数字を加算した。正答数（数字のペア 60 組のうち正しく加算された組数）を PASAT 3 スコアとした。

109MS301 試験及び 109MS302 試験で、MSFC をベースライン時及びその後は 12 週間ごとに定期来院時に評価した。109MS305 試験では MSFC を評価しなかった。

(2) MRI 評価項目の解析

109MS301 試験及び 109MS302 試験で、スクリーニング時又はベースライン時、Week 24、48、及び 96 に、必要な MRI 装置が利用可能な一部の実施医療機関で脳 MRI 検査（Gd 造影下及び非造影下）を実施し、DMF の有効性を評価した。いずれの試験でも、被験者全体の約 40%～45%、必要な MRI 装置が利用可能な実施医療機関に組み入れられた被験者の 90%以上が MRI コホートへの参加を選択した。ステロイド療法後 30 日以内は MRI 検査を実施しないこととした。109MS301 試験及び 109MS302 試験では以下の MRI パラメータを評価した。

- 新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数
- Gd 造影病巣
- T1 低信号病巣
- 脳萎縮（正規化された脳萎縮の構造的な画像評価［SIENA］法を用いた PBVC に基づく）［Smith et al. 2002］

109MS305 試験では、パート 1 の Week 4、8、12、16、20、及び 24 並びにパート 2 の Week 48、96、144、192、及び 240 に脳 MRI 検査（Gd 造影下及び非造影下）を実施した。109MS305 試験では以下の MRI パラメータを評価した。

- Week 12、16、20、及び 24 の 4 回の MRI 検査で認められた新規 Gd 造影病巣の総数（パート 1 の主要評価項目）
- ベースラインから Week 24 までの新規 Gd 造影病巣の総数（パート 1 の副次評価項目）

- Gd 造影病巣数
- 新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数（パート 1 の副次評価項目）
- T1 低信号病巣数
- 投与 1 年時の T1 低信号病巣に転換した Gd 造影病巣（パート 2 のみ）

1.3.2.3 統計手法

(1) 109MS301 試験、109MS302 試験、及び両試験の併合解析

1) 解析対象集団

109MS301 試験、109MS302 試験、及び両試験の併合解析で、臨床評価項目は intent-to-treat（ITT）の原則に基づいて解析した。ITT 解析対象集団には、ランダム化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を含めた。ランダム化した投与別に解析した。

MRI 評価項目の解析には MRI コホートを用いた。MRI コホートには、ITT 解析対象集団のうち、必要な MRI 装置が利用可能な実施医療機関に組み入れられ、解析に使用可能な MRI 検査結果を有する被験者を含めた。

2) 評価項目及び多重性の調整

DMF とプラセボを比較評価した 109MS301 試験及び 109MS302 試験の主要評価項目、副次評価項目、及び三次評価項目を表 6 に示す。各試験の有効性の主要評価項目及び副次評価項目はすべて治験実施計画書に事前に規定され、併合解析でも有効性の主要評価項目及び副次評価項目として用いた。

109MS301 試験及び 109MS302 試験では、複数の評価項目及び用量を設定したことによる多重性を考慮し、第一種の過誤を調整するために閉検定手順を用いた。主要評価項目では、DMF 240 mg TID 群とプラセボ群を比較し、統計学的有意差が認められた場合（$p \leq 0.050$）、DMF 240 mg BID 群とプラセボ群を比較し、$p \leq 0.050$ であれば統計学的有意差ありとみなした。副次評価項目に順序を付け、各副次評価項目で、DMF 240 mg TID 群とプラセボ群を比較し、統計学的有意差が認められた場合（$p \leq 0.050$）、DMF 240 mg BID 群とプラセボ群を比較し、$p \leq 0.050$ であれば統計学的有意差ありとみなした。DMF 240 mg TID 群とプラセボ群との比較で統計学的有意差が認められなかった場合は、DMF 240 mg BID 群とプラセボ群との比較では p 値にかかわらず統計学的有意差なしとみなした。特定の評価項目でいずれかの用量群とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められなかった場合、その用量群のより低順位の評価項目ではプラセボ群との間に統計学的有意差なしとみなした。併合解析では、主な目的が仮説検定ではなく、より正確に DMF の治療効果を推定することであったため、多重性を調整しなかった。

併合解析

109MS301 試験及び 109MS302 試験のそれぞれの結果とともに、両試験の併合解析の結果も示す。併合解析により、プラセボと比較した DMF の治療効果をより正確に推定することができる。109MS301 試験及び 109MS302 試験の試験デザイン、割付け比、及び対象患者集団は類似していたため、両試験のデータは併合可能と考えられた。

C-1900 試験は、試験期間が 6 ヵ月と短く（109MS301 試験及び 109MS302 試験では 2 年）、独立した外部委員会による再発の評価が行われなかったため、併合解析に含めなかった。

109MS303 試験では、109MS301 試験又は 109MS302 試験に組み入れられた被験者の長期有効性データを得た。プラセボ対照群を設けなかったため、併合解析に含めなかった。

109MS305 試験も、独立した外部委員会による再発の評価が行われなかったため、併合解析に含めなかった。

3) 臨床評価項目及び MRI 評価項目の解析

統計モデルを用いて各有効性評価項目を解析した。各評価項目で仮定した分布及び統計モデルに含めた項を表 8 に示す。併合解析の統計手法の概要を以下に示す。各試験の統計手法の詳細は各試験の SAP（109MS301 試験 CSR、Appendix 16.1.9; 109MS302 試験 CSR、Appendix 16.1.9）に示す。

表 8　　統計手法の概要（109MS301 試験、109MS302 試験、及び両試験の併合解析）

Efficacy Endpoint	Analysis Method	Terms in the Statistical Model[1]
Clinical Measures		
ARR over 2 years	Negative binomial regression	Treatment, region, baseline age (< 40 vs. ≥ 40 years), baseline EDSS (≤ 2.0 vs. > 2.0), number of relapses in the year prior to study entry
Proportion of participants relapsed over 2 years	Cox proportional hazards	Treatment, region, baseline age (< 40 vs ≥ 40 years), baseline EDSS (≤ 2.0 vs. > 2.0), number of relapses in the year prior to study entry
Disability progression measured by EDSS over 2 years	Cox proportional hazards	Treatment, region, baseline EDSS (as a continuous variable), baseline age (< 40 years vs. ≥ 40 years)
MSFC: change from baseline to 2 years	ANCOVA on ranked data	Treatment, region, baseline MSFC
MRI Measures		
Number of new or newly enlarging T2 hyperintense lesions over 2 years	Negative binomial regression	Treatment, region, baseline T2 hyperintense volume
Number of GdE lesions at 2 years	Ordinal logistic regression	Treatment, region, baseline number of GdE lesions
Number of new T1 hypointense lesions over 2 years	Negative binomial regression	Treatment, region, baseline T1 hypointense volume
Brain atrophy: percentage change from Baseline to 2 years and from Week 24 to 2 years	ANCOVA on ranked data	Treatment, region, brain volume at the reference timepoint
MTR: percentage change from baseline to 2 years in whole brain	ANCOVA	Treatment, region, baseline MTR
Patient-Reported Outcomes		
SF-36: mean at, and change from baseline to 2 years	ANCOVA	Treatment, region, baseline score
VAS: mean at, and change from baseline to 2 years	ANCOVA	Treatment, region, baseline score
EQ-5D: mean at, and change from baseline to 2 years	ANCOVA	Treatment, region, baseline score

[1] The definition of each endpoint and the statistical methods used were identical for each study. For the integrated analyses, the same definition was used and the terms in the model are identical to those in the individual studies with the addition of study as a factor (with the exception of time to event analysis).

再発

2 年間の投与期間にわたって 2 種類の評価項目（ARR 及び再発被験者の割合）を評価した。各被験者の最終来院、代替 MS 治療薬への切替え時、又は試験中止時（代替 MS 治療薬に切り替えなかった場合）の最も早い時点までのすべてのデータを解析に含めた。

各投与群の ARR を以下の 3 種類の方法で推定した。

- 無調整の ARR :各投与群で再発総数を試験期間中の総観察人年（代替 MS 治療薬投与期間は除外）で除して算出した。
- 被験者ごとの ARR :各被験者の再発総数を試験期間中の総観察年数で除して算出した。各投与群で被験者ごとの ARR の平均値を算出した。
- 調整した ARR：効果に影響する可能性のある重要な因子と考えられる再発数を共変量として調整した一般化線形モデルを用いて算出した。

3 種類すべての推定値を示すが、統計学的推測には調整した ARR を用いた。ARR の過分散を説明するために、負の二項分布を用いた。試験期間中の観察年数の対数である「オフセット」パラメータをモデルに含めた。

2 年間の再発被験者の割合を、初回再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線に基づき、再発の累積確率として推定した（Kaplan-Meier 積極限推定量）。再発被験者の割合の推定に Kaplan-Meier 曲線を用いたため、Cox 比例ハザードモデルを用いて初回再発までの期間を投与群間で比較した。

主解析には 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。ARR に関しては以下の 2 種類の感度分析を実施した。

- INEC で確定された再発のみでなく、すべての治験実施計画書の定義に基づく再発を含めた解析。この解析は、MS の第 III 相臨床試験の大部分で用いられた再発に関する評価項目の解析と同様である。
- 代替 MS 治療薬に切り替えた後の再発も含めた解析。

再発被験者の割合に関してはロジスティック回帰を用いた感度分析を実施した。この感度分析では、再発状況が不明であった被験者を再発被験者又は非再発被験者のいずれかに分類した。INEC で確定された再発を発現することなく試験を早期中止した被験者のうち、治験薬投与終了時又は試験終了時の症例報告書（CRF）（治験薬投与中止又は試験中止の理由が有害事象であった場合の叙述及び有害事象の詳細を含む）で再発、MS による死亡、疾患の増悪、障害進行、有効性の欠如、又は代替 MS 治療薬への切替えが理由として報告された被験者を再発被験者とみなした。

障害進行

各試験で、2 年間にわたって評価した EDSS 評価に基づく障害進行を、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。12 及び 24 週間持続する障害進行を解析した。持続的障害進行が認められなかった被験者は打切りとした。Week 96 の EDSS 最終評価時に暫定的な障害進行が認められた被験者では、継続投与試験である 109MS303 試験の Week 12 のデータ（利用可能な場合）を用いて暫定的な障害進行を確認した。

ベースライン来院後、初回の臨床評価が予定された来院前に試験を中止した被験者は、ベースライン時に打切りとした。

各試験で、来院ごとに MSFC z スコアを算出した。3 つの各尺度の z スコアを平均して複合スコアとした（すなわち、結果は連続スケール上の単一の MSFC z スコアとして表される）。参照集団を用いて 3 つの各尺度の結果を標準化したため、スコアが+1 の場合、参照集団より 1 SD 良好であることを示す。各試験で、参照集団をベースラインの試験対象集団とした。

身体的限界による欠測の場合（MS との関連によらない）は、低い機能を示す値（TEU M2.5-FW は z スコア-13.7、9HPT は 777 秒、PASAT 3 はスコア 0）で欠測値を補完した。それ以外の欠測の場合は、欠測値を直前の実測値で補完した。

投与 2 年時の MSFC z スコアのベースラインからの変化量を、順位変換値に基づく ANCOVA を用いて解析した。

MRI 評価項目の解析

MRI 評価項目では、Week 96 の評価を「投与 2 年時」、Week 48 の評価を「投与 1 年時」の評価とした。また、スクリーニング来院時の評価をベースライン値とした。代替 MS 治療薬に切り替えた後の MRI データは解析から除外した。MRI データの欠測値は補完した。

2 年間の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数と新規 T1 低信号病巣数を、負の二項回帰モデルを用いて解析した。投与 2 年時の Gd 造影病巣数は順序ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。ベースライン後の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数及び新規 T1 低信号病巣数の欠測値は、新規病巣が一定の頻度で発現すると仮定して補完した。Gd 造影病巣数の欠測値は直前の実測値で補完した。まれではあるが被験者が来院しなかった場合は、直後の実測値で補完した。ベースライン値による補完は行わなかった。

脳萎縮に関しては、抗炎症作用を有する RRMS 治療薬の過去の臨床試験で投与開始から最初の数ヵ月間に治療薬群で脳容積が相対的に大きく減少し、炎症及び浮腫がより大きく減少したためと考えられた［Zivadinov et al. 2008］ことに基づき、投与 6 ヵ月～2 年時の PBVC を解析した。投与 2 年時の脳萎縮のベースライン及び Week 24 からの変化率を、順位変換値に基づく ANCOVA を用いて投与群間で比較した。欠測値は各被験者で変化率が一定であると仮定して補完した。

(2) 109MS305 試験

1) 解析対象集団

有効性評価項目の主解析には ITT 解析対象集団を用いた。ITT 解析対象集団には、ランダム化され、治験薬（DMF 又はプラセボ）を 1 回以上投与されたすべての被験者を含めた。ランダム化した投与別に解析した。

2) 評価項目及び多重性の調整

109MS305 試験の主要評価項目、副次評価項目、及び三次評価項目を表 7 に示す。

パート 1 では、すべての有効性評価項目で、有意水準を 5%とする両側検定を用いて DMF 群とプラセボ群を比較した。

パート 2 では、DMF を投与された被験者及びプラセボ投与から DMF 投与に切り替えた被験者の長期有効性データの要約統計量を算出した。ベースライン値を Week 24（パート 1）の実測値と定義した。ARR 及び治験実施計画書で定義された再発が認められた被験者の割合は、パート 1 及びパート 2 を併合した解析も実施した。

109MS305 試験では多重性を調整しなかった。

3) 臨床評価項目及び MRI 評価項目の解析

パート 1 の主な評価項目で仮定した分布及び統計モデルに含めた項を表 9 に示す。統計手法の詳細は 109MS305 試験の SAP（109MS305 試験 CSR、Appendix 16.1.9）に示す。

表 9　　統計手法の概要（109MS305 試験パート 1）

Efficacy Endpoint	Analysis Method	Terms in the Statistical Model
Clinical Measures		
ARR	Negative binomial regression	Region (Japan vs. Non-Japan), Baseline age (< 40 vs. ≥ 40 years), baseline EDSS (≤ 2.0 vs. > 2.0), number of relapses in the 1 year prior to study entry
MRI Measures		
Number of new GdE lesions	Negative binomial regression	Region (Japan vs. Non-Japan) and Baseline number of Gd lesions
Number of new or newly enlarging T2 hyperintense lesions	Negative binomial regression	Region (Japan vs. Non-Japan) and Baseline volume of T2 lesions
Number of new T1 hypointense lesions	Negative binomial regression	Region (Japan vs. Non-Japan) and Baseline volume of T1 lesions

2 個々の試験結果の要約

2.1 DRF の臨床試験

2.1.1 A301 試験

2.1.1.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

A301 試験には 1057 例が組み入れられた。このうち 593 例が新規被験者であり、464 例が A302 試験からの移行被験者（239 例が A302 試験の DRF 群、225 例が A302 試験の DMF 群）であった。全体で 912 例が 12 ヵ月間以上、863 例が 18 ヵ月間以上、658 例が 24 ヵ月間以上 DRF を投与された。

全体の年齢の範囲は 18～65 歳であり、中央値は 43 歳であった。女性の割合が 72.1%、白人の割合が 92.0%、非ヒスパニック又は非ラテン系の割合が 96.2%であった。

ベースライン時の EDSS スコアの平均値 ± SD は 2.69 ±1.455 であった。カテゴリー別では 2.0 又は 2.5 であった被験者が最も多く（27.6%）、次いで 3.0 又は 3.5（25.1%）、1.0 又は 1.5（22.0%）であった被験者が多かった。

ベースライン時の Gd 造影病巣数の平均値 ± SD は 1.1 ± 3.52 個（1053 例）であり、大部分の被験者（70.1%、741/1057 例）で 0 個であった。ベースライン時の T2 高信号病巣の容積の平均値 ± SD は 13.42 ± 14.24 cm^3（1056 例）、NBV の平均値 ± SD は 1.43 ± 0.08 L（1051 例）であった（A301 試験 CSR、Table 9）。ベースライン時の Gd 造影病巣数及び T2 高信号病巣の容積の平均値は移行被験者でやや小さく、A301 試験に組み入れられる前に A302 試験で 5 週間治療を受けていたことによると考えられた。

2.1.1.2 有効性の結果

A301 試験は単群の非盲検試験であったことから、有効性評価項目は探索的に評価された。

すべての被験者が治験薬を 1 回以上投与され、安全性解析対象集団に含まれた。このうち、ベースライン後に有効性評価を 1 回以上実施された 1041 例が FAS に含まれた。治験薬への曝露状況の詳細を A301 試験 CSR、Table 11 に示す。

- 75.7%の被験者が試験（96 週間の投与期間及び投与終了時来院から 2 週間後の安全性追跡調査来院）を完了した。
- 治験薬への平均曝露期間は、新規被験者で 590.0 日、移行被験者（A302 試験の DRF 群）で 565.1 日、移行被験者（A302 試験の DMF 群）で 587.8 日であった。

一部の実施医療機関の新規被験者 44 例から PK データを収集し、これらの被験者を PK 解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与され、1 時点以上の MMF 濃度データが得られたすべての被験者）に含めた。加えて、A302 試験パート A からの移行被験者 1 例の PK 検体が Visit 3（Day 15）に誤って送付されたため、本被験者も PK 解析対象集団に含め、合計 45 例が PK 解析対象集団に含まれた。MMF の曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）には用量比例性が認められたが、蓄積性は認められな

かった。HES の曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）には蓄積性が認められ、過去の臨床試験で報告されている HES の半減期と一貫していた。A301 試験で得られた MMF 及び HES の PK は、過去の試験結果並びにこれらの代謝物の既知の吸収及び排泄の機序と一貫していた（A301 試験 CSR、Section 11）。

(1) 再発被験者の割合及び ARR

Week 96 までの ARR を表 10 に示す。大部分の被験者（83.3%）で再発は認められなかった。安全性解析対象集団全体での ARR は 0.13 であり、サブセット（新規被験者、移行被験者［A302 試験の DRF 群］、及び移行被験者［A302 試験の DMF 群］）間で同程度であった。被験者ごとの ARR の平均値 ± SD は 0.16 ± 0.534 であった（A301 試験 CSR、Table 19）。

表 10　　治験実施計画書の定義に基づく再発の ARR（A301 試験、安全性解析対象集団）

Category	Study A301			
	De Novo (N = 593)	Rollovers From Study A302		All Participants (N = 1057)
		DRF (N = 239)	DMF (N = 225)	
ARR	0.14	0.11	0.13	0.13
Estimated proportion of participants with a relapse at Week 48 (%)	12.90	10.97	11.98	12.27
Estimated proportion of participants with a relapse at Week 96 (%)	17.66	16.66	18.30	17.57
Total number of relapses	140	46	50	236
Total number of person-years followed	1014.1	400.4	389.9	1804.4

Note: The ARR for each enrolment group was calculated as the total number of relapses experienced in the group divided by the total number of person-years on study.
Source: A301 試験 CSR、Table 19.

(2) 障害進行

1) EDSS スコア

ベースライン時の EDSS スコアの平均値はサブセット間で同程度であった。試験期間中、全体集団の EDSS スコアは Week 96 まで一定であり、Week 96 のベースラインからの平均変化量は 0.04 であった（A301 試験 CSR、Table 20）。

2) 障害進行が確認された被験者の割合

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かった（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%）。

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 まで一貫して低かった。全体集団では Week 48 で 6.60%、Week 96 で 9.83%であり、サブ

セット間でおおむね同程度であった（A301 試験 CSR、Section 11.2.2.4）。

3) NEDA

NEDA は安全性解析対象集団（1057 例）を対象として評価した。

Week 48 では、1057 例中 940 例で NEDA-3、891 例で NEDA-4 の評価が可能であった。Week 48 の NEDA-3 被験者の割合は全体で 48.8%であり、新規被験者（42.5%）よりも移行被験者（A302 試験の DRF 群 58.3%、A302 試験の DMF 群 55.4%）で高かった。Week 48 の NEDA-4 被験者の割合は全体で 25.7%であり、サブセット間で同程度であった（新規被験者で 24.4%、移行被験者［A302 試験の DRF 群］で 27.2%、移行被験者［A302 試験の DMF 群］で 27.6%）（A301 試験 CSR、Table 19）。

Week 96 では、1057 例中 857 例で NEDA-3、737 例で NEDA-4 の評価が可能であった。Week 96 の NEDA-3 被験者の割合は全体で 27.8%であり、サブセット間でおおむね同程度であった（新規被験者で 24.8%、移行被験者［A302 試験の DRF 群］で 34.6%、移行被験者［A302 試験の DMF 群］で 28.6%）。NEDA-4 の評価が可能であった 737 例の過半数（419 例）が新規被験者であった。Week 48 の NEDA-4 被験者の割合は全体で 14.0%であり、サブセット間で同程度であった（新規被験者で 14.3%、移行被験者［A302 試験の DRF 群］で 15.2%、移行被験者［A302 試験の DMF 群］で 11.9%）（A301 試験 CSR、Section 11.2.2.5）。

4) TEU M2.5-FW

TEU M2.5-FW スコアは FAS（1041 例）を対象として、ベースライン時及びベースライン後は Week 96 まで 12 週ごとに評価した。Week 96 に TEU M2.5-FW スコアが評価可能であった被験者数は 810 例（新規被験者で 476 例、移行被験者［A302 試験の DRF 群］で 169 例、移行被験者［A302 試験の DMF 群］で 165 例）であった。試験期間中、全体集団の TEU M2.5-FW スコアは Week 96 まで一定であり、Week 96 の TEU M2.5-FW スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± SD）は全体で 0.020 ± 2.538 秒であり、新規被験者で-0.043 ± 2.582 秒、移行被験者（A302 試験の DRF 群）で-0.169 ± 2.416 秒、移行被験者（A302 試験の DMF 群）で 0.397 ± 2.510 秒であった（A301 試験 CSR、Table 22）。

(3) MRI 評価項目

1) Gd 造影病巣数

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結果を表 11 に示す。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。

表 11　　Gd 造影病巣数（A301 試験、FAS）

Category	Study A301			
	De Novo (N = 582)	Rollovers From A302		All Participants (N = 1041)
		DRF (N = 235)	DMF (N = 224)	
GdE lesions at Baseline				
n	582	232	224	1038
Mean (SD)	1.3 (4.17)	0.8 (2.19)	0.9 (2.55)	1.1 (3.50)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
25^{th}, 75^{th} percentile	0.0, 1.0	0.0, 0.5	0.0, 1.0	0.0, 1.0
Min - Max	0 - 61	0 - 16	0 - 26	0 - 61
GdE lesions at Week 48				
n	522	207	200	929
Mean (SD)	0.2 (1.53)	0.3 (2.60)	0.1 (0.41)	0.2 (1.69)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
25^{th}, 75^{th} percentile	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min - Max	0 - 30	0 - 34	0 - 4	0 - 34
Change from Baseline to Week 48				
n	522	206	200	928
Mean (SD)	-1.0 (3.99)	-0.4 (2.73)	-0.7 (1.90)	-0.8 (3.38)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
25^{th}, 75^{th} percentile	-1.0, 0.0	0.0, 0.0	-1.0, 0.0	-1.0, 0.0
Min - Max	-61 - 7	-12 - 28	-17 - 4	-61 - 28
GdE lesions at Week 96				
n	474	171	169	814
Mean (SD)	0.5 (3.82)	0.2 (0.72)	0.2 (0.78)	0.3 (2.95)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
25^{th}, 75^{th} percentile	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min - Max	0 - 75	0 - 6	0 - 6	0 - 75
Change from Baseline to Week 96				
n	474	171	169	814
Mean (SD)	-0.8 (4.73)	-0.5 (1.48)	-0.6 (1.95)	-0.7 (3.78)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
25^{th}, 75^{th} percentile	-1.0, 0.0	0.0, 0.0	-1.0, 0.0	-1.0, 0.0
Min - Max	-61 - 43	-9 - 2	-17 - 5	-61 - 43

Note: Baseline MRI was performed at Visit 2 for De Novo participants and within 1 week after Visit 2 for Rollover participants. MRIs were scheduled at Baseline, Week 48, and Week 96/ET. Baseline, Week 48, and Week 96 measurements used nominal visit; for ET, the test was mapped to the next scheduled MRI visit unless it deviated for more than 12 weeks.
Source: A301 試験 CSR、Table 14.

2) 新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数

Week 48 及び 96 に新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数を評価した結果を表 12 に示す。

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 個であり、中央値はいずれのサブセットでも 0.0 個であった。一部の被験者での外れ値が平均値に影響していると考えられた（全体集団での範囲は 0.0～106.0 個）。

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 個であり、中央値はいずれのサブセットでも 0.0 個であった。一部の被験者での外れ値が平均値に影響していると考えられた（全体集団での範囲は 0.0～104.0 個）。

表 12　　新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数（A301 試験、FAS）

Category	Study A301			
	De Novo (N = 582)	Rollovers From A302		All Participants (N = 1041)
		DRF (N = 235)	DMF (N = 224)	
Number of new or enlarging T2 hyperintense lesions from Baseline to Week 48				
n	522	207	200	929
Mean (SD)	2.7 (7.53)	1.4 (6.20)	1.1 (2.78)	2.1 (6.53)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
25^{th}, 75^{th} percentile	0.0, 2.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 2.0
Min - Max	0 - 106	0 - 76	0 - 21	0 - 106
Number of new or enlarging T2 hyperintense lesions from Week 48 to Week 96				
n	475	173	169	817
Mean (SD)	1.6 (6.64)	0.9 (4.42)	0.6 (2.01)	1.3 (5.54)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
25^{th}, 75^{th} percentile	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min - Max	0 - 104	0 - 45	0 - 14	0 - 104

Note: New or enlarging T2 lesion count was based on comparison with the previous assessment. Baseline MRI was performed at Visit 2 for De Novo participants and within 1 week after Visit 2 for Rollover participants. MRIs were scheduled at Baseline, Week 48, and Week 96/ET. Baseline, Week 48, and Week 96 measurements used nominal visit; for the ET visit, the test was mapped to the next scheduled MRI visit unless it deviated for more than 12 weeks.
Source: A301 試験 CSR、Table 15.

3) T2 高信号病巣の総容積

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。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%（522 例）、移行被験者（A302 試験の DRF 群）で 0.627% ± 13.869%（207 例）、

移行被験者（A302 試験の DMF 群）で 1.085% ± 18.624%（200 例）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%（475 例）、移行被験者（A302 試験の DRF 群）で 0.765% ± 12.792%（173 例）、移行被験者（A302 試験の DMF 群）で 0.902% ± 14.125%（169 例）であった（A301 試験 CSR、Table 16）。

4) 新規 T1 低信号病巣数

Week 48 及び 96 に新規 T1 低信号病巣数を評価した結果を表 13 に示す。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。

表 13　　新規 T1 低信号病巣数（A301 試験、FAS）

Category	Study A301			
	De Novo (N = 582)	Rollovers From A302		All Participants (N = 1041)
		DRF (N = 235)	DMF (N = 224)	
Number of new T1 hypointense lesions from Baseline to Week 48				
n	522	206	200	928
Mean (SD)	1.9 (5.03)	0.8 (2.21)	0.7 (1.61)	1.4 (4.02)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
25^{th}, 75^{th} percentile	0.0, 2.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0
Min - Max	0 - 50	0 - 16	0 - 13	0 - 50
Number of new T1 hypointense lesions from Week 48 to Week 96				
n	474	171	169	814
Mean (SD)	0.8 (3.97)	0.3 (1.80)	0.4 (3.14)	0.6 (3.45)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
25^{th}, 75^{th} percentile	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min - Max	0 - 60	0 - 15	0 - 40	0 - 60

Note: New T1 lesion count was based on comparison with the previous assessment. Baseline MRI was performed at Visit 2 for De Novo participants and within 1 week after Visit 2 for Rollover participants. MRIs were scheduled at Baseline, Week 48, and Week 96/ET. Baseline, Week 48, and Week 96 measurements used nominal visit; for ET, the test was mapped to the next scheduled MRI visit unless it deviated for more than 12 weeks.
Source: A301 試験 CSR、Table 17.

5) PBVC

Week 48 の PBVC（平均値 ± SD）は、新規被験者で-0.38% ± 0.634%（483 例）、移行被験者（A302 試験の DRF 群）で-0.44% ± 0.541%（180 例）、移行被験者（A302 試験の DMF 群）で-0.39% ± 0.566%（178 例）であった。Week 96 の PBVC（平均値 ± SD）は、新規被験者で-0.71% ± 0.760%（369 例）、移行被験者（A302 試験の DRF 群）で-0.80% ± 0.652%（140 例）、移行被験者（A302 試験の

DMF 群）で-0.77% ± 0.688%（134 例）であった（A301 試験 CSR、Table 18）。

2.1.1.3 A301 試験の有効性の結論

DRF を最長 96 週間投与したときの有効性を MRI 評価項目及び ARR によって探索的に評価した結果は、DMF の第 III 相臨床試験の結果（2.2 項）と同様であった。ARR は全体的に低く、MRI 評価項目の結果から DRF の継続投与による疾患活動性の低下及び疾患の安定化が示された。その他の臨床評価項目（障害進行、EDSS、NEDA-3、TEU M2.5-FW）の結果から、疾患活動性に対する効果の持続性が示され、MRI 及び ARR の結果と一貫していた。以上より、慢性疾患の治療薬に重要な特性である持続的なベネフィットが DRF 投与によって得られることが示唆された。患者報告評価票ではベースラインからの顕著な改善は認められなかった。SF-12 及び EQ-5D-5L のスコアは試験期間を通して全体的に一定であった。

2.1.2 A302 試験

2.1.2.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

A302 試験には 506 例が組み入れられた。安全性解析対象集団で、年齢の範囲は 18～65 歳であり、中央値は 44 歳であった。女性の割合が 72.8%、白人の割合が 91.1%であった（A302 試験 CSR、Table 8）。

安全性解析対象集団のベースラインの疾患特性（平均値）は投与群間で同程度であった。全体で、ベースライン時の MS 診断からの期間（平均値 ± SD）は 7.7 ± 7.58 年、MS 発症からの期間（平均値 ± SD）は 9.8 ± 8.76 年であった。過去に受けた疾患修飾療法（DMT）数の平均値は 1.3 であった。スクリーニング前 12 ヵ月間の再発数（平均値 ± SD）は 0.6 ± 0.72 回であった。EDSS スコアの平均値 ± SD は 2.71 ± 1.392 であり、カテゴリー別では 2.0 又は 2.5 であった被験者が最も多く（31.5%）、次いで 3.0 又は 3.5（24.4%）であった被験者が多かった。ベースライン時の Gd 造影病巣数の平均値 ± SD は 1.0 ± 2.50 個であり、大部分の被験者（70.4%）で 0 個であった。T2 高信号病巣の容積の平均値 ± SD は 12.651 ± 13.627 cm^3、NBV の平均値 ± SD は 1.438 ± 0.080 L であった（A302 試験 CSR、Table 9）。

組み入れられた 506 例のうち、504 例（DRF 群 253 例、DMF 群 251 例）が治験薬を 1 回以上投与された。このうち 502 例（DRF 群 253 例、DMF 群 249 例）がベースライン後、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、FAS に含まれた（A302 試験 CSR、Table 17）。

2.1.2.2 消化管忍容性の結果

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、ベースライン後に消化管忍容性評価を 1 回以上実施されたすべての被験者を含めた（A302 試験 CSR、Section 9.7.1.1.2）。

(1) 主要評価項目

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（A302 試験 CSR、Section 11.2.1）。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（表 14）。患者日誌（欠測値を補完していない収集されたすべての患者日誌）より得られたイベント発生日数の平均値 ± SD は、DRF 群で 1.5 ± 2.85 日、DMF 群で 2.5 ± 4.68 日であった。負の二項回帰モデルを用いて算出した比（投与日数を考慮に入れ、パート、地域［米国及び米国以外］、年齢、及び BMI で調整したイベント発生日数の平均値を用いて算出した比）は、DMF 群（0.076）と比較して DRF 群（0.041）で小さかった。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報告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。評価可能及び評価不可能な患者日誌を区別して実施した感度分析の結果も同様であった（A302 試験 CSR、Section 11.2.1.1）。

表 14　　いずれかの IGISIS 症状程度スコアが 2 以上であった日数
（A302 試験［パート A 及びパート B の併合］、FAS）

Category	Treatment Groups	
	DRF (N = 253)	DMF (N = 249)
Number of Days With Any IGISIS Symptom Intensity Score ≥ 2, Observed Diaries		
N	253	249
Mean (SD)	1.5 (2.85)	2.5 (4.68)
Median	0.0	1.0
Min, Max	0, 19	0, 34
Number of Days of Exposure, Treatment Duration[a]		
N	253	249
Mean (SD)	35.2 (4.16)	34.2 (5.93)
Median	36.0	35.0
Min, Max	3, 45	1, 42
Negative Binomial Regression Model for Number of Days With Any IGISIS Symptom Intensity Score ≥ 2		
Rate (95% CI)	0.041 (0.032, 0.053)	0.076 (0.059, 0.097)
Rate ratio (95% CI)	0.542 (0.390, 0.754)	
p-value	0.0003	

Note: Number of event days was analysed by a negative binomial regression model, with the logarithmic transformation of the number of exposure days as the 'offset' parameter and treatment group as a factor and adjusting for study part, region (US and non-US), age, and BMI. DMF was used as a reference group.
[a] Treatment duration = last dose date – first dose date + 1.
Source: A302 試験 CSR、Table 14.2.1.1ab.

(2) 副次評価項目

副次評価項目の解析結果を表 15 に示す。

表 15　　副次評価項目の解析結果（A302 試験）

Category	Treatment Groups	
	DRF (N = 253)	DMF (N = 249)
Number of Days With Any IGISIS Symptom Intensity Score ≥ 2 (FAS Population, Part B)[a]		
Rate (95% CI)	0.033 (0.025, 0.043)	0.063 (0.049, 0.082)
Rate ratio (95% CI)	0.520 (0.356, 0760)	
p-value	0.0007	
IGISIS Intensity Score ≥ 1 (FAS Population, Pooled Parts A and B)		
Rate Ratio (95% CI)	0.714 (0.554, 0.921)	
p-value	0.009	
IGISIS Intensity Score ≥ 3 (FAS Population, Pooled Parts A and B)		
Rate Ratio (95% CI)	0.555 (0.357, 0.862)	
p-value	0.009	
Number of Days With a GGISIS Symptom Intensity Score ≥ 1 (FAS Population, Pooled Parts A and B)		
Rate Ratio (95% CI)	0.696 (0.499, 0.972)	
p-value	0.033	
Number of Days With a GGISIS Symptom Intensity Score of ≥ 2 (FAS Population, Pooled Parts A and B)		
Rate Ratio (95% CI)	0.662 (0.425, 1.031)	
p-value	0.068	
Number of Days With a GGISIS Symptom Intensity Score of ≥ 3 (FAS Population, Pooled Parts A and B)		
Rate Ratio (95% CI)	0.713 (0.417, 1.217)	
p-value	0.215	

[a] Number of event days is analysed by a negative binomial regression model, with the logarithmic transformation of the number of exposures days as the 'offset' parameter and treatment group as a factor and adjusting for region (US and non-US), age, and BMI. DMF is used as a reference group.
Source: A302 試験 CSR、Table 14.2.1.1b, Section 11.2.2.2, and Section 11.2.2.3.

パート A 及びパート B（併合）で、5 週間の投与期間全体では、悪心、嘔吐、及び上腹部痛の最重度 IGISIS 症状程度スコアが DMF 群と比較して DRF 群で低かった。群間差の最小二乗平均値 ± 標準誤差（SE）は、悪心が-0.3 ± 0.16（p = 0.043）、嘔吐が-0.4 ± 0.12（p < 0.001）、上腹部痛が -0.5 ± 0.16（p = 0.001）であった。全症状での最重度 IGISIS 症状程度スコアでは、統計学的有意差は認められなかったものの DMF 群と比較して DRF 群で低く、群間差の最小二乗平均値 ± SE は-0.4 ± 0.21（p = 0.069）であった。

週ごとでは、Week 2～3 及び Week 3～4 の全症状での最重度 IGISIS 症状程度スコアが DMF 群と比較して DRF 群で低かった（それぞれ p = 0.002 及び p = 0.004）。症状別では、Week 1～2 に上

腹部痛（p < 0.001）、Week 2～3 に悪心（p = 0.009）、嘔吐（p = 0.007）、上腹部痛（p < 0.001）、下腹部痛（p = 0.004）、及び下痢（p = 0.046）、Week 3～4 に悪心（p = 0.006）及び上腹部痛（p < 0.001）、Week 4～5 に嘔吐（p = 0.037）の最重度 IGISIS 症状程度スコアが DMF 群と比較して DRF 群で低かった。

消化管症状関連事象によって治験薬投与を中止した被験者の割合は、DMF 群（4.8%）と比較して DRF 群（0.8%）で低かった。なお、DMF 群では過去に報告されている割合と同程度であった［テクフィデラ®カプセル添付文書 2021］。

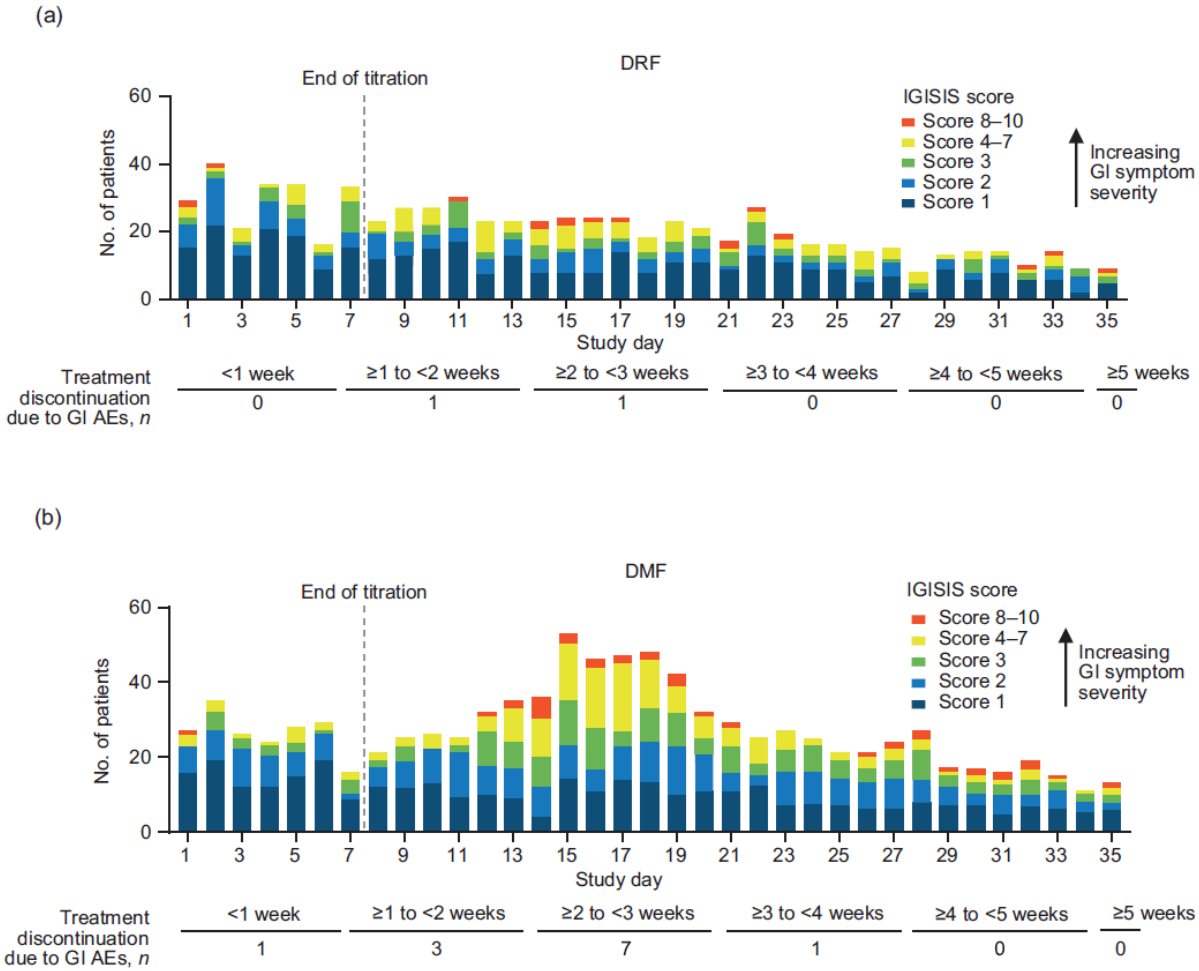
2.1.2.3 有効性の探索的評価項目の結果

有効性の探索的評価項目（EDSS、再発被験者の割合、TEU M2.5-FW、SF-12、EQ-5D-5L）では、投与群間に意味のある差は認められなかった。これは、試験期間が短かったことと、両投与群で共通の活性代謝物（MMF）への曝露量が同程度であると想定されたことから、予測された結果であった。

2.1.2.4 消化管忍容性の Ad hoc 解析

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（図 9［a］、［b］）。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［Wundes 2021］。

図 9　　（a）DRF 群及び（b）DMF 群の患者報告に基づく消化管症状の重症度（A302 試験）



Summary of patient-assessed IGISIS scores ≥ 1 by treatment group. Patients were only counted once on the first day when an IGISIS score ≥ 1 was reported.
This figure is reproduced from [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、最重度 IGISIS 支障レベルでは DRF 群で 9.5%、DMF 群で 28.9%であり、最重度 GGISIS 支障レベルではそれぞれ 7.9%及び 10.8%であった（図 10）［Wundes 2021］。

総合すると、これらの所見は DMF と比較して DRF で消化管忍容性が改善されることを示している［Wundes 2021］。

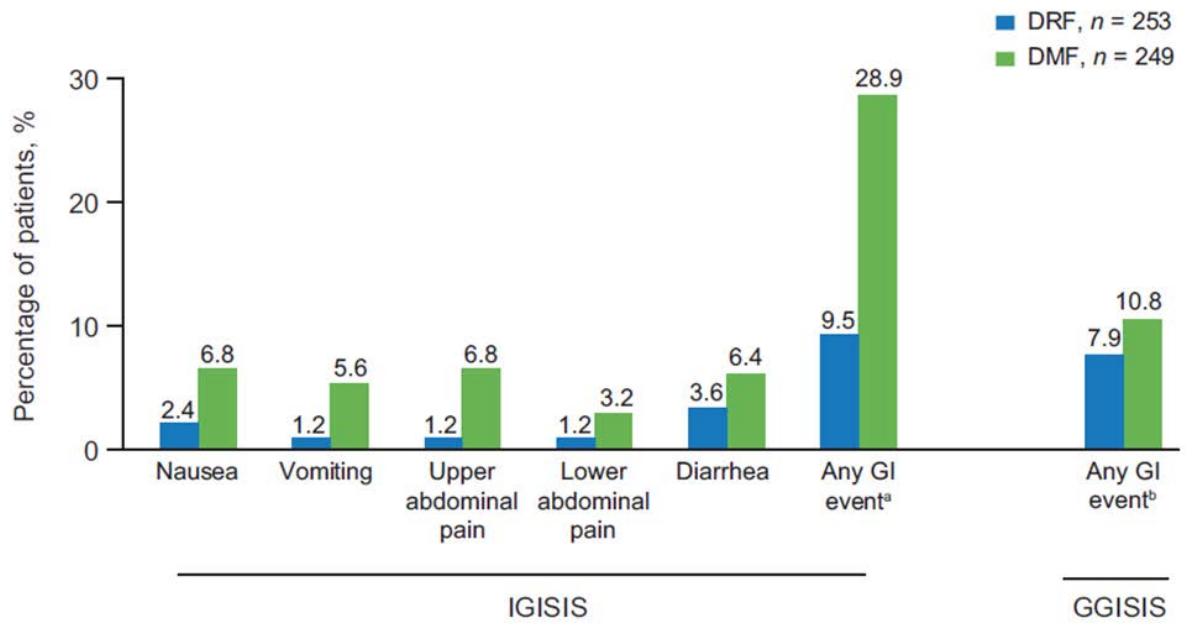
雇用されている被験者（DRF 群 133 例、DMF 群 133 例）のうち、消化管症状により欠勤した時間は DMF 群と比較して DRF 群で短かった。DRF 群では、1 時間以上の欠勤が 20 例で 43 日間、4 時間以上の欠勤が 8 例で 15 日間、8 時間以上の欠勤が 6 例で 11 日間発生した。DMF 群では、より多くの被験者がより長期間欠勤しており、1 時間以上の欠勤が 26 例で 88 日間、4 時間以上の

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（図 11［a］）。

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（図 11［b］）。

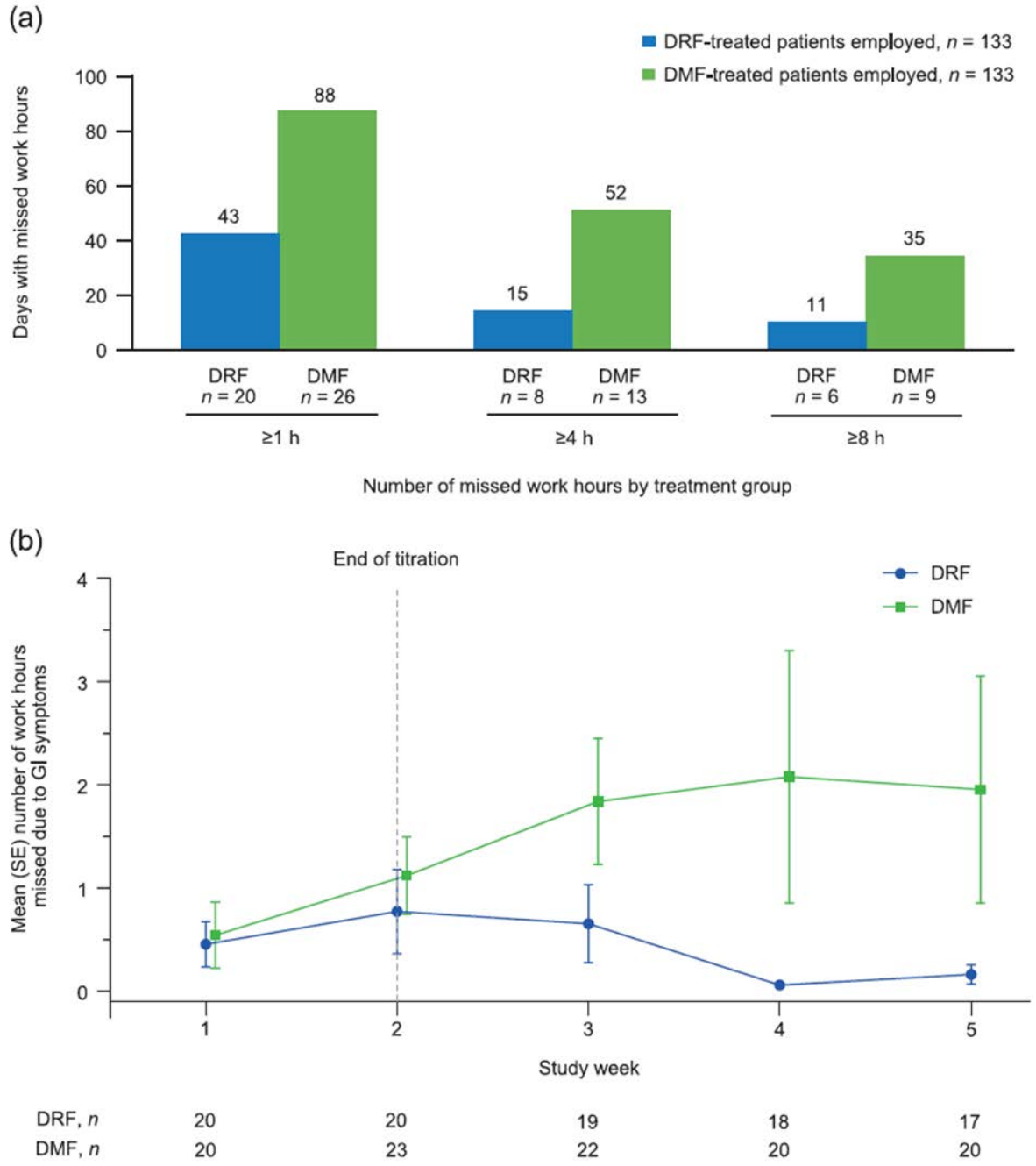
さらに、DMF 群と比較して DRF 群で EQ-5D-5L の通常活動の項目で安定したスコアを維持した被験者が多く、日常活動に対する影響が小さいことが示された。また、治療のために追加の薬剤を必要とする症状も DMF 群（4.0 日）と比較して DRF 群（2.4 日）で少なく、患者の負担だけでなく、対症療法による新たな有害事象発現リスクも軽減された［Wundes 2021］。

図 10　IGISIS（12 時間の評価）及び GGISIS（24 時間の評価）の日常活動への最重度支障レベルが「かなりある」又は「非常にある」であった被験者の割合（A302 試験）



[a] For IGISIS, any GI event indicates the sum of the number of patients with each individual GI symptom: nausea, vomiting, upper abdominal pain, lower abdominal pain, and diarrhoea.
[b] For GGISIS, any GI event indicates the number of patients with one or more GI symptoms: nausea, vomiting, upper abdominal pain, lower abdominal pain, and diarrhoea.
This figure is reproduced from [Wundes 2021].

図 11　　消化管症状により欠勤した被験者での（a）欠勤が認められた合計日数及び（b）週ごとの欠勤時間の平均値 ± SE



(a) Total number of days with missed work hours and (b) mean (SE) number of missed work hours by study week among patients reporting missed work due to GI symptoms.
This figure is reproduced from [Wundes 2021].

2.1.2.5　　A302 試験の消化管忍容性の結論

消化管忍容性に関して、消化管症状を評価する 2 種類の指標で顕著な群間差が認められた。主要評価項目、並びに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。また、パート B の結果はパート A 及びパート B の併

合データの結果と同様であり、当初パート A で設定した主要評価項目（いずれかの IGISIS 症状程度スコアが 3 以上であった日数、p = 0.012）及び非盲検下でのパート A の中間解析結果に基づき改訂した最終的な主要評価項目のいずれでも DMF 群と比較して DRF 群で良好な結果が得られた。

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について、評価可能な患者日誌を用いた感度分析で、すべての患者日誌を用いた主解析と同様の結果が得られ、パート A とパート B の併合及びパート B のみのいずれでも DMF 群と比較して DRF 群で良好な結果が得られ、統計学的有意差が認められた。

投与期間全体で、全症状及び症状別の最重度 IGISIS 症状程度スコア（最小二乗平均値）は DMF 群と比較して DRF 群で低く、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。週ごとでも、Week 0～1 を除き、全症状及び症状別（特に上部消化管症状）の最重度 IGISIS 症状程度スコアは DMF 群と比較して DRF 群で低く、複数の週で投与群間に顕著な差が認められた。Week 0～1 の漸増期間後、DMF 群では Week 2～3 に全症状での最重度 IGISIS 症状程度スコアは最も高くなり、その後は投与期間終了時までに低下した。一方で、DRF 群では投与期間を通して徐々に低下した。下部消化管症状（下腹部痛及び下痢）には投与群間で顕著な差は認められなかった。

全体として、DMF 投与と比較して DRF 投与で消化管症状関連事象の発現率及び重症度が低下した。IGISIS 及び GGISIS で示された消化管忍容性の差は、消化管症状関連事象による治験薬投与中止及び有害事象報告の結果からも支持された。消化管症状関連事象によって治験薬投与を中止した被験者の割合は、DMF 群（4.8%）と比較して DRF 群（0.8%）で低かった。DMF 群では過去に報告されている割合と同程度であった［テクフィデラ®カプセル添付文書 2021］。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。消化管症状関連事象及び治験薬の投与中止に至った消化管症状関連事象の発現率の詳細を 2.7.4.2.5 項に示す。

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 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得ることが示された。DMF は MS の疾患修飾療法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。

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、DRF が消化管症状の改善の点で患者に対して臨床的に意味のある選択肢となると考えられる。

2.1.3 272MS303 試験

2.1.3.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

272MS303 試験には 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、安全性解析対象集団に含まれた（272MS303 試験 CSR、Section 14.1, Output 1）。

全体で年齢の範囲は 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（272MS303 試験 CSR、Section 14.1, Output 2）。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。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。過去に受けた DMT 数の平均値は 0.7 であった。ベースライン時の EDSS スコアの平均値 ± SD は 1.60 ± 1.223 であった。ベースライン時の Gd 造影病巣数の平均値 ± SD は 1.1 ± 3.41 個であり、大部分の被験者（73.5%）で 0 個であった。T2 高信号病巣の容積の平均値 ± SD は 12.4 ± 15.16 mL、非造影 T1 低信号病巣の容積の平均値 ± SD は 3.2 ± 5.91 mL であった（272MS303 試験 CSR、Section 14.1, Output 3）。

日本人コホートでは、年齢の範囲は 21～59 歳（中央値 40.0 歳）であり、女性の割合が 76.9%であった（272MS303 試験 CSR、Section 14.1, Output 2）。MS 発症からの期間（平均値 ± SD）は 8.94 ± 7.739 年、MS 診断からの期間（平均値 ± SD）は 6.9 ± 6.73 年であった。治験薬投与開始前 12 ヵ月間の再発数（平均値 ± SD）は 0.6 ± 0.69 回であった。過去に受けた DMT 数の平均値は 0.8 であった。ベースライン時の EDSS スコアの平均値 ± SD は 1.58 ± 1.091 であった。ベースライン時の Gd 造影病巣数の平均値 ± SD は 0.4 ± 0.87 個であり、大部分の被験者（73.1%）で 0 個であった。T2 高信号病巣の容積の平均値 ± SD は 7.3 ± 8.11 mL、非造影 T1 低信号病巣の容積の平均値 ± SD は 1.6 ± 1.95 mL であった（272MS303 試験 CSR、Section 14.1, Output 3）。

2.1.3.2 有効性の結果

272MS303 試験は単群の非盲検試験であったことから、有効性評価項目は探索的に評価された。

全体集団では、90.2%の被験者が Week 24 の来院を完了し、85.3%の被験者が Week 48 の来院を完了した。日本人コホートでは、92.3%の被験者が Week 24 の来院を完了し、90.4%の被験者が Week 48 の来院を完了した（272MS303 試験 CSR、Section 14.1, Output 1）。

ベースライン後に有効性評価を 1 回以上実施された 102 例（日本人コホート 52 例）が FAS に含まれた（272MS303 試験 CSR、Section 14.1, Output 1）。

(1) 臨床評価項目

1) ARR

Week 48 までの ARR を表 16 に示す。全体集団では、ベースラインから Week 24 までに治験実施計画書の定義に基づく再発は 12.7%の被験者に認められ、大部分（87.3%）の被験者では認められなかった。ARR は 0.306、負の二項回帰モデルを用いて推定した調整した ARR は 0.259（95% CI：0.142～0.470）であった。被験者ごとの ARR の平均値 ± SD は 0.4 ± 1.30 であった。ベースラインから Week 48 まででは、治験実施計画書の定義に基づく再発は 14.7%の被験者に認められ、大部分（85.3%）の被験者では認められなかった。ARR は 0.199、負の二項回帰モデルを用いて推定した調整した ARR は 0.188（95% CI：0.107～0.332）であった。被験者ごとの ARR の平均値 ± SD は 0.3 ± 1.03 であった。

日本人コホートでは、ベースラインから Week 24 までに治験実施計画書の定義に基づく再発は 13.5%の被験者に認められ、大部分（86.5%）の被験者では認められなかった。ARR は 0.297、負の二項回帰モデルを用いて推定した調整した ARR は 0.282（95% CI：0.132～0.604）であった。被験者ごとの ARR の平均値 ± SD は 0.3 ± 0.72 であった。ベースラインから Week 48 まででは、治験実施計画書の定義に基づく再発は 15.4%の被験者に認められ、大部分（84.6%）の被験者では認められなかった。ARR は 0.191、負の二項回帰モデルを用いて推定した調整した ARR は 0.181（95% CI：0.086～0.381）であった。被験者ごとの ARR の平均値 ± SD は 0.2 ± 0.46 であった。

表 16　　Week 24 及び Week 48 までの ARR（272MS303 試験、FAS）

	Japanese (N = 52)	Chinese (N = 50)	All Participants (N = 102)
Week 0 - 24			
Total number of relapses	7	7	14
Total number of subject-years followed	23.562	22.163	45.725
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.297	0.316	0.306
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.282 (0.132, 0.604)	0.237 (0.102, 0.550)	0.259 (0.142, 0.470)
Subject level relapse rate (c)			
n	52	50	102
Mean (SD)	0.3 (0.72)	0.6 (1.70)	0.4 (1.30)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 2	0, 8	0, 8
Week 0 - 48			
Total number of relapses	9	9	18

	Japanese (N = 52)	Chinese (N = 50)	All Participants (N = 102)
Total number of subject-years followed	47.075	43.258	90.333
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.191	0.208	0.199
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.181 (0.086, 0.381)	0.195 (0.085, 0.451)	0.188 (0.107, 0.332)
Subject level relapse rate (c)			
n	52	50	102
Mean (SD)	0.2 (0.46)	0.5 (1.39)	0.3 (1.03)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 2	0, 6	0, 6
Week 24 - 48			
Total number of relapses	48	44	92
Total number of subject-years followed	23.644	21.804	45.448
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.085	0.092	0.088
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.085 (0.018, 0.387)	0.092 (0.020, 0.421)	0.088 (0.030, 0.257)
Subject level relapse rate (c)			
n	48	44	92
Mean (SD)	0.1 (0.51)	0.1 (0.51)	0.1 (0.50)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 3	0, 3	0, 3

Note: The analyses related to MS relapse includes only events of protocol-defined relapse.
(a) Total number of relapses experienced divided by the total number of days on treatment of respective cohort, and the ratio multiplied by 365.25.
(b) Estimated using Negative Binomial regression model which includes the total number of relapses as response variable, cohort as a fixed factor and number of relapses in previous 12 months as covariate.
(c) Number of relapses for each subject divided by the number of days on treatment of respective cohort for that subject and the ratio multiplied by 365.25.
Source: 272MS303 試験 CSR、Section 14.2, Output 9.

2) EDSS スコア

全体集団で、試験期間中、EDSS スコアは Week 48 まで一定であり、いずれの評価時点でも変化はわずかであった。EDSS スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± SD）は、Week 12 で -0.09 ± 0.350、Week 24 で-0.17 ± 0.482、Week 36 で-0.22 ± 0.554、Week 48 で-0.15 ± 0.620 であった。

日本人コホートでは、試験期間中、EDSS スコアは Week 48 まで一定であり、いずれの評価時点でも変化はわずかであった。EDSS スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± SD）は、Week 12 で-0.09 ± 0.275、Week 24 で-0.22 ± 0.555、Week 36 で-0.29 ± 0.629、Week 48 で-0.21 ± 0.530 であった。（272MS303 試験 CSR、Section 14.2, Output 11）。

3) 障害進行

Week 48 までに、全体で 1 例（中国人コホート）のみに 12 週間持続する障害進行が確認された（272MS303 試験 CSR、Section 14 2, Output 8）。

(2) MRI 評価項目

1) Gd 造影病巣数

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結果を表 17 に示す。全体集団（ベースライン：101 例、Week 24：92 例、Week 48：88 例）では、Week 24 の Gd 造影病巣数は 0.4 ± 1.95 個に減少し、ベースラインからの変化量（平均値 ± SD）は-0.7 ± 2.30 個であった。Week 48 では 0.1 ± 0.55 個にさらに減少し、ベースラインからの変化量（平均値 ± SD）は -0.7 ± 2.45 個であった。

日本人コホート（ベースライン :52 例、Week 24 :49 例、Week 48 :46 例）では、Week 24 の Gd 造影病巣数は 0.0 ± 0.14 個に減少し、ベースラインからの変化量（平均値 ± SD）は-0.4 ± 0.91 個であった。Week 48 では 0.0 ± 0.15 個で減少が維持され、ベースラインからの変化量（平均値 ± SD）は-0.3 ± 0.71 個であった。

表 17　　Gd 造影病巣数（272MS303 試験、FAS）

	Japanese (N = 52)	Chinese (N = 50)	All Participants (N = 102)
Number of GdE lesions at baseline			
n	52	49	101
Mean (SD)	0.4 (0.87)	1.8 (4.75)	1.1 (3.41)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 1.0
Min, Max	0, 4	0, 23	0, 23
Number of GdE lesions at week 24			
n	49	43	92
Mean (SD)	0.0 (0.14)	0.8 (2.81)	0.4 (1.95)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 1	0, 15	0, 15
Adjusted mean number of GdE lesions (95% CI) (a)	0.01 (0.002, 0.120)	0.06 (0.014, 0.244)	0.03 (0.007, 0.121)
Change from baseline to week 24			

	Japanese (N = 52)	Chinese (N = 50)	All Participants (N = 102)
n	49	43	92
Mean (SD)	-0.4 (0.91)	-0.9 (3.22)	-0.7 (2.30)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	-1.0, 0.0	0.0, 0.0	-0.5, 0.0
Min, Max	-4, 1	-15, 3	-15, 3
Number of GdE lesions at week 48			
n	46	42	88
Mean (SD)	0.0 (0.15)	0.1 (0.78)	0.1 (0.55)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 1	0, 5	0, 5
Adjusted mean number of GdE lesions (95% CI) (a)	0.02 (0.003, 0.194)	0.02 (0.001, 0.229)	0.02 (0.003, 0.115)
Change from baseline to week 48			
n	46	42	88
Mean (SD)	-0.3 (0.71)	-1.1 (3.45)	-0.7 (2.45)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	-3, 0	-20, 0	-20, 0

(a) Primarily estimated using Negative Binomial regression model which includes the actual/cumulative number of GdE lesions as response variable, cohort as a fixed factor, age, and number of GdE at baseline as covariate; otherwise used Poisson regression model if non-convergence observed.
Source: 272MS303 試験 CSR、Section 14.2, Output 1, and Output 2.

2) 新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数

Week 24 及び Week 48 に新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数を評価した結果を表 18 に示す。全体集団では、ベースラインから Week 24 まで（92 例）に新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数（平均値 ± SD）は 3.3 ± 10.92 個であったが、中央値は 0.0 個であった。ベースラインから Week 48 まで（94 例）に新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数（平均値 ± SD）は 4.0 ± 13.33 個であったが、中央値は 0.0 個であった。一部の被験者でみられた極端な値が平均値に影響していると考えられた（範囲：0～78 個［Week 24］、0～104 個［Week 48］）。

日本人コホートでは、ベースラインから Week 24 まで（49 例）に新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数（平均値 ± SD）は 1.5 ± 3.46 個であったが、中央値は 0.0 個であった。ベースラインから Week 48 まで（50 例）に新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数（平均値 ± SD）は 1.7 ± 3.51 個であったが、中央値は 0.0 個であった。一部の被験者でみられた極端な値が平均値に影響していると考えられた（範囲：0～21 個［Week 24 及び Week 48］）。

表 18　　新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数（272MS303 試験、FAS）

	Japanese (N = 52)	Chinese (N = 50)	All Participants (N = 102)
Number of new or newly enlarging T2 lesions from baseline to week 24			
n	49	43	92
Mean (SD)	1.5 (3.46)	5.4 (15.37)	3.3 (10.92)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 1.0	0.0, 3.0	0.0, 2.0
Min, Max	0, 21	0, 78	0, 78
Adjusted mean number of new or newly enlarging T2 lesions (95% CI) (a)	1.96 (0.946, 4.068)	1.78 (0.805, 3.958)	1.87 (1.178, 2.972)
Number of new or newly enlarging T2 lesions from week 24 to week 48			
n	47	42	89
Mean (SD)	0.2 (0.60)	1.4 (4.28)	0.8 (3.01)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 1.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 3	0, 26	0, 26
Adjusted mean number of new or newly enlarging T2 lesions (95% CI) (a)	0.33 (0.135, 0.832)	0.62 (0.253, 1.515)	0.46 (0.260, 0.798)
Cumulative number of new or newly enlarging T2 lesions from baseline to week 48			
n	50	44	94
Mean (SD)	1.7 (3.51)	6.6 (18.90)	4.0 (13.33)
Median	0.0	0.5	0.0
Q1, Q3	0.0, 2.0	0.0, 3.0	0.0, 2.0
Min, Max	0, 21	0, 104	0, 104
Adjusted mean number of cumulative new or newly enlarging T2 lesions from baseline to week 48 (95% CI) (a)	2.31 (1.189, 4.481)	2.33 (1.132, 4.781)	2.32 (1.531, 3.507)

Note: New or newly enlarging T2 lesion count is based on a comparison to the previous assessment.
(a) Primarily estimated using Negative Binomial regression model which includes the actual/cumulative number of new or newly enlarging T2 lesions as response variable, cohort as a fixed factor, age, and T2 lesion volume at baseline as covariate; otherwise used Poisson regression model if non-convergence observed.
Source: 272MS303 試験 CSR、Section 14.2, Output 3.

3)　新規 T1 低信号病巣数

Week 24 及び Week 48 に新規 T1 低信号病巣数を評価した結果を表 19 に示す。全体集団では、ベースラインから Week 24 まで（92 例）の新規 T1 低信号病巣数（平均値 ± SD）は 2.5 ± 10.22 個であった。ベースラインから Week 48 まで（94 例）の新規 T1 低信号病巣数（平均値 ± SD）は 2.9 ± 11.46 個であった。

日本人コホートでは、ベースラインから Week 24 まで（49 例）の新規 T1 低信号病巣数（平均

値 ± SD）は 0.8 ± 1.70 個であった。ベースラインから Week 48 まで（50 例）の新規 T1 低信号病巣数（平均値 ± SD）は 0.9 ± 1.96 個であった。

表 19　　新規 T1 低信号病巣数（272MS303 試験、FAS）

	Japanese (N = 52)	Chinese (N = 50)	All Participants (N = 102)
Number of new T1 hypointense lesions from baseline to week 24			
n	49	43	92
Mean (SD)	0.8 (1.70)	4.5 (14.67)	2.5 (10.22)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0
Min, Max	0, 9	0, 72	0, 72
Adjusted mean number of new T1 hypointense lesions (95% CI) (a)	1.13 (0.469, 2.738)	1.22 (0.464, 3.188)	1.17 (0.682, 2.021)
Number of new T1 hypointense lesions from week 24 to week 48			
n	46	42	88
Mean (SD)	0.1 (0.50)	0.8 (2.72)	0.4 (1.93)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 3	0, 16	0, 16
Adjusted mean number of new T1 hypointense lesions (95% CI) (a)	0.21 (0.047, 0.961)	0.29 (0.059, 1.446)	0.25 (0.104, 0.601)
Cumulative number of new T1 hypointense lesions from baseline to week 48			
n	50	44	94
Mean (SD)	0.9 (1.96)	5.1 (16.43)	2.9 (11.46)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0
Min, Max	0, 9	0, 78	0, 78
Adjusted mean number of cumulative new T1 hypointense lesions from baseline to week 48 (95% CI) (a)	1.34 (0.562, 3.207)	1.49 (0.575, 3.865)	1.41 (0.838, 2.388)

Note: New T1 hypointense lesion count is based on a comparison to the previous assessment.
(a) Primarily Estimated using Negative Binomial regression model which includes the actual/cumulative number of new T1 hypointense lesions as response variable, cohort as a fixed factor, age and unenhanced T1 lesion volume at baseline as covariate; otherwise used Poisson regression model if non-convergence observed.
Source: 272MS303 試験 CSR、Section 14.2, Output 4.

(3)　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 14.1, Output 2 及び Output 3）。

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観察された（272MS303 試験 CSR、Section 16.2.6, Table 1）。

- 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

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。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日本人コホートと比較して高かったため、全体的な疾患活動性は低下したが、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 T2 高信号病巣及び非造影 T1 低信号病巣数の極端な値に起因すると考えられる。

2.1.3.3 272MS303 試験の有効性の結論

日本人 RRMS 患者に DRF を最長 48 週間投与したときの有効性を MRI 評価項目及び ARR によって探索的に評価した結果は、外国人 RRMS 患者を対象とした第 III 相臨床試験の結果（2.1.1 項）と同様であった。ARR は全体的に低く、MRI 評価項目の結果から DRF の投与期間を通した疾患活動性の低下が示された。日本人コホートで認められた DRF の有効性は全体集団で認められた有効性とおおむね同様であり、DMF の第 III 相臨床試験（109MS305 試験）の日本人 RRMS 患者で認められた DMF の有効性とも同様であった（2.2.6 項）。

2.2 DMF の臨床試験

2.2.1 C-1900 試験

C-1900 試験は、RRMS 患者を対象とした第 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。プラセボ対照投与期間では DMF の 3 用量（120 mg QD、120 mg TID、240 mg TID）を評価し、投与期間は 24 週間であった。プラセボ対照投与期間のデータから、効果が認められ、かつ許容可能な安全性プロファイルを有する用量が 240 mg TID であることが示された。C-1900 試験の主要目的は、MS 患者を対象として連続 MRI 検査に基づく脳病巣の活動性に対する DMF の有効性を評価することであった。主要評価項目は、Week 12～24 の月 1 回の T1 強調脳 MRI 検査画像で認められた新規 Gd 造影病巣の総数であった。その他の MRI 評価項目は、6 ヵ月のプラセボ対照投与期間の新規 Gd 造影病巣の総数、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数、及び新規 T1 低信号病巣数であった。

2.2.1.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

組み入れられた被験者の年齢の範囲は 18～54 歳であり、中央値は 36 歳であった。一般的な RRMS 患者集団の特性から予測されたとおり、過半数の被験者（64%）が女性であり、大部分の被験者（98%）が白人であった。体重の範囲は 41～117 kg であり、平均値は 69.2 kg であった。男性の割合が DMF 群（DMF 120 mg QD 群で 22 例［34%］、DMF 120 mg TID 群で 20 例［31%］、DMF 240 mg TID 群で 21 例［33%］）と比較してプラセボ群（29 例［45%］）で高かったことを除き、4 つの投与群間で人口統計学的特性は均衡していた。年齢の中央値にも投与群間でわずかな差が認められ、プラセボ群で 35 歳であったのに対し、DMF 120 mg QD 群では 33.5 歳、DMF 120 mg TID 群では 36.5 歳、DMF 240 mg TID 群では 39 歳であった（C-1900 試験 CSR、Section 10.1.2）。

罹病期間及び EDSS に基づく障害の程度は投与群間で均衡していたが、DMF 120 mg TID 群で Gd 造影病巣数に基づくベースラインの疾患活動性が高かった。全体で、発症からの期間の範囲は 0～29 年であり、中央値は 6 年であった。発症からの期間は、プラセボ群（6 年）、DMF 240 mg TID 群（6 年）、及び DMF 120 mg QD 群（7 年）と比較して DMF 120 mg TID 群（5 年）で短かった。全体で、MS 診断からの期間は 0～26 年であり、中央値は 3 年であった。MS 診断からの期間は、DMF 120 mg TID 群で最も短く（2 年）、DMF 120 mg QD 群及び DMF 240 mg TID 群では 3 年、プラセボ群では 4 年であった。利き手は約 95%の被験者が右手、約 5%の被験者が左手であった（C-1900 試験 CSR、Section 10.1.3）。

2.2.1.2 有効性の結果

C-1900 試験の主な有効性評価結果を表 20 に示す。RRMS の活動性の指標である MRI パラメータに対する DMF の用量依存的な効果が認められた。DMF 投与によって脳の炎症性病巣が少なくなることが示され、DMF 240 mg TID 群ではプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた。最高用量である DMF 240 mg TID 群では、主要評価項目である Week 12～24 の新規 Gd 造影病巣の総数がプラセボ群に対して 69%少なく（$p < 0.001$）、すべての副次評価項目（プラセボ対照投与期間全体の新規 Gd 造影病巣の総数、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）でプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた。プラセボ群に対して DMF 240 mg TID 群で認められた有効性は、RRMS 患者にインターフェロン β（IFN-β）及び GA を投与したときに MRI 評価で認められる有効性と同様であった。DMF 120 mg QD 群及び DMF 120 mg TID 群では、いずれの MRI 評価項目でも有効性評価可能集団を用いた解析でプラセボ群との間に統計学的

有意差は認められなかった。C-1900 試験では、臨床評価項目については、検出力が担保されていなかったが、ITT 解析対象集団を用いて探索的に評価した。臨床評価項目（ARR、無再発例の割合、EDSS）では、いずれの用量の DMF 群でもプラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかった。しかし、検出力は担保されていなかったものの、ARR（6 ヵ月間のデータから算出）は DMF 240 mg TID 群（0.44）でプラセボ群（0.65）に対して 32%低下した（p = 0.272）。すべての用量の DMF 群で安全性を評価した継続投与期間に ARR が低下し、DMF 投与を開始してから効果が現れるまでに時間がかかるためと考えられた。C-1900 試験は試験期間が短かったため、EDSS スコアに対する効果が認められなかったことは予想された結果であった。EDSS スコアのベースラインからの変化量では、プラセボ群と比較して DMF 240 mg TID 群で一貫して大きな改善が示された。同様に、無再発例の割合もすべての解析で DMF 240 mg TID 群で最も高かった。

表 20　　主な有効性評価結果（C-1900 試験）

Study C-1900				
Endpoint	Placebo (N = 54)	120 mg QD (N = 59)	120 mg TID (N = 56)	240 mg TID (N = 54)
Primary				
Number of new GdE lesions				
Mean number (SD)[a] Weeks 12-24	4.5 (7.4) (n = 54)	3.3 (5.1) p = 0.266 (n = 59)	3.1 (5.9) p = 0.068 (n = 56)	1.4 (3.8) p < 0.001 (n = 54)
Mean number (SD)[a] Weeks 4-24	6.6 (11.4) (n = 53)	6.2 (8.9) p = 0.943 (n = 55)	6.7 (10.9) p = 0.801 (n = 54)	3.7 (11.2) p = 0.002 (n = 52)
Secondary (listed in descending rank order)				
New or newly enlarging T2 hyperintense lesions (Mean number [SD])[a]	4.2 (5.4) (n = 54)	3.8 (4.7) p = 0.965 (n = 59)	4.1 (5.7) p = 0.839 (n = 56)	2.2 (5.4) p < 0.001 (n = 54)
New or newly enlarging T1 hypointense lesions (Mean number [SD]) [a]	1.7 (2.5) (n = 54)	1.3 (1.8) p = 0.732 (n = 59)	1.5 (2.0) p = 0.836 (n = 56)	0.8 (2.0) p = 0.014 (n = 54)
ARR[b] (95% CI) Weeks 0-24	0.65 (0.43---1.01) (n = 65[c])	0.42 (0.24-0.71) p = 0.196 (n = 64[c])	0.78 (0.52-1.16) p = 0.572 (n = 64[c])	0.44 (0.26-0.76) p = 0.272 (n = 63[c])

Note: All p-values compare each active treatment group versus placebo based on [a] Wilcoxon rank sum test; [b] Poisson regression model adjusted for the number of relapses in the 12 months before study entry.
[c] ITT Population.
Source: C-1900 試験 CSR、Tables 11.2-1, 11.2-3, 11.2-4, 11.2-5, and 11.3-1.

2.2.1.3　　C-1900 試験の有効性の結論

全体として、DMF 240 mg の TID 投与のベネフィット-リスクプロファイルは良好であると判断され、検証的試験（第 III 相臨床試験）でさらに臨床評価を行う用量として選択された。主要評価項目である Week 12～24 の新規 Gd 造影病巣の総数及びその他の MRI 評価項目で、プラセボ群と比較して DMF 240 mg TID 群で統計学的に有意な効果が認められた。MRI 評価結果から、MS に特徴的な急性炎症性病巣に対する DMF 240 mg の TID 投与の効果が示唆された。低用量の 2 つの DMF 群（DMF 120 mg QD 群、DMF 120 mg TID 群）では、いずれの MRI 評価項目でも有効性評価可能集団を用いた解析で統計学的に有意な効果は認められなかった。DMF の 3 用量（120 mg QD、120 mg TID、240 mg TID）の RRMS 患者での忍容性は良好であった（C-1900 試験 CSR、Section 13）。

2.2.2　　109MS301 試験

109MS301 試験は、第 III 相多施設共同ランダム化二重盲検評価者盲検プラセボ対照用量比較試験であり、RRMS 患者を対象として DMF の有効性及び安全性を評価することを目的とした。被

験者を DMF の 2 用量（240 mg BID、240 mg TID）又はプラセボのいずれかに 1 :1 :1 の比でランダム化した。109MS301 試験の主要目的は、2 年間の再発被験者の割合の低下に対する DMF の有効性をプラセボと比較して評価することであった。副次目的は、投与 2 年時の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣の総数の減少、Gd 造影病巣の総数の減少、再発率の低下、及び EDSS 評価に基づく障害進行の抑制に対する DMF の有効性をプラセボと比較して評価することであった。

2.2.2.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

ITT 解析対象集団のベースラインの人口統計学的特性は 3 つの投与群間でおおむね均衡していた。全体で、女性の割合が 74%であった。年齢の範囲は 18～56 歳、平均値は 38.5 歳であり、52%の被験者が 40 歳未満であった。大部分の被験者（79%）が白人であり、アジア人が 9%、「その他」が 5%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 2%、不明が 5%であった。体重の平均値は 71.0 kg、範囲は 35.0～142.5 kg であった。BMI の平均値は 25.3 kg/m^2、範囲は 13.8～53.8 kg/m^2 であった（109MS301 試験 CSR、Section 10.2.1）。

ITT 解析対象集団で、スクリーニング時に McDonald の診断基準 1～4 に合致した被験者の割合、ベースライン時の EDSS スコア、再発歴、及び MS 病歴は投与群間で均衡していた。ベースライン時の EDSS スコアの平均値は 2.42、中央値は 2.0、範囲は 0.0～6.5 であった。治験実施計画書で規定された上限値である 5.0 を上回るスコアを示した被験者は 3 例（1%未満）のみであった。半数近く（48%）の被験者でスコアが 2.0 を上回っていた。試験開始前 12 ヵ月間の平均再発数は 1.3 回であり、24%の被験者で 2 回、5%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 2.5 回であった。直近の再発からの平均期間は 6.6 ヵ月であった。MS 発症からの期間の平均値は 8.3 年、範囲は 0～42 年であり、MS 診断からの期間の平均値は 5.5 年、範囲は 0～32 年であった。

MRI コホートのベースライン値も 3 つの投与群間でおおむね均衡していた。ベースライン時の Gd 造影病巣数別の被験者の割合は、0 個が 64%、1～4 個が 28%、5～8 個が 5%、9 個以上が 4%であった。Gd 造影病巣数の平均値は 1.4 個であった。Gd 造影病巣の容積の平均値は 173.7 mm^3 であった。MRI コホートの 540 例のうち 448 例（83%）で磁化移動比（MTR）のベースライン値が得られた。全脳の MTR の平均値は 37.1、中央値は 34.5 であった。外観が正常な脳組織（NABT）の MTR の平均値は 38.2、中央値は 35.4 であった（109MS301 試験 CSR、Section 10.2.2, Section 10.2.3）。

2.2.2.2 有効性の結果

109MS301 試験の主な有効性評価結果を表 21 に示す。様々な定義（再発被験者の割合、再発までの期間、ARR）に基づき評価した 2 年間の投与期間の臨床的増悪、並びに EDSS スコアに基づく投与 2 年時の障害進行（12 週間持続）のリスクが、プラセボ群と比較して DMF 240 mg BID 群及び DMF 240 mg TID 群で統計学的に有意に低下した。再発及び障害進行に関して投与期間を通して治療効果が持続し、2 用量の DMF 群の Kaplan-Meier 曲線はほぼ重なっており、プラセボ群の Kaplan-Meier 曲線とは最終評価時点まで乖離していた。これらの臨床評価項目で認められた DMF のベネフィットは、人口統計学的特性及び MS の疾患特性に基づく様々な部分集団でおおむね一貫していた。40 歳未満の被験者、MS 治療薬による治療歴のない被験者、及びベースライン

時の EDSS スコアが 2.0 以下の被験者の部分集団では、より大きなベネフィットが認められた。静注ステロイド療法を要した再発率及び MS 関連の入院率でも DMF の効果が認められた。また、MSFC スコアでプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められたことから、EDSS 評価に基づく障害進行に対する効果が裏付けられた。

PASAT 3 の尺度の変化量によって評価した認知機能にも、プラセボ群と比較して DMF 群で統計学的に有意な改善が認められた。

Gd 造影病巣と新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣の活動性は、プラセボ群と比較して DMF 群で統計学的に有意に抑制された。投与 6 ヵ月時という早期に頑健な効果が認められ、投与期間を通して持続した。これらの評価項目に対する有効性は、人口統計学的特性及び MS の疾患特性に基づく様々な部分集団でも一貫して認められた。新規非造影 T1 低信号病巣数も、プラセボ群と比較して DMF 群で統計学的に有意に減少した。脳容積の減少率もプラセボ群と比較して DMF 群で低かったが、DMF 240 mg BID 群ではプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた一方で、DMF 240 mg TID 群では統計学的有意差は認められなかった。

いずれの用量の DMF 群でも NABT 及び全脳の MTR の増加率はプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きく、再ミエリン化及び軸索の完全性回復を反映していると考えられた。プラセボ群では MTR は低下した。

再発、障害進行、及び MRI による疾患活動性の評価で認められた DMF の効果は、脳の炎症及びその結果としての損傷の減少、直接的な神経保護作用、又はその両方による可能性が考えられた。炎症に対する効果とは別の治療効果と考えられた反応として、炎症と臨床的相関がある再発が認められない状態での障害進行（EDSS 評価に基づく 12 週間持続する障害進行）のリスク低下がみられた。また、DMF 投与によって、2 年間の投与期間に再発又は新規 T2 高信号病巣が認められなかった被験者で NABT 及び全脳の MTR が増加した。

患者報告に基づく健康状態及び身体的側面の評価（健康関連 QOL 質問票 SF-36［SF-36］の身体的健康度［PCS］、視覚的評価［VAS］、EuroQol の VAS）の結果は、プラセボ群と比較して DMF 群で良好であり、プラセボ群との間に統計学的有意差が認められた。精神的側面の評価（SF-36 の精神的健康度［MCS］）及び全般的健康状態（EuroQol 健康関連尺度［EQ-5D］インデックススコア）については、プラセボ群と比較して DMF 群で良好であり、DMF 240 mg TID 群ではプラセボ群との間に統計学的有意差が認められたが、DMF 240 mg BID 群では統計学的有意差は認められなかった。

2.2.2.3 109MS301 試験の有効性の結論

109MS301 試験の結果から、DMF 240 mg BID 投与が RRMS の治療に有効であることが示された。2 年間の再発及び障害進行がプラセボ投与と比較して統計学的に有意に減少したことから、一貫した臨床的有効性が示された。臨床的有効性は、疾患活動性を評価するすべての MRI 評価項目で頑健な効果が認められたことからも裏付けられた。大部分の評価項目で投与 6 ヵ月時という早期に頑健な効果が認められ、投与期間を通して持続した。人口統計学的特性及び疾患特性に基づく部分集団間で一貫した有効性が認められた。また、MS 関連の入院、認知機能、並びに患者報告に基づく機能及び健康状態の全般評価でも効果が認められた。

非臨床データと同様に、109MS301 試験の結果からも、疾患活動性に関する臨床評価項目及び MRI 評価項目で認められた DMF の効果が、抗炎症作用とは別の機序による可能性が示唆された。

2.2.3 109MS302 試験

109MS302 試験は、RRMS 患者を対象とした第 III 相多施設共同ランダム化二重盲検評価者盲検プラセボ対照実薬対照用量比較試験であった。被験者を DMF の 2 用量（240 mg BID、240 mg TID）、GA、又はプラセボのいずれかに 1：1：1：1 の比でランダム化した。109MS302 試験の主要目的は、投与 2 年時の再発率の低下に対する DMF の有効性をプラセボと比較して評価することであった。副次目的は、投与 2 年時の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣の総数の減少、新規 T1 低信号病巣数の減少、再発被験者の割合の低下、及び EDSS 評価に基づく障害進行の抑制に対する DMF の有効性をプラセボと比較して評価することであった。

2.2.3.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

ITT 解析対象集団のベースラインの人口統計学的特性は 4 つの投与群間でおおむね均衡していた。全体で、女性の割合が 70%であった。年齢の範囲は 18～56 歳、平均値は 37.3 歳であり、59%の被験者が 40 歳未満であった。大部分の被験者（84%）が白人であった。平均体重は 72 kg、平均 BMI は 25.4 kg/m^2 であった（109MS302 試験 CSR、Section 10.2.1）。

ITT 解析対象集団で、ベースライン時の McDonald の診断基準、EDSS スコア、MS 病歴、及び再発歴はいずれの投与群でも同様であった。スクリーニング時に、大部分の被験者（83%）が McDonald の診断基準 1 と判断され、MS と診断された。ベースライン時の EDSS スコアの平均値は 2.56、中央値は 2.50、範囲は 0～5.5 であった。過半数の被験者でスコアが 2.0 を上回っていた。治験実施計画書で規定された上限値である 5.0 を上回るスコアを示した被験者は 1 例のみ（スコア 5.5）であった（109MS302 試験 CSR、Section 10.2.2）。

試験開始前 12 ヵ月間の再発数別の被験者の割合は、0 回が 3%、1 回が 65%、2 回が 27%、3 回以上が 5%であり、平均再発数は 1.4 回であった。試験開始前 3 年間の平均再発数は 2.5 回であった。直近の再発からの平均期間は 6.3 ヵ月であった。MS 発症からの期間の平均値は 7.7 年、範囲は 0～35 年であった。MS 診断からの期間の平均値は 4.7 年、範囲は 0～33 年であった（109MS302 試験 CSR、Section 10.2.2）。

MRI コホートのベースライン時の MRI パラメータは RRMS の患者集団の特性と一貫しており、4 つの投与群間でおおむね均衡していた。MRI コホートで、ベースライン時の Gd 造影病巣数の平均値は 2.4 個であった。Gd 造影病巣数別の被験者の割合は、0 個が 54%、1～4 個が 34%、5～8 個が 5%、9 個以上が 7%であった。Gd 造影病巣の容積の平均値は 266.7 mm^3、T2 高信号病巣の容積の平均値は 13769 mm^3、中央値は 9435 mm^3、T1 低信号病巣（非造影病巣のみ）の容積の平均値は 3446 mm^3、中央値は 1509 mm^3 であった。頭部の大きさに対して標準化された全脳容量の平均値は 1491096 mm^3、中央値は 1496621 mm^3 であった。MRI コホートの 681 例のうち 631 例（93%）で MTR のベースライン値が得られた。全脳の MTR の平均値は 34.2、中央値は 31.8 であった（109MS302 試験 CSR、Section 10.2.2）。

2.2.3.2 有効性の結果

109MS302 試験の主な有効性評価結果を表 21 に示す。ARR、再発被験者の割合、及び再発までの期間に基づき評価した 2 年間の投与期間の臨床的増悪が、プラセボ群と比較して DMF 240 mg BID 群及び 240 mg TID 群で統計学的に有意に減少した。プラセボ群と比較して DMF 群で静注ステロイド療法を要した再発率が統計学的に有意に低く、MS 関連の入院にも減少傾向がみられたことからも、RRMS 患者に対する DMF の効果が裏付けられた。再発の Kaplan-Meier 曲線から、治療効果は投与後3～6 ヵ月時から認められ、2年間の投与期間を通じて持続することが示された。プラセボ群と DMF 群の Kaplan-Meier 曲線は最終評価時点まで乖離していた。

これらの臨床評価項目で認められた DMF の効果は、人口統計学的特性及び MS の疾患特性に基づく様々な部分集団でおおむね一貫していた。12 週間持続する障害進行ではプラセボ群に対して DMF 群で臨床的に意味のある減少がみられ、DMF 240 mg BID 群で 21%、DMF 240 mg TID 群で 24%減少した。感度分析として、より厳格な評価である 24 週間持続する障害進行を解析した結果、群間差がより大きく、プラセボ群に対してそれぞれ 38%及び 33%減少した。12 週間持続する障害進行では投与群間に統計学的有意差が認められず、プラセボ群で 12 週間持続する障害進行が認められた被験者の割合が推定より低かったためと考えられた。一方で、EDSS スコアの変化量から、障害進行に対する DMF の効果がさらに裏付けられた。

2 年間の試験期間にわたって平均 EDSS スコアはプラセボ群ではほぼ変化しなかったが、DMF 群では減少し、改善が示された。プラセボ群と比較して DMF 群で MSFC の評価に基づく機能の改善が認められたことや、患者報告に基づく全般的な身体的健康及び機能（SF-36 の PCS）並びに健康状態の全般評価（VAS）に統計学的に有意な改善が認められたことからも、障害進行の抑制に対する DMF の有効性が裏付けられた。

新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣及び新規 T1 低信号病巣の活動性は、プラセボ群と比較して DMF 群で統計学的に有意に抑制され、投与 1 年時の初回評価時点から DMF 投与の頑健な効果が認められ、投与期間を通して持続した。また、投与 6 ヵ月時という早期の初回評価時点から新規 Gd 造影病巣の形成が統計学的に有意に減少したことから、新規 T1 低信号病巣及び T2 高信号病巣は投与 1 年時の初回評価時点よりもかなり早期から抑制されていた可能性が高いことが示唆された。T2 高信号病巣、T1 低信号病巣、及び Gd 造影病巣の容積も、プラセボ群と比較して DMF 240 mg BID 群及び DMF 240 mg TID 群で統計学的に有意に減少した。MRI 評価項目で一貫して認められた有効性は、人口統計学的特性及び MS の疾患特性に基づく様々な部分集団でも認められた。

109MS302 試験で認められた DMF 240 mg BID 投与及び TID 投与の有効性は、RRMS 患者を対象とした先行試験（C-1900 試験及び 109MS301 試験）の結果とおおむね一貫していた。また、GA 投与の有効性は添付文書及び公表文献に示されている結果と一貫していた。効果に一貫性がみられたことから、109MS302 試験の分析感度が示され、試験の妥当性及びより幅広い RRMS 患者集団へ結果を外挿する妥当性が裏付けられた。

主要評価項目及び副次評価項目で、DMF 240 mg BID 群及び DMF 240 mg TID 群と GA 群との間に臨床的に意味のある差が認められた。DMF 群と GA 群の有効性を、治療効果の推定値の CI に基づき直接比較した結果、大部分の評価項目で GA 群と比較して DMF 群で高い治療効果が認め

られたことから、両投与群の差が頑健であることが確認され、DMF が RRMS 患者に対して既承認の一次治療薬を上回るベネフィットをもたらす可能性があることが示唆された。

2.2.3.3 109MS302 試験の有効性の結論

109MS302 試験の結果から、DMF 240 mg BID 投与が RRMS の治療に有効であることが示された。2 年間の再発がプラセボ投与と比較して統計学的に有意に減少したことから、一貫した臨床的有効性が示された。臨床的有効性は、疾患活動性を評価する MRI 評価項目でプラセボ投与と比較して統計学的に有意な効果が認められたことからも裏付けられた。大部分の MRI 評価項目で、投与 6 ヵ月～1 年時という早期の初回評価時点から頑健な効果が認められ、2 年間の投与期間にわたって持続した。再発及び MRI 評価項目で、人口統計学的特性及び疾患特性に基づく部分集団間で一貫した有効性が認められた。また、MS 関連の入院並びに患者報告に基づく身体機能及び全般的健康状態の評価でも効果が認められた。

109MS302 試験では 109MS301 試験と同様の結果が示されたと同時に、DMF と GA のベネフィット-リスクを比較した結果、DMF は GA よりも有効性が良好であり、安全性は同様であることが示され、広く処方されている既承認の RRMS の一次治療薬よりも良好なベネフィット-リスクプロファイルが示された（109MS302 試験 CSR、Section 13）。

表 21　　投与 2 年時の有効性評価結果（109MS301 試験及び 109MS302 試験、ITT 解析対象集団）

	Study 301				Study 302			
Endpoint	Placebo (N = 408)	240 mg BID (N = 410)	240 mg TID (N = 416)	Endpoint	Placebo (N = 363)	240 mg BID (N = 359)	240 mg TID (N = 345)	GA (N = 350)
Primary								
Proportion relapsing[1]	0.461 (n = 408)	0.270 p < 0.0001[a] (n = 410)	0.260 p < 0.0001[a] (n = 416)	ARR	0.401 (n = 363)	0.224 p < 0.0001[b] (n = 359)	0.198 p < 0.0001[b] (n = 345)	0.286 p = 0.0128[b] (n = 350)
Secondary (listed in descending rank order)								
New or newly enlarging T2 hyperintense lesions (adjusted mean number)	17.0 (n = 165[d])	2.6 p < 0.0001[b] (n = 152[d])	4.4 p < 0.0001[b] (n = 152[d])	New or newly enlarging T2 hyperintense lesions (adjusted mean number)	17.4 (n = 139[d])	5.1 p < 0.0001[b] (n = 140[d])	4.7 p < 0.0001[b] (n = 140[d])	8.0 p < 0.0001[b] (n = 153[d])
GdE lesions (mean number)	1.8[c] (n = 165[d])	0.1 p < 0.0001[c] (n = 152[d])	0.5 p < 0.0001[c] (n = 152[d])	New T1 hypointense lesions (adjusted mean number)	7.0 (n = 139[d])	3.0 p < 0.0001[b] (n = 140[d])	2.4 p < 0.0001[b] (n = 140[d])	4.1 p = 0.0021[b] (n = 154[d])
ARR	0.364 (n = 408)	0.172 p < 0.0001[b] (n = 410)	0.189 p < 0.0001[b] (n = 416)	Proportion relapsing[1]	0.410 (n = 363)	0.291 p = 0.0020[a] (n = 359)	0.241 p < 0.0001[a] (n = 345)	0.321 p = 0.0097[a] (n = 350)
Disability progression (proportion progressing[2])	0.271 (n = 408)	0.164 p = 0.0050[a] (n = 409)	0.177 p = 0.0128[a] (n = 416)	Disability progression (proportion progressing[2])	0.169 (n = 363)	0.128 p = 0.2536[a] (n = 359)	0.130 p = 0.2041[a] (n = 345)	0.156 p = 0.7036[a] (n = 350)
Tertiary								
New T1 lesions (adjusted mean number)	5.6 (n = 165[d])	1.5 p < 0.0001[b] (n = 151[d])	2.1 p < 0.0001[b] (n = 152[d])	GdE lesions (mean number)	2.0 (n = 144[d])	0.5 p < 0.0001[c] (n = 147[d])	0.4 p < 0.0001[c] (n = 144[d])	0.7 p < 0.0003[c] (n = 161[d])

Note: All p-values compare each active treatment group versus placebo based on [a] Cox proportional hazards model; [b] negative binomial regression; [c] ordinal logistic regression. [1] From Kaplan-

Meier curve of time to relapse; [2] From Kaplan-Meier curve of time to progression (12-week confirmation).
[d] MRI Cohort
Source: 109MS301 試験 CSR、Tables 11-1, 11-3, 11-4, 11-5, 11-6, and 11-16; 109MS302 試験 CSR、Tables 33, 34, 35, 36, 38, and 147.

2.2.4 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合解析

2.2.4.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

109MS301 試験、109MS302 試験、及び両試験の併合解析で、人口統計学的特性は 3 つの投与群間でおおむね均衡していた（Module 2.7.3 Appendix 1 Table 1）。全体で、女性の割合が 72%であり、女性と男性の比率は試験間及び投与群間で 2：1～3：1 の範囲でばらつきがあった。年齢の範囲は 18～56 歳、中央値は 38.0 歳であり、55%の被験者が 40 歳未満であった。大部分の被験者（81%）が白人であった。

被験者が組み入れられた国は、両試験でほぼ同じであったが、各国の地理、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規定した以下の 3 つの地域別の組入れパターンには試験間で違いがみられた。

- 地域 1：米国
- 地域 2：西欧（オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、ギリシャ、アイルランド、イタリア、オランダ、スペイン、スイス、英国を含む）、オーストラリア、カナダ、コスタリカ、ニュージーランド、イスラエル、南アフリカ
- 地域 3：東欧（ベラルーシ、ボスニア・ヘルツェゴビナ、クロアチア、チェコ、エストニア、ポーランド、モルドバ、ルーマニア、セルビア、スロバキア、マケドニア、ウクライナを含む）、インド、グアテマラ、メキシコ

両試験ともに、地域 1 で組み入れられた被験者の割合は同程度（約 18%）であった。109MS301 試験では地域 2 及び地域 3 で組み入れられた被験者の割合がほぼ同じ（約 42%）であったが、109MS302 試験では地域 2 が約 15%、地域 3 が約 66%であった。両試験の併合解析では、地域 1 で組み入れられた被験者の割合が約 18%、地域 2 が約 30%、地域 3 が約 53%であった（Module 2.7.3 Appendix 1 Table 1）。実施医療機関で層別してランダム化したため、各試験の投与群間では地域の分布は類似しており、したがって、併合解析でも投与群間で地域の分布は類似していた。年齢及び性別の分布はいずれの地域でも同様であった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の対象集団は類似しており、広範な再発性 MS 患者集団を代表する患者集団であった。各試験及び併合解析で、プラセボ群、DMF 240 mg BID 群、及び DMF 240 mg TID 群の 3 つの投与群間でベースラインの疾患特性は均衡していた（Module 2.7.3 Appendix 1 Table 2）。

併合解析では、ITT 解析対象集団の約半数（51%）でベースライン時の EDSS スコアが 2.0 を上回っており、対象集団の障害進行が広範にわたることが示された。ベースライン時の EDSS スコアの平均値は 2.5 であった。約 16%の被験者で EDSS スコアが 4 以上であり、中等度の障害を有していた。ベースライン時の EDSS スコア及び MSFC スコアは投与群間で同程度であった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験で、試験開始前 12 ヵ月間の再発数は大部分の被験者（92%）で 1 又は 2 回、約 5%の被験者で 3 回以上であり、平均値は 1.3 回であった。MS 診断からの期間の平均値は 5.2 年、範囲は 0～33 年であった。

いずれの試験でも、MS 診断のための McDonald の診断基準（2005 年版）1～4 に合致した被験者が組み入れられた。これらの基準には、臨床的再発に加えて、脳 MRI 検査で評価される炎症活性の重要性が反映されている。併合解析では、大部分の被験者（82%）が臨床的疾患活動性及び所見に基づき McDonald の診断基準（2005 年版）1 と判断され、MS と診断された（Module 2.7.3 Appendix 1 Table 2）。

2.2.4.2 有効性の結果

(1) 臨床評価項目

1) ARR

109MS301 試験の主要評価項目は投与 2 年時の再発被験者の割合であり、109MS302 試験の主要評価項目は 2 年間の ARR であった。各試験及び併合解析の投与 2 年時の ARR を表 22 に示す。各試験で、2 年間の ARR に対する DMF の一貫した効果が示された。ARR は、プラセボ群に対して DMF 240 mg BID 群で 109MS301 試験では 53%、109MS302 試験では 44%低下した（いずれも $p < 0.0001$）。DMF 240 mg TID 群でも同様であった。併合解析では、プラセボ群に対して DMF 240 mg BID 群で 48.5%低下した（Module 2.7.3 Appendix 1 Figure 1）。

主解析では、治験実施計画書の定義に基づく再発のうち、INEC で確定された再発を解析した。109MS301 試験及び 109MS302 試験で、実施医療機関で評価された治験実施計画書の定義に基づく再発の大部分（88%～92%）が INEC で確定された（109MS301 試験 CSR、Section 11.2.2.3; 109MS302 試験 CSR、Section 11.2.1）。併合解析でも各試験と同様に 2 種類の感度解析を実施した。治験実施計画書の定義に基づく再発を解析した感度分析の結果では、ARR はプラセボ群に対して DMF 240 mg BID 群で 46.6%、DMF 240 mg TID 群で 47.6%低下した（いずれも $p < 0.0001$）（Module 2.7.3 Appendix 1 Table 6）。代替 MS 治療薬に切り替えた後の再発も含めた感度分析の結果でも、DMF 240 mg BID 群及び DMF 240 mg TID 群で主解析と同程度のプラセボ群に対する ARR の低下が認められ、統計学的有意差が認められた（$p < 0.0001$）（Module 2.7.3 Appendix 1 Table 7）。

再発被験者の割合は、初回再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線から推定した。いずれの試験でも、再発被験者の割合はプラセボ群と比較して DMF 240 mg BID 群及び DMF 240 mg TID 群で統計学的に有意に低かった。投与 2 年時の再発リスクは、109MS301 試験では、プラセボ群に対して DMF 240 mg BID 群で 49%、DMF 240 mg TID 群で 50%低下した（いずれも $p < 0.0001$）（109MS301 試験 CSR、Table 11-1）。109MS302 試験では、プラセボ群に対して DMF 240 mg BID 群で 34%（$p = 0.0020$）、DMF 240 mg TID 群で 45%（$p < 0.0001$）低下した（109MS302 試験 CSR、Table 36）。両試験の治療効果の推定値及び CI 並びに推定された投与群内での割合の経時的変化に基づき、再発被験者の割合に対する治療効果（DMF 群とプラセボ群の比較）に試験間で差はないと考えられた。

併合解析では、Kaplan-Meier 推定値に基づく投与 2 年時の再発被験者の割合は、プラセボ群（43.7%）と比較して DMF 群（DMF 240 mg BID 群で 28.0%、DMF 240 mg TID 群で 25.1%）で統計学的に有意に低かった（Module 2.7.3 Appendix 1 Figure 1）。初回再発までの期間について、2 用量の DMF 群の Kaplan-Meier 曲線はほぼ重なっており、プラセボ群の Kaplan-Meier 曲線とは

Week 12 以前から乖離していた。プラセボ群と DMF 群の Kaplan-Meier 曲線は、2 年間の投与期間の終了時点まで乖離していた。

併合解析では、投与 2 年時の再発のリスクは、プラセボ群に対して DMF 240 mg BID 群で 42.5%（$p < 0.0001$）、DMF 240 mg TID 群で 47.4%（$p < 0.0001$）低下した（Module 2.7.3 Appendix 1 Table 8）。また、いずれの DMF 投与群でも再発までの期間は延長した。初回再発までの期間の 25 パーセンタイルはプラセボ群で 35 週間であったのに対して、DMF 240 mg BID 群では 80 週間、DMF 240 mg TID 群では 96 週間であった。

併合解析では、ロジスティック回帰を用いた感度分析を行い、再発状況を分析した。再発状況が不明であった被験者は、試験又は治験薬投与を中止した理由が MS の再発又は有効性の欠如であった場合、若しくは代替 MS 治療薬に切り替えた場合、再発被験者とみなした。この感度分析の結果、再発被験者と確認された又はみなされた被験者の割合はプラセボ群で 42%であったのに対して、DMF 240 mg BID 群では 27%、DMF 240 mg TID 群では 26%であった（Module 2.7.3 Appendix 1 Table 9）。再発のオッズは、プラセボ群に対して DMF 240 mg BID 群で 50.5%（$p < 0.0001$）、DMF 240 mg TID 群で 53.8%（$p < 0.0001$）低下し、統計学的有意差が認められた。これより、主解析の頑健性が確認された。

109MS301 試験及び 109MS302 試験で MS の再発又はその他の MS 関連合併症による MS 関連の入院を評価した。プラセボ群と比較して DMF 群で MS 関連の入院が少なかったことから、再発率の結果が裏付けられ、疾患活動性を評価する臨床評価項目に対する効果が示された。投与 2 年時の MS 関連の年間入院率は、109MS301 試験では、プラセボ群に対して DMF 240 mg BID 群で 35%（$p = 0.0708$）、DMF 240 mg TID 群で 45%（$p = 0.0125$）低下した（109MS301 試験 CSR、Table 11-12）。109MS302 試験では、プラセボに対して DMF 240 mg BID 群で 32%（$p = 0.1092$）、DMF 240 mg TID 群で 50%（$p = 0.0098$）低下した（109MS302 試験 CSR、Table 43）。併合解析では、プラセボに対して DMF 240 mg BID 群で 34.0%（$p = 0.0146$）、DMF 240 mg TID 群で 47.1%（$p = 0.0004$）低下した（Module 2.7.3 Appendix 1 Table 10）。

一般的に、再発に対して静注ステロイド療法を要した被験者は、再発が機能に大きな影響を及ぼした被験者である可能性が高い。したがって、静注ステロイド療法を要した MS の再発は、より重度である可能性がある。109MS301 試験では、静注ステロイド療法を要した再発の 2 年間の ARR がプラセボ群に対して DMF 240 mg BID 群で 52%、DMF 240 mg TID 群で 51%低下した（いずれも $p < 0.0001$）（109MS301 試験 CSR、Table 11-11）。109MS302 試験では、プラセボ群に対して DMF 240 mg BID 群で 43.6%（$p = 0.0002$）、DMF 240 mg TID 群で 48.6%（$p < 0.0001$）低下した（109MS302 試験 CSR、Table 42）。併合解析では、プラセボ群に対して DMF 240 mg BID 群で 48.1%、DMF 240 mg TID 群で 49.9%低下した（いずれも $p < 0.0001$）（Module 2.7.3 Appendix 1 Table 11）。

表 22　　投与 2 年時の ARR（INEC で確定された再発）（109MS301 試験、109MS302 試験、及び両試験の併合解析、ITT 解析対象集団）

	Study 301			Study 302			Pooled Analysis (301 + 302)		
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
No. (%) of subjects	408 (100)	410 (100)	416 (100)	363 (100)	359 (100)	345 (100)	771 (100)	769 (100)	761 (100)
No. (%) of subjects with									
0 relapses	237 (58)	312 (76)	321 (77)	223 (61)	266 (74)	269 (78)	460 (60)	578 (75)	590 (78)
1 relapse	115 (28)	75 (18)	64 (15)	83 (23)	71 (20)	51 (15)	198 (26)	146 (19)	115 (15)
2 relapses	44 (11)	19 (5)	20 (5)	44 (12)	14 (4)	21 (6)	88 (11)	33 (4)	41 (5)
3 relapses	8 (2)	1 (<1)	9 (2)	11 (3)	7 (2)	3 (<1)	19 (2)	8 (1)	12 (2)
4 or more relapses	4 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	6 (<1)	4 (<1)	3 (<1)
Total no. of relapses	246	128	140	212	124	106	458	252	246
Total subject-years followed	612.35	628.61	633.48	561.43	552.99	529.80	1173.8	1181.6	1163.3
Unadjusted rate[1]	0.402	0.204	0.221	0.378	0.224	0.200	0.390	0.213	0.211
Subject rate: mean[2]	0.550	0.242	0.244	0.497	0.266	0.315	0.525	0.253	0.277
Adjusted rate[3]	0.364	0.172	0.189	0.401	0.224	0.198	0.371	0.191	0.191
95% CI	0.303,0.436	0.138, 0.214	0.153, 0.234	0.329,0.488	0.179, 0.282	0.156, 0.252	0.326, 0.423	0.164, 0.224	0.163, 0.224

	Study 301			Study 302			Pooled Analysis (301 + 302)		
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Rate ratio [3, 4, 5]		0.473	0.521		0.560	0.495		0.515	0.515
95% CI		0.365, 0.613	0.404, 0.670		0.423, 0.740	0.369, 0.662		0.427, 0.621	0.427, 0.622
p-value[3,5]		< 0.0001	< 0.0001		< 0.0001	< 0.0001		< 0.0001	< 0.0001

[1] for the treatment group, total number of relapses/total subject-years followed; [2] for each subject, (number of relapses/years followed)×365, then averaged over the treatment group;
[3] estimated from negative binomial regression; [4] ratio of active to placebo; [5] versus placebo.
Source: 109MS301 試験 CSR、Table 11-5; 109MS302 試験 CSR、Table 33; Module 2.7.3 Appendix 1 Table 5.

2) 障害進行

109MS301 試験及び 109MS302 試験で、いずれの DMF 群でも、EDSS スコアのベースラインからの変化量に基づき評価した 12 週間持続する障害進行が抑制された。併合解析では、2 年間の試験期間で、いずれの DMF 群でも 12 週間持続する障害進行にプラセボ群と比較して臨床的に意味があり、かつ統計学的に有意な減少が認められた。各試験及び併合解析の感度分析で解析した 24 週間持続する障害進行でも DMF の治療効果が認められた（表 23）。

109MS301 試験及び 109MS302 試験で、MSFC z スコアでも障害進行の抑制が一貫して認められた。109MS301 試験ではプラセボ群と DMF 群との間に統計学的有意差が認められた。併合解析では、いずれの DMF 群でも投与 2 年時の MSFC z スコアにプラセボ群と比較して臨床的に意味があり、かつ統計学的に有意な改善が認められた（表 24）。個々の試験及び併合解析の結果の詳細を以下に示す。

109MS301 試験及び 109MS302 試験で、12 週間ごとの定期来院及び規定外の再発評価来院での EDSS 評価に基づき、2 年間にわたって障害進行を評価した。

109MS301 試験では、いずれの DMF 群でも、臨床的に意味のある障害進行リスクの低下が認められた。投与 2 年時の障害進行（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 38%（p = 0.0050）、DMF 240 mg TID 群で 34%（p = 0.0128）低下した。24 週間持続する障害進行のリスクは、プラセボ群に対して DMF 240 mg BID 群で 23%（p = 0.1893）、DMF 240 mg TID 群で 31%（p = 0.0760）低下した。12 週間後に障害進行が確認された被験者のうち、投与 24 週時より前に代替 MS 治療薬に切り替えた被験者が DMF 群と比較してプラセボ群で多かったため、24 週間持続する障害進行では投与群間に統計的有意差が認められなかったと考えられた（109MS301 試験 CSR、Section 11.2.2.4）。

109MS302 試験でも、DMF 群で臨床的に意味のある障害進行リスクの低下が認められた。投与 2 年時の障害進行（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 21%（p = 0.2536）、DMF 240 mg TID 群で 24%（p = 0.2041）低下した。投与 2 年時までに障害進行が確認された被験者の割合の Kaplan-Meier 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%であった（表 23）。プラセボ群で 12 週間持続する障害進行が確認された被験者の割合（16.9%）は、109MS301 試験（27.1%）及び他の MS 臨床試験（約 25%［Johnson 1995］）よりも低かった。109MS302 試験のプラセボ群で 12 週間持続する障害進行が確認された被験者の割合が予測よりも低かった理由を検討するために ad hoc 解析を実施した。この解析では、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。解析の結果、障害進行が認められた被験者の割合の推定値は、プラセボ群で 21.1%、DMF 240 mg BID 群で 14.8%、DMF 240 mg TID 群で 14.4%であった。モデルから得られたハザード比は、DMF 240 mg BID 群で 0.71（95% CI：0.49～1.04、p = 0.0769）、DMF 240 mg TID 群で 0.70（95% CI：0.48～1.02、p = 0.0659）であり、それぞれプラセボ群に対して 29%及び 30%減少した（109MS302 試験 CSR、Table 124）。以上より、109MS302 試験で、プラセボ群で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 試験で、投与 2 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 Kaplan-Meier 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%であった。モデルから得られたハザード比（95% CI）は、DMF 240 mg BID 群で 0.62（0.37～1.03）、DMF 240 mg TID 群で 0.67（0.40～1.11）であり、障害進行（24 週間持続）のリスクがそれぞれプラセボ群に対して 38.3%及び 33.1%低下した（それぞれ p = 0.0630、p = 0.1172）。DMF 240 mg BID 群では、統計学的有意差に近い p 値が得られた（109MS302 試験 CSR、Table 119 及び Figure 26）。12 週間持続する障害進行が確認された被験者のうち、プラセボ群では 75%、DMF 240 mg BID 群では 60%、DMF 240 mg TID 群では 66%で 24 週間持続する障害進行が確認され、DMF 群で障害進行のリスクが大きく低下した（109MS302 試験 CSR、Table 120）。より厳格な指標である 24 週間持続する障害進行の発現までの期間に DMF 群とプラセボ群との間でより大きな差が認められた。

109MS301 試験及び 109MS302 試験で、12 週間及び 24 週間持続する障害進行のハザード比の点推定値に一貫した DMF の治療効果が認められた（Module 2.7.3 Appendix 1 Figure 4）。ハザード比の点推定値の大きさ及び CI の重なりから、障害進行に対する治療効果（DMF 群とプラセボ群の比較）に試験間で差は認められなかった。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）（Module 2.7.3 Appendix 1 Table 16）。これより、治療効果が試験間でおおむね一貫していたことが示され、データを併合する妥当性がさらに裏付けられた。

109MS301 試験及び 109MS302 試験で、投与 2 年時の障害進行について、代替 MS 治療薬に切り替えた後のデータを含めた感度分析を実施した結果、主解析と一貫した障害進行に対する DMF の効果が認められた（Module 2.7.3 Appendix 1 Table 17、Appendix 1 Table 18）。感度分析の結果から、主解析に対する代替 MS 治療薬への切り替え後のデータの影響は最小限であったことが示唆された。

併合解析では、障害進行（12 週間及び 24 週間持続）のリスクは、いずれの DMF 群でもプラセボ群に対して約 30%低下した（12 週持続する障害進行では DMF 240 mg BID 群で p = 0.0034、DMF 240 mg TID 群で p = 0.0059、24 週間持続する障害進行では 240 mg BID 群で p = 0.0278、DMF 240 mg TID 群で p = 0.0177）（表 23、Module 2.7.3 Appendix 1 Figure 2、Appendix 1 Figure 3）。

併合データを用いた感度分析で、再発を伴わない障害進行を解析した。この感度分析では、障害進行の発現から確認までのいずれかの時点で再発が認められた場合には、真の障害進行とみなさなかった。障害進行に対する DMF の効果に、再発の有無による明確な影響は認められず、障害進行（12 週間持続）のリスクは、いずれの DMF 群でもプラセボ群に対して約 24%低下した（DMF 240 mg BID 群で p = 0.0534、DMF 240 mg TID 群で p = 0.0570）（Module 2.7.3 Appendix 1 Table 15）。これらの結果から、炎症に対する作用とは別の機序による可能性のある DMF の治療効果が示された。

EDSS では神経学的機能のすべての側面を均等に評価できないと考えられているため、MSFC も評価した。MSFC は歩行、認知機能、及び上肢機能を評価し、EDSS 評価を補完する神経学的検査である。109MS301 試験及び 109MS302 試験では、MSFC に基づく障害進行を 3 ヵ月ごとに

評価した。MSFC z スコアの正の変化は改善を示し、負の変化は悪化を示す。

109MS301 試験では、投与 2 年時の MSFC z スコアはプラセボ群と比較して DMF 240 mg BID 群及び DMF 240 mg TID 群で改善した（それぞれ p = 0.0006 及び p = 0.0004）（表 24）。いずれの DMF 群でも、認知機能（PASAT 3）及び上肢機能（9HPT）の z スコアにはプラセボ群との間に統計学的有意差が認められ、歩行（TEU M2.5-FW）には統計学的有意差は認められなかったものの、改善傾向が認められた。109MS302 試験では、投与 2 年時の MSFC 並びに PASAT 3、9HPT、及び TEU M2.5-FW の各尺度に、プラセボ群と比較して DMF 群で改善傾向が認められた。DMF 240 mg BID 群の MSFC z スコアの変化量では、統計学的有意差に近い p 値が得られた（p = 0.0576）。

109MS301 試験では MSFC にプラセボ群と比較して DMF 群で統計学的に有意な改善が認められ、109MS302 試験では改善傾向が認められたことを踏まえ、両試験のデータを併合して治療効果を評価した。

併合解析では、投与 2 年時の MSFC z スコアのベースラインからの変化量（平均値［中央値］）は、プラセボ群で-0.053（0.023）であったのに対して、DMF 240 mg BID 群では 0.054（0.075）、DMF 240 mg TID 群では 0.041（0.060）であり、プラセボと比較して DMF 240 mg BID 群及び DMF 240 mg TID 群で統計学的に有意に改善した（それぞれ p = 0.0001、p = 0.0006）（表 24、Module 2.7.3 Appendix 1 Figure 5）。

併合解析では、DMF 群で投与 2 年時に PASAT 3、9HPT、及び TEU M2.5-FW のすべてで z スコアのベースラインからの平均変化量に改善が認められ、ほぼすべてでプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた（表 24）。

表 23　　EDSS 評価に基づく投与 2 年時の持続的障害進行（109MS301 試験、109MS302 試験、及び両試験の併合解析、ITT 解析対象集団）

	Study 109MS301			Study 109MS302			Pooled Analysis (109MS301 + 109MS302)		
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
No. (%) of participants	408 (100)	409 (100)	416 (100)	363 (100)	359 (100)	345 (100)	771 (100)	768 (100)	761 (100)
12-week confirmation									
No. (%) progressed	89 (22)	57 (14)	62 (15)	52 (14)	40 (11)	38 (11)	141 (18)	97 (13)	100 (13)
Estimated proportion who progressed[1]	0.271	0.164	0.177	0.169	0.128	0.130	0.222	0.146	0.155
Hazard ratio[2]		0.62	0.66		0.79	0.76		0.68	0.70
95% CI		0.44, 0.87	0.48, 0.92		0.52, 1.19	0.50, 1.16		0.52, 0.88	0.54, 0.90
p-value[3]		0.0050	0.0128		0.2536	0.2041		0.0034	0.0059
24-week confirmation									
No. (%) progressed	57 (14)	44 (11)	41 (10)	39 (11)	24 (7)	25 (7)	96 (13)	68 (9)	66 (9)
Estimated proportion who progressed[1]	0.169	0.128	0.119	0.125	0.078	0.086	0.148	0.105	0.104

	Study 109MS301			Study 109MS302			Pooled Analysis (109MS301 + 109MS302)		
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Hazard ratio[2]		0.77	0.69		0.62	0.67		0.71	0.68
95% CI		0.52, 1.14	0.46, 1.04		0.37, 1.03	0.40, 1.11		0.52, 0.96	0.50, 0.94
p-value[3]		0.1893	0.0760		0.0630	0.1172		0.0278	0.0177

[1] at 96 weeks from Kaplan-Meier curve; [2] ratio of active to placebo; [3] versus placebo.
Source: 109MS301 試験 CSR、Tables 11-6 and 11-7; 109MS302 試験 CSR、Tables 38 and 119; Module 2.7.3 Appendix 1 Tables 12 and 13.

表 24　　投与 2 年時の MSFC z スコアのベースラインからの変化量
（109MS301 試験、109MS302 試験、及び両試験の併合解析、ITT 解析対象集団）

	Study 301			Study 302			Pooled Analysis (301 + 302)		
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
No. of participants	408	410	416	363	359	345	771	769	761
25-foot walk									
n	396	395	402	358	351	332	754	746	734
Mean	-0.328	-0.047	-0.149	-0.239	-0.133	-0.121	-0.286	-0.088	-0.136
SD	2.1051	1.1325	1.3161	1.3508	0.8139	1.4962	1.7865	0.9957	1.3995
Median	-0.013	-0.009	-0.013	-0.035	-0.021	-0.028	-0.022	-0.013	-0.018
Min, max	-23.75, 5.52	-13.91, 10.02	-13.71, 7.71	-14.00, 6.29	-9.06, 2.04	-14.24, 14.05	-23.75, 6.29	-13.91, 10.02	-14.24, 14.05
p-value[1]		0.1180	0.6901		0.1983	0.0380		0.0351	0.0797
9-hole peg test									
n	396	395	402	358	351	332	754	746	734
Mean	-0.034	0.042	0.089	0.043	0.053	0.026	0.003	0.047	0.060
SD	0.6938	0.6613	0.5578	0.6095	0.5648	0.5529	0.6558	0.6174	0.5561
Median	-0.007	0.058	0.062	0.033	0.050	0.006	0.012	0.054	0.035
Min, max	-4.61, 4.96	-5.20, 3.84	-2.36, 4.91	-2.02, 3.45	-2.64, 2.02	-2.36, 3.09	-4.61, 4.96	-5.20, 3.84	-2.36, 4.91
p-value[1]		0.0031	0.0010		0.5357	0.7258		0.0112	0.0317

	Study 301			Study 302			Pooled Analysis (301 + 302)		
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
No. of participants	408	410	416	363	359	345	771	769	761
PASAT 3									
n	395	393	402	358	350	332	753	743	734
Mean	0.150	0.220	0.240	0.094	0.130	0.150	0.123	0.178	0.199
SD	0.6945	0.5796	0.6557	0.5848	0.6485	0.5675	0.6449	0.6143	0.6186
Median	0.090	0.179	0.179	0.088	0.088	0.088	0.088	0.175	0.090
Min, max	-3.86, 3.32	-1.97, 3.59	-1.79, 3.77	-2.19, 2.19	-4.11, 2.36	-3.06, 2.10	-3.86, 3.32	-4.11, 3.59	-3.06, 3.77
p-value[1]		0.0041	0.0114		0.1096	0.2368		0.0016	0.0072
MSFC composite									
n	395	393	402	358	350	332	753	743	734
Mean	-0.071	0.087	0.060	-0.034	0.017	0.018	-0.053	0.054	0.041
SD	0.8447	0.4835	0.5834	0.5611	0.4569	0.6130	0.7236	0.4722	0.5969
Median	0.023	0.085	0.074	0.024	0.053	0.043	0.023	0.075	0.060
Min, max	-7.69, 3.25	-3.53, 4.49	-5.03, 4.33	-4.81, 2.06	-3.72, 1.30	-5.97, 4.77	-7.69, 3.25	-3.72, 4.49	-5.97, 4.77
p-value[1]		0.0006	0.0004		0.0576	0.1986		0.0001	0.0006

[1] versus placebo.
Source: 109MS301 試験 CSR、Table 11-13; 109MS301 試験 CSR、Table 128; Module 2.7.3 Appendix 1 Table 14.

(2) MRI 評価項目

MRI 評価項目は MS の活動性を評価する重要な補助的有効性評価項目であり、109MS301 試験及び 109MS302 試験で評価した。各試験で、ベースライン時、投与 6 ヵ月、1 年、及び 2 年時に Gd 造影下及び非造影下で脳 MRI 検査を実施した。中央 MRI 読影機関のスタッフが盲検下で MRI 画像を評価した。

MRI 検査は、検査実施能力に基づき、特定の国の実施医療機関で実施された。該当する実施医療機関で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。MRI コホートへの被験者の組入れ期間中に、約 90%～95%の被験者が MRI コホートへの参加に同意したことから、選択バイアスはなかったことが示唆された。また、実施医療機関で層別してランダム化したため、投与群間で MRI コホートの被験者数はほぼ均衡していた。109MS301 試験及び 109MS302 試験を併合した ITT 解析対象集団の約 45%の被験者が MRI コホートに参加した（Module 2.7.3 Appendix 1 Table 3）。各試験の MRI コホートは、MS 病巣に対する DMF の臨床的に意味のある効果を検出するために十分なサイズであった。

1) T2 高信号病巣

109MS301 試験及び 109MS302 試験で、2 年間の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いずれの DMF 群でも統計学的に有意に減少した。この効果は併合解析でも確認された。

109MS301 試験及び 109MS302 試験で、2 年間の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数がプラセボ群に対して DMF 240 mg BID 群及び DMF 240 mg TID 群で同程度減少し、プラセボ群との間に統計学的有意差が認められた（表 25）。109MS301 試験では、プラセボ群に対して DMF 240 mg BID 群で 85%、240 mg TID 群で 74%減少した（いずれも $p < 0.0001$）。109MS302 試験では、プラセボ群に対して DMF 240 mg BID 群で 71%、DMF 240 mg TID 群で 73%減少した（いずれも $p < 0.0001$）。

併合解析では、投与 2 年時に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、いずれの DMF 群でも 36%であったのに対して、プラセボ群では 20%であった。新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の平均値（中央値）は、プラセボ群で 18.0（8）個、DMF 240 mg BID 群で 4.4（1）個、DMF 240 mg TID 群で 5.0（1）個であった（Module 2.7.3 Appendix 1 Table 19）。モデルから得られた調整した平均値のプラセボ群に対する比（95% CI）は、DMF 240 mg BID 群で 0.22（0.17～0.28）、DMF 240 mg TID 群で 0.27（0.21～0.34）であり、それぞれプラセボ群に対して 78%及び 73%減少した（いずれも $p < 0.0001$）（表 25、Module 2.7.3 Appendix 1 Figure 6）。この結果から、2 年間の試験期間にわたって、MRI によって評価した炎症性疾患の疾患活動性及び全般的な疾患負荷が、プラセボ投与と比較して DMF 投与で低下したことが示された。

表 25　　投与 2 年時の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数（109MS301 試験、109MS302 試験、及び両試験の併合解析、MRI コホート）

	Study 301			Study 302			Pooled Analysis (301 + 302)		
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
No. of participants in MRI cohort	180	176	184	167	169	170	347	345	354
No. (%) of participants with									
0 lesions	45 (27)	68 (45)	62 (41)	17 (12)	38 (27)	43 (31)	62 (20)	106 (36)	105 (36)
1 lesion	8 (5)	26 (17)	28 (18)	7 (5)	24 (17)	21 (15)	15 (5)	50 (17)	49 (17)
2 lesions	3 (2)	14 (9)	11 (7)	4 (3)	16 (11)	13 (9)	7 (2)	30 (10)	24 (8)
3 lesions	8 (5)	10 (7)	5 (3)	5 (4)	11 (8)	12 (9)	13 (4)	21 (7)	17 (6)
4 or more lesions	101 (61)	34 (22)	46 (30)	106 (76)	51 (36)	51 (36)	207 (68)	85 (29)	97 (33)
n (%)	165 (100)	152 (100)	152 (100)	139 (100)	140 (100)	140 (100)	304 (100)	292 (100)	292 (100)
Median	7	1	1	11	2	2	8	1	1
25th, 75th percentile	0, 20	0, 3	0, 5	4, 26	0, 5.5	0, 6	1, 24.5	0, 4	0, 5
Min, max	0, 106	0, 52	0, 106	0, 119	0, 84	0, 63	0, 119	0, 84	0, 106
Adjusted mean[1]	17.0	2.6	4.4	17.4	5.1	4.7	16.8	3.7	4.5
Lesion mean ratio[2]		0.15	0.26		0.29	0.27		0.22	0.27
95% CI		0.10, 0.23	0.17, 0.38		0.21, 0.41	0.20, 0.38		0.17, 0.28	0.21, 0.34

	Study 301			Study 302			Pooled Analysis (301 + 302)		
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Percentage reduction		85	74		71	73		78	73
95% CI		77, 90	62, 83		59, 79	62, 80		72, 83	66, 79
p-value[3]		< 0.0001	< 0.0001		< 0.0001	< 0.0001		< 0.0001	< 0.0001

[1] Estimated from negative binomial regression model; [2]ratio of active to placebo; [3] versus placebo.
Source: 109MS301 試験 CSR、Table 11-3; 109MS302 試験 CSR、Table 34; Module 2.7.3 Appendix 1 Table 19.

2) Gd 造影病巣

ベースライン時に Gd 造影病巣が認められなかった被験者の割合に試験間でわずかな差が認められた（109MS301 試験で 64%、109MS302 試験で 54%）（109MS301 試験 CSR、Table 10-9; 109MS302 試験 CSR、Table 26）。併合解析では、MRI コホート全体でベースライン時の Gd 造影病巣数の平均値は 1.9 個であった。ベースライン時の Gd 造影病巣数別の被験者の割合は、0 個が 59%、1～4 個が 30%、5～8 個が 5%、9 個以上が 5%であった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験で、2 年間の Gd 造影病巣数はプラセボ群と比較していずれの DMF 群でも統計学的に有意に減少した。109MS301 試験では、2 年間の Gd 造影病巣数のオッズがプラセボ群に対して DMF 240 mg BID 群で 90%低下した（$p < 0.0001$）。109MS302 試験ではプラセボ群に対して DMF 240 mg BID 群で 74%低下した（$p < 0.0001$）（表 26）。

併合解析では、投与 2 年時に Gd 造影病巣が認められなかった被験者の割合がプラセボ群で 62%であったのに対して、DMF 240 mg BID 群では 87%、DMF 240 mg TID 群では 83%であった。Gd 造影病巣数の平均値はプラセボ群で 1.9 個であったのに対して、DMF 240 mg BID 群では 0.3 個、DMF 240 mg TID 群では 0.4 個であった（Module 2.7.3 Appendix 1 Table 20）。モデルから得られたプラセボ群に対するオッズ比（95% CI）は、DMF 240 mg BID 群で 0.17（0.11～0.27）、DMF 240 mg TID 群で 0.30（0.21～0.45）であり、2 年間の Gd 造影病巣数のオッズがプラセボ群に対してそれぞれ 83%及び 70%低下した（いずれも $p < 0.0001$）（表 26、Module 2.7.3 Appendix 1 Figure 7）。これより、プラセボ投与と比較して DMF 投与で炎症性疾患の疾患活動性が統計学的に有意に低下したことが示された。

表 26　　投与 2 年時の Gd 造影病巣数（109MS301 試験、109MS302 試験、及び両試験の併合解析、MRI コホート）

	Study 301			Study 302			Pooled Analysis (301 + 302)		
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
No. of participants in MRI cohort	180	176	184	167	169	170	347	345	354
No. (%) of participants with									
0 lesions	103 (62)	142 (93)	130 (86)	88 (61)	118 (80)	116 (81)	191 (62)	260 (87)	246 (83)
1 lesion	16 (10)	8 (5)	10 (7)	25 (17)	16 (11)	16 (11)	41 (13)	24 (8)	26 (9)
2 lesions	13 (8)	1 (<1)	2 (1)	8 (6)	4 (3)	7 (5)	21 (7)	5 (2)	9 (3)
3 to 4 lesions	15 (9)	0	3 (2)	3 (2)	4 (3)	4 (3)	18 (6)	4 (1)	7 (2)
5 or more lesions	18 (11)	1 (<1)	7 (5)	20 (14)	5 (3)	1 (<1)	38 (12)	6 (2)	8 (3)
n (%)	165 (100)	152 (100)	152 (100)	144 (100)	147 (100)	144 (100)	309 (100)	299 (100)	296 (100)
Mean (SD)	1.8 (4.15)	0.1 (0.63)	0.5 (1.73)	1.7 (3.89)	0.5 (1.46)	1.6 (7.48)	1.9 (4.87)	0.3 (1.27)	0.4 (1.49)
Median	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25^{th}, 75^{th} percentile	0, 2	0, 0	0, 0	0, 1	0, 0	0, 0	0, 1	0, 0	0, 0
Min, max	0, 30	0, 7	0, 15	0, 47	0, 16	0, 11	0, 47	0, 16	0, 15
Odds ratio[1]		0.10	0.27		0.26	0.35		0.17	0.30
95% CI		0.05, 0.22	0.15, 0.46		0.15, 0.46	0.20, 0.59		0.11, 0.27	0.21, 0.45
Percentage reduction		90	73		74	65		83	70

	Study 301			Study 302			Pooled Analysis (301 + 302)		
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
95% CI		78, 95	54, 85		54, 85	41, 80		73, 89	56, 80
p-value[1]		< 0.0001	< 0.0001		< 0.0001	0.0001		< 0.0001	< 0.0001

[1] versus placebo, estimated from ordinal logistic regression.
Source: 109MS301 試験 CSR、Table 11-4; 109MS302 試験 CSR、Table 147; Module 2.7.3 Appendix 1 Table 20.

3) T1 低信号病巣

109MS301 試験及び 109MS302 試験で、2 年間の新規 T1 低信号病巣数はプラセボ群と比較して DMF 240 mg BID 群及び DMF 240 mg TID 群で統計学的に有意に減少した（表 27）。109MS301 試験では、プラセボ群に対して DMF 240 mg BID 群で 72%、DMF 240 mg TID 群で 63%減少した（いずれも $p < 0.0001$）。109MS302 試験では、プラセボ群と比較して DMF 240 mg BID 群で 57%、DMF 240 mg TID 群で 65%減少した（いずれも $p < 0.0001$）。

併合解析では、投与 2 年時に新規 T1 低信号病巣が認められなかった被験者の割合がプラセボ群で 29%であったのに対して、DMF 240 mg BID 群では 40%、DMF 240 mg TID 群では 45%であった。新規 T1 低信号病巣数の平均値（中央値）は、プラセボ群で 6.8（4.0）個、DMF 240 mg BID 群で 2.8（1.0）個、DMF 240 mg TID 群で 2.6（1.0）個であった（Module 2.7.3 Appendix 1 Table 21）。調整した平均値のプラセボ群に対する比（95% CI）は、DMF 240 mg BID 群で 0.35（0.27～0.45）、DMF 240 mg TID 群で 0.36（0.29～0.46）であり、それぞれプラセボ群に対して 65%及び 64%減少した（いずれも $p < 0.0001$）（表 27、Module 2.7.3 Appendix 1 Figure 8）。この結果から、2 年間の新規 T1 低信号病巣の発生がプラセボ投与と比較して DMF の BID 投与及び TID 投与で統計学的に有意に減少したことが示された。

表 27　　2 年間の新規 T1 低信号病巣数（109MS301 試験、109MS302 試験、及び両試験の併合解析、MRI コホート）

	Study 301			Study 302			Pooled Analysis (301 + 302)		
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
No. of participants in MRI cohort	180	176	184	167	169	170	347	345	354
No. (%) of participants with									
0 lesions	59 (36)	61 (40)	69 (45)	29 (21)	55 (39)	61 (44)	88 (29)	116 (40)	130 (45)
1 lesion	16 (10)	35 (23)	29 (19)	8 (6)	21 (15)	21 (15)	24 (8)	56 (19)	50 (17)
2 lesions	10 (6)	15 (10)	13 (9)	10 (7)	15 (11)	19 (14)	20 (7)	30 (10)	32 (11)
3 to 4 lesions	19 (12)	26 (17)	18 (12)	29 (21)	12 (9)	9 (6)	48 (16)	38 (13)	27 (9)
5 or more lesions	61 (37)	14 (9)	23 (15)	63 (45)	37 (26)	30 (21)	124 (41)	51 (18)	53 (18)
n (%)	165 (100)	151 (100)	152 (100)	139 (100)	140 (100)	140 (100)	304 (100)	291 (100)	292 (100)
Median	2	1	1	4	1	1	4	1	1
25th, 75th percentile	0, 8	0, 3	0, 3	1, 11	0, 5	0, 3	0, 9	0, 3	0, 3
Min, max	0, 36	0, 36	0, 34	0, 47	0, 47	0, 45	0, 47	0, 47	0, 45
Adjusted mean[1]	5.6	1.5	2.1	7.0	3.0	2.4	6.3	2.2	2.3
Lesion mean ratio[2]		0.28	0.37		0.43	0.35		0.35	0.36
95% CI		0.20, 0.39	0.26, 0.52		0.30, 0.61	0.24, 0.49		0.27, 0.45	0.29, 0.46

	Study 301			Study 302			Pooled Analysis (301 + 302)		
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Percentage reduction		72	63		57	65		65	64
95% CI		61, 80	48, 74		39, 70	51, 76		55, 73	54, 71
p-value[3]		< 0.0001	< 0.0001		< 0.0001	< 0.0001		< 0.0001	< 0.0001

[1] Estimated from negative binomial regression; [2] active/placebo; [3] versus placebo.
Source: 109MS301 試験 CSR、Table 11-16; 109MS302 試験 CSR、Table 35; Module 2.7.3 Appendix 1 Table 21.

4) 脳萎縮

109MS301 試験及び 109MS302 試験で、投与 2 年時までの全脳容積のベースラインからの変化率（中央値）はプラセボ群と比較して DMF 240 mg BID 群で小さく、両試験で同程度であった。脳容積の減少は、プラセボ群に対して DMF 240 mg BID 群で 20%～30%抑制され、109MS301 試験では投与群間に統計学的有意差が認められた（表 28）。併合解析でも、DMF 240 mg BID 群で脳容積の減少が抑制される傾向が認められた。投与 6 ヵ月～2 年時の PBVC の解析を事前に規定した。これは、ナタリズマブの試験及びその他の試験で、MS の炎症活性に伴う浮腫の消失によって、強力な抗炎症作用を有する薬剤が投与開始後の最初の 6 ヵ月間に脳萎縮に似た現象がみられる可能性が示唆されたことに基づく規定であった［Zivadinov 2008］。しかし、Gd 造影病巣に対する DMF の強力な抗炎症作用にもかかわらず、109MS301 試験及び 109MS302 試験で脳萎縮に似た現象は認められなかった。これらの結果を踏まえると、試験期間全体で脳萎縮に対する効果を評価したことは妥当であったと考えられた。いずれの試験でも、投与 2 年時までの脳容積のベースラインからの減少率（平均値及び中央値）はいずれの投与群でも 1%未満であり、萎縮が比較的少なかったことが示唆された。

109MS301 試験では、投与 2 年時の脳容積のベースラインからの変化率（中央値）は、プラセボ群で-0.810%であったのに対して、DMF 240 mg BID 群で-0.640%（p = 0.0499）、DMF 240 mg TID 群で-0.770%（p = 0.6398）であった（109MS301 試験 CSR、Table 14-83）。投与 2 年時の脳容積の投与 6 ヵ月時からの変化率（中央値）は、プラセボ群で-0.660%であったのに対して、DMF 240 mg BID 群で-0.460%、DMF 240 mg TID 群で-0.550%であった（表 28、109MS301 試験 CSR、Table 11-17）。投与 6 ヵ月時からの変化率は、プラセボ群に対して DMF 240 mg BID 群で 30%（p = 0.0214）、DMF 240 mg TID 群で 17%（p = 0.2478）小さく、プラセボ群と DMF 240 mg BID 群との間には統計学的有意差が認められた。

109MS302 試験では、ベースラインからの変化率（中央値）は、プラセボ群で-0.945%であったのに対して、DMF 240 mg BID 群で-0.660%（p = 0.0646）、DMF 240 mg TID 群で-0.750%（p = 0.2636）であった（109MS302 試験 CSR、Table 47）。投与 6 ヵ月時からの変化率（中央値）は、プラセボ群（-0.765%）と比較して、DMF 240 mg BID 群（-0.720%）及び DMF 240 mg TID 群（-0.745%）で小さかった（それぞれ p = 0.8306 及び p = 0.5621）（表 28、109MS302 試験 CSR、Table 151）。プラセボ群で脳萎縮が認められなかったため、プラセボ群と DMF 群との間に統計学的有意差が認められなかったと考えられた。

いずれの試験でもプラセボ群と比較して DMF 群で脳萎縮が抑制され、109MS301 試験の DMF 240 mg BID 群ではプラセボ群との間に統計学的有意差が認められたことから、両試験のデータを併合して治療効果を評価した。

併合解析では、投与 2 年時までの全脳容積のベースラインからの変化率（中央値）は、プラセボ群で-0.840%であったのに対して、DMF 240 mg BID 群で-0.650%（p = 0.0099）、DMF 240 mg TID 群で-0.760%（p = 0.2939）であった（Module 2.7.3 Appendix 1 Table 22）。投与 6 ヵ月時からの変化率（中央値）は、プラセボ群で-0.700%であったのに対して、DMF 240 mg BID 群では-0.570%（p = 0.0842）、DMF 240 mg TID 群では-0.630%（p = 0.2112）であり、プラセボ群と比較して小さかったが、統計学的有意差は認められなかった（表 28、Module 2.7.3 Appendix 1 Table 23）。各試

験で、DMF 240 mg TID 群と比較して DMF 240 mg BID 群でより頑健な効果が認められた。併合解析では、SIENA 法を用いて評価した 2 年間の脳萎縮がプラセボ群に対して DMF 240 mg BID 群で 23%減少し、統計学的有意差が認められた（Module 2.7.3 Appendix 1 Table 22）。これらのデータから、MS の経過で重要な病態生理である変性萎縮に対して DMF が効果を有する可能性が示唆された。

表 28　　Week 24 からの PBVC による脳萎縮評価（109MS301 試験、109MS302 試験、及び両試験の併合解析、MRI コホート）

	Study 301			Study 302			Pooled Analysis (301 + 302)		
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
No. of subjects in MRI cohort	180	176	184	167	169	170	347	345	354
Percentage change from Week 24 to Week 48 (1 year)									
n	163	151	152	144	147	144	307	298	296
Mean	-0.248	-0.229	-0.256	-0.186	-0.408	-0.229	-0.219	-0.317	-0.243
SD	0.5243	0.5052	0.5067	0.8039	0.7251	0.6260	0.6697	0.6288	0.5671
Median	-0.26	-0.22	-0.24	-0.205	-0.25	-0.27	-0.235	-0.23	-0.25
Min, max	-2.10, 1.07	-1.74, 1.93	-1.71, 1.07	-2.70, 3.28	-4.60, 0.66	-2.24, 2.00	-2.70, 3.28	-4.60, 1.93	-2.24, 2.00
p-value[1]		0.6065	0.8982		0.0857	0.4636		0.3514	0.6267
Percentage change from Week 24 to Week 96 (2 years)									
n	163	151	152	144	147	144	307	298	296
Mean	-0.775	-0.598	-0.716	-0.801	-0.886	-0.636	-0.787	-0.740	-0.677
SD	1.0115	0.9594	0.8978	1.4016	1.7165	1.4250	1.2082	1.3907	1.1826

	Study 301			Study 302			Pooled Analysis (301 + 302)		
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Median	-0.66	-0.46	-0.55	-0.765	-0.72	-0.745	-0.70	-0.57	-0.63
Min, max	-4.62, 2.22	-4.35, 3.91	-4.32, 1.65	-7.26, 3.78	-13.80, 3.15	-7.15, 5.94	-7.26, 3.78	-13.80, 3.91	-7.15, 5.94
p-value[1]		0.0214	0.2478		0.8306	0.5621		0.0842	0.2112

[1] versus placebo.
Source: 109MS301 試験 CSR、Table 11-17; 109MS302 試験 CSR、Table 151; Module 2.7.3 Appendix 1 Table 23.

5) 全脳の MTR

MS 患者で MTR の変化は白質のミエリン含量及び軸索の完全性の変化と相関し、MTR の減少は急性脱髄及び軸索消失を示し、MTR の増加は再ミエリン化及び軸索の完全性回復を示す［Schmier 2004］。MTR の減少はミエリン及び軸索の消失を示し、増加は回復を示唆すると考えられる。

109MS301 試験及び 109MS302 試験で、全脳の MTR を探索的評価項目とした。これらの試験は、開始された時点では、MRI 検査を受けるすべての患者から MTR シーケンスデータを得ることを試みた最初の大規模多施設共同試験であった。MTR はミエリン化及び軸索の完全性のマーカーとして広く受け入れられるようになっており、DMF の神経保護作用に関する洞察が得られる可能性があったことから、評価項目として選択した。

全脳の MTR の評価は探索的であったため、経験豊富な中央 MRI 読影機関が評価した MTR データのばらつきが試験間で異なることは想定された。109MS301 試験及び 109MS302 試験の MTR データセット間でばらつきに大きな差が認められた。ベースラインからの変化率の範囲は、109MS301 試験ではプラセボ群で-4.72%～3.89%、DMF 240 mg BID 群で-4.47%～4.91%、DMF 240 mg TID 群で-4.53%～3.58%であり（109MS301 試験 CSR、Table 11-18）、109MS302 試験ではプラセボ群で-16.4%～36.5%、DMF 240 mg BID 群で-33.5%～22.8%、DMF 240 mg TID 群で-33.0%～29.9%であった（109MS302 試験 CSR、Table 48）。

109MS301 試験ではデータのばらつきが小さかったため、全脳の MTR（中央値）のベースラインからの平均変化率にプラセボ群と比較して DMF 群で統計学的に有意な効果が認められたと考えられた。109MS301 試験では、投与 2 年時に MTR がプラセボ群では 0.386%減少したのに対して、DMF 240 mg BID 群では 0.129%、DMF 240 mg TID 群では 0.096%増加し、プラセボ群との間に統計学的に有意な効果が認められた（それぞれ $p = 0.0027$ 及び $p = 0.0051$）（109MS301 試験 CSR、Table 11-18）。投与 6 ヵ月及び 1 年時にも、プラセボ群と比較していずれの DMF 群でも統計学的に有意な効果が認められた。

109MS302 試験では MTR データのばらつきが大きかったため、結果の解釈が困難であった。MTR の変化率の範囲が広かったことを考慮すると、DMF の治療効果は示されなかったと考えられた。

試験間で一貫した結果が得られなかった理由を検討した結果、両試験の中央 MRI 読影機関での評価方法にいくつかの違いがあったことが明らかとなった。中央 MRI 読影機関によると、試験間での MTR の結果の違いは評価方法の違いに起因した可能性が高かった。

(3) 患者報告評価票

プラセボ投与と比較して DMF 投与で、患者報告に基づく身体的健康及び機能、並びに健康状態が全般的に改善した。

1) SF-36

109MS301 試験では、投与 2 年時の PCS のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で-1.36 であり、全般的な身体的健康及び機能が低下したのに対して、DMF 240 mg BID 群では 0.45

（p = 0.0003）、DMF 240 mg TID 群では 0.51（p < 0.0001）であり、全般的な身体的健康及び機能が改善した（109MS301 試験 CSR、Table 11-29）。各ドメインスコアの経時変化を評価した結果、DMF 240 mg BID 群では、投与 6 ヵ月、1 年、及び 2 年時に大部分のドメインでプラセボ群と比較して統計学的に有意な治療効果が認められた。DMF 240 mg TID 群では、投与 1 年時に半数のドメインで、投与 2 年時にすべてのドメインでプラセボ群と比較して統計学的に有意な治療効果が認められた。

109MS302 試験では、投与 2 年時までの PCS のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で-0.71 であり、全般的な身体的健康及び機能が低下したのに対して、DMF 240 mg BID 群では 0.49（p = 0.0217）、DMF 240 mg TID 群では 0.33（p = 0.0519）であり、全般的な身体的健康及び機能が改善した（109MS302 試験 CSR、Table 51）。ドメイン別では、投与 2 年時にプラセボ群と比較して DMF 240 mg BID 群で身体機能（p = 0.0250）、日常役割機能（身体）（p = 0.0348）、及び全体的健康感（p = 0.0243）に、240 mg TID 群で身体機能（p = 0.0022）及び日常役割機能（精神）（p = 0.0426）に、統計学的に有意な改善が認められた。

109MS301 試験では、投与 2 年時の MCS のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で-1.06 であり、健康状態の精神的側面が悪化したのに対して、DMF 240 mg BID 群では 0.20（p = 0.0651）、DMF 240 mg TID 群では 1.05（p = 0.0017）であり、健康状態の精神的側面が改善した（109MS301 試験 CSR、Table 11-29）。MCS を構成する 3 つのドメインのうち 2 つが、プラセボ群と比較して DMF 240 mg BID 群及び DMF 240 mg TID 群で改善した。109MS302 試験では、投与 2 年時の MCS のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で-0.07、DMF 240 mg BID 群で 0.45（p = 0.1671）、240 mg TID 群で 0.11（p = 0.6868）であり、健康状態の精神的側面にほとんど変化は認められなかった（109MS302 試験 CSR、Table 51）。

a) 併合解析

109MS301 試験及び 109MS302 試験で、プラセボ群と比較して DMF 群で SF-36 の PCS が統計学的に有意に減少し、統計学的有意差は認められなかったものの SF-36 の MCS に効果が認められたことから、両試験のデータを併合して治療効果を評価した。

併合解析では、ベースライン時の PCS の平均値は、プラセボ群で 43.13、DMF 240 mg BID 群で 42.98、DMF 240 mg TID 群で 43.37 であった（Module 2.7.3 Appendix 1 Table 24）。投与 2 年時までのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で-1.05 であり、全般的な身体的健康及び機能が低下したのに対して、DMF 240 mg BID 群では 0.47（p < 0.0001）、DMF 240 mg TID 群では 0.43（p < 0.0001）であり、全般的な身体的健康及び機能が改善した（Module 2.7.3 Appendix 1 Figure 9、Appendix 1 Table 25）。

ベースライン時の MCS の平均値は、プラセボ群で 45.26、DMF 240 mg BID 群で 45.34、DMF 240 mg TID 群で 44.98 であった（Module 2.7.3 Appendix 1 Table 24）。投与 2 年時の MCS のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で-0.60 であり、健康状態の精神的側面にほとんど変化は認められなかったのに対して、DMF 240 mg BID 群では 0.31（p = 0.0246）、DMF 240 mg TID 群では 0.63（p = 0.0017）であり、健康状態の精神的側面が改善した（Module 2.7.3 Appendix 1 Figure 9、Appendix 1 Table 25）。

各ドメインスコアの経時変化を評価した結果、DMF 240 mg BID 群で、投与 2 年時の大部分のドメインでプラセボ群と比較して統計学的に有意な治療効果が認められた。

2) 健康状態の全般評価（VAS）

VAS は、全般的な健康状態を被験者自身が 0～100 の尺度で評価する指標である。スコアが高いほど健康状態が良好であることを示す。

109MS301 試験では、投与 2 年時の VAS スコアの平均値は、DMF 240 mg BID 群（64.3）及び DMF 240 mg TID 群（65.7）と比較してプラセボ群（60.3）で低かった。投与 2 年時までの VAS スコアのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で-4.0 であったのに対して、DMF 240 mg BID 群では-0.8（$p = 0.0031$）、DMF 240 mg TID 群では 0.4（$p < 0.0001$）であった（109MS301 試験 CSR、Table 11-28）。109MS302 試験では、投与 2 年時までの VAS スコアのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で-3.9 であったのに対して、DMF 240 mg BID 群では 0.3（$p = 0.0003$）、DMF 240 mg TID 群では-0.3（$p = 0.0025$）であった（109MS302 試験 CSR、Table 156）。以上より、いずれの試験でも、プラセボ群と比較して DMF 群で良好な健康状態が報告され、統計学的有意差が認められた。

いずれの試験でも VAS スコアの変化量に、プラセボ群と DMF 群との間に統計学的有意差が認められたことを踏まえ、両試験のデータを併合して治療効果を評価した。併合解析では、ベースライン時の VAS スコアの平均値はいずれの投与群でも同程度であり、プラセボ群で 63.7、DMF 240 mg BID 群で 64.7、DMF 240 mg TID 群で 64.6 であった（Module 2.7.3 Appendix 1 Table 26）。投与 2 年時までの VAS スコアのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で-4.0 であったのに対して、DMF 240 mg BID 群では-0.3、DMF 240 mg TID 群では 0.1 であり、プラセボ群との間に統計学的有意差が認められた（いずれも $p < 0.0001$）（Module 2.7.3 Appendix 1 Figure 10、Appendix 1 Table 27）。これより、プラセボ群と比較して DMF 群で健康状態が良好であったことが示された。

3) EQ-5D

EQ-5D は被験者が評価する指標であり、EQ-5D 記述式質問票（EQ-5D インデックススコア）及び EQ VAS（EQ 視覚的評価）が含まれる。EQ-5D 記述式質問票では、被験者の健康状態のプロファイルを 5 項目（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）で評価する。代替 MS 治療薬に切り替えた後のデータは除外して解析した。

109MS301 試験では、投与 2 年時の EQ VAS スコアのベースラインからの平均変化量から、プラセボ群と比較して DMF 240 mg BID 群で患者報告に基づく健康状態が良好であることが示され、統計学的有意差が認められた（$p = 0.0008$）（109MS301 試験 CSR、Table 11-30）。また、投与 2 年時の EQ-5D インデックススコアのベースラインからの平均変化量から、プラセボ群と比較して DMF 240 mg BID 群で健康状態が良好であることが示された（$p = 0.0910$）。DMF 240 mg TID 群では、EQ-5D インデックススコア及び EQ VAS ともに、投与 2 年時までのベースラインからの平均変化量にプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善がみられた（それぞれ $p = 0.0053$ 及び $p = 0.0002$）。

109MS302 試験では、投与 2 年時の EQ VAS スコアのベースラインからの平均変化量は、プラ

セボ群で-2.39 であったのに対して、DMF 240 mg BID 群では-1.64（p = 0.1783）、DMF 240 mg TID 群では-0.82（p = 0.1272）であった（109MS302 試験 CSR、Table 52）。EQ-5D インデックススコアの平均値に、いずれの投与群でもベースラインからの変化は全般的に認められなかった。

併合解析では、ベースライン時の EQ-5D インデックススコア及び EQ VAS スコアの平均値はいずれの投与群でも同程度であった（Module 2.7.3 Appendix 1 Table 28）。投与 2 年時の EQ-5D インデックススコアのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で-0.01 であったのに対して、DMF 240 mg BID 群では 0.01（p = 0.0239）、DMF 240 mg TID 群では 0.01（p = 0.0141）であった（Module 2.7.3 Appendix 1 Table 29）。EQ VAS スコアのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で-3.37 であったのに対して、DMF 240 mg BID 群では-0.90（p = 0.0011）、DMF 240 mg TID 群では-0.31（p = 0.0002）であった（Module 2.7.3 Appendix 1 Figure 11、Appendix 1 Table 29）。

2.2.4.3 併合解析の有効性の結論

109MS301 試験及び 109MS302 試験の有効性データの比較、並びに併合解析の結果から、DMF 240 mg BID 投与で、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顕著な改善がみられ、既承認の第一選択薬である GA を上回る有効性が示された。これらの結果より、再発性 MS を有する広範囲の被験者で疾患活動性（炎症及び潜在的な神経変性）に対する DMF の効果が示された。

2.2.5 109MS303 試験

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。

109MS303 試験では、DMF を 8 年間以上投与したときの有効性データが得られた。109MS303 試験は、109MS301 試験及び 109MS302 試験を完了した被験者を対象とした継続投与試験であった。109MS303 試験で治験薬を投与された 1736 例のうち、約半数の 909 例（52%）が 6 年間以上投与された。109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験を通して DMF 240 mg を BID で継続的に投与された被験者は 501 例、109MS301 試験又は 109MS302 試験でプラセボを投与され、109MS303 試験で DMF 240 mg を BID 投与された被験者は 249 例であった。DMF 240 mg BID の投与期間は最長 12 年間であった。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ていない。109MS301 試験及び 109MS302 試験で DMF 240 mg を BID 投与された被験者と TID 投与された被験者との間に注目すべき差は認められなかった。

長期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 試験のデータを併合して解析した。前治療が結果の解釈に影響する可能性があることを考慮し、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について、特定の解析結果を示す。すなわち、109MS301 試験又は 109MS302 試験で DMF 240 mg を BID 投与され、109MS303 試験でも BID 投与された被験者（DMF BID/BID 群）と、109MS301 試験又は 109MS302 試験でプラセボを投与され、109MS303 試験で DMF 240 mg を BID 投与された被験者（プラセボ/DMF BID 群）が解析に含まれた。

本項では、109MS303 試験で DMF 240 mg を BID 及び TID で投与したときの有効性の結果及び DMF 240 mg BID 投与の併合解析結果（109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験の併合）を示す。

2.2.5.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

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。年齢の平均値 ± SD は 39.8 ± 9.08 歳であった。体重の平均値 ± SD は 71.73 ± 17.577 kg、BMI の平均値 ± SD は 25.36 ± 5.601 kg/m^2 であった。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（109MS303 試験 CSR、Section 10.2）。

MS 診断からの期間の中央値は 5.0 年、範囲は 1～35 年であった。109MS301 試験又は 109MS302 試験のベースライン前 12 ヵ月間及び 3 年間の再発数の中央値（最小値, 最大値）は、それぞれ 1.0（0, 8）回及び 2.0（0, 12）回であった。先行試験（109MS301 試験又は 109MS302 試験）での最後の再発からの期間の中央値（最小値, 最大値）は 5.0（1, 125）ヵ月であった。大部分の被験者（71%）では、109MS301 試験又は 109MS302 試験の試験期間中に INEC で確認された再発は認められなかった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験のベースライン時の EDSS スコアの中央値（最小値, 最大値）は 2.5（0.0, 6.0）であり、109MS303 試験のベースライン時では 2.0（0, 8.5）であった。

大部分の被験者（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。ベースライン時の全脳の MTR の中央値（最小値, 最大値）は 32.3（25, 48）であった（109MS303 試験 CSR、Section 10.3）。

109MS303 試験では、1736 例がいずれかの投与に割り付けられ、DMF を 1 回以上投与された。このうち 752 例から MRI データが得られた。

2.2.5.2 有効性の結果

(1) 臨床評価項目

1) ARR

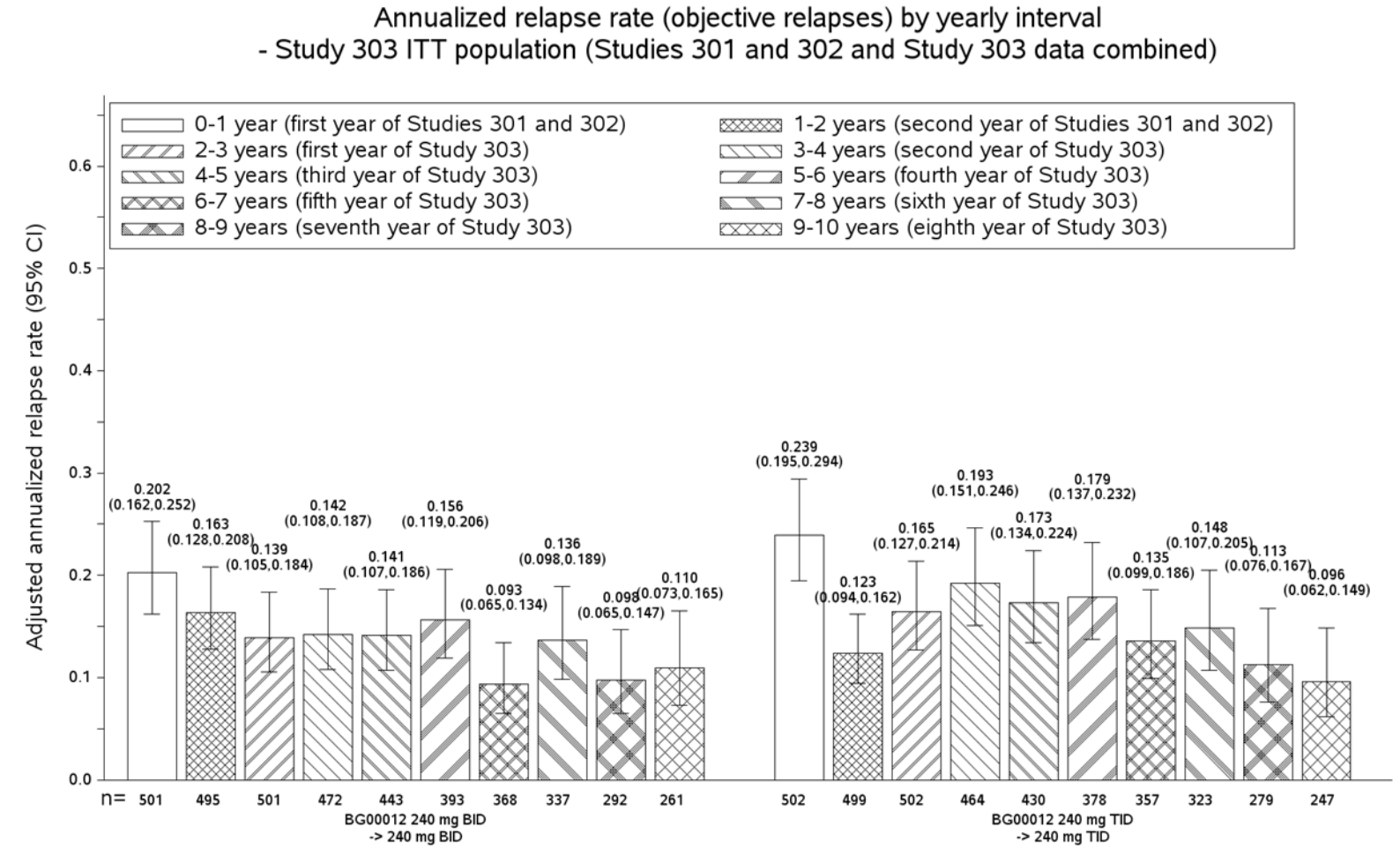
109MS303 試験では、試験期間中に過半数の被験者（59%～69%）で再発は認められなかった。各投与群の調整した ARR（95% CI）は、109MS303 試験の投与 1 年時では 0.125（0.084～0.188）～0.183（0.108～0.308）であった。投与 8 年時では 0.077（0.039～0.153）～0.129（0.063～0.265）であり、低値で維持されていた。109MS303 試験の試験期間全体では、0.126（0.098～0.162）～0.185（0.129～0.265）であった（109MS303 試験 CSR、Table 51）。109MS303 試験の投与 0～9 年時の静注ステロイド療法を要した再発の調整した ARR（95% CI）は 0.108（0.082～0.143）～0.154（0.103～0.229）であった（109MS303 試験 CSR、Table 52）。治験実施計画書の定義に基づく再発の解析では、代替 MS 治療薬に切り替えた後のデータを除外した。

109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験を通して、DMF を投与された被験者で

再発率は一貫して低かった。DMF 240 mg BID 群及び 240 mg TID 群の 1 年ごとの調整した ARR を図 12 に示す。また、109MS303 試験の再発率の Kaplan-Meier 推定値を投与群別に図 13 に示す。109MS301 試験及び 109MS302 試験の DMF 240 mg TID 群の被験者は、109MS303 試験では 2014 年まで DMF 240 mg を TID 投与され、その後、DMF 240 mg BID 投与に切り替えられた。

109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験の併合解析で、DMF BID/BID 群（501 例、109MS301 試験又は 109MS302 試験で DMF 240 mg を BID で投与され、109MS303 試験でも BID で投与された被験者）の調整した ARR（95% CI）は、109MS301 試験及び 109MS302 試験で 0.187（0.156～0.224）であり、109MS303 試験で 0.141（0.119～0.167）であった。継続的に DMF を BID 投与された被験者で、109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験を通して調整した ARR は一貫して低かった（図 12）。プラセボ/DMF BID 群（249 例、109MS301 試験又は 109MS302 試験でプラセボを投与され、109MS303 試験で DMF 240 mg BID 投与に切り替えた被験者）の調整した ARR（95% CI）は、109MS301 試験及び 109MS302 試験で 0.330（0.266～0.408）であり、109MS303 試験（DMF 投与開始後）では 0.149（0.116～0.190）に低下した（図 12）。

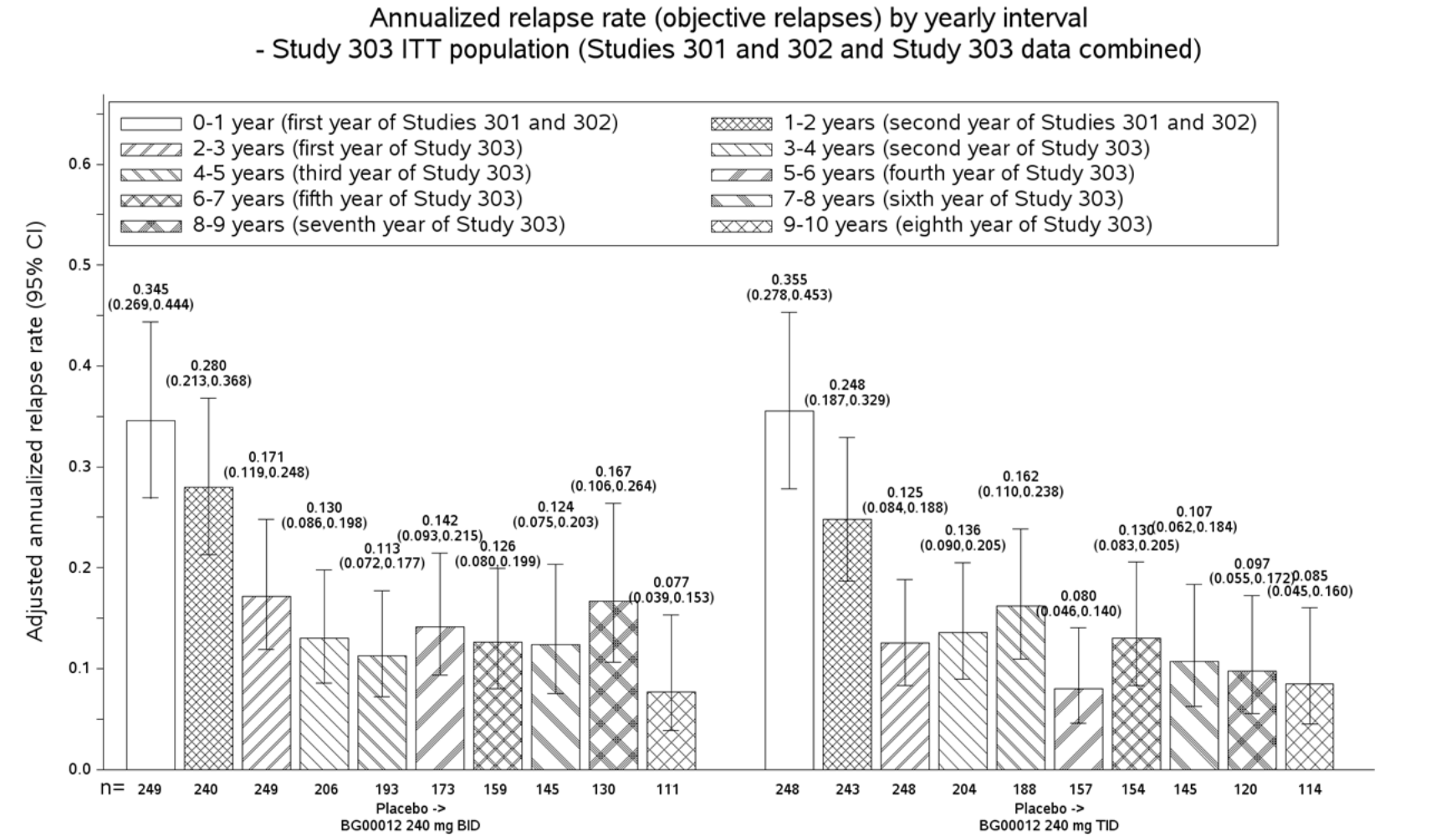
図 12　　1 年ごとの ARR（109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験の併合解析、109MS303 試験の ITT 解析対象集団）



NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.
2: Adjusted annualized relapse rate and 95% CI are based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years, 7-8 years, 8-9 years, and 9-10 years (third, fourth, fifth, sixth, seventh, and eighth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.

SOURCE: BG12MS/109MS303/CSR/F-ARRP-INT.SAS

DATE: [redacted] 20[redacted]

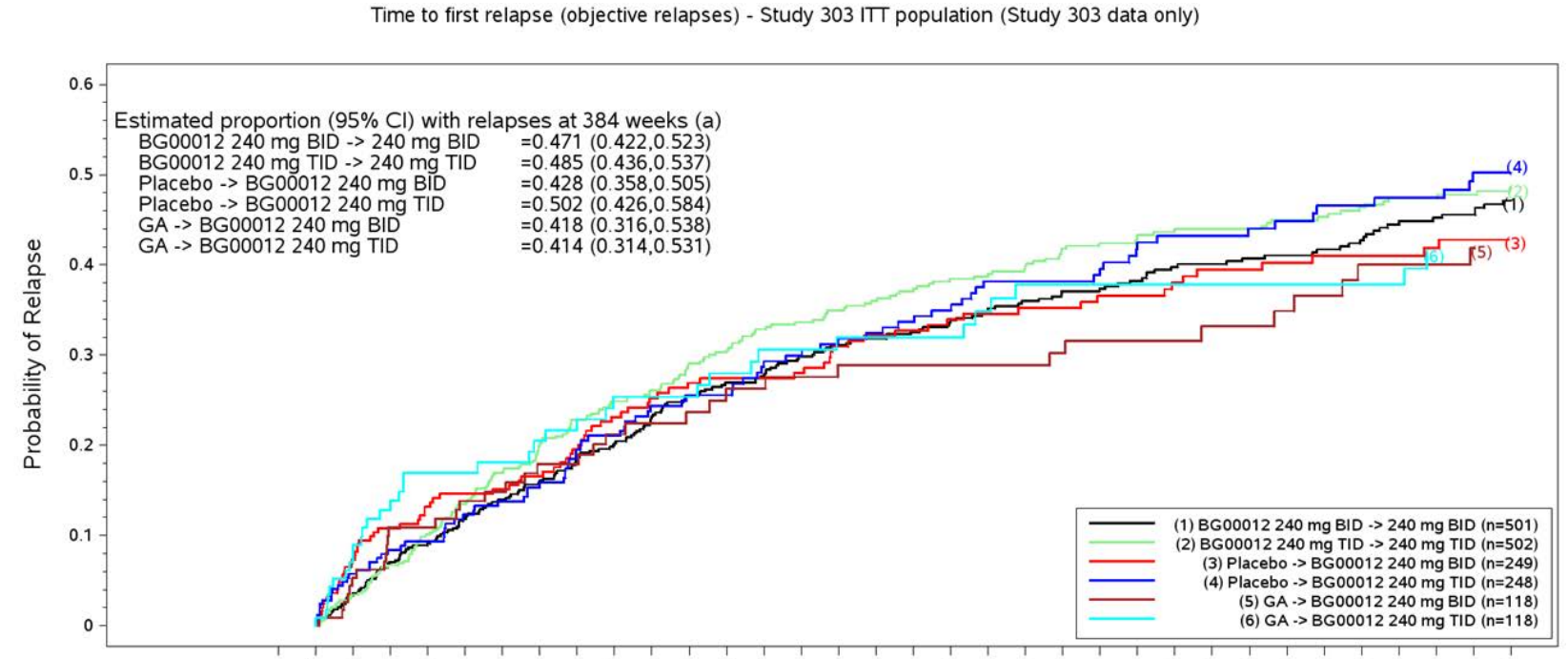


NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.
2: Adjusted annualized relapse rate and 95% CI are based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years, 7-8 years, 8-9 years, and 9-10 years (third, fourth, fifth, sixth, seventh, and eighth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.

SOURCE: BG12MS/109MS303/CSR/F-ARRP-INT.SAS

DATE: [redacted] 20[redacted]

図 13　　初回再発までの期間（109MS303 試験、ITT 解析対象集団）



Number of Patients at Risk

BG00012 240 mg BID -> 240 mg BID	501	454	421	388	362	319	300	279	266	246	230	205	191	178	165	149	136
BG00012 240 mg TID -> 240 mg TID	502	450	403	356	326	284	260	246	233	223	204	182	173	163	154	144	136
Placebo -> BG00012 240 mg BID	249	194	176	167	150	132	129	117	110	104	98	89	83	77	69	66	61
Placebo -> BG00012 240 mg TID	248	197	178	163	151	123	114	109	106	96	93	79	71	65	62	58	52
GA -> BG00012 240 mg BID	118	94	86	79	68	60	56	54	54	54	52	44	41	38	35	33	31
GA -> BG00012 240 mg TID	118	86	74	67	59	58	52	51	50	45	40	37	37	37	35	33	33

NOTE 1: Only objective relapses are included in the analysis.
2: Subjects who did not experience a relapse prior to switching to alternative MS medications or withdrawal from study are censored at the time of switch/withdrawal.
3: Kaplan-Meier estimate is not calculated if the number of subjects at risk is less than 30.
(a) Kaplan-Meier estimate.
SOURCE: BG12MS/109MS303/CSR/F-RLPSP-1ST-303.SAS

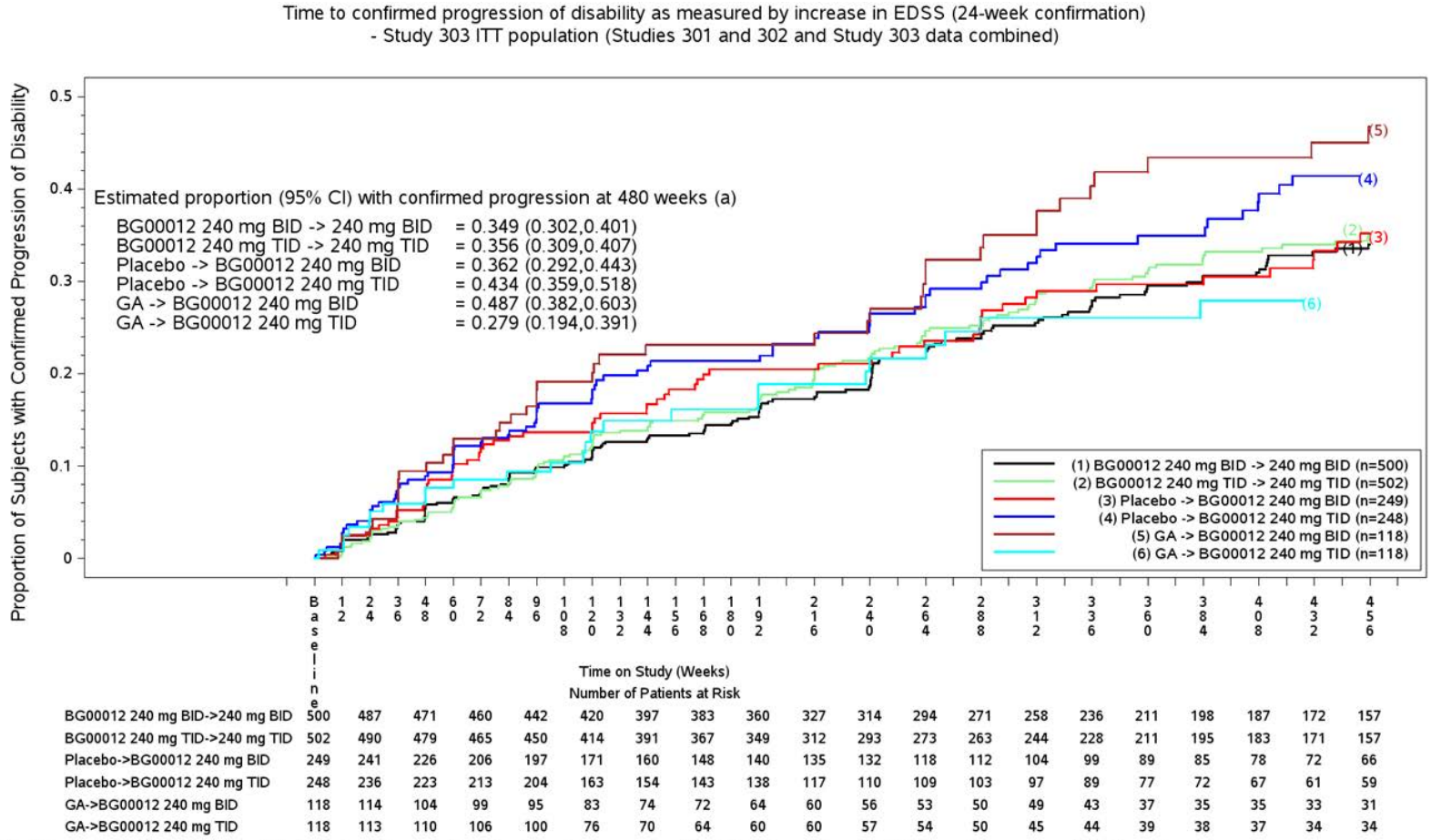
DATE: [redacted]20[redacted]

109MS303 試験の投与 8 年時の再発被験者の割合を 109MS303 試験 CSR、Table 53 に、109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験を併合した投与 10 年時の再発被験者の割合を 109MS303 試験 CSR、Table 54 に示す。109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験を併合した再発率の推定値を投与群別に 109MS303 試験 CSR、Figure 7 に示す。

2) 障害進行（EDSS に基づく評価）

大部分の被験者で障害進行は確認されず、各投与群の障害進行が確認された被験者の割合は 21%～37%であった。障害進行が確認された被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、試験期間中、一貫して低かった（図 14; 109MS303 試験 CSR、Table 55）。

図 14　　EDSS 評価に基づく 24 週間持続する障害進行発現までの期間
（109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験の併合解析、109MS303 試験の ITT 解析対象集団）



NOTE 1: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS >= 1.0 confirmed for 24 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 24 weeks.
2: Subjects are censored if they withdrew from study or switched to alternative MS medication without a progression.
3: Kaplan-Meier estimate is not calculated if the number of subjects at risk is less than 30.
(a) Kaplan-Meier estimate.
SOURCE: BG12MS/109MS303/CSR/F-EDSSPROG-3YR.SAS

DATE: [redacted] 20[redacted]

EDSS スコア及びその 109MS301 試験又は 109MS302 試験のベースラインからの変化量を 109MS303 試験 CSR、Table 56 に示す。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。

ベースライン時の EDSS スコアが 3.5 以下であった被験者の大部分が投与 10 年時に 3.5 以下を維持しており（274 例中 233 例、85%）、ベースライン時の EDSS スコアが 3.5 を上回っていた被験者の大部分が投与 10 年時に 4 以上であった（42 例中 35 例、83%）（109MS303 試験 CSR、Table 57）。

109MS303 試験の EDSS 評価に基づく障害進行が発現するまでの期間を 109MS303 試験 CSR、Table 59 及び Figure 8 に、EDSS スコア及びその 109MS303 試験のベースラインからの変化量を 109MS303 試験 CSR、Table 60 に示す。

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 1 年時の障害進行が確認された被験者の割合（推定値［95% CI］）は、DMF BID/BID 群で 5.8%（4.1%～8.3%）、プラセボ/DMF BID 群で 7.7%（5.0%～11.8%）であった。投与 5 年時では、DMF BID/BID 群で 18.8%（15.5%～22.6%）、プラセボ/DMF BID 群で 21.1%（16.2%～27.1%）であった。投与 10 年時では、DMF BID/BID 群で 34.9%（30.2%～40.1%）、プラセボ/DMF BID 群で 36.2%（29.2%～44.3%）であった。

3) 視覚機能試験（VFT）

100%、2.5%、及び 1.25%のコントラストのスローン文字チャートを用いて VFT を行った。VFT スコア及びその 109MS301 試験又は 109MS302 試験のベースラインからの変化量を 109MS303 試験 CSR、Table 63 に示す。正の変化は視機能の改善を表し、負の変化は視機能の悪化を表す。109MS303 試験で、100%コントラストのチャートでは VFT スコアの平均値及び中央値のスコアにいずれの投与群でも経時的な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経時的にわずかに減少した。いずれの評価時点でも、すべてのコントラストのチャートでいずれの投与群でもスコアのばらつきが大きかった。

(2) MRI 評価項目

109MS303 試験の MRI コホートに含まれた 752 例から MRI データが得られた。109MS301 試験及び 109MS302 試験の MRI コホートに含まれた被験者のみが、109MS303 試験の MRI コホートに参加可能であったため、MRI コホートの被験者数は他の解析対象集団よりも少なかった。30 例未満の投与群のデータについては考察しなかった。Week 288（109MS303 試験の投与 6 年時）以降、Week 384（109MS303 試験の投与 8 年時）までに被験者数がすべての投与群で 30 例未満となったため、Week 288 までの結果のみを示す。

1) Gd 造影病巣

109MS303 試験のすべての来院で、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（109MS303 試験 CSR、Table 64）。

試験期間を通して、Gd 造影病巣の容積の中央値はいずれの投与群でも 0 mm^3 であった。ベースラインからの変化量はばらつきが大きく、試験期間を通じていずれの投与群でも容積の増減が

認められた（109MS303 試験 CSR、Table 65）。

Gd 造影病巣数及び容積について、109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験の併合解析結果を 109MS303 試験 CSR、Table 66 及び Table 67 に示す。

109MS303 試験の投与 6 年時に、大部分の被験者（約 90%、各投与群の 84%～93%）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。投与 6 年時の Gd 造影病巣数の平均値（中央値）は 0.1（0.0）～0.7（0.0）個であった。試験期間を通して、Gd 造影病巣の容積の中央値はいずれの投与群でも 0 mm^3 であった。ベースラインからの変化量はばらつきが大きく、試験期間を通じていずれの投与群でも容積の増減が認められた。

2) T2 高信号病巣

新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の平均値を負の二項回帰モデルを用いて解析し、地域及びベースライン時の T2 高信号病巣の容積で調整して算出した。試験期間を通して、1 年ごとの新規又は新規に拡大した T2 高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あった（109MS303 試験 CSR、Table 68）。

109MS303 試験のベースラインから新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数を 109MS303 試験 CSR、Table 69 に示す。各投与群の Week 288（109MS303 試験の投与 6 年時）の調整した平均値（95% CI）は 3.911（1.987～7.699）～8.650（6.060～12.346）個であり、中央値（最小値, 最大値）は 1.0（0, 213）～3.0（0, 50）個であった。T2 高信号病巣の容積のベースラインからの変化量は Week 192 まで一定であった。Week 192 以降は一部の投与群で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（109MS303 試験 CSR、Table 70）。

109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験の併合解析結果を 109MS303 試験 CSR、Table 71、Table 72、及び Table 73 に示す。

3) T1 低信号病巣

新規 T1 低信号病巣数の平均値を負の二項回帰モデルを用いて解析し、地域及びベースライン時の T1 低信号病巣の容積で調整して算出した。試験期間を通して、1 年ごとの新規 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あった（109MS303 試験 CSR、Table 74）。

各投与群の Week 288（109MS303 試験の投与 6 年時）の調整した平均値（95% CI）は 1.060（0.236～4.770）～4.326（2.998～6.241）個であり、中央値（最小値, 最大値）は 1.0（0, 73）～2.0（0, 30）個であった（109MS303 試験 CSR、Table 75）。

T1 低信号病巣の容積のベースラインからの変化量は試験期間を通して増加したが、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（109MS303 試験 CSR、Table 76）。

109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験の併合解析結果を 109MS303 試験 CSR、Table 77、Table 78、及び Table 79 に示す。

4) 脳萎縮及び MTR

試験期間を通して、いずれの投与群でも PBVC にほぼ変化は認められなかった（109MS303 試験 CSR、Table 80）。109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験の併合解析結果を 109MS303 試験 CSR、Table 82、Table 83、及び Table 84 に示す。

(3) 患者報告評価票

1) SF-36

試験期間を通して、いずれの投与群でも SF-36 の各項目のスコア（平均値又は中央値）にベースラインからわずかな変化が認められたが、ばらつきが大きかった（109MS303 試験 CSR、Table 85）。

2) EQ-5D

試験期間を通して、いずれの投与群でも EQ-5D インデックススコア及び EQ VAS スコア（平均値又は中央値）にベースラインからわずかな変化が認められたが、ばらつきが大きかった（109MS303 試験 CSR、Table 86）。

2.2.5.3 109MS303 試験の有効性の結論

109MS303 試験では、109MS301 試験及び 109MS302 試験から移行した 1736 例が各治験薬投与に割り付けられ、DMF を 1 回以上投与された。109MS303 試験では、約半数（909 例、52%）が 6 年間以上投与された。109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験を通して DMF 240 mg を BID で継続的に投与された被験者は 501 例、109MS301 試験又は 109MS302 試験でプラセボを投与され、109MS303 試験で DMF 240 mg を BID で投与された被験者は 249 例であった。109MS301 試験又は 109MS302 試験の開始時点から DMF 240 mg を BID で継続的に投与された被験者では、DMF 240 mg BID の投与期間は最長 12 年間であった。

109MS303 試験では、試験期間中に DMF 240 mg BID 群の過半数の被験者で再発は認められなかった。DMF BID/BID 群では 109MS303 試験の調整した ARR（95% CI）は低値で維持された（0.141［0.119～0.167］）。プラセボ/DMF BID 群では、109MS301 試験又は 109MS302 試験で 0.330（0.266～0.408）であったが、109MS303 試験で 0.149（0.116～0.190）に低下した。

109MS303 試験では、109MS301 試験及び 109MS302 試験での投与群にかかわらず、大部分の被験者（75%超）で障害進行は確認されなかった。109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験の併合解析結果から、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。109MS303 試験で治験薬を投与された 1736 例のうち、752 例から MRI データが得られた。投与 6 年時までの MRI 評価結果では、いずれの投与群でも大部分の被験者（約 90%）で Gd 造影病巣は認められなかった。6 年間にわたって、新規又は新たに拡大した T2 高信号病巣及び新規 T1 低信号病巣の数（1 年ごとの調整した平均値）は低値で維持された。

RRMS 患者に DMF 240 mg を BID で投与したときの長期有効性評価結果から、240 mg BID 投与によって 8（109MS303 試験）～10 年間（109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験の併合）にわたって治療効果が維持されることが示された。

2.2.6 109MS305 試験

109MS305 試験は、第 III 相多施設共同ランダム化試験であり、アジア太平洋地域及び他の国々の RRMS 患者を対象として 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投与期間（パート 1）及び最長 4.5 年間の長期安全性非盲検投与期間（パート 2）の 2 つのパートで構成された。パート 1 では、被験者を DMF 240 mg BID 投与又はプラセボ投与のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。パート 2 では、最初の 1 週間に DMF 120 mg を BID 投与し、Day 8 以降は DMF 240 mg を BID 投与した。パート 2 開始時点から最長 4.5 年間投与を継続した。

パート 1 の主要目的は、Week 12、16、20、及び 24 に実施した 4 回の MRI 検査から、炎症性脳 MRI 病巣の活動性（Gd 造影病巣）に対する DMF の有効性をプラセボと比較して評価することであった。副次目的は、ベースライン（Day 1）から Week 24 までの新規 Gd 造影病巣の総数及び新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の減少に対する DMF の有効性をプラセボと比較して評価することであった。

パート 2 の主要目的は DMF の長期安全性を評価することであり、DMF の長期有効性の評価は補足的な目的であった。

2.2.6.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

2.2.6.1.1 パート 1

ランダム化された被験者のうち 224 例が治験薬を 1 回以上投与された（プラセボ 113 例［日本人被験者 58 例］、DMF 111 例［日本人被験者 56 例］）。213 例（95%）がパート 1 を完了し、パート 2 に組み入れられた。

ITT 解析対象集団で、ベースラインの人口統計学的特性は投与群間でおおむね均衡していた。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。体重の平均値は 63.86 kg、BMI の平均値は 23.1 kg/m^2 であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Section 10.2）。

ITT 解析対象集団で、診断からの期間、再発歴、EDSS スコア、及び MRI 特性を含むベースラインの疾患特性は投与群間で同様であり、各部分集団（アジア、日本、東欧）でも同様であった。82%の被験者がスクリーニング時に McDonald の診断基準 1 に基づき MS と診断された。ベースラインの 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。治験実施計画書で規定された上限値である 5.0 を上回るスコアを示した被験者は認められなかった。試験開始前 12 ヵ月間の平均再発数は 1.4 回であり、2%の被験者では再発が認められず、62%の被験者で 1 回、31%の被験者で 2 回、約 4%の被験者に 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。直近の再発からの平均期間は 5.9 ヵ月であった。MS 発症からの期間の平均値は 6.9 年、範囲は 0～39 年であり、MS 診断からの期間の平均値は 4.5 年、範囲は 0～20 年であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Section 10.3）。

ITT 解析対象集団のベースラインの MRI パラメータは RRMS 患者集団の特性と一貫しており、投与群間でおおむね均衡していた。ベースライン時の Gd 造影病巣数の平均値は 1.5 個であった。ベースライン時の Gd 造影病巣数別の被験者の割合は、0 個が 61%、1～4 個が 29%、5～8 個が各投与群で 5%、9 個以上が各投与群で 5%であった。T2 高信号病巣の容積の平均値は 7.4 cm^3、中央値は 4.0 cm^3 であった。T1 低信号病巣の容積の平均値は 2.3 cm^3、中央値は 1.0 cm^3 であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Section 10.3）。

2.2.6.1.2 パート 2

パート 2 で DMF を 1 回以上投与された 213 例のうち、パート 1 でプラセボを投与された被験者（プラセボ/DMF 群）は 108 例（日本人被験者 53 例）、パート 1 で DMF 240 mg を BID 投与された被験者（DMF/DMF 群）は 105 例（日本人被験者 53 例）であった。

女性の割合は 72%（154 例）であり、プラセボ/DMF 群で 74%、DMF/DMF 群で 70%であった。年齢の中央値は 36 歳であった。プラセボ/DMF 群と DMF/DMF 群の人口統計学的特性はおおむね同様であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Section 10.2）。

ITT 解析対象集団で、ベースライン時（Week 24）の EDSS スコアの中央値はいずれの投与群でも 2.0 であり、平均値はプラセボ/DMF 群で 1.9、DMF/DMF 群では 2.2 であった。全体で 65%（プラセボ/DMF 群で 69%、DMF/DMF 群で 60%）の被験者で EDSS スコアが 2.0 以下であった。予想されたとおり、ベースライン時（Week 24）の EDSS スコアの平均値は、いずれの投与群もパート 1 のベースライン値と同程度であった。アジア、日本、及び東欧の各部分集団で、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り、全体集団と一貫していた（109MS305 試験パート 2 CSR、Section 10.3）。

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、DMF/DMF 群と比較してプラセボ/DMF 群で多かった。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 低信号病巣数の平均値は、パート 1 のベースライン値と同程度であった。アジア、日本、及び東欧の部分集団のベースライン時の MRI パラメータは、全体集団とおおむね同様であった。ただし、東欧のプラセボ/DMF 群での Gd 造影病巣数の平均値は、全体集団並びにアジア及び日本の部分集団と比較して多かった。これは、プラセボ/DMF 群 Gd 造影病巣数のばらつきが大きかったためと考えられた（109MS305 試験パート 2 CSR、Section 10.3）。

2.2.6.2 有効性の結果

2.2.6.2.1 パート 1

ITT 解析対象集団及び日本人被験者の有効性評価結果を表 29 に示す。

(1) MRI 評価項目

主要評価項目である Week 12～24 の新規 Gd 造影病巣の総数（平均値 ± SD）は、プラセボ群で

4.3 ± 8.2 個、DMF 群で 1.1 ± 5.5 個であった。DMF 群のプラセボ群に対する調整した平均値の比は 0.16 であり、プラセボ群に対して DMF 群で 84%減少した（p < 0.0001）。日本人被験者でも全体集団と同様の結果が得られ、Week 12～24 の新規 Gd 造影病巣の総数（平均値 ± SD）は、プラセボ群で 3.2 ± 5.1 個、DMF 群で 0.4 ± 1.3 個であった。DMF 群のプラセボ群に対する調整した平均値の比は 0.15 であり、プラセボ群に対して DMF 群で 85%減少した（109MS305 試験パート 1 CSR、Section 11.2.1）。

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（平均値 ± SD）は、プラセボ群で 6.5 ± 10.7 個、DMF 群で 2.6 ± 12.6 個であった。DMF 群の調整した平均値のプラセボ群に対する DMF 群の比は 0.25 であり、プラセボ群に対して DMF 群で 75%減少した（p < 0.0001）。日本人被験者でも全体集団と同様の結果が得られ、ベースラインから Week 24 までの新規 Gd 造影病巣の総数（平均値 ± SD）は、プラセボ群で 5.3 ± 7.2 個、DMF 群で 1.1 ± 2.0 個であった。DMF 群のプラセボ群に対する調整した平均値の比は 0.22 であり、プラセボ群に対して DMF 群で 78%減少した（109MS305 試験パート 1 CSR、Section 11.2.2）。

Week 24 の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数（平均値 ± SD）は、プラセボ群で 4.9 ± 6.2 個、DMF 群で 1.9 ± 3.4 個であった。DMF 群のプラセボ群に対する調整した平均値の比は 0.37 であり、プラセボ群に対して DMF 群で 63%減少した（p < 0.0001）。日本人被験者でも全体集団と同様の結果が得られ、Week 24 の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数（平均値 ± SD）は、プラセボ群で 3.9 ± 4.5 個、DMF 群で 1.7 ± 3.0 個であった。DMF 群のプラセボ群に対する調整した平均値の比は 0.37 でありプラセボ群に対して DMF 群で 63%減少した（109MS305 試験パート 1 CSR、Section 11.2.2）。

三次評価項目の Week 24 の新規 T1 低信号病巣数（平均値 ± SD）は、プラセボ群で 2.5 ± 4.0 個、DMF 群で 1.4 ± 2.7 個であった。DMF 群のプラセボ群に対する調整した平均値の比は 0.64 であり、プラセボ群に対して 36%減少した（p = 0.0436）。日本人被験者では、Week 24 の新規 T1 低信号病巣数（平均値 ± SD）は、プラセボ群で 2.0 ± 3.3 個、DMF 群で 1.3 ± 2.2 個であった。DMF 群のプラセボ群に対する調整した平均値の比は 0.81 であり、プラセボ群に対して 19%減少した（109MS305 試験パート 1 CSR、Section 11.2.3）。

Week 24 の Gd 造影病巣数は、プラセボ群に対して DMF 群で 83%減少した（p < 0.0001）。日本人被験者では 74%減少した（109MS305 試験パート 1 CSR、Section 11.2.3）。

MRI 評価項目で認められた DMF の効果は、いずれの部分集団（アジア、日本、及び東欧）でも全体集団の結果とおおむね一貫していた。

(2) 臨床評価項目

MRI 評価項目で認められた DMF の効果は、臨床評価項目によりさらに裏付けられた。24 週間の調整した ARR はプラセボ群で 0.65、DMF 群で 0.45 であった。DMF 群のプラセボ群に対する比は 0.69 であり、プラセボ群に対して 31%低下したが、統計学的有意差は認められなかった。日本人被験者では、24 週間の調整した ARR はプラセボ群で 1.17、DMF 群で 0.60 であった。DMF 群のプラセボ群に対する比は 0.52 であり、プラセボ群に対して 48%低下した。DMF 投与によっ

て、24 週間の静注ステロイド療法を必要とする再発数は 22%減少し、MS 関連の入院は 27%減少した。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。なお、109MS305 試験では臨床評価項目について検出力が担保されていなかった（109MS305 試験パート 1 CSR、Section 11.2.4）。

(3) 患者報告評価票

試験期間が短かったため、患者報告評価票の変化は、いずれの投与群でもわずかであった（109MS305 試験パート 1 CSR、Section 11.2.5）。

2.2.6.2.2 パート 2

(1) MRI 評価項目

Week 48（パート 1 及びパート 2 でそれぞれ 24 週間投与）に MRI 評価項目を評価し、Week 192 でもおおむね評価した。

Week 48 の Gd 造影病巣数の平均値は、パート 1 と比較してプラセボ/DMF 群では減少し（パート 1 で 1.4 個、パート 2 で 0.4 個）、DMF/DMF 群では維持された（パート 1 で 0.2 個、パート 2 で 0.3 個）。日本人被験者でも、Week 48 の Gd 造影病巣数の平均値は、パート 1 と比較してプラセボ/DMF 群では減少し（パート 1 で 0.7 個、パート 2 で 0.1 個）、DMF/DMF 群では維持された（パート 1 で 0.2 個、パート 2 で 0.3 個）。Week 48 以降は、Gd 造影病巣数はいずれの投与群でもおおむね維持された（109MS305 試験パート 2 CSR、Section 11.2.2）。

48 週間の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の平均値は、プラセボ/DMF 群ではパート 1 の 4.9 個からパート 2 では 2.3 個に、DMF/DMF 群ではパート 1 の 1.9 個からパート 2 では 1.1 個に減少した。日本人被験者でも、48 週間の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の平均値は、プラセボ/DMF 群ではパート 1 の 3.9 個からパート 2 では 1.3 個に、DMF/DMF 群ではパート 1 の 1.7 個からパート 2 では 0.9 個に減少した。Week 48 以降は、いくらかばらつきがあったが、いずれの投与群でもおおむね維持された（109MS305 試験パート 2 CSR、Section 11.2.2）。

48 週間の新規 T1 低信号病巣数の平均値は、プラセボ/DMF 群ではパート 1 の 2.5 個からパート 2 では 1.7 個に、DMF/DMF 群ではパート 1 の 1.4 個からパート 2 では 0.7 個に減少した。日本人被験者でも、48 週間の新規 T1 低信号病巣数の平均値は、プラセボ/DMF 群ではパート 1 の 2.0 個からパート 2 では 1.0 個に、DMF/DMF 群ではパート 1 の 1.3 個からパート 2 では 0.3 個に減少した。Week 48 以降は、プラセボ/DMF 群ではさらに減少し、DMF/DMF 群ではおおむね維持された（109MS305 試験パート 2 CSR、Section 11.2.2）。

(2) 臨床評価項目

パート 2 のベースライン（Week 24）又はパート 1 のベースラインから投与終了時（Week 240）まで臨床評価項目を評価した。

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。日本人被験者では、パート 2 の調整した ARR は、プラセボ/DMF 群で 0.33、DMF/DMF 群で

0.30 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 1.17、DMF/DMF 群で 0.60）と比較して低下した（109MS305 試験パート 2 CSR、Section 11.2.3）。

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、DMF 投与期間に低下した。日本人被験者の再発被験者の割合は、プラセボ/DMF 群で 62%、DMF/DMF 群で 43%であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Section 11.2.3）。

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。日本人被験者ではプラセボ/DMF 群で 11 例、DMF/DMF 群で 6 例であった。DMF/DMF 群で障害進行が確認された被験者の割合の推定値は、DMF/DMF 群と比較してプラセボ/DMF 群でおおむね高かった（109MS305 試験パート 2 CSR、Section 11.2.3）。

(3) 患者報告評価票

患者報告評価票の変化はわずかであり、重要な変化はみられなかった（109MS305 試験パート 2 CSR、Section 11.2.4）。

表 29　　主な有効性評価結果（109MS305 試験パート 1、ITT 解析対象集団）

Endpoint	ITT Population		Japanese Participants	
	Placebo (N = 113)	DMF 240 mg BID (N = 111)	Placebo (N = 58)	DMF 240 mg BID (N = 56)
Primary				
Total number of new GdE lesions[a] Weeks 12 to 24				
N	113	111	58	56
Mean number (SD)	4.3 (8.20)	1.1 (5.46)	3.2 (5.05)	0.4 (1.33)
Adjusted lesion mean ratio		0.164		0.147
p-value (DMF versus placebo)		p <0.0001		Not calculated
Secondary				
Total number of new GdE lesions[a] Weeks 4 to 24				
N	113	111	58	56
Mean number (SD)	6.5 (10.70)	2.6 (12.57)	5.3 (7.20)	1.1 (1.98)
Adjusted lesion mean ratio		0.247		0.216
p-value (DMF versus placebo)		p <0.0001		Not calculated

Endpoint	ITT Population		Japanese Participants	
	Placebo (N = 113)	DMF 240 mg BID (N = 111)	Placebo (N = 58)	DMF 240 mg BID (N = 56)
New or newly enlarging T2 hyperintense lesions[a] Week 24				
N	113	111	58	56
Mean number (SD)	4.9 (6.23)	1.9 (3.42)	3.9 (4.45)	1.7 (3.00)
Adjusted lesion mean ratio		0.368		0.368
p-value (DMF versus placebo)		p <0.0001		Not calculated
Tertiary				
Annualized relapse rate[a] Weeks 0 to 24				
N	113	111	58	56
Adjusted ARR	0.651	0.450	1.171	0.604[b]
Rate ratio		0.692		0.516[b]
p-value (DMF versus placebo)		p = 0.1251		Not calculated
Estimated proportion relapsing At 24 weeks[c]	0.304	0.212	0.451	0.262
N	113	111	58	56
Hazard ratio[d]		0.58		0.44
p-value (DMF versus placebo)		p = 0.0472		Not calculated
Total number of new T1 hypointense lesions[a] Week 24				
N	106	102	51	51
Mean number (SD)	2.5 (4.04)	1.4 (2.74)	2.0 (3.25)	1.3 (2.17)
Adjusted lesion mean ratio		0.642		0.810
p-value (DMF versus placebo)		p = 0.0436		Not calculated

[a]Negative binomial regression.
[b]Poisson regression
[c]Kaplan-Meier product limit method
[d]Cox proportion hazards model
Source: 109MS305 試験パート 1 CSR、Table 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 36, 161, 173, and 177.

2.2.6.3 109MS305 試験の有効性の結論

109MS305 試験のパート 1 の結果から、24 週間の DMF 240 mg BID 投与によって、疾患活動性を評価するすべての MRI 評価項目でプラセボ投与と比較して統計学的に有意かつ頑健な効果が認められた。また、再発に関する評価項目でも臨床的に意味のある改善が認められた。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 MRI 評価項目に対する DMF の効果が認められた。さらに、日本人 RRMS 被験者で認められた DMF のベネフィットは、外国人 RRMS 被験者を対象とした過去の臨床試験（C-1900 試験、109MS301 試験、及び 109MS302 試験）の結果と一貫していた。

パート 1 でプラセボを投与され、パート 2 で DMF 投与に切り替えたプラセボ/DMF 群の被験者では、Week 48（パート 2 の Week 24）という早期に、MRI 評価項目及び臨床評価項目に対する DMF の効果が認められ、その後もおおむね持続した。パート 1 及びパート 2 の両方で DMF を投与された DMF/DMF 群の被験者では、MRI 評価項目及び臨床評価項目に対する効果が維持された。

3 試験を通しての結果の比較と解析

DRF 462 mg 及び DMF 240 mg を経口投与したとき、MMF の曝露量は同程度であることが示されたことから、DMF の臨床試験（C-1900 試験、109MS301 試験、109MS302 試験、109MS303 試験、及び 109MS305 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（2.2.4 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、8（109MS303 試験）～10 年間（109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験の併合）の投与で再発率及び障害進行の発現率が低く維持された。109MS305 試験は日本人を含む RRMS 患者を対象として DMF の有効性及び安全性を評価することを目的として実施された。日本人被験者で認められた DMF の有効性は全体集団の結果とおおむね一貫しており、C-1900 試験、109MS301 試験、及び 109MS302 試験の結果とも一貫していた（2.2.6 項）。

A301 試験は、RRMS 成人患者を対象として DRF を最長 96 週間投与したとき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。DRF と DMF 投与時の MMF の曝露量が同程度であることから両製剤の有効性は同様であることが期待されたため、DRF の有効性は探索的に評価された。臨床評価項目及び MRI 評価項目で、過去の DMF のデータから期待された治療効果が得られた。

272MS303 試験は、日本人を含む RMS のアジア人被験者を対象として DRF を投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価することを目的として実施された。DRF の有効性は探索的に評価された。臨床評価項目及び MRI 評価項目の結果から、予想されたとおり、日本人被験者を含むすべての被験者で DRF 投与によって疾患コントロールが達成されたことが示された。

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結果を示す（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。

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、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、副次的評価項目および消化管忍容性に関連する探索的評価項目のほとんどは、数値的に DRF を支持していた。

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。

表 30　272MS303 試験と DRF 試験（A301 試験）及び DMF 試験（109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験）の Week 48 の有効性データの間接比較

Study	272MS303			A301	109MS301		109MS302		109MS305 Part II			
Assessment Week 48 Results[a]	DRF 462 mg BID Japanese: N = 52 (Full analysis set [FAS])	DRF 462 mg BID Chinese: N = 50 (Full analysis set [FAS])	DRF 462 mg BID All Subjects: N = 102 (Full analysis set [FAS])	DRF 462 mg BID De Novo: N=582	DMF 240 mg BID N = 410 (Intent to treat [ITT]) or 176 (MRI)[b]	DMF 240 mg TID N = 416 (ITT) or 184 (MRI)[b]	DMF 240 mg BID N = 359 (ITT) or 169 (MRI)[b]	DMF 240 mg TID N = 345 (ITT) or 170 (MRI)[b]	Continuers (DMF → DMF)[c]		Switchers (placebo →DMF)[c]	
									N = 105 (ITT)	N = 53 (Japan ITT)	N = 108 (ITT)	N = 53 (Japan ITT)
Unadjusted ARR at Week 48[d, g]	0.191	0.208	0.199	0.14[h]	0.226	0.250	0.265	0.257	0.266	0.333	0.282	0.306
Adjusted ARR (95% CI) at Week 48[e, g]	0.181 (0.086, 0.381)	0.195 (0.085, 0.451)	0.188 (0.107, 0.332)	NA	0.183 (0.140, 0.239)	0.207 (0.160, 0.267)	0.262 (0.204, 0.337)	0.250 (0.192, 0.324)	0.236 (0.168, 0.330)	0.298 (0.192, 0.462)	0.290 (0.203, 0.414)	0.327 (0.204, 0.524)
Number of GdE lesions at Week 48 – mean (SD)[f, g]	0.0 (0.15)	0.1 (0.78)	0.1 (0.55)	0.2 (1.53)	0.1 (0.69)	0.4 (2.80)	0.4 (1.58)	0.4 (1.07)	0.3 (1.17)	0.3 (1.09)	0.4 (1.04)	0.1 (0.29)
Number of new or newly enlarging T2 lesions at Week 48 - mean (SD)[f, g]	1.7 (3.51)	6.6 (18.90)	4.0 (13.33)	2.7 (7.53)	2.0 (4.78)	3.0 (7.43)	3.5 (6.17)	2.9 (4.57)	1.1 (3.36)	0.9 (2.54)	2.3 (4.11)	1.3 (2.61)

Study	272MS303			A301	109MS301		109MS302		109MS305 Part II			
Assessment Week 48 Results[a]	DRF 462 mg BID Japanese: N = 52 (Full analysis set [FAS])	DRF 462 mg BID Chinese: N = 50 (Full analysis set [FAS])	DRF 462 mg BID All Subjects: N = 102 (Full analysis set [FAS])	DRF 462 mg BID De Novo: N=582	DMF 240 mg BID N = 410 (Intent to treat [ITT]) or 176 (MRI)[b]	DMF 240 mg TID N = 416 (ITT) or 184 (MRI)[b]	DMF 240 mg BID N = 359 (ITT) or 169 (MRI)[b]	DMF 240 mg TID N = 345 (ITT) or 170 (MRI)[b]	Continuers (DMF → DMF)[c]		Switchers (placebo →DMF) [c]	
									N = 105 (ITT)	N = 53 (Japan ITT)	N = 108 (ITT)	N = 53 (Japan ITT)
Number of new T1 hypointense lesions at Week 48 - mean (SD)[f, g]	0.9 (1.96)	5.1 (16.43)	2.9 (11.46)	1.9 (5.03)	1.4 (2.88)	1.7 (3.20)	2.7 (5.30)	1.6 (2.54)	0.7 (2.49)	0.3 (0.82)	1.7 (3.49)	1.0 (1.80)
EDSS score - mean (SD) change from baseline at Week 48[f, g]	-0.21 (0.530)	-0.08 (0.707)	-0.15 (0.620)	0.03 (0.614)	-0.04 (0.644)	-0.04 (0.762)	-0.02 (0.732)	-0.08 (0.572)	0.06 (0.838)	0.05 (1.059)	-0.03 (0.627)	-0.10 (0.759)

[a] Results for ARR and EDSS scores are presented from baseline (i.e., Week 0) to Week 48 except for 109MS305 Part II, where data are presented from baseline of Part II (i.e., Week 24 of the overall study) to Week 48, given the study design.
[b] The MRI populations in these studies were defined as participants from the ITT population from sites selected to perform MRI assessments and who had any MRI data.
[c] Part II of the study was a long-term, open-label extension of Part I where participants had either received DMF 240 mg BID or placebo in a 1:1 ratio for 24 weeks.
[d] Unadjusted ARR was calculated as the total number of relapses occurring during the study for all participants, divided by the total number of person-years followed in the study.
[e] Adjusted ARR was estimated using a negative binomial regression model, adjusted for the following covariates: number of relapses in previous 12 months (all studies); and baseline EDSS (≤ 2.0 vs. > 2.0), baseline age (< 40 years vs. ≥ 40 years), and region (Studies 109MS301, 109MS302, and 109MS305).
[f] The actual n for a specific assessment may be lower than the total N of the indicated population, reflective of the number of participants with available data at Week 48.
[g] The values were based on evaluable subjects.
[h] Data was based on 96 weeks follow up for the Safety population (N = 593).
Source: CSR 272MS303, CSR A301, CSR 109MS301, CSR 109MS302, and CSR 109MS305 Part II.

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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、PK、及び有効性を評価した。米国及び欧州で承認された DRF の推奨用量の根拠を 4.1 項に示す。272MS303 試験の DRF 用量の選択根拠及び結果を 4.2 項に示す。

日本人患者に対する推奨用量は、これらを総合的に判断して設定された。

4.1 米国及び欧州で承認された DRF の推奨用量の根拠

以下に示す DRF 及び DMF の臨床的安全性、忍容性、及び PK データ、並びに DMF の有効性データに基づき、米国及び欧州での DRF の製造販売承認申請で、「最初の 7 日間は 231mg BID 投与、その後は 462mg BID 投与」が推奨用量として承認された。

臨床的安全性、忍容性、及び PK データ

バイオアベイラビリティ試験（ALK8700-A103 試験、ALK8700-A104 試験、及び ALK8700-A109 試験）の結果から、様々な食事条件下で DRF 462 mg を投与したときに DMF 240 mg 投与時と一貫した MMF の曝露量が得られることが示され、DRF の維持用量を 462 mg とすることの妥当性が裏付けられた。

第 III 相試験である A301 試験及び A302 試験で用いた DRF の用量（462 mg BID）は、過去の DRF 臨床試験の臨床的安全性、忍容性、及び PK データ、並びに DMF の有効性［Tecfidera Summary of Product Characteristics 2023］に基づき選択された。DRF の初回用量（231 mg BID）及び維持用量（462 mg BID）は、第 I 相臨床試験（ALK8700-001 試験、ALK8700-102 試験、及び ALK8700-A110 試験）で良好な忍容性が示された 924 mg BID 投与までの用量の範囲内であった。また、DRF 462 mg BID 投与の消化管忍容性は DMF より良好であり（A302 試験）、全体的な安全性プロファイルは DMF と同様であった（A301 試験）。

DMF の有効性

第 II 相用量設定試験である C-1900 試験では、検討した DMF 用量のうち最高用量の 240 mg TID 投与（720 mg/日）でのみ、MS の疾患活動性を評価する MRI 評価項目で、臨床的に意味があり、かつプラセボ投与と比較して統計学的に有意な効果が認められた。低用量の 120 mg QD 投与及び 120 mg TID 投与（360 mg/日）では、いずれの有効性評価項目でも統計学的に有意な効果は認められなかった。C-1900 試験では、検出力は担保されていなかったものの、最高用量である DMF 240 mg TID 群で ARR が低下する傾向が示された。

第 III 相試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）の併合解析では、高用量である DMF 240 mg

TID 投与（720 mg/日）で、DMF 240 mg BID 投与（480 mg/日）と比較して追加のベネフィットは得られないことが示された。安全性プロファイルはいずれの用量でも同様であった。

4.2 272MS303 試験の DRF 用量の選択根拠及び結果

4.2.1 272MS303 試験の DRF 用法用量の選択根拠

272MS303 試験で用いた DRF の用量（最初の 7 日間は DRF 231mg BID 投与、その後は 462mg BID 投与）は、米国及び欧州で RMS 患者に対して承認されている用量であり、以下に基づき選択された。

- DRF の初回用量（231 mg）及び維持用量（462 mg）は、第 I 相臨床試験で評価した用量の範囲内であった（4.1 項）。
- DRF 462 mg 及び DMF 240 mg を空腹時に投与したときの MMF の曝露量の PK 評価から、両製剤の生物学的同等性が示され（ALK8700-A103 試験）、両製剤の有効性及び安全性プロファイルが類似していることが期待された。
- 109HV108 試験で、健康な日本人、中国人、及び白人被験者に DMF を投与したとき、民族間で MMF の PK プロファイルに顕著な差は認められなかった。109HV108 試験の PK の結果は、健康被験者（109HV106 試験）及び MS 患者（109MS101 試験）を対象とした過去の DMF の臨床試験から得られた PK の結果と一貫していた。
- DRF は、企業中核データシート（CDS）Version [redacted] に基づき、食事条件を規定せずに投与された。

以上より、DRF の安全性、PK、及び有効性に日本人、外国人又は白人被験者の間で顕著な民族差はないと考えられた。

4.2.2 272MS303 試験の結果

本概要及び以下の要約に示すとおり、添付文書（案）に示す DRF の用量は 272MS303 試験の結果によって裏付けられている。

- 安全性 : 272MS303 試験の結果、日本人及び中国人被験者で DRF の忍容性はおおむね良好であった。全体として、DRF の既知の安全性プロファイル（2.7.4.2.2.2 項）とおおむね一貫していた。
- PK：272MS303 試験で、日本人被験者での MMF 及び HES の PK は、非アジア人被験者とおおむね同様であることが示唆された。DRF を投与した日本人被験者 7 例から得られた MMF の血漿中濃度プロファイルは、A301 試験で非アジア人被験者から得られた濃度プロファイルの範囲内であり、C_{max}、t_{max}、及び AUC_{last} を含む主な PK パラメータに大きな差異は認められなかった（2.7.2.3.4.1.1 項）。これらの結果は母集団 PK 解析でさらに確認され、民族は MMF の PK に影響を及ぼす有意な共変量として特定されず、またシミュレーションした post-hoc PK パラメータから、民族的要因（日本人）による MMF の PK に対す

る臨床的に意味のある影響も認められなかった。HES の PK でも同様の結果が示され、民族的要因（日本人）による明らかな影響は認められなかった。

- 有効性：全体として、有効性の探索的評価項目の結果は過去の臨床試験と一貫しており、48 週間の DRF 投与によって臨床的評価及び MRI 評価に基づく疾患活動性の低下が示された（2.1.3 項）。

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、DRF は食事条件を規定せずに投与されたが、有効性及び消化管忍容性は良好であった。このことから、DRF は DMF とは対照的に食後投与に制限する必要はなく、患者の服薬の利便性を向上するとともに、休薬のリスクを軽減すると考えられる。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。

申請用法及び用量、並びにベネフィット-リスクの詳細を 2.5.4.2 項及び 2.5.6 項に示す。

5 効果の持続、耐薬性

DRF 462 mg 及び DMF 240 mg を経口投与したとき、両製剤で共通の代謝物である MMF の同程度の曝露量が示されたことに基づき、DRF の有効性を評価した。

相対的バイオアベイラビリティ試験 3 試験（ALK8700-A103 試験、ALK8700-A104 試験、及び ALK8700-A109 試験）で様々な食事条件下で DRF 462 mg を投与したときに DMF 240 mg 投与時と同程度の MMF の曝露量が得られたことから、DRF の維持用量である 462 mg が裏付けられた（2.7.1.2.1.2 項）。

A301 試験で RRMS 患者に DRF を投与したとき、臨床評価項目及び MRI 評価項目で DMF の確立された有効性プロファイルと同様の治療効果が 96 週間にわたって認められた。

RRMS 患者での DMF の経時的な有効性プロファイルでは、臨床評価項目及び MRI 評価項目で大きな効果の持続及び良好なベネフィット-リスクプロファイルが示された［Kappos et al. 2015b］。109MS301 試験、109MS302 試験、及び両試験の併合解析、並びに継続投与試験である 109MS303 試験の結果から、RRMS 患者で DMF 240 mg BID 投与によって臨床評価項目及び MRI 評価項目でプラセボ投与と比較して統計学的に有意な改善が一貫して認められ、既承認の第一選択薬である GA を上回る有効性が示された。人口統計学的特性及び疾患特性に基づくすべての部分集団で再発及び障害進行に対する DMF のベネフィットが認められた。これらの試験の結果から、DMF 240 mg BID 投与の効果が 8（109MS303 試験）～10 年間（109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験の併合）にわたって持続し、最大 10 年間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。また、109MS305 試験では、日本人 RRMS 患者で DMF 240 mg BID 投与によって臨床評価項目及び MRI 評価項目でプラセボ投与と比較して統計学的に有意な改善が一貫して認められ、治療効果は 5 年間にわたって持続した。

6 参考文献

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.

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.

Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, et al. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. Mult Scler. 1999;5(4):244-50.

Flachenecker P, Stuke K. National MS Registries. J Neurol. 2008;255(Suppl 6):102-8. Epub 2009/03/28.

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.

Gafson A, Craner MJ, Matthews PM. Personalised medicine for multiple sclerosis care. Mult Scler. 2017;23(3):362-369. Epub 2016/09/28.

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(11):877-897. Epub 2017/09/17.

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, 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.

Harbo HF, Gold R, Tintoré M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord. 2013;6(4):237-48.

Havla J, Warnke C, Derfuss T, et al. Interdisciplinary Risk Management in the Treatment of Multiple Sclerosis. Dtsch Arztebl Int. 2016;113(51-52):879-86.

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

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):226-30.

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

2023/11/07.

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

Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler. 2015a.

Kappos L, Giovannoni G, Gold R, et al. Time course of clinical and neuroradiological effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2015b;22(4):664-71. Epub 2015/01/02.

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. Ther Adv Neurol Disord. 2017;10(6):247-61.

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

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.

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33(11):1444-52. Epub 1983 Nov 01.

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.

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):811-2.

Makhani N, Morrow S A, 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.

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):185-96.

O'Neill G, Polman C, Kappos L, et al. Relapse efficacy endpoints for the evaluation of disease-modifying therapies in clinical studies of multiple sclerosis [poster]. Presented at the 59th Annual Meeting of the American Academy of Neurology; April 28-May 5; Boston, MA.

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):159-73.

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 RJ. BG-12 in multiple sclerosis. Semin Neurol. 2013;33(1):56-65. Epub 2013/05/25.

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 (Minneap Minn). 2013;19(4 Multiple Sclerosis):901-21.

Salter AR, Marrie RA, Agashivala N, et al. Patient perspectives on switching disease-modifying therapies in the NARCOMS registry. Patient Prefer Adherence. 2014;8:971-9. Epub 2014/07/04.

Schmierer K, Scaravilli F, Altmann DR, et al. Magnetization transfer ratio and myelin in postmortem multiple sclerosis brain. Ann Neurol. 2004;56(3):407-15. Epub 2004/09/07.

Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, et al. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. Neuroimage. 2002;17(1):479-89.

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）.

Tecfidera Summary of Product Characteristics, 2023.

Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, et al. Multiple sclerosis. Lancet. 2018b;391(10130):1622-36. Epub 2018/03/23.

Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, et al. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. Neurology. 2010;74(24):2004-15.

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:e209992.

Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. Brain. 1989a;112(Pt 6):1419-28.

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. Therapeutic Advances in Neurological Disorders. 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

Zivadinov R, Reder AT, Filippi M, et al. Mechanisms of action of disease-modifying agents and brain volume changes in multiple sclerosis. Neurology. 2008;71(2):136-44. Epub 2008/07/09.

ジロキシメルフマラート

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

頁

略語・略号一覧表 12
1 医薬品への曝露 14
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 14
1.1.1 DRF の開発プログラムの概要 14
1.1.2 非臨床データ 15
1.1.3 DRF の臨床試験 15
1.1.3.1 DRF の第 I 相臨床試験 16
1.1.3.2 DRF の第 III 相臨床試験 17
1.1.3.2.1 A301 試験 17
1.1.3.2.2 A302 試験 18
1.1.3.2.3 272MS303 試験 19
1.1.4 DMF の臨床試験 19
1.1.4.1 併合解析 20
1.1.4.2 DMF の個々の臨床試験 24
1.1.4.2.1 プラセボ対照試験 24
1.1.4.2.2 非対照試験 25
1.2 全般的な曝露状況 25
1.2.1 DRF の臨床試験 25
1.2.1.1 DRF の第 I 相臨床試験 26
1.2.1.2 DRF の第 III 相臨床試験 26
1.2.1.2.1 A301 試験 26
1.2.1.2.2 A302 試験 26
1.2.1.2.3 272MS303 試験 26
1.2.2 DMF の臨床試験 27
1.2.2.1 プラセボ対照試験の併合解析（Pool A） 27
1.2.2.2 プラセボ対照試験及び非対照試験の併合解析（Pool B） 28
1.2.2.3 109MS303 試験 31
1.2.2.4 109MS305 試験 31
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 31
1.3.1 DRF の臨床試験 31
1.3.1.1 A301 試験 31
1.3.1.1.1 被験者の内訳 31
1.3.1.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 32
1.3.1.1.3 前治療薬及び併用薬 32
1.3.1.2 A302 試験 33
1.3.1.2.1 被験者の内訳 33
1.3.1.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 33
1.3.1.2.3 前治療薬及び併用薬 34

1.3.1.3 272MS303 試験 34
1.3.1.3.1 被験者の内訳 34
1.3.1.3.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 36
1.3.1.3.3 前治療薬及び併用薬 36
1.3.2 DMF の臨床試験 37
1.3.2.1 被験者の内訳 37
1.3.2.1.1 プラセボ対照試験の併合解析（Pool A） 37
1.3.2.1.2 109MS305 試験 37
1.3.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 38
1.3.2.2.1 プラセボ対照試験の併合解析（Pool A） 38
1.3.2.2.2 プラセボ対照試験及び非対照試験の併合解析（Pool B） 39
1.3.2.2.3 109MS305 試験 39
1.3.2.3 併用薬の使用状況 39
1.3.2.3.1 プラセボ対照試験の併合解析（Pool A） 39
1.3.2.3.2 プラセボ対照試験及び非対照試験の併合解析（Pool B） 40
1.3.2.3.3 109MS305 試験 40
2 有害事象 41
2.1 有害事象の解析 41
2.2 有害事象 41
2.2.1 DRF の第 I 相臨床試験 41
2.2.1.1 健康被験者 43
2.2.1.2 腎機能障害被験者 44
2.2.2 DRF の第 III 相臨床試験 44
2.2.2.1 有害事象の概要 44
2.2.2.2 有害事象の発現率 46
2.2.2.2.1 A301 試験 46
2.2.2.2.2 A302 試験 47
2.2.2.2.3 272MS303 試験 49
2.2.2.3 重症度別の有害事象 50
2.2.2.3.1 A301 試験 50
2.2.2.3.2 A302 試験 50
2.2.2.3.3 272MS303 試験 51
2.2.2.4 治験薬と関連ありと評価された有害事象 51
2.2.2.4.1 A301 試験 51
2.2.2.4.2 A302 試験 51
2.2.2.4.3 272MS303 試験 52
2.2.2.5 消化管症状関連事象 53
2.2.2.5.1 A301 試験 53
2.2.2.5.2 A302 試験 53
2.2.2.5.3 272MS303 試験 54
2.2.3 DMF の臨床試験 55

2.2.3.1 有害事象の概要 55
2.2.3.1.1 併合解析結果（Pool A） 55
2.2.3.1.2 併合解析結果（Pool B） 55
2.2.3.1.3 109MS305 試験 55
2.2.3.2 有害事象の発現率 58
2.2.3.2.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B） 58
2.2.3.2.2 109MS305 試験 58
2.2.3.3 有害事象の推移 59
2.2.3.3.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B） 59
2.2.3.3.2 109MS305 試験 60
2.2.3.4 重症度別の有害事象 61
2.2.3.4.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B） 61
2.2.3.4.2 109MS305 試験 62
2.2.3.5 治験薬との因果関係別の有害事象 62
2.2.3.5.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B） 62
2.2.3.5.2 109MS305 試験 63
2.2.3.6 代替 MS 治療薬に切り替えた被験者に発現した有害事象及び重篤な有害事象（109MS301 試験及び 109MS302 試験） 64
2.2.3.7 DMF 240 mg BID 投与時の adverse drug reaction（109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験） 65
2.3 死亡 66
2.3.1 DRF の臨床試験 66
2.3.2 DMF の臨床試験 66
2.4 その他の重篤な有害事象 67
2.4.1 DRF の第 I 相臨床試験 67
2.4.2 DRF の第 III 相臨床試験 67
2.4.2.1 A301 試験 67
2.4.2.2 A302 試験 67
2.4.2.3 272MS303 試験 68
2.4.3 DMF の臨床試験 69
2.4.3.1 治験薬との因果関係別の重篤な有害事象 71
2.4.3.1.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B） 71
2.4.3.1.2 109MS305 試験 71
2.5 中止に至った有害事象 71
2.5.1 DRF の第 I 相臨床試験 71
2.5.2 DRF の第 III 相臨床試験 72
2.5.2.1 A301 試験 72
2.5.2.2 A302 試験 72
2.5.2.3 272MS303 試験 73
2.5.3 DMF の臨床試験 73
2.5.3.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 73

2.5.3.1.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B） 73
2.5.3.1.2 109MS305 試験 74
2.5.3.2 試験中止に至った有害事象 75
2.5.3.2.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B） 75
2.5.3.2.2 109MS305 試験 75
2.6 治験薬の減量、投与中断に至った有害事象 75
2.6.1 DRF の臨床試験 75
2.6.1.1 A301 試験 75
2.6.1.2 A302 試験 75
2.6.1.3 272MS303 試験 75
2.6.2 DMF の臨床試験 76
2.6.2.1 併合解析結果（Pool A） 76
2.6.2.2 109MS305 試験 76
2.7 特に注目すべき有害事象 77
2.7.1 DRF の第 I 相臨床試験 78
2.7.2 DRF の第 III 相臨床試験 78
2.7.2.1 概要 78
2.7.2.1.1 A301 試験 78
2.7.2.1.2 A302 試験 79
2.7.2.1.3 272MS303 試験 80
2.7.2.2 日和見感染及びすべての重篤な感染症 80
2.7.2.2.1 A301 試験 80
2.7.2.2.2 A302 試験 81
2.7.2.2.3 272MS303 試験 81
2.7.2.3 リンパ球減少症 82
2.7.2.3.1 A301 試験 82
2.7.2.3.2 A302 試験 83
2.7.2.3.3 272MS303 試験 83
2.7.2.4 悪性腫瘍及び前癌状態 83
2.7.2.5 肝損傷 84
2.7.2.5.1 A301 試験 84
2.7.2.5.2 A302 試験 85
2.7.2.5.3 272MS303 試験 86
2.7.2.6 心臓障害 86
2.7.2.6.1 A301 試験 86
2.7.2.6.2 A302 試験 87
2.7.2.6.3 272MS303 試験 88
2.7.2.7 消化管忍容性事象 88
2.7.2.7.1 A301 試験 88
2.7.2.7.2 A302 試験 88
2.7.2.7.3 272MS303 試験 89

2.7.2.8 潮紅及び潮紅関連事象 89
2.7.2.8.1 A301 試験 89
2.7.2.8.2 A302 試験 90
2.7.2.8.3 272MS303 試験 90
2.7.2.9 アナフィラキシー及び血管浮腫 91
2.7.2.10 膵炎 91
2.7.3 DMF の臨床試験 91
2.7.3.1 消化管症状関連事象 91
2.7.3.1.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B） 91
2.7.3.1.2 109MS305 試験 93
2.7.3.2 潮紅及び潮紅関連事象 93
2.7.3.2.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B） 93
2.7.3.2.2 109MS305 試験 94
2.7.3.3 皮膚および皮下組織障害 95
2.7.3.3.1 併合解析結果（Pool A） 95
2.7.3.3.2 109MS305 試験 96
2.7.3.4 感染症 96
2.7.3.4.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B） 96
2.7.3.4.2 109MS305 試験 98
2.7.3.5 心血管障害 98
2.7.3.5.1 併合解析結果（Pool A） 99
2.7.3.5.2 109MS303 試験 99
2.7.3.5.3 109MS305 試験 99
2.7.3.6 肝障害 100
2.7.3.6.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B） 100
2.7.3.6.2 109MS305 試験 101
2.7.3.7 腎障害 102
2.7.3.7.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B） 102
2.7.3.7.2 109MS305 試験 103
2.7.3.8 悪性腫瘍 104
2.7.3.9 自殺及びうつ病 104
2.7.3.9.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B） 105
2.7.3.9.2 109MS305 試験 105
2.8 個別有害事象の文章による説明 105
2.8.1 DRF の臨床試験 105
2.8.2 DMF の臨床試験 106
2.9 DMF の 109MS303 試験 106
2.9.1 試験期間全体の安全性の結果 106
2.9.1.1 リンパ球数の解析 108
2.9.2 安全性の post-hoc 解析 109
2.10 DRF 及び DMF の臨床試験の安全性の比較 110

2.10.1 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....110
2.10.1.1 要約....110
2.10.1.2 特に注目すべき有害事象....115
2.10.1.3 発現時期別の消化管症状関連事象及び潮紅関連事象....117
2.10.2 消化管症状関連事象：272MS303 試験（DRF 試験）の日本人被験者と A301 試験の外国人被験者（DRF 試験）及び 109MS305 試験（DMF 試験）パート 2 の日本人被験者の比較....118
3 臨床検査値の評価....122
3.1 血液学的検査....122
3.1.1 DRF の第 I 相臨床試験....122
3.1.2 DRF の第 III 相臨床試験....122
3.1.2.1 A301 試験....122
3.1.2.2 A302 試験....124
3.1.2.3 272MS303 試験....124
3.1.2.4 血液学的検査関連の有害事象及び AESI....125
3.1.3 DMF の臨床試験....125
3.1.3.1 白血球パラメータ....126
3.1.3.1.1 検査値の推移....126
3.1.3.1.2 臨床的に重要な可能性のある異常値....128
3.1.3.1.3 リンパ球数の回復....131
3.1.3.1.4 ベースラインからの変動....132
3.1.3.2 赤血球パラメータ....133
3.2 血液生化学検査....134
3.2.1 DRF の第 I 相臨床試験....134
3.2.2 DRF の第 III 相臨床試験....134
3.2.2.1 A301 試験....134
3.2.2.2 A302 試験....135
3.2.2.3 272MS303 試験....135
3.2.2.4 血液生化学検査関連の有害事象及び AESI....136
3.2.3 DMF の臨床試験....136
3.2.3.1 血清脂質プロファイル....136
3.2.3.1.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B）....136
3.2.3.1.2 109MS305 試験....137
3.2.3.2 特別な血液生化学検査....137
3.2.3.3 その他の血液生化学検査....138
3.2.3.3.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B）....138
3.2.3.3.2 109MS305 試験....138
3.2.4 DMF の臨床試験で実施した特別な検査....138
3.2.4.1 β_2 ミクログロブリン及び微量アルブミン....139

3.2.4.1.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B） 139
3.2.4.1.2 109MS305 試験 140
3.2.4.2 尿細胞診 140
3.3 尿検査 141
3.3.1 DRF の第 I 相臨床試験 141
3.3.2 DRF の第 III 相臨床試験 141
3.3.2.1 A301 試験 141
3.3.2.1.1 ベースラインからの変化量（平均値及び中央値） 141
3.3.2.1.2 個々の臨床的に重要な可能性のある異常値 142
3.3.2.2 A302 試験 142
3.3.2.3 272MS303 試験 143
3.3.2.3.1 ベースラインからの変動 143
3.3.2.3.2 個々の臨床的に重要な可能性のある異常値 143
3.3.2.4 腎障害及び腎機能パラメータに関連する有害事象及び AESI 143
3.3.3 DMF の臨床試験 143
3.3.3.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B） 144
3.3.3.1.1 個々の臨床的に重要な可能性のある異常値 144
3.3.3.1.2 ベースラインからの変動 144
3.3.3.2 109MS305 試験 145
3.3.3.2.1 個々の臨床的に重要な可能性のある異常値 145
3.3.3.2.2 ベースラインからの変動 145
3.4 肝機能検査 145
3.4.1 DRF 第 I 相臨床試験 145
3.4.2 DRF の第 III 相臨床試験 146
3.4.2.1 A301 試験 146
3.4.2.2 A302 試験 147
3.4.2.3 272MS303 試験 148
3.4.2.4 肝損傷に該当する有害事象及び AESI 149
3.4.3 DMF の臨床試験 149
3.4.3.1 測定値及びベースラインからの変化量の推移 149
3.4.3.1.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B） 149
3.4.3.1.2 109MS305 試験 150
3.4.3.2 個々の臨床的に重要な可能性のある異常値 150
3.4.3.2.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B） 150
3.4.3.2.2 109MS305 試験 152
3.4.3.3 ベースラインからの変動 153
3.4.3.3.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B） 153
3.4.3.3.2 109MS305 試験 153
3.5 腎機能検査 153
3.5.1 DRF 第 I 相臨床試験 153
3.5.2 DRF の第 III 相臨床試験 154

3.5.2.1 A301 試験 154
3.5.2.2 A302 試験 155
3.5.2.3 272MS303 試験 155
3.5.2.4 腎損傷に関連する有害事象及び AESI 156
3.5.3 DMF の臨床試験 156
3.5.3.1 腎機能検査及び電解質の要約 156
3.5.3.2 腎機能検査 156
3.5.3.2.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B） 156
3.5.3.2.2 109MS305 試験 156
3.5.3.3 電解質 157
3.5.3.3.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B） 157
3.5.3.3.2 109MS305 試験 157
4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目 159
4.1 バイタルサイン 159
4.1.1 DRF 第 I 相臨床試験 159
4.1.2 DRF の第 III 相臨床試験 159
4.1.2.1 A301 試験 159
4.1.2.2 A302 試験 160
4.1.2.3 272MS303 試験 160
4.1.3 DMF の臨床試験 160
4.1.3.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B） 160
4.1.3.1.1 測定値及びベースラインからの変化量の推移 160
4.1.3.1.2 個々の臨床的に重要な可能性のある異常値 160
4.1.3.2 109MS305 試験 161
4.1.3.2.1 測定値及びベースラインからの変化量の推移 161
4.1.3.2.2 個々の臨床的に重要な可能性のある異常値 161
4.2 心電図 162
4.2.1 DRF 第 I 相臨床試験 162
4.2.1.1 健康被験者を対象とした臨床試験 162
4.2.2 DRF の第 III 相臨床試験 162
4.2.2.1 A301 試験 162
4.2.2.2 A302 試験 163
4.2.2.3 272MS303 試験 163
4.2.3 DMF の臨床試験 163
4.2.3.1 併合解析結果（Pool A） 164
4.2.3.1.1 測定値及びベースラインからの変化量の推移 164
4.2.3.2 109MS301 試験及び 109MS302 試験 164
4.2.3.2.1 個々の臨床的に重要な可能性のある異常値 164
4.2.3.3 109MS305 試験 165
4.2.3.3.1 測定値及びベースラインからの変化量の推移 165
4.2.3.3.2 個々の臨床的に重要な可能性のある異常値 165

4.3 コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS） 165
4.3.1 DRF 第 I 相臨床試験 165
4.3.1.1 健康被験者を対象とした臨床試験 165
4.3.1.2 腎機能障害被験者を対象とした臨床試験 166
4.3.2 DRF の第 III 相臨床試験 166
4.3.2.1 A301 試験 166
4.3.2.2 A302 試験 166
4.3.2.3 272MS303 試験 167
4.3.3 DMF の臨床試験 167
5 特別な患者集団及び状況下での安全性 168
5.1 内因性要因 168
5.1.1 DRF の臨床試験 168
5.1.1.1 性別、年齢、及び人種 168
5.1.1.2 腎機能障害 168
5.1.1.3 肝機能障害 170
5.1.2 DMF の臨床試験 171
5.2 外因性要因 172
5.2.1 DRF の臨床試験 172
5.2.1.1 地域 172
5.2.1.1.1 A301 試験 172
5.2.1.1.2 A302 試験 173
5.2.1.2 食事の影響 173
5.2.2 DMF の臨床試験 173
5.3 薬物相互作用 174
5.3.1 DRF の臨床試験 174
5.3.2 DMF の臨床試験 174
5.4 妊娠及び授乳時の使用 175
5.4.1 DRF の臨床試験 175
5.4.2 DMF の臨床試験 175
5.5 小児への使用 176
5.5.1 DRF の臨床試験 176
5.6 過量投与 176
5.6.1 DRF の臨床試験 176
5.6.2 DMF の臨床試験 176
5.7 薬物乱用 176
5.7.1 A301 試験 176
5.7.2 A302 試験 178
5.8 離脱症状及び反跳現象 178
5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 178
6 市販後データ 179
6.1 PML 180

6.2 DMF の投与中止に至った有害事象及び重度の消化管症状関連事象：109MS401 試験 180
7 全般的な考察及び結論 182
7.1 DRF の臨床試験の結論 182
7.2 DMF の臨床試験の結論 185
7.3 結論：DRF と DMF の臨床試験の安全性の比較 187
8 参考文献 189
9 付録 191

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
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
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BID	Twice daily	1 日 2 回
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
CIS	Clinically isolated syndrome	多発性硬化症が疑われる臨床的に初発の段階
CRF	Case report form	症例報告書
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
CTC	Common toxicity criteria	共通毒性規準
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DMF	Dimethyl fumarate	フマル酸ジメチル
DMT	Disease-modifying therapy	疾患修飾療法
DRF	Diroximel fumarate	ジロキシメルフマラート
eDISH	Evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity	N.A.
EDSS	Expanded Disability Status Scale	総合障害度スケール
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FIH	First-in-human	N.A.
GA	Glatiramer acetate	グラチラマー酢酸塩
Gd	Gadolinium	ガドリニウム
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GGISIS	Global Gastrointestinal Symptom and Impact Scale	N.A.
GGT	Gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HDL	High-density lipoprotein	高比重リポタンパク質
HES	2-hydroxyethyl succinimide	2-ヒドロキシエチルスクシンイミド

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
HLGT	High-level group term	高位グループ語
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IFN-β	Interferon-beta	インターフェロンβ
IGISIS	Individual Gastrointestinal Symptom and Impact Scale	N.A.
ISS	Integrated Summary of Safety	N.A.
ITT	Intent-to-treat	N.A.
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	Low-density lipoprotein	低比重リポタンパク質
LLN	Lower limit of normal	基準値下限
LMS	Lambda-mu-sigma	N.A.
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
PASS	Postauthorisation safety study	市販後安全性試験
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred term	基本語
PTH	Parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
QD	Once daily	1 日 1 回
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
RMP	Risk Management Plan	リスクマネジメントプラン
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
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
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
TID	Three times daily	1 日 3 回
ULN	Upper limit of normal	基準値上限

1 医薬品への曝露

本項では、ジロキシメルフマラート（DRF）（Vumerity™；BIIB098；ALKS 8700；RDC-5108）の臨床開発プログラム、解析計画及び安全性データの概要を示す（1.1 項）。続いて、本剤の曝露状況（1.2 項）及び対象集団の人口統計学的特性（1.3 項）の結果を示す。本概要では、まず DRF の臨床試験成績（A301 試験、A302 試験、及び 272MS303 試験）を示し、次にフマル酸ジメチル（DMF、商品名テクフィデラ®）の臨床試験成績（C-1900 試験、109MS301 試験、109MS302 試験、109MS303 試験、及び 109MS305 試験）を示す。

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 DRF の開発プログラムの概要

DRF は、再発寛解型多発性硬化症（RRMS）の治療薬として開発された。経口投与後、DRF は全身循環前に速やかに加水分解されて、主要活性代謝物であるフマル酸モノメチル（MMF）、主要不活性代謝物である 2-ヒドロキシエチルスクシンイミド（HES）（RDC-6567）、及び微量代謝物である RDC-8439（ヒトでの DRF 関連全身曝露量の 1%未満）が生成される。

薬物動態（PK）評価の結果、DRF 462 mg 経口投与時と RRMS 成人患者に対する治療薬として現在市販されている DMF 240 mg 経口投与時で同程度の MMF の曝露量が得られることが示された（ALK8700-A103［A103］試験及び ALK8700-A104［A104］試験）。したがって、DRF の新薬承認申請（NDA）は、既存医薬品である DMF の有効性と、これまでの安全性データに基づいて構成されている。

DRF の開発プログラムには、DRF 及びその代謝物の特性を評価するための非臨床試験及び以下の臨床試験（長期安全性試験を含む）が含まれた。

- 第 I 相臨床試験 11 試験（健康被験者を対象とした 10 試験、腎機能障害被験者［対照として健康被験者］を対象とした 1 試験）
- RRMS 患者を対象とした第 III 相臨床試験 3 試験
  - DRF の 96 週間の長期安全性試験（ALK8700-A301［A301］試験）
  - DRF と DMF の消化管症状に対する忍容性（以下、消化管忍容性）を直接比較するランダム化二重盲検試験（ALK8700-A302［A302］試験）
  - アジア人（日本人及び中国人）を対象とした非盲検単群試験（272MS303 試験）

DRF の NDA は、DMF の安全性評価結果に基づいている。DMF の初回製造販売承認申請（以下、初回申請）では、DMF の第 II 相用量設定試験である C-1900 試験、検証的第 III 相臨床試験である 109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験、並びに投与期間 8 年以上の継続投与試験である 109MS303 試験で評価した安全性データが含まれた。109MS305 試験は日本を含むアジア太平洋地域及び他の国々で実施された。

DRF と DMF のデータの併合解析を実施しなかった。

本概要では、DMF の初回申請で臨床的安全性プロファイルを裏付けた前述の 5 試験の成績を記載した。これらの試験では、既承認の適応症「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行

抑制」に対する投与量と主要なベネフィット-リスクプロファイルが検討されている。

1.1.2 非臨床データ

本申請資料には、薬理試験、毒性試験、及び PK／トキシコキネティクス評価を含む DRF 及びその代謝物の包括的な非臨床データパッケージの結果を含めた。また、本申請資料には、DMF の非臨床薬理試験、PK 試験、薬物相互作用試験、及び関連する毒性試験のデータ所見の一部を含めた（非臨床に関する概括評価［2.4 項］参照）。

DRF の非臨床安全性プログラムには、安全性薬理試験、薬物乱用に関する試験、反復投与一般毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖・発生毒性試験、幼若動物を用いた毒性試験、局所忍容性試験、不純物に関する試験、及びリンパ球減少を評価した試験が含まれており、これらの主要な試験は GLP に従って実施された。in vivo の非臨床安全性試験に用いた動物種は、従来から使用されている動物種と一致していた（一般毒性試験［ラット及びサル］、遺伝毒性試験（ラット）、がん原性試験［ラット及び rasH2 トランスジェニックマウス］、及び生殖・発生毒性試験［ラット及びウサギ］）。DMF の安全性評価でも、一般毒性評価としてイヌを用いた試験が実施されており、マウスがん原性試験ではトランスジェニックモデルではなく、2 年間の動物試験が実施されているが、同じ動物種が用いられている。DRF の安全性を評価する非臨床試験で用いた動物種全体で、MMF、HES、及び RDC-8439 を含む DRF 代謝物の臨床曝露量を十分にカバーしていた。

1.1.3 DRF の臨床試験

DRF は、第 I 相臨床試験 11 試験及び第 III 相臨床試験 3 試験の計 14 試験で評価された。第 III 相臨床試験 3 試験は多発性硬化症（MS）患者を対象とした安全性及び忍容性を評価する試験であり、第 I 相臨床試験 11 試験中 10 試験は健康被験者を対象とした臨床薬理試験（1 試験は健康被験者及び腎機能障害被験者対象）、1 試験は健康被験者を対象とした製剤間同等性試験であった。First-in-human（FIH）試験では、DRF の用量を漸増して単回及び反復投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価した。第 I 相臨床試験 3 試験の結果より、空腹時及び食後（脂肪及びカロリー摂取量が異なる条件下）投与時の MMF の曝露量は DRF と DMF で同程度であることが示された。その他の第 I 相臨床試験で健康被験者を対象に内因性要因の影響、相対的バイオアベイラビリティ（BA）、薬物間相互作用、QT 延長に対する影響、及び生物学的同等性を評価し、腎機能障害被験者での PK の変化を評価した。

第 III 相臨床試験の試験デザインの詳細については、1.1.3.2 項に示す。第 I 相臨床試験 11 試験の試験デザインの詳細を CSR に示した。第 I 相臨床試験と第 III 相臨床試験で試験デザインが異なるため、被験者の内訳及び人口統計学的特性（第 I 相及び第 III 相臨床試験の併合）並びに治験薬の曝露状況（第 III 相臨床試験の併合）を除き、試験間のデータを併合していない。第 I 相及び第 III 相臨床試験を併合した被験者の内訳及び人口統計学的特性については、それぞれ 1.3.1 項及び各試験の CSR を参照のこと。併合した第 III 相臨床試験の治験薬の曝露状況については、1.2.1 項を参照のこと。

本概要の安全性解析には、第 I 相臨床試験並びに第 III 相臨床試験の A301 試験、A302 試験、及

び 272MS303 試験で治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を含めた。A301 試験の安全性解析対象集団には、A302 試験からの移行被験者が含まれた。

安全性情報として、有害事象、特に注目すべき有害事象（AESI）、臨床検査値、バイタルサインの測定値、心電図、コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）スコアなどを示した。自殺傾向の評価（C-SSRS）は、DRF で申請する適応症が RRMS であり、MS 患者ではうつ病の有病率及び自殺リスクの増大が認められることから、DRF の臨床試験の評価項目に含めた［Boeschoten 2017; Brenner 2016］。

1.1.3.1 DRF の第 I 相臨床試験

健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験 11 試験で DRF 49～980 mg の用量を評価した。そのうち 1 試験では健康被験者と腎機能障害被験者を対象とした。これらの第 I 相臨床試験について以下に示す。

- DRF の PK 並びに吸収、分布、代謝、及び排泄を評価する FIH 試験（ALK8700-001［001］試験、パート 1：用量漸増単回投与、パート 2：相対的 BA［DMF と DRF の比較］、パート 3：相対的 BA［DRF の 3 製剤と DMF の比較］）。
- 食事が DRF の PK に及ぼす影響を評価した試験（ALK8700-A102［A102］試験、パート A）
- DRF 210～630 mg を 1 日 2 回（BID）反復投与したときの PK を評価する用量漸増反復投与試験（A102 試験、パート B）
- DRF の PK 並びに吸収、分布、代謝、及び排泄を評価するマスバランス試験（ALK8700-A105［A105］試験）
- 空腹時及び食後（脂肪及びカロリー摂取量が異なる条件下）投与時の DRF と DMF の PK（MMF の曝露量の比較を介して）を評価する相対的 BA 試験（A103 試験［空腹時投与］、A104 試験［高脂肪食摂取下投与］、及び ALK8700-A109［A109］試験［低脂肪食／中脂肪食摂取下投与］）
- アルコールが DRF の PK に及ぼす影響を評価する試験（ALK8700-A106［A106］試験）
- DRF がジゴキシンの PK に及ぼす影響を評価する薬物間相互作用試験（ALK8700-A107［A107］試験）
- DRF が心室再分極に及ぼす影響を評価する thorough QT 試験（ALK8700-A110［A110］試験）
- 腎機能障害が DRF の PK に及ぼす影響を評価する試験（ALK8700-A108［A108］試験）
- 新たな製造所で製造された DRF の生物学的同等性試験（272HV113 試験）

試験の詳細を臨床薬理試験（2.7.2 項）、個々の試験のまとめ（2.7.6 項）、及び個々の臨床試験の CSR に記載した。DRF と DMF の PK に関する詳細を生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1 項）に記載した。収集した安全性データの概要を表 9 に示す。通常の安全性モニタリング（有害事象、臨床検査、バイタルサイン、及び心電図）に加えて、反復投与試験 7 試験で C-SSRS を用いて自殺念慮及び自殺行動を評価した。

1.1.3.2 DRF の第 III 相臨床試験

1.1.3.2.1 A301 試験

A301 試験は、第 III 相多施設共同非盲検試験であり、MS 患者を対象に DRF を最長 96 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価した。以下のいずれかの被験者が A301 試験に参加した。

- 新規被験者：過去に DRF の臨床試験に参加していない被験者
- 移行被験者：A302 試験の投与期間（DMF 又は DRF を投与）を完了した被験者

A301 試験のデザインの概要を A301 試験 CSR、Figure 1 に示した。

DRF を BID 経口投与した。新規被験者では、最初の 1 週間（Day 1～7）に漸増期間を設けて DRF 231 mg を BID 投与し、その後 462 mg を BID 投与した。移行被験者（Day 1 より前に DRF 又は DMF を投与された被験者）では、DRF 462 mg BID 投与を Day 1 から開始した。

投与開始後 1 ヵ月間は、忍容性に応じた減量が許容された。1 ヵ月を超えて減量が必要な場合は試験を中止した。特定の有害事象又は臨床検査所見（A301 試験 CSR、Appendix 16.1.1 Section 8.3 参照）が認められた場合、一時的に治験薬の投与中断を可とした。治験薬は食事の有無を問わず投与可能としたが、高脂肪食及び高カロリー食摂取後の投与を避けることとした。

被験者は 96 週間の投与期間中、安全性、忍容性、PK（一部の実施医療機関に組み入れられた新規被験者のみを対象に A301 試験開始後 8 週間の PK を評価）、及び臨床状態の評価のために定期的に実施医療機関に来院した。安全性データの評価スケジュールの概要を表 1 に示す。

投与前、Day 1 と 29 の朝の投与後 0.5、1、2、3、4、6、及び 8 時間、並びに Day 15 と 57 の朝又は夜の投与前及び投与後約 2～3 時間に、一部の実施医療機関に組み入れられた新規被験者（PK 解析対象集団）から PK 検体を収集した。PK のさらなる評価のために収集した血漿検体で MMF 及び HES の濃度を測定した。

通常の安全性モニタリング（有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図）に加えて C-SSRS を用いて自殺念慮及び自殺行動を評価した。A301 試験を完了又は早期に中止し、リンパ球数が規定された閾値を下回った被験者は、リンパ球数のモニタリングのため来院することとした。

スクリーニング時には新規被験者で「スクリーニング」版の C-SSRS を用いて評価し、その他のすべての来院時には全被験者で「前回の来院以降（Since Last Visit）」版の C-SSRS を用いて評価した。移行被験者では、A302 試験のスクリーニング時に「スクリーニング」版の C-SSRS を用いて評価した。

表 1　　安全性評価スケジュール（A301 試験）

Adverse Events	Vital Signs	12-Lead ECG	Clinical Laboratory Testing[a]	C-SSRS
Throughout	All visits	Screening and Weeks 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, and 98	All visits	All visits

[a] Participants who completed the study or who terminated the study early and had a last measured lymphocyte count < 0.8 × 10^9/L returned to the clinic for additional LM visits every 2 months starting from Visit 16 (the Safety Follow-up Visit) for a period of 6 months (i.e., a maximum of 3 visits) or until lymphocyte counts reached normal limits (≥ 0.91 × 10^9/L), whichever occurred first. All assessments required for the Safety Follow-up Visit (Visit 16) were completed for these participants prior to initiation of the LM visits.

1.1.3.2.2　　A302 試験

A302 試験は、RRMS 成人患者を対象とした、第 III 相多施設共同ランダム化二重盲検試験であった。2 つのパート（パート A 及び B）で構成され、被験者が評価した 2 種類の消化管症状程度スコア（Individual Gastrointestinal Symptom and Impact Scale［IGISIS］及び Global Gastrointestinal Symptom and Impact Scale［GGISIS］）を用いて、RRMS 成人患者集団での DRF と DMF の消化管忍容性を比較評価するデザインとした。A302 試験は、パート A のデータを用いて消化管忍容性関連の評価項目及び計画被験者数を変更可能なアダプティブデザインとした。

パート A 及び B 共に 2 つの投与群（DRF 群及び DMF 群）で二重盲検投与期間を設けた。パート A は探索的であった。パート A で適格被験者 120 例を DRF 又は DMF のいずれかにランダムに割り付けた（各投与群 60 例）。パート A の組入れが完了後、適格被験者 380 例をパート B の 2 つの投与群のいずれかに組み入れた。パート A の完了後、パート A の消化管忍容性及び安全性データの解析を計画どおり非盲検下で実施した。パート B は、パート A のデータの非盲検解析時に盲検下で進行中であった。

パート A 及び B では、適格被験者を以下の 2 つの盲検群のいずれかに 1：1 の比でランダムに割り付けた。

- 投与群 1：DRF 462 mg BID（1 週間の漸増期間を含む）
- 投与群 2：DMF 240 mg BID（1 週間の漸増期間を含む）

各パートで、DRF 及び DMF をいずれも盲検下で BID 経口投与し、DRF 群及び DMF 群のいずれでも最初に 1 週間の漸増期間を設けた。食事の有無にかかわらず治験薬の投与は可能であったが、高脂肪食及び高カロリー食摂取後の投与を避けることとした。

試験期間中、治験薬の減量を許容しなかった。最初の 1 週間の漸増期間中又は漸増期間終了後に治験薬投与に対する忍容性が許容できなかった場合、試験を中止した。

パート A 及び B の試験期間は、米国では全被験者で約 11 週間、ポーランドとドイツでは男性被験者で約 11 週間、女性被験者で 13 週間であった。長期安全性継続投与試験である A301 試験に移行しなかった被験者の試験期間は、1 週間の導入期間（ランダム化前）を含む最長 4 週間のスクリーニング期間、二重盲検投与期間（1 週間の漸増期間を含む）、及び 2 つの追跡調査期間（最長 2 週間の追跡調査期間［全被験者］及び最長 4 週間の追跡調査期間［ポーランドとドイツの女性被験者のみ］）で構成された。投与期間中（Visit 3～8）、被験者は週 1 回来院し、安全性、

忍容性、PK（一部の実施医療機関に組み入れられたパート A の被験者が対象）、及び臨床状態を評価した。早期に試験を中止した被験者は、中止時評価（Visit 8）及び追跡調査（Visit 9）のために来院することとした。パート A 及び B のすべての来院は外来で実施した。

パート A 又は B のいずれかの二重盲検投与期間を完了した被験者を、非盲検の長期安全性継続投与試験（A301 試験）の適格被験者として、DRF を最長 96 週間投与した。長期安全性試験に組み入れられなかった被験者は、Visit 8 の 2 週間後に追跡調査（Visit 9）のため来院した。

各パートの試験デザイン（パート A と B で同一）を臨床的有効性（2.7.3 項）図 2 に示す。1 週間の導入期間（ランダム化前）を含む最長 4 週間のスクリーニング期間に、被験者は電子日誌を用いて毎日 2 種類の自己記入式消化管症状程度スコアを評価した。

1.1.3.2.3 272MS303 試験

272MS303 試験は第 III 相多施設共同非盲検単群試験であり、アジア人の再発型多発性硬化症（RMS）患者を対象として DRF を投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価することを目的とした。272MS303 試験は日本人コホート及び中国人コホートの 2 つで構成され、パート 1 及び 2 の 2 つのパートに分けて実施された。パート 1 は DRF の安全性、忍容性、PK、及び有効性を評価する 24 週間の投与期間、パート 2 はパート 1 から移行した被験者を対象として長期安全性を評価する 24 週間の継続投与期間であった。

適格被験者に対して、Day 1～7 に DRF 231 mg を BID、Day 8 以降に DRF 462 mg を BID 投与した。Day 8 以降は忍容性に応じた減量を許容した。

定期的な安全性評価を Week 4 まで 2 週間ごとに、以降は Week 48 の投与期間終了（Visit 14）まで 4 週間ごとに実施した。安全性追跡調査を投与期間終了から 2 週間後の Week 50（Visit 15）に実施した。

試験を完了又は中止し、最後に測定したリンパ球数が基準値下限（LLN）未満の被験者は、Visit 15（中止した被験者では中止時来院）から 6 ヵ月間（最大 3 回の来院）若しくはリンパ球数が LLN 以上に達するまで、又は被験者が他の疾患修飾療法（DMT）で治療を開始するまでのいずれか早い時点まで、2 ヵ月ごとに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。

試験デザインを臨床的有効性（2.7.3 項）図 3 及び表 5 に示す。

1.1.4 DMF の臨床試験

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（表 2）。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。検証的第 III 相臨床試験 2 試験では、同一の DMF の用法・用量（240 mg BID 及び 240 mg 1 日 3 回［TID］）を評価し、投与期間も同様であった（96 週間）。第 II 相臨床試験である C-1900 試験（パート 1）のプラセボ対照期間では、DMF の低用量（120 mg 1 日 1 回［QD］及び 120 mg TID）及び 240 mg TID を評価し、投与期間は 24 週間であった。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。109MS303 試験についてはカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点までの安全性データを併合した。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。これらの DMF の投与データは DMF の初回申請時に提出されており、本申請資料の Integrated Summary of Safety（ISS）には含まれていない。DMF の臨床試験の併合データに関する詳細を 1.1.4.1 項に示す。2019 年 11 月 8 日に完了した投与期間 8 年以上の 109MS303 試験の安全性の結果を 2.9 項に示す。

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臨床試験であった。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。109MS305 試験パート 1 も RRMS 患者を対象とした DMF のプラセボ対照試験であったが、投与期間は 24 週間で 240 mg BID のみが評価された。プラセボ対照試験の解析及び結果の記述には、109MS305 試験パート 1 のデータが含まれている。

表 2　　臨床的安全性に含めた DMF の臨床試験

Study Category	Phase - Duration	Number Dosed			Comments
		Placebo	GA	DMF	
Placebo-controlled Studies					These studies form the cohort of participants participating in placebo-controlled studies in RRMS
C-1900 (Part 1)[a]	Phase 2 - 24 weeks	65	--	191	
109MS301	Phase 3 - 96 weeks	408	--	826	
109MS302	Phase 3 - 96 weeks	363	351	703	
109MS305 (Part I)	Phase 3 - 24 weeks	113	--	111	
Uncontrolled Studies					These extension studies together with the placebo-controlled studies form the cohort of participants to study longer-term use of DMF
C-1900 (Part 2)[a]	Phase 2 - 24 weeks	--	--	59	
109MS303[b]	Phase 3 – at least 8 years[c]	--	--	1736	
109MS305 (Part II)	Phase 3 - 4.5 years	--	--	213	

[a] Study C-1900 consisted of a placebo-controlled phase (Part 1) and a dose-blind safety extension phase (Part 2). A total of 225 participants enrolled in Part 2 of the study; 59 of these participants were newly treated with DMF having received placebo in Part 1 of the study.
[b] The open-label extension Study 109MS303 enrolled participants who had completed the pivotal Phase 3 studies 109MS301 and 109MS302. A total of 1738 participants enrolled in the study; 733 of these participants were newly treated with DMF having received placebo (N=497) or GA (N=236) in the pivotal studies.
[c] 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.

1.1.4.1　　併合解析

長期継続投与試験である 109MS303 試験の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のカットオフ日までのデータは、

Pool B の併合データに含まれている。2019 年 11 月 8 日に完了した投与期間 8 年以上の安全性の結果を 2.9 項に要約した。109MS303 試験全体の死亡について、2.3.2 項に示す。109MS303 試験の CSR を添付した。

安全性データの併合解析を、DMF の臨床開発プログラムの第 II 相及び第 III 相臨床試験（109MS305 試験を除く）に限定した。第 I 相臨床試験は、試験デザイン、目的、及び対象集団が大きく異なるため（単回投与、健康被験者対象など）、データを併合しなかった。

安全性データの併合では、主に対照群の種類（プラセボ対照試験の併合、プラセボ対照試験と非対照試験の併合）、及び評価した DMF の用法・用量（240 mg TID、240 mg BID、併合した低用量［120 mg QD と 120 mg TID］、及び全用量）を考慮した。

DMF の臨床試験から得られた安全性の結果を、以下の 2 つの併合解析に含めた。

- MS を対象としたプラセボ対照試験の併合（Pool A）
- MS を対象としたプラセボ対照試験と非対照試験の併合（Pool B）

安全性併合解析では Pool A の解析を主とし、MS 被験者を対象に、プラセボを対照として DMF を単独投与したときの安全性の結果を記述した。Pool A に含めた臨床試験と、併合した投与群別の各被験者数を表 3 に示す。Pool A のデータベースには 2907 例のデータが含まれ、内訳は DMF 投与例が 1720 例、プラセボ投与例が 836 例、及びグラチラマー酢酸塩（GA）投与例が 351 例であった。

Pool A では、投与期間（C-1900 試験パート 1 の 6 ヵ月間に対し、109MS301 試験及び 109MS302 試験では 2 年間）又は対照薬（109MS302 試験は主たる比較対照であるプラセボ群に加え、実薬対照として GA 群を設けているのに対し、C-1900 試験パート 1 及び 109MS301 試験の比較対照はプラセボ群のみ）の違いを問わず、すべての二重盲検比較対照試験データを併合した。したがって、Pool A は、DMF を投与された RRMS 被験者に多く発現した有害事象の最適な情報源であり、治験薬と関連ありと評価された有害事象（発現率が実薬とプラセボで明らかに異なる事象）と背景事象の識別に有用である。本併合解析の主な目的は、第 III 相臨床試験で用いた DMF の 2 つの用法・用量（240 mg BID、240 mg TID）の安全性をプラセボと比較することであった。C-1900 試験のプラセボ対照パート（パート 1）と第 III 相比較対照試験との違いにより（C-1900 試験では投与期間が短く、DMF BID 群を設定していない、109MS301 試験及び 109MS302 試験のみで実施された安全性評価があるなど）、特定の事象については 2 試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）のみの安全性併合データも示した。

Pool A の結果は、DMF を投与されたすべての MS 被験者（プラセボ対照試験と非対照試験を併合）で構成される Pool B の併合解析により支持された（表 3）。Pool B では、C-1900 試験パート 2 及び長期継続投与試験である 109MS303 試験（最長 5 年間）での DMF を投与されたすべての MS 被験者データを併合しており、長期投与時の安全性、安全性の経時推移、及びまれな有害事象の評価に有用である。Pool B には、先行比較対照試験からの継続投与期間に DMF の投与を継続した被験者及び DMF を新規で投与された被験者（先行比較対照試験でプラセボ又は GA の投与から切り替えた）計 2468 例の安全性データが含まれた。

Pool B では、発現時期が対照試験期間か非対照試験期間であるかは問わず、 DMF 投与期間中

に発現した有害事象のみを解析した。Pool B には、プラセボ又は GA の投与期間中に発現した有害事象は含まれていない。プラセボ及び GA の観察期間は DMF と異なり、また対照試験期間中のみ投与されたため、プラセボ及び GA を Pool B の解析から除外した。

109MS301 試験及び 109MS302 試験では、治験実施計画書で規定した再発又は障害進行の基準を満たした場合、被験者は治験薬の投与を中止し、各地域・国の治療法に基づいて既承認の代替 MS 治療薬に切り替えることができた。代替 MS 治療薬に切り替え、追跡調査を継続した被験者（継続投与試験の 109MS303 試験に移行する可能性があった）のデータを 109MS301 試験及び 109MS302 試験の安全性解析から除外した。切替え後の潜在的な安全性シグナルを評価するために、代替 MS 治療薬への切替え後にみられた有害事象を別途要約した。

Pool B には、最長 5 年の 109MS303 継続投与試験のデータが含まれた。

表 3　　DMF の安全性併合解析

Pool	Study (Duration)	Treatment Groups (N[a])	Pooled Treatment Groups (N[b])
Pool A Pooled Placebo-Controlled Studies	C-1900 (Part 1) (6 Months)	Placebo (65) DMF 120 mg QD (64) 120 mg TID (64) 240 mg TID (63)	Placebo: 65+408+363=836 DMF Lower Doses: (120 QD and 120 TID): 64+64=128 DMF 240 mg BID: 410+359=769 DMF 240 mg TID: 63+416+344=823 Total DMF: 1720 GA: 351
	109MS301 (2 Years)	Placebo (408) DMF 240 mg BID (410) 240 mg TID (416)	
	109MS302 (2 Years)	Placebo (363) DMF 240 mg BID (359) 240 mg TID (344) GA (351)	
Pool B Pooled Placebo-Controlled and Uncontrolled Studies (Includes 1720 DMF-treated participants from Pool A + 748 newly treated participants from uncontrolled extension studies)	C-1900 (Part 2) (6 Months)	DMF →DMF[c](166) 120 mg QD (58) 120 mg TID (56) 240 mg TID (52) Placebo →DMF 240 mg TID (59)	DMF Lower Doses (120 mg QD and 120 mg TID)=128 (from Pool A) DMF 240 mg BID: 769 (from Pool A)+238+106=1113 DMF 240 mg TID: 823 (from Pool A)+59+236+109=1227 Total DMF: 2468
	109MS303 (up to 5 Years)[d]	DMF →DMF (956) 240 mg BID (477) 240 mg TID (479) Placebo/GA →DMF 240 mg BID (238/106) Placebo/GA →DMF 240 mg TID (236/109)	

[a] Represents the number of participants in the safety population of each study.
[b] Represents the number of participants in the safety population for integrated analysis.
[c] Participants continued on the same dose from the parent study.
[d] Data collected as of [redacted] 20[redacted] were included in the Pool B integrated analysis.

1.1.4.2 DMF の個々の臨床試験

1.1.4.2.1 プラセボ対照試験

C-1900 試験パート 1 は、RRMS 患者を対象に DMF の有効性及び安全性を評価することを目的とした第 II 相、ランダム化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験であった。被験者をプラセボ又は DMF の 3 種類の用法・用量（120 mg QD、120 mg TID、240 mg TID）のいずれかに 1：1：1：1 の比でランダムに割り付けた。256 例に治験薬を投与し、投与期間は 24 週間であった。DMF 240 mg TID に割り付けられた被験者には、120 mg を TID で 1 週間投与し、2 週目以降は 240 mg を TID 投与した。治験薬の食後投与の規定はしなかった。試験途中で投与を中止した被験者は、パート 1 の終了時まで試験を継続することとした。投与を中止して Week 24 までのすべての評価を完了しなかった被験者、又は投与を完了したがパート 2 に移行しなかった被験者は、最終投与後 30 日以内に来院して最終追跡調査を実施することとした。

109MS301 試験は、RRMS 患者を対象に DMF の有効性及び安全性を評価することを目的とした第 III 相、ランダム化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、用量比較試験であった。被験者をプラセボ、DMF 240 mg BID、又は DMF 240 mg TID のいずれかに 1：1：1 の比でランダムに割り付けた。1234 例に治験薬を食後に投与し、投与期間は 96 週間であった。DMF 群に割り付けられた被験者は、120 mg を BID 又は TID 1 週間投与し、Week 2 以降は 240 mg を BID 又は TID 投与した。24 週以降に再発が 1 回以上認められ、48 週間の投与を完了した被験者、又は試験期間中のいずれかの時点で 12 週間の障害進行が確認された被験者は、代替 MS 治療薬に切り替え、試験を継続することができた。これらの被験者は、盲検下での治験薬投与を継続するか、盲検下での治験薬投与を中止して試験を継続することもできた。非盲検、用量盲検、継続投与試験（109MS303）に移行しないことを選択した被験者は、Week 100 の最終追跡調査時まで試験を継続することとした。

109MS302 試験は、RRMS 患者を対象に DMF の有効性及び安全性を評価することを目的とした第 III 相、ランダム化、多施設共同、プラセボ対照及び実薬（GA）対照比較試験であった。被験者をプラセボ、DMF 240 mg BID、DMF 240 mg TID、又は GA に 1：1：1：1 の比でランダムに割り付けた。1417 例に治験薬を食後に投与し、投与期間は 96 週間であった。プラセボ及び DMF は二重盲検下で投与された。GA では、被験者と治療担当神経内科医が治験薬を認識できたため、安全性評価に関しては非盲検で実施された（有効性評価では評価者の盲検性は保持された）。DMF 群に割り付けられた被験者に、120 mg を BID 又は TID 1 週間投与し、Week 2 以降は 240 mg を BID 又は TID 投与した。試験期間中のいずれかの時点で 2 回以上再発し、48 週間の投与を完了した被験者、又は試験期間中のいずれかの時点で障害進行（12 週間）が確認された被験者は、代替 MS 治療薬に切り替え、試験を継続することができた。これらの被験者は、ランダム化された治験薬の投与を継続するか、投与を中止して試験を継続することもできた。非盲検、用量盲検、長期継続投与試験（109MS303）に移行しないことを選択した被験者は、Week 100 の最終追跡調査時まで試験を継続することとした。

109MS305 試験パート 1 は、アジア太平洋地域及び他の国々の RRMS 患者を対象に DMF の有効性及び安全性を評価することを目的とした第 III 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラ

セボ対照試験であった。適格被験者を国で層別して DMF 240 mg BID 又はプラセボのいずれかに 1：1 の比でランダムに割り付けた。224 例に治験薬を投与し、パート 1 の盲検下での投与期間は 24 週間であった。

1.1.4.2.2 非対照試験

C-1900 試験パート 2 は、C-1900 試験パート 1 の安全性継続投与試験であり、用量盲検下で実施された。パート 1 の投与を完了した被験者がパート 2 に移行できることとした。パート 1 で DMF を投与された被験者は、パート 2 で DMF をパート 1 と同じ用法・用量で 24 週間投与を継続し、パート 1 でプラセボを投与された被験者は、DMF 240 mg TID 投与に切り替えた。パート 2 では 111 例（パート 1 でプラセボを投与された 69 例を含む）が DMF 240 mg を TID 投与され、114 例が低用量の DMF（120 mg QD 又は 120 mg TID）をパート 1 から継続投与された。投与を中止し、すべての評価を完了しなかった被験者、又はパート 2 で投与を完了した被験者は、最終投与後 30 日以内に最終追跡調査を実施することとした。

109MS303 試験は、2 種類の用法・用量の DMF 単独療法の長期安全性及び有効性を評価することを目的とした第 III 相、多施設共同、用量盲検、継続投与試験であり、DMF を最長 12 年間投与した。治験実施計画書に従って 109MS301 試験又は 109MS302 試験を完了した被験者が 109MS303 試験に参加した。したがって、先行試験で治験薬の投与を中止したが試験を完了した被験者は、治験実施計画書で規定した再発又は障害進行の基準を満たして代替 MS 治療薬に切り替えた被験者を含め、代替 MS 治療薬使用の有無を問わず 109MS303 試験に参加可能であった。先行試験で DMF 240 mg BID 群又は 240 mg TID 群にランダム化された被験者は、本継続投与試験で同一用量の DMF を盲検下で継続投与され、先行試験でプラセボ群又は GA 群にランダム化された被験者は、DMF 240 mg BID 又は 240 mg TID に 1：1 の比で再ランダム化され、盲検下で投与された。全被験者に対して最終投与後 4 週間（来院）及び最終投与後 12 週間（電話連絡）に追跡調査を実施した。

109MS305 試験パート 2 は、パート 1 を完了し、パート 2 の組入れ基準に適合した被験者を対象とした多施設共同、非盲検、長期安全性継続投与試験であった。パート 2 では DMF 120 mg BID を最初の 1 週間投与し、Day 8 から DMF 240 mg BID で投与を開始し、パート 2 開始から最長 4.5 年間投与を継続した。213 例がパート 1 を完了し（プラセボ投与例 108 例、DMF 投与例 105 例）、パート 2 で全 213 例に DMF を投与した。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 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 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 例であった（表 4）。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。272MS303 試験では、曝露期間が 12 ヵ月以上であった被験者は 62 例（60.8%）であった。

1.2.1.1 DRF の第 I 相臨床試験

第 I 相臨床試験の DRF の曝露状況のデータを併合しなかった。DRF の曝露状況（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。

1.2.1.2 DRF の第 III 相臨床試験

1.2.1.2.1 A301 試験

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（安全性解析対象集団）。これらのうち、912 例が 12 ヵ月以上、863 例が 18 ヵ月以上、658 例が 24 ヵ月以上 DRF を投与された。DRF の曝露期間（平均値 ± 標準偏差［SD］）は 583.9 ± 190.78 日であった。新規被験者、移行被験者（A302 試験の DRF 群）、及び移行被験者（A302 試験の DMF 群）の DRF への平均曝露期間は、それぞれ 590.0 日、565.1 日、及び 587.8 日であった（A301 試験 CSR、Table 11）。

1.2.1.2.2 A302 試験

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（安全性解析対象集団）。

全体の治験薬曝露期間（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）（A302 試験 CSR、Table 14.1.6ab）。

1.2.1.2.3 272MS303 試験

全体集団

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（安全性解析対象集団）。

治験薬曝露期間（平均値 ± SD）は、303.5 ± 85.11 日（約 43 週間）であった。大部分の被験者（62 例、60.8%）が 12 ヵ月以上 DRF を投与された（272MS303 試験 CSR、Section 14.1 Output 12）。

日本人被験者

52 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 314.9 ± 69.68 日（約 45 週間）であった。大部分の被験者（35 例、67.3%）が 12 ヵ月以上 DRF を投与された（272MS303 試験 CSR、Section 14.1 Output 12）。

表 4　　第 I 相及び第 III 相臨床試験の DRF 投与例数の概要

Clinical Studies Participants/Parts	Number of Participants
Phase 3 Studies	
Two-year, Open-label Safety Study (Study A301)	
Total Study A301	1057
Five-week, DMF-controlled GI Tolerability Study (Study A302)	
Total Study A302	253
Forty-eight-week, Open-label Safety Study (Study 272MS303)	
Total Study 272MS303	102
Total Participants in Phase 3 Studies Receiving DRF	1173
Phase 1 Studies	
Single-dose, FIH study (Study 001 Part 1)	
Part 1 (Single-ascending Dose)	42
Part 2 (Relative Bioavailability [DMF])	12
Part 3 (Relative Bioavailability [Formulation])	24
Total Study 001	78
Food Effect Study (Study A102 Part A)	16
Multiple-ascending Dose Study (Study A102 Part B)	45
Relative Bioavailability Study (Fasted) (Study A103)	35
Relative Bioavailability Study (High-Fat) (Study A104)	42
Relative Bioavailability (Low-Fat/Medium-Fat) Study (Study A109)	47
Mass Balance Study (Study A105)	10
Effect of Alcohol Study (Study A106)	31
Drug-Drug Interaction Study (Study A107)	23
Renal Impairment Study (Study A108)	
Healthy volunteers	8
Participants with Renal Impairment	24
Total Study A108	32
Thorough QT Study (Study A110)	31
Bioequivalence study (Study 272HV113)	30
Total Participants Receiving DRF in Phase 1 Studies	420
Total Phase 3 + Phase 1 Participants[a] Receiving DRF	1173 + 420 = 1593
Total Phase 3; Participants with MS + Phase 1 Healthy Volunteers Receiving DRF	1173 + 396 = 1569

[a] Participants include participants with MS in Phase 3 studies, healthy volunteers and participants with renal impairment in Phase 1 studies.

1.2.2　　DMF の臨床試験

1.2.2.1　　プラセボ対照試験の併合解析（Pool A）

Pool A での DMF の投与期間（平均値）は、プラセボ群、DMF BID 群、DMF TID 群、及び GA 群でそれぞれ 72.49、76.58、72.28、及び 81.58 週間であった（表 5）。4 つの投与群で投与期間の中央値は約 96 週間であった（109MS301 試験及び 109MS302 試験の曝露期間の最大値）。DMF 低用量群の投与期間の平均値及び中央値は、それぞれ 22.34 及び 23.86 週間であった。

プラセボ群、DMF BID 群、及び DMF TID 群の二重盲検下での総曝露期間は、それぞれ 1161.50、1128.69、及び 1140.01 人年であった（表 5）。DMF 低用量群の総曝露期間は 54.80 人年であったが、これは C-1900 試験パート 1 では投与例数が限られており、投与期間も短かったためである。非盲検下での GA 群の総曝露期間（548.75 人年）は、109MS302 試験のみで実対照薬として GA を用いたことから、プラセボ群及び DMF BID 群と DMF TID 群で認められた曝露期間の約半分であった。

109MS301試験及び109MS302試験を併合した結果、代替MS治療薬に切り替えた被験者の割合はDMF BID群、DMF TID群、及びGA群でそれぞれ約7%、約6%、及び約6%であり、いずれもプラセボ群の約12%と比較して低かった（Appendix 2 Table 1）。治験実施計画書に従い、代替MS治療薬に切り替えた被験者は追跡調査を継続することとした。主要な安全性解析では、「代替MS治療薬に切替え後」に収集したこれらの被験者のデータを除外した。Pool Aでは、代替MS治療薬に切替え後の期間を除いた総試験期間は、プラセボ群、DMF BID群、DMF TID群、及びGA群でそれぞれ、1214.85、1195.71、1202.47、及び577.82人年であった（Appendix 2 Table 2）。Pool Aの各投与群での総試験期間は、全体の総試験期間と100人年未満の差が認められた（Appendix 2 Table 2及びAppendix 2 Table 3）。これらの被験者で代替MS治療薬に切替え後に発現した有害事象の評価を2.2.3項に示す。109MS301試験及び109MS302試験で代替MS治療薬に切り替えた被験者を併合し、代替MS治療薬に切替え前までの試験期間及び切替え後の試験期間をそれぞれAppendix 2 Table 4及びAppendix 2 Table 5に示す。

1.2.2.2 プラセボ対照試験及び非対照試験の併合解析（Pool B）

Pool Bでは対照試験と非対照試験を併合し、DMFを投与された2468例が含まれた（DMFの用法・用量を問わない）。これらの被験者の94.8%がDMFをBID又はTID投与されており、DMF BID又はTIDへの総曝露期間は3482.97人年であった（Appendix 2 Table 6）。2468例中1429例（58%）が48週間以上、1056例（43%）が96週間以上、332例（13%）が144週間以上、150例（6%）が168週間以上、DMFをBID又はTID投与された。したがって、Pool Bでは、DMFに関連するまれなリスクのほか、発現率が約1/1000人年の低い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。

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人年であった（Appendix 2 Table 6）。

DMF BID群及びDMF TID群の総試験期間（「代替MS治療薬に切替え後」の期間を除く）は、それぞれ1808.48及び1876.82人年であった（Appendix 2 Table 7）。全体の総試験期間をAppendix 2 Table 8に示す。

表 5　　比較対照臨床試験の DMF の曝露状況（Pool A）

Overall extent of exposure: Controlled MS studies (Pool A)
Page 1 of 2

	Placebo	DMF Lower Doses (c)	DMF 240 mg BID	Total DMF 240 mg TID	DMF	GA
Number of subjects in safety population	836 (100)	128 (100)	769 (100)	823 (100)	1720 (100)	351 (100)
Number of weeks on study treatment (a)						
>0 to < 12 weeks	38 (5)	7 (5)	84 (11)	104 (13)	195 (11)	26 (7)
>=12 to < 24 weeks	80 (10)	72 (56)	32 (4)	55 (7)	159 (9)	11 (3)
>=24 to < 36 weeks	66 (8)	49 (38)	23 (3)	48 (6)	120 (7)	8 (2)
>=36 to < 48 weeks	40 (5)	0	29 (4)	16 (2)	45 (3)	12 (3)
>=48 to < 60 weeks	48 (6)	0	21 (3)	21 (3)	42 (2)	7 (2)
>=60 to < 72 weeks	34 (4)	0	15 (2)	15 (2)	30 (2)	9 (3)
>=72 to < 84 weeks	14 (2)	0	14 (2)	16 (2)	30 (2)	9 (3)
>=84 to < 96 weeks	144 (17)	0	177 (23)	144 (17)	321 (19)	68 (19)
>=96 to < 100 weeks	362 (43)	0	361 (47)	389 (47)	750 (44)	185 (53)
>=100 weeks	10 (1)	0	13 (2)	15 (2)	28 (2)	16 (5)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Days on study treatment is calculated as (date of last dose - date of first dose) + 1. Missing/partial dates of last dose were imputed. Weeks on study drug is calculated as (days on study drug)/7.
(b) Total number of subject-years exposed to study treatment is calculated as the sum of number of days exposed to study treatment/365.25.
(c) Subjects on DMF Lower Doses were dosed for up to 24 weeks only in either placebo-controlled treatment phase or extension phase of C-1900.

SOURCE: BG12MS/ISS/CSR/T-EXPOSURE-A.SAS　　DATE: [redacted]20[redacted]

Overall extent of exposure: Controlled MS studies (Pool A)
Page 2 of 2

	Placebo	DMF Lower Doses (c)	DMF 240 mg BID	Total 240 mg TID	DMF	GA
>=12 weeks	798 (95)	121 (95)	685 (89)	719 (87)	1525 (89)	325 (93)
>=24 weeks	718 (86)	49 (38)	653 (85)	664 (81)	1366 (79)	314 (89)
>=36 weeks	652 (78)	0	630 (82)	616 (75)	1246 (72)	306 (87)
>=48 weeks	612 (73)	0	601 (78)	600 (73)	1201 (70)	294 (84)
>=60 weeks	564 (67)	0	580 (75)	579 (70)	1159 (67)	287 (82)
>=72 weeks	530 (63)	0	565 (73)	564 (69)	1129 (66)	278 (79)
>=84 weeks	516 (62)	0	551 (72)	548 (67)	1099 (64)	269 (77)
>=96 weeks	372 (44)	0	374 (49)	404 (49)	778 (45)	201 (57)
n	836	128	769	823	1720	351
Mean	72.49	22.34	76.58	72.28	70.49	81.58
SD	32.556	5.137	33.686	36.366	36.498	29.677
Median	95.71	23.86	95.86	95.86	95.86	96.00
Min, Max	0.7, 103.0	0.7, 24.4	0.1, 102.0	0.1, 110.9	0.1, 110.9	0.1, 104.0
Total number of subject-years exposed to study treatment (b)	1161.50	54.80	1128.69	1140.01	2323.50	548.75

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Days on study treatment is calculated as (date of last dose - date of first dose) + 1. Missing/partial dates of last dose were imputed. Weeks on study drug is calculated as (days on study drug)/7.
(b) Total number of subject-years exposed to study treatment is calculated as the sum of number of days exposed to study treatment/365.25.
(c) Subjects on DMF Lower Doses were dosed for up to 24 weeks only in either placebo-controlled treatment phase or extension phase of C-1900.

SOURCE: BG12MS/ISS/CSR/T-EXPOSURE-A.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

1.2.2.3 109MS303 試験

109MS303 試験で、52%の被験者が 6 年以上 DMF を投与され、治験薬投与期間の平均値 ± SD 及び中央値（最小値, 最大値）はそれぞれ 5.125 ± 2.9735 年及び 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 6.218（0.04, 10.10）年であった（109MS303 試験 CSR、Table 40）。

1.2.2.4 109MS305 試験

パート 1 では、全体集団の治験薬投与期間の平均値 ± SD 及び中央値（最小値, 最大値）はそれぞれ 163.2 ± 24.69 日及び 168.0（6, 174）日であった。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 1 CSR、Table 19）。日本人被験者の治験薬投与期間の平均値 ± SD 及び中央値（最小値, 最大値）（それぞれ 161.2 ± 29.53 日及び 168.0（6, 174）日）は全体集団と同程度であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 88）。

パート 2 では、全体集団の治験薬投与期間の平均値 ± SD 及び中央値（最小値, 最大値）はそれぞれ 944.1 ± 361.76 日及び 1075.0（4, 1540）日であった（それぞれプラセボ/DMF 群で 908.3 ± 397.02 日及び 1075.0［4, 1540］日、DMF/DMF 群で 980.8 ± 319.23 日及び 1081.0［170, 1513］日）。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）（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 15）。日本人被験者の治験薬投与期間の平均値 ± SD 及び中央値（最小値, 最大値）（それぞれ 888.1 ± 384.88 日及び 988.0［8, 1366］日）は全体集団と同程度であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 112）。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 DRF の臨床試験

海外第 III 相臨床試験（A301 試験及び A302 試験）の被験者の内訳を表 36、人口統計学的特性及びベースライン特性の概要を表 37 に示す。

1.3.1.1 A301 試験

1.3.1.1.1 被験者の内訳

計 1057 例が DRF を投与された。このうち 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（34.2%、88/257 例）であった（表 6）。

表 6　　被験者の内訳：A301 試験

Category	(N=1057)
Participants who Completed Study, n (%)	800 (75.7)
Participants who Discontinued Study, n (%)	257 (24.3)
Reason for Discontinuation, n (%)	
Adverse Event	88 (34.2)
Withdrawal by Participant	80 (31.1)
Lost to Follow-up	32 (12.5)
Physician Decision	17 (6.6)
Lack of efficacy	9 (3.5)
Pregnancy	9 (3.5)
Noncompliance with study treatment	4 (1.6)
Other	18 (7.0)

Source: A301 試験 CSR、Table 7

1.3.1.1.2　　人口統計学的特性及びベースライン特性

計 1057 例が組み入れられ、このうち 593 例が新規被験者であった。593 例中 427 例（72.0%）が女性、547 例（92.2%）が白人であり、年齢は 18～65 歳（中央値：41 歳）であった（A301 試験 CSR、Table 8）。移行被験者は 464 例で、A302 試験の DRF 群が 239 例、A302 試験の DMF 群が 225 例であった。

ベースライン時の総合障害度スケール（EDSS）スコア（平均値 ± SD）は 2.69 ± 1.455 であった。主なベースライン時の EDSS スコアのカテゴリーは 2.0 又は 2.5（27.6%、292/1057 例）、3.0 又は 3.5（25.1%、265 例）、1.0 又は 1.5（22.0%、233 例）であった。

ベースラインの疾患特性はサブセット間でおおむね同程度であったが、ガドリニウム（Gd）造影病巣数が 0 の被験者の割合は両移行被験者と比較して新規被験者で低く、Gd 造影病巣数が 1～4 の被験者の割合は、移行被験者（A302 試験の DRF 群）と比較して新規被験者及び移行被験者（A302 試験の DMF 群）で高かった。大部分の被験者（70.1%）はベースライン時に Gd 造影病巣を有さず、Gd 造影病巣数の平均値 ± SD（1053 例）は 1.1 ± 3.52 であった。T2 高信号病巣の容積の平均値 ± SD（1056 例）は 13.415 ± 14.236 cm^3 であり、標準化された脳容量の平均値 ± SD（1051 例）は 1.430 ± 0.079 L であった（A301 試験 CSR、Table 9）。

1.3.1.1.3　　前治療薬及び併用薬

DRF の投与開始日から最終投与日までに使用した薬剤を併用薬と定義した（A301 試験の統計解析計画書［SAP］［A301 試験 CSR、Appendix 16.1.9］）。移行被験者では、移行した時点で A302 試験から使用していた併用薬を継続中であった場合に A301 試験の前治療薬とした。

前治療薬を使用していた被験者の割合は 77.6%（820/1057 例）であった。全サブセットで使用頻度が高かった前治療薬は、コレカルシフェロール（17.8%）、イブプロフェン（11.6%）、及びガバペンチン（9.6%）であった（A301 試験 CSR、Table 47）。

被験者の 64.4%（681/1057 例）は、試験参加前に MS に対して DMT の治療を受けていた（A301 試験 CSR、Table 55）。使用頻度が高かった前治療薬の DMT はインターフェロン（37.7%）

であり、次いで GA（25.3%）であった。

投与期間中に併用薬を使用した被験者の割合は 89.1%（942/1057 例）であった（A301 試験 CSR、 Table 48）。使用頻度が最も高かった併用薬はコレカルシフェロール（22.6%）で、次いでイブプロフェン（20.1%）、パラセタモール（14.5%）、ガバペンチン（13.4%）、バクロフェン（12.6%）、アセチルサリチル酸（12.1%）、及びコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（10.5%）であった。また、被験者の 8.3%がメチルプレドニゾロンを使用していた。

1.3.1.2 A302 試験

1.3.1.2.1 被験者の内訳

ほとんどの被験者（94.8%）が試験を完了した。投与期間中に試験を中止した被験者の割合は、DRF 群（3.2%）と比較して DMF 群（7.2%）で高かった。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（表 7）。このうち、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により試験を中止した。

DRF 群と DMF 群で有害事象により試験を中止した被験者の割合に差が認められたことは、消化管症状関連事象により投与を中止した被験者の割合が DRF群の 0.8%と比較して DMF群で 4.8%と高かったことに起因する（A302 試験 CSR、Section 12.2.1）。

投与中止に至った有害事象の考察は 2.5.2.2 項に示す。

表 7 被験者の内訳：A302 試験

Category	DRF (N = 253)	DMF (N = 251)	All Participants (N = 504)
Participants enrolled n (%)	254	252	506
Participants in the safety population n (%)	253	251	504
Participants who completed the study n (%)	245 (96.8)	233 (92.8)	478 (94.8)
Participants who completed the planned study treatment period n (%)	245 (96.8)	233 (92.8)	478 (94.8)
Participants who discontinued the study during the planned treatment period n (%)	8 (3.2)	18 (7.2)	26 (5.2)
Reason for Discontinuation n (%)			
Adverse events	4 (1.6)	15 (6.0)	19 (3.8)
Withdrawal by participant	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)
Lost to follow-up	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Protocol deviation	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)

Source: A302 試験 CSR、Table 14.1.1.1ab

1.3.1.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

506 例が組み入れられ、このうち 367 例（72.8%）が女性、459 例（91.1%）が白人であり、年齢は 18～65 歳（中央値：44 歳）であった（A302 試験 CSR、Table 8）。

安全性解析対象集団 504 例のベースライン時の疾患特性（平均値）は、DRF 群と DMF 群で同

程度であった。MS 診断からの期間（平均値 ± SD、以下同様）は 7.7 ± 7.58 年であり、MS 発症からの期間は 9.8 ± 8.76 年であった。過去に受けた DMT 数は 1.3 ± 1.22 であり、スクリーニング前 12 ヵ月間の MS 再発数は 0.6 ± 0.72 であった。EDSS スコアは 2.71 ± 1.392 であった。最も多かった EDSS スコアのカテゴリーは 2.0 又は 2.5（全体集団の 31.5%）であり、次いで 3.0 又は 3.5（全体集団の 24.4%）であった。ベースライン時の核磁気共鳴画像法（MRI）の結果、大部分の被験者（70.4%）で Gd 造影病巣は認められず、Gd 造影病巣数は 1.0 ± 2.50 であった。また、T2 高信号病巣の容積は 12.651 ± 13.627 cm^3、標準化された脳容積は 1.438 ± 0.080 L であった（A302 試験 CSR、Table 9）。

506 例中 504 例に治験薬が投与され、このうち 502 例（DRF 群 253 例、DMF 群 249 例）がベースライン時から最終投与日までの間に消化管忍容性の評価（GGISIS 又は IGISIS）を実施し、最大の解析対象集団に含まれた（A302 試験 CSR、Table 17）。

1.3.1.2.3 前治療薬及び併用薬

前治療薬を使用していた被験者の割合は 86.5%（436/504 例）であり、DRF 群（84.2%、213/253 例）と DMF 群（88.8%、223/251 例）で同程度であった。両投与群で多く使用された併用薬は、コレカルシフェロール（21.2%）及びイブプロフェン（11.3%）であった（A302 試験 CSR、Table 14.1.7.1ab）。

試験開始前に MS に対して DMT の治療を 1 回以上受けていた被験者の割合は 66.5%（335/504 例）であり、DRF 群（66.8%、169/253 例）と DMF 群（66.1%、166/251 例）で同程度であった。両投与群で多く使用された DMT は、GA、インターフェロン β（IFN-β）-1b、及び IFN-β-1a であった（A302 試験 CSR、Section 10.2.2）。

1.3.1.3 272MS303 試験

1.3.1.3.1 被験者の内訳

全体集団

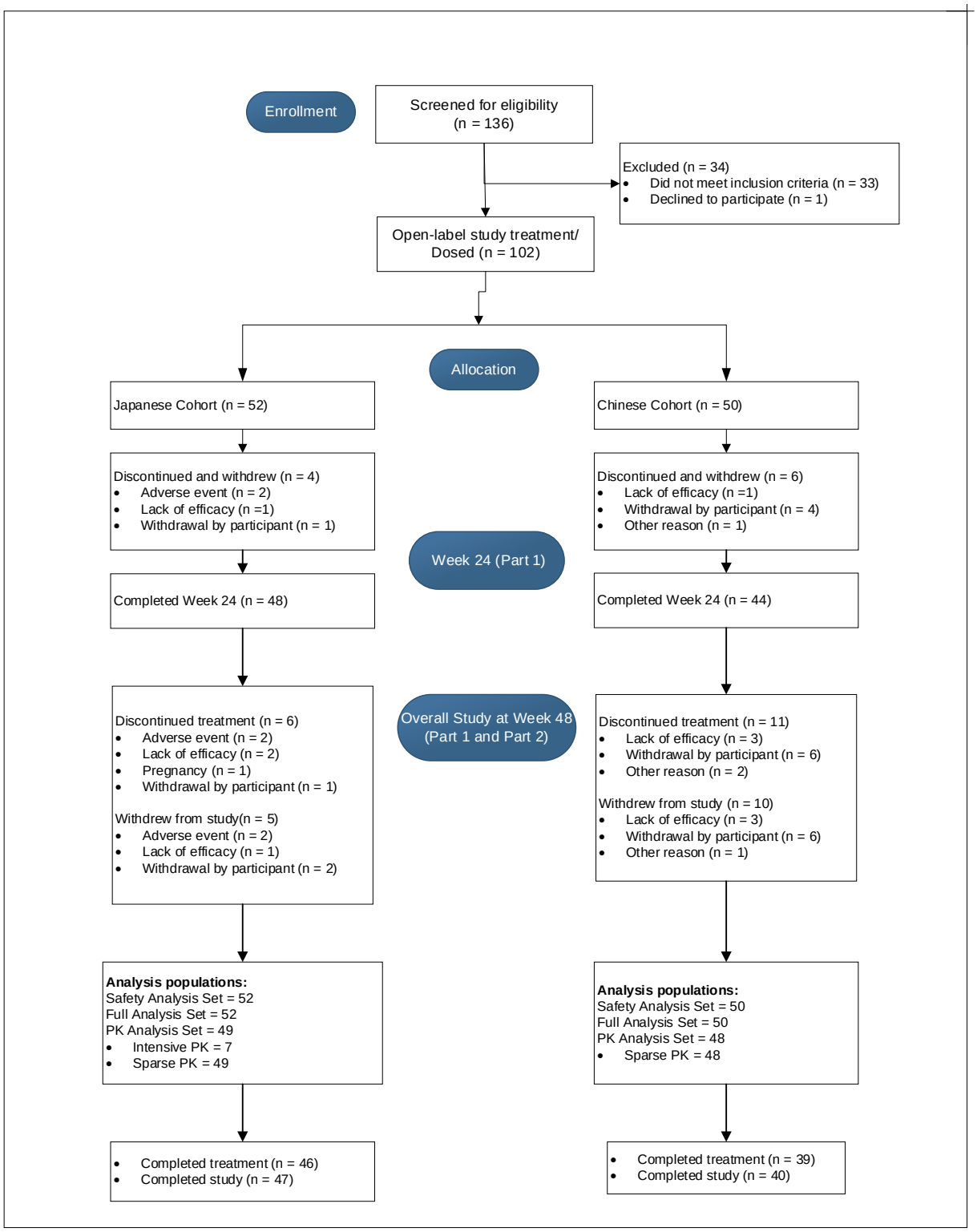
計 136 例が組み入れられ、102 例（日本人コホート 52 例、中国人コホート 50 例）が DRF を 1 回以上投与され、安全性解析対象集団に含まれた。102 例中 85 例（83.3%）が 48 週間の投与期間を完了し、17 例（16.7%）が治験薬の投与を中止した。最も多かった投与中止理由は同意撤回（7 例、6.9%）であった。87 例（85.3%）が試験を完了し（Week 48）、15 例（14.7%）が試験を中止した。最も多かった試験中止理由は、同意撤回（8 例、7.8%）であった（図 1、272MS303 試験 CSR、Section 14.1 Output 1）。

日本人被験者

DRF を 1 回以上投与された 52 例中 46 例（88.5%）が 48 週間の投与期間を完了し、6 例（11.5%）が治験薬の投与を中止した。各 2 例（3.8%）が有害事象及び効果不十分のため、治験薬の投与を中止した。1 例が妊娠のため、治験薬の投与を中止し、試験を継続した。47 例（90.4%）が試験を完了し（Week 48）、5 例（9.6%）が試験を中止した（図 1、272MS303 試験 CSR、Section 14.1

Output 1）。

図 1　　被験者の内訳：272MS303 試験



Source: 272MS303 試験 CSR、Section 14.1, Output 1, Appendix 16.2.1, Table 3.

1.3.1.3.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

全体集団

102 例中 82 例（80.4%）が女性であり、年齢は 32.0～45.0 歳（中央値：36.0 歳）であった（272MS303 試験 CSR、Section 14.1 Output 2）。

ベースライン時の EDSS スコア（平均値 ± SD）は、1.60 ± 1.223 であった。MRI の結果、102 例中 75 例（73.5%）がベースライン時に Gd 造影病巣を有さず、ベースライン時の Gd 造影病巣数（平均値 ± SD）は 1.1 ± 3.41 であった。ベースライン時の T2 高信号病巣の容積の平均値 ± SD は 12.4 ± 15.16 mL、非造影 T1 低信号病巣の容積の平均値 ± SD は 3.2 ± 5.91 mL であった（272MS303 試験 CSR、Section 14.1 Output 3）。

日本人被験者

52 例中 40 例（76.9%）が女性であり、年齢は 3[redacted]～4[redacted] 歳（中央値：40.0 歳）であった（272MS303 試験 CSR、Section 14.1 Output 2）。

ベースライン時の EDSS スコア（平均値 ± SD）は、1.58 ± 1.091 であった。MRI の結果、52 例中 38 例（73.1%）がベースライン時に Gd 造影病巣を有さず、ベースライン時の Gd 造影病巣数（平均値 ± SD）は 0.4 ± 0.87 であった。ベースライン時の T2 高信号病巣の容積の平均値 ± SD は 7.3 ± 8.11 mL、非造影 T1 低信号病巣の容積の平均値 ± SD は 1.6 ± 1.95 mL であった（272MS303 試験 CSR、Section 14.1 Output 3）。

1.3.1.3.3 前治療薬及び併用薬

全体集団

ベースライン時に MS に対して DMT の治療を受けていた被験者の割合は 50.0%（51/102 例）であった。多く使用された DMT（被験者の 10%超が使用）は、DMF（27 例、26.5%）及び IFN-β-1a（12 例、11.8%）であった（272MS303 試験 CSR、Section 14.1 Output 10）。

91 例（89.2%）が併用薬を使用した。多く使用された併用薬（被験者の 10%超が使用）はパラセタモール（25 例、24.5%）、次いでロキソプロフェンナトリウム二水和物（21 例、20.6%）、メコバラミン（14 例、13.7%）、トジナメラン（13 例、12.7%）、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（12 例、11.8%）、及びレバミピド（11 例、10.8%）であった（272MS303 試験 CSR、Section 14.1 Output 9）。

日本人被験者

ベースライン時に MS に対して DMT の治療を受けていた被験者の割合は 55.8%（29/52 例）であった。多く使用された DMT（被験者の 10%超が使用）は、DMF（20 例、38.5%）、IFN-β-1a（11 例、21.2%）、及び IFN-β-1b（7 例、13.5%）であった（272MS303 試験 CSR、Section 14.1 Output 10）。

52 例中 50 例（96.2%）が併用薬を使用した。多く使用された併用薬（被験者の 10%超が使用）

はパラセタモール（24 例、46.2%）、次いでロキソプロフェンナトリウム二水和物（20 例、38.5%）、トジナメラン（13 例、25.0%）、レバミピド（11 例、21.2%）、インフルエンザワクチン（10例、19.2%）、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム及び塩化ナトリウム（各8例［15.4%］）、酪酸菌、エピナスチン塩酸塩、及びトラネキサム酸（各7例［13.5%］）、並びにファモチジン、エラソメラン、ヘパリン類似物質、及びL-カルボシステイン（各6例［11.5%］）であった（272MS303 試験 CSR、Section 14.1 Output 9）。

1.3.2 DMF の臨床試験

1.3.2.1 被験者の内訳

1.3.2.1.1 プラセボ対照試験の併合解析（Pool A）

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。

1.3.2.1.2 109MS305 試験

パート 1 で 225 例（日本人被験者 114 例を含む）がランダム化され、224 例に治験薬が投与された。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 群共に 5%であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 10）。

パート 2 では、パート 1 を完了した全 213 例に DMF が投与された（パート 1 のプラセボ群が 108 例、パート 1 の DMF 群が 105 例）。プラセボ/DMF 群の全 108 例が治験薬の投与を中止した。最も多かった治験薬の投与中止理由は「その他」（77%）で、次いで同意撤回（12%）であった。DMF/DMF 群の 105 例中 103 例（98%）が治験薬の投与を中止した。最も多かった治験薬の投与中止理由は「その他」（78%）で、次いで同意撤回（13%）であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 94）。「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（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 98）。

1.3.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

1.3.2.2.1 プラセボ対照試験の併合解析（Pool A）

Pool A の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、プラセボ群、DMF BID 群、DMF TID 群でおおむね同程度であった（Appendix 2 Table 9）。全投与群で 50%超（範囲：53%～56%）の被験者が 40 歳未満であった。年齢の中央値は投与群間で同程度であった（範囲：36.0～39.0 歳）。一般的な MS 患者集団と同様に、男性の割合と比較して女性の割合が高かった。全投与群で大部分の被験者が女性（範囲：70%～73%）であり、白人（範囲：81%～83%）であった。体重の中央値は 67.30～70 kg であった。

表 8 人口統計学的特性（DMF のプラセボ対照試験、Pool A）

	Placebo	DMF BID	DMF TID	GA
Sex: % female	71	70	73	70
Race: % white	82	81	83	83
Age (years):	38.0	38.0	39.0	36.0
Median (min, max)	(18, 56)	(18, 55)	(18, 56)	(18, 55)
Body weight (kg):	70.00	68.00	68.85	67.30
Median (min, max)	(37.0, 152.3)	(34.0, 162.3)	(40.0, 151.0)	(35.2, 143.5)

各国の地理、医療システムの種類、医療へのアクセスに基づいて 3 つの地域（地域 1：米国、地域 2：西欧、オーストラリア、カナダ、コスタリカ、イスラエル、ニュージーランド、南アフリカ、地域 3：東欧、グアテマラ、インド、メキシコ）に分類した。Pool A での各投与群で、各地域に組み入れられた被験者の割合は、地域 1 が 16%～17%、地域 2 が 29%～30%、地域 3 が 53%～55%であり、投与群間で同程度であった。

Pool A でのベースライン時の EDSS スコアの平均値及び中央値は、いずれの投与群でも約 2.5 であった（Appendix 2 Table 10）。EDSS スコアが 3.5 超の被験者（中等度から重度の障害を有する被験者）の割合は、いずれの投与群でも約 16%～18%であった。EDSS スコアが 5.0 超の被験者はほぼ認められなかった（DMF BID 群で 2 例、DMF TID 群及びプラセボ群で各 1 例）。

Pool A での GA 群のベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は、プラセボ群及び DMF 両群とおおむね同程度であった。年齢及び地域分布にわずかな差が認められたが（Appendix 2 Table 9 及び Appendix 2 Table 10）、これらのわずかな不均衡が安全性の結果の解釈に影響を及ぼすことはないと考えられた。

Pool A のうち、109MS301 試験及び 109MS302 試験の被験者集団で、喫煙者又は喫煙歴があった被験者の割合は投与群間で同程度であった（DMF BID 群 49%、DMF TID 群 43%、プラセボ群 45%）。また、飲酒歴を有する被験者の割合（DMF BID 群 28%、DMF TID 群 30%、プラセボ群 28%）も投与群間で同程度であった（Appendix 2 Table 11）。

1.3.2.2.2 プラセボ対照試験及び非対照試験の併合解析（Pool B）

Pool B の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は Pool A と類似していた。Pool B の全 DMF 群で被験者の約半数（53%）が 40 歳以下（中央値 39.0 歳）であり、70%が女性、84%が白人であった（Appendix 2 Table 12）。体重の中央値は 68.5 kg であった。地域別の被験者の割合は地域 3（57%）が最も高く、次いで地域 2（27%）、及び地域 1（16%）であった。

Pool B の全 DMF 群の EDSS スコアの平均値及び中央値は約 2.5 であった（Appendix 2 Table 13）。Pool B の全 DMF 群の被験者のうち、EDSS スコアが 5.0 超の被験者の割合は 2%のみであったが、3.5 超の被験者（中等度から重度の障害を有する被験者）の割合は約 17%であった。

1.3.2.2.3 109MS305 試験

パート 1 の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性はプラセボ群と DMF 群でおおむね同程度であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 11）。地域別の被験者の割合は、東欧（約 37%）と比較してアジア太平洋地域（約 63%）で高く、日本人被験者の割合は約 50%であった。40 歳未満の被験者は全体で 65%（プラセボ群 71%、DMF 群 59%、以下同順）であった。年齢の中央値は両投与群で同程度であった（36.0 歳、37.0 歳）。両投与群で大部分の被験者が女性であり（74%、70%）、体重の中央値はプラセボ群で 61.0 kg、DMF 群で 59.8 kg であった。

ベースライン時の EDSS スコア（平均値 ± SD）はプラセボ群で 1.9 ± 1.256、DMF 群で 2.2 ± 1.323 であった。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は intent-to-treat（ITT）解析対象集団及び日本人被験者の投与群間で同程度であった。

長期継続投与試験（パート 2）に参加した被験者は、パート 1 を完了した被験者であり、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性はパート 1 と同様であった。

1.3.2.3 併用薬の使用状況

1.3.2.3.1 プラセボ対照試験の併合解析（Pool A）

Pool A では、併用薬を使用した被験者の割合は、いずれの投与群でも同程度であった（プラセボ群 92%、DMF BID 群 91%、DMF TID 群 90%、GA 群 86%）（Appendix 2 Table 14）。多く使用された併用薬（いずれかの投与群で被験者の 10%以上が使用）は、パラセタモール、メチルプレドニゾロン、イブプロフェン、オメプラゾール、アモキシシリン、及びジクロフェナクであった。併用薬の使用状況に投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。

Pool A のうち、109MS301 試験及び 109MS302 試験の被験者集団で代替 MS 治療薬に切り替えた被験者の割合は、DMF BID 群（7%）、DMF TID 群（6%）、及び GA 群（6%）と比較して、プラセボ群（12%）で高かった（Appendix 2 Table 15）。最も多く投与された代替 MS 治療薬は IFN-β-1a 筋注（プラセボ群 9%、DMF BID 群 4%、DMF TID 群 4%、GA 群 5%）であった。その他の代替 MS 治療薬を投与された被験者の割合は、いずれの投与群でも 1%以下であった。代替 MS 治療

薬への切替え前に投与した併用薬を Appendix 2 Table 16 に、代替 MS 治療薬への切替え後に投与した併用薬を Appendix 2 Table 17 に示す。

1.3.2.3.2 プラセボ対照試験及び非対照試験の併合解析（Pool B）

Pool B では、全 DMF 群の 87%が併用薬を使用した（Appendix 2 Table 18）。

1.3.2.3.3 109MS305 試験

パート 1 で併用薬を使用した被験者の割合は、DMF 群（89%）とプラセボ群（90%）で同程度であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 139）。多く使用された併用薬（全被験者の 10%以上が使用）は、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（20%）、ロキソプロフェンナトリウム（19%）、ファモチジン（12%）、ガドペンテト酸メグルミン（11%）、及びパラセタモール（10%）であった。併用薬の使用状況に投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。プラセボ群の 2 例（2%）が代替 MS 治療薬に切り替え、DMF 群では代替 MS 治療薬に切り替えた被験者はいなかった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 140）。

パート 2 で併用薬を使用した被験者の割合は 96%であった。多く使用された併用薬（全被験者の 20%以上が使用）は、ロキソプロフェンナトリウム（32%）、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（30%）、パラセタモール（30%）、及びレバミピド（22%）であった。併用薬の使用状況は投与群間で同程度であった。パート 2 で ITT 解析対象集団の被験者 14 例（7%）が代替 MS 治療薬に切り替えた（プラセボ/DMF 群 6 例、DMF/DMF 群 8 例）（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 128）。

2 有害事象

DRF の第 I 相及び第 III 相臨床試験で確認された有害事象から、DRF の忍容性は良好であり、また、DRF の安全性プロファイルは DMF の安全性プロファイルと同様であることが示された。

2.1 有害事象の解析

DRFの有害事象の解析は、第I相臨床試験及び第III相臨床試験3試験（A301試験、A302試験、及び272MS303試験）の結果に基づく。安全性解析対象集団には、いずれかの臨床試験で治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を含めた。第 III 相臨床試験 3 試験の試験デザイン、目的、及び試験期間が大きく異なっているため、併合解析を行わなかった。A301 試験及び A302 試験では医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）version 20.1、272MS303 試験では MedDRA version 27.0 を用いて有害事象をコードした。

DMF の有害事象の解析は、MS を対象としたプラセボ対照試験の併合解析（Pool A）、プラセボ対照試験と非対照試験の併合解析（Pool B）、及び 109MS305 試験の結果に基づく。すべての有害事象の解析は、治験薬投与開始後に発現した有害事象（以下、有害事象と表記）に基づいて実施した。有害事象は、治験薬の投与開始日以降に発現した事象、又は投与開始前から認められていたが投与開始後に悪化した事象と定義した。すべての併合解析及び 109MS305 試験の解析では MedDRA version 13.1 を用いて有害事象をコード化した。

2.2 有害事象

2.2.1 DRF の第 I 相臨床試験

第 I 相臨床試験の安全性解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。

第I相臨床試験で、有害事象が被験者の 31.0%～94.4%に発現し、治験薬と関連ありと評価された有害事象が被験者の 26.2%～94.4%に発現した。重度及び重篤な有害事象は発現しなかった（表 9）。

表 9　　DRF 投与例に発現した有害事象の概要：第 I 相臨床試験

Category	001 SD, Parts 1 & 2 N = 36 n (%)	001 SD, Part 1 N = 18 n (%)	A102 Fed, Part A N = 16 n (%)	A102 Fasted, Part A N = 16 n (%)	A102 MAD[a] N = 45 n (%)	A103 BA, Fasted N = 35 n (%)	A104 BA, Fed N = 42 n (%)	A105 MB N = 10 n (%)	A106 ALC N = 31 n (%)	A107 DDI N = 23 n (%)	A108 Renal N = 32 n (%)	A109 LF/ Cal N = 48 n (%)	A109 MF/ Cal N = 48 n (%)	A110 TQT N = 31 n (%)	272HV 113 BE N = 30 n (%)
Dose (mg)	≤ 420	≥ 630	420	420	MAD	462	462	462	462	462	462	462	462	462, 924	462
Any TEAE	19 (52.8)	17 (94.4)	9 (56.3)	10 (62.5)	29 (64.4)	16 (45.7)	13 (31.0)	8 (80.0)	29 (93.5)	14 (60.9)	18 (56.3)	16 (33.3)	20 (41.7)	14 (45.2)	22 (73.3)
Severe TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Related TEAE	18 (50.0)	17 (94.4)	8 (50.0)	9 (56.3)	26 (57.8)	15 (42.9)	11 (26.2)	6 (60.0)	24 (77.4)	14 (60.9)	13 (40.6)	16 (33.3)	20 (41.7)	14 (45.2)	22 (73.3)
TEAE leading to discontinuation	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (3.2)	0
Any SAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Related SAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] 210 mg, 420 mg, or 630 mg

Sources: 001 試験 CSR、Table 14.3.1.1A, Table 14.3.1.1B, Listing 16.2.7.3A, and Listing 16.2.7.3B; A102 試験 CSR、Table 14.3.1.1A, Table 14.3.1.1B, Listing 16.2.7.3A, and Listing 16.2.7.3B; A103 試験 CSR、Table 14.3.1.1 and Listing 16.2.7.3; A104 試験 CSR、Table 14.3.1.1 and Listing 16.2.7.3; A105 試験 CSR、Table 14.3.1.1; A106 試験 CSR、Table 14.3.1.1; A107試験 CSR、Table 14.3.1.1; A108試験 CSR、Table 14.3.1.1; A109試験 CSR、Table 14.3.1.1; A110試験 CSR、Table 14.3.1.1; 272HV113試験 CSR、Table 8, Appendix 16.2.5 Table 1

2.2.1.1 健康被験者

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。DRF と関連ありと評価された有害事象で、多くみられた事象は潮紅及び消化管症状関連事象であり、これらの有害事象の発現率は用量依存的であった。

第 I 相臨床試験の安全性に関する知見は以下に示すデータに基づいた。

- 001 試験 CSR：Section 12.1.2.4、Section 12.2.2.4、Section 12.3.2.4、Table 14.3.1.2A、Table 14.3.1.2B
- A102 試験 CSR：Section 12.1.2.2.1、Section 12.2.2.2.1、Table 14.3.1.2A、Table 14.3.1.2B
- A103 試験 CSR：Section 12.2.3、Table 14.3.1.2
- A104 試験 CSR：Section 12.2.3、Table 14.3.1.2
- A105 試験 CSR：Section 12.2.2.1、Table 14.3.1.2
- A106 試験 CSR：Section 12.2.3.1、Table 14.3.1.2、Listing 16.2.7
- A107 試験 CSR：Section 12.2.2.1、Table 14.3.1.2
- A108 試験 CSR：Table 14.3.1.2
- A109 試験 CSR：Section 12.2.2.1、Table 14.3.1.2
- A110 試験 CSR：Section 12.2.3.1、Table 14.3.1.2
- 272HV113 試験 CSR：Section 12.1.1、Table 9

A102 試験では、パート A の 16 例のうち、DRF を食後投与時に 9 例（56.3%）、空腹時投与時に 10 例（62.5%）に有害事象が発現した。有害事象はすべて軽度であった。最もよくみられた有害事象は潮紅（食後投与時 37.5%、空腹時投与時 50.0%）であり、その他の有害事象はいずれも 1 例に発現した。胃腸障害の器官別大分類（SOC）に該当する有害事象の発現例数は、食後投与時と空腹時投与時で同じ（各 2 例［12.5%］）であった。

A104 試験では、42 例のうち、DRF を高脂肪高カロリー食の食後投与時に 13 例（31.0%）に有害事象が発現したが、発現率は DMF を高脂肪高カロリー食の食後投与時（14 例［33.3%］）と同程度であり、胃腸障害（SOC）に該当する有害事象は報告されなかった。

A109 試験では、48 例のうち、DRF を低脂肪低カロリー食の食後投与時に 16 例（33.3%）、中脂肪中カロリー食の食後投与時に 20 例（41.7%）に有害事象が発現した。一方、DMF では、空腹時投与時に 27 例（56.3%）、高脂肪高カロリー食の食後投与時に 13 例（27.1%）に有害事象が発現した。いずれの事象も軽度であり、DMF を空腹時投与時に試験中止に至った有害事象（丘疹性皮疹）が 1 例に 1 件認められたが、非重篤であった。

いずれの臨床試験でも、空腹時投与時及び食後投与時の DRF の忍容性が確認された。

2.2.1.2 腎機能障害被験者

A108 試験で最も多くみられた有害事象は潮紅（34.4%）であり、健康被験者の 50.0%、軽度腎機能障害被験者の 37.5%、重度腎機能障害被験者の 50.0%で発現した（A108 試験 CSR、Section 12.2.3.1）。中等度腎機能障害被験者では、潮紅は認められなかった。

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（各 25%）、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（A108 試験 CSR、Table 14.3.1.2）。健康被験者の 3 例（37.5%）で消化管症状関連事象が認められた。

2.2.2 DRF の第 III 相臨床試験

2.2.2.1 有害事象の概要

有害事象は、A301 試験で全体集団の 88.7%、A302 試験で全体集団の 81.0%（表 10）、272MS303 試験で全体集団の 97.1%に発現した（表 11）。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は、A301 試験で全体集団の 62.0%、A302 試験で全体集団の 68.7%、272MS303 試験で全体集団の 70.6%に発現した。

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（表 12、A301 試験 CSR、Table 26）。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%）であった（表 13、A302 試験 CSR、Table 32）。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（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 2）。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。

A301 試験で 4 例（新規被験者で 3 例、移行被験者［A302 試験の DRF 群］で 1 例）が死亡し、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。A302 試験及び 272MS303 試験では、死亡は認められなかった。

A301 試験で重篤な有害事象は全体集団の 11.6%に発現し、最も多くみられた重篤な有害事象は、多発性硬化症再発（5.8%）であった。10 例（0.9%）に発現した重篤な有害事象が治験薬と関連ありと評価された。A302 試験で重篤な有害事象は全体集団の 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%）。治験薬と関連ありと評価された重篤な有害事象は認められなかった。272MS303 試験で重篤な有害事象は全体集団の 11.8%（12/102 例）に発現した。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。日本人コホートでは、被験者の 11.5%（6/52 例）に重篤な有害事象が発現し、すべて DRF と関連なしと評価された。

A301 試験で 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。7 例（0.7%）が消化管

症状関連事象のため投与を中止した。A302 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 3.8%であり、DMF 群（6.0%）と比較して DRF 群（1.6%）で低かった。これらの有害事象のうち、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（重篤又は治験薬の投与中止に至った消化管症状関連事象）のために投与を中止した。さらに、投与期間終了後に DMF 群の 1 例で投与中止に至った消化管症状関連事象が発現した（2.5.2.2 項）。272MS303 試験で 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）発現した。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。

MS 被験者に DRF 462 mg を BID、最長 96 週間（新規被験者では、最初の 1 週間 231 mg を BID 投与、A301 試験）、5 週間（A302 試験）、及び 48 週間（最初の 1 週間 231 mg を BID 投与、272MS303 試験）投与したときの忍容性は良好であった。

表 10　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

	Study A301	Study A302		
Category	N = 1057 n (%)	DRF N = 253 n (%)	DMF N = 251 n (%)	Overall N = 504
Any TEAE	938 (88.7)	198 (78.3)	210 (83.7)	408 (81.0)
Severe TEAE	100 (9.5)	5 (2.0)	14 (5.6)	19 (3.8)
Related TEAE	655 (62.0)	165 (65.2)	181 (72.1)	346 (68.7)
TEAE Leading to Treatment Discontinuation	85 (8.0)	4 (1.6)	15 (6.0)[a]	19 (3.8)
Any SAE	123 (11.6)	4 (1.6)	3 (1.2)	7 (1.4)
Related SAE	10 (0.9)	0	0	0
Death	4 (0.4)	0	0	0

[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 11　　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

治験薬の投与中止後に発現した有害事象は A301 試験の被験者の 11.6%で発現し、そのほとんどが軽度又は中等度であった（A301 試験 CSR、Table 71）。治験薬の投与中止後に発現した重篤な有害事象の発現率は 0.7%と低かった（A301 試験 CSR、Table 99）。A302 試験及び 272MS303 試験では治験薬の投与中止後に発現した有害事象を収集しなかった。

2.2.2.2　　有害事象の発現率

2.2.2.2.1　　A301 試験

有害事象が被験者の 88.7%で発現した。発現率が 10%超の有害事象は、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（表 12）。重篤な有害事象が被験者の 11.6%で発現し、重篤な多発性硬化症再発が被験者の 5.8%で発現した。DRF と関連ありと評価された重篤な有害事象が 10 例に発現した（2.4.2.1 項）。

表 12　　5%以上の被験者で発現した有害事象（SOC 及び PT 別）：A301 試験、安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	(N = 1057) n (%)
Any TEAE	938 (88.7)
血液およびリンパ系障害	164 (15.5)
リンパ球減少症	124 (11.7)
胃腸障害	337 (31.9)
下痢	109 (10.3)
悪心	72 (6.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	222 (21.0)
疲労	87 (8.2)
感染症および寄生虫症	514 (48.6)
上気道感染	153 (14.5)
上咽頭炎	137 (13.0)
尿路感染	104 (9.8)
副鼻腔炎	65 (6.1)
臨床検査	262 (24.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	59 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	291 (27.5)
関節痛	70 (6.6)
背部痛	59 (5.6)
四肢痛	53 (5.0)
神経系障害	462 (43.7)
多発性硬化症再発	206 (19.5)
頭痛	96 (9.1)
浮動性めまい	57 (5.4)
皮膚および皮下組織障害	245 (23.2)
そう痒症	70 (6.6)
血管障害	333 (31.5)
潮紅	288 (27.2)

Source: A301 試験 CSR、Table 26

AESI については 2.7 項及び A301 試験 CSR、Section 12.2.4 に記載した。

2.2.2.2.2　　A302 試験

投与期間中にいずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現した有害事象を表 13 に示す。有害事象の発現率は投与群間で同程度であった（DRF 群 78.3%、DMF 群 83.7%）。胃腸障害（SOC）の有害事象は全体集団の 41.9%に認められ、発現率は DMF 群（49.0%）と比較して DRF 群（34.8%）で低かった。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。

表 13　　投与期間中にいずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現した有害事象（SOC 及び PT 別）：A302 試験、安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	DRF N = 253 n (%)	DMF N = 251 n (%)	Total Participants N = 504 n (%)
Any AE	198 (78.3)	210 (83.7)	408 (81.0)
胃腸障害	88 (34.8)	123 (49.0)	211 (41.9)
下痢	39 (15.4)	56 (22.3)	95 (18.8)
悪心	37 (14.6)	52 (20.7)	89 (17.7)
上腹部痛	17 (6.7)	39 (15.5)	56 (11.1)
腹痛	16 (6.3)	24 (9.6)	40 (7.9)
下腹部痛	15 (5.9)	17 (6.8)	32 (6.3)
嘔吐	9 (3.6)	22 (8.8)	31 (6.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (6.3)	30 (12.0)	46 (9.1)
疲労	6 (2.4)	13 (5.2)	19 (3.8)
感染症および寄生虫症	43 (17.0)	35 (13.9)	78 (15.5)
上咽頭炎	15 (5.9)	11 (4.4)	26 (5.2)
臨床検査	27 (10.7)	24 (9.6)	51 (10.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (5.5)	9 (3.6)	23 (4.6)
神経系障害	37 (14.6)	34 (13.5)	71 (14.1)
頭痛	10 (4.0)	14 (5.6)	24 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	49 (19.4)	58 (23.1)	107 (21.2)
紅斑	20 (7.9)	21 (8.4)	41 (8.1)
そう痒症	18 (7.1)	18 (7.2)	36 (7.1)
血管障害	88 (34.8)	107 (42.6)	195 (38.7)
潮紅	83 (32.8)	102 (40.6)	185 (36.7)

Note: If a participant experienced more than 1 AE in a category, the participant was counted only once in that category. Only categories (defined by PT) with ≥ 5% AEs in any group are displayed along with their corresponding SOC categories.
Note: Under a SOC category, there may be some PT subcategories that did not meet the frequency criteria and, consequently, are not displayed. Therefore, the sum of AEs within the displayed PT subcategories may be less than the AEs indicated within the corresponding SOC category.
Source: A302 試験 CSR、Table 14.3.1.3ab

パート A 及び B で、投与群間で発現率に 2%以上の差が認められた有害事象の発現率は、DMF 群と比較して DRF 群で低かった（表 14）。

表 14　　投与群間で発現率に 2%以上の差が認められた有害事象（SOC 及び PT 別）：A302 試験パート A 及び B、安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	DRF (N = 253) n (%)	DMF (N = 251) n (%)
胃腸障害		
下痢	39 (15.4)	56 (22.3)
悪心	37 (14.6)	52 (20.7)
上腹部痛	17 (6.7)	39 (15.5)
腹痛	16 (6.3)	24 (9.6)
嘔吐	9 (3.6)	22 (8.8)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	6 (2.4)	13 (5.2)
皮膚および皮下組織障害		
全身紅斑	4 (1.6)	9 (3.6)
血管障害		
潮紅	83 (32.8)	102 (40.6)

Source: A302 試験 CSR、Table 14.3.1.3.1ab

2.2.2.2.3　　272MS303 試験

全体集団

有害事象が 102 例中 99 例（97.1%）に発現した。多く発現した有害事象（発現率 10%超）は、潮紅（26 例、25.5%）、上気道感染（24 例、23.5%）、下痢（23 例、22.5%）、COVID-19（14 例、13.7%）、上咽頭炎（13 例、12.7%）、多発性硬化症再発及び発熱（各 12 例［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 11 例［10.8%］）であった（表 15、272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 2）。

日本人被験者

有害事象が全 52 例（100%）に発現した。多く発現した有害事象（発現率 10%超）は、下痢（19 例、36.5%）、潮紅（17 例、32.7%）、上咽頭炎（11 例、21.2%）、COVID-19（9 例、17.3%）、多発性硬化症再発及び発熱（各 8 例［15.4%］）、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 6 例［11.5%］）であった（表 15、272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 2）。

表 15　日本人被験者の 5%以上に認められた有害事象（PT 別）：272MS303 試験、安全性解析対象集団

Preferred Term	Japanese (N=52) n (%)	Chinese (N=50) n (%)	All Participants (N=102) n (%)
Number of participants with any adverse event	49 (94.2)	35 (70.0)	84 (82.4)
潮紅	17 (32.7)	9 (18.0)	26 (25.5)
下痢	19 (36.5)	4 (8.0)	23 (22.5)
ＣＯＶＩＤ－１９	9 (17.3)	5 (10.0)	14 (13.7)
上咽頭炎	11 (21.2)	2 (4.0)	13 (12.7)
多発性硬化症再発	8 (15.4)	4 (8.0)	12 (11.8)
発熱	8 (15.4)	4 (8.0)	12 (11.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (11.5)	5 (10.0)	11 (10.8)
頭痛	6 (11.5)	5 (10.0)	11 (10.8)
リンパ球数減少	3 (5.8)	8 (16.0)	11 (10.8)
そう痒症	3 (5.8)	7 (14.0)	10 (9.8)
腹部不快感	4 (7.7)	5 (10.0)	9 (8.8)
口腔咽頭痛	5 (9.6)	4 (8.0)	9 (8.8)
上腹部痛	6 (11.5)	2 (4.0)	8 (7.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.8)	5 (10.0)	8 (7.8)
ほてり	4 (7.7)	4 (8.0)	8 (7.8)
悪心	5 (9.6)	3 (6.0)	8 (7.8)
腹痛	4 (7.7)	2 (4.0)	6 (5.9)
紅斑	3 (5.8)	3 (6.0)	6 (5.9)
免疫反応	6 (11.5)	0	6 (5.9)
便秘	4 (7.7)	1 (2.0)	5 (4.9)
関節痛	3 (5.8)	1 (2.0)	4 (3.9)
軟便	4 (7.7)	0	4 (3.9)
肝機能異常	3 (5.8)	1 (2.0)	4 (3.9)
鼻漏	3 (5.8)	1 (2.0)	4 (3.9)
好酸球数増加	3 (5.8)	0	3 (2.9)
好酸球増加症	3 (5.8)	0	3 (2.9)
倦怠感	3 (5.8)	0	3 (2.9)

NOTE 1: A participant was counted only once within each preferred term. (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: Preferred term is presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: 272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2, Output 7

2.2.2.3　重症度別の有害事象

2.2.2.3.1　A301 試験

大部分の有害事象は軽度（28.9%、306/1057 例）又は中等度（50.3%、532/1057 例）であった。5 例以上の被験者で発現した重度の有害事象は、多発性硬化症再発（8 例、0.8%）、背部痛及び潮紅（各 6 例、0.6%）、並びに疲労（5 例、0.5%）であった（A301 試験 CSR、Table 92）。

2.2.2.3.2　A302 試験

大部分の有害事象は軽度（48.8%、246/504 例）又は中等度（28.4%、143/504 例）であった。重度の有害事象の発現率は、両投与群共に低く、DRF 群で 2.0%（5/253 例）、DMF 群で 5.6%

（14/251 例）であった（A302 試験 CSR、Table 14.3.1.4ab）。

各投与群で認められた重度の有害事象を以下に示す。

- DRF 群：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 件、心房細動、下腹部痛、腹痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、悪心、及び嘔吐が各 1 件
- DMF 群：潮紅 4 件、腹痛 3 件、下痢 2 件、上腹部痛、胆嚢炎、疲労、頭痛、嘔吐、及び全身紅斑が各 1 件

DMF 群で認められた重度の有害事象 3 件（腹痛 2 件、上腹部痛 1 件）は投与中止に至った（A302 試験 CSR、Section 12.2.3.2 及び Listing 16.2.7.3ab）。

2.2.2.3.3 272MS303 試験

全体集団

全体として、大部分の有害事象は軽度（51 例、50.0%）又は中等度（39 例、38.2%）であり、9 例（8.8%）に重度の有害事象が発現した（表 11）。

重度の有害事象は多発性硬化症再発（2 例、2.0%）を除き、すべて各 1 例に発現した（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 13）。重度の鉄欠乏性貧血は治験責任医師により治験薬と関連ありと評価され、治験薬の投与中断に至った。それ以外の重度の有害事象はいずれも治験薬と関連なしと評価された（272MS303 試験 CSR、Appendix 16.2.7 Table 7）。

日本人被験者

大部分の有害事象は軽度（34 例、65.4%）又は中等度（15 例、28.8%）であり、3 例（5.8%）に重度の有害事象が発現した（表 11）。重度の有害事象は 3 例に計 6 件認められた（1 例に重度の転倒 1 件及び上腕骨骨折 2 件、1 例に重度の多発性硬化症再発 1 件及びブドウ球菌性菌血症 1 件、1 例に重度の足変形 1 件）（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 10 及び Appendix 16.2.7 Table 7）。

2.2.2.4 治験薬と関連ありと評価された有害事象

2.2.2.4.1 A301 試験

被験者の 62.0%（655/1057 例）で DRF と関連ありと評価された有害事象が発現した。最も多くみられた治験薬と関連ありと評価された有害事象（全体集団の 5%以上）は潮紅（26.9%、284/1057 例）であり、次いでリンパ球減少症（11.2%、118 例）、下痢（7.5%、79 例）、及びそう痒症（5.0%、53 例）であった（A301 試験 CSR、Table 29）。

2.2.2.4.2 A302 試験

治験薬と関連ありと評価された有害事象は全体で 68.7%の被験者に認められ、発現率はいずれの投与群でも同程度であった（DRF 群 65.2%、DMF 群 72.1%）（表 16）。

全体集団の 10%以上に発現した治験薬と関連ありと評価された有害事象は、潮紅、下痢、悪心、及び上腹部痛であり、いずれも DMF 群と比較して DRF 群で発現率が低かった。

表 16　投与期間中にいずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと評価された有害事象（SOC 及び PT 別）：A302 試験パート A 及び B、安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Treatment Groups		All Participants (N = 504) n (%)
	DRF (N = 253) n (%)	DMF (N = 251) n (%)	
Any treatment-related AE	165 (65.2)	181 (72.1)	346 (68.7)
胃腸障害	81 (32.0)	107 (42.6)	188 (37.3)
下痢	35 (13.8)	47 (18.7)	82 (16.3)
悪心	34 (13.4)	45 (17.9)	79 (15.7)
上腹部痛	16 (6.3)	35 (13.9)	51 (10.1)
腹痛	14 (5.5)	24 (9.6)	38 (7.5)
下腹部痛	15 (5.9)	17 (6.8)	32 (6.3)
嘔吐	8 (3.2)	19 (7.6)	27 (5.4)
臨床検査	20 (7.9)	14 (5.6)	34 (6.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (5.5)	9 (3.6)	23 (4.6)
皮膚および皮下組織障害	45 (17.8)	53 (21.1)	98 (19.4)
紅斑	20 (7.9)	20 (8.0)	40 (7.9)
そう痒症	17 (6.7)	18 (7.2)	35 (6.9)
血管障害	87 (34.4)	104 (41.4)	191 (37.9)
潮紅	83 (32.8)	101 (40.2)	184 (36.5)

Note: If a participant experienced more than 1 AE in a category, the participant was counted only once in that category.
Note: Related = definitely related, probably related, or possibly related.
Source: A302 試験 CSR、Table 14.3.1.6ab

2.2.2.4.3　272MS303 試験

全体集団

治験薬と関連ありと評価された有害事象が 72 例（70.6%）に発現した。多くみられた治験薬と関連ありと評価された有害事象（全体集団の 5%以上）は、潮紅（25 例、24.5%）、下痢（19 例、18.6%）、リンパ球数減少（10 例、9.8%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 8 例［7.8%］）、ほてり、腹部不快感、そう痒症、及び発疹（各 7 例［6.9%］）、白血球数減少、上腹部痛、悪心、及び上気道感染（各 6 例［5.9%］）であった（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 14）。

日本人被験者

治験薬と関連ありと評価された有害事象が日本人被験者 52 例中 37 例（71.2%）に発現した。多くみられた治験薬と関連ありと評価された有害事象（被験者の 5%以上）は、下痢（17 例、32.7%）、潮紅（16 例、30.8%）、腹部不快感、悪心、腹痛、上腹部痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及び頭痛（各 4 例［7.7%］）、ほてり、リンパ球数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、上気道感染、好酸球増加症、及び倦怠感（各 3 例［5.8%］）であった

（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 14）。日本人被験者 2 例に発現した 2 件の治験薬と関連ありと評価された有害事象（肝機能異常及び浮動性めまいが各 1 例）は、治験薬の投与中止及び試験中止に至った（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 18 及び Output 19）。

2.2.2.5 消化管症状関連事象

2.2.2.5.1 A301 試験

全体集団の 31.9%（337/1057 例）に胃腸障害（SOC）の有害事象が発現した。多くみられた基本語（PT）別の消化管症状関連事象（いずれかのサブセットで 5%以上）は下痢、悪心、便秘、及び上腹部痛であった。重篤な胃腸障害（SOC）の有害事象は、1057 例中 10 例（1%未満）に発現し、内訳は腹痛 3 例、胃炎及び鼠径ヘルニアが各 2 例、慢性胃炎、虚血性大腸炎、好酸球性食道炎、機械的イレウス、消化性潰瘍、及び嘔吐が各 1 例であった。胃腸障害（SOC）の有害事象の多くは軽度（205/337 例）又は中等度（113/337 例）であった。重度の事象は 19 例に発現し、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。投与中止に至った事象は 1057 例中 7 例（1%未満）に発現し、内訳は下痢 3 例、並びに肛門失禁、消化不良、過敏性腸症候群、及び消化性潰瘍が各 1 例であった。減量又は投与中断に至った事象は 19 例に発現し、内訳は下痢 5 例、悪心 3 例、及びその他の消化管症状関連事象が各 2 例以下であった。

全体集団の 10.3%（109/1057 例）に下痢が発現し、その大部分は軽度（67/109 例）又は中等度（38/109 例）であり、重度の下痢は 4 例に認められた。また、ほとんどの下痢（105/109 例）が回復した（A301 試験 CSR、Table 107）。重篤な下痢は報告されなかった。新規被験者及び移行被験者共に、下痢の発現率は投与開始後 1 ヵ月間が最も高く、概して経時的に低下した。移行被験者では、投与開始後 1 ヵ月以降の下痢の発現率は低値又は 0%に変動しながら推移した。下痢の発現率は新規被験者でより高く、投与開始後 1 ヵ月間に多く発現した。下痢の持続期間は、A302 試験の DRF 群の移行被験者（3.5 日）及び A302 試験の DMF 群の移行被験者（4.5 日）と比較して新規被験者（8.5 日）で長かった（A301 試験 CSR、Table 107）。

2.2.2.5.2 A302 試験

全体集団の 41.9%（211/504 例）に胃腸障害（SOC）の有害事象が認められ、DRF 群（34.8%、88/253 例）の発現率は DMF 群（49.0%、123/251 例）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、及び嘔吐であった。下痢、悪心、上腹部痛、腹痛、及び嘔吐の発現率は、DMF 群と比較して DRF 群で低く、下腹部痛の発現率は両投与群で同程度であった（表 13）。重篤な胃腸障害（SOC）の有害事象は認められなかった。胃腸障害（SOC）の有害事象の多くは軽度（142/211 例）又は中等度（60/211 例）であり、重度の事象は 9 例に認められた。胃腸障害（SOC）の有害事象を発現した両投与群の 211 例中 170 例が試験終了時までに回復した。投与中止に至った事象は 14 例（2.8%）に発現し、内訳は上腹部痛（1.0%）、下痢（0.8%）、腹痛及び嘔吐（各 0.6%）、並びに腹部膨満、消化器痛、及び悪心（各 0.2%）であった。

全体集団の 18.8%（95/504 例）に下痢が発現した。重篤な下痢は報告されなかった。下痢の多くは軽度（68/95 例）又は中等度（25/95 例）で、重度の下痢は 2 例に認められた。下痢を発現した 95 例中 84 例は回復した。大部分の下痢（89/95 例）は併用薬による治療を必要としなかった（A302 試験 CSR、Listing 16.2.4.5ab）。投与期間中の下痢の発現までの期間（中央値）は、投与群間で同程度であった（DRF 群 14.0 日間、DMF 群 13.5 日間）（A302 試験 CSR、Table 14.3.2.3.3ab）。下痢の持続期間（中央値）は投与群間で同程度であった（DRF 群 2.0 日、DMF 群 3.3 日）（A302 試験 CSR、Table 14.3.2.3.2ab）。

2.2.2.5.3 272MS303 試験

全体集団の 51 例（50.0%）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（23 例、22.5%）、腹部不快感（9 例、8.8%）、上腹部痛及び悪心（各 8 例［7.8%］）、並びに腹痛（6 例、5.9%）であった。重篤な胃腸障害（SOC）の有害事象は認められなかった。消化管症状関連事象はすべて軽度（45/51 例）又は中等度（6/51 例）であり、重度の事象は認められなかった。また、多くの消化管症状関連事象は治験薬の投与変更に至らず、投与中止に至った事象は認められなかった。減量又は投与中断に至った消化管症状関連事象が 5 例に発現し、内訳は下痢（4 例）、腹痛及び悪心（各 2 例）、並びに腹部不快感及び上腹部痛（各 1 例）であった。

最も多く認められた消化管症状関連事象は下痢であった（23 例、22.5%）。下痢はすべて軽度（21/23 例）又は中等度（2/23 例）で、重度の下痢は認められなかった。下痢を発現した 23 例中 21 例は回復した（272MS303 試験 CSR、Listing 16.2.7 Table 7）。大部分の下痢（36 件中 26 件、72.2%）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）。下痢は投与開始後 4 週間に最も多く発現した（19 例）（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 9）。

日本人被験者の 32 例（61.5%）に胃腸障害（SOC）の有害事象が認められた。多くみられた消化管症状関連事象（被験者の 5%以上）は、下痢（19 例、36.5%）、上腹部痛（6 例、11.5%）、悪心（5 例、9.6%）、並びに腹部不快感、腹痛、便秘、及び軟便（各 4 例［7.7%］）であった。消化管症状関連事象はすべて軽度（29/32 例）又は中等度（3/32 例）であり、重度の事象は認められなかった。上部消化管の忍容性に関連する有害事象では、嘔吐（1 例、1.9%）、悪心（5 例、9.6%）、及び上腹部痛（6 例、11.5%）が認められた。下部消化管の忍容性に関連する有害事象では、下痢（19 例、36.5%）及び便秘（4 例、7.7%）が認められた。

272MS303 試験の日本人被験者で最も多く認められた消化管症状関連事象は下痢であり（19 例、36.5%）、19 例中 18 例が回復した（272MS303 試験 CSR、Listing 16.2.7 Table 7）。大部分の下痢（30 件中 21 件、70%）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）。大部分の下痢（16 例）は投与開始後 4 週間に発現した（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 9）。下痢の持続期間の中央値は 1.64 週間であった（Appendix 4 Output 10）。

2.2.3 DMF の臨床試験

2.2.3.1 有害事象の概要

長期継続投与試験である 109MS303 試験のデータ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のカットオフ日まで）を、Pool B のデータに含めた。109MS305 試験の結果は併合解析に含めなかったことから、別々に示す。投与期間 8 年以上の 109MS303 試験の安全性の結果を 2.9 項に示す。また、109MS303 試験及び 109MS305 試験の CSR を添付した。

2.2.3.1.1 併合解析結果（Pool A）

プラセボ対照試験の併合解析結果（Pool A）では、すべての有害事象の発現率（プラセボ群 92%、DMF BID 群 95%、DMF TID 群 93%、GA 群 87%、以下同順）、重度と評価された有害事象の発現率（14%、15%、14%、13%）、及び重篤な有害事象の発現率（21%、18%、15%、17%）に明らかな群間差は認められなかった（表 17、Appendix 2 Table 19）。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（11%、14%、14%、10%）、及び試験中止に至った有害事象の発現率（4%、8%、8%、3%）は、いずれもプラセボ群と比較して DMF 両群でわずかに高かった。有害事象は、治験薬との因果関係別に「関連なし」、「おそらく関連なし」、「関連があるかもしれない」、「関連あり」又は「不明」に分類した。治験薬と関連ありと評価された有害事象の発現率（「関連あるかもしれない」又は「関連あり」と評価された有害事象）はプラセボ群と比較して DMF 両群で高かった（44%、70%、71%、44%）。

2.2.3.1.2 併合解析結果（Pool B）

DMF が投与されたすべての被験者（プラセボ対照試験と非対照試験の併合解析：Pool B）での結果は、DMF BID 群及び DMF TID 群で同様であった。DMF BID 群及び DMF TID 群の有害事象（それぞれ 91%及び 90%）、重度の有害事象（それぞれ 15%及び 13%）、治験薬と関連ありと評価された有害事象（それぞれ 68%及び 69%）、治験薬の投与中止に至った有害事象（それぞれ 14%及び 16%）、及び試験中止に至った有害事象（それぞれ 10%及び 12%）の発現率は、対応する Pool A の両投与群の発現率と同程度であった（Appendix 2 Table 20）。

2.2.3.1.3 109MS305 試験

パート 1 では、すべての有害事象の発現率（プラセボ群 77%、DMF 群 86%、以下同順）、重度と評価された有害事象の発現率（2%、5%）、及び重篤な有害事象の発現率（14%、14%）に明らかな群間差は認められなかった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 40）。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（2%、1%未満）及び試験中止に至った有害事象の発現率（2%、1%未満）は、いずれもプラセボ群と比較して DMF 群でわずかに低かった。有害事象の治験薬との因果関係を「関連なし」、「おそらく関連なし」、「関連あるかもしれない」、又は「関連あり」のいずれかに分類した。治験薬と関連あり（「関連あるかもしれない」及び「関連あり」）と評価された有害事象の発現率は、プラセボ群（27%）と比較して DMF 群（56%）で高かった。日本人被験者でも、有害事象の傾向は全体集団と同様であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table

186）。

パート 2 では、すべての有害事象の発現率はプラセボ/DMF 群で 92%、DMF/DMF 群で 93%であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 32）。重度と評価された有害事象の発現率は、プラセボ/DMF 群で 14%、DMF/DMF 群で 6%であった。治験薬と関連ありと評価された有害事象の発現率は、DMF/DMF 群（40%）と比較してプラセボ/DMF 群（65%）で高かった。重篤な有害事象の発現率はプラセボ/DMF 群で 26%、DMF/DMF 群で 27%であった。治験薬の投与中止及び試験中止に至った有害事象の発現率はいずれも、プラセボ/DMF 群で 8%、DMF/DMF 群で 2%であった。日本人被験者でも、有害事象の傾向は全体集団と同様であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 170）。

表 17　　有害事象の概要：プラセボ対照試験の併合データ（Pool A）

High-level summary analysis of adverse events: Controlled MS studies (Pool A)

	Placebo	DMF Lower Doses	DMF 240 mg BID	Total 240 mg TID	DMF	GA
Number of subjects in safety population	836 (100)	128 (100)	769 (100)	823 (100)	1720 (100)	351 (100)
Number of subjects with an event	769 (92)	114 (89)	733 (95)	767 (93)	1614 (94)	304 (87)
Number of subjects with a severe event	121 (14)	9 (7)	115 (15)	119 (14)	243 (14)	45 (13)
Number of subjects with a possibly or related event	370 (44)	86 (67)	536 (70)	585 (71)	1207 (70)	153 (44)
Number of subjects with a serious event	173 (21)	11 (9)	135 (18)	126 (15)	272 (16)	60 (17)
Number of subjects discontinuing treatment due to an adverse event	94 (11)	12 (9)	109 (14)	117 (14)	238 (14)	35 (10)
Number of subjects withdrawing from study due to an adverse event	32 (4)	5 (4)	61 (8)	68 (8)	134 (8)	11 (3)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Data from Studies 109MS301 and 109MS302 after subjects switched to alternative MS treatment are excluded.

SOURCE: BG12MS/ISS/CSR/T-AE-SUM-HIGHLEVEL-A.SAS　　DATE: [redacted]20[redacted]

2.2.3.2 有害事象の発現率

2.2.3.2.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B）

Pool A でプラセボ群と DMF 群の有害事象のプロファイルに違いが認められた。発現率がプラセボ群と比較して DMF 群で 10%以上高かった SOC 別の有害事象は、血管障害（プラセボ群 11%、DMF BID 群 42%、DMF TID 群 37%、以下同順）、胃腸障害（36%、48%、52%）、皮膚および皮下組織障害（20%、32%、32%）であった。一方、神経系障害（64%、54%、51%）の発現率はプラセボ群で高かった（Appendix 2 Table 21）。

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（DMF BID 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、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、並びにミクロアルブミン尿であった（Appendix 2 Table 192、Appendix 2 Table 22、Appendix 2 Table 23、Appendix 2 Table 24）。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現率は DMF BID群で 5%未満であったが、プラセボ群と比較して 2%以上高かった。いずれの有害事象についても、DMF BID 群と DMF TID 群で発現率に大きな差は認められなかった。潮紅の発現率は DMF TID 群（29%）と比較して DMF BID 群（34%）でわずかに高かったが、これは主に DMF BID 群で軽度と評価された有害事象の発現が多かったことに起因する（Appendix 2 Table 25）。また、DMF TID 群では DMF BID 群と比較して、下痢（DMF BID 群 14%、DMF TID 群 17%、以下同順）、悪心（12%、14%）、及び胃腸障害（PT）（2%、4%）などの消化管症状関連事象の発現率が高かった。これは主に、DMF TID 群で中等度と評価された有害事象の発現が多かったことに起因する。重度と評価された有害事象の発現率は、DMF BID 群と DMF TID 群で同程度であった。

プラセボ群で最も多くみられた有害事象は多発性硬化症再発であり、プラセボ群での発現率（43%）は DMF BID 群（29%）、DMF TID 群（26%）、及び GA 群（34%）と比較して高かった（Appendix 2 Table 193、Appendix 2 Table 26）。

GA群で最も多くみられた有害事象（発現率5%以上）は尿路感染であり、プラセボ群と比較して 2%以上発現率が高かった（Appendix 2 Table 192）。GA 群では、注射部位反応（複数の PT にコード化されている）も多くみられた。GA 群で多くみられ、プラセボ群と比較して 2%以上高かったその他の有害事象は、蛋白尿、尿中アルブミン陽性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び筋骨格硬直であった。なお、注射部位反応及び筋骨格硬直以外の有害事象の発現率は、DMF 両群と GA 群で同程度であった。

Pool B の結果、DMF BID 群及び DMF TID 群で多くみられた有害事象の種類及び発現率は、Pool A の DMF BID 群及び DMF TID 群と類似していた（Appendix 2 Table 27、Appendix 2 Table 28、Appendix 2 Table 29、Appendix 2 Table 30、Appendix 2 Table 31）。

2.2.3.2.2 109MS305 試験

パート 1 でプラセボ群と DMF 群の有害事象のプロファイルに違いが認められた。発現率がプ

ラセボ群と比較して DMF 群で 10%以上高かった SOC 別の有害事象は、血管障害（プラセボ群 10%、DMF 群 27%、以下同順）及び胃腸障害（23%、35%）であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 196）。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、悪心）、皮膚および皮下組織障害（SOC）に該当する事象（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（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 42）。中等度及び重度の有害事象の発現率は投与群間で同程度であった。プラセボ群で最も発現率が高かった有害事象は多発性硬化症再発であり（31%）、DMF 群（23%）と比較して高かった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 41）。

日本人被験者の有害事象の発現状況は、全体集団とおおむね同様であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 198 及び Table 210）。

パート 2 での有害事象の発現率は、プラセボ/DMF 群で 92%、DMF/DMF 群で 93%であった。感染症および寄生虫症、神経系障害、皮膚および皮下組織障害、並びに臨床検査を含む大部分の SOC 別の有害事象の発現率は、プラセボ/DMF 群と DMF/DMF 群で同程度であった。SOC 別の有害事象の発現率がプラセボ/DMF 群と比較して DMF/DMF 群で 8%以上高かったのは、筋骨格系および結合組織障害並びに呼吸器、胸郭および縦隔障害であった。SOC 別の有害事象の発現率が DMF/DMF 群と比較してプラセボ/DMF 群で 8%以上高かったのは、胃腸障害、血管障害、並びに血液およびリンパ系障害であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 181 及び Table 189）。

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（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 36）。

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（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 36）。予測どおり、潮紅及び消化管症状関連事象を含む有害事象は、プラセボ/DMF 群でより多く認められたが、DMF 群からの移行被験者では、パート 1 開始後 3 ヵ月までにこれらの有害事象が発現していたことに起因すると考えられた。

日本人被験者の有害事象の発現状況は、全体集団とおおむね同様であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 183 及び Table 191）。

2.2.3.3 有害事象の推移

2.2.3.3.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B）

Pool A では、有害事象の発現率を 3 ヵ月ごとに解析した。SOC 及び PT 別の有害事象の発現率を評価した結果、プラセボ群及び実薬群共に、有害事象の発現率は一定又は経時的に低下した

（Appendix 2 Table 32）。

Pool A の DMF BID 群及び DMF TID 群では潮紅（ほてりを含む）及び潮紅関連事象の発現率は投与開始後 3 ヵ月までが最も高く（プラセボ群 6%、DMF BID 群 36%、DMF TID 群 35%、以下同順）、その後の 3 ヵ月間で大きく低下し（1%以下、7%、7%）、その後 Month 24 までにさらに低下した（1%未満～1%、2%～6%、2%～4%）（Appendix 2 Table 33）。同様の推移が、消化管症状関連事象（下痢、悪心、上腹部痛、腹痛、嘔吐、消化不良、胃腸炎、及び胃腸障害など）でも認められた。DMF 群での消化管症状関連事象の発現率は、投与開始後 3 ヵ月までが最も高く（18%、27%、30%）、その後の 3 ヵ月間で大きく低下し（6%、7%、8%）、その後 Month 24 までの期間一定で推移した（4%～6%、3%～7%、4%～7%）（Appendix 2 Table 34）。潮紅及び消化管症状関連事象の発現率の経時推移（1 ヵ月ごと）については、2.7.3 項でより詳細に考察する。

投与開始後早期に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を特定するために、Pool A での Month 1～3 と Month 4～6 の有害事象の発現率の推移を別々に解析した。DMF BID 群又は DMF TID 群で、投与開始後 3 ヵ月までの発現率がプラセボ群と比較して 2%以上高かった有害事象（全試験期間を対象に解析した場合は抽出されなかった有害事象）で新たに特定された事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（プラセボ群 1%未満、DMF BID 群 3%、DMF TID 群 4%、GA 群 1%）及び疲労（プラセボ群 3%、DMF BID 群 5%、DMF TID 群 5%、GA 群 3%）のみであった（Appendix 2 Table 35）。Month 4～6 の間では、頭痛が新たな有害事象（プラセボ群と比較して DMF 群で 2%以上高かった）として特定された（DMF TID 群のみ）（Appendix 2 Table 36）。

Pool A の 3 ヵ月ごとの解析と同様に、Pool B についても 6 ヵ月ごとに有害事象の発現率を解析した。その結果、Pool B の DMF BID 群及び DMF TID 群での有害事象の発現率は、Month 42 まで一定又は経時的に低下し、継続投与後の有害事象の推移に差は認められなかった（Appendix 2 Table 37、Appendix 2 Table 38、Appendix 2 Table 39）。

2.2.3.3.2 109MS305 試験

パート 1 で有害事象の発現率を 1 ヵ月ごとに解析した。その結果、プラセボ群及び DMF 群共に、SOC 及び PT 別の有害事象の発現率は一定又は経時的に低下した（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 232）。

潮紅の発現率は、投与開始後 1 ヵ月までが最も高く（プラセボ群 6%、DMF 群 14%、以下同順）、その後、2 ヵ月目に大きく低下し（1%未満、2%）、その後 Week 24 まで低いまま推移した（0%～1%未満、0%～4%）。同様の推移が、消化管忍容性に関連する可能性のある有害事象（下痢、悪心、上腹部痛など）でも認められた。DMF 群でのこれらの有害事象の発現率は、投与開始後 1 ヵ月までが最も高く（3%～4%、4%～9%）、2 ヵ月目に低下し（0%～1%未満、0%）、その後 Week 24 まで低いまま推移した（0%～2%、0%～2%）（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 260）。

パート 2 の投与開始後 3 ヵ月までの有害事象の発現率は、DMF/DMF 群（54%）と比較してプラセボ/DMF 群（74%）で高かった。以降、発現率の群間差は小さくなった（109MS305 試験パー

ト 2 CSR、Table 228）。

プラセボ/DMF 群での潮紅及びほてり、消化管症状関連事象（下痢、悪心、嘔吐、腹痛、上腹部痛、胃腸障害、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）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、及び上気道感染の発現率は、パート 2 の投与開始後 1 ヵ月までが最も高く（3%以上）、その後低下した。その後 1 ヵ月ごとの各事象の発現率は、おおむね一定であり、DMF/DMF 群と同程度であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 245）。潮紅及び消化管症状関連事象の発現率の推移については、2.7.3 項でより詳細に考察する。

有害事象の発現率を 1 ヵ月ごとに解析した結果、発現率の経時的な上昇及び長期投与に伴う新たな有害事象は認められなかった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 237）。

日本人被験者でのパート 2 の投与開始後 3 ヵ月までの有害事象の発現率は、DMF/DMF 群（64%）と比較してプラセボ/DMF 群（79%）で高かった。その後、発現率の群間差は小さくなった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 214）。潮紅及びほてり、消化管症状関連事象、皮膚および皮下組織障害（SOC）に該当する事象（そう痒症）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、並びに上気道感染の発現率は、プラセボ/DMF 群でパート 2 の投与開始後 1 ヵ月までが最も高く、その後 1 ヵ月ごとの各事象の発現率は低下しておおむね一定であり、DMF/DMF 群と同程度であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 239）。

2.2.3.4 重症度別の有害事象

有害事象の重症度（軽度、中等度、重度）は治験責任医師が評価した（Appendix 2 Table 199）。

2.2.3.4.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B）

Pool A で認められた有害事象の多くが軽度又は中等度であった（Appendix 2 Table 25）。重度の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 BID 群 15%、DMF TID 群 14%、GA 群 13%）（Appendix 2 Table 40、Appendix 2 Table 41）。

すべての投与群で最も多くみられた重度の有害事象は多発性硬化症再発であり、プラセボ群での発現率が他の投与群と比較して高かった（プラセボ群 5%、DMF BID 群 3%、DMF TID 群 1%、GA 群 3%）（Appendix 2 Table 194）。他の重度と評価された個々の有害事象の発現率はいずれも低かった（1%以下）。

DMF 群ではプラセボ群と比較して、重度と評価された胃腸障害（SOC）の発現率が高かった（プラセボ群 2%、DMF BID 群 4%、DMF TID 群 4%、GA 群 0%）（Appendix 2 Table 194）。この差に寄与した個々の有害事象は、下痢、腹痛、上腹部痛、嘔吐、胃腸障害、及び消化不良であったが、いずれの発現率も 1%以下であった。重度の潮紅の発現率も、プラセボ群（1%未満）と比較して DMF BID 群（1%）及び DMF TID 群（1%）で高かった。

全体として Pool B の重症度別の有害事象の種類及び発現率は Pool A と類似していた（Appendix 2 Table 31、Appendix 2 Table 42、Appendix 2 Table 43）。

2.2.3.4.2 109MS305 試験

パート 1 で認められた有害事象の多くが軽度又は中等度であった。重度の有害事象の発現率は、プラセボ群（2%）と比較して DMF 群（5%）でわずかに高かった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 351）。

最も発現率の高い重度の有害事象は多発性硬化症再発であり、プラセボ群（1%未満）と比較して DMF 群（3%）で高かった。その他の重度の有害事象の発現率はプラセボ群及び DMF 群のいずれも 1%未満であった。

神経系障害（SOC）の重度の有害事象の発現率はプラセボと比較して DMF 群で高かった（プラセボ群 1%未満、DMF 群 3%）（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 43）。この差は多発性硬化症再発の発現率の差に起因する。重度の潮紅の発現率も、プラセボ群（0%）と比較して DMF 群（1%未満）で高かった。

パート 2 での重度の有害事象の発現率はプラセボ/DMF 群で 14%、DMF/DMF 群で 6%であった。両投与群共に最も発現率の高い重度の有害事象は多発性硬化症再発であった（プラセボ/DMF 群 5%、DMF/DMF 群 4%）。プラセボ/DMF 群の被験者のみで認められた重度の有害事象は、潮紅、消化管症状関連事象（腹痛、上腹部痛、下痢、胃腸障害、消化器痛、悪心、嘔吐、直腸炎）、膿瘍、及び中耳炎であった。DMF/DMF 群で認められた多発性硬化症再発以外の重度の有害事象は、てんかん、胆石症、及び手首関節骨折（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 38 及び Table 256）であった。潮紅（3%）、下痢（3%）、及び胃腸障害（2%）を除き、重度の有害事象の発現率はいずれも低かった（1%未満）。潮紅及び消化管症状関連事象については 2.7.3 項でさらに考察する。

日本人被験者での重度の有害事象の発現率は、プラセボ/DMF 群で 11%、DMF/DMF 群で 4%であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 254）。両投与群共に最も発現率の高い重度の有害事象は多発性硬化症再発であった（プラセボ/DMF 群 4%、DMF/DMF 群 2%）。その他の重度の有害事象として、プラセボ/DMF 群で胃腸障害（4%）、下痢及び中耳炎（各 2%）、DMF/DMF 群で手首関節骨折（2%）が認められた。

2.2.3.5 治験薬との因果関係別の有害事象

有害事象の治験薬との因果関係を治験責任医師が評価し、「関連なし」、「おそらく関連なし」、「関連あるかもしれない」、又は「関連あり」のいずれかに分類した（Appendix 2 Table 200）。本概要中では、治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」又は「関連あり」と評価された有害事象を治験薬と関連ありの有害事象として示す。

2.2.3.5.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B）

Pool A では、治験薬と関連ありと評価された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 44%、DMF BID 群 70%、DMF TID 群 71%、GA 群 44%）（Appendix 2 Table 195、Appendix 2 Table 44）。

発現率がプラセボ群と比較して DMF 群で 10%超高かった SOC 別の治験薬と関連ありと評価された有害事象は、血管障害（プラセボ群 6%、DMF BID 群 38%、DMF TID 群 33%、以下同順）、胃腸障害（17%、32%、34%）、並びに皮膚および皮下組織障害（9%、22%、22%）であった（Appendix 2 Table 44）。また、感染症および寄生虫症、血液およびリンパ系障害、神経系障害、腎および尿路障害、一般・全身障害および投与部位の状態、並びに臨床検査に該当する有害事象の発現率も DMF 両群で高かったが、プラセボ群との差はいずれも小さかった（2%～3%）。GA 群では、心臓障害並びに一般・全身障害および投与部位の状態に該当する有害事象の発現率が、プラセボ群と比較して 2%以上高かった。

発現率がプラセボ群と比較して DMF 群で高かった治験薬と関連ありと評価された有害事象は、プラセボ群と比較して DMF 群で発現率が高かったすべての（因果関係を問わない）有害事象と類似していた。

発現率が DMF 群で 5%以上、かつプラセボ群と比較して 2%以上高かった治験薬と関連ありと評価された有害事象は、潮紅、ほてり、消化管症状関連事象（悪心、下痢、上腹部痛、腹痛、嘔吐）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、及び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、紅斑）であった（Appendix 2 Table 195）。発現率が DMF 群で 5%未満、かつプラセボ群と比較して 2%以上高かった治験薬と関連ありと評価された有害事象は、上記以外の消化管症状関連事象（胃腸障害、消化不良）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び白血球数減少であった。GA 群で多くみられた治験薬と関連ありと評価された有害事象は、注射部位反応（複数の PT にコード化）であった。

Pool B の治験薬と関連ありと評価された有害事象の種類及び発現率は Pool A と類似していた（Appendix 2 Table 45）。

2.2.3.5.2 109MS305 試験

パート 1 で、治験薬と関連ありと評価された有害事象の発現率は、プラセボ群（27%）と比較して DMF 群（56%）で高かった。

発現率がプラセボ群と比較して DMF 群で 10%超高かった SOC 別の治験薬と関連ありと評価された有害事象は、胃腸障害（プラセボ群 12%、DMF 群 24%）及び血管障害（プラセボ群 8%、DMF 群 25%）であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 214）。また、神経系障害、筋骨格系および結合組織障害、腎および尿路障害、及び臨床検査の発現率も DMF 群で高かったが、プラセボ群との差は小さかった（2%～5%）。

発現率がプラセボ群と比較して DMF 群で高かった治験薬と関連ありと評価された有害事象は、因果関係を問わない有害事象と類似していた。発現率が DMF 群で 5%以上、かつプラセボ群と比較して 2%以上高かった治験薬と関連ありと評価された有害事象は、潮紅、ほてり、消化管症状関連事象（下痢、腹痛、悪心）、そう痒症、及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 214）。発現率が DMF 群で 5%未満、かつプラセボ群と比較して 2%以上高かった治験薬と関連ありと評価された有害事象は、浮動性めまい、嘔吐、紅斑、発疹、円形脱毛症、筋痙縮、ミクロアルブミン尿、及び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。

パート 1 での DMF 群の日本人被験者では、治験薬と関連ありと評価された有害事象の発現率は 64%であり、DMF 群の全体集団（56%）と比較してわずかに高かった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 216）。日本人被験者の治験薬と関連ありと評価された有害事象の発現率は、DMF 群で 64%、プラセボ群で 28%であった。DMF 群で全体集団と比較して日本人被験者で治験薬と関連ありと評価された有害事象の発現率が高かったことは、皮膚および皮下組織障害（日本人被験者 23%、全体集団 14%）並びに臨床検査（日本人被験者 14%、全体集団 7%）の SOC に該当する事象の発現率が高かったことに起因する。治験薬と関連ありと評価された有害事象であるそう痒症（日本人被験者 11%、全体集団 0%、以下同順）、発疹（5%、0%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（11%、2%）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（7%、0%）の発現率は、全体集団と比較して日本人被験者で高かった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 216）。DMF 群の日本人被験者の 5%以上に発現し、プラセボ群と比較して DMF 群で発現率が 2%以上高かった治験薬と関連ありと評価された有害事象は、潮紅（DMF 群 14%、プラセボ群 2%、以下同順）、ほてり（11%、2%）、消化管症状関連事象（下痢［13%、2%］、悪心［7%、2%］、腹痛［5%、0%］、上腹部痛［5%、3%］）であり、全体集団で認められた有害事象とおおむね同様であった。

パート 2 での治験薬と関連ありと評価された有害事象の発現率はプラセボ/DMF 群で 65%、DMF/DMF 群で 40%であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 40）。発現率が DMF/DMF 群と比較してプラセボ/DMF 群で 5%以上高かった主な治験薬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（上腹部痛、下痢、悪心、嘔吐、及び腹痛）であった。発現率がプラセボ/DMF 群と比較して DMF/DMF 群で 5%以上高かった治験薬と関連ありと評価された有害事象では、発疹が最も多く認められた。その他の治験薬と関連ありと評価された有害事象（いずれかの投与群で発現率が 5%以上かつ群間差が 5%未満）は、リンパ球減少症、そう痒症、リンパ球数減少、及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加であった。

パート 2 の日本人被験者の治験薬と関連ありと評価された有害事象の結果は、全体集団の結果とおおむね同様であった。日本人被験者の治験薬と関連ありと評価された有害事象の発現率は、プラセボ/DMF 群で 66%、DMF/DMF 群で 51%であった。日本人被験者で発現率が DMF/DMF 群と比較してプラセボ/DMF 群で 5%以上高かった主な治験薬と関連ありと評価された有害事象は、帯状疱疹（プラセボ/DMF 群 8%、DMF/DMF 群 2%、以下同順）、上気道感染（6%、0%）、潮紅（21%、2%）、消化管症状関連事象（上腹部痛［13%、2%］、悪心［9%、2%］）、及び白血球数減少（8%、2%）であった。日本人被験者で発現率がプラセボ/DMF 群と比較して DMF/DMF 群で 5%以上高かった治験薬と関連ありと評価された有害事象は発疹であった（DMF/DMF 群 11%、プラセボ/DMF 群 4%）（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 262）。

2.2.3.6 代替 MS 治療薬に切り替えた被験者に発現した有害事象及び重篤な有害事象（109MS301 試験及び 109MS302 試験）

109MS301 試験及び 109MS302 試験では、治験実施計画書で規定された再発又は障害進行の基準に該当した場合に、被験者は治験薬の投与を中止し、該当地域の治療法に基づいて既承認の代

替 MS 治療薬に切り替えることができた（1.1.4.2 項参照）。代替 MS 治療薬に切り替えた被験者に対して、追跡調査を継続することとした。

いずれの投与群でも、試験期間中に代替 MS 治療薬に切り替えた被験者の割合は低かった。プラセボ群 95 例（12%）及び DMF 群 99 例（DMF BID 群 50 例［7%］、DMF TID 群 49 例［6%］）が治験薬の投与を中止し、代替 MS 治療薬に切り替えた（Appendix 2 Table 15）。これらの被験者の大多数が IFN-β に切り替えた。各投与群の残りの被験者は、GA 又はその他の代替 MS 治療薬に切り替えた。109MS301 試験及び 109MS302 試験で代替 MS 治療薬に切り替えた被験者で、代替 MS 治療薬投与開始後の試験期間の中央値はすべての投与群で 39.0～47.7 週であり、代替 MS 治療薬投与開始後の総試験期間は各投与群で 80 人年以下であった（Appendix 2 Table 5）。

代替 MS 治療薬に切り替えた被験者での有害事象の発現状況を評価し（Appendix 2 Table 60）、代替 MS 治療薬に切替え前（Appendix 2 Table 61）と切替え後（Appendix 2 Table 62）の有害事象の発現状況を比較した。その結果、代替 MS 治療薬に切替え前と切替え後で DMF の用量に関連する傾向は認められず、プラセボ群と DMF 群との間に顕著な差は認められなかった。報告された有害事象は、MS 患者集団や IFN-β 及び他の MS 治療薬を投与された患者で予測される事象であった。代替 MS 治療薬に切り替えた被験者での切替え後の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（7%～25%）（109MS301 試験 CSR、Table 14-112、109MS302 試験 CSR、Table 183）。

GA 群の 22 例（6%）が代替 MS 治療薬に切り替え、このうち 21 例が IFN-β-1a に切り替えた（Appendix 2 Table 15）。これら被験者の有害事象のプロファイルは、代替 MS 治療薬に切り替えたプラセボ群の被験者と同様であった（Appendix 2 Table 60、Appendix 2 Table 61、Appendix 2 Table 62）。代替 MS 治療薬に切替えた被験者での切替え後の重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群（23%）と GA 群（18%）で同程度であった（109MS302 試験 CSR、Table 183）。

2.2.3.7 DMF 240 mg BID 投与時の adverse drug reaction（109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験）

DMF BID 群の adverse drug reaction の定義を以下に示す。

1） 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

2） 発現率がプラセボ群と比較して DMF BID 群で高かったが、発現率の差が 2%未満であり、他の DMF の臨床試験や作用機序に基づき、DMF と関連がある可能性のあるその他の有害事象

C-1900 試験パート 1 と第 III 相比較対照試験との違いにより（C-1900 試験パート 1 では投与期間が短く、DMF BID 群を設定していない）、第 III 相比較対照試験（109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験パート 1）の併合解析結果は、DMF BID 投与の adverse drug reaction を特定するための情報源になると考えられる。

109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験パート 1 の併合解析結果で、プラセボ群と比較して DMF BID 群の発現率が 2%以上高かった有害事象を Appendix 2 Table 46 に示す。本概

要で示した有害事象に関するすべての解析では、発現率及び発現率の差を四捨五入した整数値に基づき有害事象を特定した。

DMF BID 群で発現した有害事象のうち、発現率がプラセボ群と比較して 2%以上高かった有害事象は、胃腸炎、潮紅、ほてり、消化管症状関連事象（下痢、悪心、上腹部痛、腹痛、嘔吐）、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、紅斑）、尿中アルブミン陽性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった（Appendix 2 Table 46）。これらの有害事象は DMF の adverse drug reaction であると評価された。また、発現率の差がプラセボ群と比較して 2%未満の有害事象である白血球減少症、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、及び白血球数減少も adverse drug reaction であると評価された。さらに、DMF の承認後の報告に基づき、過敏症、進行性多巣性白質脳症（PML）、鼻漏、及び脱毛症を adverse drug reaction に追加した。

2.3 死亡

2.3.1 DRF の臨床試験

A301 試験では、試験終了時点で 4 例が死亡し、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）。4 例に発現した死亡に至った有害事象は、細菌性肺炎、心停止、転倒、及び高血圧性心疾患であった。死亡例の叙述は、A301 試験 CSR、Section 14.3.3 に記載した。

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。

2.3.2 DMF の臨床試験

DMF の臨床試験では、計 16 例が死亡した（Development Safety Update Report No. 13 Section 6.3.2.4）。

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。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、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。

死亡例の叙述及び一覧は、各試験の CSR の Section 14.3 及び Appendix 16.2.7 に示した。

2.4 その他の重篤な有害事象

2.4.1 DRF の第 I 相臨床試験

いずれの第 I 相臨床試験でも重篤な有害事象は発現しなかった。

2.4.2 DRF の第 III 相臨床試験

2.4.2.1 A301 試験

投与期間中に重篤な有害事象が 1057 例中 123 例（11.6%）に発現し、新規被験者では 593 例中 69 例（11.6%）、移行被験者（A302 試験の DRF 群）では 239 例中 29 例（12.1%）、移行被験者（A302 試験の DMF 群）では 225 例中 25 例（11.1%）に発現した。重篤な有害事象が発現した 123 例中 61 例で重篤な多発性硬化症再発が発現した（A301 試験 CSR、Section 12.2.2）。2 例以上で発現したその他の重篤な有害事象は、腹痛 3 例、胃炎、鼠径ヘルニア、胆嚢炎、虫垂炎、転倒、子宮平滑筋腫、自殺念慮、及び呼吸不全が各 2 例であった（A301 試験 CSR、Table 96）。10 件の重篤な有害事象が、治験責任医師により治験薬と関連ありと評価された（A301 試験 CSR、Table 100）。

投与中止後期間（治験薬最終投与日の 2 日後から最終評価日まで）に重篤な有害事象が 7 例（0.7%）に発現した。このうち 4 例で重篤な多発性硬化症再発が発現した（A301 試験 CSR、Table 99）。

重篤な有害事象を発現した被験者の叙述は A301 試験 CSR、Section 14.3.3 に記載した。

2.4.2.2 A302 試験

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%）（A302 試験 CSR、Section 12.3.1.2 及び Table 14.3.2.1ab）。

DRF 群では、重篤な有害事象として中等度の多発性硬化症再発が 2 例（0.8%）に、重度の心房細動が 1 例（0.4%）に発現した。心房細動を発現した被験者は高血圧を有していた（A302 試験 CSR、Section 12.3.1.2 及び Section 14.3.3）。1 例（0.4%）に多発性硬化症再発と自殺企図が発現した。

DMF 群で発現した重篤な有害事象は、中等度の多発性硬化症再発、軽度の多発性硬化症再発、及び重度の胆嚢炎であり、各 1 例（0.4%）に認められた。

投与中止に至った重篤な有害事象は上述した DRF 群の 1 例に発現した自殺企図のみであり、治験薬と関連ありと評価された重篤な有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を A302 試験 CSR、Section 14.3.3 に記載した。

表 18　　投与期間中に発現した重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）：A302 試験、安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	DRF N = 253 n (%)	DMF N = 251 n (%)	All Participants N = 504 n (%)
Any SAE	4 (1.6)	3 (1.2)	7 (1.4)
心臓障害	1 (0.4)	0	
心房細動	1 (0.4)	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	0	1 (0.2)	
胆嚢炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
神経系障害	3 (1.2)	2 (0.8)	
多発性硬化症再発	3 (1.2)	2 (0.8)	5 (1.0)
精神障害	1 (0.4)	0	
自殺企図	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Source: A302 試験 CSR、Table 14.3.2.1ab

2.4.2.3　　272MS303 試験

全体集団

重篤な有害事象が 102 例中 12 例（11.8%）に発現し、このうち 8 例（7.8%）に神経系障害の重篤な有害事象（多発性硬化症再発、脱髄、及び再発寛解型多発性硬化症）が発現した。12 例に発現した重篤な有害事象計 16 件のうち、14 件が治験薬投与後に発現した（表 19、272MS303 試験 CSR、Appendix 16.2.7 Table 2）。14 件中 8 件（多発性硬化症再発、転倒、上腕骨骨折、ブドウ球菌性菌血症、脱髄、鉄欠乏性貧血、足変形、及び再発寛解型多発性硬化症）は治験責任医師により重度と評価され、鉄欠乏性貧血 1 件が治験薬と関連ありと評価された。治験薬投与後に発現した重篤な有害事象の転帰は、14 件中 10 件（多発性硬化症再発 6 件、再発寛解型多発性硬化症、転倒、ブドウ球菌性菌血症、及び足変形が各 1 件）が回復、1 件（脱髄）が回復したが後遺症あり、1 件（変形性関節症）が軽快、2 件（鉄欠乏性貧血及び上腕骨骨折）が未回復であった。治験薬投与後に発現した全 14 件の重篤な有害事象のうち、1 件（鉄欠乏性貧血）が治験薬の投与中断に至り、それ以外の 13 件の事象では治験薬の投与変更はなかった（272MS303 試験 CSR、Appendix 16.2.7 Table 2）。

これらの被験者の叙述を 272MS303 試験 CSR、Section 14.3.1 に記載した。

日本人被験者

重篤な有害事象が日本人被験者 52 例中 6 例（11.5%）に計 8 件、いずれも治験薬投与後に発現した（表 19、272MS303 試験 CSR Appendix 16.2.7 Table 2）。すべての事象が治験責任医師により治験薬と関連なしと評価された。8 件中 5 件（多発性硬化症再発、転倒、上腕骨骨折、ブドウ球菌性菌血症、及び足変形）は治験責任医師により重度と評価された。重篤な有害事象の転帰は、8 件中 6 件（多発性硬化症再発 3 件、転倒、足変形、ブドウ球菌性菌血症が各 1 件）が回復であり、1 件（変形性関節症）が軽快、1 件（上腕骨骨折）が未回復であった。治験薬の投与変更に至った重篤な有害事象は認められなかった（272MS303 試験 CSR、Appendix 16.2.7 Table 2）。

表 19　　重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）：272MS303 試験、安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Japanese (N=52) n (%)	Chinese (N=50) n (%)	All Participants (N=102) n (%)
Number of participants with any serious adverse event	6 (11.5)	6 (12.0)	12 (11.8)
神経系障害	3 (5.8)	5 (10.0)	8 (7.8)
多発性硬化症再発	3 (5.8)	3 (6.0)	6 (5.9)
脱髄	0	1 (2.0)	1 (1.0)
再発寛解型多発性硬化症	0	1 (2.0)	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.8)	0	2 (2.0)
足変形	1 (1.9)	0	1 (1.0)
変形性関節症	1 (1.9)	0	1 (1.0)
血液およびリンパ系障害	0	1 (2.0)	1 (1.0)
鉄欠乏性貧血	0	1 (2.0)	1 (1.0)
感染症および寄生虫症	1 (1.9)	0	1 (1.0)
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.9)	0	1 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.9)	0	1 (1.0)
転倒	1 (1.9)	0	1 (1.0)
上腕骨骨折	1 (1.9)	0	1 (1.0)

NOTE 1: A participant was counted only once within each system organ class and preferred term (MedDRA version 27.0).
NOTE 2: System organ class and preferred term are presented in decreasing frequency of the table's rightmost column.
Source: 272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 15

2.4.3　　DMF の臨床試験

併合解析結果（Pool A 及び Pool B）

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%）（Appendix 2 Table 49 及び Appendix 2 Table 50）。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。

胃腸障害（SOC）に該当する重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群で 1%未満、DMF BID 群及び DMF TID 群ではいずれも 1%であった。DMF BID 群又は DMF TID 群の 2 例以上に発現した重篤な消化管症状関連事象は、胃腸炎（プラセボ群 0%、DMF BID 群 1%未満、DMF TID 群 1%未満、以下同順）、腹痛（0%、1%未満、1%未満）、胃炎（0%、0%、1%未満）、及び嘔吐（1%未満、1%未満、1%未満）であった。DMF 群でのその他の重篤な消化管症状関連事象の発現例数はすべて各 1 例であった。重篤な消化管忍容性に関連する可能性のある有害事象については、2.5.3 項及び 2.7.3 項で詳細に考察する。

DMF 両群の重篤な潮紅の発現例数は少なく、計 2 例（各投与群 1 例）で重篤な潮紅並びに潮紅及びそう痒症が発現した。DMF を投与された他の 2 例に重篤な過敏症及びアナフィラキシー様反応が発現し、治験依頼者による医学的評価の結果、薬物過敏症反応ではなく、重度の潮紅関連事象（潮紅、紅斑、そう痒症の症状を特徴とし、概して血行動態の不安定性又は呼吸困難などの臨床的に重要な症状を伴わない）である可能性が高いことが確認された。その他に重篤な潮紅及

び潮紅関連事象は認められなかった。重篤な潮紅については、2.7.3 項で詳細に考察する。

上記 2 例とは別の DMF 群の被験者 1 例に重篤な過敏症が認められた。本被験者は喘息の既往歴を有し、DMF TID の投与開始後 29 日の臨床検査で好酸球数が増加した。治験責任医師は、好酸球数増加が DMF に関連したアレルギー反応の可能性があると評価した。被験者に I 型（即時型）過敏症反応を示唆する症状は認められなかった。被験者は入院せず、内科的治療を受けなかった。なお、DMF の複数の臨床試験で無症候性、一過性の好酸球数（平均値）増加が認められている（3.1.3 項参照）。

Pool A では、重篤な皮膚および皮下組織障害（SOC）に該当する事象がプラセボ群の 1 例及び DMF 群の 2 例で認められた。重篤な皮膚および皮下組織障害（SOC）に該当する事象については 2.7.3 項で考察する。

GA 群で発現した重篤な有害事象のうち、特に重要な有害事象は、アナフィラキシー反応（アナフィラキシー）2 件、過敏症 1 件、末梢性浮腫（両手浮腫）1 件であり、治験責任医師は GA に対する過敏症反応によるものと評価した。別の GA 群の 1 例に重篤な心筋炎が認められた。これらの事象はいずれも投与中止に至った。

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象を Appendix 2 Table 196 に示す。

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（Appendix 2 Table 51 及び Appendix 2 Table 52）。

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%）（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 44）。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%）。その他のすべての重篤な有害事象の発現率は低く（1%未満）、両投与群で同程度であった。

重篤な多発性硬化症再発が発現した DMF 群のアジア人被験者 9 例中 7 例が日本人被験者であり、多発性硬化症再発以外の重篤な有害事象はすべて日本人被験者で発現した（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 46）。

パート 2 での重篤な有害事象の発現率は、プラセボ/DMF 群で 26%、DMF/DMF 群で 27%であった。個々の重篤な有害事象の発現率は、多発性硬化症再発及び転倒を除き、両投与群共に低かった（1%未満）。多発性硬化症再発はプラセボ/DMF 群で 18 例（17%）及び DMF/DMF 群で 16 例（15%）、転倒はプラセボ/DMF 群では認められず、DMF/DMF 群で 3 例（3%）に発現した（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 42）。

パート 2 での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%であった。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 10 例［19%］、DMF/DMF 群の 9 例［17%］に発現）を除き、両投与群共に低かった（2%）（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 284）。

重篤な有害事象を発現した被験者の叙述は、各試験の CSR に記載した。すべての被験者の叙述の記載箇所を 2.8.2 項に示す。

2.4.3.1 治験薬との因果関係別の重篤な有害事象

2.4.3.1.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B）

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 2%、DMF BID 群 2%、DMF TID 群 2%、GA 群 1%）（Appendix 2 Table 53）。各投与群での個々の治験薬と関連ありと評価された重篤な有害事象の多くは、1 例のみで認められた（1%未満）。

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］）。

GA 群では、2.4.3 項に記載した 5 件の重篤な有害事象（アナフィラキシー反応［アナフィラキシー］2 件、過敏症、末梢性浮腫［両手浮腫］、及び心筋炎が各 1 件）のいずれも治験薬と関連ありと評価され、治験薬の投与中止に至った。

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（Appendix 2 Table 54）。

2.4.3.1.2 109MS305 試験

パート 1 で、治験薬と関連ありと評価された重篤な有害事象が 3 例に 3 件認められた。プラセボ群が 2 例、DMF 群が 1 例であり、3 件すべてが多発性硬化症再発であった。3 件の多発性硬化症再発はいずれも治療により回復した（109MS305 試験パート 1 CSR、Section 12.2.2）。

パート 2 で認められた主な重篤な有害事象は多発性硬化症再発であり、すべての重篤な転倒及び他の大部分の重篤な有害事象は治験薬と関連なしと評価された。1 例に発現した重篤な多発性硬化症再発は治験薬と関連ありと評価され、転帰は回復であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Appendix 16.2.7.1 Table 13）。

2.5 中止に至った有害事象

2.5.1 DRF の第 I 相臨床試験

第 I 相臨床試験では、投与中止に至った有害事象が 5 例に発現した（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）。投与中止に至った有害事象のうち 3 件（過敏症、血中

クレアチンホスホキナーゼ増加、及び丘疹性皮疹）が DRF と関連ありと評価された。

これらの被験者の叙述を、それぞれ A110 試験 CSR の Section 14.3.3、A106 試験 CSR の Section 14.3.3、及び A109 試験 CSR の Section 14.3.3 に記載した。

2.5.2 DRF の第 III 相臨床試験

2.5.2.1 A301 試験

投与期間中に DRFの投与中止に至った有害事象の発現率は 8.0%（85/1057 例）であった。いずれかのサブセットで 2 例以上に発現した DRF の投与中止に至った有害事象は、リンパ球減少症 14 例（1.3%）、多発性硬化症再発 11 例（1.0%）、リンパ球数減少 7 例（0.7%）、潮紅 5 例（0.5%）、下痢及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 3 例（0.3%）、並びに肝機能検査値上昇、糸球体濾過率減少、及び蕁麻疹が各 2 例（0.2%）であった（A301 試験 CSR、Table 30）。

2.5.2.2 A302 試験

投与期間中に発現した投与中止に至った有害事象を表 20 に示す。

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。DRF 群の 0.8%及び DMF 群の 4.8%が投与期間中に胃腸障害（SOC）のために投与を中止した。さらに、投与期間終了後に DMF 群の 1 例で投与中止に至った消化管症状関連事象が発現した（A302 試験 CSR、Section 12.3.1.3.1）。

DRF 群では、2 例以上で発現した投与中止に至った有害事象はなかった。

表 20　投与期間中に発現した投与中止に至った有害事象（SOC 及び PT 別）：A302 試験、安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	DRF (N = 253) n (%)	DMF (N = 251) n (%)	All Participants (N = 504) n (%)
Any AE leading to study treatment discontinuation during the treatment period	4 (1.6)	14 (5.6)	18 (3.6)
胃腸障害	2 (0.8)	12 (4.8)	14 (2.8)
上腹部痛	0	5 (2.0)	5 (1.0)
下痢	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)
腹痛	0	3 (1.2)	3 (0.6)
嘔吐	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
腹部膨満	0	1 (0.4)	1 (0.2)
消化器痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
悪心	0	1 (0.4)	1 (0.2)
精神障害	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
うつ病	0	1 (0.4)	1 (0.2)
自殺企図	1 (0.4)	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
蕁麻疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: If a participant experienced more than 1 AE in a category, the participant was counted only once in that category.
Note: AEs leading to study treatment discontinuation with discontinuation occurring during the Treatment Period are summarised.
Source: A302 試験 CSR、Table 14.3.2.2ab

これらの被験者の叙述を A302 試験 CSR、Section 14.3.3 に記載した。

2.5.2.3　272MS303 試験

治験薬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（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（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 18 及び Output 19）。

2.5.3　DMF の臨床試験

2.5.3.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

2.5.3.1.1　併合解析結果（Pool A 及び Pool B）

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%）（Appendix 2 Table 55）。最も多かっ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 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 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組織障害（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。

Pool B での投与中止に至った有害事象の種類と発現率の傾向は、Pool A と同様であった（Appendix 2 Table 56）。

2.5.3.1.2 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（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 48）。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。

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（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 45）。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（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 293）。

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の叙述を各 CSR に記載した。すべての叙述の記載箇所を 2.8.2 項に示す。

2.5.3.2 試験中止に至った有害事象

2.5.3.2.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B）

Pool A での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 両群で高かった（プラセボ群 4%、DMF BID 群 8%、DMF TID 群 8%、GA 群 3%）（Appendix 2 Table 57）。

試験中止に至った有害事象の種類は、治験薬の投与中止に至った有害事象と類似していた。DMF 群の主な試験中止に至った有害事象は、消化管症状関連事象（下痢、悪心、嘔吐、腹痛、及び上腹部痛）、潮紅、及び皮膚および皮下組織障害（SOC）に該当する事象であり、いずれも発現率は 1%以下であった。GA 群で最も多くみられた試験中止に至った有害事象は、注射部位疼痛であった（1%未満）。

Pool B での試験中止に至った有害事象の種類と発現率は、Pool A と同様であった（Appendix 2 Table 191）。

2.5.3.2.2 109MS305 試験

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（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 278、109MS305 試験パート 2 CSR、Table 48）。

2.6 治験薬の減量、投与中断に至った有害事象

2.6.1 DRF の臨床試験

2.6.1.1 A301 試験

減量又は投与中断に至った有害事象の発現率は 8.2%（87/1057 例）であった（A301 試験 CSR、Table 121）。

2 例以上で発現した減量又は投与中断に至った有害事象は、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、悪心 3 例、腹痛、慢性胃炎、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、紅斑、そう痒症、蕁麻疹、白血球減少症、四肢痛、呼吸困難、嘔吐、霧視、浮動性めまい、及びインフルエンザ様疾患が各 2 例であった。

2.6.1.2 A302 試験

A302 試験では減量を許容しなかった（1.1.3.2 項）。

2.6.1.3 272MS303 試験

全体集団の減量又は投与中断に至った有害事象の発現率は 16.7%（17/102 例）であった。2 例以上に発現した減量又は投与中断に至った有害事象は、下痢 4 例、アラニンアミノトランスフェ

ラーゼ増加 3 例、腹痛、悪心、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び浮動性めまいが各 2 例であった（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 20）。

日本人被験者の減量又は投与中断に至った有害事象の発現率は 19.2%（10/52 例）であった。2 例以上に発現した減量又は投与中断に至った有害事象は、下痢 3 例及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2 例であった（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 20）。

2.6.2 DMF の臨床試験

2.6.2.1 併合解析結果（Pool A）

最も多かっ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。

潮紅及び消化管症状に対する忍容性に応じて、減量を許容した（109MS301 試験 CSR、Section 9.4.6.4; 109MS302 試験 CSR、Section 9.4.7.4）。減量に至り、その後投与中止に至った有害事象は、症例報告書（CRF）に投与中止に至った有害事象としてのみ記録された。これらの有害事象は、治験薬の減量に至った有害事象の解析には含まれなかったため、結果の解釈は限定的である。Pool A では、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（Appendix 2 Table 58）。減量に至った有害事象のうち、いずれかの DMF 群で発現率が 2%～3%であった事象は、潮紅（プラセボ群 1%未満、DMF BID 群 3%、DMF TID 群 2%、以下同順）、悪心（1%未満、2%、2%)、上腹部痛（1%未満、2%、2%）、下痢（1%未満、1%、2%）、胃腸障害（1%未満、1%未満、2%）、及び腹痛（1%未満、2%、1%未満）であった。その他の治験薬の減量に至った有害事象の発現率は、すべての投与群で 1%未満であった。

特定の臨床検査で異常値が認められた場合や、有害事象により治験薬の投与を中断することとした（109MS301 試験 CSR、Section 9.4.6.1、Section 9.4.6.2、及び Section 9.4.6.3; 109MS302 試験 CSR、Section 9.4.7.1、Section 9.4.7.2、及び Section 9.4.7.3）。投与中断に至り、その後減量又は投与中止に至った有害事象は、CRF に減量又は投与中止に至った有害事象のみ記録した。これらの有害事象は、投与中断に至った有害事象の解析には含まれなかったため、結果の解釈は限定的である。Pool A では、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 群（13%～15%）で高かった（Appendix 2 Table 59）。投与中断に至った消化管症状関連事象のうち、いずれかの DMF 群で発現率が 2%の有害事象は、下痢（プラセボ群 1%未満、DMF BID 群 2%、DMF TID 群 2%、以下同順）、悪心（1%未満、1%、2%）、嘔吐（1%未満、2%、1%）、腹痛（1%未満、1%未満、2%）であった。投与中断に至ったその他のすべての有害事象（臨床検査値異常に関連するか否かを問わない）の発現率は、いずれの投与群でも 1%以下であった。

2.6.2.2 109MS305 試験

潮紅及び消化管症状に対する忍容性に応じて、1 ヵ月間の減量を許容した。DMF 240 mg BID から 120 mg BID に 1 ヵ月間減量した後、被験者は 240 mg BID の投与を再開した。

パート 1 で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、潮紅及び消化管症

状関連事象であった。

治験薬の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（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 290）。治験薬の減量に至った有害事象のうち、DMF 群で発現率が 2%の有害事象は、潮紅（プラセボ群 0%、DMF 群 2%）、腹痛（プラセボ群 0%、DMF 群 2%）、及び悪心（プラセボ群 1%未満、DMF 群 2%）であった。それ以外の治験薬の減量に至った有害事象の発現率は DMF 群でいずれも 2%未満であった。

治験薬の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 1 CSR、Table 284）。治験薬の投与中断に至った有害事象のうち、DMF群で発現率が 2%の有害事象は、嘔吐（プラセボ群0%、DMF群2%）及び胃腸炎（プラセボ群 0%、DMF 群 2%）であった。投与中断に至ったその他のすべての有害事象（臨床検査値異常に関連するか否かを問わない）の発現率は両投与群共に 1%未満であった。

パート 2 では、治験薬の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（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 51）。予想どおり、最も多く認められた治験薬の減量に至った有害事象は、胃腸障害の SOC（プラセボ/DMF 群 13%、DMF/DMF 群 2%）であった。日本人被験者の治験薬の減量に至った有害事象の結果も全体集団と同様であった。

治験薬の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（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 54）。各治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率は、両投与群で 3%以下であった。プラセボ/DMF 群で発現した事象の内訳は、潮紅及びインフルエンザ様疾患（各 2 例［2%］）並びに鼻咽頭炎、慢性扁桃炎、ウイルス性胃腸炎、喘息、口腔咽頭痛、下痢、悪心、嘔吐、肝機能異常、及びミクロアルブミン尿（各 1 例［1%未満］）であった。DMF/DMF 群で発現した事象の内訳は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（3 例、3%）、胃腸炎（2 例、2%）、並びに鼻咽頭炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アルコール中毒、及び薬物毒性（各 1 例［1%未満］）であった。

2.7 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認された DMF の安全性プロファイルと MS 患者での既知の重要な安全性上のリスクに基づき設定された。DMF では、臨床試験及び市販後で MS 患者に対する多数の投与実績がある。また、AESI の設定時に、DRF 及び DMF の非臨床の安全性データを考慮した。

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中枢神経系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、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）

SAP では潮紅及び潮紅関連事象の AESI は重篤事象のみと規定したが、最終解析では、先行の DRF の臨床試験と合わせ、重篤及び非重篤の事象を含めて集計した（272MS303 試験 CSR、Seciton 9.7.2）。

2.7.1 DRF の第 I 相臨床試験

肝損傷に該当する有害事象は 3 例（A109 試験 1 例及び A110 試験 2 例）に発現した。いずれの事象も非重篤であり、試験中止に至らなかった。DMF 投与例で発現した γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加を除き、すべての事象は回復した。第 I 相臨床試験でのリンパ球の臨床検査値の詳細については 3.1.1 項に記載した。

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、治験薬と「明らかに関連なし」と評価され、2 日間で回復した。

心臓障害に該当する有害事象は、第 I 相臨床試験の 001 試験、A102 試験パート 2、A103 試験、A104 試験、A106 試験、A107 試験、A109 試験、及び A110 試験で発現し、第 III 相臨床試験で認められた所見と同様であった。

薬物乱用の可能性のある有害事象は、第 I 相臨床試験の 001 試験、A102 試験、A103 試験、A106 試験、A107 試験、A109 試験、及び A110 試験で発現し、第 III 相臨床試験で認められた所見と同様であった。

2.7.2 DRF の第 III 相臨床試験

2.7.2.1 概要

2.7.2.1.1 A301 試験

AESI を発現した被験者に関しては A301 試験 CSR、Section 14.3.3 に詳述した。

全体として AESI の発現率は低く、サブセット間で同程度であった。最も多くみられた AESI は、リンパ球減少症に該当する有害事象（15.4%、163/1057 例）であった（表 21）。リンパ球減少症に該当する AESI（リンパ球減少症、リンパ球数減少、リンパ球百分率減少）の発現率は、

新規被験者（11.5%、68/593 例）と比較して移行被験者（A302 試験の DRF 群で 19.7%［47/239 例］、A302 試験の DMF 群で 21.3%［48/225 例］）で高かった。AESI の詳細を A301 試験 CSR、Section 12.2.4 に記載した。

表 21　　投与期間中に発現した AESI：A301 試験、安全性解析対象集団

AESI Group	De Novo (N=593) n (%)	Rollover from A302		All Participants (N = 1057) n (%)
		DRF (N=239) n (%)	DMF (N=225) n(%)	
アナフィラキシー及び血管浮腫 [a]	0	0	0	0
心臓障害	70 (11.8)	37 (15.5)	38 (16.9)	145 (13.7)
消化管忍容性事象 [b]	2 (0.3)	2 (0.8)	4 (1.8)	8 (0.8)
リンパ球減少症（リンパ球関連）	68 (11.5)	47 (19.7)	48 (21.3)	163 (15.4)
肝損傷	39 (6.6)	21 (8.8)	19 (8.4)	79 (7.5)
悪性腫瘍及び前癌状態				
悪性腫瘍	1 (0.2)	3 (1.3)	1 (0.4)	5 (0.5)
前癌状態	4 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.9)	7 (0.7)
日和見感染（有害事象及び重篤な有害事象）及びすべての重篤な感染症（重篤な日和見感染を含む）[c]				
重篤な感染症	4 (0.7)	3 (1.3)	3 (1.3)	10 (0.9)
日和見感染	3 (0.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	6 (0.6)
膵炎	0	0	0	0

[a] Only SAEs were counted.
[b] Only SAEs or AEs leading to discontinuation were counted.
[c] Only SAEs were counted.
Note: All other AESI groups, all TEAEs were included in the table. If a participant had more than 1 AE in a category, the participant is counted only once in that category.
Source: A301 試験 CSR、Table 111

2.7.2.1.2　　A302 試験

A302 試験で規定した AESI について 2.7 項に示し、各 AESI の PT 検索基準の概要については SAP（A302 試験 CSR、Appendix 16.1.9）に示す。

発現した AESI を表 22 に示す。AESI の発現率は低く、消化管忍容性事象に該当する AESI（DRF 群 0.8%、DMF 群 4.8%）を除き、投与群間で同程度であった。多くみられた AESI は、肝損傷（5.4%）及び心臓障害（3.0%）であった。

表 22　　特に注目すべき有害事象：A302 試験、安全性解析対象集団

AESI Group	DRF (N = 253) n (%)	DMF (N = 251) n (%)	Total Participants (N = 504) n (%)
アナフィラキシー及び血管浮腫	0	0	0
心臓障害	7 (2.8)	8 (3.2)	15 (3.0)
消化管忍容性事象	2 (0.8)	12 (4.8)	14 (2.8)
肝損傷	15 (5.9)	12 (4.8)	27 (5.4)
リンパ球減少症	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)
悪性腫瘍及び前癌状態	0	0	0
日和見感染及び重篤な感染症	0	0	0
膵炎	0	0	0

Note: For anaphylaxis and angioedema, only SAEs were counted; for lymphopenia, only lymphocyte-relevant events were counted; for OIs, all AEs and SAEs were counted; for serious infections (including OIs), only SAEs were counted; for gastrointestinal tolerability, only SAEs or AEDCs were counted; and for all other AESI groups, all AEs were included in the table.
Note: If a participant experienced more than 1 AE in a category, the participant was counted only once in that category.
Source: A302 試験 CSR、Table 14.3.2.5ab

2.7.2.1.3　　272MS303 試験

全体集団

272MS303 試験で規定した AESI では、潮紅及び潮紅関連事象（38 例、37.3%）、心臓障害（9 例、8.8%）、並びに日和見感染（重篤な有害事象）及び重篤な感染症（各 1 例［1.0%］）に該当する AESI が認められた。多く認められた AESI（発現率 5%超）は、潮紅（26 例、25.5%）、ほてり（8 例、7.8%）、及び紅斑（6 例、5.9%）であった（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 6）。ブドウ球菌性菌血症 1 件は重度で、それ以外の AESI はすべて軽度又は中等度であり、大部分が治験責任医師により治験薬と関連ありと評価された。ブドウ球菌性菌血症は治験薬と関連なしと評価され、転帰は回復であった（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 14）。アナフィラキシー／血管浮腫（重篤な有害事象）、PML、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、悪性腫瘍、肝損傷（重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象）、腎尿細管損傷（重篤な有害事象）、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）、並びに膵炎の AESI は認められなかった。

日本人被験者

潮紅及び潮紅関連事象（24 例、46.2%）、心臓障害（4 例、7.7%）、並びに日和見感染（重篤な有害事象）及び重篤な感染症（各 1 例［1.9%］）に該当する AESI が認められた。多く認められた AESI（発現率 5%超）は、潮紅（17 例、32.7%）、ほてり（4 例、7.7%）、紅斑及び浮動性めまい（各 3 例［5.8%］）であった（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 6）。

2.7.2.2　　日和見感染及びすべての重篤な感染症

2.7.2.2.1　　A301 試験

DMF と同様に、DRF はリンパ球数を減少させる可能性がある。リンパ球減少症は日和見感染を含む感染症のリスク因子として知られており、PML は DMF を投与された MS 患者で発現して

いる。

生命を脅かす感染症（PML を含む）のリスクを軽減するために、リンパ球数を高頻度でモニタリングし、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は、治験薬の投与を中止することとした。したがって、感染症に該当する AESI の解析では、すべての日和見感染とすべての重篤な感染症に注目している。

日和見感染

日和見感染の検索では、感染症および寄生虫症の SOC 及び臨床検査の SOC から特定された 421 種類の PT を含むカスタム検索を用いた。

被験者の 0.6%で日和見感染（口腔カンジダ症 3 例、外陰部腟カンジダ症 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（A301 試験 CSR、Table 111 及び Appendix 16.2.7 Table 6）。日和見感染はいずれも軽度（4 例）又は中等度（2 例）であり、非重篤でリンパ球減少症との関連は認められず、口腔カンジダ症とカンジダ感染の 2 事象が発現した 1 例を除き、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（A301 試験 CSR、Table 108、Table 109、Table 110、及び Appendix 16.2.7 Table 6）。

重篤な感染症

重篤な感染症は、感染症および寄生虫症の SOC に該当する重篤な事象とした。

重篤な感染症に該当する有害事象は被験者の 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（A301 試験 CSR、Table 111 及び Appendix 16.2.7 Table 3）。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、すべて治験薬と関連なしと評価された（A301 試験 CSR、Appendix 16.2.7 Table 6）。

2.7.2.2.2 A302 試験

A302 試験では、日和見感染（有害事象及び重篤な有害事象）及び重篤な感染症に該当する AESI は認められなかった。

2.7.2.2.3 272MS303 試験

272MS303 試験では全体で重篤な日和見感染及び重篤な感染症に該当する重度の AESI が日本人被験者 1 例（1.0%）に認められた。本 AESI はブドウ球菌性菌血症で、治験薬と関連なしと評価され、転帰は回復であった（272MS303 試験 CSR、Appendix 16.2.7 Table 3）。また、PML は 272MS303 で DRF に対する AESI として定義されたが、この試験では PML のイベントは報告されなかった。

2.7.2.3 リンパ球減少症

2.7.2.3.1 A301 試験

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。リンパ球減少症には、標準 MedDRA 検索式（SMQ）：造血障害による白血球減少症 - 20000030 のうち、リンパ球減少に関連する PT が含まれた。

試験を完了又は中止し、最終来院時（Visit 16）に測定したリンパ球数が 0.8×10^9/L 未満であった被験者は、最終来院時から 6 ヵ月間（最大 3 回の来院）又はリンパ球数が LLN（0.91×10^9/L）以上に達するまでのいずれか早い時点まで、2 ヵ月ごと（±7 日）に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。

投与期間中にリンパ球減少症に該当する（リンパ球減少症、リンパ球数減少、リンパ球百分率減少）重篤な有害事象は認められなかった（A301 試験 CSR、Table 96）。

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（A301 試験 CSR、Table 109）。多くの事象（155/163 例）は、DRF と関連ありと評価された（A301 試験 CSR、Table 110）。

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（A301 試験 CSR、Table 103）。リンパ球減少症に該当する有害事象を発現した 163 例中 108 例が回復した（A301 試験 CSR、Table 108）。

表 23　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	DRF (N = 1057) n (%)
リンパ球減少症に該当する有害事象	163 (15.4)
リンパ球減少症	124 (11.7)
リンパ球数減少	46 (4.4)
リンパ球百分率減少	1 (<0.1)

Note: Lymphopenia TEAE includes more than just the PTs of lymphopenia and lymphocyte decreased. If a participant had 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.
Sources: A301 試験 CSR、Table 111 and Appendix 16.2.7, Table 6

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（A301 試験 CSR、Table 105）。

リンパ球減少症を発現した 18 例（1.7%）及びリンパ球数減少を発現した 11 例（1.0%）が DRF の投与を中断した（A301 試験 CSR、Table 122）。

DRFの投与中止に至ったリンパ球減少症に該当するAESIが21例（2.0%）に認められ、内訳はリンパ球減少症が14例（1.3%）、リンパ球数減少が7例（0.7%）であった（A301試験CSR、Table 119）。

リンパ球の臨床検査値に関する詳細を3.1.2項に記載した。

2.7.2.3.2 A302試験

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群とDMF群で発現したリンパ球減少症各1件は、いずれも治験薬と関連ありと評価された。すべてのリンパ球減少症に該当するAESIは軽度であった（A302試験CSR、Section 12.3.1.3.2.5）。

リンパ球の臨床検査値に関する詳細をA302試験CSR、Section 12.5.2.1.1に記載した。

2.7.2.3.3 272MS303試験

重篤なリンパ球減少症及び白血球減少症は認められなかった。

有害事象としてリンパ球数減少が11例（10.8%）、リンパ球減少症が5例（4.9%）に認められたが（272MS303試験CSR、Section 14.3.2 Output 2）、いずれも軽度であり、ほとんどの事象がDRFと関連ありと評価された（272MS303試験CSR、Section 14.3.2 Output 13及びOutput 14）。

日本人被験者52例中、有害事象としてリンパ球数減少が3例（5.8%）、リンパ球減少症が2例（3.8%）に認められた（272MS303試験CSR、Section 14.3.2 Output 2）。

2.7.2.4 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。

悪性腫瘍の検索基準には、SMQ：悪性または詳細不明の腫瘍 – 20000091を用いた。前癌状態の検索基準にはSMQ：前癌状態 - 20000085を用いた。

A301試験では、被験者の0.5%（5/1057例）で悪性腫瘍に該当する有害事象、0.7%（7/1057例）で前癌状態に該当する有害事象が発現した。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、Table 111及びAppendix 16.2.7 Table 6）。

A302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。

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（272MS303試験CSR、Section 14.3.2 Output 6）。

2.7.2.5 肝損傷

2.7.2.5.1 A301 試験

肝損傷の検索基準には、SMQ：肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 - 20000009、SMQ：肝臓関連臨床検査、徴候および症状 - 20000008、SMQ：肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害 - 20000013、並びに SMQ：非感染性肝炎 - 20000010 を用いた。

肝損傷に該当する有害事象が被験者の 7.5%で発現した（表 24）。多くみられた事象は、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%）であった。その他の事象（肝機能検査値上昇、血中ビリルビン増加、肝酵素上昇、血中アルカリホスファターゼ増加、トランスアミナーゼ上昇、尿中ウロビリノーゲン増加、胆汁うっ滞性肝損傷、脂肪肝、肝脾腫大）の発現率は 0.5%以下であった。

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（A301 試験 CSR、Table 103）であり、過半数（47/79 例）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（A301 試験 CSR、Table 109）、大部分の被験者（84.8%）は回復した（A301 試験 CSR、Table 108）。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（A301 試験 CSR、Table 110）。

基準値上限（ULN）の 3 倍超のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が 22 例、ULN の 3 倍超のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が 13 例で認められた（A301 試験 CSR、Table 134）。AST 又は ALT が ULN の 3 倍超、かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超に上昇した被験者は認められなかった（A301 試験 CSR、Figure 28 及び Figure 29）。

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（A301 試験 CSR、Table 109）。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（A301 試験 CSR、Appendix 16.2.7 Table 3）。肝機能検査値の詳細については、3.4.2 項に記載した。

表 24　　投与期間中に発現した肝損傷に該当する AESI（PT 別）：A301 試験

AESI Group Preferred Term	N = 1057 n (%)
肝損傷に該当する有害事象	79 (7.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	59 (5.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	32 (3.0)
肝機能検査値上昇	5 (0.5)
血中ビリルビン増加	4 (0.4)
肝酵素上昇	4 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.2)
尿中ウロビリノーゲン増加	2 (0.2)
胆汁うっ滞性肝損傷	1 (<0.1)
脂肪肝	1 (<0.1)
肝脾腫大	1 (<0.1)

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

2.7.2.5.2　　A302 試験

肝損傷に該当する有害事象が被験者の 5.4%（27/504 例）で発現し、発現率は投与群間で同程度であった（DRF 群 5.9%［15/253 例］、DMF 群 4.8%［12/251 例］）。

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（A302 試験 CSR、Section 12.3.1.3.2.6 及び Table 14.3.2.5ab）。肝酵素上昇のため、DRF 群の 2 例（1 例でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 件、他の 1 例でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 件）及び DMF 群の 2 例（1 例でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 件、他の 1 例で肝酵素上昇が 1 件）が投与を中断した（A302 試験 CSR、Listing 16.2.7.5ab）。

少数の被験者で臨床的に重要な可能性のある肝機能パラメータの異常値が認められ、発現被験者数は DRF 群と DMF 群で同程度であった（表 25）。ULN の 3 倍以上の AST が DRF 群の 0.8%及び DMF 群の 1.6%で認められた。ULN の 3 倍以上の ALT が DRF 群の 1.2%及び DMF 群の 2.1%で認められ、これらのうち各投与群の 1 例（0.4%）で ULN の 5 倍超の ALT が認められた（A302 試験 CSR、Table 14.3.4.7.1ab）。ULN の 3 倍以上のアルカリホスファターゼ（ALP）は DRF 群では認められず、DMF 群の 1 例（0.4%）で認められた。ULN の 2 倍超の総ビリルビンは DRF 群では認められず、DMF 群の 1 例（0.4%）で認められた（A302 試験 CSR、Table 14.3.4.7.1ab）。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 倍以上に上昇）に該当した被験者はいなかった。

表 25　　ベースライン後に肝酵素及び総ビリルビンに臨床的に重要な可能性のある値が認められた被験者の割合：A302 試験パート A 及び B、安全性解析対象集団

Parameter/PCS Criteria	DRF (N = 253) n/m (%)	DMF (N = 251) n/m (%)	Total Participants (N = 504) n/m (%)
ALT (U/L) ≥ 3 × ULN	3/249 (1.2)	5/243 (2.1)	8/492 (1.6)
AST (U/L) ≥ 3 × ULN	2/250 (0.8)	4/243 (1.6)	6/493 (1.2)
ALP (U/L) ≥ 3 × ULN	0/250	1/243 (0.4)	1/493 (0.2)
Total bilirubin ≥ 2 mg/dL	0/250	1/243 (0.4)	1/493 (0.2)
LDH (U/L) ≥ 3 × ULN	0/248	0/238	0/486
Hy's law criteria	0	0	0

Note: Hy's law criteria = ALT or AST ≥ 3 × ULN and total bilirubin ≥ 2 × ULN.
Sources: A302 試験 CSR、Table 14.3.4.4.1ab and Table 14.3.4.7.1ab

2.7.2.5.3　　272MS303 試験

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。

全体集団の 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（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%）であり、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（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 2、Output 13、及び Output 14）。Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった。

日本人被験者 52 例の 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（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 2）。

2.7.2.6　　心臓障害

2.7.2.6.1　　A301 試験

心臓障害の検索基準は、SOC：心臓障害のうち、高位グループ語（HLGT）：心臓新生物及び HLGT：先天性心障害を除く、SOC 内のすべての PT を対象とした。

A301 試験で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（表 26）。

心臓障害に該当する有害事象発現までの期間の平均値 ± SD は 170.2 日 ± 184.58 日、中央値（範囲）は 94.0 日（1～678 日）であった（A301 試験 CSR、Table 103）。

心臓障害に該当する有害事象の多くが軽度又は中等度であり（A301 試験 CSR、Table 109）、多くの事象（62.1%）の転帰は回復であった（A301 試験 CSR、Table 108）。

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（2.3 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。

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であり、被験者の 5.4%で発現した。このうち 2 件は、治験責任医師により重度と評価された。浮動性めまい以外の発現率 1%超の心臓障害に該当する有害事象は、末梢性浮腫（1.5%）及び呼吸困難（1.2%）であった（表 26）。

表 26　　投与期間中に 2 例以上で発現した心臓障害に該当する AESI（PT 別）：A301 試験

AESI Group Preferred Term	**N = 1057** **n (%)**
すべての心臓障害に該当する有害事象	145 (13.7)
浮動性めまい	57 (5.4)
末梢性浮腫	16 (1.5)
呼吸困難	13 (1.2)
失神	10 (0.9)
頻脈	10 (0.9)
胸部不快感	8 (0.8)
第一度房室ブロック	7 (0.7)
動悸	7 (0.7)
胸痛	5 (0.5)
末梢腫脹	5 (0.5)
心室性期外収縮	4 (0.4)
右脚ブロック	3 (0.3)
徐脈	2 (0.2)
失神寸前の状態	2 (0.2)
洞性不整脈	2 (0.2)
洞性頻脈	2 (0.2)
上室性頻脈	2 (0.2)

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

2.7.2.6.2　　A302 試験

A302 試験で発現した心臓障害に該当する AESI を A302 試験 CSR、Table 37 に示す。

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%［5/253 例］、DMF 群 0.8%［2/251 例］）であり、原疾患でみられる既知の症状であった。その他の有害事象はいずれも各 1 例に発現した。概して、浮動性めまいは DRF 群では軽度で投与期間終了時まで持続し、DMF 群では軽度又は中等度で投与期間終了時までに回復した。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。DRF 群の 1 例が肺うっ血のため DRF の投与を中断したが、本事象は治験責任医師により治験薬と「おそらく関連なし」と評価された（A302 試験 CSR、Listing 16.2.7ab）。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（A302 試験 CSR、Section 12.3.1.3.2.3、本被験者の叙述は A302 試験 CSR、Section 14.3.3 に記載）。

心臓障害に該当する有害事象のプロファイルは DRF と DMF で類似しており、A302 試験の結果から DRF 投与による心臓障害のリスク増大は示唆されなかった。

2.7.2.6.3 272MS303 試験

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%）（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 6）。日本人被験者 1 例（1.9%）に発現した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（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 18 及び Output 19）。

2.7.2.7 消化管忍容性事象

AESI の基準に該当しない事象を含む消化管症状関連事象については、2.2.2.5 項に示す。

2.7.2.7.1 A301 試験

消化管忍容性事象の検索基準には、SMQ：消化管の非特異的炎症（狭域のみ） - 20000138、SMQ：消化管の非特異的症状および処置（狭域のみ） - 20000140 を用いた。消化管忍容性の AESI には、本検索基準に該当した事象のうち、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象が含まれた。

A301 試験の 8 例（0.8%）で重篤又は治験薬の投与中止に至った消化管忍容性の AESI が発現し、内訳は、腹痛及び下痢（各 3 例）、胃炎（2 例）、慢性胃炎及び嘔吐（各 1 例）であった（A301 試験 CSR、Table 111）。

消化管忍容性の AESI 発現までの期間の平均値 ± SD は 207.9 ± 217.82 日であり、中央値（範囲）は 160.5（4～547）日であった（A301 試験 CSR、Table 103）。消化管忍容性の AESI の発現までの期間は様々であったが、8 例中 6 例は投与開始後 9 ヵ月以内に発現した。消化管忍容性の AESI は、1 例が軽度、4 例が中等度、3 例が重度と評価され（A301 試験 CSR、Table 109）、いずれも回復した（A301 試験 CSR、Table 108）。1 例に発現した嘔吐及び腹痛のみが治験薬と「明らかに関連なし」と評価され、それ以外のすべての消化管忍容性の AESI は治験薬と関連ありと評価された（A301 試験 CSR、Table 110）。

重篤な消化管忍容性事象は、腹痛（3 例）、胃炎（2 例）、慢性胃炎及び嘔吐（各 1 例）であった（A301 試験 CSR、Appendix 16.2.7 Table 3）。

2.7.2.7.2 A302 試験

消化管忍容性の AESI には、検索基準に該当した事象のうち、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象が含まれた。A302 試験では、重篤な消化管症状関連事象は認められなかった。投与期間中に被験者の 2.8%（14/504 例）が治験薬の投与中止に至った消化管忍容性の AESI を発現したが、発現率は DMF 群（4.8%、12/251 例）と比較して DRF 群（0.8%、2/253 例）で低かった。AESI の多くは軽度又は中等度であり、重度の事象 3 件（腹痛 2 件、上腹部痛 1 件）は、いずれも DMF 群で発現した（A302 試験 CSR、Section 12.3.1.3.2.4、Listing 16.2.7.3ab）。

DRF 群では、下痢及び嘔吐が各 1 例に発現し、治験責任医師によりそれぞれ中等度及び軽度と評価され、治験薬との因果関係はそれぞれ「明らかに関連あり」及び「関連あるかもしれない」

と評価された。いずれの事象も転帰は回復であった。

DMF 群では、多くみられた治験薬の投与中止に至った消化管忍容性の AESI は上腹部痛であった（2.0%）。これらの事象の多くが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。DMF 群で 2 例以上に発現したその他の治験薬の投与中止に至った消化管忍容性の AESI は、下痢（すべて中等度、「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」、すべて回復）、腹痛（中等度又は重度、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」、すべて回復）、嘔吐（すべて中等度、「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」、すべて回復）であった。

消化管症状関連事象及び消化管忍容性の AESI の詳細については、A302 試験 CSR、Section 12.2.3.1.2 及び Section 12.3.1.3.2.4 にそれぞれ記載した。

重篤な消化管症状関連事象又は治験薬の投与中止に至った消化管症状関連事象が発現した被験者の叙述を、A302 試験 CSR、Section 14.3.3 に記載した。

A302 試験では DRF と DMF の消化管忍容性を比較した。被験者は電子患者日誌を用いて 2 つの消化管症状スケール（IGISIS 及び GGISIS）を記入し、試験期間を通して自己評価した。両スケールとも、5 つの消化管症状（悪心、嘔吐、上腹部痛、下腹部痛、及び下痢）の発現期間、発現率、程度、及び機能的影響を評価した。消化管症状の持続期間及び程度は、DMF 群と比較して DRF 群で有意に低かった（これら 2 つの消化管症状スケールの詳細な結果を 2.7.3 項に示す）。これらの所見は、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って試験中止に至った被験者の割合が、DRF 群で数値的に低かったことによりさらに裏付けられた。

2.7.2.7.3 272MS303 試験

AESI に該当する重篤、治験薬の投与中止、及び試験中止に至った消化管忍容性事象は認められなかった（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 15、Output 18、及び Output 19）。

2.7.2.8 潮紅及び潮紅関連事象

2.7.2.8.1 A301 試験

最も多くみられた有害事象は潮紅であり、本項では潮紅症状を示す他の PT にコードされた事象（潮紅関連事象）についても要約し、考察する。潮紅及び潮紅関連事象には、潮紅、ほてり、紅斑、全身紅斑、灼熱感、皮膚灼熱感、熱感、そう痒症、全身性そう痒症、発疹、そう痒性皮疹、斑状丘疹状皮疹、斑状皮疹、及び丘疹性皮疹が含まれる。また、これらの事象の発現率、発現時期、重症度、重篤度、転帰を要約し、考察する。

潮紅及び潮紅関連事象の発現率は全体集団の 37.3%（394/1057 例）であり、移行被験者（A302 試験の DRF 群 22.2%［53/239 例］、A302 試験の DMF 群 21.8%［49/225 例］）と比較して新規被験者（49.2%、292/593 例）で高かった（A301 試験 CSR、Table 27）。潮紅症状は通常、投与開始直後に発現し、投与開始後 1 ヵ月までに最も多く発現することから（A301 試験 CSR、Table 102）、この差は、移行被験者が先行試験（A302 試験）で DRF 又は DMF を 5 週間投与されていたことに

起因する可能性が高い。

潮紅の多くは軽度又は中等度であり（A301 試験 CSR、Section 12.1.3）、重度の潮紅の発現率は 0.6%（6/1057 例）であった（A301 試験 CSR、Table 92）。新規被験者の 1 例で重篤な潮紅が発現した（A301 試験 CSR、Table 96）。また、潮紅により被験者の 0.6%（6/1057 例、いずれも新規被験者）で治験薬を減量又は中断し（A301 試験 CSR、Table 121）、被験者の 0.5%（5/1057 例）で治験薬の投与を中止した（A301 試験 CSR、Table 30）。

被験者の約 30%（317/1057 例）が潮紅及び潮紅関連事象から回復した（A301 試験 CSR、Table 27）。潮紅及び潮紅関連事象は、投与開始後 1 ヵ月までに最も多く認められ、経時的に減少した（A301 試験 CSR、Table 102 及び Figure 2）。持続期間の中央値は 13.0 日であった（A301 試験 CSR、Table 106）。

被験者の 12.1%が併用薬としてアセチルサリチル酸を使用していたが（A301 試験 CSR、Table 48）、潮紅以外に頭痛及び感冒の治療に対してもよく使用された。

2.7.2.8.2 A302 試験

潮紅及び潮紅関連事象は、全体集団で最も多く認められ（50.4%、254/504 例）、発現率は DMF 群（55.0%、138/251 例）と比較して DRF 群（45.8%、116/253 例）で低かった（A302 試験 CSR、Table 14.3.2.4ab）。

大部分の潮紅及び潮紅関連事象が軽度又は中等度であった。重度の潮紅及び潮紅関連事象 5 件はいずれも DMF 群の被験者に発現し、3 件が試験終了時までに回復し、投与量の変更が必要となった事象は認められなかった。重篤、投与中止、及び試験中止に至った潮紅及び潮紅関連事象は発現しなかった（A302 試験 CSR、Listing 16.2.7.1.4ab）。潮紅及び潮紅関連事象が発現した多くの被験者（DRF 群 68/116 例、DMF 群 77/138 例）は試験終了時までに回復した（A302 試験 CSR、Table 14.3.2.4.1ab）。

潮紅及び潮紅関連事象に該当するすべての PT を含む詳細を、A302 試験 CSR、Section 12.2.3.1.1 に示した。

2.7.2.8.3 272MS303 試験

潮紅及び潮紅関連事象の発現率は 37.3%（38/102 例）であった。潮紅及び潮紅関連事象は、投与開始後 1 ヵ月までに最も多く発現した。多くみられた潮紅及び潮紅関連事象（被験者の 5%超に発現）は、潮紅（26 例、25.5%）、ほてり（8 例、7.8%）、及び紅斑（6 例、5.9%）であった（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 2 及び Output 6）。潮紅及び潮紅関連事象は 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（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 12）。12 件の潮紅及び潮紅関連事象（潮紅 8 件、ほてり 3 件、及び紅斑 1 件）は未回復で、それ以外の事象はいずれも回復と判断された（272MS303 試験 CSR、Appendix 16.2.7 Table 3）。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（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 15、Output 18、及び Output 19）。

日本人被験者の潮紅及び潮紅関連事象の発現率は 46.2%（24/52 例）であった。多くみられた潮紅及び潮紅関連事象（被験者の 5%超に発現）は、潮紅（17 例、32.7%）、ほてり（4 例、7.7%）、及び紅斑（3例、5.8%）であった（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 6）。日本人被験者に発現した潮紅及び潮紅関連事象はいずれも軽度であった（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 12）。9 件の潮紅及び潮紅関連事象（潮紅 6 件、ほてり 3 件）は未回復で、それ以外の事象はいずれも回復と判断された（272MS303 試験 CSR、Appendix 16.2.7 Table 3）。

2.7.2.9 アナフィラキシー及び血管浮腫

A301 試験、A302 試験、及び 272MS303 試験でアナフィラキシー及び血管浮腫（重篤な有害事象のみ）に該当する AESI は認められなかった。

2.7.2.10 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。

2.7.3 DMF の臨床試験

本項では消化管症状関連事象、潮紅及び潮紅関連事象、感染症、心血管障害、肝障害、腎障害、悪性腫瘍などを AESI として考察する。これらの有害事象は、PT、SOC、及び SMQ のグループに基づいて定義した。さらに、自殺及びうつ病についても AESI として考察する。

血液学的検査項目の異常値（リンパ球数の低値を含む）も AESI であり、3.1.3 項で考察する。

2.7.3.1 消化管症状関連事象

DMF の臨床試験では消化管症状が認められた。このため第 III 相臨床試験では、消化管への影響を軽減するため、一時的な減量（120 mg BID 又は TID、最長 1 ヵ月）を許容した（2.6.2 項）。消化管忍容性は、胃腸障害（SOC）に該当する有害事象の発現率の解析に加え、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 に基づいて評価した。

2.7.3.1.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B）

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%、GA 群 15%）（Appendix 2 Table 66）。この差は、DMF 群で主に下痢（プラセボ群 10%、DMF BID 群 14%、DMF TID 群 17%、以下同順）、悪心（9%、12%、14%）、上腹部痛（6%、10%、11%）、腹痛（4%、9%、8%）、嘔吐（5%、8%、7%）など、特定の消化管症状関連事象の発現率が高かったことに起因する。DMF BID 群と比較して DMF TID 群で全消化管症状関連事象の発現率、並びに下痢及び悪心など特定の有害事象の発現率がわずかに高かったが、これは主に高用量で中等度の有害事象の発現率が高かったことに起因する。一方、重度の有害事象の発現率は DMF BID 群と DMF TID 群で同程度であった（Appendix 2 Table 25 及び Appendix 2 Table 40）。DMF 群で発現した消化管症状関連事象の多くが軽度又は中等度であった。

全体として Pool B の結果は、Pool A と同様であった（Appendix 2 Table 31、Appendix 2 Table 42、及び Appendix 2 Table 67）。

治験薬の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、プラセボ群の1%未満に対し、DMF BID 群で 4%及び DMF TID 群で 6%であった（Appendix 2 Table 55）。プラセボ群と DMF BID 群との発現率の差は、主に DMF BID 群で嘔吐（プラセボ群 0%、DMF BID 群 1%、以下同順）、悪心（0%、1%未満）、及び腹痛（0%、1%未満）による治験薬の投与中止がわずかに多かったことに起因する。プラセボ群と DMF TID 群との差は、主に DMF TID 群で下痢（プラセボ群 1%未満、DMF TID 群 2%、以下同順）、悪心（0%、2%）、嘔吐（0%、1%）、上腹部痛（1%未満、1%）、及び腹痛（0%、1%）による治験薬の投与中止が多かったことに起因する。

Pool B の結果も Pool A と同様であった（Appendix 2 Table 56）。

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潮紅と同様に、投与開始後 3 ヵ月までが最も高かった（2.2.3 項）。さらに 1 ヵ月ごとの発現率を解析した結果、消化管忍容性に関連する可能性のある事象（下痢、悪心、上腹部痛、腹痛など）の発現率は投与開始後 1 ヵ月までが最も高く（プラセボ群 13%、DMF BID 群 22%、DMF TID 群 26%）、その後 2 ヵ月目に大きく低下した（それぞれ 4%、6%、6%）（Appendix 2 Figure 41 及び Appendix 2 Table 68）。投与開始後 3 ヵ月以降の発現率は、プラセボ群で 1%未満～3%、DMF 両群で 1%未満～4%であった。

Pool A では、胃腸障害（SOC）に該当する重篤な有害事象は DMF 両群でより多く発現したが、いずれの群でも発現率は低かった（プラセボ群 1%未満、DMF BID 群 1%、DMF TID 群 1%、GA 群 0%）（Appendix 2 Table 49）。DMF BID 群及び DMF TID 群で多くみられた有害事象は、嘔吐、腹痛、及び胃炎であった。発現例数は DMF 両群でいずれも 4 例以下であったが、プラセボ群では嘔吐 1 例以外は認められなかった。その他の重篤な消化管症状関連事象はいずれも 1 例に発現し、下腹部痛、便秘、十二指腸炎、悪心など、消化管忍容性に関連する可能性のある事象も含まれた。また、DMF BID 群の 6 例（1%未満）、DMF TID 群の 3 例（1%未満）で重篤な胃腸炎が発現したが、プラセボ群では認められなかった。DMF TID 群の 1 例（1%未満）で、脱水に伴う重篤なウイルス性胃腸炎が発現した。DMF 両群で発現した重篤な胃腸炎では、10 例中 7 例で感染原因が不明、及び／又は DMF 投与開始直後に発現し、感染ではなく消化管忍容性に起因する可能性が示唆された。

胃腸障害、胃腸炎、胃炎、十二指腸炎などの重篤な消化管症状関連事象は、投与開始後早期に発現する傾向があり、投与中止に至ることはまれであった。重篤な消化管症状関連事象が発現した被験者は、主に輸液、抗生物質、プロトンポンプ阻害薬などの治療を受けて回復した。

Pool B の DMF 両群で発現した重篤な消化管症状関連事象の種類は Pool A と類似しており、非対照試験で新たに発現した重篤な消化管症状関連事象は少なかった（Appendix 2 Table 51）。

以上より、消化管忍容性に関連する可能性のある事象の発現率は、プラセボ群と比較して DMF BID 群及び DMF TID 群で高かった。これらの大部分の事象の重症度は軽度又は中等度であった。消化管忍容性に関連する可能性のある事象の発現率は、投与開始後 1 ヵ月までが最も高く、2 ヵ月目に大きく低下した。重篤な消化管症状関連事象の発現率は低かった（個々の事象で 1%

未満）。治験薬の投与中止に至った消化管症状関連事象の発現率は DMF 群で高かったものの、個々の事象の発現率は低かった（DMF BID 群 1%以下、DMF TID 群 2%以下）。

2.7.3.1.2 109MS305 試験

パート 1 で、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（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 296）。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（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 298）。

パート 2 で、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（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 59）。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（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 42）。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（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 335）。

2.7.3.2 潮紅及び潮紅関連事象

潮紅は DMF の既知の副作用である。第 III 相臨床試験の治験実施計画書に DMF を食後に投与すると潮紅の重症度が軽減することを記載した。また、潮紅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を許容した（2.6.2 項）。

臨床試験で潮紅の発現状況をより適切に評価するために、潮紅及びほてりなどの標準的な PT のほか、紅斑、全身紅斑、灼熱感、皮膚灼熱感、熱感、及び充血などの潮紅様症状を含む拡大定義を用いた。

さらに、皮膚事象は潮紅及び潮紅関連事象を伴うことが多いため、皮膚および皮下組織障害（SOC）の有害事象も評価した。

2.7.3.2.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B）

DMF の早期の臨床試験と同様に、Pool A での潮紅及び潮紅関連事象の発現率は、プラセボ群と比較して DMF 群で高かった（プラセボ群 9%、DMF BID 群 45%、DMF TID 群 42%、GA 群 5%）（Appendix 2 Table 63）。また、潮紅（プラセボ群 6%、DMF BID 群 40%、DMF TID 群 34%）と他の潮紅関連事象（プラセボ群 3%、DMF BID 群 9%、DMF TID 群 12%）を別々に評価した場合も同様であった。潮紅及び潮紅関連事象の多くが軽度又は中等度であった（Appendix 2 Table 25 及び Appendix 2 Table 40）。治験責任医師により重度と評価された個々の潮紅及び潮紅関連事象の発現率は、プラセボ群で 1%未満、DMF BID 群及び DMF TID 群で各 1%以下であった。投与中止に至った個々の潮紅及び潮紅関連事象の発現率は、プラセボ群（0%～1%未満）と比較して DMF BID 群（3%以下）及び DMF TID 群（2%以下）で高かった（Appendix 2 Table 55）。

非対照試験（Pool B）の DMF 群の結果は、Pool A と同様であった（Appendix 2 Table 31、Appendix 2 Table 42、Appendix 2 Table 56、及び Appendix 2 Table 64）。

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（2.2.3 項）。さらに 1 ヵ月ごとに評価した結果、潮紅の発現率は投与開始後 1 ヵ月までが最も高く（プラセボ群4%、DMF BID群27%、DMF TID群26%、以下同順）、2 ヵ月目で低下した（1%未満、5%、4%）。3 ヵ月目以降の発現率は、プラセボ群で 0%～1%未満、DMF 群で 1%未満～3%であった。潮紅関連事象についても同様であり、発現率は投与開始後 1 ヵ月までが最も高く（1%未満、5%、7%）、その後は低下し、プラセボ群で 0%～1%未満、DMF 両群で 0%～1%であった（Appendix 2 Figure 40 及び Appendix 2 Table 65）。

Pool A の DMF 両群で重篤な潮紅の発現率は低く（1%未満）、計 2 例に発現した（Appendix 2 Table 49）。このほか、DMF 群の 2 例で過敏症及びアナフィラキシー様反応の PT にコードされた重篤な潮紅関連事象が発現した。4 例に発現したこれらの重篤な潮紅及び潮紅関連事象はいずれも DMF と関連ありと評価され、投与中止に至ったが、処置なし又は対症療法により回復した。プラセボ群では重篤な潮紅及び潮紅関連事象は発現しなかった。

非対照試験では、重篤な潮紅及び潮紅関連事象は発現しなかった（Appendix 2 Table 51）。

潮紅及び潮紅関連事象の発現率は、プラセボ群と比較して DMF 両群で高かった。これらの事象の多くが軽度又は中等度であった。潮紅及び潮紅関連事象の発現率は、投与開始後 1 ヵ月までが最も高かった。重篤な潮紅はまれであり（1%未満）、概して血行動態の不安定性又は呼吸困難などの臨床的に重要な症状を伴わなかった。DMF の投与中止に至った潮紅及び潮紅関連事象の発現率は低かった（3%以下）。

2.7.3.2.2 109MS305 試験

パート 1 では、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（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 344）。

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（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 226）。

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（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 44）。DMF 群での重度の潮紅の発現率は 1%未満（1 例）であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 351）。DMF の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（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 48、Table 278）。

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（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 346）。

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（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 57）。

有害事象の発現率の推移を解析した結果、プラセボ/DMF 群の潮紅（28%）及びほてり（4%）の発現率はパート 2 の投与開始後 3 ヵ月までが最も高かった。

パート 2 で重篤な潮紅及び潮紅関連事象は認められなかった（109MS305 試験パート 2 CSR、

Table 42)。プラセボ/DMF 群の 2 例（2%）が、潮紅により DMF の投与を中止及び試験を中止した（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 45、Table 48)。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。DMF/DMF 群では、治験薬の減量又は投与中断に至った潮紅は認められなかったが、プラセボ/DMF 群では被験者の 6%が DMF の減量に至り、2%が血管障害により投与中断に至った。

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（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 329)。

2.7.3.3 皮膚および皮下組織障害

皮膚および皮下組織障害（SOC）の有害事象の発現率はプラセボ群と比較して DMF 群で高く、これらの多くが潮紅関連事象であった。大部分の皮膚および皮下組織障害（SOC）に該当する事象は軽度又は中等度であり、いずれも非重篤であった。皮膚および皮下組織障害（SOC）の発現率は、投与開始後 3 ヵ月までが最も高く、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。

2.7.3.3.1 併合解析結果（Pool A）

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 群で高かった（プラセボ群 20%、DMF BID 群 32%、DMF TID 群 32%、GA 群 17%、以下同順）（Appendix 2 Table 21)。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は、そう痒症（4%、8%、8%、2%)、発疹（3%、8%、7%、3%)、紅斑（1%、5%、7%、2%)、多汗症（1%、2%、3%、1%）であった（Appendix 2 Table 22)。

皮膚および皮下組織障害（SOC）に該当する有害事象の多くが軽度又は中等度であった（Appendix 2 Table 25)。重度の有害事象の発現率は低く（1%未満)、投与群間で同程度であった。

治験薬の投与中止に至った皮膚および皮下組織障害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 BID 群及び DMF TID 群でやや高かった（1%未満、2%、2%、1%未満）（Appendix 2 Table 55)。投与中止に至った個々の有害事象の発現率は低く、発現率が高かった PT（アレルギー性皮膚炎、そう痒症、発疹、紅斑）を含むすべての PT の発現率は投与群間で同程度（1%未満）であった。

DMF BID 群及び DMF TID 群での皮膚および皮下組織障害（SOC）の有害事象の発現率は、投与開始後 3 ヵ月までが最も高く（10%、19%、20%、7%)、その後の 3 ヵ月間で低下し（4%、7%、7%、4%)、その後 Month 24 までさらに低下した（2%～4%、2%～7%、3%～5%、2%～3%）（Appendix 2 Table 32)。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（そう痒症、発疹、紅斑）の発現も同様の推移を示し、投与開始後 3 ヵ月までの発現率が最も高く（DMF BID 群及び DMF TID 群での個々の有害事象の発現率は 3%～5%)、その後低下した。これらの事象は上記の潮紅関連事象と同一であるか（紅斑)、症状が類似しており（そう痒症、発疹)、発現率の推移も同様であった。

Pool A での重篤な皮膚および皮下組織障害（SOC）の発現率は低く（1%未満)、投与群間で同

程度であった（Appendix 2 Table 49）。重篤な皮膚および皮下組織障害（SOC）に該当する事象には、アレルギー性皮膚炎（プラセボ群の 1 例）及びスティーブンス・ジョンソン症候群（DMF BID 群の 1 例）が含まれた。さらに、DMF TID 群の 1 例でそう痒症及び潮紅が発現した。

2.7.3.3.2 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%）（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 196 及び Table 198）。発現率がプラセボ群と比較して DMF 群で 2%超高かった事象は、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。皮膚および皮下組織障害（SOC）に該当する事象はすべて軽度であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 351）。皮膚および皮下組織障害（SOC）に該当する有害事象の発現率の推移を評価した結果、投与開始後 3 ヵ月までが最も高かった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 226）。

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（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 189）。皮膚および皮下組織障害（SOC）に該当するすべての事象は軽度又は中等度であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 256）。プラセボ/DMF 群での皮膚および皮下組織障害（SOC）の有害事象の発現率の推移を評価した結果、パート 2 の投与開始後 3 ヵ月までが最も高かった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 228）。

2.7.3.4 感染症

DMF が免疫調節作用を有する可能性を考慮し、感染症、重篤な感染症、及び日和見感染の発現率を解析した。

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は増大しなかった。重篤な感染症はいずれも合併症を伴わず、従来の治療により回復し、概して治験薬の投与中止に至らなかった。DMF TID 群でリンパ球数が 0.5×10^9/L 未満（白血球数が低値ではない）の被験者では、感染症（非重篤）の発現率がわずかに上昇したが、例数が少なかったため、関連性の有無は結論づけられなかった。リンパ球数又は白血球数が低値の DMF BID 群の被験者で、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。

2.7.3.4.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B）

Pool A 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%、GA 群 50%）（Appendix 2 Table 21）。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、鼻咽頭炎（プラセボ群 20%、DMF BID 群 22%）、尿路感染（プラセボ群 11%、DMF BID 群 14%）、上気道感染（プラセボ群 11%、DMF BID 群 13%）であった（Appendix 2 Table 24）。発現率がプラセボ群と比較して DMF TID 群で 2%以上高かった有害事象は、鼻咽頭炎（プラセボ群 20%、DMF TID 群 22%）、副鼻腔炎（プラセボ群 4%、DMF TID 群 6%）、気管支炎（プラセボ群 4%、DMF TID 群 6%）であった。感染症

の多くが軽度又は中等度であった。重度の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（Appendix 2 Table 25）。感染症の発現率の推移を 3 ヵ月ごとに評価した結果、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（Appendix 2 Table 32）。

Pool A の重篤な感染症の発現率はいずれの投与群でも低く、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%、GA 群 1%）（Appendix 2 Table 49）。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［6 例］、DMF TID 群 1%未満［3 例］、GA 群 0%）。胃腸炎の被験者の一部では、投与開始後早期に発現したこと、又は病原体が特定されなかったことから、消化管忍容性と関連していた可能性がある。すべての被験者は回復した。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。

また、MedDRA 高位語による感染症の解析を実施し、結果は SOC 及び PT 別の結果とおおむね同様であった。プラセボ群と比較して DMF 両群で上気道感染の発現率がわずかに高かった（プラセボ群 36%、DMF BID 群 39%、DMF TID 群 39%、GA 群 26%）（Appendix 2 Table 69）。重篤な感染症の発現率は、いずれの群でもすべての高位語で 1%未満又は 0%であった。最も多くみられた高位語別の重篤な感染症は、「腹部および消化管感染」であった（プラセボ群 1%未満［2 例］、DMF BID 群 1%未満［7 例］、DMF TID 群 1%未満［4 例］、GA 群 1%未満［1 例］）（Appendix 2 Table 70）。

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及び白血球数の最小値に基づきさらに評価した。ベースライン後のデータを有する被験者を対象とした解析で、プラセボ群と比較して DMF 群でベースライン後のリンパ球数の最小値が 0.8×10^9/L 未満又は白血球数の最小値が $2.0 \sim 3.0 \times 10^9$/L 未満の被験者が多かった（Appendix 2 Table 71 及び Appendix 2 Table 72）。白血球数が 2.0×10^9/L 未満となった被験者は、各投与群で 1%未満であった。リンパ球数及び白血球数低値並びに回復の詳細な考察は、3.1.3 項に示す。

さらに解析を行った結果、DMF BID 群でリンパ球数が 0.5×10^9/L 未満又は $0.5 \sim 0.8 \times 10^9$/L 未満、DMF TID 群でリンパ球数が $0.5 \sim 0.8 \times 10^9$/L 未満、DMF BID 群又は DMF TID 群で白血球数が 2.0×10^9/L 未満又は $2.0 \sim 3.0 \times 10^9$/L 未満の被験者での感染症の発現率は、プラセボ群及びリンパ球数又は白血球数が多い DMF 群の被験者と同程度であった（Appendix 2 Table 71 及び Appendix 2 Table 72）。DMF TID 群では、リンパ球数が 0.5×10^9/L 未満の被験者での感染症の発現率は、全般的にプラセボ群より見かけ上高かった。しかし、被験者数が 24 例と少なかったため、明確な結論は得られなかった。

ベースライン後のリンパ球数の最小値が 0.5×10^9/L 未満又は白血球数が 3.0×10^9/L 未満の DMF 群の被験者では、重篤な感染症は発現しなかった（Appendix 2 Table 73、Appendix 2 Table 74、Appendix 2 Table 75、及び Appendix 2 Table 76）。さらに、リンパ球数 $0.5 \sim 0.8 \times 10^9$/L 未満であった DMF 群の被験者で、プラセボ群又はリンパ球数が多かった DMF 群の被験者と比較して、重篤な感染症の発現率の上昇はみられなかった。

Pool B で認められた感染症及び重篤な感染症の発現率及び種類（リンパ球数及び白血球数別の解析結果を含む）は、Pool A の解析結果と同様であった（Appendix 2 Table 27、Appendix 2 Table

31 、 Appendix 2 Table 51 、 Appendix 2 Table 77 、 Appendix 2 Table 78 、 Appendix 2 Table 79 、 Appendix 2 Table 80 、 Appendix 2 Table 81 、 Appendix 2 Table 82 、 Appendix 2 Table 83 、 及び Appendix 2 Table 84)。また、感染症について 3 年超にわたり 6 ヵ月ごとに発現率の推移を評価した結果、発現率の上昇、感染症のパターン、及び種類に変化はみられなかった（Appendix 2 Table 37)。

Pool A の DMF 両群では、日和見感染は認められなかった（Appendix 2 Table 85)。

2.7.3.4.2 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）（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 44)。DMF 群の 1 例に重篤な感染症が発現した。この被験者は日本人であり、2 回の腎盂腎炎が発現したが、いずれの事象も中等度であり、標準治療により回復した。DMF 群及びプラセボ群のいずれでも日和見感染は認められなかった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 326)。

パート 1 での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った。感染症の発現率は DMF 群で 48%、プラセボ群で 41%であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 334)。

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。多く認められた感染症（いずれかの投与群で発現率 5%以上）は、鼻咽頭炎（プラセボ/DMF 群 38%、DMF/DMF 群 45%、以下同順)、インフルエンザ（6%、17%)、膀胱炎（6%、9%)、上気道感染（19%、8%)、及び帯状疱疹（6%、5%）であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 61)。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）（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 42)。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。

日本人被験者の解析結果は、全体集団の結果と同様であった。パート 2 での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（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 341)。

2.7.3.5 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。

MS を対象とした臨床試験で虚血性心血管障害又は虚血性脳血管障害と関連する可能性がある有害事象を特定するために、特定の SMQ に基づいて包括的に検索した。これらの結果を考察す

るにあたり、109MS301 試験及び 109MS302 試験に組み入れられた被験者のベースライン時の心血管障害の既往歴及びリスク因子を考慮した。DMFの第III相対照試験の被験者のうち、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（109MS301 試験 CSR、Section 10.2.6、109MS302 試験 CSR、Section 10.2.4）。

Pool A では重大な虚血性心血管事象の発現率は低く、プラセボ群の 1 例及び DMF 群の 1 例のみで発現し、109MS303 試験では DMF 群の 1 例に発現した。109MS305 試験パート 2 では、重篤な虚血性心血管事象が 2 例（2%）に発現した。Pool A では虚血性脳血管事象の発現率は低く、GA 群を含む投与群間で同程度であった。これらの結果から、DMF 投与による虚血性心血管障害及び虚血性脳血管障害のリスク増大は認められなかった。

2.7.3.5.1 併合解析結果（Pool A）

Pool A の虚血性心血管障害の可能性がある事象の発現率は、いずれの投与群でも低かった（プラセボ群 1%未満［4 例］、DMF BID 群 1%［8 例］、DMF TID 群 1%未満［6 例］、GA 群 1%［4 例］）（Appendix 2 Table 86）。

虚血性脳血管障害の可能性がある事象の発現率は低く、投与群間で同程度であった（プラセボ群 1 例、DMF BID 群 1 例、DMF TID 群 2 例、GA 群 1 例）。

有害事象として報告された心電図変化の発現率は低く（1%未満）、投与群間で同程度であった。DMF 群で発現した有害事象は無症候性であった。4.2.3 項で考察したように、心電図の解析では、心電図パラメータの測定値及び経時変化に DMF 群とプラセボ群で臨床的に意味のある差は認められなかった。さらに、伝導異常、T 波異常、律動異常、ST 部分の変化などの、臨床的に重要な異常に分類されるベースライン後の心電図所見悪化の発現率及び種類は、投与群間で同様であった。

2.7.3.5.2 109MS303 試験

非対照試験である 109MS303 試験で虚血性心血管障害の可能性がある事象が 3 件発現し（Appendix 2 Table 86 及び Appendix 2 Table 87）、治験依頼者による症例検討で 1 件のみが重大な虚血性事象と評価された。

2.7.3.5.3 109MS305 試験

パート 1 での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（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 320）。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（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 314）。

パート 2 での心血管事象の発現率はプラセボ/DMF 群で 8%、DMF/DMF 群で 6%であり（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 64）、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（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 66）。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（109MS305 試験

パート 2 CSR、Table 42）。

パート 2 での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（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 362）。DMF/DMF 群の日本人被験者 1 例に重篤な虚血性心血管障害の可能性がある事象（心筋梗塞）が認められ、DMF と関連なしと評価された（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 364 及び Table 365）。

2.7.3.6 肝障害

Pool A では、肝障害に関連する可能性のある事象の発現率は DMF 群とプラセボ群で同程度であり、109MS305 試験パート 1 では、プラセボ群と比較して DMF 群で高かった。トランスアミナーゼ上昇がみられたほとんどの DMF 投与例で最大値は ULN の 3 倍未満であり、トランスアミナーゼ上昇はいずれも非重篤で治験薬の投与中止に至らなかった。ALT 及び AST が ULN の 3 倍以上及び 5 倍超であった被験者の割合は、DMF 群とプラセボ群で同程度であった。ALT 又は AST の上昇、かつ ULN の 2 倍超の総ビリルビン上昇は認められなかった。パラセタモール過量投与による死亡例（2.3.2 項）を除き、肝不全は発現しなかった。

2.7.3.6.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B）

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（プラセボ群 9%、DMF BID 群 9%、DMF TID 群 10%、GA 群 11%、以下同順）（Appendix 2 Table 88）。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り、以下の PT が認められた。

- アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（5%、6%、6%、6%）
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2%、4%、4%、4%）
- γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2%、3%、2%、2%）
- 肝酵素上昇（1%、1%未満、1%、2%）

これらの有害事象の発現率は投与群間で同程度か、DMF BID 群又は DMF TID 群でわずかに高かった。DMF 両群のその他の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。個々の投与中止に至った事象の発現率は低く（1%未満）、投与群間で同程度であった（Appendix 2 Table 55）。

肝トランスアミナーゼの上昇については、3.4.3 項で詳細に考察する。臨床検査では、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。これは主に、投与開始後早期（6 ヵ月間）に認められた差に起因する。トランスアミナーゼ上昇がみられた DMF 群の多くの被験者で、ALT 及び AST のベースライン後の最大値は ULN の 3 倍未満であった。ALT 及び AST が ULN の 3 倍以上及び 5 倍超に上昇した被験者の割合は、プラセボ群と DMF 群で同程度であった。また、ALT 又は AST 上昇（ULN の 3 倍以上への上昇を含む）、かつ ULN の 2 倍超の総ビリルビン上昇はみられなかった。

Pool A での重篤な肝障害関連事象（SMQ で定義）の発現率は低く（Appendix 2 Table 49）、プ

ラセボ群の 2 例及び DMF BID 群の 1 例に発現した。プラセボ群の被験者で発現した重篤な有害事象は、いずれも肝酵素上昇であった。

全体として、Pool B の結果は Pool A と同様の傾向であり、42 ヵ月間の観察期間を通して安全性の新たなシグナル又は悪化は確認されなかった（Appendix 2 Table 51、Appendix 2 Table 56、及び Appendix 2 Table 89）。109MS303 試験の被験者 2 例で重篤な肝障害関連事象が発現した。

2.7.3.6.2 109MS305 試験

パート 1 での肝障害関連事象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（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 302）。この差は、主にアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（プラセボ群 2%、DMF 群 6%）及び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 1%未満、DMF 群 4%）の発現率の差に起因する。

2 例（DMF 群、プラセボ群各 1 例）が軽度の肝障害関連事象のため治験薬の投与及び試験を中止し、いずれの事象も治験薬と関連なしと評価された（109MS305 試験パート 1 CSR、Appendix 16.2.7.1 Table 51）。重篤な事象は認められず、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（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 52 及び Table 302）。トランスアミナーゼ上昇がみられた多くの DMF 投与例で、ALT 及び AST のベースライン後の最大値は ULN の 3 倍未満であった。

パート 1 での日本人被験者の肝障害関連事象の発現率は、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（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 304）。

パート 2 での肝障害関連事象の発現率は、プラセボ/DMF 群で 15%、DMF/DMF 群で 10%であった（CSR 109MS305 試験パート 2 CSR、Table 69）。アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加の発現率はプラセボ/DMF 群で 5%、DMF/DMF 群で 8%であり、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現率はプラセボ/DMF 群で 4%、DMF/DMF 群で 5%であった。その他の個々の事象の発現率は低かった（3%以下）。

プラセボ/DMF 群の 1 例が中等度の肝障害関連事象（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）のため DMF の投与及び試験を中止し、本事象は DMF と関連ありと評価された。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（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 42）。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（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 69 及び Table 84）。トランスアミナーゼ上昇がみられたほとんどの DMF 投与例で、ALT 及び AST のベースライン後の最大値は ULN の 3 倍未満であった。

全体集団の肝障害関連事象の発現率（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（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 69、Table 377）。

2.7.3.7 腎障害

非臨床試験（P00012-04-11 試験及び P00012-05-03 試験）では、複数の動物種で皮質尿細管変性が認められたことから、腎臓を DMF 毒性の標的臓器として特定した。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た。第 II 相及び第 III 相臨床試験のいずれも、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、及び尿顕微鏡検査を実施した。さらに、第 III 相臨床試験では、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［Glassock 2010; Khan 2010; Peterson 1969; Waring and Moonie 2011］。また、第 III 相臨床試験で事前に規定した尿検査の異常値（円柱［硝子円柱以外］、蛋白尿、β_2 ミクログロブリン尿、ミクロアルブミン尿、又は正常な血清グルコース下での尿糖）を示し、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。

腎毒性に関連する可能性のある有害事象を特定するため、腎および尿路障害（SOC）及び臨床検査（SOC）に該当する有害事象の発現状況を解析した結果、DMF と腎および尿路障害に該当する有害事象のリスク増大との間に関連はみられなかった。DMF 投与時に尿蛋白及びミクロアルブミン尿の有害事象の発現率がわずかに上昇したが、DMF BID 群での発現率上昇は、臨床検査結果からは裏付けられず、DMF TID 群の発現率も、臨床的に意味がない程度の上昇と考えられる。以下に検査データの概要及び結果を記載する。臨床検査所見の詳細な考察を 3.1.3 項及び 3.2.3 項に示す。

2.7.3.7.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B）

Pool A での腎および尿路障害（SOC）に該当する有害事象の発現率は、投与群間で同程度（プラセボ群 18%、DMF BID 群 19%、DMF TID 群 22%、GA 群 17%、以下同順）であった（Appendix 2 Table 22）。蛋白尿（7%、9%、10%、9%）、ミクロアルブミン尿（3%、5%、4%、4%）、尿中アルブミン陽性（3%、6%、4%、5%）の発現率では、プラセボ群といずれかの DMF 群又は DMF 両群間でわずかな差がみられたが、実薬群間では、各事象の発現率は同程度であった。血尿（4%、4%、5%、3%）、尿中蛋白陽性（3%、4%、2%、4%）、尿中 β_2 ミクログロブリン増加（2%、2%、2%、1%）の発現率は、投与群間で同程度であった。

なお、109MS301 試験及び 109MS302 試験データの併合解析（1.1.4.1 項）では、プラセボ群と DMF BID 群の差は Pool A より小さく、腎および尿路障害に該当する有害事象の発現率は、プラセボ群で 20%、DMF BID 群で 19%、DMF TID 群で 23%であった（109MS303 試験 CSR、Table 76）。さらに、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、ミクロアルブミン尿（DMF BID 群 5%及びプラセボ群 3%）及び尿中アルブミン陽性（DMF BID 群 6%及びプラセボ群 4%）であった。その他の有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった。腎および尿路障害と臨床検査の SOC に該当する有害事象の多くは軽度又は中等度と評価された（Appendix 2 Table 25）。重度と評価された有害事象の発現率はいずれの投与群でも低く（1%未満）、個々の有害事象は 1 つの投与群で 1 例のみに発現した。

腎および尿路障害と臨床検査の SOC に該当する治験薬の投与中止に至った個々の事象の発現

率は、いずれの投与群でも低かった（1%未満、Appendix 2 Table 55）。これらの有害事象はすべて非重篤であった。

Pool A の重篤な腎および尿路障害の SOC に該当する有害事象の発現率は低く（1%未満）、投与群間で同程度であった（Appendix 2 Table 49）。重篤な腎不全は発現しなかった。

上述のとおり、尿検査値が事前に規定した基準に該当し、腎臓専門医を受診した被験者のデータは、独立した外部の腎臓専門医により盲検下で評価された。被験者のデータには、人口統計学的特性、既往歴、併用薬、有害事象、身体所見、臨床検査の結果、及び腎臓専門医の診断書（入手可能な場合）が含まれた。独立した腎臓専門医による盲検下レビューを受けたデータを有する被験者の割合は、投与群間で同程度であった（プラセボ群 16%、DMF BID 群 20%、DMF TID 群 20%、GA 群 21%）（Appendix 2 Table 90）。盲検化レビューの結果、各投与群のほとんどの被験者で（93%～96%）、投与前に腎機能障害は認められなかった。また、DMF 群の被験者では、投与後に新たに発現した腎機能障害又は腎機能の悪化はみられず、薬物性腎毒性は認められなかった。独立した腎臓専門医による評価を受けた被験者の一覧を Appendix 2 Table 91 に示す。

Pool A の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。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。Pool A 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実薬群でわずかに差がみられたが（プラセボ群 47%、DMF BID 群 51%、DMF TID 群 53%、GA 群 56%）、109MS301 試験と 109MS302 試験のデータのみを併合した場合には、プラセボ群と DMF BID 群との間に差はみられなかった（プラセボ群 51%、DMF BID 群 51%、DMF TID 群 57%、GA 群 56%）。さらに、尿蛋白のベースライン後の最悪値を評価した結果、3+及び 4+を示した被験者の割合はそれぞれ 1%未満であり、投与群間で差はみられなかった。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ミクロアルブミンの臨床検査では、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なかった。

Pool B の結果は、Pool A と同様の傾向であり、42 ヵ月間の観察期間を通して安全性に関する新たな又は悪化のシグナルは確認されなかった（Appendix 2 Table 27、Appendix 2 Table 31、Appendix 2 Table 51、及び Appendix 2 Table 56）。さらに、Pool B では、DMF を 2 年超継続投与された被験者の腎機能検査値又は尿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ミクロアルブミンについても経時的な悪化はみられなかった（3.3.3 項）。

2.7.3.7.2 109MS305 試験

パート 1 での BUN、クレアチニン、電解質を含む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。

BUN の平均値、測定値、及びベースラインからの変化量の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が、DMF 群では血清クレアチニン（平均値）がベースライン（66.1 µmol/L）から Week 4（60.2 µmol/L）でわずかに低下し、その後試験期間を通して

低下したまま推移した（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 406）。また、DMF と関連ありと評価された腎障害に該当する有害事象は認められなかった。

パート 1 での全体集団と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%）。

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（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 72）。ミクロアルブミン尿（プラセボ/DMF群4%、DMF/DMF群5%）を除き、個々の事象の発現率は低かった（3%以下）。腎障害に該当する有害事象は軽度又は中等度であり、中等度のミクロアルブミン尿 1 件及び軽度の緊張性膀胱 1 件（いずれも治験薬と関連なしと評価された）並びに治験薬と関連ありと評価された軽度の蛋白尿 1 件を除き、重篤な事象は認められなかった（109MS305 試験パート 2 CSR、Appendix 16.2.7.1 Table 46）。

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。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推移は両投与群で同様であり、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

パート 2 での日本人被験者の腎障害の発現率はプラセボ/DMF 群で 6%、DMF/DMF 群で 9%であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 386）。

2.7.3.8 悪性腫瘍

109MS303 試験では、被験者に DMF を最長 12 年間投与した（先行試験の 109MS301 試験及び 109MS302 試験を含む）。試験全体での悪性腫瘍の発現率は低く（3%）、特定の悪性腫瘍で発現率が高くなる傾向はみられなかった。安全性解析対象集団 2263 例（109MS301 試験及び 109MS302 試験で DMF を投与された被験者で、109MS303 試験に移行しなかった被験者を含む）での基底細胞癌及び扁平上皮癌を除く悪性腫瘍の発現率は、10 万人年当たり 397.77 であった。109MS305 試験パート 2 では悪性腫瘍は認められなかった。2012 年から 2016 年までの一般的な米国人集団での悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の自然発生率は 10 万人年当たり 442.0 であり［US SEER program］、2018 年の世界全体での自然発生率は 10 万人年当たり 187.8 であった［Bray 2018］。欧州での自然発生率は 10 万人年当たり 268.6（世界人口の年齢に標準化）である。また、市販後データから悪性腫瘍と DMF との関連を示すエビデンスは得られず、臨床試験の結果と同様であった。DMF のデータから、悪性腫瘍を重要な潜在的リスクとするエビデンスは支持されなかったため、安全性プロファイルから除外した。

2.7.3.9 自殺及びうつ病

MS は精神障害を伴うことが多く、MS 患者集団での有病率は 30%～50%である［Arnett and Strober 2011; Dahl 2009; Feinstein 2011; Patten 2003］。また、MS 患者では一般的な集団と比較して自殺率が高いことが報告されている［Brønnum-Hansen 2006; Sadovnick 1991; Stenager 1992］。

うつ病及び自殺に関連する有害事象の発現率は低く、投与群間で同程度であった。MS を対象としたプラセボ対照試験及び非対照試験では、DMF 群で自殺念慮、自殺行動、及びうつ病のリスクが増大するエビデンスは認められなかった。

2.7.3.9.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B）

Pool A 及び Pool B での自殺傾向及びうつ病の発現率は、うつ病および自殺／自傷 SMQ（20000035）でコード化された有害事象により評価した。Pool A では、個々の自殺傾向及びうつ病に該当する有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった（Appendix 2 Table 22）。Pool B でも同様の結果が認められた（Appendix 2 Table 27）。Pool A での自殺傾向及びうつ病の発現状況を以下に示す。これらの事象には、以下が含まれた。

- うつ病および自殺／自傷の SMQ は 2 つのサブ SMQ で構成される。1 つはサブ SMQ「うつ病（自殺／自傷を除く）（本解析では狭域検索用語を使用）であり、もう 1 つはサブ SMQ「自殺／自傷」（狭域検索用語のみ）

Pool A で認められた自殺及びうつ病の有害事象のうち、11 例に重篤な有害事象が認められ、発現率は投与群間で同程度であった（1%未満）（Appendix 2 Table 49）。プラセボ群で発現した重篤な有害事象は、3 例（自殺念慮 1 例及びうつ病 2 例）であった。DMF BID 群ではうつ病が 1 例、自殺念慮及び抑うつ気分を伴う適応障害（同一被験者）が 1 例、DMF TID 群では自殺企図及びうつ病が各 1 例に発現した。GA 群では、4 例（うつ病、うつ病及び自殺念慮［同一被験者］、自殺企図、並びに自殺既遂）に重篤な有害事象が発現した。非対照試験（Pool B）でも自殺及びうつ病の有害事象の発現率と種類は同様であり、さらに 3 例に重篤な有害事象が発現した（自殺既遂、うつ病、及び自殺企図）（Appendix 2 Table 51）。

2.7.3.9.2 109MS305 試験

パート 1 では、自殺及びうつ病の有害事象の発現率は、プラセボ群で 2%、DMF 群で 1%未満であった。日本人被験者での発現率は、プラセボ群及び DMF 群で各 2%（1 例）であった（Appendix 2 Table 201 及び 109MS305 試験パート 1 CSR、Table 198）。

パート 2 では、DMF/DMF 群の 1 例に重篤な自殺企図が認められた（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 42）。

2.8 個別有害事象の叙述

2.8.1 DRF の臨床試験

第 I 相臨床試験での個別 AESI の一覧及び詳細については、ISS に示した。第 III 相臨床試験で発現した死亡、その他の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、AESI、及び妊娠の個別症例の詳細については、A301 試験 CSR、Section 14.3.3、A302 試験 CSR、Section 14.3.3、及び 272MS303 試験 CSR、Section 14.3.1 に示した。

2.8.2 DMF の臨床試験

死亡、その他の重篤な有害事象、中止に至った有害事象（治験薬の投与中止及び試験中止）が発現した個々の被験者の詳細を CSR に記載した。さらに、109MS301 試験、109MS302 試験、109MS303 試験、及び 109MS305 試験では、薬物性肝障害（SOC の臨床検査に該当する事象を除く）、虚血性心血管障害、日和見感染、悪性腫瘍の可能性がある事象が発現した被験者及びベースライン後に ALT 又は AST が ULN の 5 倍超であった個々の被験者について、詳細を記載した。各個別有害事象の CSR の叙述の箇所を表 27 に示す。

表 27 DMF のプラセボ対照及び非対照試験で死亡、重篤な有害事象、及び重要な有害事象を発現した個別の被験者の記載箇所

Study	Location
Controlled studies in MS	
C-1900 Part 1	Study C-1900 CSR, Section 14.4
109MS301	Study 109MS301 CSR, Section 14.3.3
109MS302	Study 109MS302 CSR, Section 14.3.3
109MS305 Part I	Study 109MS305 CSR, Appendix 16.2.7.2
Uncontrolled studies in MS	
C-1900 Part 2	Study C-1900 CSR, Section 14.4
109MS303	Study 109MS303 CSR, Section 14.3.3
109MS305 Part II	Study 109MS305 CSR, Appendix 16.2.7.2

2.9 DMF の 109MS303 試験

長期継続投与試験である 109MS303 試験の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフデータについては、併合解析した Pool B のデータに含めた。投与期間 8 年以上の 109MS303 試験の安全性の結果を以下に要約した。109MS303 試験の CSR を添付した。

2.9.1 試験期間全体の安全性の結果

109MS303 試験期間全体で、有害事象が 1638 例（94%）に認められた。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が 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 10%以上に発現）は、潮紅（すべての投与群で 11%～32%）、下痢（すべての投与群で 3%～11%）、上腹部痛（すべての投与群で 2%～10%）であった。これらの事象は、主に投与開始後早期に発現したため、109MS303 試験では、109MS301 試験及び 109MS302 試験から DMF を継続投与した被験者と比較して DMF を新規に投与された被験者で発現率が高かった。

試験期間中に重篤な有害事象が 551 例（32%）に発現した。最も発現率が高かった SOC 別の重篤な有害事象は神経系障害（16%）で、次いで感染症および寄生虫症（5%）であった。最も発現率が高かった 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。

試験期間中に計 11 例が死亡し、そのうち 1 例で認められた死亡は治験責任医師により DMF と関連ありと評価された。この DMF と関連ありと評価された肺炎による死亡は、PML を発現して

持続中であった被験者で発現した。本被験者は、DMF と関連ありと評価された最初の PML 発現例であり、重度のリンパ球減少症が持続した状況で発現したため、より高頻度の血液学的検査の評価とリンパ球絶対数（ALC）に基づく DMF の投与中止基準が治験実施計画書に追加された。

試験期間中に DMF の投与中止に至った有害事象は、282 例（16%）に認められた。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、リンパ球減少症、及びリンパ球数減少のみであった。

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、リンパ球減少症、及び潮紅のみであった。

多くみられた AESI は、感染症（67%）、消化管忍容性事象（35%）、潮紅及び潮紅関連事象（30%）であった。これらの発現率は比較的高かったが、重篤な AESI、投与中止又は試験中止に至った AESI の発現率は 5%以下であった。感染症の発現率は、試験期間を通して ALC が LLN 以上であった被験者（62%）と比較して、中等度（82%）及び重度（74%）のリンパ球減少症が持続した被験者でわずかに高かったが、1 人年当たりの感染症の発現率では、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。胃腸障害の発現率は、109MS303 試験の 2 年目から低下したこと、並びに 109MS301 試験及び 109MS302 試験で DMF を投与された被験者で 109MS303 試験の 1 年目の胃腸障害の発現率がより低かったことから、投与開始 1 年目が最も高いことが示された。

その他の AESI の発現率は 15%未満であった（肝障害 11%、リンパ球減少症 5%、悪性腫瘍 3%、白血球減少症 2%、虚血性心血管障害 1%）。帯状疱疹は被験者の 5%、眼帯状疱疹は被験者の 1%未満、PML は被験者の 1%未満で認められた。

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（1300 例、59%）、中等度の持続性リンパ球減少症が 235 例（11%）、重度の持続性リンパ球減少症が 53 例（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 細胞及びナチュラルキラー細胞よりも主に 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。

試験期間中に妊娠が 34 例に認められ、そのうち 33 例は女性被験者、1 例は男性被験者のパートナーであった。すべての妊娠は、DMF の投与期間中、又は最終投与後 6 ヵ月以内に判明した。これらの妊娠の転帰は、先天性異常を伴わない出産が 23 例、自然流産／発育不十分な妊娠が 4 例（妊娠 15 週以下）、先天性異常による人工流産が 3 例、選択的中絶が 2 例であった。DMF に関連すると評価された妊娠の転帰はなかった。残り 2 例の妊娠の転帰は不明であった（追跡不能）。109MS303試験での自然流産の発生率は、一般人口で報告された早期妊娠喪失の発生率12%～22%と同程度であった［Ammon Avalos 2012; Garcia-Enguidanos 2002］。

肝トランスアミナーゼが上昇した被験者の多くで肝トランスアミナーゼ値は 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は 90 例（5%）、AST が ULN の 3 倍以上であった被験者は 45 例（3%）であった。総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以上であった被験者は 44 例（3%）であった。

各投与群の約半数の被験者は、尿蛋白が連続して 2 回以上陽性であった。

いずれの投与群でも、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ミクロアルブミンは基準値範囲内であった。

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。

2.9.1.1 リンパ球数の解析

109MS303 試験では、ALC の LLN は中央検査機関の LLN に基づき、リンパ球減少症は、有害事象共通用語規準［National Institutes of Health 2010］の ALC のグレードに基づき、以下のとおり分類した。

- LLN：0.91×10^9/L 以上
- 軽度のリンパ球減少症（グレード 1）：$0.8 \sim 0.91 \times 10^9$/L 未満
- 中等度のリンパ球減少症（グレード 2）：$0.5 \sim 0.8 \times 10^9$/L 未満
- 重度のリンパ球減少症（グレード 3 及び 4）：0.5×10^9/L 未満

上記の分類で 6 ヵ月以上持続する ALC を「持続性」と定義した。

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。これは、109MS303 試験の安全性解析対象集団（1736 例）及びより広範な 2263 例の安全性解析対象集団（109MS301 試験及び 109MS302 試験で DMF を投与された被験者で、109MS303 試験に移行しなかった被験者を含む）の両方で認められた。ALC の平均減少量は、ALC が LLN 以上の被験者と比較して重度又は中等度の持続性リンパ球減少症の被験者で大きかったものの、リンパ球減少症の各分類間でも同様の傾向が認められた。より広範な安全性解析対象集団でベースライン後のリンパ球データが得られた 2222 例のうち、過半数は試験期間を通して ALC が LLN 以上であり（1300 例、59%）、235 例（11%）が中等度の持続性リンパ球減少症、53 例（2%）が重度の持続性リンパ球減少症であった。

リンパ球減少症は全年齢グループで認められ、投与開始後早期に ALC が減少し、その後安定する傾向は年齢グループを問わず同様であった。しかし、50 歳以上の患者集団に対する影響を結論づけるには、109MS303 試験の被験者数は少なく、解釈は限定的である。

2014 年 3 月 17 日付けの治験実施計画書第 3 版（最長 24 週間のモニタリング）及び 2016 年 1 月 21 日付けの治験実施計画書第 6 版、（最長 48 週間のモニタリング）の改訂に基づき、DMF を投与終了（中止）時にリンパ球数が LLN 未満であった被験者を対象に ALC の長期追跡調査を実施した。したがって、リンパ球数回復のデータが得られた被験者数は少なかった。重度の持続性リンパ球減少症が認められた被験者を除外すると、追跡調査（回復）期間中に ALC が LLN 未満

であった 228 例中 150 例（66%）及び ALC が 0.8×10^9/L 未満であった 142 例中 78 例（55%）で ALC が LLN を上回った。線形混合効果モデルを用いた推定で、ALC が LLN 未満の被験者が LLN を上回るまでの期間は 4.7 週間であった。

重度の持続性リンパ球減少症が認められた被験者（53 例、2%）では、DMF 投与中止後 48 週までにリンパ球数が約 0.8×10^9/L まで安定して増加した。Ad-hoc 解析［Chan 2019］で、重度の持続性リンパ球減少症が認められた被験者（全体集団の 2%）を対象に線形混合効果モデルを用いた推定で、ALC が LLN 未満の被験者が LLN を上回るまでの期間は 29 週間であった。

109MS303 試験では、リンパ球サブセット検査は当初計画されていなかった。しかし、PML の有害事象発現後に、治験実施計画書第 5 版（2014 年 11 月 16 日）の改訂でさらなる安全対策として、より高頻度の血液学的検査が追加され、探索的解析のためにリンパ球サブセット用の血液検体を追加で収集した。試験実施中に改訂されたため、109MS303 試験の開始当初から組み入れられた被験者ではリンパ球サブセット検査を実施しなかった被験者もおり、ベースライン値も得られなかった。また、治験実施計画書第 5 版に基づき、リンパ球減少症の被験者からのみリンパ球サブセットのデータが複数回得られた。治験実施計画書が改訂された時点で ALC が基準範囲内であった被験者は、リンパ球サブセット検査を 1 回実施した。横断的解析では ALC と T 細胞サブセットとの間及び T 細胞サブセット間に強い正の相関関係が認められ、Spearman 相関係数値は 0.896（ALC/CD4+ T 細胞）、0.804（ALC/CD8+ T 細胞）、及び 0.720（CD4+/CD8+ T 細胞）であった。

2.9.2 安全性の post-hoc 解析

109MS303 試験の安全性解析対象集団（1736 例）を対象に post-hoc 解析を実施し、ベースラインで腎機能が正常な被験者（糸球体濾過量［GFR］90 mL/min/1.73 m^2 以上）、軽度腎機能障害被験者（GFR 60～90 mL/min/1.73 m^2 未満）、及び中等度から重度腎機能障害被験者（GFR 60 mL/min/1.73 m^2 未満）の有害事象及び重篤な有害事象の発現状況を評価した。中等度から重度の腎機能障害被験者数が少なかったため（6 例）、本グループについては本項で考察しなかった。

有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、ベースラインで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。有害事象は、腎機能が正常な被験者 1320 例中 1244 例（94%）、軽度腎機能障害被験者 410 例中 388 例（95%）で認められた。重篤な有害事象は、腎機能が正常な被験者 1320 例中 431 例（33%）、軽度腎機能障害被験者 410 例中 118 例（29%）で認められた。

多くみられた有害事象及び重篤な有害事象は両グループで類似していた。PT 別の多くみられた有害事象（いずれかの GFR グループで 15%以上）は、多発性硬化症再発、鼻咽頭炎、尿路感染、潮紅、上気道感染、頭痛、背部痛、及び下痢であった。PT 別の多くみられた重篤な有害事象（いずれかの GFR グループで 5%以上）は、両グループ共に多発性硬化症再発であった（腎機能が正常な被験者 205 例［15%］、軽度腎機能障害被験者 34 例［8%］）。

2.10 DRF 及び DMF の臨床試験の安全性の比較

2.10.1 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。

(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、韓国、台湾、チェコ共和国、ポーランド）：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

109MS305 試験（パート 1 及びパート 2）並びに 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データについては、実薬群の結果のみ以下の項に示す。プラセボ群を含む全体の結果は Appendix 3 Output 1～Appendix 3 Output 11 に示した。間接的な比較のため、各試験の Week 48 までに発現した有害事象のみを示した。

すべての有害事象を MedDRA Version 27.0 を用いて分類及びコードした。DRF 及び DMF の各試験のデザインの詳細については、それぞれ 1.1.3 項及び 1.1.4 項に示した。

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。

2.10.1.1 要約

以下のとおり、DRF 及び DMF のいずれの臨床試験でも 80%を上回る被験者に有害事象が認められた（Appendix 3 Output 1）。

各臨床試験の有害事象の発現率及び多く発現した有害事象を以下に示す（Appendix 3 Output 2）。

DRF の臨床試験

- 272MS303 試験：99 例（97.1%）に有害事象が認められた。多くみられた有害事象（発現率上位 3 位まで）は、SOC では感染症および寄生虫症（61 例、59.8%）、胃腸障害（51 例、50.0%）、及び臨床検査（35 例、34.3%）、PT では潮紅（26 例、25.5%）、上気道感染（24 例、23.5%）、及び下痢（23 例、22.5%）であった。

- A301 試験：895 例（84.7%）に有害事象が認められた。多くみられた有害事象（発現率上位 3 位まで）は、SOC では感染症および寄生虫症（438 例、41.4%）、神経系障害（385 例、36.4%）、及び血管障害（312 例、29.5%）、PT では潮紅（280 例、26.5%）、多発性硬化症再発（156 例、14.8%）、及び上気道感染（114 例、10.8%）であった。

DMF の臨床試験

- 109MS305 試験（パート 1 及びパート 2 の合計）：196 例（89.5%）に有害事象が認められた。多くみられた有害事象（発現率上位 3 位まで）は、SOC では感染症および寄生虫症（122 例、55.7%）、胃腸障害（83 例、37.9%）、及び神経系障害（78 例、35.6%）、PT では上咽頭炎（71 例、32.4%）、潮紅（60 例、27.4%）、及び多発性硬化症再発（57 例、26.0%）であった。
- 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ：699 例（90.9%）に有害事象が認められた。多くみられた有害事象（発現率上位 3 位まで）は、SOC では感染症および寄生虫症（380 例、49.4%）、神経系障害（331 例、43.0%）、及び胃腸障害（328 例、42.7%）、PT では潮紅（249 例、32.4%）、多発性硬化症再発（156 例、20.3%）、及び上咽頭炎（116 例、15.1%）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、及び胃腸障害、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。

重症度別の有害事象

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った。重度の有害事象の発現率は 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データでは 10.8%であったが、その他の DMF 及び DRF の臨床試験では 10%未満とおおむね低かった。

各臨床試験の重症度別の有害事象の発現率及び多く発現した重度の有害事象を以下に示す（Appendix 3 Output 3）。

DRF の臨床試験

- 272MS303 試験：有害事象の多くは軽度（51 例、50.0%）又は中等度（39 例、38.2%）であり、重度の有害事象は 9 例（8.8%）に認められた。最も多くみられた SOC 別の重度の有害事象は神経系障害（4 例、3.9%）、次いで感染症および寄生虫症（3 例、2.9%）であり、その他の SOC の発現例数はいずれも 1 例であった。2 例以上に発現した PT 別の重度の有害事象は多発性硬化症再発（2 例、2.0%）のみであった。
- A301 試験：有害事象の多くは軽度（359 例、34.0%）又は中等度（463 例、43.8%）であり、重度の有害事象は 73 例（6.9%）に認められた。多くみられた重度の有害事象（発現率上位 3位まで）は、SOC では胃腸障害（14 例、1.3%）、神経系障害（13 例、1.2%）、及び筋骨格系および結合組織障害（12 例、1.1%）であり、PT では多発性硬化症再発（7 例、0.7%）、潮紅（6 例、0.6%）、並びに疲労、関節痛、下痢、及び背部痛（各 4 例［0.4%］）であった。

DMF の臨床試験

- 109MS305 試験（パート 1 及びパート 2 の合計）：有害事象の多くは軽度（89 例、40.6%）又は中等度（90 例、41.1%）であり、重度の有害事象は 17 例（7.8%）に認められた。多くみられた SOC 別の重度の有害事象（発現率上位 3 位まで）は、胃腸障害（7 例、3.2%）、神経系障害（6 例、2.7%）、及び血管障害（4 例、1.8%）であった。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（6 例、2.7%）、次いで下痢及び潮紅（各 4 例［1.8%］）であった。その他の PT の発現例数はいずれも 2 例以下であった。
- 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ：有害事象の多くは軽度（216 例、28.1%）又は中等度（400 例、52.0%）であり、重度の有害事象は 83 例（10.8%）に認められた。多くみられた重度の有害事象（発現率上位 3 位まで）は、SOC では神経系障害（27 例、3.5%）、胃腸障害（26 例、3.4%）、及び血管障害（12 例、1.6%）、PT では多発性硬化症再発（15 例、2.0%）、潮紅（10 例、1.3%）、及び頭痛（8 例、1.0%）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重度の有害事象の発現傾向はおおむね同様であり、SOC 別では神経系障害及び胃腸障害が多く認められた。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。

治験薬の減量、投与中断、投与中止、及び試験中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データで 11.7%であったが、その他の DRF 及び DMF の臨床試験では 10%未満とおおむね低かった。DMF の臨床試験で最も多くみられた SOC 別の投与中止に至った有害事象は胃腸障害であった。

各臨床試験で多く発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を以下に示す（Appendix 3 Output 4）。

DRF の臨床試験

- 272MS303 試験：2 例（2.0%）に投与中止に至った有害事象が認められた。SOC 別の事象では肝胆道系障害及び神経系障害が各 1 例（1.0%）、PT 別の事象では肝機能異常及び浮動性めまいが各 1 例（1.0%）に認められた。
- A301 試験：64 例（6.1%）に投与中止に至った有害事象が認められた。多くみられた事象（発現率上位 3 位まで）は、SOC では神経系障害（14 例、1.3%）、臨床検査（13 例、1.2%）、及び血液およびリンパ系障害（12 例、1.1%）、PT ではリンパ球減少症（11 例、1.0%）、多発性硬化症再発（9 例、0.9%）、並びにリンパ球数減少及び潮紅（各 4 例［0.4%］）であった。

DMF の臨床試験

- 109MS305 試験（パート 1 及びパート 2 の合計）：12 例（5.5%）に投与中止に至った有害事象が認められた。最も多くみられた SOC 別の事象は胃腸障害（3 例、1.4%）であり、その他の SOC の発現例数はいずれも 2 例以下であった。PT 別の投与中止に至った事象は、リンパ球減少症及び潮紅が各 2 例（0.9%）で、その他の PT の発現例数はいずれも 1 例であった。
- 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ：90 例（11.7%）に投与中止に至った有害事

象が認められた。多くみられた事象（発現率上位 3 位まで）は、SOC では胃腸障害（27 例、3.5%）、血管障害（22 例、2.9%）、及び皮膚および皮下組織障害（18 例、2.3%）、PT では潮紅（20 例、2.6%）、嘔吐（8 例、1.0%）、並びに多発性硬化症再発、下痢、悪心、発疹、及びそう痒症（各 6 例［0.8%］）であった。

DMF の臨床試験では最も多くみられた SOC 別の投与中止に至った有害事象は胃腸障害であり、発現率は DRF の臨床試験と比較して DMF の臨床試験で高かった。同様に、DMF の臨床試験では PT 別の投与中止に至った消化管症状関連事象の発現率が DRF の臨床試験よりも高かった。なお、272MS303 試験では、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。

治験薬の減量又は投与中断に至った有害事象

DRF 及び DMF のいずれの臨床試験でも治験薬の減量又は投与中断に至った有害事象の発現率は 20%未満であり、最も多くみられた SOC は胃腸障害であった。

各臨床試験の治験薬の減量又は投与中断に至った有害事象の発現率及び多く発現した事象を以下に示す（Appendix 3 Output 5）。

DRF の臨床試験

- 272MS303 試験：17 例（16.7%）に減量又は投与中断に至った有害事象が認められた。多くみられた事象（発現率上位3位まで）は、SOCでは胃腸障害（5例、4.9%）、臨床検査（3例、2.9%）、並びに肝胆道系障害、感染症および寄生虫症、神経系障害、皮膚および皮下組織障害、及び血管障害（各 2 例［2.0%］）であった。PT では下痢（4 例、3.9%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3 例、2.9%）、並びに腹痛、悪心、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び浮動性めまい（各 2 例［2.0%］）であった。
- A301 試験：67 例（6.3%）に減量又は投与中断に至った有害事象が認められた。多くみられた事象（発現率上位 3 位まで）は、SOC では胃腸障害（17 例、1.6%）、血液およびリンパ系障害（13 例、1.2%）、及び臨床検査（11 例、1.0%）、PT ではリンパ球減少症（11 例、1.0%）、リンパ球数減少（8 例、0.8%）、及び潮紅（6 例、0.6%）であった。

DMF の臨床試験

- 109MS305 試験（パート 1 及びパート 2 の合計）：38 例（17.4%）に減量又は投与中断に至った有害事象が認められた。多くみられた事象（発現率上位 3 位まで）は、SOC では胃腸障害（23 例、10.5%）、血管障害（9 例、4.1%）、及び感染症および寄生虫症（4 例、1.8%）、PT では悪心及び潮紅（各 8 例［3.7%］）、下痢（7 例、3.2%）、並びに胃腸障害及び嘔吐（各 4 例［1.8%］）であった。
- 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ：73 例（9.5%）に減量又は投与中断に至った有害事象が認められた。多くみられた事象（発現率上位 3 位まで）は、SOC では胃腸障害（48 例、6.2%）、血管障害（22 例、2.9%）、及び皮膚および皮下組織障害（9 例、1.2%）、PT では潮紅（20 例、2.6%）、腹痛及び上腹部痛（各 13 例［1.7%］）、並びに悪心（12 例、1.6%）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減量又は投与中断に至った有害事象の発現傾向は同様であった。SOC 別では胃腸障害が最も多く認められ、発現率は DRF の臨床試験と比較して DMF の臨床試験で高かった。

試験中止に至った有害事象

以下のとおり、DRF 及び DMF のいずれの臨床試験でも試験中止に至った有害事象の発現率は 10%未満と低かった（Appendix 3 Output 1）。

- DRF の臨床試験：272MS303 試験で 2 例（2.0%）、A301 試験で 39 例（3.7%）
- DMF の臨床試験：109MS305 試験（パート 1 及びパート 2 の合計）で 5 例（2.3%）、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データで 52 例（6.8%）

SOC 及び PT 別の試験中止に至った有害事象については、試験間で比較するための解析を実施していない。

重篤な有害事象

DRF 及び DMF のいずれの臨床試験でも、最も多く認められた重篤な有害事象は多発性硬化症再発であった。

各臨床試験の重篤な有害事象の発現率及び多く発現した重篤な有害事象を以下に示す（Appendix 3 Output 9）。

DRF の臨床試験

- 272MS303 試験：12 例（11.8%）に重篤な有害事象が発現した。最も多くみられた SOC 別の重篤な有害事象は神経系障害（8 例、7.8%）、次いで筋骨格系および結合組織障害（2 例、2.0%）、血液およびリンパ系障害、感染症および寄生虫症、及び傷害、中毒および処置合併症（各 1 例［1.0%］）であった。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（6 例、5.9%）であり、その他の PT の発現例数はいずれも 1 例であった。
- A301 試験：67 例（6.3%）に重篤な有害事象が発現した。最も多くみられた SOC 別の重篤な有害事象は神経系障害（38 例、3.6%）、次いで胃腸障害及び精神障害（各 4 例［0.4%］）であり、その他の SOC の発現例数はいずれも 3 例以下であった。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（36 例、3.4%）であり、その他の PT の発現例数はいずれも 2 例以下であった。

DMF の臨床試験

- 109MS305 試験（パート 1 及びパート 2 の合計）：32 例（14.6%）に重篤な有害事象が発現した。最も多くみられた SOC 別の重篤な有害事象は神経系障害（22 例、10.0%）、次いで感染症および寄生虫症（4 例、1.8%）であり、その他の SOC の発現例数はいずれも 2 例以下であった。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（22 例、10.0%）であり、その他の PT の発現例数はいずれも 1 例であった。
- 109MS301 試験と 109MS302 試験の併合データ：93 例（12.1%）に重篤な有害事象が発現し

た。多くみられた SOC 別の重篤な有害事象（発現率上位 3 位まで）は神経系障害（59 例、7.7%）、感染症および寄生虫症（12 例、1.6%）、及び傷害、中毒および処置合併症（8 例、1.0%）であった。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（58 例、7.5%）、次いで胃腸炎（6 例、0.8%）であり、その他の PT の発現例数はいずれも 2 例以下であった。

DRF 及び DMF のいずれの臨床試験でも最も多く認められた重篤な有害事象は多発性硬化症再発であった。多発性硬化症再発は治験薬と関連はなく、MS の疾患活動性と一貫していると評価された。

2.10.1.2 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（2.7 項）。

以下のとおり、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 の臨床試験：272MS303 試験で 43 例（42.2%）、A301 試験で 434 例（41.1%）
- DMF の臨床試験：109MS305 試験（パート 1 及びパート 2 の合計）で 91 例（41.6%）、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データで 372 例（48.4%）

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。

以下のとおり、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、AESI の中で最も多かった（Appendix 3 Output 6）。

- DRF の臨床試験：272MS303 試験で 38 例（37.3%）、A301 試験で 351 例（33.2%）
- DMF の臨床試験：109MS305 試験（パート 1 及びパート 2 の合計）で 74 例（33.8%）、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データで 324 例（42.1%）

A301 試験以外の DRF 及び DMF の臨床試験で多くみられた 3 つの PT 別の潮紅及び潮紅関連事象は潮紅、ほてり、及び紅斑であり、各試験の発現率をそれぞれ以下に示す。

潮紅

- DRF の臨床試験：272MS303 試験で 26 例（25.5%）、A301 試験で 280 例（26.5%）
- DMF の臨床試験：109MS305 試験（パート 1 及びパート 2 の合計）で 60 例（27.4%）、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データで 249 例（32.4%）

ほてり

- DRF の臨床試験：272MS303 試験で 8 例（7.8%）、A301 試験で 8 例（0.8%）
- DMF の臨床試験：109MS305 試験（パート 1 及びパート 2 の合計）で 12 例（5.5%）、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データで 45 例（5.9%）

紅斑

- DRF の臨床試験：272MS303 試験で 6 例（5.9%）、A301 試験で 54 例（5.1%）
- DMF の臨床試験：109MS305 試験（パート 1 及びパート 2 の合計）で 6 例（2.7%）、

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データで 28 例（3.6%）

以下のとおり、DRF 及び DMF のいずれの臨床試験でも心臓障害に該当する AESI の発現率は 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 の臨床試験：272MS303 試験で 9 例（8.8%）、A301 試験で 120 例（11.4%）
- DMF の臨床試験：109MS305 試験（パート 1 及びパート 2 の合計）で 17 例（7.8%）、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データで 69 例（9.0%）

いずれかの臨床試験で発現率 2%以上の PT 別の心臓障害に該当する AESI を以下に示す。

浮動性めまい

- DRF の臨床試験：272MS303 試験で 5 例（4.9%）、A301 試験で 50 例（4.7%）
- DMF の臨床試験：109MS305 試験（パート 1 及びパート 2 の合計）で 6 例（2.7%）、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データで 24 例（3.1%）

洞性徐脈

- DRF の臨床試験：272MS303 試験で 2 例（2.0%）、A301 試験では認められなかった。
- DMF の臨床試験：109MS305 試験（パート 1 及びパート 2 の合計）では認められず、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データで 2 例（0.3%）

末梢性浮腫

- DRF の臨床試験：272MS303 試験では認められず、A301 試験で 15 例（1.4%）
- DMF の臨床試験：109MS305 試験（パート 1 及びパート 2 の合計）で 5 例（2.3%）、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データで 4 例（0.5%）

以下のとおり、重篤な感染症及び重篤な日和見感染に該当する AESI の発現率は、DRF 及び DMF のいずれの臨床試験でも 2%未満と低かった。

- DRF の臨床試験：272MS303 試験では、重篤な感染症及び重篤な日和見感染が各 1 例（1.0%）、A301 試験では、重篤な感染症は 4 例（0.4%）に認められ、重篤な日和見感染は認められなかった。
- DMF の臨床試験：109MS305 試験（パート 1 及びパート 2 の合計）では、重篤な感染症は 4 例（1.8%）に認められ、重篤な日和見感染は認められなかった。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データでは、重篤な感染症は 12 例（1.6%）、重篤な日和見感染は 1 例（0.1%）に認められた。

以下の AESI は 272MS303 試験では報告されなかったが、DRF 及び DMF のそ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。

- 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%
- 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%

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。

2.10.1.3 発現時期別の消化管症状関連事象及び潮紅関連事象

消化管症状及び潮紅は、日本の MS 及び視神経脊髄炎スペクトラム障害の治療ガイドライン［日本神経免疫学会 2023］で、最も多くみられる DMF の adverse drug reaction と記載されており、DRF でも多く報告されている。そこで、これらの事象の時期別の発現率を解析し、試験間で比較した。

本解析では、発現日が記録された事象のみを集計対象とした。消化管忍容性事象には、SMQ：消化管の非特異的炎症（狭域）及び消化管の非特異的症状および処置（狭域）の PT に基づくすべての事象を含めた。潮紅関連事象には、潮紅、ほてり、及び充血（SOC 血管障害）、皮膚灼熱感及び紅斑（SOC 皮膚および皮下組織障害）、灼熱感（SOC 神経系障害）、並びに熱感（SOC 一般・全身障害および投与部位の状態）の PT に基づくすべての事象を含めた。発現時期別の消化管忍容性事象及び潮紅関連事象を Appendix 3 Output 7 及び Appendix 3 Output 8 にそれぞれ示す。

大部分の消化管忍容性事象は、DRF 及び DMF のいずれの臨床試験でも治験薬投与開始後 4 週間以内に発現した。治験薬投与開始後 4 週間以内に最も多く認められた PT は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ以外の DRF 及び DMF の臨床試験ではいずれも下痢であった。

各臨床試験の発現時期別の消化管忍容性事象について以下に示す（Appendix 3 Output 7）。

DRF の臨床試験

- 272MS303 試験：大部分の消化管忍容性事象は治験薬投与開始後 4 週間以内に発現した（33/43 例、76.7%）。治験薬投与開始後 4 週間以内に最も多く認められた PT は下痢（19/33 例、57.6%）であった。
- A301 試験：大部分の消化管忍容性事象は治験薬投与開始後 4 週間以内に発現した（146/252 例、57.9%）。治験薬投与開始後 4 週間以内に最も多く認められた PT は下痢（61/146 例、41.8%）であった。

DMF の臨床試験

- 109MS305 試験（パート 1 及びパート 2 の合計）：大部分の消化管忍容性事象は治験薬投与開始後 4 週間以内に発現した（47/70 例、67.1%）。治験薬投与開始後 4 週間以内に最も多く認められた PT は下痢（19/47 例、40.4%）であった。
- 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ：大部分の消化管忍容性事象は治験薬投与

開始後 4 週間以内に発現した（166/265 例、62.6%）。治験薬投与開始後 4 週間以内に最も多く認められた PT は悪心（60/166 例、36.1%）であった。

大部分の潮紅関連事象は、DRF 及び DMF のいずれの臨床試験でも治験薬投与開始後 4 週間以内に発現した。治験薬投与開始後 4 週間以内に最も多く認められた PT は、いずれの臨床試験でも潮紅であった。

各臨床試験の発現時期別の潮紅関連事象について以下に示す（Appendix 3 Output 8）。

DRF の臨床試験

- 272MS303 試験：大部分の潮紅関連事象は治験薬投与開始後 4 週間以内に発現した（30/38 例、78.9%）。治験薬投与開始後 4 週間以内に最も多く認められた PT は潮紅（18/30 例、60.0%）であった。
- A301 試験：大部分の潮紅関連事象は治験薬投与開始後 4 週間以内に発現した（267/345 例、77.4%）。治験薬投与開始後 4 週間以内に最も多く認められた PT は潮紅（214/267 例、80.1%）であった。

DMF の臨床試験

- 109MS305 試験（パート 1 及びパート 2 の合計）：大部分の潮紅関連事象は治験薬投与開始後 4 週間以内に発現した（52/71 例、73.2%）。治験薬投与開始後 4 週間以内に最も多く認められた PT は潮紅（42/52 例、80.8%）であった。
- 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ：大部分の潮紅関連事象は治験薬投与開始後 4 週間以内に発現した（226/311 例、72.7%）。治験薬投与開始後 4 週間以内に最も多く認められた PT は潮紅（172/226 例、76.1%）であった。

2.10.2 消化管症状関連事象：272MS303 試験（DRF 試験）の日本人被験者と A301 試験の外国人被験者（DRF 試験）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。

(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

A301 試験（新規被験者）及び 272MS303 試験は、いずれも初めて DRF を投与する被験者を対象とした非盲検試験であった。A302 試験は二重盲検試験であったため、A302 試験よりも A301 試験の新規被験者の方が比較対象として適している。同様に、109MS305 試験パート 2 のプラセボ/DMF 群の被験者は、パート 1 では二重盲検下でプラセボを投与され、パート 2 で DMF に切り替えて非盲検下で投与されたため、パート 2 の日本人被験者は比較に最も適した集団であると考えられた。

間接的な比較のため、各試験の Week 48 までに発現した有害事象のみを示した。各試験の消化管症状関連事象として胃腸障害（SOC）及び PT の概要を表 28 に示し、全体の結果は Appendix 4 Output 1～Appendix 4 Output 14 に示した。

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、及び投与中止も含まれる。

表 28　消化管症状関連事象（SOC 及び PT）：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

	272MS303 (DRF) 48-Week Treatment Period Japanese Cohort N = 52 n (%)	ALK8700-A301 (DRF) De Novo DRF BID Group (up to 48 Weeks Treatment) Non-Japanese N= 593 n (%)	109MS305 (DMF) Part II, PBO/DMF Group (up to 48 Weeks Treatment) Japanese Cohort N = 53 n (%)
胃腸障害（SOC）	32 (61.5)	187 (31.5)	20 (37.7)
GI events leading to treatment discontinuation	0	4 (0.7): • 下痢: 1 (0.2) • 肛門失禁: 1 (0.2) • 過敏性腸症候群: 1 (0.2) • 消化性潰瘍: 1 (0.2)	1 (1.9): 腹痛
Greatest severity of GI events	Mild: 29 (55.8) Moderate: 3 (5.8) Severe: 0	Mild: 129 (21.8) Moderate: 52 (8.8) Severe: 6 (1.0)	Mild: 8 (15.1) Moderate: 9 (17.0) Severe: 3 (5.7)
Serious GI events	0	2 (0.3)	2 (3.8)
Upper GI Adverse Events			
上腹部痛	6 (11.5)	29 (4.9)	7 (13.2)
悪心	5 (9.6)	39 (6.6)	6 (11.3)
嘔吐	1 (1.9)	18 (3.0)	4 (7.5)
Lower GI Adverse Events			
下腹部痛	0	4 (0.7)	0
便秘	4 (7.7)	22 (3.7)	0
下痢	19 (36.5)	60 (10.1)	5 (9.4)
Diarrhoea events leading to treatment discontinuation	0	1 (0.2)	0
Greatest severity of diarrhoea	Mild: 18 (34.6) Moderate: 1 (1.9) Severe: 0	Mild: 36 (6.1) Moderate: 22 (3.7) Severe: 2 (0.3)	Mild: 4 (7.5) Moderate: 0 Severe: 1 (1.9)
Serious diarrhoea events	0	0	2 (3.8): • 1 participant had serious diarrhoea; the participant withdrew from the study due to abdominal pain. • 1 participant was hospitalized due to a GI disorder that included diarrhoea.
Median duration of diarrhoea (Min, Max)	1.64 weeks (0.1, 46.9)	1.50 weeks (0.1, 99.1)	0.93 weeks (0.3, 1.1)

All AEs were classified and coded using MedDRA Version 27.0.
Sources: Appendix 4 Output 2, Output 4, Output 5, Output 10, Output 11; Study 109MS305 試験パート 2 CSR、Listing 16.2.7.2

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は中等度の 3 例（5.8%）を除きすべて軽度であり、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 52 例中 19 例（36.5%）に下痢が認められたが、中等度の 1 例を除きすべて軽度であり（表 28）、大部分の下痢（30 件中 21 件、70%）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。

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、上部消化管事象の発現率はそれより低く、胃腸障害（SOC）の有害事象の発現傾向は試験間で類似していた。A301 試験の外国人新規被験者と同様に、272MS303 試験の日本人被験者での消化管忍容性は良好であり、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た（表 28）。概して、上腹部痛、悪心、及び嘔吐の発現率は、109MS305 試験パート 2 の日本人被験者（それぞれ 13.2%、11.3%、及び 7.5%）と比較して 272MS303 試験の日本人被験者（それぞれ 11.5%、9.6%、及び 1.9%）で低かった。109MS305 試験の日本人被験者と同様に、272MS303 試験の日本人被験者で最も多く認められた下部消化管症状関連事象は下痢であった。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、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ず、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 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。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は日本人を含むすべての集団に適応すると予想される。

3 臨床検査値の評価

各来院時点の臨床検査データを各投与群及び全体集団別に要約し、ベースラインからの変化量（最大値、最小値、最終評価値）の経時推移を示した。個々の被験者のベースライン後に高値又は低値への変動、臨床的に重要な可能性のある異常値が認められた被験者数及び割合を解析した。

リンパ球減少症、肝損傷、及び腎損傷は AESI であり、2.7 項に記載した。血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査パラメータに関連する TEAE については、該当するそれぞれの項に示す。

3.1 血液学的検査

3.1.1 DRF の第 I 相臨床試験

全体として、第 I 相臨床試験で血液学的検査値に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

3.1.2 DRF の第 III 相臨床試験

3.1.2.1 A301 試験

ベースラインからの変化量（平均値及び中央値）

リンパ球数及び白血球数の減少が認められたことを除き、血液学的検査値のベースラインからの変化量の推移に臨床的に意味のある所見は認められなかった。全体集団での Week 96 のベースラインからの変化量は、リンパ球数で−0.55 × 10^9/L、白血球数で−0.72 × 10^9/L であった（A301 試験 CSR、Table 126）。リンパ球数（平均値）は Week 96 までにベースラインから約 30%減少した（A301 試験 CSR、Section 12.3.1 及び Table 127）。新規被験者で Week 4 に好酸球数がわずかにベースラインから増加した。この増加に臨床的に意味はなく、DMF の既知のプロファイルと一貫していた。

リンパ球数の解析

全体集団の 43.3%（452/1045 例）がベースライン後にリンパ球数が 0.91 × 10^9/L 未満となった（表 29）。

リンパ球数減少に関連する感染症（AESI）の発現率は低かった。感染症は 1057 例中 10 例（0.9%）に発現した。これらのうち 6 件（1.0%、6/604 例）がベースライン後のリンパ球数の最小値が LLN 以上の被験者に発現し、4 件（1.7%、4/241 例）がグレード 2 のリンパ球減少症（ベースライン後のリンパ球数の最小値）が認められた被験者に発現した（A301 試験 CSR、Table 111 及び Table 116）。グレード 1、3、及び 4 のリンパ球減少症（ベースライン後のリンパ球数の最小値）が認められた被験者で感染症は発現しなかった（A301 試験 CSR、Table 116）。リンパ球減少症の重症度と感染症の発現率との間に明らかな関係は認められなかった。

表 29　投与期間中に発現した NCI-CTCAE グレード別リンパ球減少症の発現例数及び発現率：A301 試験、安全性解析対象集団

Parameter	(N = 1057) n/m (%)
Lymphocytes < 0.91 × 10^9/L	452/1045 (43.3)
Lymphocytes < 0.8 × 10^9/L	337/1045 (32.2)
Lymphocytes < 0.5 × 10^9/L	96/1045 (9.2)
Lymphopenia by NCI-CTCAE Grade[a]	
Grade 1	104/1045 (10.0)
Grade 2	241/1045 (23.1)
Grade 3	94/1045 (9.0)
Grade 4	2/1045 (0.2)

[a] NCI-CTCAE lymphopenia grades: Grade 1 (< LLN -0.8 × 10^9/L), Grade 2 (< 0.8 × 10^9/L to 0.5 × 10^9/L), Grade 3 (< 0.5 × 10^9/L to 0.2 × 10^9/L), and Grade 4 (< 0.2 × 10^9/L).
Source: A301 試験 CSR、Table 34

1045 例中 217 例（20.8%）でリンパ球数 0.91 × 10^9/L 未満が 6 ヵ月以上持続し、持続性リンパ球減少症が認められた。内訳は 70 例（6.7%）が軽度の持続性リンパ球減少症（中等度及び重度のリンパ球減少症を除くリンパ球数 0.91 × 10^9/L 未満が 6 ヵ月以上持続した被験者）、147 例（14.1%）が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）であった。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。治験実施計画書の規定に従い、リンパ球数 0.5 × 10^9/L 未満が 4 週間以上持続した場合、投与を中止した。また、治験実施計画書に従い、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（閾値）未満であることが複数回の検査で確認された場合、DRF の投与を中断した。投与中断時もリンパ球数 0.5 × 10^9/L 未満が 4 週間以上持続した場合、DRF の投与を中止した。全体として、投与中断時に 19 例（1.8%）でリンパ球数 0.5 × 10^9/L 未満が 4 週間以上持続したため、DRF の投与を中止し、さらに 6例（0.6%）がリンパ球数又は白血球数が低値で 1回以上リンパ球数が 0.5 × 10^9/L 未満となり、DRF の投与を中止した（A301 試験 CSR、Table 138、Appendix 16.2.8.4、及び Appendix 16.2.7）。リンパ球減少症の有害事象が認められた被験者の詳細を 2.7.2.3 項に記載した。

個々の臨床的に重要な可能性のある異常値

被験者の 5%超に認められた臨床的に重要な可能性のある異常値は、リンパ球数 0.5 × 10^9/L 未満（9.2%、96/1045 例）、白血球数 2.8 × 10^9/L 以下（7.4%、77/1044 例）、及び好中球絶対数 1.5 × 10^9/L 未満（6.0%、62/1040 例）であった（A301 試験 CSR、Section 12.3.1 及び Table 35）。

中止後のリンパ球数モニタリング

投与中止後期間中（治験薬最終投与日の 2 日後から最終評価日まで）、被験者の 19.9%（186/935 例）はリンパ球数 0.91 × 10^9/L 未満であり、被験者の 12.6%（118/935 例）はリンパ球数 0.8 × 10^9/L 未満であった（A301 試験 CSR、Table 135）。リンパ球モニタリングの Visit 1 に被験者の 41.3%（43/104 例）でリンパ球数が基準値（0.91 × 10^9/L 以上）に回復し、被験者の 47.1%

（49/104例）でリンパ球数0.8 × 10^9/L未満であった。リンパ球モニタリングのVisit 2に被験者の30.8%（20/65例）でリンパ球数が基準値（0.91 × 10^9/L以上）に回復し、被験者の53.8%（35/65例）でリンパ球数0.8 × 10^9/L未満であった。リンパ球モニタリングのVisit 3に被験者の31.3%（15/48例）でリンパ球数が基準値（0.91 × 10^9/L以上）に回復し、被験者の58.3%（28/48例）でリンパ球数0.8 × 10^9/L未満であった（A301試験CSR、Table 137）。

3.1.2.2 A302試験

全体として、血液学的検査結果に臨床的に意味のある所見は認められなかった。平均値及び中央値の変動は小さく、投与群間で同様であった。好酸球数（平均値）は、両投与群でベースラインから増加し、DMF群でわずかに大きく増加したが、これはベースライン後に値が顕著に増加した被験者が多かったことに起因する可能性が高い。両投与群共にリンパ球数がわずかに減少して推移し、投与群間で同様の変動が認められた（A302試験CSR、Section 12.5.2.1.1）。

3.1.2.3 272MS303試験

ベースラインからの変化量（平均値及び中央値）

日本人被験者及び中国人被験者のいずれも、リンパ球数（平均値）がベースラインから低下した。全体集団でのWeek 48のリンパ球数のベースラインからの平均変化量は、−0.273 × 10^9/L（日本人被験者で−0.250 × 10^9/L、中国人被験者で−0.301 × 10^9/L）であった。全体集団で、好酸球/白血球の平均値が、治験薬投与開始後8週間ベースラインから一時的に増加し（最大1.53%）、Week 12までにベースライン値まで回復した。日本人被験者で、好酸球/白血球の平均値が、治験薬投与開始後8週間ベースラインから一時的に増加し（最大2.65%）、Week 12までにベースライン値まで回復した（272MS303試験CSR、Section 14.3.3 Output 2及びOutput 3）。

ベースラインからの変動

全体集団でベースライン後に低値への変動が最も多く認められた項目はリンパ球数で、97例50例（51.5%）に認められた。ベースライン後に高値への変動が最も多く認められた項目は好中球/白血球及び好酸球/白血球で、それぞれ98例中33例（33.7%）及び87例中27例（31.0%）に認められた（272MS303試験CSR、Section 14.3.3 Output 5）。

日本人被験者でベースライン後に低値への変動が最も多く認められた項目はリンパ球数で、49例中32例（65.3%）に認められた。ベースライン後に高値への変動が最も多く認められた項目は好酸球/白血球及び好中球/白血球で、それぞれ41例中17例（41.5%）及び51例中18例（35.3%）に認められた（272MS303試験CSR、Section 14.3.3 Output 5）。

個々の臨床的に重要な可能性のある異常値

SAPで事前に規定した基準を用いて、特定のパラメータについてベースライン後のいずれかの来院で臨床的に重要な可能性のある値と判断された被験者数及び被験者の割合を要約した（272MS303試験CSR、Appendix 16.1.9、SAP Version 1.0 Table 3）。

全体集団では、ベースライン後に被験者の 10%超で認められた臨床的に重要な可能性のある異常値はリンパ球数低値及び好中球数低値であった。リンパ球数では、0.91 × 10^9/L 未満が 44 例（43.1%）、0.8 × 10^9/L 未満が 31 例（30.4%）、及び 0.5 × 10^9/L 未満が 6 例（5.9%）に認められた（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.3 Output 16）。有害事象としてリンパ球数減少が 11 例（10.8%）、リンパ球減少症が 5 例（4.9%）に認められた（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 2）。好中球数では、1.5 × 10^9/L 未満が 12 例（11.8%）、1.0 × 10^9/L 未満が 4 例（3.9%）に認められ、有害事象として好中球数減少が 3 例（2.9%）、好中球減少症が 1 例（1.0%）に認められた。また、臨床的に重要な可能性のある好酸球数高値（1.0 × 10^9/L 超）は 7 例（6.9%）に認められ、好酸球数増加及び好酸球増加症の有害事象が各 3 例（2.9%）に認められた。

日本人被験者では、ベースライン後に被験者の 10%超で認められた臨床的に重要な可能性のある異常値はリンパ球数低値、白血球数低値、好中球数低値、及び好酸球数高値であった。リンパ球数では、0.91 × 10^9/L 未満が 28 例（53.8%）、0.8 × 10^9/L 未満が 20 例（38.5%）、及び 0.5 × 10^9/L 未満が 5 例（9.6%）に認められた（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.3 Output 16）。有害事象としてリンパ球数減少が 3 例（5.8%）、リンパ球減少症が 2 例（3.8%）に認められた（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 2）。白血球数では、2.8 × 10^9/L 以下が 6 例（11.5%）に認められ、白血球減少症の有害事象が 1 例（1.9%）に認められた。好中球数では、1.5 × 10^9/L 未満が 8 例（15.4%）、1.0 × 10^9/L 未満が 2 例（3.8%）に認められ、好中球数減少の有害事象が 1 例（1.9%）に認められた。好酸球数では、1.0 × 10^9/L 超が 7 例（13.5%）に認められ、好酸球数増加及び好酸球増加症の有害事象が各 3 例（5.8%）に認められた。

リンパ球減少症

272MS303 試験のリンパ球減少症に関する詳細は 2.7.2.3 項を参照のこと。

3.1.2.4 血液学的検査関連の有害事象及び AESI

リンパ球数の血液学的検査所見に関連する有害事象及び AESI については、2.7.2 項に記載した。

3.1.3 DMF の臨床試験

血液学的検査結果の概要を以下に示す。

DMF 投与例での血液学的検査の結果で最も顕著な所見は、白血球及びリンパ球のベースラインからの減少であった。

- 海外プラセボ対照試験で、白血球数及びリンパ球数の平均値が DMF 投与開始後 1 年間でそれぞれ約 10%及び 30%減少し、その後一定となった。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であった。
- 海外プラセボ対照試験で、白血球数が 3.0 × 10^9/L 未満及びリンパ球数が 0.5 × 10^9/L 未満の被験者は、プラセボ群でそれぞれ 1%及び 1%未満、DMF BID 群でそれぞれ 7%及び 6%であった。DMF 投与例で重篤な感染症の報告はなく、ベースライン後の白血球数の最小値は 3.0 × 10^9/L 未満、リンパ球数の最小値は 0.5 × 10^9/L 未満であった。

- DMF を 2 年超投与された被験者の白血球数及びリンパ球数の平均値は安定したまま推移した。
- 海外プラセボ対照試験で、DMF 投与終了後及び中止後のリンパ球を部分集団で解析した。追跡調査期間のデータは限られていたが、DMF の最終投与後 4 週間で回復の徴候が認められた。
- プラセボ対照試験では、投与開始後 2 ヵ月間で好酸球数の平均値に一過性の上昇が認められた。
- DMF 投与例では、赤血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン、及びヘマトクリット）又は血小板に臨床的に重要な経時的変化は認められず、プラセボ投与例との間に臨床的に重要な差は認められなかった。

3.1.3.1 白血球パラメータ

3.1.3.1.1 検査値の推移

併合解析結果（Pool A 及び Pool B）

血液学的検査値（平均値）の推移のうち、白血球数、リンパ球数、及び好酸球数でプラセボ群と DMF 群との間に差が認められた。その他の白血球パラメータ（好中球、単球、及び塩基球）の平均値に投与群間で臨床的に明らかな差は認められなかった。

Pool A の DMF BID 群で白血球数の平均値は、Week 4 から 48 まで減少量は小さいものの継続して減少し、その後 Week 96 まで一定であった（Appendix 2 Figure 37、Appendix 2 Table 98）。白血球分画を評価した結果、これらの減少は主にリンパ球数の減少によるものであった。DMF BID 群の白血球数（平均値）は、ベースラインの 6.93×10^9/L から Week 48 で 5.96×10^9/L に減少し、ベースラインからの減少率の平均値は約 11%であった（Appendix 2 Table 99、Appendix 2 Figure 1、Appendix 2 Table 100、及び Appendix 2 Figure 2）。DMF TID 群でも、白血球数（平均値）はベースラインの 6.94×10^9/L から Week 48 で同様に減少し（6.04×10^9/L）、その後は一定であった。Week 4 以降、DMF BID 群及び DMF TID 群はプラセボ群の平均値を下回ったが、すべての時点で基準値範囲内であった（Appendix 2 Figure 37）。GA 群の白血球数（平均値）の推移はプラセボ群と同様の傾向を示した。

リンパ球数減少の推移は白血球数と同様の傾向を示し、DMF BID 群で Week 4 から 48 にかけてベースラインから継続して減少し、その後 Week 96 まで一定であった。Pool A の DMF BID 群のリンパ球数（平均値）はベースラインの 1.97×10^9/L から Week 48 で 1.34×10^9/L に減少し、ベースラインからの減少率の平均値は約 30%であった（Appendix 2 Figure 37、Appendix 2 Table 98、Appendix 2 Table 100、及び Appendix 2 Figure 2）。DMF TID 群でも同様に、リンパ球数（平均値）はベースラインの 1.99×10^9/L から Week 48 で同様に減少し（1.44×10^9/L）、その後は一定であった。Week 48 のリンパ球数はベースラインから約 25%減少した。ベースライン後の DMF 両群のリンパ球数は、プラセボ群と比較して少なかったが、すべての時点で LLN を上回っていた

（Appendix 2 Figure 37）。GA 群のリンパ球数の推移はプラセボ群と同様の傾向を示した。

リンパ球数の経時推移をさらに評価するため、ベースライン後のリンパ球数最小値のカテゴリー別（LLN 以上、0.8 × 10^9/L～LLN 未満、0.5～0.8 × 10^9/L 未満、0.5 × 10^9/L 未満）にリンパ球数（平均値）を解析した。この解析では、DMF 両群の各カテゴリーで、経時的な減少後に一定となり、同様の傾向が示された（Appendix 2 Figure 3）。Pool B でも同様の結果が認められた（Appendix 2 Figure 4）。さらに、DMF 両群で、ベースライン後に LLN 未満の 3 つのカテゴリーの被験者の投与完了率は、リンパ球数が LLN 以上の被験者の投与完了率と同程度であった。

リンパ球数低値のカテゴリー別解析（0.8 × 10^9/L～LLN 未満、0.5～0.8 × 10^9/L 未満、0.2～0.5 × 10^9/L 未満、0.2 × 10^9/L 未満）を来院時点別に実施した。リンパ球数（平均値）の推移の傾向と同様に、リンパ球数 LLN 未満の発現率は、Week 24 から 96 にかけて高かった（Appendix 2 Figure 5）。ベースライン後に 1 回以上リンパ球数が 0.5 × 10^9/L 未満となった DMF 投与例の部分集団についても、同様にカテゴリー別解析を実施した。概して、リンパ球数 0.5 × 10^9/L 未満の発現率は、Week 48 から 96 にかけて高かった（Appendix 2 Figure 6）。

Pool A での DMF BID 群の好酸球数の平均値は、ベースライン（0.134 × 10^9/L）から Week 4（0.322 × 10^9/L）にかけて増加した（Appendix 2 Table 98 及び Appendix 2 Figure 7）。ベースラインからの増加は一時的であり、平均値は Week 12 までにベースライン値に回復し、プラセボ群と同程度となった。DMF TID 群でも、好酸球数の平均値がベースライン（0.133 × 10^9/L）から Week 4（0.282 × 10^9/L）にかけて一時的に増加した。GA 群でも、好酸球数の平均値がベースライン（0.120 × 10^9/L）から Week 8（0.229 × 10^9/L）にかけて増加した。GA 群の好酸球数の平均値は経時的に減少したが、一貫してベースライン値を上回っており、その後のすべての時点でプラセボ群及び DMF 両群の平均値と比較してわずかに高かった。すべての投与群で、好酸球数の平均値は観察期間を通して基準値範囲内であった（Appendix 2 Figure 7）。

Pool B での DMF BID 群及び DMF TID 群の白血球数、リンパ球数、及び好酸球数の平均値の推移でも Pool A と同様の傾向が認められ（Appendix 2 Table 101、Appendix 2 Table 102、Appendix 2 Figure 8、Appendix 2 Table 103、及び Appendix 2 Figure 9）、白血球数及びリンパ球数の平均値は Week 48 から 3.5 年の投与期間を通して一定であり、基準値範囲内であった（Appendix 2 Figure 10）。白血球数及びリンパ球数の平均値は、DMF 投与後 48 週間でそれ以上の減少は認められなかった。リンパ球数低値の推移のカテゴリー別解析の結果は Pool A の結果と類似しており、3.5 年の観察期間を通してリンパ球数低値の発現率に明らかな上昇は認められなかった（Appendix 2 Figure 11 及び Appendix 2 Figure 12）。投与後 3.5 年超のデータは、被験者数が少ないため限定的である。

109MS305 試験

パート 1 での DMF 群の白血球数（平均値）は経時的に減少した（109MS305 試験パート 1 CSR、Figure 64 及び Table 393）。白血球分画を評価した結果、これらの減少は主にリンパ球数の減少によるものであった。DMF 群の白血球数（平均値）は、ベースラインの 6.1 × 10^9/L から Week 24 で 5.7 × 10^9/L まで減少し、ベースラインからの減少量（平均値）は、0.307 × 10^9/L であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 399）。DMF 群の平均値は、Week 4 以降、プラセボ群

の平均値を下回ったが、すべての時点で基準値範囲内であった。日本人被験者での白血球数（平均値）も同様に、経時的に減少した。

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（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 393 及び Table 400）。リンパ球数（平均値）は、ベースラインの 1.72×10^9/L から Week 24 に 1.40×10^9/L に減少し、ベースラインからの減少量（平均値）は 0.32×10^9/L であった。

DMF 群で、Week 24 の白血球数（平均値）がベースラインから約 3%減少した。DMF 群のリンパ球数（平均値）は、ベースライン以降、プラセボ群の平均値を下回ったが、すべての時点で LLN を上回った。日本人被験者のリンパ球数のベースラインからの変化量の推移も全体集団と同様の傾向を示し（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 396）、DMF 群のリンパ球数（平均値）はベースライン（1.73×10^9/L）から Week 20（1.42×10^9/L）にかけて徐々に減少したが、基準値範囲内を維持した。

概して、プラセボ群及び DMF 群の白血球数は、基準値又は高値から低値に変動した。白血球数の低値への変動は、主にリンパ球数の低値への変動によるものであった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 51）。

DMF 群で、好酸球数の平均値がベースライン（0.16×10^9/L）から Week 4（0.31×10^9/L）にかけて増加した。この増加は一時的で、Week 8 までにベースライン値まで回復し、プラセボ群と同程度の値となった。

パート 2 での主な血液学的検査の所見は、プラセボ/DMF 群で認められた白血球数とリンパ球数（平均値）のベースラインである Week 24 からの減少であった。DMF/DMF 群の白血球数と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（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 403 及び Figure 18）。

白血球分画を評価した結果、これらの減少は主にリンパ球数の減少によるものであった。プラセボ/DMF群のリンパ球数のベースラインからの平均減少率は、Week 24から 144にかけて約20%であり、Week 24 から 192 にかけて 23%であったが、リンパ球数の平均値は基準値範囲内を維持した。プラセボ/DMF 群の白血球数（平均値）は、Week 24 の 5.9×10^9/L から Week 144 で 5.6×10^9/L に、Week 192 で 5.1×10^9/L に減少した。プラセボ/DMF 群の白血球数のベースラインからの平均減少率は、Week 24 から 144 にかけて 1.2%であり、Week 24 から 192 にかけて 8.0%であった（109MS305試験パート 2 CSR、Table 425）。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（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 405 及び Table 412）。

3.1.3.1.2 臨床的に重要な可能性のある異常値

併合解析結果（Pool A 及び Pool B）

Pool A での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（1%）と比較して DMF BID 群及び DMF TID 群（それぞれ 7%及び 5%）で高く、GA 群（2%）はプラセボ群と同程度であった（Appendix 2 Table 197）。

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 BID 群及び DMF TID 群（それぞれ 28%及び 21%）で高く、リンパ球数 0.5 × 10^9/L 未満の発現率も、プラセボ群（1%未満）と比較して DMF BID 群及び DMF TID 群（それぞれ 6%及び 3%）で高かった（Appendix 2 Table 197）。GA 群ではこれらの 2 つのカテゴリーの異常値（0.8 × 10^9/L 未満及び 0.5 × 10^9/L 未満）の発現率は、プラセボ群と同程度であった（それぞれ 4%及び 1%未満）。

カテゴリー別に白血球数及びリンパ球数のベースライン後の最小値への変動を Appendix 2 Table 104 及び Appendix 2 Table 105 に示す。ベースラインでは多くの被験者で白血球数及びリンパ球数は基準値範囲内であった。概して、ベースラインの白血球数又はリンパ球数が低値であった被験者の多くは、同じカテゴリー内を維持するか、1 カテゴリー変動する（増加又は減少）傾向がみられた。

ベースライン後に白血球数又はリンパ球数が LLN 未満となった全投与群の被験者の大多数では、ベースライン後の最小値が共通毒性規準（CTC）グレード 1 又はグレード 2 に分類された。ベースライン後の白血球数の最小値が CTC グレード 3 に分類された被験者の割合はプラセボ群、DMF BID 群、及び DMF TID 群共に低く（1%未満）、CTC グレード 4 に分類された白血球数は認められなかった（Appendix 2 Figure 13）。ベースライン後のリンパ球数の最小値が CTC グレード 3 に分類された被験者の割合はプラセボ群、DMF BID 群、及び DMF TID 群でそれぞれ、0.5%、5.5%、及び 3.0%であった（Appendix 2 Figure 14）。DMF 群の 1 例（0.1%）で CTC グレード 4 に分類されたリンパ球数が認められた。

臨床的に重要な可能性のある異常値である好中球数 1.5 × 10^9/L 未満の発現率は低く（2%～3%）、プラセボ群、DMF 両群、及び GA 群間で同程度であった（Appendix 2 Table 197）。

Pool A の DMF BID 群又は DMF TID 群から Pool B で DMF を継続投与された被験者で、白血球数又はリンパ球数の臨床的に重要な可能性のある異常値の悪化は認められなかった（Appendix 2 Table 106）。

白血球数、リンパ球数、又は好中球数で CTC グレード 3 以上への変動が認められた被験者の一覧を 109MS301 試験 CSR の Appendix 16.2.8 Table 4、109MS302 試験 CSR の Appendix 16.2.8 Table 4、及び 109MS303 試験 CSR の Appendix 16.2.8 Table 4 にそれぞれ示した。C-1900 試験でのベースライン後に白血球数（ULN 超）又はリンパ球数（LLN 未満）で異常値への変動が認められた被験者の一覧を C-1900 試験 CSR、Section 14.3.3 Table 14.3-87 に示した。

DMF 投与例の計 4 例（Pool A に含まれた 109MS302 試験の 1 例、Pool B に含まれた 109MS303 試験の 3 例）が白血球パラメータ低値に関連する有害事象により治験薬の投与を中止し、中止した被験者での DMF 曝露期間は約 2 ヵ月～2.5 年間であった（Appendix 2 Table 55 及び Appendix 2 Table 56）。これらのうち 109MS303 試験の 2 例が白血球数低値（2.0 × 10^9/L 未満）に関連する有害事象で治験薬の投与を中止した。1 例は治験薬投与前に白血球減少症の既往歴を有し、リンパ球数は 0.5 × 10^9/L 未満であった。したがって、DMF 投与例で白血球数又はリンパ球数に関連す

る治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は極めて低かった。また、全 4 例で白血球数又はリンパ球数は治験薬投与中止後、最終来院時点で増加し始めた。これらの被験者の白血球絶対数及び白血球分画の一覧を 109MS302 試験 CSR、Appendix 16.2.8 Table 2 及び 109MS303 試験 CSR、Appendix 16.2.8 Table 2 に示した。

白血球数又はリンパ球数低値に関連する重篤な有害事象は、リンパ球数 0.5 × 10^9/L 未満の被験者での重篤な感染症を含め（Appendix 2 Table 73、Appendix 2 Table 74、Appendix 2 Table 80、及び Appendix 2 Table 81）、いずれの併合解析でも認められなかった（Appendix 2 Table 49 及び Appendix 2 Table 51）。2.7.3 項で詳述したとおり、DMF 群では、感染症の発現率と白血球パラメータとの間に関連は認められなかった。

109MS305 試験

パート 1 での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。日本人被験者での白血球数 3.0 × 10^9/L 未満及びリンパ球数の臨床的に重要な可能性のある異常値の発現率は、全体集団と同程度であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 49 及び Table 384）。

ベースライン後に白血球数又はリンパ球数が LLN 未満となった DMF 群及びプラセボ群の被験者の大部分では、ベースライン後の最小値が CTC グレード 1 又はグレード 2 に分類された。白血球数でベースライン後の最小値が CTC グレード 3 又はグレード 4 に分類された被験者はいなかった（109MS305 試験パート 1 CSR、Figure 47）。リンパ球数でベースライン後の最小値が CTC グレード 3 に分類された被験者の割合は DMF 群で 2%、プラセボ群で 1%であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Figure 53）。DMF 投与例でベースライン後のリンパ球数の最小値が CTC グレード 4 に分類された被験者はいなかった。日本人被験者では、ベースライン後のリンパ球数の最小値が CTC グレード 3 に分類された被験者はプラセボ群のみで、その割合は 2%であった。

臨床的に重要な可能性のある異常値である好中球数 1.5 × 10^9/L 未満の発現率は低く、プラセボ群（4%）と DMF 群（6%）で同程度であった。好中球数 12 × 10^9/L 以上の発現率はプラセボ群で 2%、DMF 群で 1%未満であった。臨床的に重要な可能性のある異常値である好中球数 1 × 10^9/L 以下は認められなかった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 49）。日本人被験者では好中球数 1.5 × 10^9/L 未満の発現率がプラセボ群（3%）と比較して DMF 群（9%）でわずかに高かったが、それ以外は全体集団と同様の傾向であった。

白血球数、リンパ球数、又は好中球数で CTC グレード 3 以上への変動が認められた被験者の要約及び一覧を 109MS305 試験パート 1 CSR、Table 51 及び Appendix 16.2.8 にそれぞれ示した。

DMF 投与例で白血球数又はリンパ球数低値に関連する重篤な有害事象は認められなかった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 44）。

パート 2 での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/DMF 群で 12%（12 例）、DMF/DMF 群で 16%（17 例）であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 78）。

プラセボ/DMF 群でのリンパ球数 LLN 未満の発現率は 38%、0.8 × 10^9/L 未満は 23%、0.5 × 10^9/L 未満は 6%であった。リンパ球数 0.5 × 10^9/L 未満の被験者 1 例で、重篤な感染症である慢性扁桃炎が発現した（109MS305 試験パート 2 CSR、Appendix 16.2.7.1 Table 26）。DMF/DMF 群でのリンパ球数 LLN 未満の発現率は 34%、0.8 × 10^9/L 未満は 30%、0.5 × 10^9/L 未満は 10%であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 82）。リンパ球数 0.5 × 10^9/L 未満の被験者で重篤な感染症は認められなかった。

臨床的に重要な可能性のある異常値である好中球数 1.5 × 10^9/L 未満の発現率は低かった（プラセボ/DMF 群 4 例［4%］、DMF/DMF 群 9 例［9%、好中球数 1.0 × 10^9/L 以下となった 1 例を含む］）。プラセボ/DMF 群と DMF/DMF 群の各 2 例（2%）に好中球数 12 × 10^9/L 以上が認められた。その他に白血球パラメータの臨床的に重要な可能性のある異常値は認められなかった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 78）。

好酸球増加症、リンパ球減少症、及び白血球減少症（PT）の発現率は、プラセボ/DMF 群と DMF/DMF 群で同程度であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 181）。これらの個々の事象の発現率は低く（各投与群 6%以下）、重篤な有害事象は認められなかった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 42）。

パート 2 での血液学的検査の臨床的に重要な可能性のある異常値の発現率は、日本人被験者と全体集団との間に明らかな差は認められなかった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 451）。

3.1.3.1.3 リンパ球数の回復

DMF 群で経時的なリンパ球数（平均値）減少が認められ、プラセボ群と比較してリンパ球数減少の発現率が高かったことを考慮し、さらなる解析でリンパ球数の回復について評価した。

DMF 最終投与後の回復

リンパ球数の回復を評価するため、第 II 相及び第 III 相プラセボ対照試験での 3 つの投与群の被験者から得られたデータを用いて、DMF の投与完了又は中止後のリンパ球数に関する 3 種類の解析を実施した。データには限りがあったものの、すべての解析結果で 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。

最初の解析では 109MS301 試験及び 109MS302 試験で 2 年間の DMF 投与を完了し、ベースライン、投与期間中、及び最終投与後 4 週目にリンパ球数を測定した DMF 群の 133 例を対象とした。これらの被験者での投与期間中のリンパ球数最終測定値の平均減少率は 31.3%であり、Pool A の DMF 投与例での Week 96 のベースラインからの平均減少率と同程度であった（Appendix 2 Table 107、Appendix 2 Table 108、Appendix 2 Table 109、及び Appendix 2 Table 100）。最終投与後 4 週目のベースラインからの平均減少率は 25.6%であり、投与期間中の最終測定値と比較して 5.7%回復した。

次の解析では C-1900 試験（パート 1 及びパート 2）で 1 年間の DMF 投与を完了し、ベースラ

イン、投与期間中、及びパート 2 の最終投与後 4 週目にリンパ球数を測定した DMF 群の 130 例を対象とした。なお、パート 1 及びパート 2 のいずれも、解析対象とした 130 例中 89 例は低用量（120 mg QD 又は 120 mg TID）、41 例は 240 mg を TID 投与された。これらの被験者での投与期間中のリンパ球数最終測定値の平均減少率は 28.2%であり、Pool A の DMF 投与例での Week 96 のベースラインからの平均減少率と同程度であった（Appendix 2 Table 110、Appendix 2 Table 111、Appendix 2 Table 112、及び Appendix 2 Table 100）。最終投与後 4 週目のベースラインからの平均減少率は 17.9%であり、投与期間中の最終測定値と比較して 10.3%回復した。

3 番目の解析は Pool A 全体で実施し、より不均一な集団を対象とした。本解析では、ベースライン、投与期間中、及び最終投与後 2 週目以降にリンパ球数を測定し、2 年未満で投与を完了又は中止した DMF 群の 299 例を対象とした。これらの被験者での投与期間中のリンパ球数最終測定値の平均減少率は 22.6%であった（Appendix 2 Table 113、Appendix 2 Table 114、及び Appendix 2 Table 115）。最終投与後 4 週目のベースラインからの平均減少率は 19.3%であり、投与期間中の最終測定値と比較して 3.3%回復した。最終投与後 4 週目以降の評価時点ではベースラインからの平均減少率は小さくなったが、被験者数が極めて少数であることからこれらの評価時点での結果は限定的である。

これらの全解析でリンパ球数は、投与期間中の最終測定値と比較して DMF 最終投与後 4 週目で一定の改善がみられた。

3.1.3.1.4 ベースラインからの変動

併合解析結果（Pool A 及び Pool B）

Pool A で白血球数（プラセボ群 7%、DMF BID 群 21%、DMF TID 群 19%）及びリンパ球数（プラセボ群 4%、DMF BID 群 37%、DMF TID 群 28%）が低値に変動した被験者の割合は、プラセボ群と比較して DMF BID 群及び DMF TID 群で高かった（Appendix 2 Table 116）。好中球数が低値に変動した被験者の割合は、プラセボ群と比較して DMF BID 群及び DMF TID 群でわずかに高かったが（プラセボ群 7%、DMF 両群 11%）、DMF BID 群及び DMF TID 群の好中球数の経時的なベースラインからの平均減少量は小さく、群間差に臨床的な意味はないと評価された（Appendix 2 Table 99 及び Appendix 2 Table 100）。また、臨床的に重要な可能性のある異常値である好中球数 1.5×10^9/L 未満の発現率は低く、DMF 両群（3%）とプラセボ群（2%）で同程度であった（Appendix 2 Table 197）。

好酸球数が高値に変動した被験者の割合は、プラセボ群と比較して DMF BID 群及び DMF TID 群で高かった（プラセボ群 3%、DMF BID 群 13%、DMF TID 群 10%）（Appendix 2 Table 116）。また、GA 群（9%）でも好酸球数が高値に変動した被験者の割合は、プラセボ群（3%）と比較して高かった。その他の白血球パラメータでは、高値又は低値に変動した被験者の割合はいずれも低く、すべての投与群で同程度であった。

Pool B では、すべての白血球パラメータでベースライン後に高値又は低値へ変動した被験者の割合は、DMF BID 群と DMF TID 群で同程度であった（Appendix 2 Table 117）。

109MS305 試験

パート 1の結果、リンパ球数（プラセボ群6%、DMF群29%）及び好中球数（プラセボ群11%、DMF群19%）が低値に変動した被験者の割合、並びに好中球数（プラセボ群11%、DMF群22%）及び好酸球数（プラセボ群 2%、DMF 群 12%）が高値に変動した被験者の割合は、プラセボ群と比較して DMF群で高かった（109MS305試験パート 1 CSR、Table 51）。その他のすべての白血球パラメータでは、高値又は低値に変動した被験者の割合はいずれも低く、DMF 群とプラセボ群で同程度であった。パート 1 でのすべての血液学的検査値のベースラインからの変動に、日本人被験者と全体集団との間で差は認められなかった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 355）。

パート 2 で DMF/DMF 群と比較してプラセボ/DMF 群で被験者の割合が高かった変動は、リンパ球数低値への変動であり、好中球数の高値への変動及び好中球数の低値への変動は、両投与群で同程度の割合でみられた。その他のすべての血液学的検査値で高値又は低値に変動した被験者の割合はいずれも低く、プラセボ/DMF 群と DMF/DMF 群で同程度であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 80）。パート 2 でのすべての血液学的検査値のベースラインからの変動に、日本人被験者と全体集団との間で差は認められなかった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 434）。

3.1.3.2 赤血球パラメータ

併合解析結果（Pool A 及び Pool B）

Pool A の DMF 投与例で赤血球パラメータ又は血小板に臨床的に重要な変動は認められず、プラセボ群との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。観察期間中の多くの評価時点で赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、及び血小板数の平均値はプラセボ群と比較して DMF BID 群及び DMF TID 群でわずかに低かったが、群間差はいずれも小さく、すべての評価時点で基準値範囲内であった（Appendix 2 Table 98 及び Appendix 2 Figure 7）。GA 群では、これらのパラメータの変動は大きく、概してプラセボ群と比較してわずかに低いか同程度であった。赤血球数が低値に変動した被験者の割合は、プラセボ群（13%）及び GA 群（15%）と比較して DMF BID群（20%）及び DMF TID群（21%）で高かったが、群間差は小さく、臨床的に重要な差ではなかった（Appendix 2 Table 116）。臨床的に重要な可能性のある異常値の発現率は低く、すべての投与群でおおむね同程度であった（Appendix 2 Table 197）。

Pool B での DMF BID 群及び DMF TID 群で認められた赤血球パラメータ及び血小板数の平均値の推移は、Pool A と同様の傾向であった（Appendix 2 Table 101 及び Appendix 2 Figure 10）。

109MS305 試験

パート 1 の DMF 群で赤血球パラメータに臨床的に重要な変動は認められず、プラセボ群との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。全体集団及び日本人被験者共に、観察期間中の多くの評価時点で赤血球数、ヘモグロビン、及びヘマトクリットの平均値はプラセボ群と DMF 群で同程度であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 393 及び Figure 64）。赤血球数が低値に変動した被験者の割合は、プラセボ群（25%）と比較して DMF 群（27%）でわずかに高かったが、群間差は小さく、臨床的に重要な差ではなかった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table

51)。日本人被験者では、赤血球数が低値に変動した被験者の割合は、DMF 群（26%）と比較してプラセボ群（36%）で高かった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 355)。臨床的に重要な可能性のある異常値の発現率は低く、両投与群でおおむね同程度であった（赤血球：プラセボ群 2%、DMF 群 0%、ヘモグロビン：プラセボ群 4%、DMF 群 2%）（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 49)。

パート 2 で赤血球数が低値に変動した被験者の割合は、DMF/DMF 群（28%）と比較してプラセボ/DMF 群（40%）で高かった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 80)。

3.2 血液生化学検査

3.2.1 DRF の第 I 相臨床試験

健康被験者を対象としたすべての第 I 相臨床試験で血液生化学検査値に臨床的に重要なベースラインからの変動は認められなかった。腎機能障害被験者を対象とした A108 試験では、血液生化学検査値にベースラインの臨床的に重要な可能性がない値からベースライン後に臨床的に重要な可能性のある異常値への変動が認められた被験者の大多数が重度腎機能障害被験者であり、異常値が認められたパラメータは主に腎機能関連の値（BUN、クレアチニン、カリウムなど）であった（A108 試験 CSR、Section 12.4.2.1.2)。

3.2.2 DRF の第 III 相臨床試験

A301 試験、A302 試験、及び 272MS303 試験で血液生化学検査値（平均値）のベースラインからの変動に特定の傾向は認められなかった。血液生化学検査パラメータには代謝パラメータ（グルコース、コレステロール、高比重リポタンパク質［HDL］コレステロール、低比重リポタンパク質［LDL］コレステロール、及びトリグリセリド)、電解質（重炭酸塩、カルシウム、クロール、カリウム、リン酸塩［リン酸塩は A301 試験と A302 試験のみ］、及びナトリウム)、及びクレアチンキナーゼが含まれた。

肝機能パラメータ（ALP、ALT、AST、ビリルビン、及び乳酸脱水素酵素［LDH］）及び腎機能パラメータについてはそれぞれ 3.4.2 項及び 3.5.2 項で考察する。

3.2.2.1 A301 試験

ベースラインからの変化量（平均値及び中央値）

肝酵素の AST 又は ALT に一時的な上昇（その多くが ULN の 3 倍未満）が認められたことを除き、血液生化学検査値のベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変動認められなかった。電解質全体のベースラインからの平均変化量は小さく、サブセット間で同程度であった。血清クロール、カルシウム、及びナトリウムがベースラインからわずかに増加したものの、電解質全体のベースラインからの変動に臨床的に意味はないと評価された（A301 試験 CSR、Section 12.3.2 及び Table 123)。

ベースラインからの変動

臨床検査用血液検体は、非空腹下で採取された。代謝パラメータに変動が認められた被験者の割合は様々であったが、サブセット間でおおむね同程度であった（A301 試験 CSR、Section 12.3.2 及び Table 133）。全体集団で最も多くみられた変動は、グルコースのベースライン（基準値／低値）から高値への変動が被験者の 68.5%（563/822 例）であり、次いで LDL コレステロール及びコレステロールのベースライン（基準値／高値）から低値への変動がそれぞれ 34.4%（304/885 例）及び 25.8%（237/917 例）、並びに HDL コレステロールのベースライン（基準値／低値）から高値への変動が 24.3%（226/931 例）であった。

電解質に変動が認められた被験者の割合は、低いか 0%であり、サブセット間でおおむね同程度であった（A301試験CSR、Section 12.3.2及び Table 133）。カリウムのベースライン（基準値／低値）から高値への変動がみられた被験者の割合は、他の電解質と比較してやや高かった（8.7%、90/1029 例）。

個々の臨床的に重要な可能性のある異常値

トリグリセリド（及びトリグリセリドより低いが、LDL コレステロール）を除き、代謝パラメータの臨床的に重要な可能性のある異常値の発現率は 5%以下であった（A301 試験 CSR、Section 12.3.2 及び Table 130）。トリグリセリドの臨床的に重要な可能性のある異常値の発現率が最も高く、女性被験者の 47.4%（229/483 例）及び男性被験者の 50.7%（110/217 例）に認められた。

電解質の臨床的に重要な可能性のある異常値の発現率は低いか 0%であり、カリウム 5.5 mmol/L 超の臨床的に重要な可能性のある異常値の発現率が最も高かった（6.1%、63/1039 例）（A301 試験 CSR、Section 12.3.2 及び Table 130）。

3.2.2.2 A302 試験

血液生化学検査値に、臨床的に重要な所見は認められなかった（A302 試験 CSR、Section 12.5.2.1.2）。肝トランスアミナーゼのわずかな増加が認められ、投与群間で同程度であった。

3.2.2.3 272MS303 試験

ベースラインからの変化量（平均値及び中央値）

日本人被験者及び中国人被験者のいずれも、ALT の平均値が治験薬投与開始後 12 週間ベースラインから一時的に上昇し（全体集団で最大 0.219 U/L、日本人被験者で最大 0.234 U/L、中国人被験者で最大 0.202 U/L）、Week 16 までにベースライン値付近まで回復した（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.3 Output 7 及び Output 8）。

ベースラインからの変動

全体集団でベースライン後に低値への変動が最も多く認められた項目はクレアチニンで、95

例中37例（38.9%）に認められたが（272MS303試験CSR、Section 14.3.3 Output 10）、有害事象は報告されなかった（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 2）。ベースライン後に高値への変動が最も多く認められた項目は ALT で、94 例中 38 例（40.4%）に認められた（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.3 Output 10）。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の有害事象は 11 例（10.8%）に認められた。トリグリセリドは 91 例中 33 例（36.3%）でベースライン後に高値への変動が認められ、血中トリグリセリド増加の有害事象は 2 例（2.0%）に認められた（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 2）。

日本人被験者でベースライン後に低値への変動が最も多く認められた項目はクレアチニンで、47例中17例（36.2%）に認められたが（272MS303試験CSR、Section 14.3.3 Output 10）、有害事象は報告されなかった（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 2）。ベースライン後に高値への変動が最も多く認められた項目はトリグリセリドで、48 例中 21 例（43.8%）に認められ（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.3 Output 10）、血中トリグリセリド増加の有害事象は 1 例（1.9%）に認められた（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 2）。

個々の臨床的に重要な可能性のある異常値

全体集団では、ALT を除き、臨床的に重要な可能性のある異常値の発現率は 10%未満であり、ULN の 3 倍以上の ALT が 11 例（10.8%）、ULN の 5 倍超の ALT が 1 例（1.0%）に認められた（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.3 Output 16）。

日本人被験者では、ALT を除き、臨床的に重要な可能性のある異常値の発現率は 10%未満であり、ULN の 3 倍以上の ALT が 7 例（13.5%）、ULN の 5 倍超の ALT が 1 例（1.9%）に認められた（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.3 Output 16）。

3.2.2.4 血液生化学検査関連の有害事象及び AESI

肝障害及び腎障害の AESI に該当する臨床的に重要な血液生化学検査値の変動に関連する有害事象については、2.7.2 項及び 5.1.1.2 項で考察した。

3.2.3 DMF の臨床試験

3.2.3.1 血清脂質プロファイル

3.2.3.1.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B）

第 II 相 C-1900 試験、第 III 相 109MS301 試験及び 109MS302 試験で、DMF の心臓に対するリスクのバイオマーカーを評価する一環として血清脂質濃度（非絶食下）を評価した。

概して、プラセボ群、DMF BID 群、DMF TID 群、及び GA 群の間で、コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、又はトリグリセリドの平均値に明らかな差はみられなかった（Appendix 2 Table 118、Appendix 2 Table 134、及び Appendix 2 Figure 32）。一部のパラメータ（平均値）がベースラインからわずかに上昇（HDL コレステロール）又はわずかに低下

（トリグリセリド）し、プラセボ群又はGA群と比較してDMF両群で良好な結果が認められた（Appendix 2 Table 119、Appendix 2 Table 120、Appendix 2 Table 135、及びAppendix 2 Table 136）。

ベースラインからの変動に関する解析でも同様の傾向が認められた（Appendix 2 Table 127及びAppendix 2 Table 137）。HDLコレステロールの高値への変動が認められた被験者の割合は、プラセボ群（11%）と比較してDMF BID群及びDMF TID群（それぞれ19%及び18%）で高く、HDLコレステロール低値への変動が認められた被験者の割合は、プラセボ群（8%）と比較してDMF BID群及びDMF TID群（それぞれ4%及び3%）で低かった。同様に、トリグリセリド高値への変動が認められた被験者の割合は、プラセボ群（21%）と比較してDMF BID群及びDMF TID群（それぞれ16%及び17%）で低く、トリグリセリド低値への変動が認められた被験者の割合は、プラセボ群（7%）と比較してDMF BID群及びDMF TID群（それぞれ13%及び11%）で高かった。GA群での両パラメータの変動にはプラセボ群と同様の傾向が認められた。

3.2.3.1.2 109MS305試験

パート1でのコレステロール又はトリグリセリドの平均値にプラセボ群とDMF群の間で明らかな差はみられなかった（109MS305試験パート1 CSR、Table 406及びFigure 14）。一部のパラメータ（平均値）がベースラインからわずかに上昇（コレステロール）又はわずかに低下（トリグリセリド）し、プラセボ群と比較してDMF群で良好な結果が認められた（109MS305試験パート1 CSR、Table 412）。

ベースラインからの変動に関する解析でも同様の傾向が認められた（109MS305試験パート1 CSR、Table 358）。トリグリセリドが高値へ変動した被験者の割合は、プラセボ群（13%）と比較してDMF群（9%）で低く、トリグリセリドが低値へ変動した被験者の割合は、プラセボ群（8%）と比較してDMF群（14%）で高かった。

パート2でのコレステロール又はトリグリセリドが高値又は低値へ変動した被験者の割合にプラセボ/DMF群とDMF/DMF群の間で明らかな差はみられなかった（109MS305試験パート2 CSR、Table 508及びFigure 42）。

3.2.3.2 特別な血液生化学検査

ラットを用いたがん原性試験で（末期）腎不全に続発した上皮小体の過形成が認められた。そのため、第III相109MS301試験及び109MS302試験では副甲状腺ホルモン（PTH）及びビタミンDを観察項目とし、ベースライン、Week 48、及びWeek 96に測定した。DMF BID群及びDMF TID群のいずれもPTH及びビタミンDの平均値に臨床的に重要な経時的変動はみられず、プラセボ群又はGA群との間に臨床的に意味のある差は認められなかった（Appendix 2 Table 134）。プラセボ群と比較してDMF BID群及びDMF TID群でPTH（平均値）がベースラインから大きく上昇し、ビタミンD（平均値）がベースラインから大きく低下する傾向がみられたが（Appendix 2 Table 135及びAppendix 2 Table 136）、両パラメータ共にDMF両群のすべての評価時点で基準値範囲内であった。

PTHが高値へ変動した被験者の割合は、プラセボ群（8%）と比較してDMF BID群及びDMF

TID群（それぞれ 19%及び 22%）で高く、GA群では 17%であった（Appendix 2 Table 137）。ビタミン D が低値へ変動した被験者の割合は、プラセボ群（5%）及び GA 群（4%）と比較して DMF BID 群及び DMF TID 群（それぞれ 8%及び 10%）でわずかに高かった。

3.2.3.3 その他の血液生化学検査

3.2.3.3.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B）

Pool A での DMF BID 群及び DMF TID 群で他の血液生化学検査（カルシウム、マグネシウム、リン、LDH、グルコース、及び尿酸）の平均値に臨床的に重要な経時的変動はみられず、プラセボ群又は GA群との間に臨床的に意味のある差は認められなかった（Appendix 2 Table 118）。4 つの全投与群のすべての評価時点で平均値は基準値範囲内であった（Appendix 2 Figure 32）。これらのパラメータでベースライン後に高値又は低値へ変動した被験者の割合に投与群間で明らかな差は認められなかった（Appendix 2 Table 127）。

Pool B で DMF を継続投与したとき、DMF BID群及び DMF TID群でこれらのパラメータの平均値の傾向に変化はみられなかった（Appendix 2 Table 121 及び Appendix 2 Figure 17）。すべてのパラメータで高値又は低値へ変動した被験者の割合は Pool A と同程度であった（Appendix 2 Table 132）。

3.2.3.3.2 109MS305 試験

パート 1 での DMF 群の他の血液生化学検査（カルシウム、マグネシウム、リン、LDH、グルコース、及び尿酸）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認められなかった（109MS305試験パート 1 CSR、Table 406）。両投与群のすべての評価時点でマグネシウムを含むすべての血液生化学検査値の平均値は基準値範囲内であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 406 及び Table 412）。これらのパラメータでベースライン後に高値又は低値へ変動した被験者の割合に投与群間で明らかな差は認められなかった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 358）。日本人被験者での他の血液生化学検査（カルシウム、マグネシウム、リン、LDH、グルコース、及び尿酸）の平均値の推移及びベースラインからの変動の傾向は全体集団と同様であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 361 及び Table 415）。

パート 2 で、他の血液生化学検査でベースライン後に高値又は低値へ変動が認められた被験者の割合にプラセボ/DMF 群と DMF/DMF 群で明らかな差は認められなかった。すべての他の血液生化学検査項目の推移は両投与群で同様であり、臨床的に意味のある変動は認められなかった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 508 及び Figure 42）。日本人被験者での他の血液生化学検査項目のベースラインからの変動の傾向に全体集団と明らかな差はみられなかった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 510、Table 518、及び Table 526）。

3.2.4 DMF の臨床試験で実施した特別な検査

β_2 ミクログロブリン及び微量アルブミンの結果の概要

- バイオマーカー（β_2 ミクログロブリン及び微量アルブミン）を測定し、早期腎機能障害の可能性を評価した結果、これらの推移に DMF 群とプラセボ群で差は認められず、悪化の徴候はみられなかった。
- 同様に、DMF を 2 年超投与された被験者でも β_2 ミクログロブリン及び微量アルブミンの推移に悪化の徴候はみられなかった。

尿細胞診の結果の概要

- 2回以上尿細胞診を実施した被験者の割合は低く、すべての投与群で同程度であった（3%以下）。
- いずれの被験者でも尿細胞診で異常な結果はみられなかった。

3.2.4.1 β_2 ミクログロブリン及び微量アルブミン

以下の項では、Pool A（109MS301 試験及び 109MS302 試験）及び Pool B（109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験）のサブセットに基づく 2 つの併合解析結果を示す。また、109MS305 試験の結果も示す。両併合解析の結果から、尿中 β_2 ミクログロブリン及び微量アルブミンにプラセボ群、DMF 両群、及び GA 群との間で臨床的に意味のある差は認められなかった。観察期間中の各評価時点の両マーカーを、ULN 以下、ULN 超～50 パーセンタイル、50 超～90 パーセンタイル、及び 90 パーセンタイル超の高値に相当するカテゴリー別に評価した結果、経時的な変動に 4 つの投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

3.2.4.1.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B）

測定値の推移

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合解析の結果、DMF BID 群及び DMF TID 群で尿中 β_2 ミクログロブリン及び微量アルブミンの平均値に明らかな経時的変動はみられず、プラセボ群又は GA 群との間に臨床的に意味のある差は認められなかった（Appendix 2 Table 146 及び Appendix 2 Table 147）。尿中 β_2 ミクログロブリン値は、4つの全投与群で被験者の 95%超がベースライン及びその後のすべての時点で基準値範囲内（0.29 mg/L 以下）であった（Appendix 2 Table 148）。各パーセンタイルカテゴリーの被験者の割合に、いずれの投与群でも明らかな経時的変動はみられず、1.2 mg/dL 超（90 パーセンタイル超の高値）であった被験者は極めて少数（1%未満）であった（Appendix 2 Table 148 及び Appendix 2 Figure 33）。いずれの投与群でも、ベースライン後の評価時点で β_2 ミクログロブリンが 2 回連続で高値となった被験者に、投与の継続に伴う β_2 ミクログロブリン値の経時的な悪化は認められなかった（Appendix 2 Figure 34）。

微量アルブミンでも同様の結果がみられた。各投与群で被験者の 85%超で微量アルブミン値は全評価時点で基準値範囲内（1.8 mg/dL 以下）であった（Appendix 2 Table 148）。いずれの投与群でも各パーセンタイルカテゴリーの被験者の割合に明らかな経時的変動はみられず、いずれかの評価時点で 10.4 mg/dL 超（90 パーセンタイル超の高値）であった被験者は極めて少数（2%以下）であった（Appendix 2 Table 148 及び Appendix 2 Figure 35）。微量アルブミンが 2 回連続で高

値であった被験者で、投与の継続に伴う微量アルブミン値の経時的な悪化は認められなかった（Appendix 2 Figure 36）。

ベースラインからの変動

109MS301 試験と 109MS302 試験の併合データより、尿中 β_2 ミクログロブリンが高値へ変動した被験者の割合は、プラセボ群、DMF BID 群、DMF TID 群、及び GA 群で同程度であった（各投与群 9%～10%）（Appendix 2 Table 152）。微量アルブミンが高値へ変動した被験者の割合は、プラセボ群（29%）と比較して DMF BID 群（36%）と DMF TID 群（37%）で高く、GA 群では 33%であった。109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験の併合データより、両マーカーが高値へ変動した被験者の割合は、投与群間で同程度であった（Appendix 2 Table 153）。

3.2.4.1.2 109MS305 試験

測定値の推移

パート 1 で、DMF 群の尿中 β_2 ミクログロブリン及び微量アルブミンの平均値に明らか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認められなかった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 418 及び Table 424）。

パート 2 の評価時点を通して、尿中 β_2 ミクログロブリン及び微量アルブミンの平均値の変動幅は小さく、いずれの投与群でも明らかな変動は認められなかった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 456）。

ベースラインからの変動

パート 1 で尿中 β_2 ミクログロブリンが高値へ変動した被験者の割合は、プラセボ群（4%）と比較して DMF 群（9%）でわずかに高かった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 55）。尿中微量アルブミンが高値へ変動した被験者の割合は、DMF 群（12%）とプラセボ群（14%）で同程度であった。

パート 2 で尿中 β_2 ミクログロブリンが高値へ変動した被験者の割合は、プラセボ/DMF 群で 18%、DMF/DMF 群で 16%であり、尿中微量アルブミンが高値へ変動した被験者の割合は、プラセボ/DMF 群で 38%、DMF/DMF 群で 43%であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 88）。

3.2.4.2 尿細胞診

109MS301 試験、109MS302 試験、109MS303 試験、及び 109MS305 試験では、連続する 2 回の来院時に原因不明の血尿が認められた被験者に対し、尿細胞診を実施した。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合解析の結果、プラセボ群 8%、DMF BID 群 9%、DMF TID 群 13%、及び GA 群の 6%が尿細胞診の評価を受けた（Appendix 2 Table 154）。尿細胞診による評価を 2 回以上受けた被験者の割合はいずれの投与群でも低く（3%以下）、尿細胞診で異常所見は報告されなかった。109MS303 試験を含めた併合解析でも、DMF BID 群及び DMF TID 群で

同様の結果が得られ、異常所見は報告されなかった（Appendix 2 Table 155）。

109MS305 試験パート 1 では、プラセボ群の 4%が尿細胞診による評価を受け、DMF 群では尿細胞診による評価を受けた被験者はいなかった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 56）。尿細胞診による評価を 2 回以上受けた被験者の割合は低く、プラセボ群で 1%未満（1 例）、DMF 群では評価を受けた被験者はいなかった。尿細胞診で異常所見は報告されなかった。

109MS305 試験パート 2 では、プラセボ/DMF 群の 7%、DMF/DMF 群の 3%が尿細胞診の評価を受けた。尿細胞診の評価を 2 回以上受けた被験者の割合はいずれの投与群でも低かった（各投与群 2 例、2%）（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 90）。尿細胞診で異常所見は報告されなかった。

3.3 尿検査

3.3.1 DRF の第 I 相臨床試験

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計 433 例から得られた尿検査データに特定の傾向は認められず、尿検査データに関連する有害事象は認められなかった。個々の臨床試験の結果を各試験の CSR に示した（001 試験 CSR、Section 12.1.4.2.3、Section 12.2.4.2.3、及び Section 12.3.4.2.3、A102 試験 CSR、Section 12.1.4.2.1.3 及び Section 12.2.4.2.1.3、A103 試験 CSR、Section 12.4.2.1.3、A104 試験 CSR、Section 12.4.2.1.3、A105 試験 CSR、Section 12.4.2.1.3、A106 試験 CSR、Section 12.4.2.1.3、A107 試験 CSR、Section 12.4.1.1.3、A109 試験 CSR、Section 12.4.2.1.3、A110 試験 CSR、Section 12.4.2.1.3 及び Table 14.3.1.2、並びに 272HV113 試験 CSR、Section 12.3.3）。

A108 試験では、腎機能障害の程度別の被験者のうち、重度腎機能障害被験者でベースライン後の尿検査の異常値が最も多く認められた（A108 試験 CSR、Section 12.4.2.1.3 及び Table 14.3.4.5）。最も多かった異常値は、尿蛋白（全体集団の 37.5%）であった。重度腎機能障害被験者で認められた異常値の多くは、ベースライン時点で認められた異常値であり、治験薬投与後に認められた異常値ではなかった。健康被験者での尿検査の異常値の発現はまれであり、尿蛋白及び尿比重の異常などが認められた。尿検査値に関連する有害事象は認められなかった（A108 試験 CSR、Table 14.3.1.2）。

3.3.2 DRF の第 III 相臨床試験

3.3.2.1 A301 試験

3.3.2.1.1 ベースラインからの変化量（平均値及び中央値）

尿検査パラメータ（尿 pH、比重、ケトン体、蛋白、糖、ビリルビン、亜硝酸塩、ウロビリノーゲン、潜血、アルブミン／クレアチニン比、及び β_2 ミクログロブリン）で異常値が認められた被験者の割合にサブセット間で臨床的に意味のある差は認められなかった（A301 試験 CSR、Section 12.3.3 及び Table 132）。尿検査で異常値が認められた被験者の割合が高かった項目（全体

集団の 25%超）は、尿蛋白、尿中ケトン体、及び尿潜血であり、それぞれ全体集団の 77.6%、55.9%、及び 37.7%で認められた。しかし、これらの所見は腎機能に影響を及ぼす症状と関連しておらず、臨床的に意味はないと評価された。少数の被験者（全体集団の 2.7%）に臨床的に重要な可能性のある異常値の蛋白尿が認められた（A301 試験 CSR、Table 131）。14 例に蛋白尿の有害事象が認められた（A301 試験 CSR、Table 73）。

尿検査パラメータの平均値を A301 試験 CSR、Figure 30 に、ベースラインからの平均変化量を A301 試験 CSR、Figure 31 に示した。

3.3.2.1.2 個々の臨床的に重要な可能性のある異常値

尿検査パラメータで臨床的に重要な可能性のある異常値の発現率は低く、サブセット間でおおむね同程度であった。最も多かった臨床的に重要な可能性のある異常値は尿中 β_2 ミクログロブリン 0.300 mg/L 超であり、全体集団の 15.6%で認められた（A301 試験 CSR、Section 12.3.3 及び Table 131）。

尿中 β_2 ミクログロブリン増加の有害事象が被験者の 23 例（2.2%）に認められ（A301 試験 CSR、Table 73）、すべて軽度又は中等度であった（A301 試験 CSR、Table 92）。重篤な有害事象、並びに投与量の変更、投与中断、投与中止、及びさらなる処置を必要とした有害事象は認められなかった。A301 試験終了時点で尿中 β_2 ミクログロブリン増加は 2 例で持続中であり（新規被験者 1 例、移行被験者［A302 試験の DMF 群］1 例）、それ以外はすべて回復した（A301 試験 CSR、Appendix 16.2.7 Table 1）。尿中 β_2 ミクログロブリン増加と DRF の因果関係は、「明らかに関連なし」が 6 例、「おそらく関連なし」が 3 例、「関連あるかもしれない」が 10 例、「おそらく関連あり」が 3 例、「明らかに関連あり」が 1 例であった（A301 試験 CSR、Table 93）。

尿中アルブミン／クレアチニン比増加の有害事象が 32 例（3.0%）に認められた（A301 試験 CSR、Table 73）。尿中アルブミン／クレアチニン比増加は 24 例で軽度、7 例で中等度、1 例で重度と評価された（A301 試験 CSR、Table 92）。尿中アルブミン／クレアチニン比増加と DRF の因果関係は、「明らかに関連なし」が 5 例、「おそらく関連なし」が 2 例、「関連あるかもしれない」が 14 例、「おそらく関連あり」が 11 例であった（A301 試験 CSR、Table 93）。重篤な有害事象は認められず、1 件が治験薬の投与中止に至った（A301 試験 CSR、Appendix 16.2.7 Table 3 及び Table 4）。

3.3.2.2 A302 試験

尿検査パラメータに臨床的に意味のある変動は認められなかった。蛋白尿及びケトン尿が多くみられた異常所見であったが、臨床的に重要ではなく、発現率は両投与群で同程度であった（A302 試験 CSR、Section 12.5.2.1.3）。

3.3.2.3 272MS303 試験

3.3.2.3.1 ベースラインからの変動

全体集団でベースライン後に低値へ変動した項目は尿中クレアチニンのみで、99 例中 25 例（25.3%）に認められた。ベースライン後に高値への変動が最も多く認められた項目は尿中アルブミン/クレアチニンで、82 例中 46 例（56.1%）に認められた。ベースライン後に異常値への変動が最も多く認められた項目は尿中ケトン体で、90 例中 70 例（77.8%）に認められた（272MS303 試験 CSR、Section 12.4.3、Section 14.3.3 Output 15）。

日本人被験者でベースライン後に低値へ変動した項目は尿中クレアチニンのみで、49 例中 21 例（42.9%）に認められた。ベースライン後に高値への変動が最も多く認められた項目は尿中アルブミン/クレアチニンで、39 例中 30 例（76.9%）に認められた。ベースライン後に異常値への変動が最も多く認められた項目は尿中ケトン体で、46 例中 34 例（73.9%）に認められた（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.3 Output 15）。

3.3.2.3.2 個々の臨床的に重要な可能性のある異常値

102 例中、臨床的に重要な可能性のある尿中ケトン体陽性 4+以上が 1 例（1.0%）、尿蛋白陽性 2+以上が 3 例（2.9%）に認められ、いずれも日本人被験者であった（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.3 Output 16）。

3.3.2.4 腎障害及び腎機能パラメータに関連する有害事象及び AESI

腎障害及び腎機能パラメータに関連する有害事象については、5.1.1.2 項に記載した。

3.3.3 DMF の臨床試験

尿検査結果の概要

- 109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験で、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 群で差は認められなかった。
- 尿蛋白 3+又は 4+が認められた被験者の割合にプラセボ群と DMF BID 群で差は認められなかった（すべての投与群でベースライン後の最大値が 3+又は 4+であった割合 1%未満）
- 全体として、DMF 投与例で認められた尿検査の所見に臨床的に重要と考えられる変化はみられなかった。

以上より、尿検査結果の総合的な結果から、尿蛋白及び他の尿検査項目に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

3.3.3.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B）

3.3.3.1.1 個々の臨床的に重要な可能性のある異常値

Pool A で、2回連続で尿蛋白陽性であった被験者の割合は、プラセボ群で 47%、DMF BID 群で 51%、DMF TID 群で 53%、GA 群で 56%であった（Appendix 2 Table 138）。プラセボ群と DMF BID 群の群間差が小さかったことは、C-1900 試験には DMF BID 群が設定されていないこと、及び尿検査固有のばらつきに起因する可能性がある。

109MS301 試験及び 109MS302 試験では、2回連続で尿蛋白陽性であった被験者の割合は、プラセボ群（51%）と DMF BID 群（51%）で同程度であった（Appendix 2 Table 139）。尿蛋白 3+又は 4+であった被験者の割合も DMF 群とプラセボ群で同程度であった（ベースライン後の最大値が 3+又は 4+であった割合はすべての投与群で 1%未満）（Appendix 2 Table 140 及び Appendix 2 Table 141）。さらに、109MS301 試験及び 109MS302 試験のデータに基づき、早期腎機能障害の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ついて、探索的に解析した（3.2.4.1 項参照）。DMF 投与例及び GA 投与例で尿中 β_2 ミクログロブリン及び微量アルブミンの平均値に明らかな変動は認められず、96 週間の観察期間中にプラセボ群との間に臨床的に意味のある差は認められなかった（Appendix 2 Table 146）。109MS301 試験及び 109MS302 試験では、2 回連続で尿蛋白（1+以上）、β_2 ミクログロブリン尿、及びミクロアルブミン尿が認められた被験者について、独立した腎臓専門医が盲検下でこれらの異常所見が腎機能障害を示しているか否かを評価した。評価の結果、新たな腎機能障害又は腎機能障害の悪化はみられず、薬剤性の腎毒性のエビデンスは認められなかった。これらの詳細及び腎障害に該当する有害事象について 2.7.3 項に記載した。

2 回連続で尿中ケトン体陽性であった被験者の割合は、プラセボ群（5%）と比較して DMF BID 群（21%）及び DMF TID 群（30%）で高く、GA 群（4%）ではプラセボ群と同程度であった（Appendix 2 Table 138）。

Pool B で、2 回連続で尿検査パラメータが陽性であった被験者の割合はいずれも Pool A と同程度であった（Appendix 2 Table 142）。DMF 両群の尿検査パラメータの最悪値の発現率も、Pool A と同程度であった（Appendix 2 Table 143）。

3.3.3.1.2 ベースラインからの変動

Pool A での尿蛋白の高値／陽性への変動は、DMF BID 群の 79%、DMF TID 群の 75%に認められ、プラセボ群（73%）と比較して差がみられたが、群間差は小さく臨床的に意味のある差ではないと評価された（Appendix 2 Table 144）。GA 群では、尿蛋白高値／陽性への変動の発現率は 82%であった。尿中ケトン体の高値／陽性への変動の発現率は、プラセボ群（26%）と比較して DMF BID 群及び DMF TID 群で高く（それぞれ 63%及び 68%）、GA 群では 32%であった。

その他のすべての尿検査パラメータでは、高値／陽性及び低値への変動に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

Pool B で DMF を継続投与された被験者でのすべての尿検査パラメータの変動の傾向は、Pool

A と同様であった（Appendix 2 Table 145）。

3.3.3.2 109MS305 試験

3.3.3.2.1 個々の臨床的に重要な可能性のある異常値

パート 1 で、2 回連続で尿蛋白陽性であった被験者の割合は、DMF 群（33%）とプラセボ群（35%）で同程度であった。尿蛋白 3+又は 4+であった被験者の割合も DMF 群とプラセボ群で同程度であった（両投与群でベースライン後の最大値が 3+又は 4+であった割合が 1%未満）（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 54）。2 回以上連続で尿中ケトン体陽性であった被験者の割合は、プラセボ群（1%未満）と比較して DMF 群（18%）で高かった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 430）。日本人被験者での尿検査の臨床的に重要な可能性のある異常値の発現率は、全体集団と同程度であった。

パート 2 で、2 回以上連続で尿蛋白陽性であった被験者の割合は、DMF/DMF 群（44%）と比較してプラセボ/DMF 群（49%）で高かった。尿顕微鏡検査で赤血球／High Power Field の発現率は、プラセボ/DMF 群（6%）と比較して DMF/DMF 群（9%）で高かった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 552）。その他の尿検査パラメータに、両投与群で差が認められた項目はなかった。日本人被験者での尿検査の臨床的に重要な可能性のある異常値の発現率は、全体集団と同程度であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 458 及び Table 538）。

3.3.3.2.2 ベースラインからの変動

パート 1 での尿蛋白の高値／陽性への変動の発現率は、プラセボ群（61%）と DMF 群（70%）、で差がみられたが、臨床的に意味のある差ではないと評価された（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 53）。日本人被験者での尿蛋白の高値／陽性への変動は、全体集団と同様の傾向であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 366）。尿中ケトン体の高値／陽性への変動の発現率は、プラセボ群（13%）と比較して DMF 群（53%）で高かった。日本人被験者でも同様の結果がみられ、尿中ケトン体の高値／陽性への変動の発現率は、プラセボ群で 19%、DMF 群で 58%であった。

パート 2 で尿蛋白の高値／陽性への変動の発現率は、プラセボ/DMF 群で 79%、DMF/DMF 群で 78%であり、尿中ケトン体の高値／陽性への変動の発現率は、プラセボ/DMF 群で 71%、DMF/DMF 群で 65%であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 86）。日本人被験者での尿蛋白のベースライン後に高値／陽性への変動は全体集団と同様の傾向であったが、尿中ケトン体の高値／陽性への変動の発現率では全体集団と異なり、プラセボ/DMF 群と比較して DMF/DMF 群でわずかに高かった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 448）。

3.4 肝機能検査

3.4.1 DRF 第 I 相臨床試験

第 I 相臨床試験で ALT、AST、ALP、総ビリルビン、LDH、γ-グルタミルトランスフェラーゼ

（GGT）を含む肝機能検査値を測定した。健康被験者又は腎機能障害被験者の数例に数値的な変動がみられ、ALT、AST、アルブミン、ALP、総ビリルビン、総蛋白、LDH、及び GGT で臨床的に意味のある変動又は数値的に大きな変動はみられなかった（A108 試験 CSR、Table 14.3.4.3 及び Table 14.3.4.5）。

3.4.2 DRF の第 III 相臨床試験

3.4.2.1 A301 試験

ベースラインからの変化量（平均値及び中央値）

DRF 投与開始時に肝トランスアミナーゼが一時的にわずかに上昇し（おおむね ULN の 3 倍以下）、新規被験者では、AST よりも ALT でベースラインからの平均変化量がわずかに大きかった。肝トランスアミナーゼは投与を継続して低下し、DMF の結果と一貫していた（A301 試験 CSR、Figure 23）。A301 試験参加前に DRF 又は DMF を 5 週間投与された移行被験者では、肝トランスアミナーゼはベースラインから上昇せず、低下した。いずれのサブセットでも、ALT、AST、ALP、総ビリルビン、又は LDH に臨床的に意味のある変動又は数値的に大きな変動は認められなかった（A301 試験 CSR、Section 12.3.2 及び Table 123）。投与期間中の ALT の最大値対総ビリルビンの最大値、及び AST の最大値対総ビリルビンの最大値の evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity（eDISH）プロットを A301 試験 CSR、Figure 28 及び Figure 29 にそれぞれ示した。

ベースラインからの変動

ALT のベースライン（基準値／低値）から高値への変動（30.9%、285/923 例）、AST のベースライン（基準値／低値）から高値への変動（18.4%、184/998 例）、総ビリルビンのベースライン（基準値／高値）から低値への変動（10.5%、102/971 例）が被験者の 10%超に認められた（A301 試験 CSR、Section 12.3.2 及び Table 133）。

個々の臨床的に重要な可能性のある異常値

肝機能パラメータの臨床的に重要な可能性のある異常値の発現率はいずれのサブセットでも低く、一部のサブセットでは認められなかった（A301 試験 CSR、Section 12.3.2.2 及び Table 134）。ベースライン後に ALT、AST、及び総ビリルビンで臨床的に重要な可能性のある異常値が認められた被験者の割合をそれぞれ以下に示す。

- ALT：ULN の 3 倍超の値 2.1%、ULN の 5 倍超の値 0.9%、ULN の 10 倍超の値 0.2%
- AST：ULN の 3 倍超の値 1.2%、ULN の 5 倍超の値 0.6%、ULN の 10 倍超の値 0.2%
- 総ビリルビン：ULN の 1.5 倍超の値 0.7%

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 倍以上に上昇）に該当した被験者はいなかった。

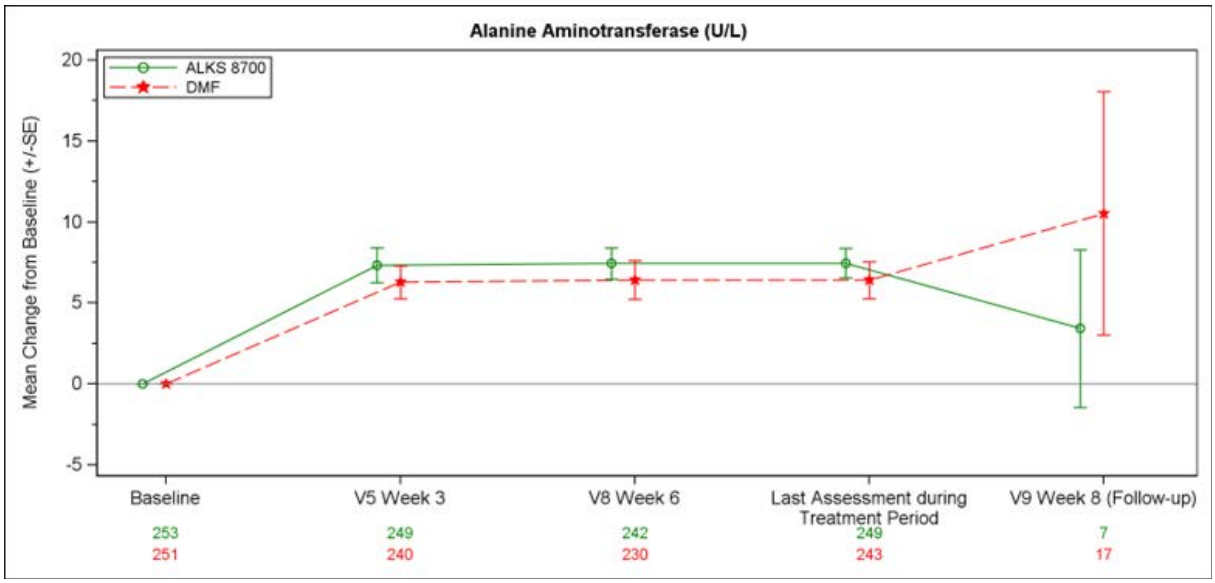
これらの被験者の叙述を A301 試験 CSR、Section 14.3.3 に記載した。

3.4.2.2 A302 試験

ベースラインからの変化量（平均値及び中央値）

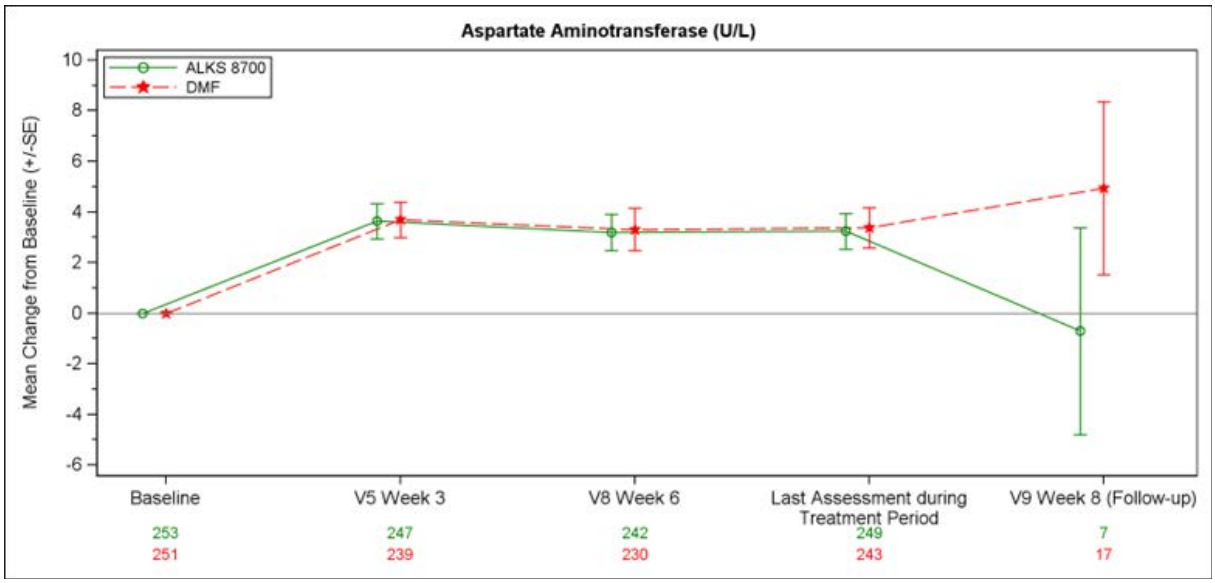
いずれの投与群でも、ALT、AST、ALP、総ビリルビン、及び LDH に臨床的に意味のある変動又は数値的に大きな変動は認められなかった（A302 試験 CSR、Section 12.5.2.1.2.1、Table 14.3.4.1.1ab、及び Table 14.3.4.1.3ab）。ベースライン値及びベースライン後の値は DRF 群と DMF 群で同程度であり、安全性追跡調査時の ALT（図 2）及び AST（図 3）の平均値は、DMF 群で同様にベースラインから上昇した。投与期間中の ALT の最大値対総ビリルビンの最大値、及び AST の最大値対総ビリルビンの最大値の eDISH プロットを A302 試験 CSR、Figure 14.3.4.4.1ab 及び Figure 14.3.4.4.2ab にそれぞれ示した。

図 2 ALT のベースラインからの平均変化量：A302 試験、安全性解析対象集団



Note: Last assessment during the Treatment Period is defined as the last nonmissing value from scheduled postbaseline visits up to and including Visit 8 Week 6.
Source: A302 試験 CSR、Figure 14.3.4.1.1ab

図 3　　AST のベースラインからの平均変化量：A302 試験、安全性解析対象集団



Note: Last assessment during the Treatment Period is defined as the last nonmissing value from scheduled postbaseline visits up to and including Visit 8 Week 6.
Source: A302 試験 CSR、Figure 14.3.4.1.1

個々の臨床的に重要な可能性のある異常値

DRF 群では、ALT 及び AST で ULN の 3 倍超の値が各 2 例に認められた。DMF 群では、ALT 及び AST で ULN の 3 倍超の値がそれぞれ 5 例及び 4 例に認められた（A302 試験 CSR、Section 12.5.2.1.2.1 及び Table 14.3.4.7.1ab）。ALT で ULN の 5 倍超の値が各投与群で 1 例に認められた。総ビリルビンで ULN の 1.5 倍超の値が DMF 群の 2 例に、ULN の 2 倍超の値が DMF 群の 1 例に認められた。Hy's Law の基準（ALT 又は AST が ULN の 3 倍超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。アミノトランスフェラーゼの変動はみられたが、臨床的に重要な肝疾患の増加とは関連していなかった。

3.4.2.3　　272MS303 試験

ベースラインからの変化量（平均値及び中央値）

日本人被験者及び中国人被験者のいずれも、ALT の平均値が治験薬投与開始後 12 週間ベースラインから一時的に上昇し（全体集団で最大 0.219 U/L、日本人被験者で最大 0.234 U/L、中国人被験者で最大 0.202 U/L）、Week 16 までにベースライン値付近まで回復した（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.3 Output 7 及び Output 8）。

ベースラインからの変動

全体集団では、被験者の 10%超に認められたベースライン後に高値へ変動した項目は、ALT（40.4%、38/94 例）、AST（29.6%、29/98 例）、及び GGT（10.4%、10/96 例）であった（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.3 Output 10）。

日本人被験者 52 例では、被験者の 10%超に認められたベースライン後に高値へ変動した項目は、ALT（37.0%、17/46 例）及び AST（28.6%、14/49 例）であった（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.3 Output 10）。

個々の臨床的に重要な可能性のある異常値

ULN の 3 倍以上の ALT 値及び AST 値がそれぞれ 11 例（10.8%）及び 2 例（2.0%）、ULN の 5 倍超の ALT 値が 1 例に認められた（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.3 Output 16）。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（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.3 Output 18）。

日本人被験者では、ULN の 3 倍以上の ALT 値及び AST 値がそれぞれ 7 例（13.5%）及び 2 例（3.8%）、ULN の 5 倍超の ALT 値が 1 例に認められた（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.3 Output 16）。

3.4.2.4 肝損傷に該当する有害事象及び AESI

肝損傷に該当する有害事象については 2.7.2 項に記載した。

3.4.3 DMF の臨床試験

肝機能検査結果の概要

- 肝トランスアミナーゼ上昇の発現率はプラセボ群と比較して DMF 群で高かった。発現率の差は DMF 群で投与開始後 6 ヵ月以内に肝トランスアミナーゼ上昇が多く発現したことに起因する（109MS301 試験 CSR、Section 12.3.2.1.3、109MS302 試験 CSR、Section 12.3.2.1.3、109MS305 試験パート 1 CSR、Section 12.3.2.1.1）。
- 肝トランスアミナーゼ上昇が認められた大部分の被験者の値は ULN の 3 倍未満であった。Pool A では、ALT 及び AST が ULN の 3 倍以上であった被験者の割合は、DMF 群でそれぞれ 6%及び 2%、プラセボ群でそれぞれ 5%及び 2%であった。
- DMF 投与例で ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超の上昇した被験者はいなかった。
- 治験薬の投与中止に至った肝トランスアミナーゼ上昇の発現率は 1%未満で、DMF 群とプラセボ群で同程度であった。
- DMF を 2 年超投与された被験者の肝トランスアミナーゼの値は安定していた。

3.4.3.1 測定値及びベースラインからの変化量の推移

3.4.3.1.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B）

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。その他の肝機能検査（総ビリルビン、ALP、及び GGT）の平均値に、プラセボ群と DMF 群で臨床的に明らかな差は認められなかった。

Pool A で、DMF BID 群で Week 4 の ALT（平均値）がベースラインから上昇した（Appendix 2 Figure 38 及び Appendix 2 Table 118）。Week 4 の後、平均値は低下し続け、Week 32～40 にベースライン値まで回復し、プラセボ群と同様にその後の観察期間を通して維持された。ベースライン値（平均値）は両投与群で約 21.0 U/L であり、DMF BID 群の Week 4 の平均値は 32.8 U/L に上昇した（Appendix 2 Table 119、Appendix 2 Table 120、及び Appendix 2 Figure 15）。すべての評価時点で平均値は基準値範囲内であった（Appendix 2 Figure 38）。DMF TID 群でも、ALT（平均値）がベースライン（21.0 U/L）から Week 4（37.2 U/L）で基準値範囲を上回ったことを除き、DMF BID 群と同様の傾向がみられた。AST でも ALT より変化量が小さいものの、DMF BID 群（平均変化量：4.77 U/L）及び DMF TID 群（平均変化量：6.35 U/L）で同様の傾向がみられ、DMF 両群のすべての評価時点で平均値は基準値範囲内であった。GA 群では、ALT の平均値は Week 64 までプラセボ群と比較して高く、AST は大部分の評価時点でプラセボ群と比較して高かった。

Pool B では、DMF BID 群及び DMF TID 群の ALT 及び AST（平均値）の推移に同様の傾向が認められ（Appendix 2 Table 121、Appendix 2 Table 122、Appendix 2 Figure 16、及び Appendix 2 Table 123）、DMF を継続投与しておおむね安定しており、基準値範囲内であった（Appendix 2 Figure 17）。

3.4.3.1.2 109MS305 試験

パート 1 では、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。その他の肝機能検査（総ビリルビン、ALP、及び GGT）の平均値に、プラセボ群と DMF 群で臨床的に明らかな差は認められなかった。同様の傾向が全体集団と日本人被験者の総ビリルビン、ALP、及び GGT の平均値でもみられた（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 406 及び Table 409）。ALT のベースライン値（平均値）はプラセボ群で 17.5 U/L、DMF 群で 22.9 U/L であり、DMF 群の Week 4 の平均値は 33.1 U/L に上昇し、ULN をわずかに上回った（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 406）。

パート 2 では、肝トランスアミナーゼ上昇の全体の発現率は、プラセボ/DMF 群と DMF/DMF 群で同程度であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 84）。ALT 及び AST（平均値）は、プラセボ/DMF 群で Week 28 に一時的に上昇したことを除き、両投与群共に試験期間を通してほぼ一定であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 508 及び Figure 42）。肝機能検査値でのベースライン後の最大値の被験者の割合に日本人被験者と全体集団で明らかな差はみられなかった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 503）。

3.4.3.2 個々の臨床的に重要な可能性のある異常値

3.4.3.2.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B）

Pool A で肝トランスアミナーゼ上昇がみられた DMF 投与例のほとんどで、ベースライン後の最大値は ULN の 3 倍未満であった（Appendix 2 Table 124）。ALT 及び AST が ULN の 3 倍以上であった被験者の割合は、プラセボ群（それぞれ 5%及び 2%）、DMF BID 群、及び DMF TID 群（DMF 各群でそれぞれ 6%及び 2%）、GA 群（それぞれ 7%及び 4%）で同程度であった

（Appendix 2 Table 198、Appendix 2 Figure 18、及び Appendix 2 Figure 19）。すべての投与群で、ALT 又は AST の最大値が ULN の 3 倍以上を示した一部の被験者では、ベースライン時に ULN を上回っていた（Appendix 2 Table 125）。ALT 及び AST が ULN の 5 倍超を示した被験者の割合は低く、プラセボ群と DMF 両群で同程度であり（各投与群でそれぞれ 2%及び 1%以下）、GA 群ではそれぞれ 3%及び 2%であった。

ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超の上昇を示した被験者はいずれの投与群でもいなかった（Appendix 2 Figure 39、Appendix 2 Figure 20、及び Appendix 2 Figure 21）。DMF BID 群の 1 例に ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超の上昇が認められ、本被験者についての詳細を以下に記載した（Appendix 2 Table 198）。Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった。ALT、AST、及び ALT/AST の最大値に対して総ビリルビンの最大値をプロットした分布図を Appendix 2 Figure 22、Appendix 2 Figure 23、及び Appendix 2 Figure 24 にそれぞれ示す。

109MS301 試験の DMF BID 群の 1 例に治験薬投与後約 16 ヵ月目に重篤な胆汁うっ滞性肝炎が発現した。本被験者は高ビリルビン血症の既往を有し、スクリーニング時の総ビリルビンが 29.0 µmol/L（基準値範囲：3.42～20.52 µmol）と高値であった。DMF の投与を中止し、ALT 及び AST は基準値範囲内に回復した。

プラセボ群、DMF BID 群、DMF TID 群、及び GA 群の大部分の被験者で、総ビリルビンのベースライン後の最大値は基準値範囲内であった。最大値が ULN の 1.5 倍超（3%以下）又は 2 倍超（1%以下）であった被験者の割合は低く、4 つの全投与群で同程度であった（Appendix 2 Table 198、Appendix 2 Figure 25）。すべての投与群で、総ビリルビンの最大値が ULN の 1.5 倍超であった一部の被験者では、ベースラインの時点で ULN を上回っていた（Appendix 2 Table 126）。

ALP 及び GGT を含むその他の肝機能検査値が高値へ変動した被験者の割合に 4 つの投与群間で臨床的に意味のある差はみられなかった（Appendix 2 Table 127 及び Appendix 2 Table 128）。

DMF 長期投与時の Pool B でも肝機能検査値に同様の所見が認められた。肝トランスアミナーゼ上昇がみられた DMF BID 群及び DMF TID 群のほとんどの被験者で、ALT 及び AST のベースライン後の最大値は ULN の 3 倍未満であり、ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は Pool A から上昇しなかった（Appendix 2 Table 129）。総ビリルビンは、DMF 両群のほとんどの被験者で基準値範囲内であり、ULN の 1.5 倍超又は 2 倍超を示した被験者の割合は低値のままであった。Pool A と同様に、肝機能検査値の上昇が認められた一部の被験者では、ベースラインの時点で ULN を上回っていた（Appendix 2 Table 130 及び Appendix 2 Table 131）。ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超に上昇した被験者はいずれの投与群でもいなかった（Appendix 2 Figure 26、Appendix 2 Figure 27、及び Appendix 2 Figure 28）。Pool B での ALT、AST、及び ALT/AST の最大値に対して総ビリルビンの最大値をプロットした分布図を Appendix 2 Figure 29、Appendix 2 Figure 30、及び Appendix 2 Figure 31 にそれぞれ示す。その他の肝機能検査値（ALP 及び GGT）では、高値に変動した被験者の割合はいずれの投与群でも上昇しなかった（Appendix 2 Table 132 及び Appendix 2 Table 133）。

ベースライン後に ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上であった被験者の一覧を 109MS301 試験

CSR、Appendix 16.2.8 Table 6、109MS302 試験 CSR、Appendix 16.2.8 Table 6、及び 109MS303 試験 CSR、Appendix 16.2.8 Table 7 に示した。C-1900 試験の肝機能検査値が ULN の 3 倍以上であった被験者の一覧を C-1900 試験 CSR、Section 14.3.3 Table 14.3-82 に示した。

両併合解析のすべての投与群で、重篤な肝障害関連事象の発現例数は少なかった。Pool A では、重篤な有害事象である肝酵素上昇がプラセボ群の 2 例、胆汁うっ滞性肝炎が DMF BID 群の 1 例（上述）に認められた（Appendix 2 Table 49）。Pool B の DMF 投与例に発現した注目すべきその他の重篤な肝障害関連事象は、パラセタモール過量投与に起因する肝不全及び慢性肝炎であった（Appendix 2 Table 51）。両併合解析のすべての投与群で、治験薬の投与中止に至った肝障害関連事象又は肝機能検査値上昇に関連した有害事象の発現率は低かった（各事象で 1%未満）（Appendix 2 Table 55 及び Appendix 2 Table 56）。

3.4.3.2.2 109MS305 試験

パート 1 で肝トランスアミナーゼ上昇がみられた DMF 投与例のほとんどで、ベースライン後の最大値は ULN の 3 倍以下であった。ALT 及び AST が ULN の 3 倍以上であった被験者の割合は、DMF 群（それぞれ 5%及び 1%未満）とプラセボ群（それぞれ 3%及び 1%未満）で同程度であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 52）。すべての投与群で、ALT 及び AST の最大値が ULN の 3 倍以上であった一部の被験者では、ベースラインの時点で ULN を上回っていた。ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超であった被験者はいずれの投与群でもいなかった。ALT が ULN の 5 倍超に上昇した被験者はプラセボ群で 1 例、ALT 及び AST が ULN の 5 倍超に上昇した被験者は DMF 群で 1 例であった。DMF 投与例で ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超であった被験者はいなかった。Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった。DMF 群及びプラセボ群のほとんどの被験者で、総ビリルビンのベースライン後の最大値は基準値範囲内であった。総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超又は 2 倍超を示した被験者は、DMF 群では認められず、プラセボ群でも被験者の割合は低かった（それぞれ 2%又は 1%未満）（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 52 及び Figure 29）。すべての投与群で、総ビリルビンの最大値が ULN の 1.5 倍超を示した一部の被験者では、ベースライン時に ULN を上回っていた。その他の肝機能検査値（ALP 及び GGT を含む）では、高値に変動した被験者の割合に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 358）。

ベースライン後の ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上を示した被験者の一覧を 109MS305 試験パート 1 CSR、Appendix 16.2.8 Table 1 に示した。

DMF 投与後 24 週時点で ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超であった被験者はおらず、Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった。

パート 2 のほとんどの被験者では、ALT（プラセボ/DMF 群 93%、DMF/DMF 群 93%）及び AST（プラセボ/DMF 群 99%、DMF/DMF 群 100%）のベースライン後の最大値が ULN の 3 倍未満であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 84）。ベースライン後の最大値が ULN の 3 倍以上であった被験者の割合は ALT で 7%（各投与群）、AST ではプラセボ/DMF 群で 1%未満、DMF/DMF 群で 0%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）に該当した被験者はいなかった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 85）。プラセボ/DMF 群及び DMF/DMF 群の各 7 例で ALT が ULN の 3 倍以上であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 84 及び Appendix 16.2.8 Table 1）。このうち、プラセボ/DMF 群の 7 例及び DMF/DMF 群の 3 例が日本人被験者で、1 例の日本人被験者で ALT 及び AST が ULN の 5 倍超を示した（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 503）。

3.4.3.3 ベースラインからの変動

3.4.3.3.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B）

Pool A で ALT 及び AST が高値に変動した被験者の割合は、プラセボ群（それぞれ 31%及び 20%）と比較して DMF BID 群（それぞれ 45%及び 25%）及び DMF TID 群（それぞれ 50%及び 30%）で高く、GA 群ではそれぞれ 31%及び 22%であった（Appendix 2 Table 127）。その他の肝機能検査項目のベースラインからの変動に、プラセボ群と DMF 群で臨床的に明らかな差は認められなかった。

Pool B の DMF BID 群及び DMF TID 群でも ALT 及び AST が高値に変動した被験者の割合は、Pool A と同程度であった（Appendix 2 Table 132）。

3.4.3.3.2 109MS305 試験

パート 1 で ALT 及び AST が高値に変動した被験者の割合は、プラセボ群（それぞれ 12%及び 9%）と比較して DMF 群（それぞれ 28%及び 23%）で高かった。その他の肝機能検査項目のベースラインからの変動に、プラセボ群と DMF 群で臨床的に明らかな差は認められなかった。日本人被験者での ALT 及び AST が高値に変動した被験者の割合は、全体集団よりもわずかに高く、DMF 群でそれぞれ 33%及び 28%、プラセボ群でそれぞれ 14%及び 12%であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 358 及び Table 361）。

パート 2 で DMF 投与後に ALT が高値に変動した被験者の割合は、DMF/DMF 群（31%）と比較してプラセボ/DMF 群（40%）で高かった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 439）。AST が高値に変動した被験者の割合も、DMF/DMF 群（18%）と比較してプラセボ/DMF 群（28%）で高かったが、GGT が高値に変動した被験者の割合は、プラセボ/DMF 群（12%）と比較して DMF/DMF 群（17%）で高かった。すべての血液生化学検査パラメータで、ベースラインからの変動に、日本人被験者と全体集団で明らかな差はみられなかった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 441）。

3.5 腎機能検査

3.5.1 DRF 第 I 相臨床試験

第 I 相臨床試験 11 試験ですべての治験薬を投与された 439 例（A108 試験での腎機能障害被験者の 3 コホートを含む）で腎機能パラメータ（クレアチニン及び BUN）を評価した。

健康被験者を対象としたすべての第 I 相臨床試験で腎機能パラメータに臨床的に意味のある変動はみられなかった（001 試験 CSR、Table 14.3.4.1A、Table 14.3.4.1B、及び Table 14.3.4.1C、A102 試験 CSR、Section 12.1.4.2.1.2 及び Section 12.2.4.2.1.2、A103 試験 CSR、Table 14.3.4.1、A104 試験 CSR、Table 14.3.4.1、A105 試験 CSR、Table 14.3.4.2.1、A106 試験 CSR、Table 14.3.4.2.1、A107 試験 CSR、Table 14.3.4.1、A109 試験 CSR、Table 14.3.4.1、A108 試験 CSR、Table 14.3.4.1［軽度腎機能障害のコホートを含む］、A110 試験 CSR、Table 14.3.4.1、並びに 272HV113 試験 CSR、Table 30、Table 31、Table 32、及び Table 33）。腎機能パラメータに臨床的に重要な可能性のある異常値は認められなかった（001 試験 CSR、Table 14.3.4.3A、Table 14.3.4.3B、及び Table 14.3.4.3C、A102 試験 CSR、Table 14.3.4.3A 及び Table 14.3.4.3B、A103 試験 CSR、Table 14.3.4.3、A104 試験 CSR、Table 14.3.4.3、A105 試験 CSR、Table 14.3.4.4、A106 試験 CSR、Table 14.3.4.2.2、A107 試験 CSR、Table 14.3.4.3、A109 試験 CSR、Table 14.3.4.3、A110 試験 CSR、Table 14.3.4.3、並びに 272HV113 試験 CSR、Appendix 16.2.8 Table 4）。

A108 試験では、中等度腎機能障害及び重度腎機能障害コホートの各 1 例、計 2 例で治験薬投与後に腎機能パラメータが上昇した。

- 中等度腎機能障害コホートの 1 例で治験薬投与後に臨床的に重要な可能性のある BUN 高値（30 mg/dL 超）が認められた。BUN の値は、最終来院時点までに基準値範囲内に回復しなかった（A108 試験 CSR、Table 14.3.4.3 及び Listing 16.2.8.1.2）。
- 重度腎機能障害コホートの 1 例で追跡調査時に臨床的に重要な可能性のある BUN 高値（30 mg/dL 超）及びベースライン後のすべての来院時にクレアチニン高値（2 mg/dL 以上）が認められた（A108 試験 CSR、Table 14.3.4.3 及び Listing 16.2.8.1.2）。

3.5.2 DRF の第 III 相臨床試験

3.5.2.1 A301 試験

ベースラインからの変化量（平均値）

最終評価時点のベースラインからの平均変化量は、血中アルブミンが 0.12 g/dL、クレアチニンが−0.030 mg/dL、尿酸が−0.04 mg/dL、BUN が 0.2 mg/dL、及び GFR が 1.6 mL/min/1.73m^2 であり、いずれも小さかった。ベースラインからの変化量の推移に特定の傾向はみられなかった（A301 試験 CSR、Section 12.3.2 及び Table 123）。

ベースラインからの変動

血中アルブミンを除き、腎機能パラメータが低値又は高値に変動した被験者の割合はおおむね低かった。アルブミンが基準値／低値から高値に変動した被験者の割合（29.1%、293/1006 例）は、サブセット間で同程度であった（新規被験者で 27.9%［156/560 例］、移行被験者［A302 試験の DRF 群］で 30.7%［70/228 例］、移行被験者［A302 試験の DMF 群］で 30.7%［67/218 例］）（A301 試験 CSR、Section 12.3.2 及び Table 133）。

個々の臨床的に重要な可能性のある異常値

腎機能パラメータの臨床的に重要な可能性のある異常値の発現率は、いずれのサブセットでも低いか 0%であった。最も発現率が高かった臨床的に重要な可能性のある異常値は尿酸（8 mg/dL 超）で、女性被験者の 2.0%（15/747 例）に認められた（A301 試験 CSR、Section 12.3.2 及び Table 130）。腎機能パラメータの臨床的に重要な可能性のある異常値の発現率にサブセット間で明らかな差はみられなかった。

3.5.2.2 A302 試験

ベースラインからの変化量（平均値及び中央値）

腎機能パラメータのベースラインからの平均変化量に投与群間で明らかな差はみられなかった（A302 試験 CSR、Section 12.5.2.1.2.5 及び Table 14.3.4.1.1ab）。

ベースラインからの変動

腎機能パラメータが低値又は高値に変動した被験者の割合は投与群間で同程度であった（A302 試験 CSR、Section 12.5.2.1.2.5 及び Table 14.3.4.6.1ab）。血中アルブミン、クレアチニン、尿酸、及び BUN がベースライン（基準値／低値）からベースライン後に高値に変動した被験者の割合はいずれも低かった（5%未満）。

個々の臨床的に重要な可能性のある異常値

血中尿酸で臨床的に重要な可能性のある異常値が少数の被験者（1%以下）で認められ、その他の腎機能パラメータでは臨床的に重要な可能性のある異常値は認められなかった（A302 試験 CSR、Section 12.5.2.1.2.5 及び Table 14.3.4.4.1ab）。

3.5.2.3 272MS303 試験

ベースラインからの変化量（平均値及び中央値）

Week 48 のベースラインからの平均変化量は、アルブミンが 1.0 g/L、クレアチニンが −5.5 µmol/L、尿酸が−2.5 µmol/L、BUN が−0.092 mmol/L、及び GFR が 4.5 mL/min といずれも小さく、ベースラインからの変化量の推移に特定の傾向はみられなかった（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.3 Output 8）。

ベースラインからの変動

全体集団では、被験者の 10%以上に認められたベースライン後に低値又は高値に変動した項目は、クレアチニン低値（38.9%、37/95 例）、尿酸高値（37.1%、33/89 例）、及び BUN 高値（10.2%、10/98 例）であった（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.3 Output 10）。

日本人被験者では、被験者の 10%以上に認められたベースライン後に低値又は高値に変動し

た項目は、クレアチニン低値（36.2%、17/47 例）、尿酸高値（23.4%、11/47 例）、及び BUN 高値（10.0%、5/50 例）であった（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.3 Output 10）。

個々の臨床的に重要な可能性のある異常値

試験期間を通して腎機能パラメータに臨床的に重要な可能性のある異常値は認められなかった（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.3 Output 16）。

3.5.2.4 腎損傷に関連する有害事象及び AESI

腎損傷に関連する有害事象については 5.1.1.2 項に記載した。

3.5.3 DMF の臨床試験

3.5.3.1 腎機能検査及び電解質の要約

- 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意味のある差はみられなかった。
- DMF に関連する腎機能障害の徴候はみられなかった。

3.5.3.2 腎機能検査

3.5.3.2.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B）

Pool A での 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（Appendix 2 Table 118）。4 つの全投与群のすべての評価時点で腎機能検査値の平均値は基準値範囲内であった（Appendix 2 Figure 32）。また、いずれの腎機能検査値でも、ベースライン後に高値に変動した被験者の割合に投与群間で明らかな差はみられなかった（Appendix 2 Table 127）。高値に変動した被験者の割合は BUN で 4%～5%、クレアチニンで 2%～5%であった。

DMF を継続投与された Pool B での 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（Appendix 2 Table 121 及び Appendix 2 Figure 17）。両パラメータがベースライン後に高値に変動した被験者の割合は投与群間で同程度であった（Appendix 2 Table 132）。

3.5.3.2.2 109MS305 試験

パート 1 での 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 1 CSR、Table 406［BUN 及びクレアチニン］）。両投与群ですべての評価時点の BUN 及びクレアチニンの平均値が基準値範囲内であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Figure 14）。また、腎機能検査値

がベースライン後に高値に変動した被験者の割合に投与群間で明らかな差はみられなかった（109MS305試験パート1 CSR、Table 358）。BUNが高値に変動した被験者の割合はDMF群で1%未満、プラセボ群で2%であり、クレアチニンが高値に変動した被験者の割合はDMF群で0%、プラセボ群で1%未満であった。BUN及びクレアチニンの平均値の経時的変動及びベースライン後の高値への変動は、日本人被験者と全体集団で同様の傾向がみられた（109MS305試験パート1 CSR、Table 409及びTable 361）。

パート2で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（109MS305試験パート2 CSR、Table 439）。BUN及びクレアチニンの平均値、並びにベースラインからの平均変化量及び平均変化率は両投与群で同程度であり、臨床的に重要な経時的変動はみられなかった。両投与群ですべての評価時点の平均値が基準値範囲内であった（109MS305試験パート2 CSR、Table 508、Table 516、Table 524、及びFigure 42）。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（109MS305試験パート2 CSR、Table 510、Table 518、及びTable 526）。

3.5.3.3 電解質

3.5.3.3.1 併合解析結果（Pool A及びPool B）

Pool AでのDMF BID群及びDMF TID群の電解質（カリウム、ナトリウム、クロール、及び重炭酸塩）の平均値に臨床的に重要な経時的変動はみられず、プラセボ群又はGA群との間に臨床的に意味のある差はみられなかった（Appendix 2 Table 118）。4つの全投与群ですべての評価時点の平均値は基準値範囲内であった（Appendix 2 Figure 32）。重炭酸塩が高値に変動した被験者の割合がプラセボ群（9%）及びGA群（10%）と比較してDMF BID群（16%）及びDMF TID群（15%）で高かったが（Appendix 2 Table 127）、臨床的に意味のある差ではないと評価された。

DMFを継続投与されたPool BでのDMF BID群及びDMF TID群の電解質の平均値は、基準値範囲内で安定したまま推移した（Appendix 2 Table 121及びAppendix 2 Figure 17）。電解質がベースライン後に高値又は低値に変動した被験者の割合は上昇せず、重炭酸塩が高値に変動した被験者の割合は、両投与群共にPool Aと比較して低かった（Appendix 2 Table 132）。

3.5.3.3.2 109MS305試験

パート1でのDMF群のいずれの電解質の平均値でも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1 CSR、Table 406）。両投与群のすべての評価時点で電解質の平均値は基準値範囲内であった（109MS305試験パート1 CSR、Figure 14）。また、重炭酸塩（1例、1%未満）を除き、DMF群でベースライン後に高値に変動した被験者はいなかった（109MS305試験パート1 CSR、Table 358）。

パート2で電解質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（109MS305試験パート2 CSR、Table 439）。すべての電解質の平均値、並びにベースラインからの平均変化量及び平均変化率はプラセボ/DMF群と

DMF/DMF 群で同程度であり、臨床的に意味のある経時的変動はみられなかった。両投与群ですべての評価時点の平均値が基準値範囲内であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 516 及び Table 524）。日本人被験者と全体集団との間で、すべての電解質の経時的変動及びベースライン後に高値又は低値に変動した被験者の割合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 CSR、Table 510、Table 518、及び Table 526）。

4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサイン

バイタルサインのパラメータには、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、及び体温が含まれた。体重及び体格指数も記録した。投与期間中の最終評価時までのベースラインからの変化量及びバイタルサインの臨床的に重要な可能性のある異常値を解析した。

4.1.1 DRF 第 I 相臨床試験

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計 433 例からバイタルサインデータが得られた。001 試験ですべての投与群で脈拍数（平均値）がベースラインから一貫して明らかに増加したことを除き、全体として、バイタルサインパラメータに特定の傾向はみられなかった。バイタルサインの臨床的に重要な可能性のある異常値のうち、001 試験で起立性低血圧 1 例（001 試験 CSR、Section 12.1.5.1）、A106 試験で洞性頻脈 1 例及び起立性低血圧 1 例（A106 試験 CSR、Section 12.5.1）、並びに A110 試験で頻脈 1 例（A110 試験 CSR、Table 14.3.1.2）が有害事象として報告された。

4.1.2 DRF の第 III 相臨床試験

4.1.2.1 A301 試験

全体として、バイタルサインに臨床的に意味のある変動は認められなかった（A301 試験 CSR、Section 12.4.1）。投与期間中の最終評価時までのベースラインからの平均変化量は小さく、サブセット間で同程度であった。

バイタルサインで臨床的に重要な可能性のある異常値の発現率は低く（5%未満）、サブセット間でおおむね同程度であった（A301 試験 CSR、Section 12.4.1 及び Table 140）。バイタルサイン関連の有害事象として、血圧異常、血圧上昇、収縮期血圧上昇、不安定血圧、体温調節障害、温度変化不耐症、体温上昇、高血圧、低血圧、起立性低血圧、体重減少、体重増加、及び異常体重減少が認められた（A301 試験 CSR、Table 73）。重篤、減量、又は投与中断に至ったバイタルサイン関連の有害事象は認められなかった（A301 試験 CSR、Table 96 及び Table 121）。治験薬と関連ありと評価されたバイタルサイン関連の有害事象は、体重増加（12 例）、体重減少（9 例）、高血圧（3 例）、並びに血圧異常、血圧上昇、体温上昇、温度変化不耐症、及び低血圧（各 1 例）であった（A301 試験 CSR、Table 94）。

治験薬の投与中止に至った血圧異常が 1 例に認められ、本事象は中等度で治験薬と「おそらく関連あり」と評価され、転帰は回復であった（A301 試験 CSR、Table 92 及び Appendix 16.2.7 Table 4）。なお、本被験者は合併症として血圧変動を有していた（A301 試験 CSR、Appendix 16.2.4 Table 1）。

4.1.2.2 A302 試験

全体として、バイタルサインに臨床的に意味のある傾向はみられず、DRF 群及び DMF 群の各群及び投与群間で臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった（A302 試験 CSR、Section 12.6.1）。バイタルサインのベースライン値及びベースライン後の値（平均値）は、投与群間で同程度であった。バイタルサインで臨床的に重要な可能性のある異常値（収縮期血圧の低下及び上昇、拡張期血圧の低下及び上昇、心拍数の減少及び増加）を示した被験者は少なく、発現率は両投与群で同程度であった。

4.1.2.3 272MS303 試験

全体集団では、バイタルサインに関連する異常として発熱の有害事象が 12 例（11.8%）報告された。ベースライン後に異常値への変動が多く認められた項目（全体集団の 15%超）は拡張期血圧上昇（90 mmHg 超）及び脈拍数減少（60 beats/min 未満）であり、それぞれ 18.6%（19 例）及び 15.7%（16 例）に認められた（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.4 Output 3）。

日本人被験者では、バイタルサインに関連する異常として発熱の有害事象が 8 例（15.4%）報告された。ベースライン後に異常値への変動が多く認められた項目（被験者の 15%超）は拡張期血圧上昇（90 mmHg 超）、呼吸数増加（20 breaths/min 超）、及び脈拍数減少（60 beats/min 未満）であり、それぞれ 26.9%（14 例）、25.0%（13 例）、及び 17.3%（9 例）に認められた（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.4 Output 3）。

4.1.3 DMF の臨床試験

4.1.3.1 併合解析結果（Pool A 及び Pool B）

4.1.3.1.1 測定値及びベースラインからの変化量の推移

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。バイタルサインの測定値及びベースラインからの変化量の要約を Pool A は Appendix 2 Table 156 及び Appendix 2 Table 157 に、Pool B は Appendix 2 Table 158 及び Appendix 2 Table 159 にそれぞれ示す。

4.1.3.1.2 個々の臨床的に重要な可能性のある異常値

各試験で臨床的に重要な可能性のある異常値を判定するために用いた基準をそれぞれ C-1900 試験 CSR、Table 9.7-1、109MS301 試験 CSR、Table 9-12、109MS302 試験 CSR、Table 17、及び 109MS303 試験 CSR、Table 11 に示した。

Pool A では、各バイタルサインの異常値の発現率は、すべての投与群で同程度であった（Appendix 2 Table 160）。大部分のバイタルサインの異常値の発現率は 4%以下であったが、以下のバイタルサインの異常値の発現率は 6%以上であった。

- ベースラインから 20 bpm 超の脈拍数増加：各投与群で 20%～26%
- ベースラインから 20 bpm 超の脈拍数減少：各投与群で 8%～13%
- ベースラインから 30 mmHg 超の収縮期血圧低下：各投与群で 6%～9%
- ベースラインから 30 mmHg 超の拡張期血圧低下：各投与群で 11%～13%

Pool B の DMF BID 群及び DMF TID 群の各バイタルサインの異常値の発現率は、Pool A の DMF BID 群及び DMF TID 群と同程度であった（Appendix 2 Table 161）。

4.1.3.2 109MS305 試験

4.1.3.2.1 測定値及びベースラインからの変化量の推移

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。試験期間を通してバイタルサイン（平均値）は基準値範囲内であった。バイタルサイン全項目の経時推移は、日本人被験者と全体集団でおおむね一貫していた（109MS305 試験パート 1 CSR、Section 12.4.1 及び Section 12.4.1.2、109MS305 試験パート 2 CSR、Sections 12.4.1 及び Section 12.4.1.1.2）。

4.1.3.2.2 個々の臨床的に重要な可能性のある異常値

臨床的に重要な可能性のある異常値を判定するために用いた基準を 109MS305 試験パート 1 CSR、Table 9 及び 109MS305 試験パート 2 CSR、Table 10 に示した。

パート 1 では、各バイタルサインの異常値の発現率は、ベースラインから 20 bpm 超の脈拍数減少が DMF 群と比較してプラセボ群でわずかに多く認められたことを除き、両投与群で同程度であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 57）。大部分のバイタルサインの異常値の発現率は 4%以下であったが、以下のバイタルサインの異常値の発現率は 6%以上であった。

- ベースラインから 20 bpm 超の脈拍数増加：プラセボ群 19%、DMF 群 20%
- ベースラインから 20 bpm 超の脈拍数減少：プラセボ群 7%、DMF 群 3%
- ベースラインから 20 mmHg 超の拡張期血圧低下：プラセボ群 9%、DMF 群 10%

パート 2 では、体温上昇及び血圧上昇の発現率はおおむね低く、両投与群で同程度であった（109MS305 試験パート 2 CSR、Table 92）。

主なバイタルサインの異常値の発現率を以下に示した。

- ベースラインから 20 bpm 超の脈拍数増加：プラセボ/DMF 群 40%、DMF/DMF 群 30%
- ベースラインから 20 bpm 超の脈拍数減少：プラセボ/DMF 群 8%、DMF/DMF 群 19%
- ベースラインから 20 mmHg 超の拡張期血圧低下：プラセボ/DMF 群 14%、DMF/DMF 群 12%
- ベースラインから 30 mmHg超の収縮期血圧低下：プラセボ/DMF群4%、DMF/DMF群10%

日本人被験者と全体集団で、バイタルサインの異常値の発現率に大きな差はなかった。

4.2 心電図

A301 試験、A302 試験、及び 272MS303 試験で、DRF 投与例又は DMF 投与例（A302 試験）の心電図パラメータに特定の傾向はみられなかった。また、第 I 相臨床試験で DRF 投与例の心電図パラメータに特定の傾向はみられなかった。

4.2.1 DRF 第 I 相臨床試験

4.2.1.1 健康被験者を対象とした臨床試験

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 例から心電図データが得られた。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で Fridericia 補正 QT 間隔（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（A110 試験 CSR、Table 14.3.1.2、Section 12.5.2、Table 14.3.5.4、及び Table 14.3.5.5）。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（A104 試験 CSR、Section 12.5.2.1）。

4.2.2 DRF の第 III 相臨床試験

治験薬投与中止後期間を含め、規定の来院時に得られた心電図データのみを記述的解析に用いた。規定外来院時の心電図データは、異常値の解析に含めた。

4.2.2.1 A301 試験

心電図パラメータの変化量は小さく、特定の傾向は認められなかった（A301 試験 CSR、Section 12.4.3）。全体集団の QTcF のベースラインから最終評価時までの平均変化量は、−2.2 msec であり、新規被験者で−5.4 msec、移行被験者（A302 試験の DRF 群）で 1.5 msec、及び移行被験者（A302 試験の DMF 群）で 2.0 msec であった（A301 試験 CSR、Table 141）。QTcF の臨床的に重要な可能性のある異常値の発現率は、低値（10%未満）又は 0%であった。移行被験者（A302 試験の DMF 群）1 例は QTcF が 480 msec 超 500 msec 以下であり、新規被験者 1 例は QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec 超であった。QTcF 500 msec 超は認められなかった（A301 試験 CSR、Table 142）。

心血管障害又は心電図異常関連の有害事象の発現率は低かった（4.5%、48/1057 例）。頻脈（0.9%、10 例）、動悸及び第一度房室ブロック（各 0.7%、7 例）、心室性期外収縮（0.4%、4 例）、並びに右脚ブロック（0.3%、3 例）を除き、大部分の有害事象は発現例数が 2 例以下であった（A301 試験 CSR、Table 73）。心停止、心不全、心筋梗塞、ストレス心筋症、心室性期外収縮、及び高血圧性心疾患は、重篤な有害事象と判断された（A301 試験 CSR、Table 96）。このうち、高血圧性心疾患は投与中止及び死亡に至り、治験薬と「明らかに関連なし」と評価された。心停止は投与中止及び死亡に至り、治験薬と「おそらく関連なし」と評価された（A301 試験 CSR、

Table 110、Table 30）。

4.2.2.2 A302 試験

心電図パラメータのベースラインからの変化量は小さかった。ベースライン時及びベースライン後の心電図パラメータの平均値は投与群間で同程度であり、DRF 群及び DMF 群の各群及び投与群間で特定の傾向は認められなかった（A302 試験 CSR、Section 12.6.2）。

4.2.2.3 272MS303 試験

全体集団では、ベースライン時の心電図の結果が正常であった 97 例中 12 例（12.4%）でベースライン後に心電図の異常変動が認められた（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.4 Output 6）。全 102 例中 3 例（2.9%）に 450 msec 超の QTcF が認められ、8 例（7.8%）に 30 msec 超の QTcF 延長が認められた（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.4 Output 7）。また、有害事象として心電図異常 T 波が中国人被験者 1 例（1.0%）に、上室性期外収縮が日本人被験者 1 例（1.0%）に認められた（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.2 Output 2）。

日本人被験者では、ベースライン時の心電図の結果が正常であった 49 例中 7 例（14.3%）でベースライン後に心電図の異常変動が認められた（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.4 Output 6）。全 52 例中 1 例（1.9%）に 450 msec 超の QTcF が認められ、4 例（7.8%）に 30 msec 超の QTcF 延長が認められた（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.4 Output 7）。

4.2.3 DMF の臨床試験

本項では、C-1900 試験、109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験で実施された 12 誘導心電図所見に基づく評価の概要を示す。心電図検査は、第 II 相 C-1900 試験ではベースライン及び Week 48 までの 12 週ごとに、検証的第 III 相 109MS301 試験及び 109MS302 試験ではベースライン及び 24 週ごとに、検証的第 III 相 109MS305 試験ではベースライン及び Week 24 までの 12 週ごとに実施した。継続投与試験である 109MS303 試験では、心電図検査は必須としなかった。

心電図データの定量的パラメータは要約統計量、定性的結果は発現率を用いて要約した。定量的パラメータ及び定量的測定に基づく異常値の解析は、プラセボ対照試験（Pool A）の併合解析に基づいた。第 II 相臨床試験と第 III 相臨床試験では、心電図の定性評価の方法及び施設が異なるため、定性的結果は検証的第 III 相臨床試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）のみの併合解析に基づいた。

一連の心電図評価の結果、補正 QT 間隔（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 thorough QT 試験（109HV101 試験）の結果と一貫していた。

4.2.3.1 併合解析結果（Pool A）

4.2.3.1.1 測定値及びベースラインからの変化量の推移

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（Appendix 2 Table 162、Appendix 2 Table 163）。ベースライン後の QTc の異常値（450 msec 超、480 msec 超、又は 500 msec 超）の発現率にプラセボ群、DMF BID 群、DMF TID 群、及び GA 群で差は認められず、ベースラインからの QTc 延長（30 msec 超又は 60 msec 超）の発現率にも差は認められなかった（Appendix 2 Table 164、Appendix 2 Table 165）。いずれの補正法でも、QTc が 480 msec 超の被験者の割合は各投与群で 1%未満であり、QTc が 500 msec 超を示した被験者はいなかった。ベースラインからの QTc 延長が 60 msec 超の被験者の割合は、すべての投与群で 1%以下であった。ベースラインの QTc が 450 msec 以下の被験者でも同様の結果が認められた（Appendix 2 Table 166、Appendix 2 Table 167）。ベースラインの QTc が 450 msec 超の被験者では、ベースライン後の QTc 延長の悪化は認められず、ベースラインからの QTc 延長が 30 msec 超及び 60 msec 超であった DMF 投与例はいなかった（Appendix 2 Table 168、Appendix 2 Table 169）。

4.2.3.2 109MS301 試験及び 109MS302 試験

4.2.3.2.1 個々の臨床的に重要な可能性のある異常値

プラセボ群、DMF BID 群、DMF TID 群、及び GA 群で、ベースライン後の臨床的に重要な可能性のある心電図異常の発現率に明らかな差はなかった。ベースライン時の臨床的に重要な心電図異常の発現率は、各投与群で 10%～13%とほぼ同程度であった（Appendix 2 Table 170）。ベースライン後の臨床的に重要な可能性のある心電図異常の発現率は 13%～17%であり、投与群間で同程度であった。各評価時点でも同様の傾向が認められ、いずれの時点でも投与群間で意味のある差は認められなかった（Appendix 2 Table 171）。心電図異常の種類及び所見別にさらに評価した結果、DMF 群で多く認められた心電図異常（伝導、T 波、調律、及び ST 部分）を含めベースライン後の臨床的に重要な可能性のある心電図異常の発現率に投与群間で差は示唆されなかった（Appendix 2 Table 172）。

ベースライン後に臨床的に重要な可能性のある心電図異常が認められた個々の被験者の心電図結果を 109MS301 試験 CSR、Appendix 16.2.8 Table 14 及び 109MS302 試験 CSR、Section 16.2.8 Table 14 に示す。ベースライン後に心電図異常が認められた被験者の一覧を C-1900 試験 CSR、Section 14.3.3 Table 14.3-86 に示す。

4.2.3.3 109MS305 試験

4.2.3.3.1 測定値及びベースラインからの変化量の推移

パート 1 では、Week 12 及び 24 共にプラセボ群と比較して DMF 群で QTcF（平均値）がわずかに大きく短縮し、ベースラインからの変化量は Week 12 では DMF 群で−4.3 msec、プラセボ群で−0.3 msec、Week 24 ではそれぞれ−4.3 msec 及び−0.8 msec であった。同様に、Week 12 及び 24 共にプラセボ群と比較して DMF 群で RR 間隔の平均値がわずかに大きく短縮し、ベースラインからの変化量は Week 12 では DMF 群で−43.3 msec、プラセボ群で−20.0 msec、Week 24 ではそれぞれ−33.0 msec 及び 5.1 msec であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Section 12.4.2.1）。

日本人被験者と全体集団の間で、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。

4.2.3.3.2 個々の臨床的に重要な可能性のある異常値

パート 1 では、臨床的に重要な可能性のある心電図異常の発現率はベースライン時にプラセボ群で 11%、DMF 群で 7%であった。ベースライン後の臨床的に重要な可能性のある心電図異常の発現率は両投与群共に投与後で高かったが、プラセボ群と比較して DMF 群で発現率の上昇が大きかった。ベースライン後の臨床的に重要な可能性のある心電図異常の発現率は、プラセボ群と DMF 群で同程度（各 9%）であった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 431）。ベースライン後の臨床的に重要な可能性のある心電図異常の発現率は各評価時点で同程度であり、特定の傾向は認められなかった（109MS305 試験パート 1 CSR、Table 436）。

ベースライン後に心電図異常が認められた個々の被験者の心電図結果を 109MS305 試験パート 1 CSR、Appendix 16.2.8 Table 61 に示す。

4.3 コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）

MS は自殺念慮と関連する可能性があり、自殺念慮及び自殺行動は一般集団と比較して MS 患者でより多く起こる可能性がある。このことは、うつ病の有病率の高さ、早期の疾患経過、身体障害の程度が高いことなど、いくつかのリスク因子と関連している可能性がある［Pompili 2012］。DRF はうつ病の有病率及び自殺リスクの増大を伴う神経障害を有する患者集団に投与されることから、自殺傾向の評価（C-SSRS）を臨床試験に含めた［Boeschoten 2017; Brenner 2016］。

安全性データの検討及び解析の結果、臨床的に重要な所見は認められなかった。

4.3.1 DRF 第 I 相臨床試験

4.3.1.1 健康被験者を対象とした臨床試験

健康被験者を対象とした以下の第 I 相臨床試験 7 試験で、C-SSRS を用いて自殺念慮又は自殺行動を評価した。

- 単回投与試験（パート A）及び反復投与試験（パート B）：A102 試験 CSR、Section 12.1.6.2、Section 12.2.6.1
- 相対的 BA 試験：A103 試験 CSR、Section 12.6.1、A104 試験 CSR、Section 12.5.3.1、A109 試験 CSR、Section 12.5.4
- アルコールが及ぼす影響を評価する試験：A106 試験 CSR、Section 12.5.4
- 薬物相互作用試験：A107 試験 CSR、Section 12.5.3
- QT/QTc 評価試験：A110 試験 CSR、Section 12.5.4

いずれの臨床試験及び評価時点でも、自殺念慮及び自殺行動は認められなかった。

4.3.1.2 腎機能障害被験者を対象とした臨床試験

A108 試験（単回投与試験）では、C-SSRS の評価を実施しなかった。

4.3.2 DRF の第 III 相臨床試験

4.3.2.1 A301 試験

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%）に増加した（A301 試験 CSR、Table 36）。非自殺的な自傷行動（ベースライン及びベースライン後）が認められた被験者はいなかった。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。ベースライン後に 1 例（0.1%未満）で認められた自殺行動（自殺企図）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（A301 試験 CSR、Section 14.3.3）。

自殺念慮は被験者の 0.4%、自殺企図は被験者の 0.1%未満で有害事象として報告された（A301 試験 CSR、Table 73 及び Appendix 16.2.7 Table 1）。

重篤な自殺念慮及び自殺企図が発現した被験者の叙述を A301 試験 CSR、Section 14.3.3 に記載した。

4.3.2.2 A302 試験

試験期間中に自殺行動が認められた被験者はいなかった（A302 試験 CSR、Table 14.3.5.5ab）。ベースライン時に DMF 群の 2 例で自殺念慮が認められた（A302 試験 CSR、Table 14.3.5.5ab）。ベースライン後の自殺念慮は、DRF 群の 1 例（0.4%）及び DMF 群の 4 例（1.6%）に認められた。自殺念慮が認められた被験者の多くは「死んでしまいたいという願望」に分類され、内訳は DRF 群が 1 例（0.4%）及び DMF 群が 3 例（1.2%）であった。ベースライン後の自殺念慮で、「積極的な自殺念慮－実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない」又は「積極的な自殺念慮－具体的な計画及び実行する意思あり」が認められた被験者はいなかった。

DRF 群の 1 例でベースライン後に自殺行動（重篤な自殺企図）が認められた。本被験者には、抑うつ気分を伴う適応障害も認められた。関連する既往歴に、自殺念慮、薬物乱用、及びタバコ

乱用が含まれた（A302 試験 CSR、Section 12.6.4）。重篤な自殺念慮及び自殺企図を発現した被験者の叙述を A302 試験 CSR、Section 14.3.3 に記載した。

4.3.2.3 272MS303 試験

全体集団のうち、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（272MS303 試験 CSR、Section 14.3.4 Output 8）。

4.3.3 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されなかった。自殺及びうつ病の有害事象については、2.7.3 項で考察する。

5 特別な患者集団及び状況下での安全性

5.1 内因性要因

5.1.1 DRF の臨床試験

DRF の安全性プロファイルに性別、年齢、及び人種により、臨床的に意味のある差は認められなかった。評価の一部は被験者数が少なく、特に人種では、白人の割合が高かったため、他の人種との比較は限定的である。DRF は、第 I 相臨床試験では 18～79 歳、第 III 相臨床試験では 18～65 歳の被験者を対象に評価された。現時点で、小児を対象とした臨床試験は実施されていない。

5.1.1.1 性別、年齢、及び人種

A301 試験では、有害事象、重症度別の有害事象、及び治験薬との因果関係別の有害事象の発現率は、性別（A301 試験 CSR、Table 66）及び年齢別（A301 試験 CSR、Table 72）の被験者間で同程度であった。被験者の 92.0%が白人であったため人種別の有害事象の解析に意味はないものの、白人とその他の人種の被験者の有害事象の概要を示した（A301 試験 CSR、Table 67）。A301 試験で報告された死亡（いずれも治験薬と関連なし）4 例中 3 例が白人被験者であった。

安全性解析対象集団の大部分（72.1%）が女性被験者であったが、有害事象の発現率は男性（85.8%）と女性（89.9%）で同程度であった。

平均年齢（± SD）は、42.5 ± 10.78 歳であり、40 歳以上の被験者が多かった（59.6%）。しかし、40 歳未満の被験者及び 40 歳以上の被験者での有害事象の発現率はそれぞれ 86.4%及び 90.3%であり、年齢の影響は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、40 歳未満の被験者（4.9%）と比較して 40 歳以上の被験者（10.2%）でやや高かった。

A301 試験の投与期間中の有害事象の概要を、内因性要因ごとに A301 試験 CSR、Table 74（性別）、Table 75（年齢別）、及び Table 80（人種別）に示す。

DRF の安全性プロファイルに、性別、年齢、及び人種の違いによる臨床的に意味のある差は認められなかった。被験者数によって、一部の評価では解釈に限界がある。これは、他の人種と比較して白人被験者の割合が高かった人種別の評価に特に該当する。A302 試験の性別、年齢、及び人種別の有害事象の概要をそれぞれ表 32、表 33、及び表 34 に示す。

5.1.1.2 腎機能障害

第 I 相単回投与試験の A108 試験では、軽度、中等度、及び重度の腎機能障害の被験者を対象とした。A108 試験の結果、腎機能障害は MMF の PK に影響を及ぼさなかったことから、腎機能障害患者に対する DRF の用量調節は不要である。不活性代謝物である HES の曝露量は腎機能障害の重症度が高いほど大きかった（臨床薬理試験［2.7.2.2.8.1 項］）。

スクリーニング時に推算 GFR（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（A301 試験 CSR、Table 42）。ベースライン時に中等度又は重度の腎機能障害を有していた 7 例中 1 例は eGFR 60 mL/min/1.73m^2 未満が持続し、Day 15 に試験を中止した（A301 試験 CSR、Appendix 16.2.1.1）。

腎機能が正常な被験者（52.7%、445/845 例）と比較して、軽度の腎機能障害を有する被験者では 40 歳以上の割合が高かった（86.8%、178/205 例）。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（A301 試験 CSR、Section 12.1.5.1 及び Table 69）、尿路感染については、腎機能が正常な被験者（8.6%、73/845 例）と比較して軽度腎機能障害被験者（14.1%、29/205 例）で発現率が高かった（A301 試験 CSR、Table 83）。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%、59/845 例）と比較して軽度腎機能障害被験者（11.7%、24/205 例）でわずかに高かった（A301 試験 CSR、Table 69）。

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（表 30）。

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。

腎損傷の検索基準には、SMQ：急性腎不全 - 20000003 及び SMQ：尿細管間質性疾患 - 20000221 を用いた。

A301 試験では、腎損傷の有害事象が被験者の 3.5%で認められた（A301 試験 CSR、Table 111）。多くみられた腎損傷の有害事象は、蛋白尿（1.3%）、血尿（0.9%）、及び糸球体濾過率減少（0.7%）であった。その他の腎損傷の有害事象の発現例数はいずれも 4 例以下であった。

腎損傷の有害事象発現までの期間（平均値 ± SD）は 258.5 日 ± 227.92 日であった（A301 試験 CSR、Table 103）。腎損傷の有害事象発現までの期間は 37 例の被験者でばらついていたが、大部分（25/37 例）は治験薬投与開始後 12 ヵ月以内に発現していた。

腎損傷に該当する有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり（A301 試験 CSR、Table 109）、過半数（19/37 例）の事象が DRF と関連なしと評価された（A301 試験 CSR、Table 110）。重篤又は死亡に至った腎損傷の有害事象は認められなかった（A301 試験 CSR、Table 96）。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（A301 試験 CSR、Table 121）、又は投与中止に至った有害事象は認められなかった（A301 試験 CSR、Table 119）。

大部分の腎損傷の有害事象（30/37 例）は回復した（A301 試験 CSR、Table 108）。

尿検査に関連する有害事象のうち、尿中β_2ミクログロブリン増加及び尿中アルブミン／クレアチニン比増加については、3.3.2 項で考察する。

表 30　　投与期間中に発現した腎損傷に該当する AESI：A301 試験及び A302 試験

	Study A301	Study A302	
AESI Group Preferred Term	N = 1057 n (%)	DRF N = 253 n (%)	DMF N = 251 n (%)
腎損傷に該当する AESI	37 (3.5)	3 (1.2)	5 (2.0)
蛋白尿	14 (1.3)	2 (0.8)	3 (1.2)
血尿	10 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
糸球体濾過率減少	7 (0.7)	0	0
尿中蛋白陽性	4 (0.4)	0	0
尿中アルブミン陽性	2 (0.2)	0	1 (0.4)
血中クレアチニン増加	1 (<0.1)	0	0
血中尿素増加	1 (<0.1)	0	0
乏尿	1 (<0.1)	0	0
腎機能障害	1 (<0.1)	0	0

Notes: If a participant had more than 1 AE in a category, the participant was counted only once in that category. Treatment Period was the first study dose date to the last dose date plus 1 day, inclusive.
Sources: A301 試験 CSR、Table 111; A302 試験 CSR、Table 14.3.2.5ab

A302 試験全体では、腎損傷の AESI の発現率は 1.6%であり、DRF 群（1.2%）と DMF 群（2.0%）で同程度であった。腎損傷の AESI の内訳は、蛋白尿（DRF 群 0.8%、DMF 群 1.2%）、血尿（両投与群で各 1 例）、及び尿中アルブミン陽性（DMF 群で 1 例）であった。重篤又は治験薬の投与中止に至った腎損傷の AESI は認められなかった（A302 試験 CSR、Section 12.3.1.3.2.10）。DMF 群の被験者 1 例が尿中アルブミン陽性により治験薬の投与を中断したが、治験薬とは「おそらく関連なし」と評価された。A302 試験での腎損傷の有害事象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。

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

腎機能関連の臨床検査値についての詳細を 3.5.2 項に記載した。

5.1.1.3　　肝機能障害

肝機能障害を有する MS 患者に DRF を投与した経験はない。スクリーニング時に ALT 又は AST が ULN の 2 倍以上であった被験者は、第 III 相臨床試験の対象から除外した。また、複数回の検査で ALT 又は AST が ULN の 3 倍超となった場合は、治験薬の投与を中断し、中断後も 4 週間以上（A302 試験では 2 週間以上）持続した場合は試験を中止した。DRF の代謝にはチトクローム P450（CYP）が関与しないことから、CYP によって代謝される薬剤との間で臨床的に意味のある相互作用が生じる可能性は低く、肝機能障害などの CYP に影響する条件は MMF の曝露量

に影響を及ぼさないと考えられる。

A301試験（96週間投与）、A302試験、及び272MS303試験では、投与開始時に肝トランスアミナーゼが一時的にわずかに上昇し、ベースラインからの変化量はASTと比較してALTでわずかに大きかった。肝トランスアミナーゼは、投与継続中に低下した。肝トランスアミナーゼの上昇は肝損傷又は肝疾患の症状とは関連していなかった。

5.1.2 DMFの臨床試験

以下の部分集団について有害事象及び重篤な有害事象の発現率を評価した。

- 年齢（40歳未満の被験者及び40歳以上の被験者［Appendix 2 Table 173及びAppendix 2 Table 174］）
- 性別（女性及び男性［Appendix 2 Table 175及びAppendix 2 Table 176］）
- 人種（白人及びその他［Appendix 2 Table 177及びAppendix 2 Table 178］）
- 体重（Appendix 2 Table 181及びAppendix 2 Table 182［最軽量10%、中量80%、及び最重量10%］、Appendix 2 Table 179及びAppendix 2 Table 180［四分位数］）
  体重（DMFの曝露量の間接的指標）別の部分集団解析は、（1）四分位数（59 kg以下、59 kg超68 kg以下、68 kg超81 kg以下、81 kg超）、（2）最軽量（52 kg以下、被験者の10%）、中量（52 kg超95 kg以下、被験者の80%）、最重量（95 kg超、被験者の10%）別の2パターンの部分集団を用いて実施した。

MS患者を対象とした臨床試験には、18～55歳の患者を組み入れたため、小児（18歳未満）及び高齢者（65歳以上）に関するデータは得られていない。40歳未満と40歳以上の部分集団別にDMFの有効性を評価しており、DMFのベネフィット-リスクプロファイルをさらに評価するため、有効性評価と同一の年齢別の部分集団で安全性プロファイルも評価した。

人種別の解析結果では、有害事象の発現率の群間差（DMF群−プラセボ群）に部分集団間で25%以上の差があった有害事象は潮紅のみであった。白人被験者の潮紅の発現率はプラセボ群（5%）と比較してDMF群（32%～38%）で高かった（Appendix 2 Table 177）。その他の人種の被験者でも潮紅の発現率はプラセボ群（2%）と比較してDMF群（7%～9%）で高かったが、群間差は白人被験者でみられた群間差よりも小さかった。人種別の部分集団間にみられたこの差は、臨床的に意味はないと考えられた。体重別の解析では、最重量の部分集団（被験者の10%）で重篤な有害事象の発現率のDMF TID群とプラセボ群との群間差が大きかったが（プラセボ群9%、DMF TID群23%）、プラセボ群とDMF BID群では、いずれの体重の部分集団でも意味のある差は認められなかった。さらに評価したところ、DMF TID群の最重量の部分集団（被験者の10%）にみられた群間差は主に多発性硬化症再発の発現率の差（プラセボ群1%、DMF TID群10%）に起因していた（Appendix 2 Table 182）。なお、この差は、重篤な多発性硬化症再発が発現した少数の被験者（プラセボ群1例、DMF TID群8例）で認められ、四分位数で最重量の部分集団では認められなかった。したがって、最重量の被験者で重篤な有害事象の発現率の群間差（DMF TID群とプラセボ群）が大きいことについて、明確な結論を導き出すことはできず、慎重に解釈する必要がある。DMF BID群での最重量10%の部分集団、及びプラセボ群、DMF BID群、又はDMF TID群のその他の体重の部分集団の多発性硬化症再発の発現率では、体重の違い

による大きな差は認められなかった。

Pool A の内因性要因別の部分集団解析の結果、有害事象の発現率（Appendix 2 Table 173［年齢別］、Appendix 2 Table 175［性別］、Appendix 2 Table 177［人種別］、Appendix 2 Table 181［体重別：最軽量 10%、中量 80%、及び最重量 10%］、及び Appendix 2 Table 179［体重別：四分位数］）及び重篤な有害事象の発現率（Appendix 2 Table 174［年齢別］、Appendix 2 Table 176［性別］、Appendix 2 Table 178［人種別］、Appendix 2 Table 182［体重別：最軽量 10%、中量 80%、及び最重量 10%］、及び Appendix 2 Table 180［体重別：四分位数］）に、DMF 群とプラセボ群との間で差は認められなかった。

DMF 群とプラセボ群の各内因性要因の部分集団に発現した有害事象の発現率及び種類は全体集団とおおむね類似しており、いずれの部分集団でも、臨床的に重要な問題は認められなかった。

5.2 外因性要因

5.2.1 DRF の臨床試験

5.2.1.1 地域

5.2.1.1.1 A301 試験

地域別では、米国の被験者（453 例）とその他の地域の被験者（604 例）の部分集団を評価した（A301 試験 CSR、Table 68）。米国とその他の地域では、全体的な有害事象及び一部の SOC の発現率に差が認められたものの（A301 試験 CSR、Table 81）、地域間の差を示す臨床的に意味のある傾向は認められなかった。地域間の差に影響を及ぼした要因としては、各地域での治療法や文化の違いなどが考えられる。

米国（93.4%）とその他の地域の被験者（85.3%）で有害事象の発現率に差が認められた。各地域内のサブセット間の有害事象の発現率は同程度であった。有害事象と DRF との因果関係別の有害事象の発現率は、両地域間で同程度であった。死亡例が 4 例報告され、両地域で各 2 例報告された。

重度の有害事象の発現率はその他の地域（6.8%）と比較して米国の被験者（13.0%）で高く、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率もその他の地域（2.6%）と比較して米国の被験者（15.2%）で高かった。しかし、重篤な有害事象の発現率は米国以外（13.4%）と比較して米国の被験者（9.3%）で低かった。その他の地域では MS 再発時に入院を要し、重篤な有害事象となったことから、米国の被験者よりも重篤な有害事象の発現率が高くなったと考えられる。

SOC の眼障害、胃腸障害、感染症および寄生虫症、筋骨格系および結合組織障害、神経系障害、一般・全身障害および投与部位の状態、傷害、中毒および処置合併症、呼吸器、胸郭および縦隔障害、血管障害、皮膚および皮下組織障害、及び精神障害の発現率は、その他の地域と比較して米国の被験者で 5%以上高かった。

有害事象の発現率は、疲労（米国 15.0%、その他の地域 3.1%、以下同順）、下痢（14.6%、

7.1%）、尿路感染（13.9%、6.8%）、悪心（10.8%、3.8%）、副鼻腔炎（10.8%、2.6%）、筋痙縮（9.9%、0.7%）、関節痛（9.9%、4.1%）、錯感覚（8.4%、1.8%）、便秘（7.5%、2.5%）、及び転倒（6.8%、0.8%）でその他の地域と比較して米国の被験者で 5%以上高かった。また、潮紅（33.6%、22.5%）及びそう痒症（11.7%、2.8%）はその他の地域と比較して米国の被験者で高かったが、紅斑はその他の地域と比較して米国の被験者で低かった（0.9%、7.6%）。

5.2.1.1.2 A302 試験

地域別の部分集団は、米国（278 例：DRF 群 135 例、DMF 群 143 例）及びその他の地域（226 例：DRF 群 118 例、DMF 群 108 例）であった。

有害事象全体の発現率は、米国とその他の地域の両投与群間で同程度であった（表 35）。

DRF 群で、米国とその他の地域の発現率の差が 5%以上であった有害事象は、下痢（米国 18.5%、その他の地域 11.9%、以下同順）、下腹部痛（2.2%、10.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.0%、8.5%）、紅斑（0.7%、16.1%）、そう痒症（11.1%、2.5%）、及び潮紅（40.0%、24.6%）であった。

DMF 群で、米国とその他の地域の発現率の差が 5%以上であった有害事象は、下痢（26.6%、16.7%）、悪心（23.8%、16.7%）、上腹部痛（10.5%、22.2%）、下腹部痛（1.4%、13.9%）、疲労（8.4%、0.9%）、上気道感染（1.4%、6.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（0.7%、7.4%）、紅斑（1.4%、17.6%）、そう痒症（10.5%、2.8%）、全身紅斑（0%、8.3%）、及び潮紅（46.2%、33.3%）であった。

5.2.1.2 食事の影響

健康被験者を対象とした 2 試験（A102 試験及び A109 試験）では、DRF の BA に及ぼす食事の影響を評価した。これらの試験及び食事の影響については、生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1 項）で詳述する。

5.2.2 DMF の臨床試験

以下の部分集団別に有害事象及び重篤な有害事象の発現率を評価した。

- MS の治療歴（あり、なし［Appendix 2 Table 183 及び Appendix 2 Table 184］）
- 地域（地域 1、地域 2、地域 3［Appendix 2 Table 185 及び Appendix 2 Table 186］）
- 飲酒歴（あり、なし［Appendix 2 Table 187 及び Appendix 2 Table 188］）
- 喫煙歴（喫煙者、過去にあり、非喫煙者［Appendix 2 Table 189 及び Appendix 2 Table 190］）。

C-1900 試験パート 1 では飲酒及び喫煙歴のデータを収集しなかったため、有害事象及び重篤な有害事象の解析は Pool A のうち、C-1900 試験パート 1 を除いた集団を対象に実施した。地理的要因、各国の医療制度の種類、及び保健医療へのアクセス状況に基づき、地域 1（米国）、地域 2（西欧、オーストラリア、カナダ、コスタリカ、イスラエル、ニュージーランド、及び南アフリ

カ）、及び地域 3（東欧、グアテマラ、インド、及びメキシコ）の 3 つの地域に分類した。

Pool A の部分集団解析の結果、有害事象の発現率（Appendix 2 Table 183［MS の治療歴］、Appendix 2 Table 185［地域］、Appendix 2 Table 187［飲酒歴］、及び Appendix 2 Table 189［喫煙歴］）及び重篤な有害事象の発現率（Appendix 2 Table 184［MS の治療歴］、Appendix 2 Table 186［地域］、Appendix 2 Table 188［飲酒歴］、及び Appendix 2 Table 190［喫煙歴］）に、DMF 群とプラセボ群との間で差は認められなかった。

MS の治療歴別の外因性要因の解析には、109MS302 試験で GA を投与され、その後 109MS303 試験で休薬せずに DMF の投与を開始した 215 例の安全性データを使用した。これらの被験者の 109MS303 試験での平均試験期間は、データカットオフ時点で約 7 ヵ月であった。これらの被験者の安全性プロファイルは DMF を投与されたすべての MS 被験者の安全性プロファイルと同様であると考えられ、休薬せずに GA から DMF に安全に切り替えられることが示唆された。

DMF 群とプラセボ群の各外因性要因の部分集団に発現した有害事象の発現率及び種類は全体集団とおおむね類似しており、いずれの部分集団にも、臨床的に重要な問題は認められなかった。

109MS305 試験では、異なる地域（アジア太平洋地域［日本を含む］及び他の国々）の被験者が組み入れられ、地域別の有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図の結果の解析で日本人被験者及び全体集団間に差はみられなかった。また、日本人被験者の潮紅及び消化管症状関連事象の発現傾向は、他のアジア人被験者及び東欧人被験者と同様であり、投与開始後 1 ヵ月までの発現率が最も高かった。

5.3 薬物相互作用

5.3.1 DRF の臨床試験

In vitro で実施した CYP 誘導試験、CYP 阻害試験、及び P 糖蛋白試験並びに P 糖蛋白の阻害を評価し、ジゴキシン併用投与時に血漿中ジゴキシン濃度が上昇しないことが示された第 I 相の薬物相互作用試験（A107 試験）より、DRF 及び MMF が薬物相互作用を引き起こす可能性は示されなかった（臨床薬理試験［2.7.2.3.5.3.1 項］）。非臨床試験の結果から、DMF と同様に、DRF でも CYP 又は薬物トランスポーターの基質となる併用薬と臨床的に意味のある薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられたため、DRF が CYP 酵素又は薬物トランスポーターに及ぼす影響を評価する薬物相互作用試験は実施されなかった。

薬物相互作用試験で認められた所見は臨床的に意味のあるものではなく、用法・用量を変更する必要性は示されなかった。

5.3.2 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 が 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 はクエン酸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。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

5.4.1 DRF の臨床試験

妊娠中、妊娠を予定している、又は授乳中の女性被験者は、DRF の臨床試験の対象から除外した。試験参加中に被験者が妊娠した場合は直ちに試験を中止し、妊娠終了まで追跡調査を実施した。

DRF の臨床試験では、11 例の妊娠が報告された。第 I 相の A110 試験で 1 例の妊娠が報告された。第 III 相の A301 試験では 9 例が妊娠のため試験を中止し（A301 試験 CSR、Table 31、Appendix 16.2.1、及び Appendix 16.2.8.5）、272MS303 試験では日本人被験者 1 例が妊娠のため治験薬の投与を中止し、試験は継続した（272MS303 試験 CSR、Appendix 16.2.7.2）。これら 11 例中 10 例の妊娠の転帰は、先天異常のない生産 6 例、自然流産 2 例、人工妊娠中絶 2 例であった。残り 1 例の 272MS303 試験の妊娠転帰の情報は得られていない。

5.4.2 DMF の臨床試験

妊娠している女性被験者を対象とした DMF の正式な臨床試験は実施されていない。

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。

DMF の母乳中への分泌については明らかになっていない。

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（Tecfidera Development Safety Update Report No. 13 Appendix 3 Section 6.3.10）。

5.5 小児への使用

5.5.1 DRF の臨床試験

DRF の小児患者に対する安全性は確立されていない。

5.6 過量投与

5.6.1 DRF の臨床試験

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（A301 試験 CSR、Table 96 及び Table 109）。

A302 試験では、非重篤な DMF の過量投与が 1 例に発現した（A302 試験 CSR、Table 14.3.2.5ab）。本被験者は、誤った投薬指示を受けて規定用量の 2 倍量の DMF を 1 日間服用し、その後中等度の潮紅を発現（1 日間）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。

272MS303 試験では、DRF の過量投与又は偶発的過量投与による有害事象は認められなかった。

5.6.2 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。臨床試験で投与されている DMF の最大用量は、1 日当たり 720 mg である（109HV106 試験 CSR）。

5.7 薬物乱用

5.7.1 A301 試験

薬物乱用については、中枢神経系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。本評価の結果、薬物乱用のエビデンスは示されなかった。

A301 試験では、薬物乱用に該当する有害事象が 78 例（7.4%）に認められた（表 31）。最も多くみられた事象は薬物乱用_非特異性に該当する有害事象であり、薬物乱用と関連しない治療でもよくみられる事象であった。薬物乱用_非特異性に該当する事象として、浮動性めまい（5.4%）、注意力障害（0.8%）、傾眠（0.7%）、認知障害及び錯乱状態（各 0.3%）、情緒障害、偶発的過量投与、気分動揺、並びに気分変化（各 0.1%）が認められた。最も多くみられた有害事象は浮動性めまいであり、本事象については心臓障害の AESI の項（2.7.2.6 項）で考察した。

薬物乱用に特異的な事象が 4 例で報告された。1 例は乱用行動に分類される有害事象（DRF と関連のない、重篤な物質誘発性精神病性障害）、3 例は多幸症関連に分類される有害事象（異常感）であった。異常感の医師報告用語は、2 件が「brain fog」、1 件が「sense of fogginess」であっ

た（A301 試験 CSR、Appendix 16.2.7 Table 6）。

薬物乱用の有害事象の発現までの期間（平均値 ± SD）は 156.5 日 ± 178.05 日であり、中央値（範囲）は 63.0 日（1～678 日）であった（A301 試験 CSR、Table 103）。薬物乱用の有害事象の初回発現時期は、78 例中 27 例が投与開始後 1 ヵ月未満、10 例が投与開始後 1 ヵ月以上 2 ヵ月未満であった。50 例で投与開始後 6 ヵ月以内に薬物乱用の有害事象が発現した。

大部分の薬物乱用の有害事象が軽度又は中等度であり（A301 試験 CSR、Table 109）、転帰は回復であった（A301 試験 CSR、Table 108）。薬物乱用の有害事象のうち 3 件は治験責任医師により重度と評価され、内訳は偶発的過量投与が 1 件、浮動性めまいが 2 件であった。

78 例中 54 例に発現した薬物乱用の有害事象は治験薬と関連なしと評価され、24 例に発現した事象は治験薬と関連ありと評価された（A301 試験 CSR、Table 110）。

重篤な物質誘発性精神病性障害は中等度であり、治験薬と関連なしと評価された。治験責任医師は、本事象は chantix の併用及びデキストロメトルファンの乱用に起因すると評価した。重篤な偶発的過量投与は重度で、治験薬と関連なしと評価され、転帰は回復であった（A301 試験 CSR、Appendix 16.2.7 Table 6）。

薬物乱用の有害事象が発現した 78 例の転帰は中 53 例が回復、25 例が未回復であった（A301 試験 CSR、Table 108）。

服薬遵守率から得られたデータでは薬物乱用を示すシグナルは示されず、サブセット間で同様であった（A301 試験 CSR、Section 10.7）。服薬遵守率は、100%超が 37 例（3.5%）、105%超（1 カプセル追加/5 日間に相当［漸増後］）が 2 例（0.2%）であった（A301 試験 CSR、Table 12 及び Table 13）。

表 31　　投与期間中に発現した薬物乱用に該当する有害事象（PT 別）：A301 試験

AESI Category Preferred Term	N=1057 n (%)
Any TEAE Associated with Abuse Potential	78 (7.4)
薬物乱用_乱用行動（Abuse Potential_abuse behaviour）	
物質誘発性精神病性障害	1 (<0.1)
過量投与	0
薬物乱用_多幸症関連（Abuse Potential_euphoria-related）	
異常感	3 (0.3)
幻嗅	0
薬物乱用_非特異性（Abuse Potential_nonspecific）	
浮動性めまい	57 (5.4)
注意力障害	8 (0.8)
傾眠	7 (0.7)
認知障害	3 (0.3)
錯乱状態	3 (0.3)
情動障害	1 (<0.1)
気分変化	1 (<0.1)
気分動揺	1 (<0.1)
偶発的過量投与	1 (<0.1)

Note: If a participant had more than 1 AE in a category, the participant was counted only once in that category. Treatment Period was the first study dose date to the last dose date plus 1 day, inclusive.
Source: A301 試験 CSR、Table 109

5.7.2　　A302 試験

A302 試験全体で、薬物乱用の有害事象の発現率は 2.8%（14/504 例）で、DRF 群（2.8%、7/253 例）と DMF 群（2.8%、7/251 例）で同程度であった（A302 試験 CSR、Table 36）。

服薬遵守率から得られたデータでは薬物乱用を示すシグナルは示されず、両投与群で同様であった。

薬物乱用の有害事象の詳細は、A302 試験 CSR、Section 12.3.1.3.2.2 に記載した。

5.8　　離脱症状及び反跳現象

該当せず。

5.9　　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に対する DRF 及び DMF の影響を評価する臨床試験を実施していない。

6　　市販後データ

最新の定期的安全性最新報告（PSUR、DRF：第 3 回 PSUR、DMF：第 13 回 PSUR）に基づく DRF 及び DMF の安全性プロファイルの概要を以下に示す。本 PSUR は、2024 年 3 月 26 日データベースロックまでに入手したすべての安全性情報が含まれている。既知のリスク及び潜在的リスク、並びに定期的に評価中の他のシグナルの状況の詳細は、本 PSUR に記載されている。

DRF は現在、世界 40 ヵ国以上で承認されている。DRF は、成人に対する MS が疑われる臨床的に初発の段階（CIS）、RRMS、及び活動性二次性進行型 MS を含む RMS の治療薬として 2019 年 10 月 29 日に米国で初めて承認され、欧州では、2021 年 11 月 15 日に RRMS の治療薬として承認された。

2019 年 10 月 29 日（米国での初承認）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに約 44353 例の患者に DRF が投与され、これは約 64305 人年に相当する。2024 年 3 月 26 日までに収集された市販後の自発報告で 6179 例に 19628 件の有害事象が報告され、内訳は、非重篤な有害事象が 5729 例に 18496 件、重篤な有害事象が 769 例に 1132 件であった。これらの事象のうち、1～5 番目に多く報告された PT 別の有害事象は、潮紅 1156 件（非重篤 1152 件、重篤 4 件）、下痢 587 件（非重篤 581 件、重篤 6 件）、悪心 510 件（非重篤 504 件、重篤 6 件）、多発性硬化症 493 件（非重篤 471 件、重篤 22 件）、及び製品投与の欠落の問題 451 件（すべて非重篤）であった。臨床試験及び市販後に収集された安全性情報全体の累積評価で得られた DRF の最新の安全性プロファイルについては、企業中核データシート（CDS）に示した（第 [redacted] 版）。

DRF の第 3 回 PSUR の 2023 年 3 月 27 日から 2024 年 3 月 26 日までの報告期間中に、白血球数減少及びリンパ球数減少が重要な特定されたリスクから除外された。重篤な日和見感染（PML 及び帯状疱疹以外）及び進行性肝障害は、DRF の Core リスクマネジメントプラン（RMP）第 [redacted] 版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で重要な潜在的リスクから除外された。DRF のリスクプロファイルに関して新たな推奨事項は提案されておらず、DRF のベネフィット-リスクプロファイルは依然として良好である。

DMF は現在、世界 70 ヵ国以上で承認されている。DMF は、10 歳以上の患者に対する CIS、RRMS、及び活動性二次性進行型 MS を含む RMS の治療薬であり、1 回 120 又は 240 mg を経口投与する。

2013 年 3 月 27 日の初回承認から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに約 621236 例の患者に DMF が投与され、これは約 1456887 人年に相当する。2024 年 3 月 26 日までに収集された市販後の自発報告で 140897 例に 321771 件の有害事象が報告され、内訳は非重篤な有害事象が 132959 例に 300342 件、重篤な有害事象が 13284 例に 21429 件であった。これらの事象のうち、1～5 番目に多く報告された PT 別の有害事象は、潮紅 31613 件（非重篤 31475 件、重篤 138 件）、悪心 11300 件（非重篤 11090 件、重篤 210 件）、下痢 11257 件（非重篤 10949 件、重篤 308 件）、胃腸障害 9163 件（非重篤 9076 件、重篤 87 件）、及びそう痒症 7924 件（非重篤 7852 件、重篤 72 件）であった。臨床試験及び市販後に収集された安全性情報全体の累積評価で得られた DMF の最新の安全性プロファイルについては、CDS に示した（第 [redacted] 版）。

DMF の第 13 回 PSUR の 2023 年 3 月 27 日から 2024 年 3 月 26 日までの報告期間中に新たな安

全性のリスクは追加されず、白血球数減少及びリンパ球数減少が重要な特定されたリスクから除外された。重篤な日和見感染（PML 及び帯状疱疹以外）及び進行性肝障害は、DMF の Core RMP 第 [redacted] 版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で重要な潜在的リスクから除外された。DMF のリスクプロファイルに関して新たな推奨事項は提案されておらず、DMF のベネフィット-リスクプロファイルは依然として良好である。

6.1 PML

PML は DRF 及び DMF の重要な特定されたリスクであり、まれではあるが DMF の重篤な adverse drug reaction として、DMF 投与患者でのリンパ球減少症（0.91 × 10^9/L 未満）発現時に認められている。DRF による PML 発現例は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、全世界で報告されていない。

6.2 DMF の投与中止に至った有害事象及び重度の消化管症状関連事象：109MS401 試験

109MS401 試験は、プロスペクティブな国際、観察的、市販後安全性試験（PASS）である。本試験では、最大の解析対象集団（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。

SOC 別の多く認められた DMF の投与中止に至った有害事象（発現率 1%以上）は、胃腸障害（469 例、9.2%）、血液およびリンパ系障害（218 例、4.3%）、血管障害（200 例、3.9%）、神経系障害（129 例、2.5%）、臨床検査（127 例、2.5%）、皮膚および皮下組織障害（125 例、2.4%）、及び一般・全身障害および投与部位の状態（86 例、1.7%）であった（109MS401 試験 CSR、Main Tables V2, Table 14.1）。

PT 別の多く認められた DMF の投与中止に至った有害事象（発現率 1%以上）は、リンパ球減少症（194 例、3.8%）、潮紅（183 例、3.6%）、下痢（135 例、2.6%）、悪心（126 例、2.5%）、上腹部痛（94 例、1.8%）、リンパ球数減少（78 例、1.5%）、腹痛（77 例、1.5%）、及び嘔吐（76 例、1.5%）であった。

FAS の 5124 例中 24 例（1%未満）に 26 件の DMF の投与中止に至った重度の消化管症状関連事象が認められた（109MS401 試験 CSR、Table 15）。このうち 19 件は治験責任医師により DMF と関連ありと評価された。重篤かつ重度の消化管症状関連事象が 6 例（1%未満）に 7 件発現し、SOC は感染症および寄生虫症が 1 例（1%未満）、胃腸障害が 5 例（1%未満）であった。出血性胃炎（PT）の 1 件は、治験責任医師により DMF と関連ありと評価された（109MS401 試験 CSR、Ad-hoc Tables V2, Table 14.1）。

FAS の 5124 例中 82 例（1.6%）に DMF の投与中止に至った重篤な有害事象が発現した。58 例（1.1%）に治験責任医師により DMF と関連ありと評価された重篤な有害事象が発現し、最も多く認められた PT は下痢（5 例、0.1%）であった。

本試験で最も多く認められた DMF の投与中止に至った有害事象は胃腸障害（SOC）、最も多く

認められた DMF と関連ありと評価された重篤な有害事象は下痢であり、胃腸障害が DMF 投与の注目すべき安全性所見であることが示された。

7 全般的な考察及び結論

DRFはRRMS成人患者に対する治療薬として開発された。DRFと現在市販されているDMFのMMFの曝露量は同程度であることが示されている［テクフィデラ®添付文書 2021年］。PMLは、DMF投与に伴うリンパ球減少症の発現下で認められており、DRF及びDMF両薬剤の重要な特定されたリスクである。

7.1 DRFの臨床試験の結論

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。

A102試験、A104試験、及びA109試験で実施された、DRFの食事の影響における安全性評価では、空腹時投与及び食後投与（低脂肪低カロリー食、中脂肪中カロリー食、高脂肪高カロリー食）のいずれの条件でも、DRFの忍容性が確認された。

A301試験は多施設共同非盲検試験であり、MS患者を対象にDRFを最長96週間投与したときの安全性及び忍容性を評価した。A301試験で得られた安全性の所見を以下に示す。

- 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。
- 大部分の有害事象が軽度又は中等度であった。
- 重篤な有害事象の発現件数は少なく、約半数が多発性硬化症再発であった。
- 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。
- 投与中止に至った有害事象の発現率は低く、多くみられた有害事象は多発性硬化症再発及びリンパ球減少症であった。
- 重篤又は投与中止に至った消化管忍容性事象の発現率（0.8%）は低かった。内訳は腹痛及び下痢が各3例、胃炎が2例、慢性胃炎及び嘔吐が各1例であった。
- DRF投与例のAESIの発現率は低かった。
  - DRF投与による心臓障害、腎損傷、重篤な感染症及び日和見感染、並びに悪性腫瘍及び前癌状態のリスク増大は認められなかった。
- DRFと薬物乱用の関連性は示唆されなかった。
- DMFの所見と同様に、DRF投与後にリンパ球数（平均値）がベースラインから約30%減少した。被験者の約9%がリンパ球数0.5 × 10^9/L未満（LLN：0.91 × 10^9/L）であった。
- 投与開始時に新規被験者で好酸球数が一時的に増加したが、投与を継続して12週間以内に回復し、臨床的に重要な変動ではないと評価された。これらの所見はDMFと同様であった。その他の血液学的パラメータでも臨床的に重要な変動は認められなかった。
- 肝損傷に該当する有害事象の発現率は全体的に低く、いずれの肝機能検査の異常値も臨床症状（肝疾患）との関連性はみられなかった。DMF投与時の所見と同様に、DRFの投与開始時に肝トランスアミナーゼが一時的に上昇したが、投与を継続してWeek 24までにおおむね回復した。ALT又はASTがULNの5倍超又は10倍超であった被験者はほとんどいなかっ

た。Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった。その他の血液生化学パラメータに臨床的に重要な変動は認められなかった。

- ベースライン後の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。
- バイタルサイン及び心電図パラメータで臨床的に意味のあるベースラインからの変動は少なかった。
- C-SSRS（自殺行動及び自殺念慮）データに、DRF 投与と関連のある臨床的に意味のある所見は認められなかった。
- 性別、年齢、及び人種別の部分集団間で長期投与時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。

A302 試験で DRF と DMF の消化管忍容性を比較した。DRF 及び DMF の二重盲検投与期間中（パート A 及び B）に認められた所見を以下に示す。

- 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。
- 死亡は認められなかった。
- 各投与群で大部分の被験者（DRF 群 78.3%、DMF 群 83.7%）に有害事象が発現した。大部分の有害事象が軽度（全体集団の 48.8%）又は中等度（28.4%）で、治験薬と関連あり（DRF 群 65.2%、DMF 群 72.1%）と評価された。
  - 最も多く発現した有害事象は潮紅（全体集団の 36.7%）で、次いで下痢（18.8%）及び悪心（17.7%）であった。
  - 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。
- 重篤な有害事象の発現例数は少なく、全体で 7 例（DRF 群 1.6%、DMF 群 1.2%）であった。すべての重篤な有害事象は治験薬と関連なしと評価され、転帰は回復又は回復したが後遺症ありであった。投与中止に至った重篤な有害事象は DRF群で発現した自殺企図1件のみであった。
- 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。投与中止に至った有害事象の多くは消化管症状関連事象で、DMF 群の 5 例が上腹部痛のため投与を中止した。投与中止に至った消化管症状関連事象の発現率は、DMF 群（4.8%）と比較して DRF 群（0.8%）で低かった。
- 血液学的検査値、血液生化学検査値、又は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、C-SSRS の結果に臨床的に重要な所見は認められなかった。
- パート B の安全性の結果とパート A 及びパート B を併合した安全性の結果は同様であった。

A302 試験の結果、DMF 群と比較して DRF 群で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く、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。

272MS303試験は第III相多施設共同非盲検単群試験であり、アジア人（日本人及び中国人）の

RMS 患者を対象に、DRF を経口投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価した。

試験期間中に認められた安全性所見を以下に示す。

- ほとんどの被験者（全体集団 99 例［97.1%］及び日本人被験者 52 例［100%］）で有害事象が発現した。大部分の有害事象が軽度（全体集団 51 例［50.0%］及び日本人被験者 34 例［65.4%］）又は中等度（全体集団 39 例［38.2%］及び日本人被験者 15 例［28.8%］）であった。大部分の有害事象（全体集団 72 例［70.6%］及び日本人被験者 37 例［71.2%］）が治験薬と関連ありと評価された。
  - 全体集団で多くみられた有害事象（全体集団の 10%超）は、潮紅（26 例、25.5%）、上気道感染（24 例、23.5%）、下痢（23 例、22.5%）、COVID-19（14 例、13.7%）上咽頭炎（13 例、12.7%）、多発性硬化症再発及び発熱（各 12 例［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 11 例［10.8%］）であった。日本人被験者 52 例で多くみられた有害事象（被験者の 10%超）は、下痢（19 例、36.5%）、潮紅（17 例、32.7%）、上咽頭炎（11 例、21.2%）、COVID-19（9 例、17.3%）、多発性硬化症再発及び発熱（各 8 例［15.4%］）、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 6 例［11.5%］）であった。
  - 全体集団で最も多くみられた治験薬と関連ありと評価された有害事象（全体集団の 10%超）は潮紅（25 例、24.5%）であり、次いで下痢（19 例、18.6%）であった。日本人被験者で最も多くみられた治験薬と関連ありと評価された有害事象（被験者の 10%超）は下痢（17 例、32.7%）であり、次いで潮紅（16 例、30.8%）であった。
- 死亡は認められなかった。
- 重篤な有害事象が 12 例（11.8%）に発現し、中国人被験者に発現した 1 件（鉄欠乏性貧血）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。治験薬の投与中止又は試験中止に至った重篤な有害事象は認められなかった。
- 全体集団で、治験薬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（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。
- 心臓障害に該当する AESI は 9 例（8.8%）に認められ、このうち治験薬の投与中止及び試験中止に至った事象は浮動性めまい（1 例、1.0%）であった。潮紅及び潮紅関連事象に該当する AESI が 38 例（37.3%）に認められた。重篤な感染症及び重篤な日和見感染に該当する AESI である重度のブドウ球菌性菌血症が 1 例（1.0%）に認められた。悪性腫瘍に該当する AESI は認められなかった。
- 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なかった。ほとんどの消化管症状関連事象は軽度であり、多くの事象は治験薬の投与変更に至らなかった。最も多くみられた消化管症状関連事象は下痢（全体集団 22.5%、日本人被験者 36.5%）であった。
- 血液学的検査でベースライン後に低値への変動が最も多く認められた項目はリンパ球数で、50 例（51.5%）に認められた。102 例中、臨床的に重要な可能性のあるリンパ球数低値は、0.5×10^9/L 未満、0.8×10^9/L 未満、及び 0.91×10^9/L 未満がそれぞれ 6 例（5.9%）、31 例（30.4%）、及び 44 例（43.1%）に認められた。リンパ球数減少及びリンパ球減少症の有害事象がそれぞれ 11 例（10.8%）及び 5 例（4.9%）に認められた。

- 血液学的検査でベースライン後に高値への変動が最も多く認められた項目は好中球/白血球及び好酸球/白血球で、それぞれ 33 例（33.7%）及び 27 例（31.0%）に認められた。
- 中国人被験者 2 例に自殺念慮が認められ、自殺行動は認められなかった。
- DRF 投与時の忍容性は日本人及び中国人コホート共に良好であった。

7.2 DMF の臨床試験の結論

DRF の安全性評価には、C-1900 試験、109MS301 試験、109MS302 試験、109MS305 試験、及び 109MS303 試験を含む DMF の安全性評価結果も用いた。DMF の安全性の概要を以下に示す。

- 確認された主な忍容性上の問題は、潮紅及び消化管症状関連事象で、特定された主なリスクは白血球数及びリンパ球数減少であった。軽度で一時的な肝トランスアミナーゼ上昇が認められたが、臨床的に重要な肝疾患のリスクは増大しなかった。腎および尿路障害に該当する有害事象のリスクは増大しなかった。感染症、重篤な感染症、及び悪性腫瘍の発現率は DMF 投与例とプラセボ投与例で同程度であった。
- プラセボ対照試験（109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験パート 1）で、プラセボ投与例と比較して DMF BID 投与例で発現率が 2%以上高かった adverse drug reaction は胃腸炎、潮紅、ほてり、消化管症状関連事象（下痢、悪心、上腹部痛、腹痛、及び嘔吐など）、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、紅斑）、尿中アルブミン陽性、及び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。これらの事象の発現状況は、日本人被験者と外国人被験者で同様であった。潮紅及び消化管症状関連事象は、他のフマル酸製剤でも高頻度で発現することが知られている。DMF の臨床試験で潮紅及び消化管症状関連事象は、重篤で重要なリスクではないが、忍容性上の問題であると考えられた。発現した大部分の潮紅及び消化管症状関連事象は非重篤で、軽度又は中等度であり、投与開始後 1 ヵ月以降にこれらの事象の発現率は大幅に低下した。海外プラセボ対照試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）の DMF 投与例で重篤な潮紅又は重篤な消化管症状関連事象の発現率はいずれも低く（1%以下）、標準的な治療、治験薬の投与中止又は中断により完全に回復した。海外プラセボ対照試験の DMF BID 投与例で治験薬の投与中止に至った潮紅又は消化管症状関連事象の発現率は、それぞれ 3%及び 4%であった。
- 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重要な所見は、白血球数及びリンパ球数減少であった。海外第 III 相プラセボ対照試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）では、DMF により、白血球数及びリンパ球数の平均値は、投与開始後最初の 1 年間でそれぞれ約 10%及び約 30%減少した。白血球数及びリンパ球数の平均値はその後安定し、約 3.5 年間の観察期間中も安定していた。リンパ球数については、DMF 投与完了例及び投与中止例で 4 週間後に回復の徴候が認められた。DMF がリンパ球数減少を引き起こす機序は不明である。リンパ球数減少は、非臨床試験ではいずれの動物モデルでも認められておらず、ヒトに特異的であった。データを解析した結果、感染症及び重篤な感染症とリンパ球数減少との間に明らかな相関関係は示されなかった。日本人及び外国人のいずれでも、DMF 投与例で感染症、重篤な感染症、及び日和見感染のリスク増大は認められなかった。
- その他の臨床検査の所見として、日本人及び外国人のいずれでも、肝トランスアミナーゼ

上昇の発現率がプラセボ投与例と比較して DMF 投与例でわずかに高かった。肝トランスアミナーゼ上昇の群間差は、主に投与開始後 6 ヵ月間の発現率の差に起因する。肝トランスアミナーゼ上昇が認められた被験者の多くは、ALT 又は AST が ULN の 3 倍未満であった。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。DMF 投与による肝不全は認められなかった。ALT 及び AST は 3.5 年間の DMF の投与期間を通して安定していた。したがって、プラセボ投与例と比較して DMF 投与例で肝トランスアミナーゼが一時的に上昇したが、臨床的に重要な肝疾患の増加との関連性はないと考えられる。

- 非臨床試験の結果、複数の動物種で皮質尿細管変性が認められたことから、腎臓を DMF 毒性の標的臓器として特定し、試験期間を通して腎機能マーカーのモニタリングを実施した。しかし、臨床試験では、DMF 投与例で腎および尿路障害のリスクは増大しないと考えられた。尿蛋白がわずかに増加したものの、臨床的に重要な増加ではないと考えられた。臨床検査の結果、BUN、クレアチニン、電解質、カルシウム、及びリンに臨床的に重要な変動は認められなかった。109MS301 試験及び 109MS302 試験では、臨床的に重要な蛋白尿又は腎機能障害の指標と考えられる 2 回連続で尿蛋白陽性であった被験者の割合及び尿蛋白 3+若しくは 4+が認められた被験者の割合に、DMF 投与例とプラセボ投与例で差が認められなかった。さらに、臨床試験で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測定した結果、3.5 年間の観察期間を通して臨床的に重要な変動は認められなかった。以上より、外国人被験者及び日本人被験者を対象とした臨床試験のいずれでも、DMF と腎および尿路障害に該当する有害事象のリスク増大との間に関連はみられなかった。
- 海外プラセボ対照試験で悪性腫瘍の発現率はプラセボ群と DMF 群で同程度であり、109MS305 試験パート 1 ではプラセボ群の 1 例にのみ悪性腫瘍が認められた。認められた悪性腫瘍の種類及び発現率は、予想される自然発生率の範囲内であった。海外プラセボ対照試験でリスク因子を有する被験者に腎細胞癌が 1 件発現した。本被験者では、試験期間を通して腎尿細管機能障害は認められなかった。腎細胞癌は本被験者のみで認められたことに基づき、臨床試験での腎細胞癌の発現率は自然発生率の範囲内であった。したがって、DMF 投与による悪性腫瘍のリスク増大は認められなかった。
- 109MS303 試験で RRMS 成人患者を対象に、DMF 240 mg を BID 又は TID で長期継続投与したときの DMF の安全性プロファイルは良好であった。109MS303 試験で PML が新たな安全性シグナルとして特定された。DMF と関連ありと評価された最初の PML は、重度のリンパ球減少症が持続した状況で発現した。本 PML 発現例を受け、重度のリンパ球減少症が持続したときの DMF の投与中止基準が治験実施計画書に追加された。109MS303 試験で新たな PML は認められず、新たな安全性上の問題は確認されなかった。また、DMF 投与により MS 再発又は障害進行が確認された被験者の割合は低下した。109MS303 試験で、DMF の良好な安全性プロファイルが最長 12 年間の投与期間（先行の 109MS301 試験及び 109MS302 試験での投与期間を含む）を通して維持されることが示された。
- 109MS305 試験で、RRMS 成人患者（日本人を含む）を対象に、DMF 240 mg を BID で最長 216 週間（プラセボ/DMF 群）及び 240 週間（DMF/DMF 群）長期継続投与したときの DMF の安全性プロファイルは許容可能であることが示された。有害事象、臨床検査値、及びバ

イタルサインに日本人被験者と全体集団で臨床的に意味のある差は認められなかった。

全体として、DMF の臨床開発プログラムで確認された安全性データより、日本人及び外国人の RRMS 患者に対する DMF の安全性プロファイルは許容可能であることが示された。

7.3 結論：DRF と DMF の臨床試験の安全性の比較

DRF の臨床試験（272MS303 試験及び A301 試験）と DMF の臨床試験（109MS305 試験、並びに 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合）の有害事象の結果を比較した。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。

- 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同様であった。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、解釈には限界がある。
  - 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、下痢の発現率は 36.5%であったが、中等度の 1 例を除きすべて軽度であり、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これらの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、これらの消化管忍容性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は、DMF と比較して良好であり、統計学的有意差が示された。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 試験で示された DRF の消化管忍容性の改善は日本人を含むすべての集団に該当すると予想される。

以上、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。PK データに基づき DRF と DMF の投与時の MMF の曝露量が同程度であることが示されていることから、DRF と DMF の安全性は同様であると予測され、消化管忍容性は DRF で改善が示された。

8 参考文献

日本神経学会、多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン 2023：医学書院

テクフィデラ®添付文書 2021 年 11 月改訂（第 2 版）

Agarwal R, Panesar A, Lewis RR. Dipstick proteinuria: can it guide hypertension management? Am J Kidney Dis. 2002;39(6):1190-5.

Ammon Avalos L, Galindo C, Li DK. A systematic review to calculate background miscarriage rates using life table analysis. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2012;94(6):417-23.

Arnett PA, Strober LB. Cognitive and neurobehavioral features in multiple sclerosis. Expert Rev Neurother. 2011;11(3):411-24.

Boeschoten RE, Schaakxs R, Dekker J, et al. Does the presence of multiple sclerosis impact on symptom profile in depressed patients? J Psychosom Res. 2017;103:70-76.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

Brenner P, Burkill S, Jokinen J, et al. Multiple sclerosis and risk of attempted and completed suicide - a cohort study. Eur J Neurol. 2016;23(8):1329-36.

Brønnum-Hansen H, Stenager E, Hansen T, et al. Survival and mortality rates among Danes with MS. Int MS J. 2006;13(2):66-71.

Chan A, Fox R, Bar-Or A, et al. Lymphocytes Increase and Disease Activity Remains Stable in Patients Who Discontinue Dimethyl Fumarate With Lymphopenia. Presented at the 35th Congress of the European Committee for Treatment & Research in Multiple Sclerosis ECTRIMS (2019); Stockholm, Sweden.

Dahl OP, Stordal E, Lydersen S, et al. Anxiety and depression in multiple sclerosis. A comparative population-based study in Nord-Trøndelag County, Norway. Mult Scler. 2009;15(12):1495-501.

Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. Mult Scler. 2011;17(11):1276-81.

Garcia-Enguidanos A, Calle ME, Valero J, et al. Risk factors in miscarriage: a review. Eur J Obstet Gynecol. 2002;102(2):111-9.

Glassock RJ. Is the presence of microalbuminuria a relevant marker of kidney disease? Curr Hypertens Rep. 2010;12(5):364-8.

Khan E, Batuman V, Lertora JJ. Emergence of biomarkers in nephropharmacology. Biomark Med. 2010;4(6):805-14.

National Institutes of Health,. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0, 2010. 09-5410. 4.03.

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.

Patten SB, Beck CA, Williams JV, et al. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. Neurology. 2003;61(11):1524-7.

Peterson PA, Evrin PE, Berggård I. Differentiation of glomerular, tubular, and normal proteinuria: determinations of urinary excretion of beta-2-macroglobulin, albumin, and total protein. J Clin Invest. 1969;48(7):1189-98.

Pompili M, Forte A, Palermo M, et al. Suicide risk in multiple sclerosis: a systematic review of current literature. J Psychosom Res. 2012;73(6):411-7.

Sadovnick AD, Eisen K, Ebers GC, et al. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. Neurology. 1991;41(8):1193-6.

SEER Cancer Statistics Review 1975-2016. National Cancer Institute.

Stenager EN, Stenager E, Koch-Henriksen N, et al. Suicide and multiple sclerosis: an epidemiological investigation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55(7):542-5.

Waring WS, Moonie A. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury. Clin Toxicol (Phila). 2011;49(8):720-8.

9 付録

表 32　　性別の有害事象（SOC 及び PT 別）：A302 試験パート A 及び B、安全性解析対象集団

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Gender
A302 Part A & B Safety Population
Page 1 of 14

System Organ Class Preferred Term	Female ALKS 8700 (N=177) n (%)	Female DMF (N=190) n (%)	Male ALKS 8700 (N=76) n (%)	Male DMF (N=61) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
Any TEAE	141 (79.7)	165 (86.8)	57 (75.0)	45 (73.8)	408 (81.0)
血液およびリンパ系障害	3 (1.7)	7 (3.7)	0	4 (6.6)	14 (2.8)
貧血	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	4 (0.8)
リンパ球減少症	1 (0.6)	2 (1.1)	0	1 (1.6)	4 (0.8)
好酸球増加症	0	1 (0.5)	0	1 (1.6)	2 (0.4)
リンパ節症	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.4)
白血球増加症	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.2)
白血球減少症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
血小板減少症	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.2)
心臓障害	0	2 (1.1)	2 (2.6)	0	4 (0.8)
心房細動	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.2)
心粗動	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.2)
上室性期外収縮	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
頻脈	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	2 (1.1)	0	0	0	2 (0.4)
耳鳴	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
回転性めまい	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.
SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-GENDER-AB.SAS　　DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Gender
A302 Part A & B Safety Population
Page 2 of 14

System Organ Class Preferred Term	Female ALKS 8700 (N=177) n (%)	Female DMF (N=190) n (%)	Male ALKS 8700 (N=76) n (%)	Male DMF (N=61) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
眼障害	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (1.3)	2 (3.3)	6 (1.2)
眼痛	1 (0.6)	0	1 (1.3)	1 (1.6)	3 (0.6)
霧視	1 (0.6)	1 (0.5)	0	1 (1.6)	3 (0.6)
胃腸障害	72 (40.7)	99 (52.1)	16 (21.1)	24 (39.3)	211 (41.9)
下痢	29 (16.4)	48 (25.3)	10 (13.2)	8 (13.1)	95 (18.8)
悪心	36 (20.3)	46 (24.2)	1 (1.3)	6 (9.8)	89 (17.7)
上腹部痛	15 (8.5)	30 (15.8)	2 (2.6)	9 (14.8)	56 (11.1)
腹痛	12 (6.8)	21 (11.1)	4 (5.3)	3 (4.9)	40 (7.9)
下腹部痛	11 (6.2)	11 (5.8)	4 (5.3)	6 (9.8)	32 (6.3)
嘔吐	8 (4.5)	20 (10.5)	1 (1.3)	2 (3.3)	31 (6.2)
消化不良	1 (0.6)	3 (1.6)	4 (5.3)	2 (3.3)	10 (2.0)
腹部膨満	4 (2.3)	5 (2.6)	0	0	9 (1.8)
腹部不快感	2 (1.1)	3 (1.6)	1 (1.3)	2 (3.3)	8 (1.6)
鼓腸	3 (1.7)	3 (1.6)	1 (1.3)	0	7 (1.4)
便秘	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (1.3)	0	5 (1.0)
口内乾燥	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	3 (0.6)
おくび	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	3 (0.6)
胃食道逆流性疾患	1 (0.6)	1 (0.5)	0	1 (1.6)	3 (0.6)
消化器痛	1 (0.6)	0	0	1 (1.6)	2 (0.4)
齲歯	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.
SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-GENDER-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Gender
A302 Part A & B Safety Population
Page 3 of 14

System Organ Class Preferred Term	Female ALKS 8700 (N=177) n (%)	Female DMF (N=190) n (%)	Male ALKS 8700 (N=76) n (%)	Male DMF (N=61) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
軟便	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.2)
胃炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
痔核	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
口唇乾燥	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
食道痛	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
吐き戻し	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
流涎過多	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
歯痛	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (6.2)	24 (12.6)	5 (6.6)	6 (9.8)	46 (9.1)
疲労	3 (1.7)	10 (5.3)	3 (3.9)	3 (4.9)	19 (3.8)
熱感	2 (1.1)	4 (2.1)	2 (2.6)	2 (3.3)	10 (2.0)
発熱	4 (2.3)	3 (1.6)	0	0	7 (1.4)
無力症	0	3 (1.6)	2 (2.6)	0	5 (1.0)
疼痛	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (1.3)	0	5 (1.0)
悪寒	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	4 (0.8)
末梢性浮腫	1 (0.6)	1 (0.5)	0	0	2 (0.4)
胸部不快感	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.2)
異常感	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
歩行障害	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-GENDER-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Gender
A302 Part A & B Safety Population
Page 4 of 14

System Organ Class Preferred Term	Female ALKS 8700 (N=177) n (%)	Female DMF (N=190) n (%)	Male ALKS 8700 (N=76) n (%)	Male DMF (N=61) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
末梢腫脹	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
異物感	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
口渇	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
胆嚢炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
免疫系障害	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0	3 (0.6)
季節性アレルギー	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0	3 (0.6)
感染症および寄生虫症	33 (18.6)	27 (14.2)	10 (13.2)	8 (13.1)	78 (15.5)
上咽頭炎	10 (5.6)	8 (4.2)	5 (6.6)	3 (4.9)	26 (5.2)
上気道感染	7 (4.0)	5 (2.6)	2 (2.6)	4 (6.6)	18 (3.6)
尿路感染	8 (4.5)	8 (4.2)	0	1 (1.6)	17 (3.4)
ウイルス性胃腸炎	3 (1.7)	3 (1.6)	0	1 (1.6)	7 (1.4)
副鼻腔炎	2 (1.1)	0	2 (2.6)	0	4 (0.8)
気管支炎	0	2 (1.1)	0	1 (1.6)	3 (0.6)
無症候性細菌尿	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.4)
インフルエンザ	1 (0.6)	1 (0.5)	0	0	2 (0.4)
口腔ヘルペス	1 (0.6)	1 (0.5)	0	0	2 (0.4)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-GENDER-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Gender
A302 Part A & B Safety Population
Page 5 of 14

System Organ Class Preferred Term	Female ALKS 8700 (N=177) n (%)	Female DMF (N=190) n (%)	Male ALKS 8700 (N=76) n (%)	Male DMF (N=61) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
咽頭炎	2 (1.1)	0	0	0	2 (0.4)
細菌尿	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
結膜炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
真菌感染	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
胃腸炎	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.2)
喉頭炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
肺炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
鼻炎	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.2)
扁桃炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
歯感染	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
膣感染	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.1)	5 (2.6)	2 (2.6)	3 (4.9)	12 (2.4)
裂傷	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.4)
熱傷	1 (0.6)	0	0	1 (1.6)	2 (0.4)
節足動物咬傷	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
背部損傷	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.2)
挫傷	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
転倒	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
靭帯断裂	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-GENDER-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Gender
A302 Part A & B Safety Population
Page 6 of 14

System Organ Class Preferred Term	Female ALKS 8700 (N=177) n (%)	Female DMF (N=190) n (%)	Male ALKS 8700 (N=76) n (%)	Male DMF (N=61) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
靭帯捻挫	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.2)
筋挫傷	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.2)
過量投与	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
腱断裂	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.2)
創傷	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
臨床検査	16 (9.0)	17 (8.9)	11 (14.5)	7 (11.5)	51 (10.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (4.5)	5 (2.6)	6 (7.9)	4 (6.6)	23 (4.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.8)	3 (1.6)	4 (5.3)	2 (3.3)	14 (2.8)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	5 (2.8)	2 (1.1)	1 (1.3)	0	8 (1.6)
尿中β２ミクログロブリン増加	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (1.3)	1 (1.6)	5 (1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (1.1)	0	1 (1.6)	3 (0.6)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (1.3)	1 (1.6)	2 (0.4)
体温上昇	0	0	1 (1.3)	1 (1.6)	2 (0.4)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-GENDER-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Gender
A302 Part A & B Safety Population
Page 7 of 14

System Organ Class Preferred Term	Female ALKS 8700 (N=177) n (%)	Female DMF (N=190) n (%)	Male ALKS 8700 (N=76) n (%)	Male DMF (N=61) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
尿中アルブミン陽性	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
血中コレステロール増加	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
血中リン減少	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
血中カリウム減少	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
血中尿酸増加	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.2)
肝酵素上昇	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
肝機能検査値上昇	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
好中球数減少	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.2)
尿中亜硝酸塩陽性	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
尿検査異常	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
尿中ウロビリノーゲン	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.2)
体重増加	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	7 (4.0)	3 (1.6)	2 (2.6)	1 (1.6)	13 (2.6)
食欲減退	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	3 (0.6)
脱水	1 (0.6)	0	0	1 (1.6)	2 (0.4)
ビタミンD欠乏	2 (1.1)	0	0	0	2 (0.4)
コントロール不良の糖尿病	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-GENDER-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Gender
A302 Part A & B Safety Population
Page 8 of 14

System Organ Class Preferred Term	Female ALKS 8700 (N=177) n (%)	Female DMF (N=190) n (%)	Male ALKS 8700 (N=76) n (%)	Male DMF (N=61) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
痛風	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.2)
高トリグリセリド血症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
低カリウム血症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
食欲亢進	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
多飲症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	12 (6.8)	17 (8.9)	2 (2.6)	3 (4.9)	34 (6.7)
背部痛	3 (1.7)	4 (2.1)	0	1 (1.6)	8 (1.6)
関節痛	4 (2.3)	1 (0.5)	0	0	5 (1.0)
関節腫脹	1 (0.6)	3 (1.6)	1 (1.3)	0	5 (1.0)
筋力低下	1 (0.6)	4 (2.1)	0	0	5 (1.0)
四肢痛	2 (1.1)	2 (1.1)	0	1 (1.6)	5 (1.0)
脊椎痛	1 (0.6)	1 (0.5)	0	1 (1.6)	3 (0.6)
筋骨格痛	1 (0.6)	1 (0.5)	0	0	2 (0.4)
頚部痛	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.4)
筋肉疲労	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
筋痙縮	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
筋骨格硬直	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.2)
筋肉痛	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-GENDER-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Gender
A302 Part A & B Safety Population
Page 9 of 14

System Organ Class Preferred Term	Female ALKS 8700 (N=177) n (%)	Female DMF (N=190) n (%)	Male ALKS 8700 (N=76) n (%)	Male DMF (N=61) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
顎痛	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
神経系障害	26 (14.7)	29 (15.3)	11 (14.5)	5 (8.2)	71 (14.1)
頭痛	7 (4.0)	14 (7.4)	3 (3.9)	0	24 (4.8)
多発性硬化症再発	7 (4.0)	5 (2.6)	3 (3.9)	2 (3.3)	17 (3.4)
浮動性めまい	3 (1.7)	2 (1.1)	2 (2.6)	0	7 (1.4)
感覚鈍麻	2 (1.1)	3 (1.6)	1 (1.3)	1 (1.6)	7 (1.4)
錯感覚	3 (1.7)	3 (1.6)	0	1 (1.6)	7 (1.4)
灼熱感	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (1.3)	0	4 (0.8)
傾眠	1 (0.6)	1 (0.5)	0	1 (1.6)	3 (0.6)
振戦	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0	3 (0.6)
異常感覚	0	1 (0.5)	1 (1.3)	0	2 (0.4)
味覚異常	1 (0.6)	1 (0.5)	0	0	2 (0.4)
筋痙直	1 (0.6)	0	1 (1.3)	0	2 (0.4)
異痛症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
失語症	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.2)
平衡障害	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
注意力障害	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
構語障害	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
過眠症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
感覚異常性大腿神経痛	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-GENDER-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Gender
A302 Part A & B Safety Population
Page 10 of 14

System Organ Class Preferred Term	Female ALKS 8700 (N=177) n (%)	Female DMF (N=190) n (%)	Male ALKS 8700 (N=76) n (%)	Male DMF (N=61) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
片頭痛	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
失神	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.2)
精神障害	8 (4.5)	8 (4.2)	3 (3.9)	1 (1.6)	20 (4.0)
うつ病	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0	3 (0.6)
不眠症	2 (1.1)	0	0	1 (1.6)	3 (0.6)
不安	0	1 (0.5)	1 (1.3)	0	2 (0.4)
パニック発作	1 (0.6)	1 (0.5)	0	0	2 (0.4)
異常な夢	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
抑うつ気分を伴う適応障害	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.2)
感情不安定	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
無感情	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
感情的苦悩	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
幻嗅	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
大うつ病	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
神経過敏	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.2)
神経症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
落ち着きのなさ	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
自殺企図	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-GENDER-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Gender
A302 Part A & B Safety Population
Page 11 of 14

System Organ Class Preferred Term	Female ALKS 8700 (N=177) n (%)	Female DMF (N=190) n (%)	Male ALKS 8700 (N=76) n (%)	Male DMF (N=61) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
腎および尿路障害	3 (1.7)	6 (3.2)	2 (2.6)	1 (1.6)	12 (2.4)
蛋白尿	0	3 (1.6)	2 (2.6)	0	5 (1.0)
血尿	1 (0.6)	1 (0.5)	0	0	2 (0.4)
糖尿	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.2)
緊張性膀胱	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.2)
尿意切迫	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.2)
頻尿	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
尿失禁	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
尿閉	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
尿臭異常	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	4 (2.3)	3 (1.6)	0	0	7 (1.4)
月経困難症	2 (1.1)	0	0	0	2 (0.4)
子宮内膜肥大	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
月経障害	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
不規則月経	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
不正子宮出血	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
頻発月経	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-GENDER-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Gender
A302 Part A & B Safety Population
Page 12 of 14

System Organ Class Preferred Term	Female ALKS 8700 (N=177) n (%)	Female DMF (N=190) n (%)	Male ALKS 8700 (N=76) n (%)	Male DMF (N=61) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (4.5)	10 (5.3)	2 (2.6)	0	20 (4.0)
咳嗽	2 (1.1)	3 (1.6)	0	0	5 (1.0)
鼻漏	0	3 (1.6)	0	0	3 (0.6)
鼻出血	0	1 (0.5)	1 (1.3)	0	2 (0.4)
口腔咽頭痛	2 (1.1)	0	0	0	2 (0.4)
副鼻腔うっ血	1 (0.6)	1 (0.5)	0	0	2 (0.4)
喘息	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
発声障害	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
呼吸困難	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
鼻閉	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.2)
胸水	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
肺うっ血	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
咽喉刺激感	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	38 (21.5)	48 (25.3)	11 (14.5)	10 (16.4)	107 (21.2)
紅斑	15 (8.5)	16 (8.4)	5 (6.6)	5 (8.2)	41 (8.1)
そう痒症	16 (9.0)	18 (9.5)	2 (2.6)	0	36 (7.1)
全身紅斑	3 (1.7)	7 (3.7)	1 (1.3)	2 (3.3)	13 (2.6)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-GENDER-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Gender
A302 Part A & B Safety Population
Page 13 of 14

System Organ Class Preferred Term	Female ALKS 8700 (N=177) n (%)	Female DMF (N=190) n (%)	Male ALKS 8700 (N=76) n (%)	Male DMF (N=61) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
発疹	3 (1.7)	6 (3.2)	1 (1.3)	0	10 (2.0)
全身性そう痒症	1 (0.6)	5 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.6)	8 (1.6)
蕁麻疹	2 (1.1)	3 (1.6)	0	1 (1.6)	6 (1.2)
脱毛症	0	1 (0.5)	0	1 (1.6)	2 (0.4)
寝汗	1 (0.6)	1 (0.5)	0	0	2 (0.4)
ざ瘡	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
冷汗	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
薬疹	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.2)
多汗症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
網状皮斑	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
爪の障害	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
紅斑性皮疹	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
全身性皮疹	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
そう痒性皮疹	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
皮膚病変	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.2)
毛細血管拡張症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
接触蕁麻疹	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.2)
血管障害	65 (36.7)	86 (45.3)	23 (30.3)	21 (34.4)	195 (38.7)
潮紅	60 (33.9)	84 (44.2)	23 (30.3)	18 (29.5)	185 (36.7)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-GENDER-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Gender
A302 Part A & B Safety Population
Page 14 of 14

System Organ Class Preferred Term	Female ALKS 8700 (N=177) n (%)	Female DMF (N=190) n (%)	Male ALKS 8700 (N=76) n (%)	Male DMF (N=61) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
ほてり	4 (2.3)	1 (0.5)	0	1 (1.6)	6 (1.2)
高血圧	1 (0.6)	0	0	2 (3.3)	3 (0.6)
紅痛症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
低血圧	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-GENDER-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

表 33　　年齢別（40 歳未満／以上）の有害事象（SOC 及び PT 別）：A302 試験パート A 及び B、安全性解析対象集団

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Age - <40, >=40
A302 Part A & B Safety Population
Page 1 of 14

System Organ Class Preferred Term	Age Group: <40 Years ALKS 8700 (N=91) n (%)	 DMF (N=87) n (%)	Age Group: >=40 Years ALKS 8700 (N=162) n (%)	 DMF (N=164) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
Any TEAE	71 (78.0)	74 (85.1)	127 (78.4)	136 (82.9)	408 (81.0)
血液およびリンパ系障害	2 (2.2)	5 (5.7)	1 (0.6)	6 (3.7)	14 (2.8)
貧血	1 (1.1)	0	1 (0.6)	2 (1.2)	4 (0.8)
リンパ球減少症	1 (1.1)	2 (2.3)	0	1 (0.6)	4 (0.8)
好酸球増加症	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	2 (0.4)
リンパ節症	0	0	0	2 (1.2)	2 (0.4)
白血球増加症	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
白血球減少症	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
血小板減少症	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
心臓障害	0	0	2 (1.2)	2 (1.2)	4 (0.8)
心房細動	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
心粗動	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
上室性期外収縮	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
頻脈	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
耳および迷路障害	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0	2 (0.4)
耳鳴	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
回転性めまい	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-AGE-AB.SAS　　DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Age - <40, >=40
A302 Part A & B Safety Population
Page 2 of 14

System Organ Class Preferred Term	Age Group: <40 Years ALKS 8700 (N=91) n (%)	Age Group: <40 Years DMF (N=87) n (%)	Age Group: >=40 Years ALKS 8700 (N=162) n (%)	Age Group: >=40 Years DMF (N=164) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
眼障害	2 (2.2)	2 (2.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	6 (1.2)
眼痛	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.6)	0	3 (0.6)
霧視	1 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (0.6)	3 (0.6)
胃腸障害	33 (36.3)	50 (57.5)	55 (34.0)	73 (44.5)	211 (41.9)
下痢	14 (15.4)	20 (23.0)	25 (15.4)	36 (22.0)	95 (18.8)
悪心	13 (14.3)	21 (24.1)	24 (14.8)	31 (18.9)	89 (17.7)
上腹部痛	8 (8.8)	18 (20.7)	9 (5.6)	21 (12.8)	56 (11.1)
腹痛	8 (8.8)	14 (16.1)	8 (4.9)	10 (6.1)	40 (7.9)
下腹部痛	9 (9.9)	8 (9.2)	6 (3.7)	9 (5.5)	32 (6.3)
嘔吐	5 (5.5)	6 (6.9)	4 (2.5)	16 (9.8)	31 (6.2)
消化不良	4 (4.4)	0	1 (0.6)	5 (3.0)	10 (2.0)
腹部膨満	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (1.2)	4 (2.4)	9 (1.8)
腹部不快感	1 (1.1)	2 (2.3)	2 (1.2)	3 (1.8)	8 (1.6)
鼓腸	1 (1.1)	0	3 (1.9)	3 (1.8)	7 (1.4)
便秘	0	2 (2.3)	3 (1.9)	0	5 (1.0)
口内乾燥	0	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.6)
おくび	0	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.6)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.6)
消化器痛	1 (1.1)	0	0	1 (0.6)	2 (0.4)
齲歯	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-AGE-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Age - <40, >=40
A302 Part A & B Safety Population
Page 3 of 14

System Organ Class Preferred Term	Age Group: <40 Years ALKS 8700 (N=91) n (%)	Age Group: <40 Years DMF (N=87) n (%)	Age Group: >=40 Years ALKS 8700 (N=162) n (%)	Age Group: >=40 Years DMF (N=164) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
軟便	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
胃炎	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
痔核	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
口唇乾燥	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
食道痛	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
吐き戻し	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
流涎過多	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
歯痛	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (5.5)	8 (9.2)	11 (6.8)	22 (13.4)	46 (9.1)
疲労	1 (1.1)	1 (1.1)	5 (3.1)	12 (7.3)	19 (3.8)
熱感	3 (3.3)	3 (3.4)	1 (0.6)	3 (1.8)	10 (2.0)
発熱	2 (2.2)	0	2 (1.2)	3 (1.8)	7 (1.4)
無力症	0	2 (2.3)	2 (1.2)	1 (0.6)	5 (1.0)
疼痛	0	2 (2.3)	3 (1.9)	0	5 (1.0)
悪寒	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (0.8)
末梢性浮腫	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.4)
胸部不快感	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
異常感	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
歩行障害	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-AGE-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Age - <40, >=40
A302 Part A & B Safety Population
Page 4 of 14

System Organ Class Preferred Term	Age Group: <40 Years ALKS 8700 (N=91) n (%)	Age Group: <40 Years DMF (N=87) n (%)	Age Group: >=40 Years ALKS 8700 (N=162) n (%)	Age Group: >=40 Years DMF (N=164) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
末梢腫脹	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
異物感	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
口渇	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
胆嚢炎	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
免疫系障害	2 (2.2)	0	0	1 (0.6)	3 (0.6)
季節性アレルギー	2 (2.2)	0	0	1 (0.6)	3 (0.6)
感染症および寄生虫症	16 (17.6)	11 (12.6)	27 (16.7)	24 (14.6)	78 (15.5)
上咽頭炎	7 (7.7)	6 (6.9)	8 (4.9)	5 (3.0)	26 (5.2)
上気道感染	3 (3.3)	1 (1.1)	6 (3.7)	8 (4.9)	18 (3.6)
尿路感染	3 (3.3)	2 (2.3)	5 (3.1)	7 (4.3)	17 (3.4)
ウイルス性胃腸炎	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.2)	3 (1.8)	7 (1.4)
副鼻腔炎	0	0	4 (2.5)	0	4 (0.8)
気管支炎	0	1 (1.1)	0	2 (1.2)	3 (0.6)
無症候性細菌尿	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	2 (0.4)
インフルエンザ	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.4)
口腔ヘルペス	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.4)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-AGE-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Age - <40, >=40
A302 Part A & B Safety Population
Page 5 of 14

System Organ Class Preferred Term	Age Group: <40 Years ALKS 8700 (N=91) n (%)	Age Group: <40 Years DMF (N=87) n (%)	Age Group: >=40 Years ALKS 8700 (N=162) n (%)	Age Group: >=40 Years DMF (N=164) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
咽頭炎	2 (2.2)	0	0	0	2 (0.4)
細菌尿	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
結膜炎	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)
真菌感染	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
胃腸炎	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
喉頭炎	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
肺炎	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
鼻炎	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
扁桃炎	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
歯感染	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
膣感染	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1)	0	3 (1.9)	8 (4.9)	12 (2.4)
裂傷	0	0	0	2 (1.2)	2 (0.4)
熱傷	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.4)
節足動物咬傷	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
背部損傷	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
挫傷	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
転倒	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)
靭帯断裂	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-AGE-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Age - <40, >=40
A302 Part A & B Safety Population
Page 6 of 14

System Organ Class Preferred Term	Age Group: <40 Years ALKS 8700 (N=91) n (%)	Age Group: <40 Years DMF (N=87) n (%)	Age Group: >=40 Years ALKS 8700 (N=162) n (%)	Age Group: >=40 Years DMF (N=164) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
靭帯捻挫	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
筋挫傷	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
過量投与	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
腱断裂	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
創傷	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)
臨床検査	9 (9.9)	9 (10.3)	18 (11.1)	15 (9.1)	51 (10.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (5.5)	4 (4.6)	9 (5.6)	5 (3.0)	23 (4.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (4.4)	3 (3.4)	5 (3.1)	2 (1.2)	14 (2.8)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	2 (2.2)	1 (1.1)	4 (2.5)	1 (0.6)	8 (1.6)
尿中β２ミクログロブリン増加	0	1 (1.1)	2 (1.2)	2 (1.2)	5 (1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.1)	0	2 (1.2)	3 (0.6)
血中ビリルビン増加	0	1 (1.1)	1 (0.6)	0	2 (0.4)
体温上昇	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.4)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-AGE-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Age - <40, >=40
A302 Part A & B Safety Population
Page 7 of 14

System Organ Class Preferred Term	Age Group: <40 Years ALKS 8700 (N=91) n (%)	 DMF (N=87) n (%)	Age Group: >=40 Years ALKS 8700 (N=162) n (%)	 DMF (N=164) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
尿中アルブミン陽性	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
血中コレステロール増加	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
血中リン減少	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
血中カリウム減少	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)
血中尿酸増加	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
肝酵素上昇	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
肝機能検査値上昇	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
好中球数減少	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)
尿中亜硝酸塩陽性	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
尿検査異常	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
尿中ウロビリノーゲン	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
体重増加	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	1 (1.1)	1 (1.1)	8 (4.9)	3 (1.8)	13 (2.6)
食欲減退	0	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.6)
脱水	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.4)
ビタミンD欠乏	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0	2 (0.4)
コントロール不良の糖尿病	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-AGE-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Age - <40, >=40
A302 Part A & B Safety Population
Page 8 of 14

System Organ Class Preferred Term	Age Group: <40 Years ALKS 8700 (N=91) n (%)	Age Group: <40 Years DMF (N=87) n (%)	Age Group: >=40 Years ALKS 8700 (N=162) n (%)	Age Group: >=40 Years DMF (N=164) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
痛風	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
高トリグリセリド血症	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
低カリウム血症	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
食欲亢進	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
多飲症	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.3)	7 (8.0)	11 (6.8)	13 (7.9)	34 (6.7)
背部痛	0	1 (1.1)	3 (1.9)	4 (2.4)	8 (1.6)
関節痛	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (1.9)	0	5 (1.0)
関節腫脹	1 (1.1)	0	1 (0.6)	3 (1.8)	5 (1.0)
筋力低下	0	2 (2.3)	1 (0.6)	2 (1.2)	5 (1.0)
四肢痛	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.2)	5 (1.0)
脊椎痛	1 (1.1)	0	0	2 (1.2)	3 (0.6)
筋骨格痛	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.4)
頚部痛	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	2 (0.4)
筋肉疲労	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
筋痙縮	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
筋骨格硬直	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
筋肉痛	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-AGE-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Age - <40, >=40
A302 Part A & B Safety Population
Page 9 of 14

System Organ Class Preferred Term	Age Group: <40 Years ALKS 8700 (N=91) n (%)	Age Group: <40 Years DMF (N=87) n (%)	Age Group: >=40 Years ALKS 8700 (N=162) n (%)	Age Group: >=40 Years DMF (N=164) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
顎痛	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
神経系障害	15 (16.5)	15 (17.2)	22 (13.6)	19 (11.6)	71 (14.1)
頭痛	5 (5.5)	5 (5.7)	5 (3.1)	9 (5.5)	24 (4.8)
多発性硬化症再発	6 (6.6)	5 (5.7)	4 (2.5)	2 (1.2)	17 (3.4)
浮動性めまい	0	1 (1.1)	5 (3.1)	1 (0.6)	7 (1.4)
感覚鈍麻	0	1 (1.1)	3 (1.9)	3 (1.8)	7 (1.4)
錯感覚	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (0.6)	3 (1.8)	7 (1.4)
灼熱感	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (0.8)
傾眠	1 (1.1)	0	0	2 (1.2)	3 (0.6)
振戦	1 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.6)
異常感覚	0	1 (1.1)	1 (0.6)	0	2 (0.4)
味覚異常	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.4)
筋痙直	0	0	2 (1.2)	0	2 (0.4)
異痛症	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
失語症	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
平衡障害	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
注意力障害	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
構語障害	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
過眠症	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)
感覚異常性大腿神経痛	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-AGE-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Age - <40, >=40
A302 Part A & B Safety Population
Page 10 of 14

System Organ Class Preferred Term	Age Group: <40 Years ALKS 8700 (N=91) n (%)	Age Group: <40 Years DMF (N=87) n (%)	Age Group: >=40 Years ALKS 8700 (N=162) n (%)	Age Group: >=40 Years DMF (N=164) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
片頭痛	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
失神	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
精神障害	7 (7.7)	4 (4.6)	4 (2.5)	5 (3.0)	20 (4.0)
うつ病	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.6)
不眠症	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.6)	0	3 (0.6)
不安	0	1 (1.1)	1 (0.6)	0	2 (0.4)
パニック発作	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	2 (0.4)
異常な夢	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)
感情不安定	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
無感情	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
感情的苦悩	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)
幻嗅	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
大うつ病	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)
神経過敏	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)
神経症	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
落ち着きのなさ	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
自殺企図	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-AGE-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Age - <40, >=40
A302 Part A & B Safety Population
Page 11 of 14

System Organ Class Preferred Term	Age Group: <40 Years ALKS 8700 (N=91) n (%)	Age Group: <40 Years DMF (N=87) n (%)	Age Group: >=40 Years ALKS 8700 (N=162) n (%)	Age Group: >=40 Years DMF (N=164) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
腎および尿路障害	1 (1.1)	5 (5.7)	4 (2.5)	2 (1.2)	12 (2.4)
蛋白尿	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	5 (1.0)
血尿	0	1 (1.1)	1 (0.6)	0	2 (0.4)
糖尿	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
緊張性膀胱	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
尿意切迫	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
頻尿	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
尿失禁	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
尿閉	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
尿臭異常	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	1 (1.1)	2 (2.3)	3 (1.9)	1 (0.6)	7 (1.4)
月経困難症	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0	2 (0.4)
子宮内膜肥大	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
月経障害	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
不規則月経	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
不正子宮出血	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
頻発月経	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-AGE-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Age - <40, >=40
A302 Part A & B Safety Population
Page 12 of 14

System Organ Class Preferred Term	Age Group: <40 Years ALKS 8700 (N=91) n (%)	Age Group: <40 Years DMF (N=87) n (%)	Age Group: >=40 Years ALKS 8700 (N=162) n (%)	Age Group: >=40 Years DMF (N=164) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.3)	2 (2.3)	7 (4.3)	8 (4.9)	20 (4.0)
咳嗽	0	0	2 (1.2)	3 (1.8)	5 (1.0)
鼻漏	0	1 (1.1)	0	2 (1.2)	3 (0.6)
鼻出血	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.4)
口腔咽頭痛	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0	2 (0.4)
副鼻腔うっ血	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.4)
喘息	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
発声障害	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)
呼吸困難	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
鼻閉	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
胸水	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
肺うっ血	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
咽喉刺激感	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	18 (19.8)	23 (26.4)	31 (19.1)	35 (21.3)	107 (21.2)
紅斑	7 (7.7)	9 (10.3)	13 (8.0)	12 (7.3)	41 (8.1)
そう痒症	5 (5.5)	5 (5.7)	13 (8.0)	13 (7.9)	36 (7.1)
全身紅斑	3 (3.3)	7 (8.0)	1 (0.6)	2 (1.2)	13 (2.6)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-AGE-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Age - <40, >=40
A302 Part A & B Safety Population
Page 13 of 14

System Organ Class Preferred Term	Age Group: <40 Years ALKS 8700 (N=91) n (%)	 DMF (N=87) n (%)	Age Group: >=40 Years ALKS 8700 (N=162) n (%)	 DMF (N=164) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
発疹	2 (2.2)	2 (2.3)	2 (1.2)	4 (2.4)	10 (2.0)
全身性そう痒症	1 (1.1)	3 (3.4)	1 (0.6)	3 (1.8)	8 (1.6)
蕁麻疹	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (0.6)	2 (1.2)	6 (1.2)
脱毛症	0	2 (2.3)	0	0	2 (0.4)
寝汗	1 (1.1)	0	0	1 (0.6)	2 (0.4)
ざ瘡	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
冷汗	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
薬疹	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
多汗症	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
網状皮斑	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
爪の障害	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
全身性皮疹	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
そう痒性皮疹	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
皮膚病変	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
毛細血管拡張症	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
接触蕁麻疹	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
血管障害	31 (34.1)	30 (34.5)	57 (35.2)	77 (47.0)	195 (38.7)
潮紅	31 (34.1)	29 (33.3)	52 (32.1)	73 (44.5)	185 (36.7)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-AGE-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Age - <40, >=40
A302 Part A & B Safety Population
Page 14 of 14

System Organ Class Preferred Term	Age Group: <40 Years ALKS 8700 (N=91) n (%)	Age Group: <40 Years DMF (N=87) n (%)	Age Group: >=40 Years ALKS 8700 (N=162) n (%)	Age Group: >=40 Years DMF (N=164) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
ほてり	0	0	4 (2.5)	2 (1.2)	6 (1.2)
高血圧	0	0	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.6)
紅痛症	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)
低血圧	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-AGE-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

表 34　　人種別の有害事象（SOC 及び PT 別）：A302 試験パート A 及び B、安全性解析対象集団

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Race
A302 Part A & B Safety Population
Page 1 of 14

System Organ Class Preferred Term	White ALKS 8700 (N=232) n (%)	White DMF (N=227) n (%)	All Other Races ALKS 8700 (N=21) n (%)	All Other Races DMF (N=24) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
Any TEAE	183 (78.9)	191 (84.1)	15 (71.4)	19 (79.2)	408 (81.0)
血液およびリンパ系障害	3 (1.3)	11 (4.8)	0	0	14 (2.8)
貧血	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	4 (0.8)
リンパ球減少症	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0	4 (0.8)
好酸球増加症	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.4)
リンパ節症	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.4)
白血球増加症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
白血球減少症	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
血小板減少症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
心臓障害	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	4 (0.8)
心房細動	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
心粗動	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
上室性期外収縮	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
頻脈	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.4)
耳鳴	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
回転性めまい	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-RACE-AB.SAS　　DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Race
A302 Part A & B Safety Population
Page 2 of 14

System Organ Class Preferred Term	White ALKS 8700 (N=232) n (%)	White DMF (N=227) n (%)	All Other Races ALKS 8700 (N=21) n (%)	All Other Races DMF (N=24) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
眼障害	3 (1.3)	2 (0.9)	0	1 (4.2)	6 (1.2)
眼痛	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	3 (0.6)
霧視	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (4.2)	3 (0.6)
胃腸障害	81 (34.9)	117 (51.5)	7 (33.3)	6 (25.0)	211 (41.9)
下痢	37 (15.9)	55 (24.2)	2 (9.5)	1 (4.2)	95 (18.8)
悪心	36 (15.5)	50 (22.0)	1 (4.8)	2 (8.3)	89 (17.7)
上腹部痛	16 (6.9)	38 (16.7)	1 (4.8)	1 (4.2)	56 (11.1)
腹痛	15 (6.5)	23 (10.1)	1 (4.8)	1 (4.2)	40 (7.9)
下腹部痛	15 (6.5)	17 (7.5)	0	0	32 (6.3)
嘔吐	9 (3.9)	21 (9.3)	0	1 (4.2)	31 (6.2)
消化不良	4 (1.7)	4 (1.8)	1 (4.8)	1 (4.2)	10 (2.0)
腹部膨満	4 (1.7)	4 (1.8)	0	1 (4.2)	9 (1.8)
腹部不快感	3 (1.3)	4 (1.8)	0	1 (4.2)	8 (1.6)
鼓腸	2 (0.9)	3 (1.3)	2 (9.5)	0	7 (1.4)
便秘	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (4.8)	0	5 (1.0)
口内乾燥	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	3 (0.6)
おくび	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	3 (0.6)
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	3 (0.6)
消化器痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.4)
齲歯	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-RACE-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Race
A302 Part A & B Safety Population
Page 3 of 14

System Organ Class Preferred Term	White		All Other Races		All Participants
	ALKS 8700 (N=232) n (%)	DMF (N=227) n (%)	ALKS 8700 (N=21) n (%)	DMF (N=24) n (%)	(N=504) n (%)
軟便	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
胃炎	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
痔核	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
口唇乾燥	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
食道痛	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
吐き戻し	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
流涎過多	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
歯痛	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (6.5)	30 (13.2)	1 (4.8)	0	46 (9.1)
疲労	5 (2.2)	13 (5.7)	1 (4.8)	0	19 (3.8)
熱感	3 (1.3)	6 (2.6)	1 (4.8)	0	10 (2.0)
発熱	3 (1.3)	3 (1.3)	1 (4.8)	0	7 (1.4)
無力症	2 (0.9)	3 (1.3)	0	0	5 (1.0)
疼痛	3 (1.3)	2 (0.9)	0	0	5 (1.0)
悪寒	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	4 (0.8)
末梢性浮腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.4)
胸部不快感	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
異常感	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
歩行障害	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-RACE-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Race
A302 Part A & B Safety Population
Page 4 of 14

System Organ Class Preferred Term	White ALKS 8700 (N=232) n (%)	White DMF (N=227) n (%)	All Other Races ALKS 8700 (N=21) n (%)	All Other Races DMF (N=24) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
末梢腫脹	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
異物感	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
口渇	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
胆嚢炎	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
免疫系障害	2 (0.9)	0	0	1 (4.2)	3 (0.6)
季節性アレルギー	2 (0.9)	0	0	1 (4.2)	3 (0.6)
感染症および寄生虫症	38 (16.4)	32 (14.1)	5 (23.8)	3 (12.5)	78 (15.5)
上咽頭炎	11 (4.7)	9 (4.0)	4 (19.0)	2 (8.3)	26 (5.2)
上気道感染	9 (3.9)	9 (4.0)	0	0	18 (3.6)
尿路感染	7 (3.0)	8 (3.5)	1 (4.8)	1 (4.2)	17 (3.4)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (4.8)	1 (4.2)	7 (1.4)
副鼻腔炎	4 (1.7)	0	0	0	4 (0.8)
気管支炎	0	3 (1.3)	0	0	3 (0.6)
無症候性細菌尿	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.4)
インフルエンザ	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.4)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.4)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-RACE-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Race
A302 Part A & B Safety Population
Page 5 of 14

System Organ Class Preferred Term	White ALKS 8700 (N=232) n (%)	White DMF (N=227) n (%)	All Other Races ALKS 8700 (N=21) n (%)	All Other Races DMF (N=24) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
咽頭炎	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.4)
細菌尿	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
結膜炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
真菌感染	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
胃腸炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
喉頭炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
肺炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
鼻炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
扁桃炎	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
歯感染	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
膣感染	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.3)	6 (2.6)	1 (4.8)	2 (8.3)	12 (2.4)
裂傷	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.4)
熱傷	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.4)
節足動物咬傷	0	0	0	1 (4.2)	1 (0.2)
背部損傷	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
挫傷	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
転倒	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
靭帯断裂	0	0	0	1 (4.2)	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-RACE-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Race
A302 Part A & B Safety Population
Page 6 of 14

System Organ Class Preferred Term	White ALKS 8700 (N=232) n (%)	White DMF (N=227) n (%)	All Other Races ALKS 8700 (N=21) n (%)	All Other Races DMF (N=24) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
靭帯捻挫	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
筋挫傷	0	0	0	1 (4.2)	1 (0.2)
過量投与	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
腱断裂	0	0	1 (4.8)	0	1 (0.2)
創傷	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
臨床検査	24 (10.3)	22 (9.7)	3 (14.3)	2 (8.3)	51 (10.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (5.6)	9 (4.0)	1 (4.8)	0	23 (4.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (3.4)	5 (2.2)	1 (4.8)	0	14 (2.8)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	6 (2.6)	2 (0.9)	0	0	8 (1.6)
尿中β２ミクログロブリン増加	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (4.8)	0	5 (1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (0.9)	0	1 (4.2)	3 (0.6)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.4)
体温上昇	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.4)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-RACE-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Race
A302 Part A & B Safety Population
Page 7 of 14

System Organ Class Preferred Term	White ALKS 8700 (N=232) n (%)	White DMF (N=227) n (%)	All Other Races ALKS 8700 (N=21) n (%)	All Other Races DMF (N=24) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
尿中アルブミン陽性	0	0	0	1 (4.2)	1 (0.2)
血中コレステロール増加	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
血中リン減少	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
血中カリウム減少	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
血中尿酸増加	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
肝酵素上昇	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
肝機能検査値上昇	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
好中球数減少	0	0	1 (4.8)	0	1 (0.2)
尿中亜硝酸塩陽性	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
尿検査異常	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
尿中ウロビリノーゲン	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
体重増加	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	8 (3.4)	4 (1.8)	1 (4.8)	0	13 (2.6)
食欲減退	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	3 (0.6)
脱水	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.4)
ビタミンD欠乏	1 (0.4)	0	1 (4.8)	0	2 (0.4)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-RACE-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Race
A302 Part A & B Safety Population
Page 8 of 14

System Organ Class Preferred Term	White ALKS 8700 (N=232) n (%)	White DMF (N=227) n (%)	All Other Races ALKS 8700 (N=21) n (%)	All Other Races DMF (N=24) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
痛風	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
高トリグリセリド血症	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
低カリウム血症	0	0	1 (4.8)	0	1 (0.2)
食欲亢進	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
多飲症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	11 (4.7)	18 (7.9)	3 (14.3)	2 (8.3)	34 (6.7)
背部痛	3 (1.3)	5 (2.2)	0	0	8 (1.6)
関節痛	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (9.5)	0	5 (1.0)
関節腫脹	2 (0.9)	2 (0.9)	0	1 (4.2)	5 (1.0)
筋力低下	0	4 (1.8)	1 (4.8)	0	5 (1.0)
四肢痛	2 (0.9)	3 (1.3)	0	0	5 (1.0)
脊椎痛	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	3 (0.6)
筋骨格痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.4)
頚部痛	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.4)
筋肉疲労	0	0	1 (4.8)	0	1 (0.2)
筋痙縮	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
筋骨格硬直	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
筋肉痛	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-RACE-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Race
A302 Part A & B Safety Population
Page 9 of 14

System Organ Class Preferred Term	White ALKS 8700 (N=232) n (%)	White DMF (N=227) n (%)	All Other Races ALKS 8700 (N=21) n (%)	All Other Races DMF (N=24) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
顎痛	0	0	0	1 (4.2)	1 (0.2)
神経系障害	32 (13.8)	30 (13.2)	5 (23.8)	4 (16.7)	71 (14.1)
頭痛	9 (3.9)	13 (5.7)	1 (4.8)	1 (4.2)	24 (4.8)
多発性硬化症再発	8 (3.4)	6 (2.6)	2 (9.5)	1 (4.2)	17 (3.4)
浮動性めまい	4 (1.7)	2 (0.9)	1 (4.8)	0	7 (1.4)
感覚鈍麻	3 (1.3)	4 (1.8)	0	0	7 (1.4)
錯感覚	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (9.5)	2 (8.3)	7 (1.4)
灼熱感	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	4 (0.8)
傾眠	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	3 (0.6)
振戦	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	3 (0.6)
異常感覚	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.4)
味覚異常	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.4)
筋痙直	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.4)
異痛症	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
失語症	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
平衡障害	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
注意力障害	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
構語障害	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
過眠症	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
感覚異常性大腿神経痛	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-RACE-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Race
A302 Part A & B Safety Population
Page 10 of 14

System Organ Class Preferred Term	White ALKS 8700 (N=232) n (%)	White DMF (N=227) n (%)	All Other Races ALKS 8700 (N=21) n (%)	All Other Races DMF (N=24) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
片頭痛	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
失神	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
精神障害	11 (4.7)	8 (3.5)	0	1 (4.2)	20 (4.0)
うつ病	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	3 (0.6)
不眠症	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	3 (0.6)
不安	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.4)
パニック発作	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.4)
異常な夢	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
感情不安定	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
無感情	0	0	0	1 (4.2)	1 (0.2)
感情的苦悩	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
幻嗅	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
大うつ病	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
神経過敏	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
神経症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
落ち着きのなさ	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
自殺企図	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-RACE-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Race
A302 Part A & B Safety Population
Page 11 of 14

System Organ Class Preferred Term	White ALKS 8700 (N=232) n (%)	White DMF (N=227) n (%)	All Other Races ALKS 8700 (N=21) n (%)	All Other Races DMF (N=24) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
腎および尿路障害	4 (1.7)	7 (3.1)	1 (4.8)	0	12 (2.4)
蛋白尿	2 (0.9)	3 (1.3)	0	0	5 (1.0)
血尿	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.4)
糖尿	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
緊張性膀胱	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
尿意切迫	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
頻尿	0	0	1 (4.8)	0	1 (0.2)
尿失禁	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
尿閉	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
尿臭異常	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	4 (1.7)	3 (1.3)	0	0	7 (1.4)
月経困難症	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.4)
子宮内膜肥大	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
月経障害	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
不規則月経	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
不正子宮出血	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
頻発月経	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-RACE-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Race
A302 Part A & B Safety Population
Page 12 of 14

System Organ Class Preferred Term	White ALKS 8700 (N=232) n (%)	White DMF (N=227) n (%)	All Other Races ALKS 8700 (N=21) n (%)	All Other Races DMF (N=24) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (3.4)	8 (3.5)	2 (9.5)	2 (8.3)	20 (4.0)
咳嗽	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (4.8)	2 (8.3)	5 (1.0)
鼻漏	0	3 (1.3)	0	0	3 (0.6)
鼻出血	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.4)
口腔咽頭痛	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.4)
副鼻腔うっ血	0	1 (0.4)	1 (4.8)	0	2 (0.4)
喘息	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
発声障害	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
呼吸困難	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
鼻閉	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
胸水	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
肺うっ血	0	0	1 (4.8)	0	1 (0.2)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
咽喉刺激感	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	47 (20.3)	54 (23.8)	2 (9.5)	4 (16.7)	107 (21.2)
紅斑	20 (8.6)	21 (9.3)	0	0	41 (8.1)
そう痒症	16 (6.9)	16 (7.0)	2 (9.5)	2 (8.3)	36 (7.1)
全身紅斑	4 (1.7)	9 (4.0)	0	0	13 (2.6)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-RACE-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Race
A302 Part A & B Safety Population
Page 13 of 14

System Organ Class Preferred Term	White ALKS 8700 (N=232) n (%)	White DMF (N=227) n (%)	All Other Races ALKS 8700 (N=21) n (%)	All Other Races DMF (N=24) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
発疹	4 (1.7)	4 (1.8)	0	2 (8.3)	10 (2.0)
全身性そう痒症	2 (0.9)	6 (2.6)	0	0	8 (1.6)
蕁麻疹	2 (0.9)	3 (1.3)	0	1 (4.2)	6 (1.2)
脱毛症	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.4)
寝汗	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.4)
ざ瘡	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
冷汗	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
薬疹	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
多汗症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
網状皮斑	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
爪の障害	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
紅斑性皮疹	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
全身性皮疹	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
そう痒性皮疹	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
皮膚病変	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
毛細血管拡張症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
接触蕁麻疹	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
血管障害	83 (35.8)	101 (44.5)	5 (23.8)	6 (25.0)	195 (38.7)
潮紅	79 (34.1)	97 (42.7)	4 (19.0)	5 (20.8)	185 (36.7)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-RACE-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Race
A302 Part A & B Safety Population
Page 14 of 14

System Organ Class Preferred Term	White		All Other Races		All Participants
	ALKS 8700 (N=232) n (%)	DMF (N=227) n (%)	ALKS 8700 (N=21) n (%)	DMF (N=24) n (%)	(N=504) n (%)
ほてり	4 (1.7)	2 (0.9)	0	0	6 (1.2)
高血圧	0	1 (0.4)	1 (4.8)	1 (4.2)	3 (0.6)
紅痛症	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
低血圧	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-RACE-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

表 35　　地域別の有害事象（SOC 及び PT 別）：A302 試験パート A 及び B、安全性解析対象集団

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Region
A302 Part A & B Safety Population
Page 1 of 14

System Organ Class Preferred Term	US ALKS 8700 (N=135) n (%)	US DMF (N=143) n (%)	Non-US ALKS 8700 (N=118) n (%)	Non-US DMF (N=108) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
Any TEAE	107 (79.3)	122 (85.3)	91 (77.1)	88 (81.5)	408 (81.0)
血液およびリンパ系障害	0	3 (2.1)	3 (2.5)	8 (7.4)	14 (2.8)
貧血	0	0	2 (1.7)	2 (1.9)	4 (0.8)
リンパ球減少症	0	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.9)	4 (0.8)
好酸球増加症	0	0	0	2 (1.9)	2 (0.4)
リンパ節症	0	2 (1.4)	0	0	2 (0.4)
白血球増加症	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
白血球減少症	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
血小板減少症	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
心臓障害	2 (1.5)	1 (0.7)	0	1 (0.9)	4 (0.8)
心房細動	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
心粗動	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
上室性期外収縮	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
頻脈	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	2 (0.4)
耳鳴	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
回転性めまい	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-REGION-AB.SAS　　DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Region
A302 Part A & B Safety Population
Page 2 of 14

System Organ Class Preferred Term	US ALKS 8700 (N=135) n (%)	US DMF (N=143) n (%)	Non-US ALKS 8700 (N=118) n (%)	Non-US DMF (N=108) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
眼障害	3 (2.2)	2 (1.4)	0	1 (0.9)	6 (1.2)
眼痛	2 (1.5)	0	0	1 (0.9)	3 (0.6)
霧視	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	3 (0.6)
胃腸障害	45 (33.3)	69 (48.3)	43 (36.4)	54 (50.0)	211 (41.9)
下痢	25 (18.5)	38 (26.6)	14 (11.9)	18 (16.7)	95 (18.8)
悪心	18 (13.3)	34 (23.8)	19 (16.1)	18 (16.7)	89 (17.7)
上腹部痛	6 (4.4)	15 (10.5)	11 (9.3)	24 (22.2)	56 (11.1)
腹痛	7 (5.2)	11 (7.7)	9 (7.6)	13 (12.0)	40 (7.9)
下腹部痛	3 (2.2)	2 (1.4)	12 (10.2)	15 (13.9)	32 (6.3)
嘔吐	6 (4.4)	13 (9.1)	3 (2.5)	9 (8.3)	31 (6.2)
消化不良	3 (2.2)	4 (2.8)	2 (1.7)	1 (0.9)	10 (2.0)
腹部膨満	2 (1.5)	4 (2.8)	2 (1.7)	1 (0.9)	9 (1.8)
腹部不快感	1 (0.7)	5 (3.5)	2 (1.7)	0	8 (1.6)
鼓腸	3 (2.2)	2 (1.4)	1 (0.8)	1 (0.9)	7 (1.4)
便秘	3 (2.2)	2 (1.4)	0	0	5 (1.0)
口内乾燥	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	3 (0.6)
おくび	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.9)	3 (0.6)
胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	3 (0.6)
消化器痛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)
齲歯	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-REGION-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Region
A302 Part A & B Safety Population
Page 3 of 14

System Organ Class Preferred Term	US ALKS 8700 (N=135) n (%)	US DMF (N=143) n (%)	Non-US ALKS 8700 (N=118) n (%)	Non-US DMF (N=108) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
軟便	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
胃炎	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
痔核	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
口唇乾燥	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
食道痛	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
吐き戻し	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
流涎過多	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
歯痛	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (8.1)	20 (14.0)	5 (4.2)	10 (9.3)	46 (9.1)
疲労	5 (3.7)	12 (8.4)	1 (0.8)	1 (0.9)	19 (3.8)
熱感	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.5)	5 (4.6)	10 (2.0)
発熱	3 (2.2)	2 (1.4)	1 (0.8)	1 (0.9)	7 (1.4)
無力症	2 (1.5)	1 (0.7)	0	2 (1.9)	5 (1.0)
疼痛	3 (2.2)	2 (1.4)	0	0	5 (1.0)
悪寒	0	2 (1.4)	2 (1.7)	0	4 (0.8)
末梢性浮腫	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)
胸部不快感	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
異常感	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
歩行障害	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-REGION-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Region
A302 Part A & B Safety Population
Page 4 of 14

System Organ Class Preferred Term	US ALKS 8700 (N=135) n (%)	US DMF (N=143) n (%)	Non-US ALKS 8700 (N=118) n (%)	Non-US DMF (N=108) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
末梢腫脹	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
異物感	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
口渇	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
胆嚢炎	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
免疫系障害	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	3 (0.6)
季節性アレルギー	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	3 (0.6)
感染症および寄生虫症	29 (21.5)	17 (11.9)	14 (11.9)	18 (16.7)	78 (15.5)
上咽頭炎	10 (7.4)	5 (3.5)	5 (4.2)	6 (5.6)	26 (5.2)
上気道感染	6 (4.4)	2 (1.4)	3 (2.5)	7 (6.5)	18 (3.6)
尿路感染	7 (5.2)	6 (4.2)	1 (0.8)	3 (2.8)	17 (3.4)
ウイルス性胃腸炎	2 (1.5)	4 (2.8)	1 (0.8)	0	7 (1.4)
副鼻腔炎	4 (3.0)	0	0	0	4 (0.8)
気管支炎	0	2 (1.4)	0	1 (0.9)	3 (0.6)
無症候性細菌尿	0	1 (0.7)	0	1 (0.9)	2 (0.4)
インフルエンザ	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)
口腔ヘルペス	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	2 (0.4)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-REGION-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Region
A302 Part A & B Safety Population
Page 5 of 14

System Organ Class Preferred Term	US ALKS 8700 (N=135) n (%)	US DMF (N=143) n (%)	Non-US ALKS 8700 (N=118) n (%)	Non-US DMF (N=108) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
咽頭炎	2 (1.5)	0	0	0	2 (0.4)
細菌尿	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
結膜炎	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
真菌感染	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
胃腸炎	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
喉頭炎	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
肺炎	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
鼻炎	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
扁桃炎	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
歯感染	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
膣感染	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	3 (2.2)	7 (4.9)	1 (0.8)	1 (0.9)	12 (2.4)
裂傷	0	2 (1.4)	0	0	2 (0.4)
熱傷	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)
節足動物咬傷	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
背部損傷	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
挫傷	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
転倒	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
靭帯断裂	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-REGION-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Region
A302 Part A & B Safety Population
Page 6 of 14

System Organ Class Preferred Term	US ALKS 8700 (N=135) n (%)	US DMF (N=143) n (%)	Non-US ALKS 8700 (N=118) n (%)	Non-US DMF (N=108) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
靭帯捻挫	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
筋挫傷	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
過量投与	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
腱断裂	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
創傷	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
臨床検査	8 (5.9)	9 (6.3)	19 (16.1)	15 (13.9)	51 (10.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (3.0)	1 (0.7)	10 (8.5)	8 (7.4)	23 (4.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.5)	1 (0.7)	7 (5.9)	4 (3.7)	14 (2.8)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1 (0.7)	0	5 (4.2)	2 (1.9)	8 (1.6)
尿中β２ミクログロブリン増加	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.9)	5 (1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (1.4)	0	1 (0.9)	3 (0.6)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	2 (0.4)
体温上昇	0	0	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.4)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-REGION-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Region
A302 Part A & B Safety Population
Page 7 of 14

System Organ Class Preferred Term	US ALKS 8700 (N=135) n (%)	US DMF (N=143) n (%)	Non-US ALKS 8700 (N=118) n (%)	Non-US DMF (N=108) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
尿中アルブミン陽性	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
血中コレステロール増加	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
血中リン減少	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
血中カリウム減少	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
血中尿酸増加	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
肝機能検査値上昇	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
好中球数減少	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
尿中亜硝酸塩陽性	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
尿検査異常	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
尿中ウロビリノーゲン	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
体重増加	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	3 (2.2)	4 (2.8)	6 (5.1)	0	13 (2.6)
食欲減退	0	2 (1.4)	1 (0.8)	0	3 (0.6)
脱水	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)
ビタミンD欠乏	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	2 (0.4)
コントロール不良の糖尿病	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-REGION-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Region
A302 Part A & B Safety Population
Page 8 of 14

System Organ Class Preferred Term	US ALKS 8700 (N=135) n (%)	US DMF (N=143) n (%)	Non-US ALKS 8700 (N=118) n (%)	Non-US DMF (N=108) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
痛風	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
高トリグリセリド血症	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
低カリウム血症	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
食欲亢進	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
多飲症	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	11 (8.1)	14 (9.8)	3 (2.5)	6 (5.6)	34 (6.7)
背部痛	1 (0.7)	4 (2.8)	2 (1.7)	1 (0.9)	8 (1.6)
関節痛	4 (3.0)	1 (0.7)	0	0	5 (1.0)
関節腫脹	2 (1.5)	3 (2.1)	0	0	5 (1.0)
筋力低下	1 (0.7)	3 (2.1)	0	1 (0.9)	5 (1.0)
四肢痛	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.8)	1 (0.9)	5 (1.0)
脊椎痛	1 (0.7)	0	0	2 (1.9)	3 (0.6)
筋骨格痛	0	0	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.4)
頚部痛	0	2 (1.4)	0	0	2 (0.4)
筋肉疲労	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
筋痙縮	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
筋骨格硬直	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
筋肉痛	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-REGION-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Region
A302 Part A & B Safety Population
Page 9 of 14

System Organ Class Preferred Term	US ALKS 8700 (N=135) n (%)	US DMF (N=143) n (%)	Non-US ALKS 8700 (N=118) n (%)	Non-US DMF (N=108) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
顎痛	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
神経系障害	28 (20.7)	23 (16.1)	9 (7.6)	11 (10.2)	71 (14.1)
頭痛	7 (5.2)	9 (6.3)	3 (2.5)	5 (4.6)	24 (4.8)
多発性硬化症再発	6 (4.4)	3 (2.1)	4 (3.4)	4 (3.7)	17 (3.4)
浮動性めまい	4 (3.0)	2 (1.4)	1 (0.8)	0	7 (1.4)
感覚鈍麻	3 (2.2)	4 (2.8)	0	0	7 (1.4)
錯感覚	3 (2.2)	4 (2.8)	0	0	7 (1.4)
灼熱感	2 (1.5)	1 (0.7)	0	1 (0.9)	4 (0.8)
傾眠	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	3 (0.6)
振戦	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	3 (0.6)
異常感覚	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)
味覚異常	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)
筋痙直	2 (1.5)	0	0	0	2 (0.4)
異痛症	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
失語症	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
平衡障害	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
注意力障害	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
構語障害	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
過眠症	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
感覚異常性大腿神経痛	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-REGION-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Region
A302 Part A & B Safety Population
Page 10 of 14

System Organ Class Preferred Term	US ALKS 8700 (N=135) n (%)	US DMF (N=143) n (%)	Non-US ALKS 8700 (N=118) n (%)	Non-US DMF (N=108) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
片頭痛	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
失神	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
精神障害	8 (5.9)	6 (4.2)	3 (2.5)	3 (2.8)	20 (4.0)
うつ病	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	3 (0.6)
不眠症	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	3 (0.6)
不安	1 (0.7)	0	0	1 (0.9)	2 (0.4)
パニック発作	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)
異常な夢	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
感情不安定	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
無感情	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
感情的苦悩	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
幻嗅	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
大うつ病	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
神経過敏	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
神経症	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
落ち着きのなさ	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
自殺企図	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-REGION-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Region
A302 Part A & B Safety Population
Page 11 of 14

System Organ Class Preferred Term	US ALKS 8700 (N=135) n (%)	US DMF (N=143) n (%)	Non-US ALKS 8700 (N=118) n (%)	Non-US DMF (N=108) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
腎および尿路障害	2 (1.5)	2 (1.4)	3 (2.5)	5 (4.6)	12 (2.4)
蛋白尿	0	0	2 (1.7)	3 (2.8)	5 (1.0)
血尿	0	0	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.4)
糖尿	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
緊張性膀胱	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
尿意切迫	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
頻尿	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
尿失禁	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
尿閉	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
尿臭異常	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	1 (0.7)	3 (2.1)	3 (2.5)	0	7 (1.4)
月経困難症	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	2 (0.4)
子宮内膜肥大	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
月経障害	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
不規則月経	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
不正子宮出血	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
頻発月経	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-REGION-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Region
A302 Part A & B Safety Population
Page 12 of 14

System Organ Class Preferred Term	US ALKS 8700 (N=135) n (%)	US DMF (N=143) n (%)	Non-US ALKS 8700 (N=118) n (%)	Non-US DMF (N=108) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (6.7)	7 (4.9)	1 (0.8)	3 (2.8)	20 (4.0)
咳嗽	2 (1.5)	3 (2.1)	0	0	5 (1.0)
鼻漏	0	1 (0.7)	0	2 (1.9)	3 (0.6)
鼻出血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)
口腔咽頭痛	2 (1.5)	0	0	0	2 (0.4)
副鼻腔うっ血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)
喘息	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
発声障害	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
呼吸困難	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
鼻閉	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
胸水	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
肺うっ血	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
咽喉刺激感	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	24 (17.8)	29 (20.3)	25 (21.2)	29 (26.9)	107 (21.2)
紅斑	1 (0.7)	2 (1.4)	19 (16.1)	19 (17.6)	41 (8.1)
そう痒症	15 (11.1)	15 (10.5)	3 (2.5)	3 (2.8)	36 (7.1)
全身紅斑	0	0	4 (3.4)	9 (8.3)	13 (2.6)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-REGION-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Region
A302 Part A & B Safety Population
Page 13 of 14

System Organ Class Preferred Term	US ALKS 8700 (N=135) n (%)	US DMF (N=143) n (%)	Non-US ALKS 8700 (N=118) n (%)	Non-US DMF (N=108) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
発疹	3 (2.2)	4 (2.8)	1 (0.8)	2 (1.9)	10 (2.0)
全身性そう痒症	2 (1.5)	3 (2.1)	0	3 (2.8)	8 (1.6)
蕁麻疹	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.8)	1 (0.9)	6 (1.2)
脱毛症	0	1 (0.7)	0	1 (0.9)	2 (0.4)
寝汗	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)
ざ瘡	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
冷汗	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
薬疹	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
多汗症	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
網状皮斑	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
爪の障害	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
紅斑性皮疹	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
全身性皮疹	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
そう痒性皮疹	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
皮膚病変	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
毛細血管拡張症	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
接触蕁麻疹	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
血管障害	57 (42.2)	67 (46.9)	31 (26.3)	40 (37.0)	195 (38.7)
潮紅	54 (40.0)	66 (46.2)	29 (24.6)	36 (33.3)	185 (36.7)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-REGION-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Region
A302 Part A & B Safety Population
Page 14 of 14

System Organ Class Preferred Term	US ALKS 8700 (N=135) n (%)	US DMF (N=143) n (%)	Non-US ALKS 8700 (N=118) n (%)	Non-US DMF (N=108) n (%)	All Participants (N=504) n (%)
ほてり	2 (1.5)	0	2 (1.7)	2 (1.9)	6 (1.2)
高血圧	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.9)	3 (0.6)
紅痛症	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
低血圧	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
n = number of participants with adverse events in a group. If a participant experiences more than one adverse event in a category, the participant is counted only once in that category.

SOURCE: BIIB098/ALK8700-A302/CSR/T-AE-SOCPT-REGION-AB.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

表 36　　被験者の内訳：ISS 第 III 相被験者集団（A301 試験及び A302 試験）

Summary of Disposition - ISS Phase 3 Population
Page 1 of 2

Category	De Novo[1]	Rollover from A302[1]		Non-Rollover from A302[1]	
		ALKS 8700[2]	DMF[3]	ALKS 8700[4]	DMF[5]
ISS Phase 3 population#, N	593	239	225	14	26
Participants who Completed Planned A302 Treatment Period*	NA	239 (100.0)	225 (100.0)	6 (42.9)	8 (30.8)
Participants who Completed Study A302, n (%)	NA	239 (100.0)	225 (100.0)	6 (42.9)	8 (30.8)
Participants who Discontinued Study A302, n (%)	NA	0	0	8 (57.1)	18 (69.2)
Reason for Discontinuation, n (%)	NA	0	0	8 (57.1)	18 (69.2)
Adverse Event	NA	0	0	4 (28.6)	15 (57.7)
Withdrawal by Participant	NA	0	0	2 (14.3)	2 (7.7)
Protocol Deviation	NA	0	0	1 (7.1)	1 (3.8)
Lost to Follow-up	NA	0	0	1 (7.1)	0

[1] De Novo: Participants enroled into A301 without participation in any prior eligible study of ALKS 8700. Rollover from A302: Participants enroled into A302 and rolled over to A301. Non-Rollover from A302: Participants enroled into A302 but did not rollover to A301.
[2] Participants enroled into the ALKS 8700 arm in A302 and rolled-over to A301.
[3] Participants enroled into the DMF arm in A302 and rolled-over to A301.
[4] Participants enroled into the ALKS 8700 arm in A302 and did not roll over to A301.
[5] Participants enroled into the DMF arm in A302 and did not roll over to A301.
#: All participants exposed to any study treatment in A301 and/or A302 (safety populations). Cutoff date for data reporting is Feb 7, 2020.
*: Planned Treatment period is 5 weeks after 1st post randomization study dose for A302 and 96 weeks after 1st study dose for Study A301.
Percentages are based on the participants in the ISS Phase 3 population.

SOURCE: BIIB098/ISS/ISS20[redacted]/T-DISP-ISSPH3.SAS　　DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Disposition - ISS Phase 3 Population
Page 2 of 2

Category	De Novo[1]	Rollover from A302[1]		Non-Rollover from A302[1]	
		ALKS 8700[2]	DMF[3]	ALKS 8700[4]	DMF[5]
Participants Who Completed Planned A301 Treatment Period*	476 (80.3)	62 (25.9)	65 (28.9)	NA	NA
Participants who Completed Study A301, n (%)	468 (78.9)	54 (22.6)	54 (24.0)	NA	NA
Ongoing A301 Participants, n (%)	0	134 (56.1)	132 (58.7)	NA	NA
Participants who Discontinued Study A301, n (%)	125 (21.1)	51 (21.3)	39 (17.3)	NA	NA
Reason for Discontinuation, n (%)	125 (21.1)	51 (21.3)	39 (17.3)	NA	NA
Adverse Event	50 (8.4)	17 (7.1)	12 (5.3)	NA	NA
Withdrawal by Participant	37 (6.2)	21 (8.8)	12 (5.3)	NA	NA
Lost to Follow-up	21 (3.5)	4 (1.7)	5 (2.2)	NA	NA
Physician Decision	7 (1.2)	3 (1.3)	3 (1.3)	NA	NA
Pregnancy	5 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.3)	NA	NA
Lack of Efficacy	1 (0.2)	3 (1.3)	1 (0.4)	NA	NA
Other	4 (0.7)	0	1 (0.4)	NA	NA
Non-Compliance with Study Drug	0	2 (0.8)	2 (0.9)	NA	NA

[1] De Novo: Participants enroled into A301 without participation in any prior eligible study of ALKS 8700. Rollover from A302: Participants enroled into A302 and rolled over to A301. Non-Rollover from A302: Participants enroled into A302 but did not rollover to A301.
[2] Participants enroled into the ALKS 8700 arm in A302 and rolled-over to A301.
[3] Participants enroled into the DMF arm in A302 and rolled-over to A301.
[4] Participants enroled into the ALKS 8700 arm in A302 and did not roll over to A301.
[5] Participants enroled into the DMF arm in A302 and did not roll over to A301.
#: All participants exposed to any study treatment in A301 and/or A302 (safety populations). Cutoff date for data reporting is Feb 7, 2020.
*: Planned Treatment period is 5 weeks after 1st post randomization study dose for A302 and 96 weeks after 1st study dose for Study A301.
Percentages are based on the participants in the ISS Phase 3 population.

SOURCE: BIIB098/ISS/ISS20[redacted]/T-DISP-ISSPH3.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

表 37　　人口統計学的特性及びベースライン特性：ISS 第 III 相（A301 試験及び A302 試験）被験者集団

Summary of Demographics and Baseline Characteristics - ISS Phase 3 Population
Page 1 of 8

Variable Statistics	De Novo (N=593)	Rollover from A302 ALKS 8700 (N=239)	Rollover from A302 DMF (N=225)	Non-Rollover from A302 ALKS 8700 (N=14)	Non-Rollover from A302 DMF (N=26)	All Participants (N=1097)
Age (years)						
n	593	239	225	14	26	1097
Mean (SD)	41.5 (10.96)	43.8 (10.98)	43.5 (9.81)	41.9 (10.87)	45.5 (10.69)	42.5 (10.78)
Median	41.0	44.0	44.0	41.0	46.0	43.0
Q1, Q3	33.0, 50.0	35.0, 53.0	36.0, 50.0	33.0, 50.0	38.0, 54.0	34.0, 51.0
Min, Max	18, 65	18, 65	20, 64	22, 60	23, 63	18, 65
Age Category, n (%)						
18-19	3 (0.5)	3 (1.3)	0	0	0	6 (0.5)
20-29	92 (15.5)	20 (8.4)	18 (8.0)	2 (14.3)	1 (3.8)	133 (12.1)
30-39	169 (28.5)	63 (26.4)	61 (27.1)	3 (21.4)	7 (26.9)	303 (27.6)
40-49	176 (29.7)	71 (29.7)	80 (35.6)	5 (35.7)	8 (30.8)	340 (31.0)
50-55	81 (13.7)	45 (18.8)	38 (16.9)	3 (21.4)	4 (15.4)	171 (15.6)
>55	72 (12.1)	37 (15.5)	28 (12.4)	1 (7.1)	6 (23.1)	144 (13.1)
Age Category, n (%)						
>=40	329 (55.5)	153 (64.0)	146 (64.9)	9 (64.3)	18 (69.2)	655 (59.7)
<40	264 (44.5)	86 (36.0)	79 (35.1)	5 (35.7)	8 (30.8)	442 (40.3)

ISS Phase 3 Population: All Participants exposed to any study treatment in A301 and/or A302 (safety populations). Cutoff date for data reporting is Feb 7, 2020. Baseline is defined as the last non-missing value on or before the first dose of any study drug in A301 and A302.
[1] Participants who report multiple races including White will be included in the White subgroup. Participants who do report multiple races not including White will be included in the Multiple Races category.

SOURCE: BIIB098/ISS/ISS20[redacted]/T-DEMO-ISSPH3.SAS　　DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Demographics and Baseline Characteristics - ISS Phase 3 Population
Page 2 of 8

Variable Statistics	De Novo (N=593)	Rollover from A302 ALKS 8700 (N=239)	Rollover from A302 DMF (N=225)	Non-Rollover from A302 ALKS 8700 (N=14)	Non-Rollover from A302 DMF (N=26)	All Participants (N=1097)
Gender, n (%)						
Female	427 (72.0)	165 (69.0)	170 (75.6)	12 (85.7)	20 (76.9)	794 (72.4)
Male	166 (28.0)	74 (31.0)	55 (24.4)	2 (14.3)	6 (23.1)	303 (27.6)
Race, n (%)						
White	547 (92.2)	220 (92.1)	205 (91.1)	13 (92.9)	22 (84.6)	1007 (91.8)
Black or African American	37 (6.2)	19 (7.9)	16 (7.1)	1 (7.1)	4 (15.4)	77 (7.0)
Other	5 (0.8)	0	2 (0.9)	0	0	7 (0.6)
Asian	4 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	5 (0.5)
Unknown	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
Multiple Races[1]	0	0	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)						
Not Hispanic or Latino	568 (95.8)	234 (97.9)	215 (95.6)	14 (100.0)	26 (100.0)	1057 (96.4)
Hispanic or Latino	25 (4.2)	5 (2.1)	10 (4.4)	0	0	40 (3.6)

ISS Phase 3 Population: All Participants exposed to any study treatment in A301 and/or A302 (safety populations). Cutoff date for data reporting is Feb 7, 2020. Baseline is defined as the last non-missing value on or before the first dose of any study drug in A301 and A302.
[1] Participants who report multiple races including White will be included in the White subgroup. Participants who do report multiple races not including White will be included in the Multiple Races category.

SOURCE: BIIB098/ISS/ISS20[redacted]/T-DEMO-ISSPH3.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Demographics and Baseline Characteristics - ISS Phase 3 Population
Page 3 of 8

Variable Statistics	De Novo (N=593)	Rollover from A302 ALKS 8700 (N=239)	Rollover from A302 DMF (N=225)	Non-Rollover from A302 ALKS 8700 (N=14)	Non-Rollover from A302 DMF (N=26)	All Participants (N=1097)
Region, n (%)						
Non-US	385 (64.9)	115 (48.1)	104 (46.2)	3 (21.4)	4 (15.4)	611 (55.7)
US	208 (35.1)	124 (51.9)	121 (53.8)	11 (78.6)	22 (84.6)	486 (44.3)
Weight (kg)						
n	593	239	225	14	26	1097
Mean (SD)	74.0 (17.5)	77.8 (18.9)	78.2 (19.7)	81.9 (15.4)	78.8 (19.1)	75.9 (18.4)
Median	71.3	75.2	76.0	79.3	74.2	73.3
Q1, Q3	60.0, 85.0	62.4, 89.7	62.0, 90.4	73.0, 95.0	65.3, 92.9	61.6, 87.3
Min, Max	37.2, 135.2	43.0, 153.1	47.0, 147.9	50.0, 110.0	48.3, 116.1	37.2, 153.1
Body Mass Index (kg/m^2)						
n	593	239	225	14	26	1097
Mean (SD)	26.2 (6.1)	27.0 (5.9)	27.6 (6.2)	29.2 (6.4)	27.2 (6.0)	26.7 (6.1)
Median	24.7	26.0	26.7	27.3	25.8	25.5
Q1, Q3	21.8, 29.3	22.5, 30.3	22.8, 32.0	25.2, 35.1	22.6, 32.1	22.1, 30.1
Min, Max	14.2, 48.9	17.7, 47.1	17.1, 54.3	20.0, 39.6	18.0, 41.3	14.2, 54.3

ISS Phase 3 Population: All Participants exposed to any study treatment in A301 and/or A302 (safety populations). Cutoff date for data reporting is Feb 7, 2020. Baseline is defined as the last non-missing value on or before the first dose of any study drug in A301 and A302.
[1] Participants who report multiple races including White will be included in the White subgroup. Participants who do report multiple races not including White will be included in the Multiple Races category.

SOURCE: BIIB098/ISS/ISS20[redacted]/T-DEMO-ISSPH3.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Demographics and Baseline Characteristics - ISS Phase 3 Population
Page 4 of 8

Variable Statistics	De Novo (N=593)	Rollover from A302 ALKS 8700 (N=239)	Rollover from A302 DMF (N=225)	Non-Rollover from A302 ALKS 8700 (N=14)	Non-Rollover from A302 DMF (N=26)	All Participants (N=1097)
Time since MS onset (yr)						
n	593	239	225	14	26	1097
Mean (SD)	9.8 (8.03)	9.6 (8.93)	9.9 (8.49)	9.0 (9.90)	11.2 (9.21)	9.8 (8.37)
Median	8.0	8.0	9.0	5.0	10.0	8.0
Q1, Q3	3.0, 14.0	2.0, 15.0	2.0, 16.0	0.0, 21.0	4.0, 15.0	3.0, 15.0
Min, Max	0, 41	0, 44	0, 35	0, 25	0, 40	0, 44
Time since MS diagnosis (yr)						
n	592	239	225	14	26	1096
Mean (SD)	7.6 (7.09)	7.4 (7.75)	7.8 (7.53)	7.6 (9.02)	8.9 (5.76)	7.6 (7.32)
Median	6.0	6.0	6.0	3.0	8.5	6.0
Q1, Q3	2.0, 11.0	1.0, 11.0	1.0, 13.0	0.0, 16.0	4.0, 12.0	1.0, 12.0
Min, Max	0, 37	0, 44	0, 31	0, 22	0, 20	0, 44
Prior Disease Modifying Therapy						
n	593	239	225	14	26	1097
Mean (SD)	1.2 (1.24)	1.3 (1.24)	1.3 (1.26)	1.1 (0.83)	1.6 (1.03)	1.2 (1.23)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Q1, Q3	0.0, 2.0	0.0, 2.0	0.0, 2.0	0.0, 2.0	1.0, 2.0	0.0, 2.0
Min, Max	0, 8	0, 6	0, 5	0, 2	0, 4	0, 8

ISS Phase 3 Population: All Participants exposed to any study treatment in A301 and/or A302 (safety populations). Cutoff date for data reporting is Feb 7, 2020. Baseline is defined as the last non-missing value on or before the first dose of any study drug in A301 and A302.
[1] Participants who report multiple races including White will be included in the White subgroup. Participants who do report multiple races not including White will be included in the Multiple Races category.

SOURCE: BIIB098/ISS/ISS20[redacted]/T-DEMO-ISSPH3.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Demographics and Baseline Characteristics - ISS Phase 3 Population
Page 5 of 8

Variable Statistics	De Novo (N=593)	Rollover from A302: ALKS 8700 (N=239)	Rollover from A302: DMF (N=225)	Non-Rollover from A302: ALKS 8700 (N=14)	Non-Rollover from A302: DMF (N=26)	All Participants (N=1097)
Prior Disease Modifying Therapy, n (%)						
0	214 (36.1)	80 (33.5)	82 (36.4)	4 (28.6)	3 (11.5)	383 (34.9)
1	177 (29.8)	68 (28.5)	61 (27.1)	5 (35.7)	11 (42.3)	322 (29.4)
2	123 (20.7)	55 (23.0)	36 (16.0)	5 (35.7)	7 (26.9)	226 (20.6)
>=3	79 (13.3)	36 (15.1)	46 (20.4)	0	5 (19.2)	166 (15.1)
Relapses in previous 12 months						
n	593	239	225	14	26	1097
Mean (SD)	0.8 (0.79)	0.6 (0.72)	0.6 (0.73)	0.5 (0.76)	0.5 (0.65)	0.7 (0.77)
Median	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	1.0
Q1, Q3	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0
Min, Max	0, 5	0, 3	0, 5	0, 2	0, 2	0, 5
EDSS Score						
n	593	239	225	14	26	1097
Mean (SD)	2.71 (1.451)	2.69 (1.390)	2.72 (1.393)	2.89 (1.734)	2.69 (1.281)	2.71 (1.423)
Median	2.50	2.50	2.50	3.00	2.50	2.50
Q1, Q3	1.50, 3.50	2.00, 3.50	2.00, 3.50	1.50, 3.50	2.00, 3.00	1.50, 3.50
Min, Max	0.0, 6.0	0.0, 6.0	0.0, 6.0	0.0, 6.0	1.0, 6.0	0.0, 6.0

ISS Phase 3 Population: All Participants exposed to any study treatment in A301 and/or A302 (safety populations). Cutoff date for data reporting is Feb 7, 2020. Baseline is defined as the last non-missing value on or before the first dose of any study drug in A301 and A302.
[1] Participants who report multiple races including White will be included in the White subgroup. Participants who do report multiple races not including White will be included in the Multiple Races category.

SOURCE: BIIB098/ISS/ISS20[redacted]/T-DEMO-ISSPH3.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Demographics and Baseline Characteristics - ISS Phase 3 Population
Page 6 of 8

Variable Statistics	De Novo (N=593)	Rollover from A302: ALKS 8700 (N=239)	Rollover from A302: DMF (N=225)	Non-Rollover from A302: ALKS 8700 (N=14)	Non-Rollover from A302: DMF (N=26)	All Participants (N=1097)
EDSS score, n (%)						
0	29 (4.9)	6 (2.5)	8 (3.6)	1 (7.1)	0	44 (4.0)
1.0 or 1.5	141 (23.8)	53 (22.2)	46 (20.4)	3 (21.4)	5 (19.2)	248 (22.6)
2.0 or 2.5	148 (25.0)	77 (32.2)	69 (30.7)	2 (14.3)	11 (42.3)	307 (28.0)
3.0 or 3.5	148 (25.0)	55 (23.0)	57 (25.3)	5 (35.7)	6 (23.1)	271 (24.7)
4.0 or 4.5	68 (11.5)	25 (10.5)	23 (10.2)	1 (7.1)	1 (3.8)	118 (10.8)
5.0 or 5.5	26 (4.4)	10 (4.2)	9 (4.0)	0	2 (7.7)	47 (4.3)
6.0	33 (5.6)	13 (5.4)	13 (5.8)	2 (14.3)	1 (3.8)	62 (5.7)
>6.0	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0
Number of GdE lesions						
n	593	237	225	14	26	1095
Mean (SD)	1.3 (4.19)	0.9 (2.14)	1.2 (2.89)	1.6 (3.32)	0.5 (0.86)	1.2 (3.52)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0
Min, Max	0, 61	0, 17	0, 18	0, 10	0, 3	0, 61

ISS Phase 3 Population: All Participants exposed to any study treatment in A301 and/or A302 (safety populations). Cutoff date for data reporting is Feb 7, 2020. Baseline is defined as the last non-missing value on or before the first dose of any study drug in A301 and A302.
[1] Participants who report multiple races including White will be included in the White subgroup. Participants who do report multiple races not including White will be included in the Multiple Races category.

SOURCE: BIIB098/ISS/ISS20[redacted]/T-DEMO-ISSPH3.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Demographics and Baseline Characteristics - ISS Phase 3 Population
Page 7 of 8

Variable Statistics	De Novo (N=593)	Rollover from A302: ALKS 8700 (N=239)	Rollover from A302: DMF (N=225)	Non-Rollover from A302: ALKS 8700 (N=14)	Non-Rollover from A302: DMF (N=26)	All Participants (N=1097)
Number of GdE lesions, n (%)						
0 Lesions	406 (68.5)	170 (71.1)	156 (69.3)	10 (71.4)	19 (73.1)	761 (69.4)
1-4 Lesions	139 (23.4)	50 (20.9)	48 (21.3)	2 (14.3)	7 (26.9)	246 (22.4)
5-8 Lesions	28 (4.7)	12 (5.0)	11 (4.9)	1 (7.1)	0	52 (4.7)
>=9 Lesions	20 (3.4)	5 (2.1)	10 (4.4)	1 (7.1)	0	36 (3.3)
Unknown	0	2 (0.8)	0	0	0	2 (0.2)
T2 lesion volume (cc)						
n	593	238	225	14	26	1096
Mean (SD)	14.097 (14.625)	13.087 (13.655)	12.098 (13.167)	14.545 (17.333)	12.433 (15.650)	13.433 (14.187)
Median	8.738	8.447	7.030	6.203	5.041	8.266
Q1, Q3	3.551, 20.698	2.841, 18.667	3.179, 16.220	2.775, 26.049	2.755, 20.326	3.166, 19.267
Min, Max	0.08, 95.46	0.38, 63.37	0.24, 71.03	0.82, 59.25	0.43, 62.36	0.08, 95.46

ISS Phase 3 Population: All Participants exposed to any study treatment in A301 and/or A302 (safety populations). Cutoff date for data reporting is Feb 7, 2020. Baseline is defined as the last non-missing value on or before the first dose of any study drug in A301 and A302.
[1] Participants who report multiple races including White will be included in the White subgroup. Participants who do report multiple races not including White will be included in the Multiple Races category.

SOURCE: BIIB098/ISS/ISS20[redacted]/T-DEMO-ISSPH3.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

Summary of Demographics and Baseline Characteristics - ISS Phase 3 Population
Page 8 of 8

Variable Statistics	De Novo (N=593)	Rollover from A302: ALKS 8700 (N=239)	Rollover from A302: DMF (N=225)	Non-Rollover from A302: ALKS 8700 (N=14)	Non-Rollover from A302: DMF (N=26)	All Participants (N=1097)
Normalized Brain Volume (L)						
n	588	238	225	14	26	1091
Mean (SD)	1.425 (0.077)	1.436 (0.084)	1.438 (0.078)	1.460 (0.087)	1.433 (0.062)	1.431 (0.079)
Median	1.430	1.436	1.440	1.430	1.428	1.434
Q1, Q3	1.375, 1.474	1.384, 1.495	1.386, 1.489	1.403, 1.498	1.401, 1.459	1.381, 1.484
Min, Max	1.19, 1.64	1.22, 1.66	1.22, 1.67	1.32, 1.66	1.31, 1.58	1.19, 1.67

ISS Phase 3 Population: All Participants exposed to any study treatment in A301 and/or A302 (safety populations). Cutoff date for data reporting is Feb 7, 2020. Baseline is defined as the last non-missing value on or before the first dose of any study drug in A301 and A302.
[1] Participants who report multiple races including White will be included in the White subgroup. Participants who do report multiple races not including White will be included in the Multiple Races category.

SOURCE: BIIB098/ISS/ISS20[redacted]/T-DEMO-ISSPH3.SAS DATE: [redacted]20[redacted]

ジロキシメルフマラート

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

バイオジェン・ジャパン株式会社

参考文献は，各セクションの末尾に記載した。