

審議結果報告書

平成 23 年 8 月 30 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ①イムセラカプセル0.5mg、②ジレニアカプセル0.5mg
[一 般 名] フィンゴリモド塩酸塩
[申 請 者] ①田辺三菱製薬株式会社、②ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成22年12月20日

[審 議 結 果]

平成 23 年 8 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は10年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

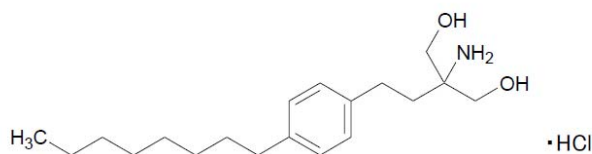
審査報告書

平成 23 年 8 月 9 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] ① イムセラカプセル 0.5 mg、② ジレニアカプセル 0.5 mg
[一般名] フィンゴリモド塩酸塩
[申請者名] ① 田辺三菱製薬株式会社、② ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 12 月 20 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にフィンゴリモド塩酸塩 0.56 mg (フィンゴリモドとして 0.5 mg) を含有するカプセル剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{19}H_{33}NO_2 \cdot HCl$

分子量： 343.93

化学名：

(日本名) 2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1,3-ジオール塩酸塩

(英名) 2-Amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol monohydrochloride

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (平成 19 年 9 月 13 日付薬食審査発第 0913003 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 23 年 8 月 9 日

[販 売 名] ① イムセラカプセル 0.5 mg、② ジレニアカプセル 0.5 mg
[一 般 名] フィンゴリモド塩酸塩
[申 請 者 名] ① 田辺三菱製薬株式会社、② ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 12 月 20 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、患者背景（年齢、性別、病型、重症度、抗アクアポリン 4（AQP4）抗体の有無、脊髄長大病変の有無等）別の有効性及び安全性の関係、多発性硬化症に対する前治療薬又は併用薬別の有効性及び安全性の関係、リンパ球減少及び感染症、投与開始時の徐脈を含む心血管系有害事象、肝機能障害、黄斑浮腫等の眼障害及び悪性腫瘍の発現状況、本剤長期投与時の有効性及び安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
[用法・用量] 通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5 mg を経口投与する。
[承認条件] 製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 23 年 6 月 23 日

I. 申請品目

[販 売 名]	① イムセラカプセル 0.5 mg、② ジレニアカプセル 0.5 mg
[一 般 名]	フィンゴリモド塩酸塩
[申 請 者 名]	① 田辺三菱製薬株式会社、② ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 12 月 20 日
[剤型・含量]	1 カプセル中にフィンゴリモド塩酸塩 0.56 mg (フィンゴリモドとして 0.5 mg) を含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	多発性硬化症の再発予防及び進行抑制
[申請時用法・用量]	通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5 mg (1 カプセル) を経口投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるフィンゴリモド塩酸塩（本薬）は、スフィンゴシンに類似した化学構造を有する化合物であり、冬虫夏草の一種である *Isaria sinclairii* 由来の天然物であるマイリオシンの構造変換により得られた化合物である。

本薬は当初、腎移植後の拒絶反応の抑制に対する効能・効果を取得する目的で、海外では 19 年 月から、本邦では 20 年 月から臨床開発がなされていたが、標準治療を上回る臨床的利点が認められず、腎移植後の拒絶反応の抑制に対する臨床開発は中止された。一方、本薬は多発性硬化症 (MS: Multiple Sclerosis) に対しても臨床開発が行われ、MS 患者を対象とした海外臨床試験が 2003 年 5 月から開始され、2010 年 8 月にロシアで承認されて以来、2011 年 6 月現在、米国、欧州等 45 の国又は地域で承認されている。

本邦では、MS 患者を対象に 20 年 月から臨床試験が開始され、今般申請者は、本剤の多発性硬化症の再発予防及び進行抑制に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。なお本剤は、2007 年 9 月 13 日付で希少疾病用医薬品に指定されている。

本邦においては、多発性硬化症の再発予防及び進行抑制の効能・効果を有する薬剤として、INFβ-1b (遺伝子組換え) (ベタフェロン[®]皮下注用)、多発性硬化症の再発予防の効能・効果を有する薬剤として INFβ-1a (遺伝子組換え) (アボネックス[®]筋注用シリンジ) が承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるフィンゴリモド塩酸塩（本薬）は白色の粉末であり、一般特性として、性状、溶解性、吸湿性、融点、解離定数 (pKa)、分配係数、旋光度及び結晶多形について検討されている。本薬は、相対湿度が 80 % を超えると吸湿性を示し、水和物を形成するが、相対湿度 50 % で可逆的に無水物に戻

ることが示されている。また本薬には、少なくとも4種類の結晶形（結晶形Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ及びⅣ）及び [REDACTED] が認められているが、実生産における製造方法では結晶形 [REDACTED]（無水物） [REDACTED] が生成され、 [REDACTED] 条件下で安定であることが確認されている。

原薬の製造は、審査の過程で [REDACTED] [REDACTED]（化合物 [REDACTED]）の合成工程が追加され、 [REDACTED]（化合物1）、 [REDACTED]（化合物2）及び [REDACTED]（化合物5）を出発物質とし、Step 1（ [REDACTED]（化合物3）の合成工程）、Step 2（ [REDACTED]（化合物6）の合成工程）、Step 3（ [REDACTED]（化合物7）の合成工程）、Step 4（ [REDACTED]（化合物8）の合成工程）、Step 5（ [REDACTED]（化合物10）の合成工程）、Step 6（ [REDACTED]（化合物11）の合成工程）、Step 7（フィンゴリモド塩酸塩（化合物13）の合成工程）、Step 8（混合及び粉碎工程）及びStep 9（包装工程）からなる。Step [REDACTED]が重要工程とされ、管理項目及び管理値が設定されている。なお、非臨床試験及び海外臨床試験の一部では、開発初期の製造方法により製造された原薬が用いられているが、合成経路に本質的な差異はなく、ロット分析の成績等から、申請製造方法で製造された原薬と同等の品質であると考えられている。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収（IR）スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR、¹³C-NMR）、質量スペクトル及びX線結晶構造解析により確認されている。また、不純物として、類縁物質、残留溶媒及び重金属について検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（IRスペクトル、粉末X線回折）、純度試験（重金属、類縁物質<液体クロマトグラフィー（HPLC）>、残留溶媒<ガスクロマトグラフィー（GC）>）、乾燥減量、強熱残分、粒子径、含量（HPLC）及び微生物限度¹⁾が設定されている。溶状及び塩酸含有量についても検討されたが、規格及び試験方法として設定されていない。類縁物質²⁾について、類縁物質A*及び類縁物質B*で [REDACTED] %以下、類縁物質C*、類縁物質D*、類縁物質E*及び類縁物質F*で [REDACTED] %以下、その他の個々の類縁物質で [REDACTED] %以下、その他の類縁物質総量で [REDACTED] %以下及び類縁物質総量で [REDACTED] %以下と設定されており、原薬の安全性確認の必要な閾値（0.15%）を超える類縁物質A*、類縁物質B*、類縁物質C*、類縁物質D*、類縁物質E*及び類縁物質F*については、毒性試験成績に基づいて安全性が検討されている（「3. 非臨床に関する資料、（iii）毒性試験成績の概要」の項参照）。

原薬の安定性については、パイロットスケールで製造された原薬3ロットについて、 [REDACTED] の包装形態で、長期保存試験（25°C/60%RH、6ヶ月）及び加速試験（40°C/75%RH、6ヶ月）が実施された。また、パイロットスケールで製造された原薬1ロットについて、苛酷試験（温度<50及び60°C/30%RH未満、1ヶ月>及び光<無包装（曝光又は遮光）、総照度120万lx・h + 総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上>）が実施された。これらの試験では、性状（外観）、確認試験（IRスペクトル、粉末X線回折³⁾）、溶状、類縁物質（HPLC）、乾燥減量及び含量（HPLC）が試験項目であり、各試験のいずれの項目においても明確な経時的変化は認

¹⁾ 微生物限度試験は [REDACTED] として実施される。

²⁾ 類縁物質A*：
類縁物質B*：
類縁物質C*：
類縁物質D*：
類縁物質E*：
類縁物質F*：

³⁾ [REDACTED]

められなかった。以上の試験成績から、原薬の貯蔵方法は「気密容器」で室温保存とされ、リテスト期間は60ヶ月と設定された。

(2) 製剤

製剤は、原薬、賦形剤及び滑沢剤を日局カプセルに充填したカプセル剤であり、申請製剤は原薬を0.56 mg (フィンゴリモドとして0.5 mg) 含有する。添加剤は全て日局収載品であり、新規添加剤は使用されていない。包装形態は、PTP () 及びアルミニウム箔) 包装である。

本剤の開発において、臨床試験では申請製剤 (0.5 mg カプセル) 以外に、申請製剤と異なる添加剤を用いた0.125、0.25、0.5、1.0、1.25 及び2.5 mg カプセル並びに申請製剤と同じ添加剤を用いた0.125、1.25、2.5 及び5.0 mg カプセルが使用されている。多発性硬化症患者を対象とした国内外臨床試験では、申請製剤及び申請製剤と同じ処方の1.25 mg カプセルが使用されており、両製剤間の同等性については、溶出試験成績により確認されている。また、その他の製剤間の同等性については、溶出試験成績又はヒトでの薬物動態試験成績等により検討されている (「4. 臨床に関する資料、(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」の項参照)。

製剤の製造工程は、第1工程 () 工程)、第2工程 () 工程)、第3工程 () 工程)、第4工程 () 工程)、第5工程 () 工程)、第6工程 () 工程)、第7工程 (カプセル充填工程)、第8工程 (一次包装工程) 及び第9工程 (二次包装工程) からなり、第 工程が重要工程とされ、重要工程パラメータが設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (薄層クロマトグラフィー)、純度試験 (類縁物質<HPLC>)、製剤均一性、溶出性及び含量 (HPLC) が設定されている。確認試験 (HPLC) 及び微生物限度は検討されたが、規格及び試験方法として設定されていない。類縁物質⁴⁾については、類縁物質G*で %以下、類縁物質H*及び類縁物質I*で %以下、二量体で %以下、その他の個々の類縁物質で %以下及び類縁物質総量で %以下と設定されていたが、審査の過程で類縁物質G*については %以下に変更されている。

製剤の安定性については、実生産スケールで製造されたPTP包装品3ロットを用いて、長期保存試験 (25°C/60 %RH、36ヶ月)、中間的試験 (30°C/65 %RH、12ヶ月) 及び加速試験 (40°C/75 %RH、6ヶ月) が実施された。また、実生産スケールで製造された1ロットを用いて、苛酷試験 (温度<50°C/成り行き湿度、1ヶ月>及び光<無包装 (曝光又は遮光)、総照度120万 lx·h + 総近紫外放射エネルギー200 W·h/m²以上>) が実施された。これらの試験では、性状 (外観)、純度試験 (類縁物質<HPLC>)、溶出性及び含量 (HPLC) が試験項目とされ、長期保存試験では微生物限度も試験項目として設定された。長期保存試験、加速試験、中間的試験及び苛酷試験 (温度) では、類縁物質の増加及び含量の低下が認められたが、加速試験における類縁物質の増加以外は、いずれも規格の範囲内であった。苛酷試験 (光) では、いずれの試験項目においても品質に対する影響は認められなかった。以上の試験成績から、製剤の貯蔵方法及び有効期間は、PTP包装で、室温36ヶ月と設定された。

<審査の概略>

(1) 原薬

機構は、原薬の出発物質として、申請時には ()

⁴⁾ 類縁物質G*: ()
類縁物質H*: ()
類縁物質I*: ()

（化合物）と設定されていたが、原薬の主要な骨格を形成するために重要な構造成分として組み込まれる物質を出発物質として設定することが適切であり、原薬の製造・品質管理の適切性を確認できるよう、承認申請書における製造方法の記載変更等の対応を行うよう申請者に求めた。

申請者は、原薬の製造所と同一製造所において、（化合物1）、（化合物2）及び（化合物5）を原料として化合物を製造、管理していることから、原薬の出発物質を化合物1、化合物2及び化合物5に変更し、当該製造工程から承認申請書に記載することを説明した。

機構は、本薬には4種類の結晶形及びが認められていることを踏まえ、製造の過程において他の結晶形に転移する可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、測定による検討に基づくと、原薬の結晶形はそれぞれ固有の安定な（結晶形I、結晶形II、結晶形III、結晶形IV）を有し、結晶形を除き、が起こり、特定においては結晶形存在することが示されていること、開発過程における複数の及びを用いた検討の結果、いずれのにおいても目的とする結晶形が得られていることを説明した上で、申請製造方法では、Stepの工程に操作を設定し、結晶形を担保していることを説明した。

(2) 製剤

機構は、規格及び試験方法として設定されている溶出試験について、試験条件及び判定基準の設定の適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、原薬及び製剤はpHにおいて速やかに溶解するが、原薬はへのを起こすことから、界面活性剤として0.2%ラウリル硫酸ナトリウムを含む0.1M塩酸溶液を試験液として選択したことを説明した。また、本剤は即放性製剤であり、選択した試験液において分間の溶出率は%以上であるが、開発時に得られていた安定性試験成績においては、分以外の測定時点のデータが十分に得られていなかったことから、「分間、Q=%」を溶出性の判定基準として設定していたが、本剤3ロットの長期保存試験の溶出性試験において分時点ではほぼ完全に溶出することが確認されたこと、米国での審査において、ロット間の品質を保証する識別性の観点から判定基準の再検討を求められたこと等を踏まえ、溶出性の判定基準を「分間、Q=%」に変更することを説明した。

機構は、(1)及び(2)について、申請者の回答を了承し、原薬の規格、試験方法、貯法及びリテスト期間並びに製剤の規格、試験方法、貯法及び有効期間について適切であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

特に記載のない限り、本薬の投与量は塩酸塩量として示されている。

(1) 効力を裏付ける試験

1) スフィンゴシン1-リン酸 (S1P) 受容体に対する作用

ヒト S1P 受容体 (S1P₁、S1P₂、S1P₃、S1P₄ 及び S1P₅) を発現させた培養細胞を用いて、本薬、リン酸化体の(S)-エナンチオマー ((S)-リン酸化体) 及びリン酸化体の(R)-エナンチオマー ((R)-リン酸化体) の各 S1P 受容体に対するアゴニスト作用を[³⁵S]GTPγS 結合試験により検討したとき、各 S1P 受容体に対する 50%有効濃度 (EC₅₀) は、下表のとおりであった (参考 4.2.1.1-2)。

表 本薬及び各リン酸化体の各 S1P 受容体に対するアゴニスト作用 (EC₅₀ (nM))

	S1P 受容体サブタイプ				
	S1P ₁	S1P ₂	S1P ₃	S1P ₄	S1P ₅
本薬	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
(S)-リン酸化体	0.3	>10000	3.1	0.6	0.3
(R)-リン酸化体	218	>10000	28.9	80.1	>10000

ヒト S1P 受容体 (S1P₁、S1P₂、S1P₃、S1P₄ 及び S1P₅) を発現させた培養細胞を用いて、S1P の各 S1P 受容体に対するアゴニスト作用を[³⁵S]GTPγS 結合試験により検討したとき、各 S1P 受容体に対する EC₅₀ は、それぞれ 9、28、24、110 及び 42 nM であった (4.2.1.1-3)。

ヒト S1P 受容体 (S1P₁、S1P₂、S1P₃、S1P₄ 及び S1P₅) を発現させた培養細胞を用いて、本薬の代謝物である M1、M2、M3、M4、M29 及び M30 の各 S1P 受容体に対するアゴニスト作用を[³⁵S]GTPγS 結合試験により検討したとき、いずれの代謝物も各 S1P 受容体に対してアゴニスト作用を示さなかった (4.2.1.1-4、4.2.1.1-5)。

2) S1P₁ 受容体の内在化誘導作用及び末梢血リンパ球数減少作用

マウスに本薬 (0.05、0.1 及び 1 mg/kg) を腹腔内投与 (i.p.) し、リンパ節内の CD4 陽性 T 細胞表面における S1P₁ 受容体の発現量に対する影響をフローサイトメトリーにより検討したとき、細胞表面における S1P₁ 受容体の発現量は、用量の増加に伴って減少した。また、リンパ液及び末梢血中の CD4 陽性 T 細胞数は、いずれも本薬の用量の増加に伴って減少した (参考 4.2.1.1-6)。

蛍光色素で標識した同系マウスの脾細胞を静脈内に移入したマウスに、本薬 (0.3 mg/kg/日) を単回又は 7 日間経口投与 (p.o.) し、末梢血中の CD4 陽性及び CD8 陽性 T 細胞数に対する影響をフローサイトメトリーにより検討したとき、単回投与後の CD4 陽性及び CD8 陽性 T 細胞数は、いずれも投与 12 時間後に減少したが、投与 7 日後には無処置群と同程度まで回復した。また、反復投与時における末梢血リンパ球数の減少は、投与 7 日目に顕著であったが、投与 28 日目には無処置群と同程度まで回復した。なお、本薬の投与終了後に回復したリンパ球の蛍光強度に影響は認められなかった (参考 4.2.1.1-7)。

3) 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE: Experimental Autoimmune Encephalomyelitis) に対する作用

① ラットの急性型 EAE における予防効果

モルモット脊髄抽出物をアジュバントとともに尾根部皮内に免疫したラットに、本薬 (0.03~0.3 mg/kg/日、p.o.) 又はシクロスポリン A (CsA、25 mg/kg/日、p.o.) を免疫当日から 2 週間投与し、急性型 EAE における予防効果を検討したとき、陰性対照群では全例で免疫約 10 日後に EAE の発症が認められ、症状は約 10 日間持続した後に回復した。本薬 0.1 及び 0.3 mg/kg/日群では、投与期間中 EAE の発症はほぼ完全に抑制され、0.3 mg/kg/日投与群では、投与終了後も 1 ヶ月以上 EAE の発症が抑制された。CsA 群では、投与期間中 EAE の発症は抑制されたが、投与終了後に重度の EAE の発症が認められた (4.2.1.1-8)。

ウシ脊髄抽出物をアジュバントとともに後肢皮内に免疫したラットに、本薬 (0.3 mg/kg/日、p.o.) 又は CsA (25 mg/kg/日、p.o.) を免疫当日から 2 週間投与し、急性型 EAE における予防効果を検討した結果、本薬及び CsA は、いずれも投与期間中 EAE の発症をほぼ完全に抑制した (4.2.1.1-9、4.2.1.1-10)。

② ラットの再発寛解型 EAE における再発抑制効果 (4.2.1.1-9)

モルモット脊髄抽出物をアジュバントとともに後肢皮内に免疫したラットに、本薬 (0.1~0.9 mg/kg/

日、p.o.) 又は CsA (25 mg/kg/日、p.o.) を免疫 16 日後から 2 週間投与し、再発寛解型 EAE における再発予防効果を検討したとき、免疫 10 日後から EAE が発症し、陰性対照群では一時的に回復した後、少なくとも 1 回の再発が認められた。本薬 0.1 及び 0.3 mg/kg/日群では EAE の再発は抑制され、認められた再発は軽度で一過性のものであった。また本薬 0.9 mg/kg/日群では、EAE の再発は認められなかった。CsA 群では、投与期間中は EAE の再発は抑制されたが、投与終了 1 週間後から重度の再発が認められた。

③ マウスの再発寛解型 EAE における再発抑制効果

ミエリンプロテオリピッドタンパク質 (PLP) をアジュバントとともに背部皮下に免疫し、免疫 15 日後に EAE が発症したマウスに、本薬 (0.03~1 mg/kg/日、p.o.) を免疫 15 日後から 28 日間投与し、再発寛解型 EAE における再発予防効果を検討したとき、EAE の症状は一時的に軽減した後、陰性対照群では再発が認められた。本薬群では EAE 再発までの期間が延長し、0.03 及び 0.1 mg/kg/日群で認められた再発は軽度であり、0.3 mg/kg/日以上群では、EAE の再発は認められなかった (4.2.1.1-11)。

PLP をアジュバントとともに背部皮下に免疫し、再発寛解型 EAE を発症させたマウスに、本薬 (0.1 及び 0.3 mg/kg/日、p.o.) 又は遺伝子組換えマウスインターフェロン β (rm-IFN β 、3000 及び 10000 IU/隔日、皮下投与 (s.c.)) を免疫 15 日後から 28 日間投与し、再発寛解型 EAE に対する再発予防効果を検討したとき、EAE の症状は一時的に軽減した後、陰性対照群では重度の再発が認められた。rm-IFN β 群では、3000 IU/隔日群では EAE の再発予防効果は認められず、10000 IU/隔日群で投与初期に再発を抑制したが、後期には陰性対照群とほぼ同程度の再発が認められ、いずれの群も全例で EAE の再発が認められた。本薬群では、陰性対照群及び rm-IFN β 群と比較して EAE 再発までの時間が延長し、0.1 mg/kg/日群では再発が認められたが軽度であり、0.3 mg/kg 群ではほとんど再発が認められなかった (4.2.1.1-12)。

ミエリン塩基性タンパク質をアジュバントとともに皮下に免疫したマウスに、本薬 (0.6 mg/kg/回、p.o.) 及び rm-IFN β (10000 IU/回、i.p.) を免疫 21 日後から反復投与 (それぞれ週 5 又は 3 回投与) し、再発寛解型 EAE に対する再発予防効果を検討したとき、EAE の症状は一時的に軽減した後、陰性対照群では再発が認められた。rm-IFN β 群では EAE の再発をわずかに抑制したが、本薬群では EAE の再発を抑制した (4.2.1.1-13)。

④ マウスの慢性型 EAE における治療効果

ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質 (MOG) をアジュバントとともに背部皮下に免疫したマウスに、本薬 (0.03~1 mg/kg/日、p.o.) を免疫 14 日後から 28 日間投与し、慢性型 EAE に対する治療効果を検討したとき、陰性対照群では、重度の神経症状が持続的に認められたが、本薬 0.1 mg/kg/日以上群では、投与開始 14 日以降に神経症状の抑制が認められ、最終投与翌日の神経症状は、用量の増加に伴って抑制された。また、陰性対照群では脱髄とともに脊髄の白質、血管周囲及び軟膜下への CD4 陽性 T 細胞の浸潤が認められたが、本薬群では脱髄病変が軽減し、脊髄への CD4 陽性 T 細胞の浸潤が減少した (4.2.1.1-14)。

MOG をアジュバントとともに免疫し、慢性型 EAE を発症させたマウスに、rm-IFN β (10000 IU/隔日、s.c.) を免疫 14 日後から 28 日間投与し、慢性型 EAE に対する治療効果を検討したとき、rm-IFN β 群では陰性対照群と同程度の EAE の症状推移を示した (4.2.1.1-15)。

⑤ ラットの慢性型 EAE における予防及び治療効果

同系ラットの脳及び脊髄抽出物を免疫したラットに、本薬 (0.1~0.9 mg/kg/日、p.o.)、CsA (25 mg/kg/日、p.o.) 又は本薬及び CsA (それぞれ 0.3 及び 25 mg/kg/日で併用、p.o.) を免疫 11 日後から 2 週間投与し、慢性型 EAE に対する治療効果を検討したとき、陰性対照群では、免疫約 5 日後から EAE が発症し、EAE に伴う神経症状は免疫 10 日前後に最大に達した。本薬群では、用量の増加に伴って神経症

状は抑制され、免疫 100 日後まで神経症状の再発は認められなかった。また、CsA 群並びに本薬及び CsA 併用群では、投与中は EAE に伴う神経症状は抑制されたが、投与終了後には神経症状の再発が認められた (4.2.1.1-16、4.2.1.1-17)。

同系ラットの脳及び脊髄抽出物を免疫したラットに、本薬 (0.3 mg/kg/日、p.o.) を投与し、慢性型 EAE に対する予防効果又は治療効果を検討したとき、陰性対照群では、免疫 12 日後までに後肢の完全麻痺が発症し、その後も重症度の高い神経症状が持続したが、免疫当日から 11 日後までの本薬投与により、EAE の発症はほぼ完全に抑制され、免疫 12 日後から 28 日後までの本薬投与により、発症していた神経症状は速やかに消失した。また、免疫 40 日後から 53 日後までの本薬投与によっても、神経症状の改善が認められ、陰性対照群では脊髄における脱髄性病変並びに T 細胞及びマクロファージの浸潤が認められたが、本薬群では脱髄性病変は軽度であり、炎症性細胞の浸潤も減少した。さらに、陰性対照群では EAE の発症に伴い炎症関連遺伝子⁵⁾ の mRNA の発現が著しく増加したが、本薬群では抗原非感作ラットと同程度であった (参考 4.2.1.1-18)。

⑥ マウス EAE における自己反応性 T 細胞の脊髄への浸潤に対する作用 (参考 4.2.1.1-19)

PLP をアジュバントとともに免疫し、再発寛解型 EAE を発症させたマウスに、本薬 (0.1 mg/kg/日、p.o.) を免疫 15 日後から 28 日間投与し、脊髄における脱髄及び CD4 陽性 T 細胞の浸潤に対する作用を検討したとき、陰性対照群では脱髄及び脊髄の白質、血管周囲及び軟膜下に CD4 陽性 T 細胞の浸潤が認められたが、本薬群では脱髄の軽減及び脊髄への CD4 陽性 T 細胞の浸潤の減少が認められた。また、PLP 特異的 Th17 細胞及び Th1 細胞の脊髄への浸潤が減少するとともに、リンパ節では CD4 陽性 T 細胞中の PLP 特異的 Th17 細胞及び Th1 細胞の比率の増加が認められた。

⑦ ラット EAE における神経伝導機能に対する作用 (参考 4.2.1.1-20)

MOG をアジュバントとともに免疫し、EAE を発症させたラットに、本薬 (0.4 mg/kg/日、p.o.) を免疫当日から 2 週間投与し、神経伝導機能に対する作用を検討したとき、陰性対照群では体性感覚誘発電位 (SEP: Somatosensory Evoked action Potential) 及び視覚誘発電位 (VEP: Visually Evoked action Potential) の反応潜時の延長が認められたが、本薬によりこれらの延長は阻害された。また、同ラットに本薬を免疫 25 日後から 3 週間投与したとき、陰性対照群で認められた SEP の反応潜時の延長及び振幅の低下は、本薬により正常化した。

4) 薬物動態と薬力学的効果の関連性

ラットに本薬 (0.1~3 mg/kg、p.o.) を投与したとき、末梢血リンパ球数は、本薬投与後速やかに減少し、血中未変化体及びリン酸化体濃度の低下に伴い回復した (4.2.1.1-21)。

サルに本薬 (1 mg/kg、p.o.又は静脈内投与 (i.v.)) を投与したとき、末梢血リンパ球数は、本薬投与後速やかに減少し、血中未変化体及びリン酸化体濃度の低下に伴い回復した (4.2.1.1-22)。

(2) 副次的薬理試験

1) 受容体結合試験

ラット及びヒト組織又は各受容体等を発現させた培養細胞を用いた *in vitro* 結合試験により、種々の G タンパク質共役型受容体 (GPCR: G protein-coupled receptor)、トランスポーター、イオンチャネル及び酵素に対する本薬の親和性を検討した結果、本薬はヒスタミン H₂ 受容体以外に対してはほとんど親和性を示さず、ヒスタミン H₂ 受容体に対する Ki 値は 0.50 µM であった (4.2.1.2-1)。

ラット及びヒト組織又は各受容体等を発現させた培養細胞を用いた *in vitro* 結合試験により、種々の

⁵⁾ BL34、C1r、CD1d、CD14、CD38、CD40、CD86、CHI3L1、Fg12、IFN γ 、インターロイキン 1 β (IL-1 β)、IL-2、IL-6、IL-10、IL-18、白血球抑制因子、単球遊走性タンパク質-1、細胞質型ホスホリパーゼ A2、組織因子、トランスフォーミング増殖因子 β (TGF β) 及び腫瘍壊死因子- α (TNF α) 等

GPCR、トランスポーター、イオンチャネル及び酵素に対するリン酸化体の親和性を検討した結果、本薬リン酸化体は 10 μM までいずれの受容体等に対しても親和性を示さなかった (4.2.1.2-2)。

2) アセチルコリン/ヒスタミン誘発収縮に対する影響 (4.2.1.2-3)

本薬 (0.001~1 μM)、リン酸化体 (0.001~10 μM) 及び S1P (0.001~10 μM) は、*in vitro* において、モルモット回腸の収縮を誘導しなかった。また、カルバコール及びヒスタミン誘発収縮に対し、本薬、リン酸化体及び S1P (いずれも 1 μM) は影響を及ぼさなかった。

リン酸化体 (0.001~10 μM) 及び S1P (0.001~10 μM) は、*in vitro* において、モルモット気管の収縮を誘導しなかった。また、カルバコール及びヒスタミン誘発収縮に対し、リン酸化体及び S1P (いずれも 1 μM) は影響を及ぼさなかった。

3) リンパ球の免疫学的機能に対する作用

in vitro において、本薬及びリン酸化体 (いずれも 0.1~10 μM) のヒト末梢血単核細胞の同種リンパ球混合培養における同種抗原特異的な T 細胞の分裂増殖反応に対する影響を検討したとき、本薬及びリン酸化体はそれぞれ 1 及び 10 μM まで抑制作用を示さなかった。なお、本薬 3 μM 以上で T 細胞の増殖抑制が認められたが、当該作用はアポトーシスの誘導によるものと考えられている (4.2.1.1-3)。

増強型緑色蛍光タンパク (EGFP: Enhanced Green Fluorescent Protein) を遺伝子導入されたマウスの骨髄を移植したマウスに、本薬 (0.5 mg/kg/日、p.o.) を移植 6 日後から 4 ヶ月間反復投与し、骨髄及び胸腺組織中の未成熟及び成熟 T 細胞の EGFP 陽性細胞の比率をフローサイトメトリーにより検討したとき、本薬群の未成熟型胸腺細胞の EGFP 陽性比率は溶媒対照群と同程度であったことから、本薬は骨髄及び胸腺における前駆 T 細胞の分化には影響を及ぼさないと考えられている。また、本薬群では CD4 又は CD8 単独陽性胸腺細胞の比率が増加したことから、本薬は胸腺髄質からの成熟型胸腺細胞の移出を抑制すると考えられている (4.2.1.2-4)。

4) 細菌及びウイルス感染に対する免疫記憶への影響

リステリア菌を感染させて免疫記憶を獲得させたマウスに本薬 (5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で飲用水に添加) を投与し、翌日にリステリア菌を感染させ、免疫記憶に対する影響を検討したとき、リンパ節、脾臓及び肝臓におけるリステリア菌特異的な T 細胞の細胞数はわずかに減少したのみであり、また、細菌除去能に影響は認められなかった (参考 4.2.1.2-5)。

リンパ球脈絡髄膜炎ウイルス又は水疱性口内炎ウイルスの感染により免疫記憶を獲得したマウスに本薬 (0.3 mg/kg/日、p.o.) を投与したとき、ウイルス抗原特異的な抗体の産生及び細胞障害性 T 細胞の誘導に影響は認められなかった (参考 4.2.1.1-7)。

破傷風トキソイドワクチンにより免疫記憶を獲得したカニクイザルに本薬 (1 mg/kg、p.o.) を 3 週間投与し、投与期間中に破傷風トキソイドワクチンを再接種したとき、二次免疫応答が誘導された (4.2.1.2-6)。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用

マウスに本薬 (0.1~10 mg/kg、p.o.) を投与し、Irwin 法により一般症状及び行動への影響を検討した結果、本薬による影響は認められなかった (4.2.1.3-6)。

マウスに本薬 (0.1~10 mg/kg、p.o.) を投与し、自発運動量に対する作用を検討した結果、本薬による影響は認められなかった (4.2.1.3-7)。

マウスに本薬 (0.1~10 mg/kg、p.o.) を投与し、電撃誘発痙攣及びメトラゾール誘発痙攣に対する痙攣誘発作用を検討した結果、本薬による影響は認められなかった (4.2.1.3-8)。

マウスに本薬 (0.1~10 mg/kg、p.o.) を投与し、電撃誘発痙攣及びメトラゾール誘発痙攣に対する抗

痙攣作用を検討した結果、本薬による影響は認められなかった (4.2.1.3-9)。

マウスに本薬 (0.1~10 mg/kg、p.o.) を投与し、ヘキソバルビタール誘発麻酔時間に対する作用を検討した結果、本薬による影響は認められなかった (4.2.1.3-10)。

マウスに本薬 (0.1~10 mg/kg、p.o.) を投与し、ジアゼパムのメトラゾール誘発痙攣抑制作用に対する作用を検討した結果、本薬による影響は認められなかった (4.2.1.3-11)。

マウスに本薬 (0.1~10 mg/kg、p.o.) を投与し、協調運動に対する作用を検討した結果、10 mg/kg 群において回転棒上の滞在時間の短縮が認められた (4.2.1.3-12)。

ラットに本薬 (10 及び 30 mg/kg/日⁶⁾、p.o.) を投与し、ペントバルビタール誘発睡眠、自発運動量及びテオフィリン誘発痙攣に対する作用を検討した結果、ペントバルビタール誘発睡眠時間の延長が認められた (参考 4.2.1.3-26)。

ラットに本薬 (10 及び 30 mg/kg/日⁶⁾、p.o.) を投与し、電撃刺激からの能動回避行動に対する作用を検討した結果、本薬による影響は認められなかった (参考 4.2.1.3-27)。

2) 循環器及び呼吸器系に対する作用

本薬 (100~500 ng/mL) の hERG 電流に対する作用を検討した結果、500 ng/mL において hERG 電流が抑制されたが、この要因は本薬による非特異的な細胞毒性によるものと考えられている (4.2.1.3-2)。

本薬 (200 ng/mL) の hERG 電流に対する作用を検討した結果、25.2% の抑制が認められた (4.2.1.3-3)。

(S)-リン酸化体 (100 及び 400 ng/mL) の hERG 電流に対する作用を検討した結果、400 ng/mL において 18.1% の抑制が認められた (参考 4.2.1.3-4)。

ヒツジプルキンエ線維における本薬 (10~100 ng/mL) の作用を検討した結果、活動電位持続時間、活動電位高、最大脱分極速度及び静止膜電位に影響は認められなかった (4.2.1.3-1)。

ウサギプルキンエ線維における本薬 (0.1~3 µM) の作用を検討した結果、活動電位持続時間に影響は認められなかった (参考 4.2.1.3-22)。

ブタ摘出血液灌流心臓における本薬、リン酸化体 (ラセミ体) 並びに S1P (いずれも 50 及び 500 nM) の作用を検討した結果、本薬 50 nM において一過性の陽性変時作用、リン酸化体及び S1P において用量依存的な陽性変時作用が認められた (参考 4.2.1.3-23)。

ウサギ摘出洞房結節及び房室結節における(S)-リン酸化体 (10~1000 nM) の作用を検討した結果、1000 nM で拍動数の軽度の減少が認められた (参考 4.2.1.3-24、参考 4.2.1.3-25)。

ウサギ血小板において ADP により誘発される凝集に対する本薬 (0.1 及び 1 µg/mL) の作用を検討した結果、本薬の影響は認められなかった (参考 4.2.1.3-20)。

ラット血小板においてコラーゲンにより誘発される凝集に対する本薬 (10~500 ng/mL) 及び(S)-リン酸化体 (10~500 ng/mL) の作用を検討した結果、本薬及び(S)-リン酸化体のいずれにおいても影響は認められなかった (参考 4.2.1.3-21)。

ラットに本薬 (10 及び 30 mg/kg/日⁶⁾、p.o.) を投与し、脳血流量に対する作用を検討した結果、30 mg/kg/日群において血圧及び心拍数が上昇したが、脳血流量に影響は認められなかった (参考 4.2.1.3-29)。

ラットに本薬 (10 及び 30 mg/kg/日⁶⁾、p.o.) を投与し、脳血流量自動調節能に対する作用を検討した結果、本薬による影響は認められなかった (参考 4.2.1.3-30)。

麻酔イヌに本薬 (1 及び 10 mg/kg) を十二指腸内投与 (d.u.) し、循環器及び呼吸器系に対する作用を検討した結果、血圧、心拍数、大腿動脈血流量、左心室内圧、心収縮力、心電図、分時換気量、呼吸数、一回換気量等に影響は認められなかった (4.2.1.3-13)。

⁶⁾ 本薬 10 及び 30 mg/kg/日を 4 日間投与した後、それぞれ本薬 4 及び 12 mg/kg/日を 3 日間投与した。

無麻酔イヌに本薬（0.3 及び 1 mg/kg、i.v.又は 0.1~1 mg/kg、p.o.）を投与したとき、1 mg/kg（i.v.）群及び 0.3 mg/kg（p.o.）以上の群で血圧の上昇が認められた（参考 4.2.1.3-28）。

サルに本薬（0.1~10 mg/kg、p.o.）を投与し、循環器及び呼吸器系に対する作用を検討した結果、10 mg/kg 群において心拍数減少、血圧上昇及びテント状 T 波が認められた（4.2.1.3-14）。

3) 自律神経系及び体性神経系に対する作用

モルモット摘出回腸における本薬（0.03~1 μ M）の作用を検討した結果、アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン及び塩化バリウム誘発収縮反応に影響は認められなかった（4.2.1.3-5）。

ウサギに本薬（1、3 及び 10 mg/kg⁷⁾、d.u.）を投与し、坐骨神経刺激による腓腹筋の収縮に対する作用を検討した結果、10 mg/kg 投与により腓腹筋収縮の抑制が認められた（4.2.1.3-15）。

麻酔ネコに本薬（1 及び 10 mg/kg、d.u.）を投与したとき、基礎動脈圧、心拍数、神経節前電気刺激による瞬膜収縮並びに両側頸動脈閉塞又はノルアドレナリン投与に対する動脈圧及び心拍数の反応に影響は認められなかった（4.2.1.3-16）。

4) 消化器系に対する作用

マウスを用いた炭末輸送能試験において、本薬（0.1~10 mg/kg、p.o.）は胃腸管運動に影響を及ぼさなかった（4.2.1.3-17）。

幽門結紮ラットに本薬（0.1~10 mg/kg、d.u.）を投与し、胃液分泌に対する作用を検討した結果、本薬の影響は認められなかった（4.2.1.3-18）。

ラットに本薬（10 及び 30 mg/kg⁶⁾、p.o.）を投与し、胃排出能に対する作用を検討した結果、本薬の影響は認められなかった（参考 4.2.1.3-31）。

5) 泌尿器系に対する作用

ラットに本薬（0.1~10 mg/kg、p.o.）を投与し、腎機能に対する作用を検討した結果、10 mg/kg 群において尿量の減少が認められたが、投与 5 時間後には回復した（4.2.3.1-19）。

イヌに本薬（10 mg/kg/日、p.o.）を 5 日間投与し、腎機能に対する作用を検討した結果、一過性の血液尿素窒素の増加、血清クレアチニンの上昇、尿中ナトリウム排泄量の減少及びクレアチニンクリアランスの低下が認められた（参考 4.2.1.3-32）。

<審査の概略>

(1) 本薬の作用機序について

機構は、多発性硬化症の発現機序を踏まえ、本薬の作用メカニズムについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、多発性硬化症は脳、脊髄等の中枢神経組織に炎症性の脱髄病変が多発する自己免疫疾患であるが、病巣にはリンパ球やマクロファージの浸潤があり、ミエリン鞘由来のタンパク質抗原に特異的な自己反応性 T 細胞を中心とする炎症反応によって脱髄が起こると考えられていること (Martin R et al, *Annu Rev Immunol*, 10: 153-187, 1992、Martin R et al, *Crit Rev Clin Lab Sci*, 32: 121-182, 1995)、リンパ球はリンパ節等の二次リンパ組織、リンパ管及び血管を循環しており、二次リンパ組織からのリンパ球の移出には、S1P₁ 受容体が重要な役割を果たしていること、S1P 濃度が高い血液及びリンパ液中ではリンパ球上の S1P₁ 受容体は内在化しており、血液中のリンパ球がホーミングケモカインを介して二次リンパ組織に移入すると、二次リンパ組織では S1P 濃度が低いことから、リンパ球上の S1P₁ 受容体の発現は次第に回復し、S1P₁ 受容体を介してリンパ液中の高濃度の S1P の濃度勾配により二次リンパ組織から移出すると考えられていること (Matloubian M et al, *Nature*, 427: 355-360, 2004) を説明

⁷⁾ 10 mg/kg 群は、1 mg/kg を投与した動物に対して、60 分後に 10 mg/kg を漸増投与した。

した。その上で申請者は、本薬は生体内で速やかにリン酸化されること (Mandala S et al, *Science*, 296: 346-349, 2002)、リン酸化体は S1P₁ 受容体に対してアゴニストとして作用すること (参考 4.2.1.1-2)、マウスにおいて本薬は CD4 陽性 T 細胞表面に存在する S1P₁ 受容体の内在化を誘導すること (参考 4.2.1.1-6)、マウス EAE モデルにおいて本薬により CD4 陽性 T 細胞の中樞神経組織への浸潤の抑制が認められるとともに、脊髄における抗原特異的な Th17 細胞及び Th1 細胞の浸潤の抑制及びリンパ節においてこれらの Th 細胞の比率の増加が示されていること (参考 4.2.1.1-19) から、本薬は生体内でリン酸化され、リンパ球上の S1P₁ 受容体の内在化を誘導する機能的アンタゴニストとして作用し、自己反応性リンパ球のリンパ節からの移出を抑制することで、中樞神経組織への浸潤を抑制すると考えられることを説明した。

また申請者は、本邦で多発性硬化症に対する効能・効果を有する薬剤として IFN β があり、その作用機序は血液脳関門の血管内皮細胞における細胞接着因子の発現及びメタロプロテアーゼ産生を抑制することにより中樞神経組織への Th 細胞の浸潤を抑制すること、また IL-10 の産生を促進することにより、IFN γ 、IL-12、TNF- α 、IL-6 等の炎症性サイトカインの産生を抑制することが考えられている (Avolio C et al, *Brain Res Bull*, 61: 357-364, 2003、Mirandola SR et al, *Int Immunopharmacol*, 9: 824-830, 2009、Axtell RC et al, *Nat Med*, 16: 406-412, 2010) が、IFN β はミエリン抗原特異的な自己反応性 Th 細胞に対する作用は限定的であるのに対し、本薬はミエリン抗原特異的な自己反応性 Th 細胞をリンパ節内に隔離することにより中樞神経組織への浸潤を抑制することから、高い有効性が期待できることを説明するとともに、本薬はリンパ節からの移出以外のリンパ球の免疫学的性質には大きな影響を及ぼさないと考えられること (参考 4.2.1.1-7、参考 4.2.1.2-5、4.2.1.2-6、Mehling M et al, *Neurology*, 71: 1261-1267, 2008) を併せて説明した。

機構は、生体内における S1P 受容体の分布及び生理的役割等を踏まえ、リンパ球の移出以外への本薬の作用について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、S1P 受容体には 5 つのサブタイプ (S1P₁、S1P₂、S1P₃、S1P₄ 及び S1P₅ 受容体) が存在し、リン酸化体は S1P₂ 以外の受容体に対するアゴニスト作用を有することが示されていること (参考 4.2.1.1-2)、いずれのサブタイプについても GPCR であるが、S1P₁ 受容体以外のサブタイプでは、リガンドの刺激で内在化が誘導されるとの報告はないことを説明し、S1P₁、S1P₂ 及び S1P₃ 受容体は免疫系、心血管系及び中樞神経系の広範な組織及び細胞に発現していること、S1P₄ 受容体は造血・リンパ系組織及び肺に発現が認められるが、リンパ球では S1P₁ 受容体に比べ発現量は低いこと、S1P₅ 受容体は脾臓、ナチュラルキラー細胞及び中樞神経組織の白質領域におけるオリゴデンドログリア細胞に主に発現していること (Brinkmann V et al, *Pharmacol Ther*, 115: 84-105, 2007) を説明した。その上で申請者は、各 S1P 受容体ノックアウトマウスの解析等により、本薬が各 S1P 受容体に作用することにより発現する可能性が考えられる事象として、S1P₁ 受容体ではリンパ球の移出以外に、血管形成の抑制、一過性の心拍数減少、炎症反応の抑制、アストログリアの活性化抑制及び中樞神経組織破壊の抑制 (Brinkmann V, *Br J Pharmacol*, 158: 1173-1182, 2009)、S1P₃ 受容体では一過性の心拍数減少 (Sanna MG et al, *J Biol Chem*, 279: 13839-13848, 2004)、S1P₄ 受容体では Th2 細胞優位の免疫応答によるアレルギー反応の亢進 (Wang W et al, *FASEB J*, 19: 1731-1733, 2005)、S1P₅ 受容体ではナチュラルキラー細胞の遊走、オリゴデンドログリアの再ミエリン化、前駆オリゴデンドログリアの増殖促進 (Walzer T et al, *Nat Immunol*, 8: 1337-1344, 2007) が考えられることを説明した。なお申請者は、これまでに実施された臨床試験において、リンパ球数の減少、一過性の心拍数減少、炎症反応の抑制が認められているが、血管新生やナチュラルキラー細胞等への影響及びアレルギー反応の誘発等の臨床上問題となるような事象は観察されてはいないことを併せて説明した。

機構は、本薬の作用機序について、現時点で得られている知見をもとに適切な説明がなされている

と考えるが、ヒトにおける本薬の有効性及び安全性については臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

(2) 本薬の安全性について

機構は、安全性薬理試験で認められた心拍数減少及び血圧上昇について、それらの発現機序を説明した上で、ヒトでの安全性について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、ラットに本薬又はリン酸化体を静脈内投与した際に心拍数減少、洞性不整脈等が認められたが、これらの所見は本薬と比較してリン酸化体を投与したときに強く発現したこと（参考 4.2.3.7.3-10）、ウサギのラングENDORフ灌流摘出心臓標本を用いた試験（参考 4.2.3.7.3-1）においても、洞房結節への作用は本薬と比較してリン酸化体で強く発現したことから、本薬を経口投与した際に認められる心拍数減少は、生体内で生成されたリン酸化体による洞房結節への作用によると考えられることを説明した。また申請者は、心拍数減少作用は、ムスカリン受容体遮断薬であるアトロピン及びβ受容体作動薬であるイソプロテレノールにより拮抗されたこと（参考 4.2.3.7.3-6、参考 4.2.3.7.3-12）、洞房結節の拍動数の減少作用は、ムスカリン作動薬であるメタコリン及びCa²⁺チャンネル阻害薬であるベラパミルにより増強されたこと（参考 4.2.3.7.3-1）、百日咳毒素によってGタンパク質共役型内向き整流カリウムチャンネル/内向き整流アセチルコリン感受性カリウムチャンネル（GIRK/IKACH）を介したシグナル伝達経路を阻害することにより、本薬による心拍数減少が抑制されたこと（参考 4.2.3.7.3-9、参考 4.2.3.7.3-14）から、本薬による心拍数の減少は、洞房結節に発現するS1P₁及びS1P₃受容体を介してGIRK/IKACHを活性化させることにより発現する負の変時作用による変化と考えられることを説明した。さらに申請者は、本薬による心拍数の減少は反復投与により回復するが（参考 4.2.3.7.3-10、参考 4.2.3.7.3-12、参考 4.2.3.7.3-13）、S1P受容体による心拍数減少は、S1P₃受容体よりもS1P₁受容体による影響が大きく（Means CK et al, *Cardiovasc Res*, 82: 193-200, 2009）、本薬の反復投与により洞房結節に発現するS1P₁受容体の内在化が生じ、GIRK/IKACHの活性化が軽減され、心拍数減少が回復すると考えられることを説明した。

次に申請者は、本薬投与時の血圧上昇について、血管緊張及び血圧は、血管内皮細胞及び平滑筋上に発現しているS1P₁、S1P₂及びS1P₃受容体の協調的な作用により制御されることが報告されていること（Ohmori T et al, *Cardiovasc Res*, 58: 170-177, 2003、Waeber C et al, *Drug News Perspect*, 17: 365-382, 2004、Yatomi Y, *Curr Pharm Des*, 12: 575-587, 2006）、本薬及びリン酸化体はS1P₂受容体に対してアゴニスト作用を示さないこと（参考 4.2.1.1-2）から、リン酸化体のS1P₁及びS1P₃受容体への作用を介して発現している可能性が考えられることを説明した。その上で申請者は、本薬を反復投与したときにもリン酸化体によるS1P₃受容体への作用が継続し、血圧上昇が持続的に認められる可能性が考えられること、実際に国内臨床試験（5.3.5.1-1: D1201）において、投与15日後より血圧の上昇傾向が認められ、その傾向は投与2ヶ月後から顕著であったことを説明した。

なお申請者は、徐脈に関連した所見及び血圧上昇についてはヒトに本薬を投与した場合にも認められているが、その対応については国内外臨床試験で検討しており、添付文書（案）において注意喚起を行っていることから、ヒトにおける安全性は確保できると考えることを説明した。

機構は、安全性薬理試験で認められたその他の所見について、臨床上問題となる可能性はないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、安全性薬理試験において、心拍数減少及び血圧上昇以外に、マウスで協調運動の低下、ラットで一時的な尿量減少、ウサギで腓腹筋収縮の抑制、サルでテント状T波が認められたことを説明し、各所見の最大無作用量と臨床用量投与時の曝露量（C_{max}及びAUC）を比較した結果に基づくヒトにおける安全域は、下表のとおりであることを説明した。

表 安全性薬理試験で認められた主な所見とヒトにおける安全域

動物種	認められた所見	最大無作用量	曝露量		安全域 ^{a)}	
			C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	C _{max}	AUC
マウス	協調運動低下	3 mg/kg (p.o.)	190 ^{b)}	3702 ^{b)}	52	49
ラット	一時的な尿量減少	3 mg/kg (p.o.)	74 ^{c)}	1424 ^{c)}	20	19
ウサギ	腓腹筋収縮の抑制	3 mg/kg (d.u.)	-	-	-	-
サル	テント状T波	1 mg/kg (p.o.)	200 ^{d)}	374 ^{d)}	55	5

-: 十二指腸内投与 (d.u.) のため算出不能

a) 外国人健康成人に本剤 0.5 mg を 1 日 1 回 4 週間投与したとき (5.3.4.1-12: D2109) の C_{max} (3.66 ng/mL) 及び AUC (76.1 ng·h/mL) と各動物の曝露量との比

b) マウス 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-1) における TK データより算出

c) ラット 26 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-6) における TK データより算出

d) サル 39 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-14) における TK データより算出

また申請者は、上記の所見に関連する有害事象⁸⁾ は、国内臨床試験 (5.3.5.1-1: D1201) 及び継続長期投与試験 (5.3.5.2-1: D1201E1) においては認められなかったこと、海外臨床試験 (5.3.5.1-3: D2301、5.3.5.1-4: D2302) においては、筋痙縮 (本剤 1.25 mg 群 1.6 % (14/849 例)、本剤 0.5 mg 群 1.9 % (16/854 例)、プラセボ群 2.4 % (10/418 例)) が認められたが、プラセボ群と比較し発現率は低かったことを説明した。

機構は、安全性薬理試験で認められた心拍数減少及び血圧上昇以外の事象について、現時点では臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。また機構は、心拍数減少及び血圧上昇について、国内外臨床試験においても認められていることから、十分な注意喚起及び情報提供が必要と考えるが、詳細については「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、(3) 安全性について、2) 心血管系への影響について」の項において議論することとする。なお、心血管系への影響については、製造販売後調査においても引き続き検討が必要と考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおける吸収、分布、代謝、排泄並びに胎児移行性及び乳汁移行性に関する試験成績が提出された。血液中未変化体及び代謝物 (リン酸化体、M2 (M1 (オクチル側鎖の ω 位カルボン酸体) が β 酸化されたもの) 及び M3 (M2 が β 酸化されたもの)) 濃度は、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法 (定量下限: 未変化体 0.080 ng/mL、リン酸化体 1.0 ng/mL、M2 及び M3 0.10~1.25 ng/mL) 又はガスクロマトグラフィー-質量分析 (GC-MS) 法 (定量下限: 未変化体 0.10~0.50 ng/mL) により、バリデートされた方法で測定された。¹⁴C 又は ³H 標識体 (本薬及びリン酸化体) を用いた試験における生体試料中放射能濃度は液体シンチレーションカウンター (LSC) により測定された。特に記載のない限り、本薬の投与量は遊離塩基量として示されており、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 \pm 標準偏差で示されている。

(1) 吸収

雄性マウスに ¹⁴C 標識体 (本薬) 2.5 mg/kg を非絶食下で単回経口投与又は静脈内投与したとき、経口投与時の血液中総放射能は投与 8 時間後に最高血液中濃度 (C_{max}) 415 \pm 28.3 ng eq./mL に達し、31.1 時間の消失半減期 (t_{1/2}) で消失した。0 から 168 時間までの血液中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-168h}) は 15190 ng eq.·h/mL であり、2.5 mg/kg を静脈内投与したときの AUC_{0-168h} (22600 ng eq.·h/mL) から算

⁸⁾ 以下の事象を定義。

協調運動異常、運動低下、運動失調、高カリウム血症、筋痙縮、尿量減少

出した経口投与時の吸収率⁹⁾は77%であった。また、血液中未変化体及びリン酸化体は、いずれも投与8時間後に C_{max} （それぞれ 95.3 ± 8.6 及び 161.6 ± 19.4 ng/mL）に達し、それぞれ25.0及び21.6時間の $t_{1/2}$ で消失した。 AUC_{0-inf} はそれぞれ3167及び5889 ng·h/mLであり、2.5 mg/kgを静脈内投与したときの血液中未変化体の AUC_{0-inf} （5442 ng·h/mL）から算出した経口投与時のバイオアベイラビリティ（BA）⁹⁾は66%であった（4.2.2.2-1）。

雄性マウスに本薬0.1及び1 mg/kg（塩酸塩量）を非絶食下で単回経口投与又は1 mg/kg（塩酸塩量）を単回静脈内投与したとき、経口投与時の血液中未変化体は投与12時間後に C_{max} （それぞれ6.9及び57.5 ng/mL）に達し、それぞれ31.7及び34.0時間の $t_{1/2}$ で消失した。また、 AUC_{0-inf} はそれぞれ275及び2491 ng·h/mLであり、1 mg/kgを静脈内投与したときの AUC_{0-inf} （3760 ng·h/mL）から算出した経口投与時のBAは66～73%であった（4.2.2.2-2）。

雄性ラットに¹⁴C標識体（本薬）7.5 mg/kgを非絶食下で単回経口投与又は4 mg/kgを単回静脈内投与したとき、経口投与時の血液中放射能は投与13時間後に C_{max} （ 947 ± 126 ng eq./mL）に達し、34.3時間の $t_{1/2}$ で消失した。 AUC_{0-168h} は 51823 ± 6376 ng eq.·h/mLであり、4 mg/kgを静脈内投与したときの AUC_{0-168h} （ 42112 ± 2884 ng eq.·h/mL）から算出した経口投与時の吸収率は66%であった。また、血液中未変化体及びリン酸化体は、それぞれ投与8及び24時間後に C_{max} （それぞれ148及び437 ng/mL）に達し、未変化体は30.4時間の $t_{1/2}$ で消失した。 AUC_{0-168h} はそれぞれ6795及び26696 ng·h/mLであり、本薬4 mg/kgを単回静脈内投与したときの血液中未変化体の AUC_{0-168h} （6027 ng·h/mL）から算出した経口投与時の吸収率は59%であった（4.2.2.2-3）。

雄性ラットに¹⁴C標識体（本薬）1 mg/kg（塩酸塩量）を絶食下又は非絶食下で単回経口投与したとき、血液中総放射能はそれぞれ投与10又は9時間後に C_{max} （ 149 ± 20 又は 140 ± 9 ng eq.·h/mL）に達し、25又は21時間の $t_{1/2}$ で消失した。 AUC_{0-inf} はそれぞれ 5170 ± 370 又は 4010 ± 200 ng eq.·h/mLであり、非絶食下での投与時に $t_{1/2}$ の短縮及び AUC_{0-inf} の低値が認められた（4.2.2.2-4）

雄性ラットに本薬0.1、1及び3 mg/kgを絶食下で単回経口投与又は1 mg/kgを単回静脈内投与したとき、経口投与時の血液中未変化体は投与12時間後に C_{max} （それぞれ 3.0 ± 1.1 、 20.4 ± 3.7 及び 70.8 ± 8.9 ng/mL）に達し、13.6、25.1及び15.6時間の $t_{1/2}$ で消失した。 AUC_{0-inf} はそれぞれ 63.1 ± 20.1 、 626.5 ± 289.3 及び 1719.3 ± 321.8 ng·h/mLであり、1 mg/kgを単回静脈内投与したときの AUC_{0-inf} （ 890.2 ± 114.3 ng·h/mL）から算出した経口投与時のBAは64～71%であった（4.2.2.2-5）。

雄性ラットに本薬7.5 mg/kgを十二指腸内に2時間持続投与したとき、投与8時間後までのリンパ液における未変化体及びリン酸化体の回収率はそれぞれ0.040及び0.043%であった（4.2.2.2-7）。

雄性イヌに¹⁴C標識体（本薬）1 mg/kg（塩酸塩量）を非絶食下で単回経口投与又は静脈内投与したとき、経口投与時の血液中総放射能は投与12時間後に C_{max} （ 112 ± 9 ng eq./mL）に達し、39時間の $t_{1/2}$ で消失した。 AUC_{0-inf} は 6130 ± 790 ng eq.·h/mLであり、静脈内投与時の AUC_{0-inf} （ 7040 ± 760 ng eq.·h/mL）から算出した経口投与時の吸収率は87%であった（4.2.2.2-10）。

雄性イヌに本薬1 mg/kgを絶食下で単回経口投与したとき、血液中未変化体及びリン酸化体はいずれも投与8時間後に C_{max} （それぞれ 30.8 ± 7.3 及び 56.3 ± 13.5 ng/mL）に達し、それぞれ26及び28時間の $t_{1/2}$ で消失した。 AUC_{0-inf} はそれぞれ 1390 ± 578 及び 2309 ± 787 ng·h/mLであった（4.2.2.4-5）。

雄性イヌに本薬3 mg/kgを絶食下で単回経口投与又は1 mg/kgを単回静脈内投与したとき、経口投与時の血液中未変化体は投与9.3時間後に C_{max} （ 165 ± 16 ng/mL）に達し、29.3時間の $t_{1/2}$ で消失した。 AUC_{0-inf} は 8491 ± 1321 ng·h/mLであり、1 mg/kgを単回静脈内投与したときの AUC_{0-inf} （ 4658 ± 838 ng·h/mL）から算出した経口投与時のBAは61%であった（4.2.2.2-11）。

⁹⁾ 実際の投与量により補正。

雄性サルに¹⁴C 標識体 (本薬) 1 mg/kg を非絶食下で単回経口投与又は 0.1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、経口投与時の血液中放射能は投与 4 時間後に C_{max} (136 ± 5 ng eq./mL) に達し、93 時間の t_{1/2} で消失した。AUC_{0-inf} は 13400 ± 3670 ng eq.·h/mL であり、0.1 mg/kg を静脈内投与したときの AUC_{0-inf} (2730 ng eq.·h/mL) から算出した経口投与時の吸収率は 49 % であった。また、経口投与時の血液中未変化体及びリン酸化体は、それぞれ 9 及び 8 時間に C_{max} (それぞれ 30.7 ± 9.2 及び 28.9 ng/mL) に達し、それぞれ 44 及び 78 時間の t_{1/2} で消失した。AUC_{0-inf} はそれぞれ 1640 ± 560 及び 1670 ng·h/mL であり、0.1 mg/kg を単回静脈内投与したときの血液中未変化体の AUC_{0-inf} (323 ng·h/mL) から算出した経口投与時の BA は 51 % であった (4.2.2.2-14)。

雌雄サルに本薬 0.1 及び 1 mg/kg (塩酸塩量) を非絶食下で単回経口投与したとき、血液中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、AUC_{0-inf} は雌で高値を示したが、その要因として個体間のバラツキが大きかったことが影響したと考えられている。また、0.1 mg/kg を静脈内投与したときの AUC_{0-inf} (雄及び雌でそれぞれ 197.3 ± 26.9 及び 197.1 ± 46.9 ng·h/mL) から算出した 0.1 mg/kg 経口投与時の BA は、雄及び雌でそれぞれ 35 及び 46 % であった (4.2.2.2-15)。

表 サルに本薬を単回経口投与したときの血液中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)
0.1	雄	1.5 ± 0.4	9.3 ± 2.3	30.2 ± 1.3	67.7 ± 9.5
	雌	1.7 ± 0.5	14.7 ± 8.3	33.8 ± 7.9	91.2 ± 49.2
1	雄	16.4 ± 2.7	6.7 ± 5.0	30.9 ± 0.7	675.7 ± 126.2
	雌	18.2 ± 8.7	8.0 ± 4.0	33.3 ± 12.7	934.1 ± 630.6

雌雄マウスに本薬 0.1、0.5 及び 5 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与したとき、血液中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、4 週時と比較して 13 週時ではわずかに高値を示した。また、用量の増加に伴って C_{max} 及び AUC_{0-24h} は増加し、雌では雄と比較して低値を示した (4.2.3.2-1)。

表 マウスに本薬を 13 週間反復経口投与したときの血液中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定時期	雄			雌		
		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
0.1	4 週	5.93	7	110	4.98	7	86
	13 週	7.21	7	145	5.77	7	107
0.5	4 週	31.7	4	617	24.8	4	428
	13 週	41.1	4	745	35.1	4	558
5	4 週	365	7	6854	245	7	4591
	13 週	428	7	8258	272	7	5303

雌雄マウスに本薬 0.025、0.25 及び 2.5 mg/kg/日を 104 週間反復経口投与したとき、血液中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、雌と比較して雄でわずかに高値を示した (4.2.3.4.1-1)。

表 マウスに本薬を 104 週間反復経口投与したときの血液中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定時期	雄			雌		
		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
0.025	10 週	1.31	7	24.8	0.82	7	18.8
	26 週	2.47	7	46.9	1.60	4	31.4
	52 週	1.96	7	39.7	1.28	7	25.9
0.25	10 週	16.85	4	285.0	12.07	7	223.0
	26 週	16.20	4	277.0	13.11	7	233.0
	52 週	21.63	4	360.0	20.18	7	351.0
2.5	10 週	189.57	4	3318.0	128.00	7	2518.0
	26 週	175.94	4	3210.0	123.18	4	2195.0
	52 週	226.70	4	4211.0	181.36	7	3548.0

雄性ラットに¹⁴C 標識体 (本薬) 2.5 mg/kg/日を 14 日間反復経口投与したとき、血液中放射能、未変化体及びリン酸化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、投与 14 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h}

は、投与1日目と比較して約2倍に上昇したが、単回投与時から予測可能な範囲であり、投与14日目には定常状態に達していると考えられている(4.2.2.3-7)。

表 ラットに¹⁴C 標識体(本薬)を14日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	測定時期	C _{max} (ng/mL) ^{a)}	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL) ^{b)}
放射能	1日目	363 ± 20.9	8	-	6211 ± 369
	14日目	695 ± 65.0	8	46.0 ± 4.95	13037 ± 1067
未変化体	1日目	94.8 ± 23.4	8	-	1547 ± 291
	14日目	153 ± 16.3	8	31.6	2571 ± 421
リン酸化体	1日目	256 ± 29.0	8	-	4650 ± 566
	14日目	454 ± 45.4	8	28.5 ± 0.87	8718 ± 880

-: 算出せず

a) 放射能については ng eq./mL

b) 放射能については ng eq.·h/mL

雌雄ラットに本薬 0.1、0.5 及び 5 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与したとき、血液中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、明確な雌雄差は認められなかった。また、13 週時の曝露量は 4 週時と比較して高値を示した(4.2.3.2-4)。

表 ラットに本薬を 13 週間反復経口投与したときの血液中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定時期	雄			雌		
		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
0.1	4 週	5.77	7	105	6.80	2	115
	13 週	7.98	4	164	9.02	2	174
0.5	4 週	21.7	1	410	22	2	429
	13 週	33.2	7	659	36.1	7	763
5	4 週	207	2	3858	210	2	4264
	13 週	333	1	6015	335	7	6983

雌雄ラットに本薬 0.3、1.5 及び 7.5 mg/kg/日を 26 週間反復経口投与したとき、血液中未変化体、M2 及び M3 の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、明確な雌雄差は認められず、用量の増加に伴って C_{max} 及び AUC_{0-24h} は増加した。また、投与初日と比較して 22 週時の血液中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は高値を示したが、M2 及び M3 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} に差異は認められなかった(4.2.3.2-6)。

表 ラットに本薬を 26 週間反復経口投与したときの血液中未変化体、M2 及び M3 の薬物動態パラメータ

	投与量 (mg/kg/日)	測定時期	雄			雌		
			C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
未変化体	0.3	初日	9.22	7	154	9.49	4	151
		22 週	21.9	4	418	24.6	4	456
	1.5	初日	37.1	4	712	39.3	4	820
		22 週	131	4	2597	123	4	1993
	7.5	初日	231	12	4439	229	12	4664
		22 週	450	12	9342	568	4	9772
M2	7.5	初日	4.66	12	61.5	3.52	12	60.5
22 週		4.46	4	42.0	8.08	4	66.7	
M3	7.5	初日	90	12	1240	60.2	12	963
		22 週	81.2	4	1050	72.1	4	1170

雌雄ラットに本薬 0.05、0.15、0.5 及び 2.5 mg/kg/日を 104 週間反復経口投与したとき、血液中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、雌雄いずれにおいても 4 週時と比較して 52 週時の曝露量は上昇した(4.2.2.2-9)

表 マウスに本薬を104週間反復経口投与したときの血液中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定時期	雄			雌		
		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
0.05	4週	1.79	7	32.4	2.36	7	42.1
	26週	3.49	4	68.5	3.54	7	67.4
	52週	3.16	7	66.8	3.64	4	71.6
0.15	4週	5.82	7	105	6.25	7	111
	26週	10.26	4	195	10.66	4	209
	52週	10.48	7	193	10.55	7	213
0.5	4週	23.04	7	447	26.73	7	494
	26週	29.86	4	577	35.22	4	591
	52週	32.14	7	665	44.82	7	841
2.5	4週	119.39	7	2233	124.77	7	2473
	26週	162.64	7	3249	166.94	7	3308
	52週	167.35	7	3149	198.32	7	3748

生後7日の雌雄ラットに本薬0.5及び5 mg/kg/日を単回又は3週間反復経口投与したとき、血液中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、単回投与時と比較して3週間投与によりC_{max}及びAUC_{0-24h}は高値を示した(4.2.3.5.4-1)。

表 幼若ラットに本薬を3週間反復経口投与したときの血液中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定時期	雄			雌		
		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
0.5	単回	13.2	24	211	9.37	7	205
	3週	19.3	7	327	19.2	4	314
5	単回	130	7	2160	100	7	1670
	3週	241	7	4070	150	4	2430

妊娠7日のウサギに本薬0.5、1.5及び5 mg/kg/日を2週間反復経口投与したとき、最終投与後の血液中未変化体のC_{max}はそれぞれ3.07±2.08、5.48±1.49及び42.59±16.45 ng/mL、AUC_{0-24h}はそれぞれ16±6、57±6及び273±82 ng·h/mLであり、C_{max}及びAUC_{0-24h}ともに用量比を上回って増加した(4.2.3.5.2-5)。

雌雄イヌに本薬10 mg/kg/日(塩酸塩量)を26週間反復経口投与したとき、血液中未変化体のC_{max}は初回投与後及び26週後でそれぞれ422.7±429.0及び282.8 ng/mL(雄)、465.5±91.0及び812.8±139.3 ng/mL(雌)、AUC_{0-24h}はそれぞれ5074±4616及び5299 ng·h/mL(雄)、7069±1430及び15491±1687 ng·h/mL(雌)であり、雌雄差が認められたが、評価可能例数が少なく、一般状態が悪化した動物が認められたことが影響したと考えられている(4.2.3.2-11)。

雌雄サルに本薬1、3及び10 mg/kg/日(塩酸塩量)を13週間反復経口投与したとき、血液中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、反復投与により蓄積が認められた。また、10 mg/kg/日群で血液中未変化体濃度に雌雄差が認められたが、個体間のバラツキが大きかったことが影響したものと考えられている(4.2.2.2-17)。

表 サルに本薬を13週間反復経口投与したときの血液中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定時期	雄			雌		
		C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
1	初日	20.7±5.8	4-8	382±147	22.5±3.0	8	419±70
	13週	54.5±21.5	0-8	1014±509	32.2±2.5	4-8	655±42
3	初日	69.9±12.8	4-8	1209±232	86.1±14.2	4-8	1520±251
	13週	127.9±52.6	4-8	2488±798	102.0±37.5	4-8	1910±402
10	初日	722.7±238.3	4-8	11463±4569	263.6±47.1	4-8	4450±808
	13週	820.9±268.4	8	15688±6074	526.8±194.4	4-8	9335±3304

a) 範囲(最小値-最大値)

雌雄サルに本薬0.5又は3 mg/kg/日(塩酸塩量)を43週間反復経口投与したとき、血液中未変化体、

M2 及び M3 の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、明確な雌雄差は認められなかった。血液中未変化体、M2 及び M3 のいずれについても投与初日と比較して 13 週時で曝露量の増加が認められたが、13 週以降はほぼ一定もしくは減少が認められた (4.2.3.2-14)。

表 サルに本薬を 43 週間反復経口投与したときの血液中未変化体の薬物動態パラメータ

	投与量 (mg/kg/日)	測定時期	雄			雌		
			C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
未変化体	0.5	初日	10.3 ± 1.5	4-8	188 ± 29	11.7 ± 2.4	1-4	220 ± 34
		13 週	20.2 ± 7.2	4-8	403 ± 145	20.0 ± 4.6	2-4	396 ± 89
		40 週	22.4 ± 6.8	1-8	420 ± 137	19.7 ± 4.1	2-8	386 ± 75
	3	初日	51.7 ± 8.6	4-8	886 ± 188	57.6 ± 14.0	2-8	952 ± 323
		13 週	134.6 ± 34.8	1-8	2473 ± 750	191.4 ± 23.3	4	3491 ± 634
		40 週	131.1 ± 17.5	2-4	2536 ± 444	133.3 ± 44.6	2-8	2543 ± 906
M2	3	初日	21.7 ± 8.3	2-4	328	30.3 ± 16.6	2-4	288
		13 週	31.9 ± 3.5	2-4	473 ± 64	65.2 ± 19.9	2	741 ± 196
		40 週	21.9 ± 1.7	2	328 ± 55	33.0 ± 17.6	2-4	366 ± 86
M3	3	初日	39.4 ± 21.0	4-8	555 ± 275	28.4 ± 9.2	4	391 ± 95
		13 週	81.3 ± 12.1	4-8	1316 ± 185	117.6 ± 37.5	2-4	1596 ± 373
		40 週	53.5 ± 6.3	2-8	899 ± 132	68.3 ± 21.2	4-8	1099 ± 260

a) 範囲 (最小値-最大値)

(2) 分布

雄性白色ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 1 mg/kg (塩酸塩量) を単回経口投与したとき、組織中放射能は投与 6 時間後には全身に分布し、消化管以外では肝臓で最も高値を示し、その他に肺、副腎、脾臓及び腎臓で高値を示した。投与 168 時間後では多くの組織で最高値の 1/6 以下であったが、脳、精巣及び精巣上体では最高値の 1/2 程度であった (4.2.2.2-4)。

雄性有色及び白色ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 7.5 mg/kg を単回経口投与したとき、有色ラットにおける投与 168 時間後の組織中放射能は、眼球中メラニン含有組織 (脈絡膜、強膜及び網膜) で白色ラットの約 7 倍高値を示したが、経時的な減少が認められた。その他の組織中放射能については、有色及び白色ラットで大きな差異は認められなかった (4.2.2.2-3)。

雄性イヌに ¹⁴C 標識体 (本薬) 1 mg/kg (塩酸塩量) を単回経口投与したとき、投与 240 時間後における組織中放射能は、血液中では検出限界未満であったものの、大脳、小脳、下垂体及び精巣において高値を示した (4.2.2.2-10)。

雄性白色ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 2.5 mg/kg/日を単回又は 14 日間反復経口投与したとき、反復投与時の投与 24 時間後における各組織中放射能は、単回投与時と比較してほとんどの組織で高値を示し、脳、脊髄及び精巣ではそれぞれ 6.5、7.0 及び 7.0 倍であった。なお、脳内では小脳白質で最も高値を示し、14.1 倍であった (4.2.2.3-7)。

雄性有色ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 7.5 mg/kg/日を 7 日間反復投与したとき、最終投与 168 時間後においてもほとんどの組織で放射能が確認された。また、単回投与時と同様に眼球中メラニン含有組織中放射能は高値を示したが、経時的に減少した (4.2.2.3-5)。

雄性ラットに本薬 10 mg/kg (塩酸塩量) を単回経口投与したとき、脳内未変化体濃度は投与 22 時間後に C_{max} に達し、122 時間の t_{1/2} で消失した。また投与 24 時間後及び 7 日後の未変化体の脳/血液中濃度比は、それぞれ 23 及び 437 であった (4.2.2.3-9)。

雄性イヌに本薬 10 mg/kg (塩酸塩量) を単回経口投与したとき、脳内未変化体濃度は投与 42 時間後に C_{max} に達し、196 時間の t_{1/2} で消失した。投与 24 時間後の未変化体の脳/血液中濃度比は 15 であった (4.2.2.3-14)。

雄性ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 7.5 mg/kg/日を 14 日間反復経口投与したとき、最終投与 8 時間後の

未変化体の脳/血液中濃度比は 28 であった (4.2.2.3-8)。

雄性イヌに本薬 10 mg/kg/日 (塩酸塩量) を 14 日間反復経口投与したとき、最終投与 24 時間後の未変化体の脳/血液中濃度比は 107 であった (4.2.2.3-15)。

雌雄イヌに本薬 0.001~10 mg/kg/日 (塩酸塩量) を 6 ヶ月間反復経口投与したとき、最終投与 24 時間後の未変化体の脳/血液中濃度比は雄で 158~255、雌で 111~454 であった (4.2.2.2-13)。

雌雄サルに本薬 3~30 mg/kg/日 (塩酸塩量) を 14 日間反復経口投与したとき、最終投与 24 時間後の未変化体の脳/血液中濃度比は雄で 83~153、雌で 111~151 であった (4.2.2.2-16)。

雌雄サルに本薬 1~10 mg/kg/日 (塩酸塩量) を 13 週間反復経口投与したとき、最終投与 24 時間後の未変化体の脳/血液中濃度比は雄で 114~325、雌で 113~334 であった (4.2.2.2-17)。

雌雄サルに本薬 0.5 及び 3 mg/kg/日 (塩酸塩量) を 43 週間反復経口投与したとき、最終投与 24 時間後¹⁰⁾の未変化体の脳/血液中濃度の濃度比は雄で 303 及び 1479、雌で 329 及び 1108 であった (4.2.3.2-14)。

雌雄サルに本薬 1~10 mg/kg/日 (塩酸塩量) を 52 週間反復経口投与したとき、最終投与 24 時間後の未変化体の脳/血液中濃度比は雄で 186~239、雌で 139~211 であった (4.2.2.2-18)。

雄性ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 20 及び 100 µM 溶液を単回頸動脈内投与したとき、放射能の脳内移行率は、それぞれ投与量の約 17 及び 38 % であった。また、¹⁴C-(S)又は(R)-リン酸化体 20 µM 溶液を単回頸動脈投与したとき、放射能の脳内移行率は、それぞれ投与量の約 88 又は 25 % であった (4.2.2.3-4)。

妊娠 13 又は 18 日目のラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 0.45 mg/kg を単回経口投与したとき、胎児における放射能の AUC_{0-48h} は母動物の血液中と同程度であり、胎児への放射能の移行が認められた。妊娠 18 日目のラットにおいて、投与 8 時間後の胎児中放射能は、主に未変化体及び(S)-リン酸化体であり、その他に M2、M3 及び M4 (M3 が β 酸化されたもの) も検出された (4.2.2.3-12)。

妊娠 17 日目のウサギに ¹⁴C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後の胎児中放射能は母動物の血液中放射能の約 1/4 であり、主に M3 及び M4 が認められた (4.2.2.3-13)。

妊娠 7 日目のウサギに本薬 0.5~5 mg/kg/日を 14 日間反復経口投与したとき、最終投与 24 時間後の胎児中未変化体濃度は母動物の血液中濃度の 17~23 倍高値を示した (4.2.3.5.2-5)。

授乳中ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 7.5 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中への放射能の移行が認められ、投与 24 時間後に乳汁中放射能濃度は C_{max} (1.2 µg eq./mL) に達した。乳汁中放射能は主に未変化体及びリン酸化体であり、母動物の血液中濃度と比較して、最大でそれぞれ 2.7 及び 1.8 倍高かった (4.2.2.3-6)。

ラット及びイヌ血液に本薬、M2 及び M3 (いずれも 4.5 及び 45 ng/mL¹¹⁾) を添加したとき、*in vitro* における血球移行率は濃度に依存せず、ラットでそれぞれ 91~93、24~33 及び 58~72 %、イヌで 91~92、0~10 及び 50~61 % であった (4.2.2.3-1)。

マウス、ラット、イヌ及びサル血液に ¹⁴C 標識体 ((S)-リン酸化体、3~3000 ng/mL) を添加したとき、*in vitro* における血球移行率はそれぞれ 48~54、44~45、2~14 及び 6~34 % であった (4.2.2.3-3)。

in vitro において、マウス、ラット、イヌ及びサル血漿に ¹⁴C 標識体 (本薬) 又は ³H 標識体 (本薬) (マウス及びラット: 100~300 ng/g、イヌ及びサル: 0.1~100 ng/g) を添加したとき、超遠心法における血漿タンパク結合率は、いずれの動物種においても 99 % 以上であった (4.2.2.3-2)。

in vitro において、マウス、ラット、イヌ及びサル血漿に ¹⁴C 標識体 ((S)-リン酸化体、30~300 ng/mL) を添加したとき、限外ろ過法における血漿タンパク結合率は、いずれの動物種においても 99 % 以上であった (4.2.2.3-3)。

¹⁰⁾ 血液中濃度は 40 週時における投与 24 時間後の値を用いた。

¹¹⁾ M3 は 4.4 及び 44 ng/mL。

(3) 代謝

in vitro でマウス、ラット、イヌ及びサルに¹⁴C 標識体 (本薬) 又は¹⁴C 標識体 ((S)-リン酸化体) (いずれも 100 ng/mL) を添加したとき、本薬のリン酸化速度はマウス及びラットで最も速く、添加後 2 時間以内に 59~71 %がリン酸化され、次いでイヌ及びサルの順であった。また、¹⁴C 標識体 ((S)-リン酸化体) の脱リン酸化速度はマウスで最も速く、添加後 2 時間以内に約 35 %が脱リン酸化され、次いでサル、ラット及びイヌの順であった (4.2.2.3-3)。

ラットの肝細胞懸濁液に¹⁴C 標識体 (本薬) 又は¹⁴C 標識体 ((S)-リン酸化体) (いずれも 1 μM) を添加し、*in vitro* における本薬の代謝について検討したとき、本薬添加時には主に未変化体及び M1 が認められ、その他に M2、M3 が認められた。¹⁴C 標識体 ((S)-リン酸化体) 添加時には、主に未変化体が認められ、その他に M1、M2 及び M3 が認められた (4.2.2.4-1)。

雄性マウス、雄性ラット、雄性イヌ及び雄性サルに¹⁴C 標識体 (本薬) を単回又は反復経口投与したとき、いずれの動物種においても血液中にリン酸化体が検出されたが、すべて(S)-リン酸化体であり、(R)-リン酸化体は検出限界未満であったことから、本薬のリン酸化は立体選択的であると考えられている。またオクチル側鎖の ω 位の酸化代謝物 (M1、M2、M3、M4 等)、脂肪酸とのアミド結合によるセラミド類似代謝物 (M27、M28、M29、M30 等) が認められた。(4.2.2.2-1、4.2.2.2-3、4.2.2.3-7、4.2.2.4-6、4.2.2.4-7、4.2.2.2-14、4.2.2.4-8)。

雄性マウス、雄性ラット、雄性イヌ及び雄性サルに¹⁴C 標識体 (本薬) を単回又は反復経口投与したとき、尿中にはすべての動物種で主に M3 及び M4 が認められ、マウス以外では M2 も認められた。さらに、マウス及びラットにおいて数種類のタウリン抱合体が認められた。糞中には主に M2 及び M3 が検出され、サル以外では M1 も認められた。さらにマウス及びラットではリン酸化体も検出された。また、ラット胆汁中には M5、M8 及び M11 (それぞれ M3、M2 及び M1 のタウリン抱合体) が主に認められ、少量の未変化体も検出された (4.2.2.2-1、4.2.2.3-7、4.2.2.2-3、4.2.2.4-6、4.2.2.2-14)。

以上より、本薬の代謝経路は下図のように推定されている。

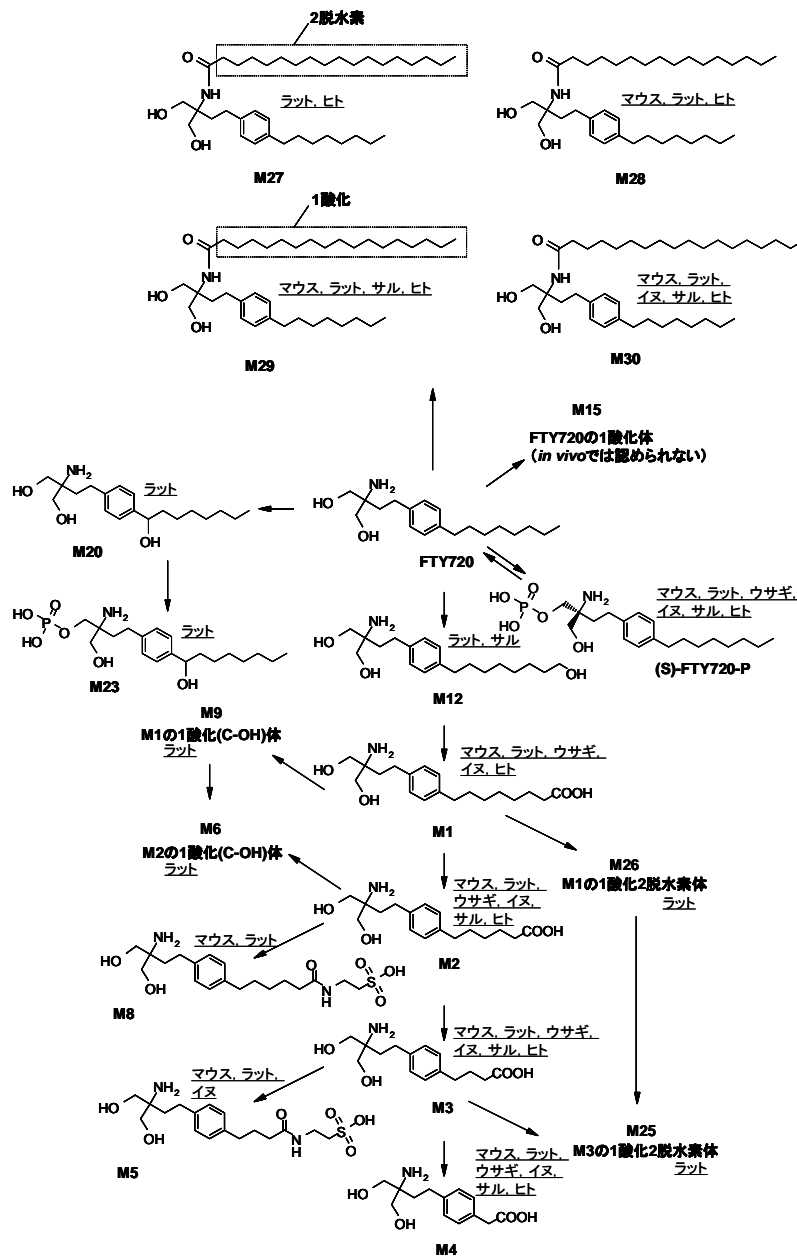


図 本薬の推定代謝経路

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 7.5 mg/kg を単回経口投与したとき、評価したすべての組織において主に未変化体及びリン酸化体が認められ、肝臓中に最も多くの代謝物 (主にリン酸化体、M3 及び M7 (M3 のリン酸化体)) が認められた (4.2.2.2-3)。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 7.5 mg/kg/日を 14 日間反復経口投与したとき、最終投与 8 時間後の大脳皮質及び脊髄において主に未変化体及び(S)-リン酸化体が認められ、大脳皮質では未変化体が、脊髄ではリン酸化体が多く認められた (4.2.2.4-4)。

雄性イヌに本薬 0.001~1 mg/kg/日を 26 週間反復経口投与したとき、肝チトクローム b5 濃度、総チトクローム濃度及び本薬の水酸化活性に対する影響は認められなかった (4.2.3.2-11)。

(4) 排泄

雄性マウスに ^{14}C 標識体 (本薬) 2.5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 29.8 及び 37.7 %が排泄された (4.2.2.2-1)。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 7.5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 時間後までに尿中、糞

中及び胆汁中にそれぞれ投与放射能の 43.1、24.2 及び 16.6 %が排泄され、投与 168 時間後までに尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 55.4 及び 41.7 %が排泄された (4.2.2.2-3)。

雄性イヌに ^{14}C 標識体 (本薬) 1 mg/kg (塩酸塩量) を単回経口投与したとき、投与 240 時間後までに尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 67.8 及び 24.1 %が排泄された (4.2.2.2-10)。

雄性サルに ^{14}C 標識体 (本薬) 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 29.2 及び 40.5 %が排泄された (4.2.2.2-14)。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 7.5 mg/kg を 7 日間反復経口投与したとき、最終投与 168 時間後までに尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 40.7 及び 44.3 %が排泄された (4.2.2.3-5)。

胆管カニューレーションを施した雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 1 mg/kg (塩酸塩量) を単回経口投与し、投与 24 時間後までの胆汁を、別の雄性ラットの十二指腸内に投与したとき、投与 48 時間後までの胆汁中、尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 13.1、21.3 及び 64.0 %が排泄され、本薬又はその代謝物の一部は腸肝循環することが示唆された (4.2.2.2-4)。

(5) 薬物動態学的相互作用

in vitro において、本薬 (1~100 μM) 及び(S)-リン酸化体 (5~200 μM) は、OATP (Organic anion transporting polypeptide) 1B1 及び OATP1B3 による輸送を阻害しなかった。また、本薬 (5~200 μM) 及び(S)-リン酸化体 (5~100 μM) は、NTCP (Sodium taurocholate co-transporting polypeptide) による輸送を阻害しなかった (5.3.2.3-1)。

in vitro において、本薬及び(S)-リン酸化体 (1~100 μM) は、BCRP (Breast cancer resistance protein)、BSEP (Bile salt export pump) 及び MRP2 (Multidrug resistance-associated protein 2) による排出を阻害しなかった。また、MDR1 (Multidrug resistance protein 1) による排出に対して、(S)-リン酸化体は阻害作用を示さなかったが、本薬は阻害作用を示し、その IC_{50} は 84 μM であった。なお、本薬の MDR1 に対する IC_{50} はヒト血液中濃度 (11.9 nM)¹²⁾ 及び推定腸管内濃度 (5.8 μM)¹³⁾ より十分高いこと、MDR1 の基質であるシクロスポリンとの併用試験 (参考 5.3.3.4-1: A0107) においてシクロスポリンの薬物動態パラメータに変動は認められなかったことから、本薬による MDR1 の阻害作用は臨床問題とはならないと考えられている (5.3.2.3-2)。

<審査の概略>

(1) 本薬の分布特性と安全性について

機構は、本薬の分布試験において、放射能が高値を示した臓器及び組織における安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、分布試験において、血液中放射能濃度より高い放射能濃度を示した臓器及び組織として、肝臓、肺、副腎、脾臓及び腎臓であったこと、反復投与における分布試験において、蓄積が認められた臓器及び組織として脳、精巣及び精巣上体並びに脊髄であったことを説明した上で、各臓器及び組織における非臨床試験における所見、臨床試験における有害事象の発現状況について、以下のとおり説明した。

- ① 肝臓について、非臨床試験 (ラット及びイヌ) において AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、ビリルビン増加、単細胞壊死及びクッパー細胞の褐色色素沈着が認められ、国内外臨床試験 (5.3.5.1-1、5.3.5.2-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4) においては、本剤群では肝機能障害に関連する有害事

¹²⁾ 外国人健康成人を対象に本剤 0.5 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した試験 (5.3.4.1-12) における最終投与日の C_{max} 。

¹³⁾ 腸管内容積 (250 mL (Zhang L et al, *Xenobiotica*, 38: 709-724, 2008, International Transporter Consortium, *Nat Rev Drug Discov*, 9: 215-236, 2010)) に臨床用量 0.5 mg が溶解した場合の濃度。

象¹⁴⁾の発現率がプラセボ群と比較して高く、高度や重篤に至った事象も認められたが、投与中止等により回復性が認められたこと、また長期投与に伴って肝機能検査値異常の発現率が高くなる傾向にはなかったこと（臨床における肝機能に関連する安全性については、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (3) 安全性について、3) 肝機能異常について」の項参照）から、適切な注意喚起を行うことで肝臓に関連する有害事象が臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

- ② 肺について、非臨床試験においては、すべての動物種（マウス、ラット、イヌ及びサル）で比較的低用量から、肺重量の増加、肺胞マクロファージの浸潤又は炎症性病変等が認められたが、国内外臨床試験（5.3.5.1-1、5.3.5.2-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）において、肺に関連する有害事象¹⁵⁾の発現率は本剤群とプラセボ群で大きな差異はなく、ほとんどが軽度又は中等度であったこと、投与中止等により回復性が認められ、長期投与により発現率が増加する傾向も認められなかったことから、臨床的に問題となる可能性は低いと考える。なお、非臨床試験で認められた所見を踏まえ、臨床試験で肺機能検査を実施した結果、軽微で可逆的な肺機能検査値の減少が認められたことから（「(iii) 毒性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (1) 呼吸器病変について」の項参照）、その結果を添付文書において記載した。
- ③ 副腎について、非臨床試験（イヌ）において、重量増加及び髄質細胞空胞化等が認められたが、これらは高用量群のみに認められたことから、臨床用量においてこれらの事象が発現する可能性は低いと考える。なお、国内外臨床試験（5.3.5.1-1、5.3.5.2-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）において、副腎に関連する有害事象¹⁶⁾は認められなかった。
- ④ 脾臓について、非臨床試験においては、すべての動物種（マウス、ラット、イヌ及びサル）で脾臓に関連する毒性所見（脾臓重量減少及びリンパ濾胞の萎縮等）が認められたが、これは本薬の薬理作用に基づくと考えられ、ヒトで発生する可能性は否定できないと考えるが、国内外臨床試験（5.3.5.1-1、5.3.5.2-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）では、脾臓に関連する有害事象¹⁷⁾は認められなかった。
- ⑤ 腎臓について、非臨床試験（マウス、ラット及びイヌ）において、腎臓に関連する毒性所見（尿素窒素増加、クレアチニン増加、好塩基性尿細管増加等）が認められたが、国内臨床試験（5.3.5.1-1、5.3.5.2-2）では、腎臓に関連した有害事象¹⁸⁾は認められず、海外臨床試験（5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）

¹⁴⁾ MedDRA HLT で「肝および脾腫大」、「悪性肝胆道系新生物」、「肝ウイルス感染症」、「肝および肝胆道系障害 NEC」、「肝感染（ウイルス感染を除く）」、「肝血管障害」、「肝酵素および肝機能障害」、「肝細胞障害および肝炎 NEC」、「肝線維症及び肝硬変」、「肝代謝性障害」、「肝胆道系新生物 NEC」、「肝胆道系徴候および症状」、「肝不全およびその関連疾患」、「良性肝胆道系新生物」、「肝臓の自己免疫障害」、「肝炎ウイルス感染」、「肝胆道系および脾感染」、「肝機能検査」、「肝胆道系画像検査」、「肝胆道系病理組織学的検査」、「悪性肝新生物」、「悪性肝胆道系新生物 NEC」、「肝芽腫」、「肝胆道系新生物、悪性度不明」、「肝胆道系嚢胞およびポリープ」、「肝動脈、門脈壊死および血行不全」、「肝動脈及び門脈閉塞症および血栓症」に含まれる事象。

¹⁵⁾ MedDRA HLT で「肺動脈弁膜障害」、「下気道および肺感染」、「胸部および肺損傷 NEC」、「呼吸器系および肺機能検査」、「肺血管障害 NEC」、「肺血栓および塞栓症」、「肺実質障害 NEC」、「肺水腫」、「肺血管障害 NEC」、「肺高血圧症」、「肺塞栓症および血栓症」に含まれる事象。

¹⁶⁾ MedDRA HLT で「副腎障害 NEC」、「副腎新生物」、「副腎髄質障害」、「副腎皮質機能低下」、「副腎皮質機能亢進」、「副腎髄質検査」、「副腎皮質検査」、「副腎病理組織学的検査」、「悪性副腎新生物」、「良性副腎新生物」に含まれる事象。

¹⁷⁾ MedDRA HLT で「肝および脾腫大」、「脾障害」、「肝胆道系及び脾感染」、「脾臓周辺帯リンパ腫」に含まれる事象。

¹⁸⁾ MedDRA HLT で「腎尿路系損傷 NEC」、「腎機能検査」、「悪性腎新生物」、「悪性腎盂および尿管新生物」、「良性腎新生物」、「糸球体腎炎及びネフローゼ症候群」、「腎炎 NEC」、「腎感染及び炎症（腎炎を除く）」、「腎結石症」、「腎血管障害及び虚血障害」、「腎症および尿管障害 NEC」、「腎障害 NEC」、「腎性高血圧および関連症状」、「腎臓構造奇形および外傷」、「腎臓新生物」、「腎臓閉塞性疾患」、「腎不全および腎機能障害」、「腎不全合併症」、「尿路結石（腎結石を除く）」、「腎血管障害 NEC」、「腎閉塞症および血栓症」、「腎性高血圧」、「腎臓壊死および血行不全」、「腎臓出血性障害」に含まれる事象。

では、腎結石症 4 例（本剤 1.25 mg 群 0.1 % (1/849 例)、本剤 0.5 mg 群 0.4 % (3/854 例))、血中クレアチニン増加 3 例（本剤 0.5 mg 群 0.4 % (3/854 例)）のみであった。

- ⑥ 脳について、非臨床試験（イヌ及びサル）において、単核細胞浸潤、ミクログリア及びアストロサイトの活性化が認められているが、これらは高用量群のみに認められたものであったことから、臨床用量においてこれらの発現する可能性は低いと考える。また、脳に関連する有害事象¹⁹⁾ について、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1）では認められておらず、国内長期継続投与試験（5.3.5.2-2）では、平衡障害及び白質脳症各 1 例が認められているが、海外臨床試験（5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）では、発現率に本剤群とプラセボ群で大きな差異はなく、ほとんどが軽度又は中等度であったこと、多くが治験期間中に回復したことから、脳に関連する有害事象が臨床的に問題となる可能性は低いと考える。
- ⑦ 精巣及び精巣上体について、非臨床試験（イヌ）において精子数減少や精巣重量減少等が認められているが、イヌにおいて高用量投与時のみに認められた所見であることから、臨床用量においてこれらの事象が発現する可能性は低いと考える。国内外臨床試験（5.3.5.1-1、5.3.5.2-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）においては精巣及び精巣上体に関連する有害事象²⁰⁾ は認められなかった。
- ⑧ 脊髄について、非臨床試験においていずれの動物種においても毒性所見は認められず、国内外臨床試験（5.3.5.1-1、5.3.5.2-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）においては脊髄に関連する有害事象²¹⁾ は認められなかった。

以上を踏まえ申請者は、肝臓及び肺に関する安全性については、添付文書上において適切に注意喚起又は情報提供を行うこと、その他の臓器及び組織については臨床上問題となる有害事象が発現する可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、本薬はメラニン含有組織に蓄積することが示されていることから、メラニン含有組織における安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、メラニン含有組織のうち眼組織における安全性について、イヌ 26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-11）において網膜小胞状物が認められたが、最大耐用量を超える用量でのみ認められた所見であったことから、臨床用量においてヒトで発現する可能性は低いと考えること、他の動物種（ラット及びサル）では眼科的検査及び病理検査で眼に関する毒性所見は認められなかったことを説明した。また申請者は、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1）において認められた眼障害に関する有害事象²²⁾ の発現率は、プラセボ群 12.3 % (7/57 例)、本剤 0.5 mg 群 10.5 % (6/57 例) 及び本剤 1.25 mg 群 7.4 % (4/54 例) であり、本剤群ではプラセボ群よりも低かったこと、国内長期継続投与試験（5.3.5.2-2）においては、眼障害に関連する有害事象²²⁾ は 9.8 % (14/143 例) に認められたが、複数例で認められたのは白内障、アレルギー性結膜炎及び網膜裂孔各 2 例であり、いずれも軽度又は中等度であったことを説明した。さらに申請者は、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3（12 ヶ月まで）、5.3.5.1-4）において、眼障害に関連する有害事象²²⁾ の発現率は、プラセボ群 12.0 % (50/418 例)、本剤 0.5 mg 群 13.0 % (111/854 例) 及び本剤 1.25 mg 群 13.1 % (111/849 例) であり、本剤群とプラセボ群の間で大きな差異は認められな

¹⁹⁾ MedDRA HLT で「第 8 脳神経障害」、「脳神経損傷」、「脳損傷 NEC」、「ウイルス性脳炎」、「一過性脳血管発作」、「混合性脳神経障害」、「小脳協調性およびバランス障害」、「大脳静脈および静脈洞血栓症」、「大脳皮質機能不全 NEC」、「中枢神経系出血及び脳血管性損傷」、「中毒性および代謝性脳症」、「脳炎 NEC」、「脳器質性疾患 NEC」、「脳症 NEC」、「脳神経障害 NEC」、「非ウイルス感染性脳炎」、「麻痺および不全麻痺（脳神経麻痺を除く）」、「大脳・脊髄壊死および血行不全」、「脳および脊髄血管障害 NEC」、「脳血管塞栓症および血栓症」、「脳血管流および解離」に含まれる事象。

²⁰⁾ MedDRA HLT で「悪性精巣新生物」、「精巣および精巣上体感染および炎症」、「精巣および精巣上体障害 NEC」、「精巣および精巣上体新生物」に含まれる事象。

²¹⁾ MedDRA HLT で「脊髄損傷 NEC」、「外傷性脊髄および神経根障害」、「脊髄および神経根障害 NEC」、「脊髄炎（感染性を含む）」、「大脳・脊髄壊死および血行不全」、「脳および脊髄血管障害 NEC」に含まれる事象。

²²⁾ MedDRA SOC で「眼障害」に含まれる事象。

かったことを説明した。なお申請者は、海外臨床試験において、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が高かった事象は、霧視（プラセボ群 1.0 % (4/418 例)、本剤 0.5 mg 群 2.2 % (19/854 例) 及び本剤 1.25 mg 群 2.4 % (20/849 例)、黄斑浮腫（プラセボ群 0 % (0/418 例)、本剤 0.5 mg 群 0.2 % (2/854 例) 及び本剤 1.25 mg 群 1.4 % (12/849 例)）等であったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤投与により眼組織に対する安全性に問題が生じる可能性は低いと考えるが、黄斑浮腫については、発症初期に視覚症状を伴わない場合もあることから、その旨を添付文書上で注意喚起し、本剤投与中に眼科学的検査を実施するよう注意喚起を行うことを説明した。

また申請者は、眼以外のメラニン含有組織（皮膚及び皮下組織）における安全性について、反復投与毒性試験（イヌ: 4.2.3.2-11、サル: 4.2.3.2-15）においては、皮膚に関連する毒性所見は認められていないこと、国内外臨床試験（5.3.5.2-1、5.3.5.2-2、5.3.5.1-3（12ヶ月まで）、5.3.5.1-4）において皮膚障害に関連する有害事象²³⁾の発現率に本剤群とプラセボ群の間で大きな差異はなく、ほとんどが軽度又は中等度の事象であったことから、臨床上大きな問題とはならないと考えることを説明した。

機構は、本薬の分布試験で放射能が高値を示した組織及び蓄積が認められた組織における安全性について、肝臓（肝機能）、肺（呼吸機能）及び眼（黄斑浮腫）以外の臓器及び組織では、臨床上問題となる有害事象が発現する可能性は低いと考えるが、これらの臓器及び組織における安全性については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。また、肝機能及び眼障害（黄斑浮腫）については、添付文書において注意喚起を行う必要があると考えるが、その詳細については臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える（「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、〈審査の概略〉(3) 安全性について」の項参照）。

(iii) 毒性試験成績の概要

〈提出された資料の概略〉

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（抗原性試験、免疫毒性試験、毒性発現の機序に関する試験、幼若動物を用いた試験、不純物の毒性試験）が実施されている。なお、各試験は本薬の塩酸塩又は遊離塩基が用いられており、特に記載がない限り、本薬の投与量は遊離塩基量として示されている。

(1) 単回投与毒性試験（4.2.3.1-1、4.2.3.1-2、4.2.3.1-3、4.2.3.1-4）

単回投与毒性について、マウスにおける静脈内投与試験、ラットにおける経口及び静脈内投与試験、イヌにおける経口投与試験が実施された。概略の致死量は、マウス静脈内投与で 50 mg/kg、ラット経口投与で 300 mg/kg、静脈内投与で 25 mg/kg、イヌ経口投与で 2000 mg/kg 超（いずれも塩酸塩量）と判断されている。経口投与後の症状として、ラット及びイヌでリンパ系組織の萎縮性変化が認められ、ラットでは流涎、下痢、消瘦及び自発運動の低下、死亡例で前胃の潰瘍が認められ、イヌでは嘔吐及び軟便が認められた。また、静脈内投与後の症状として、マウス及びラットで立毛、鎮静、呼吸困難、チアノーゼ、尾の変色及び壊死、肺の暗赤色化及び気管内泡沫液の貯留等が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性について、マウス（13週間）、ラット（4、13及び26週間）、イヌ（4及び26週間）及びサル（2、13、39及び52週間）における経口投与試験が実施された。

いずれの動物種においても、薬理作用に起因すると考えられるリンパ系組織への影響（末梢血リン

²³⁾ MedDRA SOC で「皮膚及び皮下組織障害」に含まれる事象。

バ球数の減少、脾臓の萎縮等)が認められた。その他、各種動物において、肺及び気管支の所見(マクロファージ浸潤、平滑筋肥大、コラーゲンの増加、肺炎、肝変化等)、血管の所見(動脈壁肥厚、動脈のフィブリノイド壊死、線維化)、心臓の所見(左心室乳頭筋の変性及び壊死)、腎臓の所見(好塩基性尿細管、尿細管上皮萎縮、炎症)、胃の所見(潰瘍、粘膜下浮腫等)、肝臓の単細胞壊死、脳の所見(大脳灰白質におけるアストロサイトの増加、単核細胞浸潤)、神経の所見(心臓の神経線維束の変性、アウエルバッハ神経叢の神経節細胞変性)、下垂体前葉細胞の空胞化及び萎縮、副腎の所見(髄質細胞空胞化、髄質線維化)、前立腺の分泌液減少等が認められた。

無毒性量は、マウス 13 週間反復投与毒性試験(4.2.3.2-1)で 0.5 mg/kg/日、ラット 26 週間反復投与毒性試験(4.2.3.2-5)で 0.3 mg/kg/日、イヌ 26 週間反復投与毒性試験(4.2.3.2-11)で 0.01 mg/kg/日と判断されており、臨床用量(0.5 mg/日)における本薬の曝露量(AUC_{0-24h})と比較すると、安全域はそれぞれ 7.3~9.8、3.4~3.5 及び 0.09~0.16 倍と推定されている。なお、ラット 26 週間反復投与毒性試験(4.2.3.2-6、参考 4.2.3.7.2-5)及びサル 52 週間反復投与毒性試験(4.2.3.2-15)における無毒性量は算出されていないため、安全域は明確になっていない。

1) マウス 13 週間経口投与毒性試験(4.2.3.2-1)

マウス(雌雄各 10 例/群)に本薬 0.1、0.5 及び 5 mg/kg/日を 13 週間経口投与したとき、死亡例は認められなかった。すべての本薬群で血液学的検査値の変化(リンパ球数の低値等)、胸腺及び脾臓重量の減少、胸腺の皮質萎縮及び髄質拡張、白脾髄萎縮、リンパ節の傍皮質萎縮及び脾臓の髄外造血亢進、5 mg/kg/日群で血液生化学的検査値の変化(尿素窒素の高値)、心臓重量の増加、肺の肉芽腫性炎症、好塩基性尿細管、腎の間質性炎症及び骨髄の成熟好中球数の高値が認められた。以上より、リンパ球数の減少及びリンパ系組織の萎縮性変化は本薬の薬理作用に起因すると考えられたことから、無毒性量は 0.5 mg/kg/日と判断されている。

2) ラット 4 週間経口投与毒性試験(4.2.3.2-2、4.2.3.2-3)

ラット(雌雄各 10~16 例/群)に本薬 0.003、0.01、0.3、3、10、30 及び 60 mg/kg/日(塩酸塩量)を 4 週間経口投与したとき、30 mg/kg/日以上群で呼吸障害に起因すると考えられる死亡例が認められた。また、60 mg/kg/日群の生存動物については切迫屠殺した。0.3 mg/kg/日以上群で血液学的検査値の変化(白血球数及びリンパ球数の低値等)、臓器重量の変化(脾臓重量の低値等)、脾臓の小型化、白脾髄の萎縮、胸腺の皮質萎縮及び髄質拡張並びに顎下/腸間膜リンパ節の萎縮、3 mg/kg/日以上群で摂餌量の減少及び血液生化学的検査値の変化(総タンパクの低値等)、10 mg/kg/日以上群で体重増加抑制、摂水量の減少、尿量の減少及び腹腔内脂肪組織の減少、30 mg/kg/日以上群で一般状態の変化(流涎、削瘦、ラッセル音を伴う呼吸等)、後骨髄球比率の増加、肺の肝変化、肺泡マクロファージ浸潤、下垂体前葉細胞の空胞化及び萎縮及び前胃の肥厚及び粘膜下浮腫、60 mg/kg/日群で胸腺の小型化、気管内泡沫粘液の貯留、下垂体前葉細胞の脱顆粒及び甲状腺濾胞上皮細胞の萎縮が認められた。なお、これらの変化は 4 週間の休薬により回復又は回復傾向が認められた。以上より、リンパ球数の減少及びリンパ系組織の変化は本薬の薬理作用に起因すると考えられたことから、無毒性量は 0.3 mg/kg/日と判断されている。

3) ラット 13 週間経口投与毒性試験(4.2.3.2-4)

ラット(雌雄各 10 例/群)に本薬 0.1、0.5 及び 5 mg/kg/日を 13 週間経口投与したとき、死亡例は認められなかった。すべての本薬群で体重増加抑制、血液学的検査値の変化(白血球数及びリンパ球数の低値等)、臓器重量の変化(肺重量の増加、胸腺重量の減少等)、リンパ系組織(白脾髄、リンパ節及び胸腺)の萎縮性変化、肺の間質にコラーゲンの増加及び肺泡マクロファージ浸潤、0.5 mg/kg/日以上群で前立腺分泌液の減少、5 mg/kg/日群で肺泡細気管支の平滑筋肥大が認められた。免疫組織化学的検査の結果、5 mg/kg/日群の肝血管内及び類洞で CD3 陽性 T 細胞の減少が認められた。以上より、

無毒性量は 0.1 mg/kg/日未満と判断されている。

4) ラット 26 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-5)

ラット（雌雄各 12 例/群）に本薬 0.01、0.03、0.3 及び 10 mg/kg/日（塩酸塩量）を 26 週間経口投与したとき、本薬投与に関連した死亡例は認められなかった。すべての本薬群で血液学的検査値の変化（白血球数及びリンパ球数の低値等）、臓器重量の変化（脾臓重量の減少等）、脾臓の小型化、白脾髄の萎縮、顎下/腸間膜リンパ節の萎縮及び胸腺髄質の拡張、0.3 mg/kg/日以上で胸腺皮質の萎縮、10 mg/kg/日群で流涎、体重増加抑制、摂餌量の減少、血液生化学的検査値の変化（総タンパクの低値、AST (GOT) 及び ALT (GPT) の高値等）、尿量減少、気管支・肺胞接合部での平滑筋肥大及び肝臓の単細胞壊死が認められた。以上より、リンパ球数の減少及びリンパ系組織の変化は本薬の薬理作用に起因すると考えられたことから、無毒性量は 0.3 mg/kg/日と判断されている。

5) ラット 26 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-6)

ラット（雌雄各 20～30 例/群）に本薬 0.3、1.5 及び 7.5 mg/kg/日を 27 週間²⁴⁾ 経口投与したとき、0.3 mg/kg/日群の雄雌各 1 例、1.5 mg/kg/日群の雌 1 例、7.5 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 1 例で原因不明の死亡又は瀕死状態、7.5 mg/kg/日群の雄 1 例で腎臓及び全身性の血管病変が原因と考えられる瀕死状態が認められた。すべての本薬群で血液学的検査値の変化（白血球数及びリンパ球数の低値等）、血液生化学的検査値の変化（総タンパクの低値、尿素窒素及びクレアチニンの高値等）、臓器重量の変化（胸腺重量の減少等）、気管支・肺胞接合部の平滑筋肥大、好塩基性尿細管の発現頻度の高値、胸腺の皮質萎縮及び髄質拡張並びに白脾髄及びリンパ節の萎縮、1.5 mg/kg/日以上で体重増加抑制、尿量減少、脾臓の髄外造血亢進、腎臓の硝子円柱増加並びに各種臓器（腎臓、脾臓、心臓又は膵臓）の動脈壁肥厚及びフィブリノイド壊死、7.5 mg/kg/日群で摂餌量の減少が認められた。なお、これらの所見は尿素窒素及びクレアチニンの変化を除き、4 週間の休薬により回復傾向が認められた。以上より、無毒性量は 0.3 mg/kg/日未満と判断されている。

なお、当該試験で採取した胸腺において、本薬 7.5 mg/kg/日群では CD8 陽性細胞領域における抗増殖細胞核抗原（PCNA: Proliferating cell nuclear antigen）陽性細胞数の低下が認められたことから、T 細胞の分化・増殖抑制が示唆されている。また、胸腺皮質における分化・増殖細胞の減少、胸腺髄質における CD3 陽性細胞の増加が認められた。これらの変化は、本薬の S1P₁ 受容体に対する機能的アンタゴニスト作用により、胸腺髄質からの分化 T 細胞の移出が抑制されたことにより生じたものと考えられている（参考 4.2.3.7.2-5）。

6) イヌ 4 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-8、4.2.3.2-9)

イヌ（雌雄各 3～5 例/群）に本薬 0.001、0.01、0.1、1、3、10 及び 30 mg/kg/日（塩酸塩量）を 4 週間経口投与したとき、本薬投与に関連する死亡例は認められなかった。0.01 mg/kg/日以上で血液学的検査値の変化（白血球数及びリンパ球数の減少等）並びに腸間膜及び顎下リンパ節の萎縮、0.1 mg/kg/日以上で臓器重量の変化（肺重量の増加等）、肺の大型化、肺の暗赤色部、気管内泡沫粘液の貯留、肺胞マクロファージ浸潤、肺炎、細気管支の所見（上皮細胞の増生、腫大、扁平上皮化生、平滑筋細胞の腫大、結合組織の増生及び好中球の浸潤）、胸膜下線維化及び白脾髄の萎縮、1 mg/kg/日以上で血液生化学的検査値の変化（総タンパクの減少等）並びに胸腺の髄質拡張及び皮質萎縮、3 mg/kg/日以上で軟便、摂餌量の減少、心臓の血管壁肥厚、心臓の血管周囲又は筋周囲の線維化並びに左心室の乳頭筋の変性及び壊死、10 mg/kg/日以上で下痢、体重減少、副腎の髄質細胞空胞化及び髄質線維化、30 mg/kg/日群で流涎、嘔吐、摂水量の減少、尿検査値の変化（尿量減少等）、胸腺及び精巣の小型化、骨髄で多染性赤芽球比の減少及び顆粒球系細胞/赤芽球系細胞比の増加、脳の血管

²⁴⁾ 当初の計画では投与期間は 26 週間であったが、免疫機能検査を追加実施するため、プロトコル修正が行われた。

周囲単核細胞浸潤、脳の実質内限局性単核細胞浸潤、心臓の神経線維束変性、胃のアウエルバッハ神経叢の神経節細胞変性、下垂体の前葉細胞空胞化、肝臓の単細胞壊死、クッパー細胞の褐色色素沈着、副腎の髓質細胞の減少、精巣の精子形成低下及び精巣上体の精子数の低値が認められた。なお、これらの所見は4～8週間の休薬により回復又は回復傾向を示したが、肺では胸膜下線維化、限局性の細気管支の所見及び肺泡マクロファージ浸潤が認められた。以上より、回復期間中に0.01 mg/kg/日群で肺の胸膜下線維化及び限局性の細気管支の所見が認められたことから、無毒性量は0.001 mg/kg/日と判断されている。

7) イヌ 26 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-11)

イヌ(雌雄各4例/群)に本薬0.001、0.01、1及び10 mg/kg/日(塩酸塩量)を26週間経口投与したとき、10 mg/kg/日群の雄1例が一般状態の悪化のため死亡し、10 mg/kg/日群の雄2例及び雌1例においても一般状態の悪化が認められたため切迫屠殺した。0.01 mg/kg/日以上群で血液学的検査値の変化(白血球数及びリンパ球数の減少等)、白脾髄の萎縮及び顎下/腸間膜リンパ節の萎縮、1 mg/kg/日群で胸腺の髓質拡張及び肺炎、1 mg/kg/日以上群で嘔吐、軟便、血液生化学的検査値の変化(総タンパク、総コレステロール及びリン脂質の減少等)、肺重量の増加、肺の大型化、肺の暗赤色部、気管支内泡沫粘液の貯留、胸腺の皮質萎縮、肺水腫及び肺泡マクロファージの浸潤、心臓の血管壁肥厚及び神経線維束変性、10 mg/kg/日群でリンパ系組織(胸腺、顎下リンパ節及び脾臓)の小型化、胃粘膜の陥凹、胃筋層のアウエルバッハ神経叢神経節細胞変性、胃潰瘍、副腎の髓質細胞の減少及び空胞化並びに線維化、下垂体前葉細胞の空胞化、尿細管上皮萎縮、大脳の限局性単核細胞浸潤及び血管周囲単核細胞浸潤並びにアストロサイトの突起の腫脹及び増生が認められた。以上より、リンパ球数の減少及びリンパ系組織の変化は本薬の薬理作用に起因すると考えられたことから、無毒性量は0.01 mg/kg/日と判断されている。

8) サル 2 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-12)

サル(雌雄各2例/群)に本薬3、10及び30 mg/kg/日(塩酸塩量)を2週間経口投与したとき、死亡例は認められなかった。すべての本薬群で血液学的検査値の変化(白血球数及びリンパ球数の減少等)及び脾臓のリンパ濾胞の萎縮が認められたが、これらの所見は本薬の薬理作用に起因すると考えられている。10 mg/kg/日以上群で肺重量の増加、胃底腺の拡張、小腸粘膜固有層及び腸間膜リンパ節の組織球増加、30 mg/kg/日群で嘔吐、体重及び摂餌量の減少が認められた。以上より、無毒性量は3 mg/kg/日と判断されている。

9) サル 13 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-13)

サル(雌雄各3～5例/群)に本薬1、3及び10 mg/kg/日(塩酸塩量)を13週間経口投与したとき、死亡例は認められなかった。すべての本薬群で血液学的検査値の変化(白血球数及びリンパ球数の減少等)、臓器重量の変化(肺重量の増加等)、肺の平滑筋肥大、白脾髄及び顎下リンパ節の萎縮、3 mg/kg/日以上群で総タンパクの減少、10 mg/kg/日群の雄で脳灰白質のアストロサイトの活性化(グリア繊維酸性タンパク(GFAP: Glial fibrillary acidic protein)陽性アストロサイトの増加)、雌雄で嘔吐、軟便、下痢、体重減少及び摂餌量の減少傾向が認められた。これらの所見は8週間の休薬により回復又は回復傾向を示した。以上より、無毒性量は1 mg/kg/日未満と判断されている。

10) サル 39 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-14)

サル(雌雄各10例/群)に本薬0.5及び3 mg/kg/日(塩酸塩量)を43週間²⁵⁾経口投与したとき、本薬投与に関連した死亡例は認められなかった。すべての本薬群で血液学的検査値の変化(白血球数及びリンパ球数の減少等)、血液生化学的検査値の変化(総タンパクの減少、グロブリンの減少を伴う

²⁵⁾ 当初の計画では投与期間は39週間であったが、免疫機能検査及び呼吸器検査を追加実施するため、プロトコル修正が行われた。

アルブミン/グロブリン比の増加等)、白脾髄及びリンパ節の萎縮性変化、肺重量の増加傾向、肺退縮不全、肺の平滑筋肥大及びコラーゲンの増加が認められた。なお、これらの所見は 13 又は 26 週間の休薬により回復傾向が認められた。また、すべての本薬群で胃腺の表層及び内部に未同定の球状原虫が認められたが、本薬の薬理作用に関連した免疫機能の低下に伴う日和見感染の可能性が考えられている。以上より、無毒性量は 0.5 mg/kg/日未満と判断されている。

11) サル 52 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-15)

サル(雌雄各 4 例/群)に本薬 1、3 及び 10 mg/kg/日(塩酸塩量)を 52 週間経口投与したとき、死亡例は認められなかった。すべての本薬群で流涎、嘔吐、体重増加抑制、摂水量の減少、血液学的検査値の変化(白血球数及びリンパ球の減少等)、臓器重量の変化(肺重量の増加等)、胸腺の萎縮、頸部及び腸間膜リンパ節の細胞減少及び組織球増加、白脾髄の萎縮、気管支・肺胞接合部の平滑筋肥大及び肺胞拡張、3 mg/kg/日以上で肺の退縮不全、呼吸困難(ケタミン麻酔時)、雄で結腸の鬱血及び壁の肥厚、結腸及び腸間膜リンパ節の拡張及び嚢胞を伴う軟便又は水様便、10 mg/kg/日群で肺の所見(呼吸細気管支及び肺胞管並びに肺胞囊でのコラーゲン増加、平滑筋の肥大並びに肺胞マクロファージ浸潤)が認められた。また、10 mg/kg/日群の雄 2 例では胸骨の腹側への屈曲が認められ、持続的な呼吸困難を示唆する所見と考えられている。以上より、無毒性量は 1 mg/kg/日未満と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、細菌を用いる復帰突然変異試験(4.2.3.3.1-1)、マウスリンフォーマ TK 試験(4.2.3.3.1-2)、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験(4.2.3.3.1-3、4.2.3.3.1-4)、マウス及びラット小核試験(4.2.3.3.2-1、4.2.3.3.2-2)が実施され、ほ乳類培養細胞(チャイニーズハムスターV79細胞)を用いる染色体異常試験において、代謝活性化系非存在条件下で倍数体の増加が認められたが、構造異常は誘発されなかったこと、代謝活性化系存在条件下においては陰性の結果が得られていること、臨床曝露量と比較して 100 倍以上の安全域が得られていること、他の遺伝毒性試験では遺伝毒性を示唆する結果は認められなかったことから、ヒトで遺伝毒性が発現する可能性は低いものと判断されている。

(4) がん原性試験

がん原性について、マウス及びラットにおける 2 年間がん原性試験が実施された。マウスにおいて、本薬投与群に悪性リンパ腫の発生頻度の増加が認められたが、当該所見は本薬の薬理作用に基づく免疫抑制作用に関連した変化と考えられ、本薬の直接的ながん原性を示唆するものではないと判断されている。なお、両試験ともに試験終了時の生存率は現行のがん原性試験ガイドラインでの基準(投与終了時の生存率が 50%を超えている)を満たしていないが、マウスでは、78 週目までの生存率は 50%を上回ったこと、悪性リンパ腫の発生率増加が用量相関的に認められること、ラットでは、2.5 mg/kg/日群の雌雄及び 0.5 mg/kg/日群の雌を除いて試験終了時(投与 104 週間後)の生存率は 50%を超えたことから、当該試験において本薬のがん原性は評価できると判断されている。

1) マウスを用いた 104 週間反復経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-1)

マウス(雌雄各 60 例/群)に本薬 0.025、0.25 及び 2.5 mg/kg/日を 104 週間経口投与したとき、2.5 mg/kg/日群の雄で死亡又は瀕死例が増加し、生存例が 20 例となったため、92 週で投与が中止された。高用量群で生存率が低下した主な原因は悪性リンパ腫であった。腫瘍性病変として、すべての本薬群で、組織球肉腫、血管腫及び血管肉腫の発生率増加、0.25 mg/kg/日以上で悪性リンパ腫の発生率増加が認められた。組織球肉腫、血管腫及び血管肉腫については、発生率が低く、本系統マウスの国際デ

ータベースである RITA データベース (Morawietz G et al, *Exp Toxicol Pathol*, 44: 301-309, 1992, Deschl U et al, *Toxicologic Pathol*, 30: 80-87, 2002) の背景値内又は群内で 1 例のみの発現であることから、本薬投与との関連は否定されている。悪性リンパ腫については、マウスでは全身性の免疫抑制により自然発生的な悪性リンパ腫が増加することが報告されていること (Andreone P et al, *Arch Intern Med*, 163: 1997-2004, 2003) から、本薬の薬理作用に起因した全身性の免疫抑制による二次的変化と考えられており、悪性リンパ腫の種類は陰性対照群と本薬群とで明らかな差異は認められなかった。非腫瘍性変化として、体重増加抑制、血液学的検査値の変化 (リンパ球数の低値)、肺の所見 (アミロイド症、肺泡マクロファージ浸潤、線維症、慢性炎症及び骨化生) の発現率増加又は重症化、胸腺の髄質拡張及び染色性の変化、脾臓の所見 (動脈周囲リンパ鞘の細胞数減少又は白脾髄の萎縮)、リンパ節の萎縮、リンパ洞の拡張、顎下リンパ節の顆粒球系細胞浸潤の増加、尿細管の変性 (核内封入体、核及び細胞の大型化) を伴う腎症の発生率の増加、種々の臓器における腎症に付随する動脈炎・動脈周囲炎の増加、骨髄の所見 (濾胞様リンパ球集簇の発生率及び重症度の増加、細胞密度増加)、髄外造血亢進、精嚢の分泌液の減少及び濃縮化、ハーダー腺及び涙腺の萎縮、炎症 (鼻腔、眼及び耳) が認められ、これらの所見は一般状態の悪化又は本薬の免疫抑制作用に伴う二次的変化と考えられている。

2) ラットを用いた 104 週間反復経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-2)

ラット (雌雄各 51 例/群) に本薬 0.05、0.15、0.5 及び 2.5 mg/kg/日を 104 週間経口投与したとき、2.5 mg/kg/日群では雌が投与 75 週、雄が投与 99 週にそれぞれ生存数が 20 例となったため投与が中止された。また、2.5 mg/kg/日群の雌は投与 95 週に生存数が 15 例となったため、第 2 対照群とともに解剖された。高用量群における生存率低下の要因は、全身性の血管病変及び腎症の発現率の増加及び重篤化によると考えられた。腫瘍性病変として、雌雄で眼球の悪性黒色腫、雄で包皮腺の扁平上皮癌、皮脂腺腺腫、副腎腺癌、雌で胃の乳頭腫、骨肉腫、下垂体中間葉の腺癌の発生率が統計学的に有意に高かったが、いずれの腫瘍も 1 群あたり 1 例のみの発生であり、包皮腺の扁平上皮癌は F344 系のラットにしばしば発現する自然発生腫瘍として報告されていること (Boorman GA et al editors, *Pathology of the Fischer rat*, Academic Press, 555-564, 1990)、皮脂腺腫、副腎腺癌、胃の乳頭腫、骨肉腫及び下垂体中間葉の腺癌の発生率は、本系統ラットの RITA データベースの背景値内であることから、毒性学的意義はないと考えられている。以上より、本薬はラットにおいてがん原性を示さないと判断されている。なお、非腫瘍性変化として、痙攣、眼振、体重増加抑制、摂餌量減少、血液学的検査値の変化 (リンパ球数の低値等)、気管支・肺泡接合部における平滑筋肥大、肺の胸膜肥厚及び骨化生、リンパ系臓器及び組織の変化、心筋の所見 (炎症、変性及び線維化)、肝臓の線維化を伴う胆管増生、脳の石灰化の発生率及び重症度の増加が認められた。また、腎症及び全身性の血管病変の発生率及び重症度の増加が認められ、種々の臓器において、血管病変及び腎症に付随する変化又は一般状態の悪化に伴うと考えられる二次的変化が認められた。脳では血管病変及びこれに続発した虚血性病変が高頻度に認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、高用量群まで受胎能及び初期胚発生に関する影響は認められなかった。胚・胎児発生に関する試験では、胚及び胎児への影響 (着床後死亡率の増加及び胎児の発育抑制等) が認められ、ラットでは催奇形性も認められた。出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、出生児の生存率の低下が認められた。なお、ラットにおいて本薬の胎盤通過性及び乳汁への移行性 (「(ii) 薬物動態試験成績の

概要」の項参照)が認められている。

1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-1)

ラット(雌雄各20例/群)に本薬1、3及び10 mg/kg/日(塩酸塩量)を雄では交配前28日から交配期間を通して交尾成立4又は5日後まで、雌では交配前15日から交配期間中を通して妊娠7日まで経口投与したとき、親動物に本薬に関連する死亡は認められなかった。すべての本薬群の雄で精巣の萎縮、すべての本薬群の雄及び3 mg/kg/日以上以上の群の雌で脾臓の小型化、1及び10 mg/kg/日群の雄で精巣上体の萎縮、10 mg/kg/日群の雄で前立腺の萎縮、雌雄で流涎、体重増加抑制、摂餌量の減少が認められた。なお、脾臓の小型化は本薬の薬理作用に関連した変化であり、精巣及び精巣上体の萎縮は用量の増加に伴い、発生率及び重症度の増加は認められなかったことから、自然発生性の変化と考えられている。いずれの用量群においても、精子数、交尾率、性周期、妊娠率、黄体数、着床数及び生存胎児数に影響は認められなかった。以上より、親動物の一般毒性に関する無毒性量は3 mg/kg/日、生殖機能及び初期胚発生に関する無毒性量はいずれも10 mg/kg/日と判断されている。

2) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-1、4.2.3.5.2-2)

妊娠ラット(19~20例/群)に本薬0.03、0.1、0.3、1、3及び10 mg/kg/日(塩酸塩量)を妊娠7日から17日まで経口投与したとき、母動物において死亡例は認められず、0.1 mg/kg/日以上以上の群で本薬の薬理作用に関連した脾臓重量の減少、1 mg/kg/日以上以上の群で胚吸収、着床後死亡率の増加、3 mg/kg/日以上以上の群で体重増加抑制、摂餌量の減少、脾臓の小型化及び子宮内出血、10 mg/kg/日群で流涎が認められた。胎児では、0.1 mg/kg/日以上以上の群で内臓異常(総動脈幹遺残、胸腺頸部残留及び心室中隔欠損等)の発現頻度の増加、1 mg/kg/日以上以上の群で全身浮腫及び骨化遅延、3 mg/kg/日群で胎児体重の低値及び生存胎児数の減少が認められた。なお、10 mg/kg/日群ではすべての母動物で生存胎児が認められなかった。以上より、母動物の一般毒性及び生殖機能に関する無毒性量は1 mg/kg/日、胚・胎児の発生に関する無毒性量は0.03 mg/kg/日と判断されている。

3) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-5)

妊娠ウサギ(19~20例/群)に本薬0.5、1.5及び5 mg/kg/日を妊娠7日から20日まで経口投与したとき、母動物において死亡例は認められず、5 mg/kg/日群で体重増加抑制が認められた。胎児では、1.5 mg/kg/日以上以上の群で着床後死亡率の増加、骨化遅延の発現頻度の増加(舌骨及び胸骨等)、5 mg/kg/日群で全胚吸収、生存胎児数の低値、胎児体重の低値及び骨化変異(胸骨分節癒合及び腰椎過剰等)が認められた。以上より、母動物の一般毒性及び生殖機能に関する無毒性量は1.5 mg/kg/日、胚・胎児の発生に関する無毒性量は0.5 mg/kg/日と判断されている。

4) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3-1)

妊娠ラット(24~25例/群)に本薬0.05、0.15及び0.5 mg/kg/日(塩酸塩量)を妊娠6日から分娩後20日まで経口投与したとき、母動物において死亡例は認められず、0.5 mg/kg/日群で体重増加抑制、摂餌量の減少が認められた。出生児では、すべての本薬投薬群で生後4日及び21日生存率の低下、0.5 mg/kg/日群で死亡児数の高値が認められた。以上より、母動物の一般毒性に関する無毒性量は0.15 mg/kg/日群、生殖機能に関する無毒性量は0.5 mg/kg/日、出生児の無毒性量は0.05 mg/kg/日未満と判断されている。

(6) その他の毒性試験

その他の毒性試験として、抗原性試験、免疫毒性試験、毒性発現の機序に関する試験(心血管系、血管内皮のバリア機能、肺及び気管支並びに脳の所見に対する影響)、幼若動物に対する試験及び不純物の毒性試験が実施された。抗原性については否定されており、免疫機能に対する影響は本薬の薬理作用に関連したものと考えられている。また本薬の毒性発現には標的分子であるSIP受容体への作

用が一部関与するものと考えられている（「(i) 薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞ (2) 本薬の安全性について」の項参照）。臨床において黄斑浮腫が認められていることから、その関連性を検討するために内皮細胞のバリア機能への影響を検討したが、マウスで認められた所見は臨床用量の10倍以上で認められたものであり、その関連性は明確にはなっていない。幼若動物に対する毒性については、幼若ラットを用いた試験が実施され、成熟動物と同様の所見が認められている。不純物については、規格値が安全性の確認を行う必要のある閾値（原薬: 0.15 %、製剤: 1.0 %）を超えている不純物（類縁物質A*、類縁物質C*、類縁物質D*、類縁物質B*、類縁物質E*、類縁物質F*及び類縁物質G*）並びに安全性確認の閾値は超えていないが、その化学構造から遺伝毒性が懸念された出発物質（C1、C2及びC5）及び出発物質の製造に由来する不純物（■）について毒性試験が実施され、安全性が確認されている。

1) 抗原性試験

① マウスを用いた抗原性試験 (4.2.3.7.1-1)

マウス（雌5例/群）に本薬0.2 µg + 水酸化アルミニウムゲル (Alum) 又は本薬0.2 µg + 卵白アルブミン (OVA) + Alum を28日間隔で2回腹腔内投与し感作させ、最終感作の14日後に得られた血清を雄ラットに皮内投与して、受動皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応を検討したとき、マウス血清においてPCA反応は認められなかった。

② モルモットを用いた抗原性試験 (4.2.3.7.1-2)

モルモット（雄各5例/群）に本薬（0.01及び1 mg/kg）+ フロイन्द完全アジュバンド (FCA) 又は本薬（0.01及び1 mg/kg）+ OVA + FCA を3～5日間隔で計5回皮下投与し感作させ、最終感作7日後に皮膚反応を行い、最終感作14日後に能動全身アナフィラキシー (ASA) 反応が検討された。また、最終感作の12日後に血清を採取し、正常雄性モルモットに対してPCA反応が検討された。その結果、ASA及びPCA反応は認められなかった。

2) 免疫毒性試験

① マウスの免疫記憶に対する影響 (参考 4.2.3.7.2-1)

マウス（雌6例/群）の背部皮膚にジニトロクロロベンゼン (DNCB) を塗布して感作し、感作15日後に本薬3 mg/kg（塩酸塩量）を単回経口投与した後、感作16～18日、22～24日、29～31日及び43～45日にDNCBを耳介皮膚に塗布し、それぞれの最終塗布24時間後に耳介リンパ節を摘出して免疫担当細胞への影響及びサイトカイン産生能を検討した結果（マウス局所リンパ節試験法 (LLNA) ）、本薬はDNCBにより誘発されるリンパ節の腫脹及びCD4陽性T細胞の増加を抑制したが、CD4陽性T細胞数の比率、CD4陽性T細胞上のIL-2受容体の発現及びサイトカインの産生等に影響を及ぼさなかったことから、本薬は免疫記憶に影響を及ぼさないものと判断されている。

② マウスの接触性皮膚過敏反応における免疫抑制作用 (参考 4.2.3.7.2-2)

マウス（雌5例/群）に本薬0.001、0.01、0.1及び1 mg/kg/日（塩酸塩量）を1～4日目に反復経口投与、2～4日目にDNCBを耳介皮膚に塗布して感作し、最終投与24時間後にLLNAにより免疫機能に関する影響を検討した結果、0.1 mg/kg/日以上群ではリンパ球数の減少が認められ、DNCBによるリンパ節腫脹が抑制されたが、CD4陽性T細胞の活性化には影響は認められなかったことから、DNCB誘発リンパ節腫脹に対する本薬の抑制作用は、末梢血中の循環リンパ球数の減少に起因すると考えられている。

③ マウスの接触性皮膚過敏反応における免疫抑制作用及び免疫記憶への影響 (参考 4.2.3.7.2-3)

マウス（雌6例/群）の背部皮膚にDNCBを1～3日目に塗布して感作した後、本薬0.1及び1 mg/kg/日（塩酸塩量）を11～17日目に反復経口投与し、15～17日目にDNCBを塗布して接触性過敏反応を惹起した翌日に、LLNAにより免疫記憶への影響が検討された。すべての本薬群で、DNCB感作によるリンパ節の腫脹の顕著な抑制が認められたが、CD4陽性T細胞の活性化には影響は認められなかつ

た。また、19日間の休薬後には、いずれの変化も正常レベルに回復した。以上より、本薬の反復投与によりリンパ節の腫脹を指標とした DNCB 誘発の接触性過敏反応は抑制されたが、免疫記憶への影響はないものと判断されている。

④ ラットにおけるヒツジ赤血球に対する抗体産生への影響（参考 4.2.3.7.2-7）

ラット 26 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2-6）の投与 26 週に、雌ラット（各群 3 例）にヒツジ赤血球（SRBC）又は溶媒を腹腔内投与（一次免疫）し、3 週間後に SRBC を静脈内投与（二次免疫）したとき、二次免疫 6 日後における血清中の抗 SRBC IgM 抗体価は、すべての本薬投与群において減少が認められた。

3) 毒性の発現機序に関する試験

① 心血管系の毒性発現機序に関する試験

ウサギのランゲンドルフ灌流摘出心臓標本に、本薬、リン酸化体又は S1P 100~500 nM を添加したとき、活動電位持続時間の延長が認められ、その作用は本薬と比較してリン酸化体で強く発現した。また、本薬の作用は、アセチルコリン（1 μM）、メタコリン（1 μM）及びベラパミル（0.5 μM）により増強し、アトロピン（10 μM）及びイソプロテレノール（1 μM）により拮抗した（参考 4.2.3.7.3-1）。

ラット新生児の初代培養心筋細胞に本薬 0.01~10 μM（塩酸塩量）を添加したとき、収縮に対する影響は認められなかった（参考 4.2.3.7.3-3）。

ラット大動脈摘出標本にラット肝細胞と本薬 0.001~10 μM を共培養した上清を添加したとき、収縮に対する影響は認められなかった（参考 4.2.3.7.3-4）。

ラット（雄 3~5 例/群）に本薬 0.1、1 及び 10 mg/kg を単回経口投与したとき、1 mg/kg 以上の群で血圧上昇、10 mg/kg 群で心拍数減少等が認められた。心拍数の減少は、メトプロロール（100 mg/kg、p.o.）により増強され、アトロピン（10 mg/kg、i.v.）により回復した（参考 4.2.3.7.3-6）。

ラット（雄 6~8 例）に本薬 3 mg/kg/日（塩酸塩量）を 14 日間反復経口投与したとき、投与初日及び 2 日目に心拍数減少が認められたが、投与 3 日目以降は消失した。また、投与終了後 19 又は 49 日間休薬した後に本薬 3 mg/kg/日（塩酸塩量）を 3 日間反復経口投与したとき、初回投与時と同程度の心拍数減少が認められた（参考 4.2.3.7.3-7）。

ラット（雄 4 例/群）に本薬 0.03、0.3 及び 3 mg/kg（塩酸塩量）を単回静脈内投与したとき、0.3 mg/kg 以上の群で心拍数減少、PR 間隔延長及び RTV 低下、3 mg/kg 群で洞性不整脈が認められたが、これらの所見は百日咳毒素（PTX）（0.0125 mg/kg、i.v.）により抑制された（参考 4.2.3.7.3-9）。

ラット（雄 4~9 例/群）に本薬 1 及び 5 mg/kg（塩酸塩量）又は(S)-リン酸化体 0.1 mg/kg を単回急速静脈内投与並びに(S)-リン酸化体 0.1 mg/kg を持続静脈内投与したとき、心拍数の減少が認められたが、その作用は本薬と比較して(S)-リン酸化体で強く発現し、急速静脈内投与時と比較して持続静脈内投与により心拍数への影響は減弱した。本薬の作用はニトルプルシド（10 μg/kg、i.v.）で抑制され、(S)-リン酸化体の作用はブピバカイン（2 mg/kg、i.v.）で抑制されたが、フェニレフリン（1.5 μg/kg、i.v.）ではいずれの作用も抑制されなかった。また、本薬 1 mg/kg 及び(S)-リン酸化体の投与により、投与直後に一過性の血圧低下が認められ、本薬群では投与 50 分後に血圧上昇が認められた（参考 4.2.3.7.3-10）。

麻酔下モルモット（雄 4 例/群）に本薬 0.01、0.1 及び 1 mg/kg（塩酸塩量）を単回静脈内投与したとき、すべての本薬群で洞性不整脈、0.1 mg/kg 以上の群で心拍数の減少、血圧低下及び PR 間隔延長が認められたが、当該所見は PTX（0.03 mg/kg、i.p.）により抑制された（参考 4.2.3.7.3-14）。

イヌ（雄 1~4 例/群）に本薬 0.1~5 mg/kg（塩酸塩量）を単回、10 mg/kg/日（塩酸塩量）を 7 日間反復又は 0.1~10 mg/kg/日まで漸増経口投与したとき、単回投与時で認められた心拍数減少は、漸増投与により軽減された。また、7 日間反復投与したとき、初回投与時に認められた心拍数減少は、5 日目以降消失した（参考 4.2.3.7.3-12）。

イヌ（雄 4 例）に本薬 5 mg/kg/日（塩酸塩量）を 5 日間経口投与したとき、初回投与後に認められた心拍数減少は投与 5 日目には減弱した。また、2 日間の休薬後に本薬 5 mg/kg（塩酸塩量）を単回経口投与したとき、心拍数減少が認められたがその程度は初回投与時よりも弱く、さらに 10 日間の休薬後に本薬 5 mg/kg（塩酸塩量）を単回経口投与したとき、初回投与時と同程度の心拍数減少が認められた（参考 4.2.3.7.3-13）。

② 内皮細胞のバリア機能に関する試験

マウス（S1P₃受容体ノックアウト及び野生型、雄 5 例/群）に本薬 0.3～10 mg/kg/日（塩酸塩量）を 14 日間反復経口投与した後、アルブミンを静脈内投与したとき、すべての本薬群で網膜血管周囲又は肺胞中隔へのアルブミンの漏出が認められた。なお、S1P₃受容体ノックアウトマウスにおいても同様の現象が認められた（参考 4.2.3.7.3-15）。

マウス（S1P₃受容体ノックアウト及び野生型、雌 2～8 例/群）に本薬 0.03～30 mg/kg（塩酸塩量）を単回経口投与した後、エバンスブルーを静脈内投与したとき、1 mg/kg 以上の群で肺の血管からエバンスブルーの漏出が認められた。なお、S1P₃受容体ノックアウトマウスにおいても同様の現象が認められた（参考 4.2.3.7.3-16）。

ラット（雄 8 例/群）に本薬 1～10mg/kg/日（塩酸塩量）を 35 又は 70 日間反復経口投与した後、ガドリニウム錯体を用いた核磁気共鳴画像法（MRI）検査により血液網膜関門への影響を評価したとき、血液網膜関門への影響は認められなかった（参考 4.2.3.7.3-17、参考 4.2.3.7.3-18）。

③ 肺及び気管支の毒性発現機序に関する試験

ヒト正常気管支平滑筋細胞に本薬、リン酸化体、AAL149²⁶⁾ 及び AAL151²⁷⁾ 0.005～10 μM（塩酸塩量）を添加したとき、細胞増殖の活性化作用は認められなかった（参考 4.2.3.7.3-20、参考 4.2.3.7.3-21）。

ヒト正常気管支平滑筋細胞を単独培養、ヒト肺微小血管内皮細胞の培養上清を添加して培養、又はヒト肺微小血管内皮細胞と共に培養し、本薬、リン酸化体、AAL149²⁶⁾ 及び AAL151²⁷⁾ 50 及び 500 nM（塩酸塩量）を添加したとき、いずれもヒト気管支平滑筋細胞に対して増殖作用を示さず、活性化因子及び増殖因子（インスリン様成長因子-1（IGF-1）及び TGFβ2）の増加も認められなかった（参考 4.2.3.7.3-22）。

ラット肺上皮細胞及び肺胞マクロファージ細胞に本薬又はリン酸化体 30～500 nM（塩酸塩量）を添加したとき、サイトカイン（TGFβ、IL-1、サイトカイン誘発好中球遊走因子（CINC-1）及び TNFα）の分泌に影響は認められなかった（参考 4.2.3.7.3-19）。

麻酔下マウス（雄 6 例）又はラット（雄 5 例）に本薬 5 mg/kg（塩酸塩量）を単回静脈内投与したとき、気管支収縮が認められ、この収縮はサルブタモール（10 及び 50 μg/kg、i.v.）により抑制された（参考 4.2.3.7.3-23、参考 4.2.3.7.3-26）。

麻酔下ラット（雄 3 例/群）に本薬 1、3 及び 10 mg/kg（塩酸塩量）を単回静脈内投与したとき、3 mg/kg 以上の群で 2 相性の気道抵抗の増大が認められ、サルブタモール（10 μg/kg、i.v.）により完全に抑制された。また、急性期の気道抵抗性は PTX（25 μg/kg、i.v.）の前投与により著明に軽減したが、遅発期での抑制作用は軽度であった（参考 4.2.3.7.3-24）。

ラット（雄 4 例/群）に本薬 0.1、1 及び 10 mg/kg/日を 1 日おきに単独又はケタミン（25 又は 50 mg/kg、i.p.）と併用にて経口投与したとき、10 mg/kg/日群で気道閉塞が認められ、ケタミンとの併用により増大した（参考 4.2.3.7.3-25）。

ラット（雄 4 例/群）に本薬 2 又は 6 mg/kg（塩酸塩量）を単回静脈内投与し、肺及び気管支肺胞洗

²⁶⁾ 本薬の構造類似体 ((S)-エナンチオマー、末梢血リンパ球数減少作用を有しない)。

²⁷⁾ 本薬の構造類似体 ((R)-エナンチオマー、末梢血リンパ球数減少作用を有する)。

浄液 (BALF) における単核食細胞への影響について検討したとき、肺の単核食細胞に一過性の活性化が認められた (参考 4.2.3.7.3-27)。

ラット (雄 6 例/群) に本薬 0.01~3 mg/kg (塩酸塩量) を単回経口投与した後、OVA を気管内投与したとき、低用量 (0.01~0.1 mg/kg) では OVA 誘発性の炎症の抑制及び BALF のリンパ球及びマクロファージの減少が認められたが、高用量 (0.3 及び 3 mg/kg) ではこれらの作用は認められなかった (参考 4.2.3.7.3-28、参考 4.2.3.7.3-29)。

ラット (雄 3~4 例/群) に本薬 0.3 及び 2 mg/kg (塩酸塩量) を単回静脈内投与し、肺における遺伝子発現解析を実施したとき、内皮細胞透過性亢進及び血流低下の関連因子、ストレス関連転写因子、単球活性化関連因子、単球遊走因子、サイトカイン転写因子、細胞外マトリックスのリモデリングの関連因子等の発現誘導が認められた (参考 4.2.3.7.3-30、参考 4.2.3.7.3-31)。

サルに本薬 0.3 及び 3 mg/kg/日 (塩酸塩量) を単回、2~4 日間又は 4 週間反復経口投与し、肺における遺伝子発現解析を実施した結果、組織リモデリング関連転写因子、基底膜転写産物、細胞外マトリックス転写産物、細胞接着モジュレーター、血管緊張関連因子、細胞周期・増殖関連因子、末梢リンパ球輸送の関連因子、TGFβ 等の発現に変化が認められた (参考 4.2.3.7.3-32~42)。

④ 脳の所見に関する試験

ラット (雄 3 例) に ¹⁴C 標識体 (本薬) 7.5 mg/kg/日 (塩酸塩量) を 7 日間経口投与したとき、脳及び脊髄のミエリン鞘に放射能の集積が認められた (参考 4.2.3.7.3-43)。

イヌ (雌雄各 1 例) に本薬 30 mg/kg/日 (塩酸塩量) を 2~5 週間経口投与したとき、脳に単核細胞が認められ、これらは内在性の活性化ミクログリア細胞及び循環末梢血から浸潤したマクロファージであることが確認された。また、神経細胞に形態学的な異常は認められなかった (4.2.3.2-10)。

サル (雌雄各 4 例) に本薬 10 mg/kg/日 (塩酸塩量) を 52 週間経口投与したとき、大脳灰白質においてミエリン塩基性タンパク (MBP) 及びグリア線維酸性タンパク (GFAP) の染色性に変化は認められなかった (参考 4.2.3.7.3-44)。

4) 幼若動物を用いた試験

① 幼若ラットを用いた反復投与毒性試験 (4.2.3.5.4-1)

生後 7 日のラット (雌雄各 10 例/群) に本薬 0.5 及び 5 mg/kg/日を 9 週間経口投与したとき、生後 7~21 日では、5 mg/kg/日群で体重増加抑制、離乳 (生後 21 日) 後では、すべての本薬群で眼瞼周囲の汚れ、体重増加抑制及び摂餌量の減少、生後 71 日 (最終投与日) では、すべての本薬群で脾臓重量の減少、胸腺の皮質萎縮及び髄質拡張、白脾髄の萎縮、腸間膜及び顎下リンパ節の萎縮、末梢血中及び脾臓中の白血球数又はリンパ球数に対する影響 (総リンパ球数、T 細胞、NK 細胞等の減少等)、胸腺中のリンパ球数の増加が認められた。また、キーホールリンペットヘモシアニン (KLH) を用いて抗体産生能について評価した結果、本薬投与により抗 KLH IgM 抗体及び抗 KLH IgG 抗体産生能の低下が認められ、T 細胞依存性抗体産生の抑制が示唆されている。なお、白血球数及びリンパ球数の減少は 0.5 mg/kg/日群では休薬 1~2 週後まで、5 mg/kg/日群では休薬 8 週後においても認められたが、それぞれ回復傾向が認められた。

5) 不純物の毒性試験

原薬中の不純物である類縁物質 A*、類縁物質 C*、類縁物質 D*、類縁物質 B*、類縁物質 E* 及び類縁物質 F* 並びに製剤中の不純物である類縁物質 G* について、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験によりその安全性を評価した。

① ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

ラット (雌雄各 10 例/群) に本薬 1 及び 10 mg/kg/日又は不純物を添加した製剤 1.03 及び 10.3 mg/kg/日 (いずれも塩酸塩量) を 4 週間経口投与したとき、最高用量まで当該不純物に起因した特異的な毒性の発現は認められなかった (4.2.3.7.6-7)。

ラット(雌雄各 10 例/群)に本薬 3 及び 10 mg/kg/日又は不純物を添加した本薬 3 及び 10 mg/kg/日(いずれも塩酸塩量)を 4 週間経口投与したとき、最高用量まで当該不純物に起因した特異的な毒性の発現は認められなかった(4.2.3.7.6-10)。

② 遺伝毒性試験

当該不純物の遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験(4.2.3.7.6-1、4.2.3.7.6-2、4.2.3.7.6-3、4.2.3.7.6-5、4.2.3.7.6-8)、マウスリンフォーマ L5178Y 細胞を用いた小核試験(4.2.3.7.6-4)、チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた染色体異常試験(4.2.3.7.6-6)、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験(4.2.3.7.6-9)が実施され、いずれの試験においても陰性結果が得られたことから、当該不純物は遺伝毒性を示さないと判断されている。

<審査の概略>

(1) 呼吸器の所見について

機構は、各種毒性試験で認められた呼吸器の所見の発現機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラット及びサルで認められた肺の平滑筋細胞肥大は、肺での遺伝子解析の結果より、本薬投与によりアドレノメジュリンをはじめとする神経メディエータが誘導され、肺の毛細血管床において血管透過性の亢進及び血流低下が起こると考えられること、血管透過性の亢進によりサイトカイン及びケモカインの放出が誘発され、食細胞(単球、マクロファージ及び肺胞マクロファージ等)の活性化が生じるとともに、血管内皮上の接着分子の発現が亢進し、単核食細胞の内皮への接着・浸潤が起こりやすくなったことにより生じると考えられることを説明した。また申請者は、活性化した食細胞により放出される種々のサイトカイン及び本薬投与により活性化されたプラスミノゲン経路により生成する組織プラスミノゲン活性化因子(t-PA)及びウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子(u-PA)により、基底膜及び細胞外マトリックスの変性が誘発され、これらの変化により肺組織中への食細胞の遊走・集簇が促進されると考えられることを説明した。以上より申請者は、本薬投与により、肺毛細血管における血管内皮-単核食細胞の相互作用の促進、食細胞の活性化並びに基底膜及び細胞外マトリックスのリモデリングといった炎症プロセスの活性化が起こると考えられ、本薬により誘導される液性因子のうち、血小板由来成長因子(PDGF)、転写活性化因子-3(ATF-3)、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)及びプラスミノゲン活性化阻害因子-1(PAI-1)等は直接的な平滑筋細胞の増殖誘発並びに血中及び肺線維芽細胞を筋線維芽細胞に分化させる作用を有することから、炎症性変化に伴い肺の平滑筋肥大が誘発された可能性が考えられることを説明した。なお申請者は、ラット及びサルの肺においてコラーゲンの増加が認められているが、炎症性変化の後期には、活性化されたマクロファージから放出されるIL-1及びTNF等により線維芽細胞の炎症局所への遊走を促進する走化性因子が肺実質細胞から放出され、集簇した線維芽細胞からコラーゲン及びマトリックスタンパクの分泌が促進される結果、線維化が生じることが報告されており(Ward PA et al, *Am J Respir Crit Care Med*, 157, S123-129, 1998)、本薬を投与したラット及びサルの肺を用いた遺伝子発現解析試験においてもコラーゲン遺伝子の発現上昇が認められている(参考 4.2.3.7.3-30、参考 4.2.3.7.3-40)ことから、当該所見についても本薬の単核食細胞を主体とする炎症プロセスの活性化が関与している可能性が考えられることを説明した。

また申請者は、ラットで認められた二相性の呼吸機能への影響(気道抵抗の増大)について、急性期の症状は、PTXの前投与によりGai/oの活性化を阻害することにより抑制されたことから、S1P受容体刺激により活性化されるGIRK/IKACHを介して誘発された可能性が考えられること、遅発期の症状に対しては、気管支拡張薬であるサルブタモールにより抑制されたことから、気道収縮により気道抵抗が増大したものと考えられることを説明した。

機構は、認められた所見のヒトへの外挿性について説明した上で、ヒトでの安全性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬投与による平滑筋肥大及びコラーゲンの増加について、一般的な炎症プロセス活性化機序に基づき考察したものであることから、ヒトにおいても生じる可能性はあると考えられるが、平滑筋肥大はマウスがん原性試験（4.2.3.4.1-1）及びイヌ 26 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2-11）では認められていないこと、ラット及びサル平滑筋肥大は限局的な部位（細気管支及び肺胞管）で軽微に認められるものであり、重度の病的状態及び死亡の要因にはなっていないこと、本薬の高用量投与又は長期投与により増悪は認められず、休薬による回復性が確認されていることを説明した。また申請者は、非臨床試験で認められたコラーゲンの増加の程度は軽度であったこと、国内外臨床試験において、肺線維症が認められたのは海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3）の2例（1.25 mg 群1例、0.5 mg 群1例）のみであり、重篤化した症例は認められていないことを説明し、当該所見に関する臨床上的リスクは低いと考えることを説明した。さらに申請者は、本薬による気道抵抗性の増大についても、S1P 受容体を介したものであり、ヒトでも発現する可能性はあると考えられるが、安全域²⁸⁾は153倍であったこと、国内外臨床試験では肺機能の低下が認められたがいずれも軽度であり、多くは投与初期に認められたことを説明し、添付文書において適切な注意喚起を行うことにより、臨床使用時の安全性は確保できるものと考えられることを説明した。

機構は、本薬投与時の呼吸器への影響について、これらの所見に関する発現機序及び安全域が得られていないことを考慮すると、ヒトへの外挿性は否定できないこと、臨床薬理試験（5.3.4.2-1）では中等度喘息患者において、本剤1.25 mg投与時に短時間作用型 β_2 作動薬の1日平均使用回数が増加したこと（「4. 臨床に関する資料、（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、MS患者を対象とした国内外臨床試験において呼吸器系有害事象も認められており、重度の呼吸器系疾患を有する患者は除外されていることを踏まえると、本薬の呼吸機能に対する安全性が十分に担保できているとは言えないが、本剤の対象疾患の重篤性を考慮すると、当該所見については添付文書上で適切な注意喚起を行い、患者の状態を慎重に観察する等の対応を行うことで、本剤を臨床適用することは可能と考える。

（2）血管における所見について

機構は、反復投与毒性試験で認められた血管における所見について、その発現機序を説明した上で、ヒトにおける安全性をどのように担保するのか申請者に説明を求めた。

申請者は、Wistar系ラットで認められた血管病変は、ラットにおいて自然発生する多発性動脈炎（前川昭彦ら、*毒性組織病理学*、日本毒性病理学会編、226、2000）と類似するものであり、本薬によりその頻度が増加したものと考えられたことを説明し、本薬はラット及びイヌにおいて心拍数の減少及び血圧上昇を惹起する（参考4.2.3.7.3-6、参考4.2.3.7.3-7、参考4.2.3.7.3-10、参考4.2.3.7.3-12、参考4.2.3.7.3-13）が、実験的高血圧モデルラット及び自然発症高血圧ラットでは多発性動脈炎が増強される等、血行動態の変化により血管病変が増強されることが知られており（Kempner W et al, *Circ Res*, 3: 73-78, 1955、Aikawa M et al, *Am J Pathol*, 61: 293-322, 1970、Saito N et al, *Hypertens res*, 22: 105-112, 1999）、本薬投与に起因した持続的な高血圧により自然発生する血管病変の発生頻度が増加した可能性が示唆されることを説明した。また申請者は、免疫抑制剤であるミコフェノール酸モフェチルやタクロリムスを投与した際にイヌの心臓で血管病変が認められていることから（Gunji et al, *Transplant Proc*, 25: 752-753, 1993）、本薬投与による血管病変は本薬の免疫抑制作用に関連している可能性も考えられることを説

²⁸⁾ 臨床用量（0.5 mg）におけるヒト曝露量は、D2109試験（5.3.4.1-12）でのC_{max}（3.66 ng/mL）及びAUC_{0-24h}（76.1 ng·h/mL）を用いて算出。

明した。さらに申請者は、全身性の血管病変はマウス、SD 系ラット、イヌ及びサルでは認められず、Wistar 系ラットでのみ認められる所見であり、全身性の血管病変に関する安全域²⁸⁾は 26 倍以上であったこと、ヒト臨床用量 (0.5 mg) において末梢血管の有害事象は確認されていないことを説明し、心臓の血管病変 (動脈壁肥厚及び線維化) についてはラット及びイヌでのみ認められ、その安全域²⁸⁾はラットで 26 倍以上、イヌで 0.1 倍であったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、血管病変はラット及びイヌで認められたが、ラットでは系統差が確認されており、いずれの動物種においても回復性のある変化であったこと、心機能に対する影響は国内外臨床試験でも検討しており、添付文書で十分な注意喚起を行うことで、臨床使用時の安全性は確保できるものと考えられることを説明した。

機構は、全身性の血管病変については、国内外臨床試験に関連する有害事象が認められないこと、最も感受性の高いラットにおいても安全域は 26 倍以上あること等から、臨床使用時の安全性は確保できるとする申請者の主張は受け入れられるものと考えられる。その一方で、イヌで認められた心臓局所の所見に関しては、十分な安全域が確保されておらず、ヒトで発現する可能性も否定できないことから、当該所見の安全性を十分に担保できていると結論することはできないが、対象疾患の重篤性を考慮すると、そのリスクを低減できるよう、本剤のリスクについて添付文書上で十分な注意喚起を行い、患者の状態を慎重に観察すること等の対応を行うことで、本剤を臨床適用することは可能と考える (詳細は、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、< 審査の概略 > (3) 安全性について、2) 心血管系への影響について」の項参照)。

(3) 腎臓での所見について

機構は、反復投与毒性試験で認められた腎臓の所見について、その発現機序を説明した上でヒトにおける安全性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、マウス 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-1) 及びラット 26 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-6) において認められた好塩基性尿細管及び硝子円柱の発現機序は不明であるものの、これらの所見は両動物種において加齢に伴い自然発生する変化であること (Maronpot RR et al editors, *Pathology of the Mouse*, Cache River Press, 213-214, 1999, 前川昭彦ら編, *毒性試験講座 5 毒性病理学*, 地人書館, 278-279, 1991) を説明した。また申請者は、ラットにおいて認められる加齢性の腎病変については、高血圧等の血行動態の変化によって影響を受けることが報告されており (Baylis C et al, *J Am Soc Nephrol*, 9: 699-709, 1998)、本薬はラットにおいて心拍数の減少及び血圧上昇を惹起することから、当該所見は本薬投与に起因した持続的な高血圧により自然発生性の腎病変の発生頻度が増加した可能性が示唆されること、マウスにおいても同様に血行動態の変化との関連性が考えられることを説明した。さらに、イヌで認められた尿細管上皮細胞の萎縮については死亡が認められた高用量群でのみ認められていること、サルを用いた試験では臨床用量の 80~90 倍の曝露量条件下においても腎臓の変化は認められなかったこと、国内外臨床試験において腎臓に関連した有害事象¹⁸⁾はほとんど認められていないことから、臨床用量 (0.5 mg) において本薬のヒトにおける腎毒性のリスクは低いと考えることを説明した。

機構は、本薬投与時の腎臓の所見について、ラット及びイヌで認められた所見が臨床用量で発現する可能性は低いと考える。なお、国内外臨床試験において、腎臓に関連した有害事象が認められていることから、これら事象の発現状況については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

(4) 催奇形性について

機構は、本薬が薬理的に催奇形性を有する可能性が高いこと、毒性試験及び臨床試験より催奇形

性が認められていること等を踏まえ、ヒトに対する安全性をどのように担保するのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の作用部位である $S1P_1$ 受容体は、胚発生中の血管形成に関与することが報告されており (Allende ML et al, *Biochim Biophys Acta*, 1582: 222-227, 2002)、ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-1、4.2.3.5.2-2、4.2.3.5.2-5) では胚・胎児死亡率の増加及び催奇形性を示唆する所見が認められていること、MS を対象としたすべての臨床試験 (現在実施中の試験を含む) における妊娠例とその転帰 (2011 年 2 月 28 日現在) は下表のとおりであり、本剤群で奇形が複数例認められたことを説明した。なお申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1-1、5.3.5.2-2) では、妊娠例が 5 例認められ、3 例が人工流産を行い、2 例は妊娠継続中であることを説明した。

表 国内外臨床試験における妊娠例数とその後の経過

	正常出産	新生児の異常	人工流産	自然流産	妊娠継続中	計
本剤	17 (6)	2 ^{a)}	14 ^{b)}	6	11 ^{c)}	50 (6)
IFN β -1a	2 (1)	0	2	0	0	4 (1)
プラセボ	0	0	7	1	0	8
開鍵前	8 (1)	0	4 (1)	1	1	14 (2)
計	27 (8)	2	27 (1)	8	12	76 (9)

() 内は妊娠が判明した時点で既に投与を中止していた被験者数

a) 片側脛骨の後内側への先天性湾曲及び無頭蓋症

b) ファロー四徴の 1 例を含む

以上を踏まえ申請者は、現在までに得られたデータは限定的であり、本剤の胎児に対する催奇形性のリスクの有無については明確にはなっていないと考えるが、これまでに得られた非臨床試験成績及び国内外臨床試験成績を踏まえると、妊娠中は本剤の投与を避ける必要があると考えられることから、妊婦及び妊娠している可能性のある婦人に対する投与を禁忌と設定することを説明した。また申請者は、本剤は体内から消失するまで約 2 ヶ月程度要することから、本剤による治療中止又は中断後も胎児への潜在的リスクが持続する可能性があり、妊娠可能な女性には、本剤投与中のみならず最終投与後 2 ヶ月間は適切な避妊を行うべきであると考え、その旨を添付文書上で注意喚起することを説明した。

機構は、本薬の投与により、非臨床試験では催奇形性が認められていること、臨床試験においても奇形が認められていることを踏まえると、本剤を妊婦及び妊娠している可能性のある婦人に対し禁忌とすることは適切であると考え。また、本剤は体内からの消失に時間を要することから、本剤投与中は適切な避妊を行うよう添付文書において注意喚起を行うことが必要と考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、海外で実施されたバイオアベイラビリティに関する試験 (5.3.1.1-2: A0108)、生物学的同等性に関する試験 (5.3.1.2-1: A0116、5.3.1.2-2: A2309) 及び食事の影響に関する試験 (5.3.1.1-3: D2107) の成績が提出された。血液中未変化体及び代謝物 (リン酸化体、M2 及び M3) 濃度は LC-MS/MS 法によりバリデートされた方法で測定された (定量下限: 未変化体 0.08 ng/mL、リン酸化体 0.1~1.5 ng/mL、M2 及び M3 0.1 ng/mL)。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 \pm 標準偏差で示されている。

なお、MS 患者を対象とした国内外臨床試験において、申請製剤である 0.5 mg カプセル及び申請製剤と同一処方で充填量のみが異なる 1.25 mg カプセルが用いられており、溶出試験において両製剤の同等性が確認されている。また、その他の臨床試験では、処方及び含量の異なる製剤 (臨床試験製剤)

が用いられているが、各製剤と申請製剤の同等性は、溶出試験又は生物学的同等性試験により確認されている。

(1) バイオアベイラビリティ (BA)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 11 例) を対象に、本剤 (申請処方製剤 1.25 mg カプセル) 1.25 mg を空腹時に単回経口投与又は本薬 1 mg を 2 時間かけて単回静脈内投与し、経口投与時の BA を交叉比較法により検討したとき、血液中未変化体の AUC_{0-inf} から算出した見かけの BA は、93 %であった (5.3.1.1-2)。

(2) 生物学的同等性

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 25 例) を対象に、申請処方製剤 (1.25 又は 2.5 mg カプセルを 1 カプセル) 又は臨床試験製剤 (1.25 又は 2.5 mg カプセルを 1 カプセル) を空腹時に単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性を交叉比較法により検討したとき、血液中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間は、1.25 mg 投与時でそれぞれ 1.09 [1.03, 1.17] 及び 1.08 [0.97, 1.20]、2.5 mg 投与時でそれぞれ 1.02 [0.97, 1.08] 及び 1.00 [0.94, 1.07] であり、90 %信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内であることから、申請処方製剤と臨床試験製剤は生物学的に同等と判断されている (5.3.1.2-1)。

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 34 例) を対象に、本剤 1.25 mg カプセル (申請処方製剤) 2 カプセル又は本剤 2.5 mg カプセル (申請処方製剤) 1 カプセルを空腹時に単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性を交差比較法により検討したとき、血液中未変化体及びリン酸化体の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間は、未変化体でそれぞれ 1.05 [1.00, 1.10] 及び 1.02 [0.96, 1.09]、リン酸化体でそれぞれ 1.00 [0.95, 1.06] 及び 1.17 [0.96, 1.41] であり、リン酸化体の AUC_{0-last} において生物学的同等性の基準 (0.8~1.25) を逸脱した (5.3.1.2-2)。

(3) 食事の影響

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例 29 例) を対象に、本剤 (申請処方製剤 1.25 mg カプセル) 1.25 mg を空腹時又は高脂肪食²⁹⁾ 摂食後に単回経口投与し、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を交叉比較法により検討したとき、空腹時投与に対する食後投与の血液中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間は、それぞれ 0.92 [0.88, 0.96] 及び 0.98 [0.91, 1.06]、 t_{max} はそれぞれ 16 及び 36 時間であり、食事により C_{max} 及び AUC_{0-last} に影響は認められなかったものの、吸収が遅延した。また、空腹時投与に対する食後投与の血液中リン酸化体の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間は、それぞれ 0.66 [0.62, 0.71] 及び 0.94 [0.87, 1.01]、 t_{max} はそれぞれ 6 及び 12 時間であり、食事により AUC_{0-last} に影響は認められなかったものの、吸収が遅延し、 C_{max} は低下した (5.3.1.1-3)。

<審査の概略>

(1) 食事の影響について

機構は、食事の影響を検討した試験 (5.3.1.1-3) において、空腹時投与と比較して食後投与時に血液中リン酸化体の C_{max} が低値を示していることから、本剤の投与時期により有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性がないか説明し、投与時期を規定する必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤 1.25 mg を空腹時又は食後に単回投与したとき、血液中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-last}

²⁹⁾ 約 800~1000 kcal、約 50 %のカロリーが脂肪由来。

並びに血液中リン酸化体の AUC_{0-last} は食事の影響が認められなかったものの、血液中リン酸化体の C_{max} は空腹時投与時と比較して食後投与時で約 34 % 低下したことを説明した上で、単回投与時に認められた血液中リン酸化体の C_{max} の差異が、定常状態の薬物動態にどの程度影響を及ぼすかを検討するため、当該試験における血液中リン酸化体濃度データをもとに反復投与時の薬物動態シミュレーション³⁰⁾を行った結果、定常状態における食後投与時の血液中リン酸化体の C_{max} は空腹時投与と比較して 13 % の低下に留まると予測されたことから、定常状態においては食事の影響は単回投与時よりも小さくなると考えられることを説明した。また申請者は、当該試験では、食後投与と比較して空腹時投与において有害事象発現率が高く（空腹時投与: 58.8 % (20/34 例)、食後投与: 41.9 % (13/31 例)）、特に胃腸障害に関連する有害事象が多く認められたが（空腹時投与: 29.4 % (10/34 例)、食後投与: 6.5 % (2/31 例)）、空腹時投与を先に受けた患者 5 例が脱落しており、これらの患者のうち 2 例では胃腸障害の有害事象が発現しているが、食後投与時の安全性データがないために厳密な比較は困難であること、また両条件下で投与を受けた患者において認められた胃腸障害の有害事象の主な事象は下痢及び嘔吐（空腹時投与: 12.9 % (4/31 例)、食後投与: 3.2 % (1/31 例)）であったが、いずれも軽度であったこと、食後投与の嘔吐 1 例を除き因果関係は否定されていることを説明した。さらに申請者は、国内外臨床試験において投与時期は記録していなかったことから、食事の有無による有効性及び安全性について直接的な比較はできないものの、国内外臨床試験成績から、血液中未変化体又はリン酸化体の C_{max} に依存的な有害事象として、心臓に対する影響（初回投与後の一過性の徐脈及び房室ブロック又は伝導障害）が考えられるが、初回投与時に投与 6 時間まで症状観察を行うこととしていることを説明し、臨床上問題となる可能性は低いと考えることを説明した。以上より申請者は、臨床使用において食事が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は小さいと考えると説明した。

機構は、血液中リン酸化体の C_{max} は食後投与により低下するが、血液中リン酸化体の AUC_{0-last} 並びに血液中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-last} には大きな差異は認められていないこと、国内外臨床試験において厳密な検討は困難であるものの C_{max} に依存する有害事象は、適切な観察を行うことで臨床上問題となる可能性は低いと考えられることを踏まえると、本剤の投与時期を規定する必要性は低いと考えるが、食事の影響を検討した試験（5.3.1.1-3）においては、空腹時投与により軽度ではあるものの、胃腸障害の発現頻度が上昇していることを踏まえると、これらの事実を適切に情報提供し、注意喚起を行う必要があると考える。また、本剤の投与時期と有効性及び安全性との関係については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。

（ii）臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（5.3.3.3-3: A2304）、外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（5.3.3.1-1: A2215、5.3.4.1-7: A2306）、マスバランス試験（5.3.3.1-2: A2217）、外国人安定期腎移植患者を対象とした薬物動態試験（5.3.3.2-1: B101、5.3.3.2-2: B102）、特別な集団に関する試験（5.3.3.3-1: A0112、5.3.3.3-2: A2204、5.3.3.3-4: D2108）、薬物相互作用試験（5.3.3.4-3: D2114、5.3.4.1-2: A0118）、薬力学試験（5.3.4.1-9: D2105、5.3.4.1-4: A2213、5.3.4.1-11: D2110、5.3.4.1-6: A2305、5.3.4.1-8: D2101、5.3.4.2-1: D2102、5.3.4.1-12: D2109）、国内で実施された MS 患者を対象とした試験（5.3.5.1-1: D1201）及び海外で実施された MS 患者を対象とした試験（5.3.5.1-2: D2201、5.3.5.1-3: D2301、5.3.5.1-4: D2302）の成績が提出された。また参考資料として、薬物相互作用試験（参考 5.3.3.4-1: A0107、参考 5.3.3.4-2: A2311、参考 5.3.4.1-1: A0114、参考 5.3.4.1-3: A0119、参考 5.3.4.1-10:

³⁰⁾ 重ね合わせ法により、1 日 1 回 36 日間反復投与したときの血液中リン酸化体の C_{max} を予測した。

D2106) 及び薬力学試験 (参考 5.3.4.1-5: A2213E1、参考 5.3.4.1-13: D2113) の成績等が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (4.2.2.3-1~3、4.2.2.4-1、5.3.2.1-1~4、5.3.2.2-1~10) の成績も提出された。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血液に本薬、M2 及び M3 (いずれも 4.5 及び 45 ng/mL¹¹⁾) を添加したとき、*in vitro* における血球移行率は、それぞれ 86、11 及び 57%であった (4.2.2.3-1)。

ヒト血液に ¹⁴C 標識体 ((S)-リン酸化体 (0.3~3000 ng/mL)) を添加したとき、*in vitro* における血球移行率は、3~3000 ng/mL では 14~18%であり濃度の影響を受けなかったが、低濃度 (0.3 及び 1 ng/mL) では 2~9%であった (4.2.2.3-3)。

ヒト血漿に ³H 標識体 (本薬) (0.1~100 ng/g) を添加し、*in vitro* (超遠心法) でのヒト血漿タンパク結合率を検討したとき、本薬の血漿タンパク結合率は 99%以上であった (4.2.2.3-2)。

ヒト血漿に ¹⁴C 標識体 ((S)-リン酸化体) (30~3000 ng/mL) を添加し、*in vitro* (限外ろ過法) でのヒト血漿タンパク結合率を検討したとき、血漿タンパク結合率は 99%以上であった (4.2.2.3-3)。

リポタンパク除去ヒト血清、ヒト血清アルブミン (HSA)、 α 1-酸性糖タンパク (AGP)、 γ -グロブリン及びリポタンパク (HDL、LDL 及び VLDL) に ¹⁴C 標識体 (本薬) (50 及び 5000 ng/mL) を添加し、*in vitro* (超遠心法) でのタンパク結合率を検討したとき、AGP 及び γ -グロブリンではそれぞれ 83~90 及び 61~75%、リポタンパク除去血清、HSA 並びにリポタンパク (HDL 及び LDL) ではいずれも約 99%であった³¹⁾。また、リポタンパク除去ヒト血清、HSA、AGP、 γ -グロブリン及びリポタンパク (HDL、LDL 及び VLDL) に ¹⁴C 標識体 ((S)-リン酸化体) (50~5000 ng/g) を添加し、*in vitro* (限外ろ過法) でのタンパク結合率を検討したとき、リポタンパク除去血清及び HSA でいずれも約 99%、AGP 及び γ -グロブリンでいずれも 89~93%であり、リポタンパクでは高濃度で添加したときにタンパク結合率は高値を示し、HDL、LDL 及び VLDL でそれぞれ 56~96、61~95、51~95%であった (5.3.2.1-2)。

外国人健康成人、肝機能障害者 (軽度、中等度及び重度) 並びに重度腎機能障害者に本薬 1、1.25 又は 5 mg を単回経口投与したときの血漿における未変化体及び(S)-リン酸化体の *ex vivo* (超遠心法) でのタンパク結合率は、いずれも 99%以上であった (5.3.2.1-1、5.3.2.1-3、5.3.2.1-4)。

ヒト凍結肝細胞に ¹⁴C 標識体 (本薬) (1 μ M) を添加したとき、主に M3 が生成し、その他に M1、M2 及びリン酸化体が検出された。また ¹⁴C 標識体 ((S)-リン酸化体) (1 μ M) を添加したときには、主に未変化体が生成し、その他 M1、M2 及び M3 が検出された (4.2.2.4-1)。

ヒト肝ミクロソームを用いて、*in vitro* における本薬の代謝に対する併用薬の影響について検討したとき、ケトコナゾール (CYP3A4 及び CYP4F 阻害剤) により本薬の代謝が阻害されたが (Ki 値: 0.74 μ M)、アザムリン (CYP3A4 阻害剤) による本薬の代謝阻害はほとんど認められなかった (5.3.2.2-9)。

ヒト肝ミクロソームに ¹⁴C 標識体 (本薬) を添加したとき、主に M12 が生成し、その他 M15 が確認された。また、ヒト肝ミクロソームを用いて、*in vitro* における本薬の代謝に対する併用薬の影響について検討したとき、ケトコナゾール以外の各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の阻害剤により、本薬の代謝はほとんど阻害されなかった。なお、ケトコナゾールは CYP4F2 及び CYP4F12 発現ミクロソームにおいて本薬の代謝を阻害し、IC₅₀ はそれ

³¹⁾ VLDL は超遠心法により遊離型を分離できなかったため、結合率は算出されていないが、平衡透析法による検討結果から、アルブミン、HDL 及び LDL と同程度の結合率であると考えられている。

ぞれ 1.6 及び 0.6 μM であった。また、22 種の CYP 分子種発現系³²⁾ ミクロソームを用いて本薬の代謝に関与する CYP 分子種について検討したとき、CYP2D6*1、CYP2E1、CYP3A4、CYP4F2、CYP4F3B 及び CYP4F12 発現ミクロソームで代謝物が認められた (5.3.2.2-4、5.3.2.2-5)。

ヒト肝ミクロソームに ¹⁴C 標識体 ((S)-リン酸化体) を添加したとき、未変化体が生成した (5.3.2.2-6)。

10 種の CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4、CYP4A1、CYP4A9/11 及び CYP4F2/3) に対する特異的抗体又は阻害剤を用いて、ヒト肝ミクロソームにおける本薬の代謝に関与する CYP 分子種について検討したとき、本薬の代謝 (M1 及び M2 の生成) は抗 CYP4F2 抗体により濃度依存的に阻害された (5.3.2.2-7)。

9 種の CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 及び CYP4A9/11) の特異的基質を用いて、ヒト肝ミクロソームにおける本薬による CYP 分子種の活性阻害について検討したとき、本薬は CYP3A4/5 に対し阻害作用を示したが (K_i 値: 9.0 μM)、その他の分子種に対してはほとんど阻害作用を示さなかった (K_i 値: 30 μM 以上) (5.3.2.2-1)。

CYP2C8 及び CYP2B6 の特異的基質を用いて、ヒト肝ミクロソームにおける本薬又はリン酸化体による CYP 分子種の活性阻害について検討したとき、いずれについても阻害作用を示さなかった (5.3.2.2-3)。

8 種の CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5) の特異的基質を用いて、ヒト肝ミクロソームにおける (S)-リン酸化体による CYP 分子種の活性阻害について検討したとき、(S)-リン酸化体は CYP2E1 に対し阻害作用を示したが (IC₅₀: 9.9 μM)、その他の CYP 分子種に対しては 10 μM まで阻害作用を示さなかった (5.3.2.2-2)。

なお、本薬又はリン酸化体が阻害作用を示す CYP 分子種に対する本薬の K_i 値及びリン酸化体の IC₅₀ は、本剤 0.5 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態での C_{max} (未変化体: 11.9 nM、リン酸化体: 4.67 nM、5.3.4.1-12) よりも高値であることから、臨床用量において問題となる可能性は低いと考えられている。

ヒト初代培養肝細胞に本薬 (0.01~1 μM) を添加し、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A 及び CYP4F の酵素活性に及ぼす影響を検討したとき、明確な酵素誘導は認められなかった。また、本薬は P-糖タンパクの mRNA に対する誘導作用も示さなかった (5.3.2.2-10)。

ヒト初代培養肝細胞をリファンピシン (5~25 μM)、フェニトイン (50 及び 150 μM)、フェノバルビタール (500 及び 1000 μM) 又はカルバマゼピン (10 及び 50 μM) で処理した後に、¹⁴C 標識体 (本薬) を添加したとき、本薬の代謝はそれぞれ最大で 4.1、2.6、3.8 及び 2.3 倍亢進した (5.3.2.2-8)。

(2) 健康成人における検討

日本人及び外国人健康成人 (薬物動態評価例数各人種 25 例) を対象に、本剤 (申請処方製剤 1.25 又は 2.5 mg カプセル) 1.25、2.5 及び 5 mg を空腹時に単回経口投与又は 5 mg を朝食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、血液中未変化体及びリン酸化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、日本人と外国人で薬物動態は大きく異なっておらず、血液中未変化体及びリン酸化体いずれについても、C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増加した。反復投与時においては、投与 7 日目の血液中未変化体及びリン酸化体の AUC_{0-24h} は、投与 1 日目と比較してそれぞれ 6.6~7.0 及び 4.2~4.6 倍高値を示し、単回投与時の薬物動態を基にしたシミュレーションより 1~2 ヶ月で定常状態に達するものと考えられている。

³²⁾ CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6*1、CYP2D6*10、CYP2E1、CYP2J2、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A7、CYP4A11、CYP4F2、CYP4F3A、CYP4F3B、CYP4F12 及び CYP19。

表 日本人及び外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	1.25		2.5		5	
	日本人	外国人	日本人	外国人	日本人	外国人
未変化体						
例数	6	6	7	7	6	6
C _{max} (ng/mL)	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.4	1.9 ± 0.3	1.9 ± 0.4	3.5 ± 1.2	4.4 ± 0.9
t _{max} ^{a)} (h)	16	20	16	16	16	12
t _{1/2} (日)	5.9 ± 2.4	5.2 ± 2.2	5.8 ± 1.5	8.2 ± 4.2	7.6 ± 3.4	6.7 ± 2.8
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	205 ± 47	150 ± 43	381 ± 95	455 ± 195	932 ± 402	861 ± 302
CL/F (L/h)	6.4 ± 1.5	9.1 ± 3.4	7.0 ± 2.0	6.3 ± 2.3	6.2 ± 2.5	6.4 ± 1.9
リン酸化体						
例数	5	4	7	7	6	6
t _{max} ^{a)} (h)	6	6	12	6	12	12
C _{max} (ng/mL)	1.3 ± 0.2	1.5 ± 0.1	2.2 ± 0.3	2.3 ± 0.6	3.6 ± 1.1	3.6 ± 0.8
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	8 ± 5	16 ± 1	37 ± 16	41 ± 29	158 ± 76	142 ± 72

a) 中央値

表 日本人及び外国人健康成人に本剤 5 mg を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

測定対象	測定時期	C _{max} (ng/mL)		t _{max} ^{a)} (h)		t _{1/2} (日)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	
		日本人	外国人	日本人	外国人	日本人	外国人	日本人	外国人
未変化体	1 日目	3.1 ± 0.8	3.3 ± 0.5	14	14	ND	ND	54 ± 12	59 ± 11
	7 日目	18.2 ± 4.8	17.9 ± 3.4	12	7	7.9 ± 2.0	7.4 ± 0.8	382 ± 106	390 ± 73
リン酸化体	1 日目	3.7 ± 1.1	3.3 ± 0.9	14	12	ND	ND	52 ± 14	53 ± 14
	7 日目	11.3 ± 3.5	10.9 ± 1.8	9	6	6.0 ± 2.4	7.1 ± 2.0	236 ± 76	219 ± 42

ND: 算出不能

a) 中央値

本剤投与によりリンパ球数の減少が認められ、その程度は用量の増加に伴って減少率は増大し（本剤 1.25、2.5 及び 5 mg 単回投与時において投与前値に対して、日本人でそれぞれ 33、25 及び 24 %、外国人でそれぞれ 36、28 及び 26 %）、最小値到達時間は遅延した（日本人でそれぞれ 8、12 及び 36 時間後、外国人でそれぞれ 10、12 及び 18 時間後）。また、本剤 5 mg の反復投与により投与 2 日目以降もリンパ球数の減少が認められたが、その程度は投与 1 日目よりも小さく、投与 7 日目に最低値を示した（日本人及び外国人でそれぞれ投与前値に対して 15 及び 13 %）。なお、反復投与終了後のリンパ球数は、投与終了 3 週間後で投与前値の約 50 %、8 週間後ではほぼ投与前値まで回復した（5.3.3.3-3）。

外国人健康成人男性 4 例を対象に、¹⁴C 標識体（本薬）5 mg（塩酸塩量）を空腹時に単回経口投与したとき、血液中未変化体、リン酸化体及び総放射能はそれぞれ 24、7 及び 36 時間後に C_{max} に達し、終末相の t_{1/2} は 5.7、6.9 及び 15.9 日であった。血液中には未変化体の他に、主な代謝物としてリン酸化体、M3、M29 及び M30 が認められ、リン酸化体は(S)-エナンチオマーのみが検出された。放射能の排泄は遅く、投与 72 時間後までの排泄率は、尿中及び糞中で投与放射能のそれぞれ 22.3 及び 5.4 % であり、投与 816 時間（34 日間）後までの放射能の累積排泄率は尿中及び糞中でそれぞれ 78 及び 11 % であった。尿中の主代謝物は M3 であり、糞中では主に未変化体及びリン酸化体が検出された。尿中及び糞中に排泄された放射能から、吸収率は 85 % 以上と推定されている（5.3.3.1-2）。

(3) 患者における検討

<日本人における成績>

日本人 MS 患者（薬物動態評価例数 108 例）を対象に、本剤（申請処方製剤 0.5 及び 1.25 mg カプセル）0.5 及び 1.25 mg を 1 日 1 回 6 ヶ月間反復投与したとき、血液中未変化体及びリン酸化体のトラフ濃度の推移は下表のとおりであり、投与後 2 ヶ月までに定常状態に達しているものと判断されている（5.3.5.1-1）。

表 日本人 MS 患者に本剤を 6 ヶ月間反復経口投与したときの血液中未変化体及びリン酸化体のトラフ濃度

評価時期	未変化体		リン酸化体	
	0.5 mg 群	1.25 mg 群	0.5 mg 群	1.25 mg 群
15 日後	2.64 ± 1.01 (54)	6.76 ± 2.59 (54)	1.37 ± 0.61 (54)	3.60 ± 1.54 (54)
1 ヶ月後	3.15 ± 1.30 (54)	8.01 ± 2.55 (51)	1.69 ± 0.87 (54)	4.32 ± 1.52 (51)
2 ヶ月後	2.96 ± 1.23 (52)	8.77 ± 3.08 (50)	1.57 ± 0.81 (51)	4.88 ± 1.93 (50)
3 ヶ月後	3.19 ± 1.31 (51)	8.61 ± 3.02 (49)	1.70 ± 0.86 (50)	4.80 ± 1.92 (49)
6 ヶ月後	3.50 ± 1.44 (47)	8.92 ± 3.55 (48)	1.82 ± 0.81 (47)	4.84 ± 2.09 (48)

(例数)

<外国人における成績>

外国人 MS 患者（薬物動態評価例数 133 例）を対象に、本剤（申請処方製剤 1.25 mg カプセル）1.25 及び 5 mg を 1 日 1 回 6 ヶ月間反復経口投与したとき、投与 3 及び 6 ヶ月後の血液中未変化体のトラフ濃度は、1.25 mg 群で 7.64 ± 5.44 及び 7.38 ± 4.57 ng/mL、5 mg 群で 30.5 ± 18.8 及び 28.9 ± 22.1 ng/mL であり、少なくとも投与 3 ヶ月後には定常状態に達すると考えられている（5.3.3.2-4、5.3.5.1-2）。

外国人 MS 患者（薬物動態評価例数 854 例）を対象に、本剤（申請処方製剤 0.5 及び 1.25 mg カプセル）0.5 及び 1.25 mg を 1 日 1 回 24 ヶ月間反復経口投与したとき、血液中未変化体及びリン酸化体濃度は投与 2 ヶ月後までに定常状態に達し、定常状態におけるトラフ濃度は、未変化体で 2.51 ± 1.42 及び 5.91 ± 3.82 ng/mL、リン酸化体で 1.35 ± 0.71 及び 3.29 ± 1.87 ng/mL であった（5.3.4.2-4）。

外国人 MS 患者（薬物動態評価例数 857 例）を対象に、本剤（申請処方製剤 0.5 及び 1.25 mg カプセル）0.5 及び 1.25 mg を 1 日 1 回 12 ヶ月間反復経口投与したとき、投与 6 及び 12 ヶ月時点における血液中未変化体及びリン酸化体のトラフ濃度は下表のとおりであり、両評価時点においてほぼ同様であった（5.3.4.2-3、5.3.5.1-4）。

表 外国人 MS 患者に本剤を 12 ヶ月間反復経口投与したときの血液中未変化体及びリン酸化体のトラフ濃度

投与量	未変化体		リン酸化体	
	0.5 mg	1.25 mg	0.5 mg	1.25 mg
6 ヶ月後	2.40 ± 1.42 (223)	5.89 ± 2.97 (196)	1.31 ± 0.73 (205)	3.10 ± 1.39 (183)
12 ヶ月後	2.32 ± 1.44 (248)	5.24 ± 3.06 (240)	1.27 ± 0.74 (226)	3.01 ± 1.62 (213)

(例数)

シクロスポリンによる免疫抑制療法を受けている外国人安定期腎移植患者（薬物動態評価例数 16 例）を対象に、本剤（臨床試験製剤 0.25 及び 2.5 mg カプセル）0.25、0.5、0.75、1、2 及び 3.5 mg を単回経口投与したとき、血液中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、C_{max} 及び AUC_{0-inf} は投与量の増加に伴い上昇した（5.3.3.2-1）

表 外国人安定期腎移植患者に本剤を単回経口投与したときの血液中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	0.25	0.5	0.75	1	2	3.5
例数	4	6	3	3	3	3
C _{max} (ng/mL)	0.16 ± 0.02	0.28 ± 0.03	0.52 ± 0.11	0.71 ± 0.06	1.20 ± 0.26	2.82 ± 0.17
t _{max} ^{a)} (h)	18	18	36	36	36	12
t _{1/2} (h)	119 ± 51	89 ± 16	93 ± 20	104 ± 18	157 ± 19	100 ± 24
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	28 ± 7	42 ± 5	91 ± 15	120 ± 19	275 ± 91	434 ± 87

a) 中央値

シクロスポリン及びプレドニゾロンによる免疫抑制療法を受けている外国人安定期腎移植患者（薬物動態評価例数 47 例）を対象に、本剤（臨床試験製剤 0.125、0.25、1 及び 2.5 mg カプセル）0.125、0.25、0.5、1、2.5 及び 5 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したとき、血液中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、投与 28 日目の AUC_{0-24h} は投与 1 日目の AUC_{0-24h} と比較して 11.4 倍高値を示したが、投与 28 日目までにトラフ濃度は単回投与時のデータから予測された定常状態の 90% に達した（5.3.3.2-2）。

表 外国人安定期腎移植患者に本剤を28日間反復経口投与したときの血液中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	評価時期	0.125	0.25	0.5	1	2.5	5
例数	1日目	9	8	12	10	10	7
	28日目	9	8	9	9	9	5
C _{max} (ng/mL)	1日目	0.08 ± 0.01	0.17 ± 0.03	0.35 ± 0.09	0.65 ± 0.17	1.37 ± 0.33	3.02 ± 0.58
	28日目	0.8 ± 0.2	1.7 ± 0.6	3.4 ± 1.0	6.0 ± 2.6	11.6 ± 5.5	27.5 ± 8.6
t _{max} ^{a)} (h)	1日目	12	12	14	20	12	12
	28日目	6	8	6	9	7	8
t _{1/2} (日)	28日目	7.1 ± 1.5	7.7 ± 1.5	9.0 ± 3.1	8.0 ± 2.2	9.4 ± 3.4	9.3 ± 2.6
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	1日目	1.2 ± 0.1	3.0 ± 0.7	6.1 ± 1.7	11.5 ± 3.8	23.0 ± 7.5	54.4 ± 10.8
	28日目	18 ± 4	35 ± 13	73 ± 19	130 ± 62	238 ± 117	568 ± 160

a) 中央値

(4) 内因性要因の検討

1) 肝機能の影響

軽度又は中等度の外国人肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア 5~6 又は 7~9) 及び外国人健康成人³³⁾ (各群 8 例) を対象に、本剤 (臨床試験製剤 1 mg カプセル) 1 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血液中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、健康成人と比較して軽度及び中等度肝機能障害患者では見かけの CL/F が 10 及び 31 % 低値を示し、AUC_{0-inf} はそれぞれ 12 及び 44 % 上昇した。また、中等度肝機能障害患者における t_{1/2} は健康成人と比較して延長した。血液中 M2 濃度はいずれの投与群においても定量下限値付近で推移し、血液中 M3 の薬物動態パラメータは健康成人と肝機能障害患者の間で明らかな差は認められなかった。また、投与 96 時間後までの M3 の尿中排泄量は、健康成人と比較して軽度及び中等度肝機能障害患者でそれぞれ 47 及び 68 % 低下し、投与 96 時間後までの M2 の尿中排泄量は、軽度肝機能障害患者では健康成人と同程度であったが、中等度肝機能障害患者では健康成人と比較して 70 % 低値を示した (5.3.3.3-1)。

表 外国人肝機能障害患者及び健康成人に本剤 1 mg を単回経口投与したときの血液中未変化体の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (日)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
健康成人	0.70 ± 0.20	12	4.0 ± 1.1	93 ± 29	11.9 ± 4.4
軽度肝機能障害患者	0.65 ± 0.12	12	4.9 ± 1.7	105 ± 39	10.6 ± 3.4
健康成人	0.57 ± 0.10	12	4.6 ± 1.8	89 ± 22	11.9 ± 2.9
中等度肝機能障害患者	0.57 ± 0.10	24	6.7 ± 2.5	131 ± 45	8.5 ± 3.4

a) 中央値

外国人重度肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア 10~12) 及び健康成人³⁴⁾ 各 6 例を対象に、本剤 (申請処方製剤 1.25 mg カプセル) 5 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血液中未変化体及びリン酸化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、健康成人と比較して重度肝機能障害患者では血液中未変化体の見かけのクリアランスは約 1/2 であり、AUC_{0-inf} は 2 倍上昇し、t_{1/2} は 1.5 倍延長した。血液中リン酸化体の t_{1/2} は評価できなかったが、AUC_{0-last} は健康成人と比較して重度肝機能障害患者でやや低値を示した。また、重度肝機能障害患者における投与 96 時間後までの M2 及び M3 の尿中排泄量は、健康成人と比較してそれぞれ約 1/2 及び 1/3 に低下した (5.3.3.3-2)。

表 外国人重度肝機能障害患者及び健康成人に本剤 5 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (日)	AUC ^{b)} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
未変化体	健康成人	3.4 ± 0.5	12	7.3 ± 2.3	639 ± 105	8.0 ± 1.5
	重度肝機能障害患者	3.7 ± 1.1	36	10.7 ± 1.8	1326 ± 389	4.0 ± 1.1
リン酸化体	健康成人	5.4 ± 1.4	8	ND	191 ± 112	NA
	重度肝機能障害患者	4.5 ± 1.9	10	ND	179 ± 133	NA

ND: 算出不能

NA: 算出せず

a) 中央値、b) 未変化体: AUC_{0-inf}、リン酸化体: AUC_{0-last}

³³⁾ 各肝機能障害患者と性別、年齢、体重、身長及び喫煙状況を対応させた健康成人。

³⁴⁾ 重度肝機能障害患者と性別、年齢、Lean Body Mass 及び喫煙状況を対応させた健康成人。

2) 腎機能の影響

外国人重度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス（CLcr）：30 mL/min 未満）及び健康成人³⁵⁾ 各 9 例を対象に、本剤（申請処方製剤 1.25 mg カプセル）1.25 mg を食後に単回経口投与したとき、血液中未変化体、リン酸化体及び M3 の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、健康成人と比較して重度腎機能障害患者における C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、未変化体でそれぞれ 1.32 及び 1.43 倍、リン酸化体でそれぞれ 1.25 及び 1.14 倍、M3 でそれぞれ 8.05 及び 13.56 倍高値を示した。 $t_{1/2}$ は未変化体及びリン酸化体では差異は認められなかったが、M3 では重度腎機能障害患者において延長した。また、血液中 M2 濃度は健康成人では定量下限（0.1 ng/mL）未満であったが、重度腎機能障害患者における C_{max} は 0.30 ± 0.13 ng/mL であったことから腎機能障害患者の C_{max} は健康成人と比較して少なくとも 3 倍以上になると推測されている。投与 72 時間後までの M3 の尿中排泄量は、健康成人と比較して重度腎機能障害患者で約 1/3 に低下した（5.3.3.3-4）。

表 外国人重度腎機能障害患者及び健康成人に本剤 1.25 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

		C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{a)} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
未変化体	健康成人	0.65 ± 0.14	12	85 ± 25	82.3 ± 36.9	17.3 ± 6.03
	重度腎機能障害患者	0.88 ± 0.26	12	94 ± 53	131 ± 90.7	13.3 ± 7.22
リン酸化体	健康成人	0.90 ± 0.23	8	100.7 ± 46.1 ^{b)}	65.9 ± 30.6 ^{b)}	NA
	重度腎機能障害患者	1.13 ± 0.29	8	95.1 ± 50.4 ^{b)}	75.5 ± 33.6 ^{b)}	NA
M3	健康成人	0.68 ± 0.23	12	95 ± 54 ^{c)}	76.4 ± 20.1 ^{c)}	NA
	重度腎機能障害患者	5.76 ± 3.70	48	116 ± 63	1230 ± 802	NA

NA: 算出せず

a) 中央値、b) 5 例、c) 6 例

(5) 薬物相互作用

1) シクロスポリン

外国人乾癬患者（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、本剤（臨床試験製剤 1 mg カプセル）1 mg を空腹時に単回経口投与又はシクロスポリン 200 mg を 1 日 2 回 8 日間反復経口投与し、5 日目に本剤 1 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血液中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比（シクロスポリン併用時/単独投与時）とその 90%信頼区間は、それぞれ 0.99 [0.92, 1.07] 及び 1.00 [0.93, 1.08] であり、シクロスポリン併用による影響を受けなかった。また、血液中シクロスポリンのトラフ濃度、 C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値の比（本剤併用時/単独投与時）とその 90%信頼区間は、それぞれ 1.16 [1.02, 1.31]、1.03 [0.96, 1.12] 及び 1.05 [1.02, 1.08] であり、併用によりトラフ濃度の 90%信頼区間が 0.8～1.25 をわずかに逸脱したが、 C_{max} 及び AUC_{τ} の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲内であったことから、臨床問題となる可能性は低いと考えられている（参考 5.3.3.4-1）。

2) ケトコナゾール

外国人健康成人（薬物動態評価例数 22 例）を対象に、本剤（申請処方製剤 2.5 mg カプセル）5 mg を空腹時に単回経口投与又はケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回 9 日間反復経口投与し、4 日目に本剤 1 mg を空腹時に単回経口投与したとき、本剤の血液中未変化体並びにリン酸化体の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比（ケトコナゾール併用時/単独投与時）とその 90%信頼区間は、未変化体でそれぞれ 1.22 [1.15, 1.30] 及び 1.74 [1.56, 1.94]、リン酸化体でそれぞれ 0.99 [0.92, 1.06] 及び 1.67 [1.50, 1.85] であり、ケトコナゾール併用により血液中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-last} 並びに血液中リン酸化体の AUC_{0-last} は高値を示した。なお、本剤併用によりケトコナゾールの血漿中トラフ濃度に影響は認められなかった（参考 5.3.3.4-2）。

3) 経口避妊薬

³⁵⁾ 重度腎機能障害患者と人種、喫煙状況、性別、年齢及び体重を対応させた健康成人。

外国人健康成人女性（薬物動態評価例数 31 例）を対象に、経口避妊薬（Microgynon[®]（エチニルエストラジオール（EES）30 µg 及びレボノルゲストレル（LVG）150 µg の合剤））を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し、投与 15 日目から本剤（申請処方製剤 0.5 mg カプセル）0.5 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、本剤の血液中未変化体及びリン酸化体の C_{max} 及び AUC_T は他の試験と類似しており、併用により大きな影響を受けないものと考えられている。また、血漿中 EES 及び LVG の C_{max} 及び AUC_T の幾何平均値（本剤併用/単独投与時）の比及びその 90 %信頼区間は EES でそれぞれ 1.05 [0.98, 1.13] 及び 1.04 [0.99, 1.09]、LVG でそれぞれ 1.10 [1.05, 1.16] 及び 1.22 [1.18, 1.27] であり、LVG の AUC_T は併用によりトラフ濃度の 90 %信頼区間が 0.8~1.25 をわずかに逸脱したが、血清中プロゲステロンは 0.2~3.7 nM であり、排卵の指標となる 9.5 nM を超えなかったことから、临床上問題となる可能性は低いと考えられている（5.3.3.4-3）。

4) アテノロール又はジルチアゼム

外国人健康成人（薬物動態評価例数 33 例）を対象に、本剤（申請処方製剤 0.5 及び 2.5 mg カプセル）5 mg を単回経口投与、アテノロール 50 mg 又はジルチアゼム 240 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与並びにアテノロール 50 mg 又はジルチアゼム 240 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、5 日目に本剤 5 mg を単回経口投与したとき、本剤の血液中未変化体及びリン酸化体の C_{max} 及び AUC_{0-last} にいずれの薬剤の併用においても影響は認められなかった。また、血漿中アテノロール又はジルチアゼムの C_{max} 及び AUC_{0-last} についても本剤併用による影響は認められなかった。本剤の薬力学作用に対するアテノロール又はジルチアゼムの併用による影響を検討した結果、アテノロール併用により心拍数は本剤単独投与時と比較して 15 %低下し、血圧は 7~8 %の低下が認められたが、ジルチアゼムの併用下では心拍数及び血圧に影響は認められなかった（参考 5.3.4.1-1）。

5) アトロピン

外国人健康成人（薬物動態評価例数 22 例）を対象に、本剤（申請処方製剤 2.5 mg カプセル）5 mg を単回経口投与、アトロピンを静脈内漸増投与³⁶⁾、アトロピンを本剤と同時投与又は本剤投与 4 時間後に投与したとき、血液中未変化体及びリン酸化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} にアトロピン併用による影響はほとんど認められなかった。また、本剤の薬力学作用（心拍数低下作用）に対するアトロピンの併用による影響を検討した結果、いずれの投与方法においてもアトロピンの心拍数増加を抑制した（5.3.4.1-2）。

6) イソプロテレノール

外国人健康成人（薬物動態評価例数 14 例）を対象に、本剤（申請処方製剤 2.5 mg カプセル）5 mg を単回経口投与又はイソプロテレノールを本剤投与 2 時間前並びに 3、4、5 及び 6 時間後に静脈内漸増投与³⁷⁾したとき、血液中未変化体及びリン酸化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} にイソプロテレノール併用による影響は認められなかった。なお、本剤併用下ではイソプロテレノール単独投与時よりも、一定の割合まで心拍数を増加させるために高用量のイソプロテレノールが必要であった。また、本剤の心拍数低下作用に対するイソプロテレノールの影響を検討した結果、イソプロテレノールは本剤の心拍数低下作用が最大となる投与 4~6 時間後においても強力な心拍数増加作用を示した（参考 5.3.4.1-3）。

7) サルメテロール

外国人健康成人（薬物動態評価例数 14 例）を対象に、サルメテロール 25 µg の 2 回吸入を 30 分おきに 5 回投与（サルメテロール単剤投与）又は本剤（申請処方性剤 1.25 mg カプセル）1.25 mg を単回経口投与し、本剤投与 4 時間後からサルメテロールをサルメテロール単剤投与時と同一の投与方法で

³⁶⁾ 初回投与量として 0.25 mg を静脈内投与し、心拍数 110~120 bpm 又は総投与量 2 mg に達するまで 5 分ごとに 0.25 mg/0.25 mL を追加投与した。

³⁷⁾ 心拍数が 110 ± 10 bpm 又は最大注入速度 5 µg/min に達するまで投与した。

併用投与したとき、サルメテロール併用時の本剤の血液中未変化体及びリン酸化体濃度推移は他の試験と類似しており、併用により大きな影響を受けないものと考えられている。また、本剤の心拍数低下作用に対するサルメテロールの影響を検討した結果、本剤による心拍数低下作用は減弱し、サルメテロール投与開始3時間後には投与前のベースライン値まで回復した（参考5.3.4.1-10）。

(6) 薬力学試験

1) 心又は肺機能への影響

外国人健康成人（薬力学評価例数38例）を対象に、本剤（申請処方製剤0.5及び1.25 mg カプセル）0.5及び1.25 mg又はプラセボを1日1回14日間反復経口投与したとき、投与1日目の心拍数低下作用は投与約4～5時間後に最大となり、本剤0.5及び1.25 mg群でそれぞれベースラインから約7～8及び10～15 bpm低下し、投与12時間後までの心拍数の最低値はプラセボ群と比較してそれぞれ6.2及び10.8 bpm低値を示した。また、投与7及び14日目においても本剤群の心拍数はプラセボ群と比較して有意に低かったが、投与14日目では心拍数低下作用は減弱する傾向にあった。なお心拍出量、血圧及び肺機能（FEV₁、FEF_{25-75%}及びFVC）、メサコリン誘発気管支収縮作用並びに安静時及び運動負荷時の酸素飽和度）に対し、本剤群ではプラセボ群と比較して大きな差異は認められなかった（5.3.4.1-9）。

外国人健康成人（薬力学評価例数60例）を対象に、本剤（臨床試験製剤1.25及び2.5 mg カプセル）1.25及び5 mg又はプラセボを1日1回7日間反復投与し、心機能に及ぼす影響について検討したとき、投与初日の心拍数は用量依存的に低下し、投与3～4時間後に最低値（プラセボと比較してそれぞれ10及び18 bpm低値）を示した。投与7日目における心拍数はプラセボと比較して約10 bpm低値を示したが、本剤による心拍数低下作用は投与初日と比較して増大せず、サーカディアンリズムに影響は認められなかった。また、投与2日目に実施した寒冷昇圧試験³⁸⁾及び運動負荷試験³⁹⁾においても本剤群の心拍数はプラセボ群と同様の反応性を示したことから、心臓の自律神経反応に対する影響はないものと考えられている。さらにホルター心電図により洞停止の頻度及び持続時間を検討した結果、投与1日目にプラセボ群、1.25 mg群及び5 mg群でそれぞれ17、25及び116回の洞停止が認められたが、本剤群で認められた洞停止はいずれも2～3秒と軽度であり、投与7日目では洞停止は認められなかった。また本剤投与により血圧低下が認められ、投与1日目では収縮期血圧は5～12 mmHg、拡張期血圧は3～8 mmHg低下し、投与2～7日目の投与前の血圧は、1.25 mg群ではプラセボ群と同程度であったが、5 mg群ではプラセボ群よりも低い傾向が認められた（5.3.4.1-4）。

外国人健康成人（薬力学評価例数17例）を対象に、本剤（臨床試験製剤0.5及び2.5 mg カプセル）0.5 mg又はプラセボを投与し、その6時間後に本剤5 mgを投与したとき、本剤0.5 mgの前投与により本剤5 mg投与時の心拍数低下は抑制されなかった（参考5.3.4.1-5）。

外国人健康成人（薬力学評価例数24例）を対象に、本剤2.5又は5 mg（申請処方製剤2.5 mg カプセル）を負荷投与⁴⁰⁾した後、1週間～2ヶ月⁴¹⁾の休薬期間の後に本剤2.5又は5 mgを単回経口投与したとき、2.5 mg群では、休薬期間1又は2週間のいずれにおいても、再投与により心拍数低下はほとんど認められなかった。5 mg群では、本剤再投与時の投与12時間後までの心拍数の最低値のベースラインからの変化量（中央値）は、休薬期間1ヶ月の場合では5 bpmであったが、休薬期間2ヶ月間

³⁸⁾ 安静時及び氷水浴に手を入れたときの心拍数を指標として、副交感神経性の迷走神経に対する影響を評価した。

³⁹⁾ 安静時及び運動時の心拍数を指標として、交感神経刺激を介した心臓への作用を評価した。

⁴⁰⁾ 2.5 mg群では1日目に2.5 mg、2日目に10 mg、3日目に12.5 mg、4～7日目に2.5 mgを1日1回経口投与、5 mg群では1日目に5 mg、2日目に10 mg、3日目に15 mg、4日目に20 mg、5～7日目に5 mgを1日1回経口投与した。

⁴¹⁾ 休薬期間は2.5 mg群で1又は2週間、5 mg群で1又は2ヶ月間と設定された。

の場合は初回投与時と同程度（初回投与時: 12.0 bpm、休薬2ヶ月後: 9.5 bpm）の心拍数低下が認められた（5.3.4.1-6）。

外国人健康成人（薬力学評価例数 36 例）を対象に、本剤（0.125、0.5 及び 1.25 mg カプセル（申請処方製剤））0.125～1.25 mg を9日間かけて漸増投与⁴²⁾並びに本剤 1.25 mg 又はプラセボを1日1回9日間反復経口投与したとき、本剤 1.25 mg 群において平均心拍数は投与2日目まで低下傾向（投与初日及び2日目でそれぞれ前日と比較して約8及び3 bpm 低下）を示し、3日目以降はさらなる低下作用が認められなかったのに対し、漸増投与群においては9日間の投与期間中、平均心拍数は徐々に低下（前日と比較して最大2～3 bpm ずつ低下）し、投与8及び9日目には本剤 1.25 mg 群と同程度になった（5.3.4.1-11）。

外国人中等度喘息患者（薬力学評価例数 36 例）を対象に、本剤（申請処方製剤 0.5 及び 1.25 mg カプセル）0.5、1.25 及び 2.5 mg 又はプラセボを1日1回10日間反復経口投与し、肺機能に及ぼす影響を検討したとき、ベースラインで補正した FEV₁ 及び FEF₂₅₋₇₅ % の効果-時間曲線下面積（AUE_{0-6h}）は、投与1日目では本剤群とプラセボ群でいずれも大きな差異は認められなかった。投与10日目では0.5 mg 群の AUE_{0-6h} はプラセボ群と同程度であったが、1.25 及び 2.5 mg 群では減少傾向が認められた。また、短時間作用型 β₂ 作動薬の1日平均使用回数は、0.5 mg 群ではプラセボと同程度であったが、1.25 及び 2.5 mg 群ではプラセボと比較して約5倍に増加した（5.3.4.2-1）。

2) QT 間隔への影響

外国人健康成人（薬力学評価例数 189 例）を対象に、本剤（申請処方製剤 1.25 mg カプセル）1.25 及び 2.5 mg 又はプラセボを7日間負荷投与⁴³⁾並びにプラセボを6日間反復経口投与した後にモキシフロキサシン（MOX）400 mg を単回経口投与したとき、投与7日目の時間を一致させた治験薬投与前後の QT/QTc 間隔の変化量に関する本剤とプラセボとの差（ΔΔQTcI 間隔）とその信頼区間は下表のとおりであり、本剤投与時における ΔΔQTcI 間隔の最大値の90%信頼区間の上限値は10 msec を超えたことから、本剤は QTc 間隔の延長作用を有すると考えられている（5.3.4.1-8）。

表 外国人健康成人に本剤又は MOX を投与したときの ΔΔQTcI 間隔 (msec)

	本剤 1.25 mg ^{a)}	本剤 2.5 mg ^{a)}	MOX 400 mg ^{b)}
0 時間	9.76 [6.71, 12.82]	8.66 [5.79, 11.52]	-
1.5 時間	6.13 [3.80, 8.47]	6.59 [3.78, 9.39]	4.82 [0.82, 8.82]
3 時間	5.93 [3.53, 8.33]	6.09 [3.77, 8.42]	6.46 [1.77, 11.16]
6 時間	9.63 [7.00, 12.26]	9.78 [6.52, 13.04]	10.16 [5.63, 14.69]
8 時間	8.09 [5.54, 10.64]	8.15 [5.60, 10.71]	10.79 [6.69, 14.89]
12 時間	6.35 [3.91, 8.79]	4.53 [2.00, 7.06]	7.54 [3.10, 11.97]
C _{max} ^{c)} (ng/mL)	6.73 ± 1.82	13.4 ± 3.87	

-: 算出せず

a) 平均値 [90%信頼区間]

b) 平均値 [96%信頼区間]

c) 投与7日目の血液中未変化体濃度

3) 免疫応答への影響

外国人健康成人（薬力学評価例数 66 例）を対象に、本剤（申請処方製剤 0.5 及び 1.25 mg カプセル）0.5 及び 1.25 mg 又はプラセボを1日1回28日間負荷投与⁴⁴⁾し、投与7、14 及び 21 日目に水酸化アルミニウムに吸着させたキーホールリンペットヘモシアニン（KLH）を筋肉内投与することで、T 細胞

⁴²⁾ 1～3 日目は 0.125 mg、4 及び 5 日目は 0.25 mg、6 及び 7 日目は 0.5 mg、8 及び 9 日目は 1.25 mg を1日1回経口投与した。

⁴³⁾ 1.25 mg 群では1日目に 1.25 mg、2日目に 2.5 mg、3日目に 3.75 mg、4日目に 5 mg、5～7日目に 1.25 mg を1日1回経口投与、2.5 mg 群では1日目に 2.5 mg、2日目に 5 mg、3日目に 7.5 mg、4日目に 10 mg、5～7日目に 2.5 mg を1日1回経口投与した。

⁴⁴⁾ 0.5 mg 群では1日目に 0.5 mg、2日目に 1 mg、3日目に 1.5 mg、4日目に 2 mg、5日目～最終日に 0.5 mg を1日1回経口投与、1.25 mg 群では1日目に 1.25 mg、2日目に 2.5 mg、3日目に 3.75 mg、4日目に 5 mg、5日目～最終日に 1.25 mg を1日1回経口投与した。

依存性免疫応答に対する影響を検討したとき、本剤投与 28 日目における抗 KLH IgG 及び IgM 濃度は用量依存的に低下し、プラセボ群と比較して 0.5 mg 群でそれぞれ 44 及び 88 %、1.25 mg 群でそれぞれ 74 及び 99 % 低下した。また、本剤投与 7 日目に肺炎球菌ワクチン (PPV-23: pneumococcal polysaccharides vaccine) を筋肉内投与し、T 細胞非依存性免疫応答に対する影響を検討した結果、本剤投与 28 日目における抗 PPV-23 IgG 及び IgM 濃度は低下したが、用量依存性は認められなかった。さらに、本剤投与 14 日目に破傷風トキソイド (TT: tetanus toxide) を筋肉内投与し、二次抗体産生能に対する影響を検討した結果、抗 TT IgG 濃度推移は、いずれの群においても同様の傾向を示した (5.3.4.1-12)。

4) 脳血流量、血小板機能及び中心窩網膜厚への影響

外国人健康成人 (薬理学評価例数 88 例) を対象に、本剤 (申請処方製剤 0.5 及び 1.25 mg カプセル) 0.5 及び 1.25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間負荷投与⁴⁾したとき、中大脳動脈の平均血流速度、血小板接着時間及び中心窩網膜厚に対し、本剤による影響は認められなかった (参考 5.3.4.1-13)。

<審査の概略>

(1) 肝及び腎機能障害患者における薬物動態について

① 肝機能障害患者について

機構は、肝機能障害患者においては、本剤投与時に血液中未変化体濃度が上昇し、 $t_{1/2}$ が延長していることから、これらの患者に対して本剤を投与した際の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、外国人肝機能障害患者及び健康成人を対象とした臨床試験 (5.3.3.3-1 及び 5.3.3.3-2) において、単回投与時の血液中未変化体の AUC_{0-inf} は、軽度、中等度及び重度肝機能障害患者で健康成人と比較してそれぞれ 1.12、1.44 及び 2.03 倍高値を示し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 1.23、1.46 及び 1.47 倍延長し、これらの試験成績をもとに、本剤を反復投与したときの血液中未変化体濃度をシミュレーションした結果⁴⁾、軽度、中等度及び重度肝機能障害患者における定常状態の AUC_{τ} は、健康成人と比較してそれぞれ約 1.00、1.24 及び 2.74 倍増大すると予測されたこと、血液中リン酸化体濃度については、軽度及び中等度肝機能障害患者を対象とした試験 (5.3.3.3-1) では測定しておらず、重度肝機能障害患者を対象とした試験 (5.3.3.3-2) では終末相の血液中濃度が定量下限未満であり $t_{1/2}$ が算出できなかったことから、厳密な評価は困難であるが、未変化体とリン酸化体は生体内においてリン酸化・脱リン酸化により相互に変換し、終末相のリン酸化体の血液中濃度は未変化体とほぼ並行して推移することから、血液中リン酸化体の $t_{1/2}$ は各個体における血液中未変化体の $t_{1/2}$ と同程度と仮定し、 AUC_{0-inf} を算出した結果、重度肝機能障害患者では健康成人の 1.38 倍と考えられることを説明した。

次に申請者は、本剤の血液中濃度と有害事象の関連性について、本剤の薬理作用に関連する有害事象 (白血球数及びリンパ球数減少、一過性の徐脈及び房室ブロック、肺機能の低下等) の発現頻度及び重症度は、本剤 0.5 mg 群よりも本剤 1.25 mg 群の方が高い傾向にあったこと、また薬理作用との関係が明確となっていない有害事象 (感染症、肝酵素上昇及び黄斑浮腫等) についても、本剤の投与量の増加に伴い発現頻度が増加する傾向が認められたことを説明した上で、重度肝機能障害患者における曝露量の上昇の程度を考慮すると、本剤 0.5 mg を重度肝機能障害患者に投与した際のリスクは、本剤 1.25 mg 投与時を上回るものではないと考えることを説明した。

しかしながら申請者は、重度肝機能障害患者では本剤の曝露量が増大すること、軽度及び中等度肝機能障害患者における血液中リン酸化体濃度は測定されていないこと、国内外臨床試験では、肝機能障害患者は組入れられておらず、肝機能障害患者の安全性は十分に検討されていないことを踏まえる

⁴⁾ 2 試験の個体別血液中濃度から NONMEM を用いて母集団薬物動態 (PPK) パラメータを推定し、WinnonLin を用いて本剤を 1 日 1 回 90 日間反復投与したときの薬物動態を推測した。

と、本剤の曝露量の増加に伴い安全性リスクが増加する懸念が否めないことから、肝機能障害患者については、添付文書上で慎重投与として設定することが適切と考えることを説明した。

機構は、本剤は肝臓で代謝され消失する薬剤であること、肝機能障害患者では、正常な肝機能を有する患者と比較して本剤の曝露量が増加しており、本剤の安全性リスクには用量依存性が認められていること、本剤投与により肝機能障害（肝酵素上昇）が認められていること、海外臨床試験において本剤 1.25 mg 投与時に死亡例（播種性帯状疱疹、ヘルペス脳炎等）が認められ、国内外臨床試験において、安全性上の問題から試験実施中に投与量が 0.5 及び 1.25 mg から 0.5 mg のみとされた経緯等を踏まえると（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (4) 長期投与試験、1) 国内長期継続投与試験 (5.3.5.2-2: D1201E1<20■■年■■月～継続中 (20■■年■■月■■日データカットオフ) >）」の項参照）、肝機能障害患者に対する投与は、治療上の有益性及び危険性を考慮した上で慎重に投与することが適切と考えることから、添付文書上で肝機能障害患者を「慎重投与」の項に設定することに大きな問題はないと考える。なお、肝機能障害患者における安全性及び有効性については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。

② 腎機能障害患者について

機構は、重度腎機能障害患者において、代謝物 M2 及び M3 の血液中濃度が増加していることから、当該患者における安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、重度腎機能障害患者を対象とした試験 (5.3.3.3-4) における血液中未変化体、リン酸化体及び M3 の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、健康成人と比較して C_{max} でそれぞれ 1.32、1.25 及び 8.05 倍、 AUC_{0-inf} でそれぞれ 1.43、1.14 及び 13.56 倍高値を示し、健康成人では定量下限未満であった血液中 M2 濃度が重度腎機能障害患者では定量可能であり、 C_{max} で 3 倍以上となる可能性が考えられるが、反復投与時のこれらの薬物動態については、十分な薬物動態パラメータが得られておらず十分な精度を有する解析結果は得られなかったことを説明した上で、本剤の薬物動態はほぼ線形性を示すことを踏まえ、定常状態における AUC_t は単回投与時の AUC_{0-inf} と同程度の腎機能の影響を受けるものと推測され、未変化体及びリン酸化体の曝露量の増加の程度は大きくなく、臨床で大きな問題とならないと考えること、代謝物 M2 及び M3 は薬理的に不活性であることから、安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えることを説明した。また申請者は、MS 患者を対象とした国内臨床試験 (5.3.5.1-1) 及び海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3) においては腎機能障害 (CL_{cr} : 80 mL/min 未満) を有する患者が組み入れられていることを説明し、国内臨床試験 (5.3.5.1-1) ではプラセボ群 5 例、0.5 mg 群で 3 例、1.25 mg 群で 2 例と少数例であったため、評価は困難であるが、海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3) では、腎機能障害患者がプラセボ群 28 例、0.5 mg 群で 25 例、1.25 mg 群で 38 例組み入れられ、プラセボ群 1 例で中等度腎機能障害患者 ($30 \leq CL_{cr} < 50$ mL/min) が認められた以外は、軽度腎機能障害患者 ($50 \leq CL_{cr} < 80$ mL/min) であったこと、軽度腎機能障害患者における未変化体及びリン酸化体の血液中トラフ濃度は下表のとおりであり、正常腎機能の MS 患者 (CL_{cr} : 80 mL/min 以上) と比較して高い傾向にあったが、 CL_{cr} との相関は認められなかったこと、腎機能障害の重症度が臨床で大きな問題となる可能性は低いと考えること、当該試験において、腎機能障害の有無により有害事象発現プロファイルに大きな差異は認められなかったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、腎機能障害により本剤の安全性プロファイルに大きな影響を及ぼす可能性は低く、腎機能障害患者に対する注意喚起は不要であると考えられることを説明した。

表 海外臨床試験 (5.3.5.1-3) における血液中未変化体及びリン酸化体のトラフ濃度 (投与2ヶ月後)

	未変化体		リン酸化体	
	0.5 mg 群	1.25 mg 群	0.5 mg 群	1.25 mg 群
正常腎機能 MS 患者	2.70 ± 1.53 (321)	6.50 ± 2.89 (290)	1.35 ± 0.64 (303)	3.30 ± 1.45 (265)
腎機能障害 MS 患者	3.80 ± 2.04 (22)	6.45 ± 3.40 (30)	1.84 ± 0.93 (20)	3.90 ± 1.94 (29)

(例数)

機構は、腎機能障害患者では正常腎機能の MS 患者と比較して、本剤未変化体及びリン酸化体の曝露量が増加する傾向があるものの、国内外臨床試験において腎機能障害の有無により有害事象の発現状況及び重症度に大きな差異は認められていないこと等を踏まえると、現時点では腎機能障害患者に対する特段の注意喚起を行う必要性は低いと考えるが、重度腎機能障害患者において認められた代謝物の血中濃度上昇については、添付文書上において情報提供することが適切と考える。なお、腎機能障害患者における本剤の安全性及び有効性については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。

(2) 薬物動態学的相互作用について

機構は、本薬の代謝酵素として考えられている CYP4F について説明した上で、CYP4F を介した薬物相互作用について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CYP4F は主に内因性の脂肪酸、プロスタグランジン類及びステロイドの代謝に関与していることが知られており、ヒト CYP4F ファミリーとして CYP4F2、CYP4F3A、CYP4F3B、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12 及び CYP4F22 が報告されていること (Nelson DR et al, *Pharmacogenetics*, 14: 1-18, 2004, Kalsotra A et al, *Pharmacol Ther*, 112: 589-611, 2006) を説明した。また申請者は、これまでに *in vitro* における CYP4F 阻害剤としてケトコナゾール、エバスチン及びミコナゾールが報告されており (Stresser DM et al, *Drug Metab Dispos*, 32: 105-112, 2004, Wang MZ et al, *Drug Metab Dispos*, 34: 1985-1994, 2006, Nithipatikom K et al, *Circ Res*, 95: e65-71, 2004, Sanders RJ et al, *J Lipid Res*, 46: 1001-1008, 2005)、特にケトコナゾールは CYP4F2 及び CYP4F12 活性を強く阻害することが報告されていることから (Stresser DM et al, *Drug Metab Dispos*, 32: 105-112, 2004)、CYP4F の代謝阻害を検討した試験 (5.3.2.2-9) では CYP4F 阻害剤としてケトコナゾールを用いたことを説明した。なお申請者は、ケトコナゾールは CYP3A の阻害剤としても知られているが、本剤の代謝は *in vitro* において CYP3A の阻害剤であるアザムリン及びトロレアンドマイシンでほとんど阻害されなかったことから (5.2.3.2-5、5.3.2.2-9)、CYP3A を介した代謝の寄与は小さいと考えられることを併せて説明した。

機構は、本剤とケトコナゾールの併用により血液中未変化体及びリン酸化体の曝露量が増大することを踏まえ、注意喚起の必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤とケトコナゾールの併用経口投与により血液中未変化体及びリン酸化体の AUC はそれぞれ 1.71 及び 1.67 倍増大したが、本邦においてケトコナゾールの経口剤は販売されていないこと、類薬 (アゾール系真菌薬) の経口剤としてイトラコナゾール、ミコナゾール、ボリコナゾール及びフルコナゾールが市販されており、そのうちミコナゾールについては CYP4F 阻害作用が示唆されているが、他の類薬の CYP4F 阻害作用については報告がなく不明であることを説明した上で、海外第Ⅲ相臨床試験 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-4) で得られた血液中薬物濃度データをもとに PPK 解析を行った結果、イトラコナゾール又はケトコナゾール併用例の血液中未変化体及びリン酸化体のトラフ濃度は併用により大きな影響を受けなかったこと、安全性についてもケトコナゾール併用例と非併用例で大きく異なる事象は認められなかったことから、現時点でケトコナゾール及びその類薬の併用について注意喚起する必要はないと考えることを説明した。

機構は、本剤と併用される可能性のある薬剤との薬物相互作用について、薬物動態学的観点から説

明するよう申請者に求めた。

申請者は、MS 患者における種々の神経症状に対し、本剤と併用が予想される主な薬剤として、バクロフェン、ガバペンチン、オキシブチニン、アマンタジン、モダフィニル、アミトリプチリン、プレガバリン、コルチコステロイド及び経口避妊薬等が考えられるが（吉良潤一編、*多発性硬化症の診断と治療*、新興医学出版社、198-203、2008）、外国人 MS 患者を対象とした試験（5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）で得られた血液中薬物濃度データを用いた PPK 解析において、これらの薬剤の併用により血液中未変化体及びリン酸化体のトラフ濃度の変動はそれぞれ 33 及び 20 %以下と小さく、併用薬の影響は小さいと考えられることを説明した。

機構は、CYP4F を介した薬物相互作用に関する情報が限られており、今後も CYP4F を介した薬物相互作用に関する情報収集を行い、必要に応じ適切な注意喚起を行うことが必要と考えるが、現在提示されているデータから、本剤の CYP4F を介した薬物相互作用について特段の注意喚起を行う必要はないと考える。なお、併用薬の影響については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、MS 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: D1201）、国内長期継続投与試験（5.3.5.2-2: D1201E1）、海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1-2: D2201）、海外第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.1-3: D2301、5.3.5.1-4: D2302）の成績等が提出された。また、安全性に関する評価資料として、日本人及び外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.3.3-3: A2304）の成績が提出された。

（1）第Ⅰ相試験（5.3.3.3-3: A2304 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

日本人及び外国人健康成人（目標症例数 66 例：パート 1（単回投与）：日本人及び外国人それぞれ各群 6 例、パート 2（反復投与）：本剤群及びプラセボ群でそれぞれ各人種 6 及び 3 例）を対象に、本剤を単回又は反復経口投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態及び薬力学は「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、パート 1 では本剤 1.25 mg、2.5 mg、5 mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与、パート 2 では本剤 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間朝食後に反復経口投与すると設定された。

総投与症例 71 例（パート 1: 53 例（日本人 26 例（プラセボ群 6 例、1.25 mg 群 7 例、2.5 mg 群 7 例、5 mg 群 6 例）、外国人 27 例（プラセボ群 6 例、1.25 mg 群 7 例、2.5 mg 群 8 例、5 mg 群 6 例））、パート 2: 18 例（日本人 9 例（本剤群 6 例、プラセボ群 3 例）、外国人 9 例（本剤群 6 例、プラセボ群 3 例））であり、全例が安全性解析対象であった。

有害事象及び因果関係が否定されなかった有害事象（いずれも臨床検査値異常を含む）の発現率並びに因果関係が否定されなかった主な有害事象は、パート 1 及び 2 で、それぞれ下表のとおりであったが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

表 日本人及び外国人健康成人における有害事象発現率

	日本人				外国人			
	プラセボ群	1.25 mg 群	2.5 mg 群	5 mg 群	プラセボ群	1.25 mg 群	2.5 mg 群	5 mg 群
パート 1								
評価例数	6	7	7	6	6	7	8	6
有害事象	33.3 (2)	14.3 (1)	57.1 (4)	0	66.6 (4)	42.9 (3)	50.0 (4)	100 (6)
因果関係が否定されなかった有害事象	0	0	28.6 (2)	0	0	14.3 (1)	25.0 (2)	66.7 (4)
徐脈	0	0	14.3 (1)	0	0	0	12.5 (1)	16.7 (1)
疲労	0	0	0	0	0	0	25.0 (2)	16.7 (1)
浮動性めまい	0	0	14.3 (1)	0	0	0	12.5 (1)	33.3 (2)
頭痛	0	0	14.3 (1)	0	0	14.3 (1)	12.5 (1)	33.3 (2)
パート 2								
評価例数	3			6	3			6
有害事象	33.3 (1)			66.7 (4)	66.6 (2)			100 (6)
因果関係が否定されなかった有害事象	33.3 (1)			50.0 (3)	33.3 (1)			66.7 (4)
徐脈	0			33.3 (2)	0			50.0 (3)
疲労	0			33.3 (2)	0			33.3 (2)
浮動性めまい	0			33.3 (2)	0			0
頭痛	33.3 (1)			16.7 (1)	33.3 (1)			33.3 (2)

発現率 (%) (発現例数)

バイタルサイン（体温、血圧及び心拍数）について、単回投与時及び反復投与時いずれにおいても本剤群において心拍数の減少⁴⁶⁾が認められ、パート 1 では、日本人において、プラセボ群 0 % (0/6 例)、1.25 mg 群 57.1 % (4/7 例)、2.5 mg 群 57.1 % (4/7 例) 及び 5 mg 群 33.3 % (2/6 例)、外国人において、プラセボ群 0 % (0/7 例)、1.25 mg 群 42.9 % (3/7 例)、2.5 mg 群 50.0 % (4/8 例) 及び 5 mg 群 0 % (0/6 例)、パート 2 では、日本人において、プラセボ群 0 % (0/3 例) 及び本剤群 33.3 % (2/6 例)、外国人において、プラセボ群 0 % (0/3 例) 及び本剤群 83.3 % (5/6 例) に認められた。体温及び血圧に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

心電図について、パート 1 では日本人の 1.25 mg 群 1 例に PQ あるいは PR 間隔の延長、5 mg 群 1 例に QT 間隔延長が認められ、パート 2 では日本人の本剤群 1 例に PQ あるいは PR 間隔の延長が認められた。また、ホルター心電図では日本人及び外国人ともに徐脈、洞休止及び Wenckebach 型第二度房室ブロックが認められた。

以上より申請者は、日本人及び外国人健康成人に本剤 1.25～5 mg を単回投与及び本剤 5 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(2) 第Ⅱ相試験

1) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1: D1201 試験<20 年 月～20 年 月>)

日本人再発性 MS 患者（目標症例数 165 例: 各群 55 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.5、1.25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝に経口投与すると設定され、投与期間は 6 ヶ月間と設定された。

総投与症例 168 例（プラセボ群 57 例、0.5 mg 群 57 例及び 1.25 mg 群 54 例）全例が FAS (Full Analysis Set) であり、有効性及び安全性解析対象であった。なお、MRI による主要評価項目の解析対象は、mFAS (modified FAS)⁴⁷⁾ 152 例（プラセボ群 52 例、0.5 mg 群 50 例及び 1.25 mg 群 50 例）であった。

主要評価項目である投与 3 及び 6 ヶ月後の両時点における MRI 検査で Gd 造影病巣が認められなか

⁴⁶⁾ 治験薬投与前の臥位脈拍数が 50 bpm 以上かつ治験薬の投与期に臥位脈拍数が 50 bpm 未満であった場合と定義した。

⁴⁷⁾ ランダム化集団のうち、治験薬が少なくとも 1 回投与され、投与 3 ヶ月以降に少なくとも 1 回の適切な MRI 画像が撮影されたすべての被験者と定義。

った患者の割合は下表のとおりであり、本剤 0.5 及び 1.25 mg 群いずれにおいてもプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた（それぞれ $p = 0.004$ 、 $p < 0.001$ 、投与群を因子、スクリーニング時の Gd 造影病巣数を共変量としたロジスティック回帰モデル、閉検定手順⁴⁸⁾）。

表 投与 3 及び 6 ヶ月後の両時点で Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合 (mFAS)

	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群
Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合 (ベースライン) ^{a)}	57.9% (33/57 例)	57.9% (33/57 例)	50.9% (29/57 例)
投与 3 及び 6 ヶ月後の両時点で Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合	40.4% (21/52 例)	70.0% (35/50 例)	86.0% (43/50 例)
オッズ比 [95%信頼区間] ^{b)}		3.628 [1.504, 8.753]	15.238 [4.717, 49.222]
p 値 ^{b)}		0.004	< 0.001

a) ランダム化された患者

b) 投与群を因子、スクリーニング時の Gd 造影病巣数を共変量としたロジスティック回帰モデル (閉検定手順⁴⁸⁾)

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 78.9% (45/57 例)、0.5 mg 群 91.2% (52/57 例) 及び 1.25 mg 群 94.4% (51/54 例) に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 3 例 (ストレス心筋症、腸炎及び人工流産各 1 例)、0.5 mg 群 5 例 (徐脈 2 例、第一度房室ブロック、倦怠感及び徐脈・胸部不快感各 1 例) 及び 1.25 mg 群 11 例 (徐脈 6 例、洞性徐脈、顔面神経麻痺、第二度房室ブロック・徐脈、第二度房室ブロック・徐脈・低血圧及び心拍数減少・多発性硬化症再発・肝機能検査異常各 1 例) に認められ、倦怠感及び人工流産を除きいずれも因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 50.9% (29/57 例)、0.5 mg 群 75.4% (43/57 例) 及び 1.25 mg 群 85.2% (46/54 例) に認められ、主な事象は、肝機能検査異常 (プラセボ群 3 例、本剤 0.5 mg 群 12 例及び 1.25 mg 群 17 例)、鼻咽頭炎 (プラセボ群 12 例、0.5 mg 群 15 例及び 1.25 mg 群 9 例)、徐脈 (プラセボ群 0 例、0.5 mg 群 3 例及び 1.25 mg 群 8 例)、下痢 (プラセボ群 1 例、0.5 mg 群 2 例及び 1.25 mg 群 6 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、初回投与 6 時間後までの異常変動は下表のとおりであった。

表 初回投与開始 6 時間後までの血圧及び脈拍数の異常変動の発現率

		プラセボ群 (57 例)	0.5 mg 群 (57 例)	1.25 mg 群 (54 例)
収縮期 血圧	90 mmHg 以下	19.3 (11)	14.0 (8)	18.5 (10)
	20 mmHg 以上ベースラインより低下	10.5 (6)	12.3 (7)	14.8 (8)
	180 mmHg 以上	0	0	0
	160 mmHg 以上	0	0	0
	20 mmHg 以上ベースラインより上昇	12.3 (7)	10.5 (6)	5.6 (3)
拡張期 血圧	50 mmHg 以下	14.0 (8)	14.0 (8)	27.8 (15)
	15 mmHg 以上ベースラインより低下	17.5 (10)	26.3 (15)	40.7 (22)
	105 mmHg 以上	0	1.8 (1)	0
	100 mmHg 以上	1.8 (1)	3.5 (2)	1.9 (1)
脈拍数	15 mmHg 以上ベースラインより上昇	10.5 (6)	12.3 (7)	5.6 (3)
	50 bpm 未満	0	7.0 (4)	16.7 (9)
	15 bpm 以上ベースラインより減少	7.0 (4)	36.8 (21)	53.7 (29)
	120 bpm 超	0	0	0
	15 bpm 以上ベースラインより増加	8.8 (5)	0	3.7 (2)

発現率 (%) (発現例数)

また、治験期間を通じたバイタルサインの推移は下表のとおりであり、本剤群では収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧の上昇が認められた。

⁴⁸⁾ 本剤 1.25 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた場合、閉検定手順にしたがい、本剤 0.5 mg 群とプラセボ群との対比較を実施することが計画された。

表 治験期間を通じたバイタルサインの変化

	評価時期	測定値			変化量		
		プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群
収縮期 血圧 (mmHg)	ベースライン	110.44 ± 12.18 (57)	112.38 ± 12.90 (57)	111.49 ± 12.17 (54)	/	/	/
	投与6ヶ月後	109.54 ± 12.41 (51)	116.68 ± 13.42 (49)	116.52 ± 11.13 (48)	-0.47 ± 10.46	4.08 ± 12.34	4.51 ± 12.19
拡張期 血圧 (mmHg)	ベースライン	69.84 ± 9.85 (57)	69.82 ± 10.71 (57)	70.67 ± 9.32 (54)	/	/	/
	投与6ヶ月後	68.69 ± 9.16 (51)	72.78 ± 10.23 (49)	73.37 ± 9.18 (48)	-0.78 ± 10.66	2.97 ± 9.85	2.36 ± 8.23
平均 動脈圧 (mmHg)	ベースライン	83.38 ± 10.07 (57)	84.01 ± 10.85 (57)	84.28 ± 9.70 (54)	/	/	/
	投与6ヶ月後	82.31 ± 9.72 (51)	87.41 ± 10.88 (49)	87.75 ± 9.31 (48)	-0.68 ± 9.72	3.34 ± 10.12	3.08 ± 8.89
脈拍数 (bpm)	ベースライン	71.42 ± 8.06 (57)	71.97 ± 9.81 (57)	73.23 ± 9.63 (54)	/	/	/
	投与6ヶ月後	74.61 ± 11.58 (51)	71.10 ± 9.77 (49)	72.33 ± 9.03 (48)	3.02 ± 9.75	-0.56 ± 9.18	-0.29 ± 9.10

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

心電図について、初回投与6時間後までにプラセボ群 1.8% (1/55 例)、0.5 mg 群 3.6% (2/55 例) 及び 1.25 mg 群 7.4% (4/54 例)、治験期間を通してプラセボ群 3.5% (2/57 例)、0.5 mg 群 1.8% (1/57 例) 及び 1.25 mg 群 1.9% (1/54 例) に心電図異常が認められた。また、初回投与6時間後の PR 間隔は、ベースラインと比較してプラセボ群で 2.4 msec、本剤 0.5 mg 群で 11.7 msec 及び 1.25 mg 群で 17.7 msec の延長が認められたが、初回投与後以降は PR 間隔の延長は認められなかった。なお、初回投与後及び治験期間中の QTcF 間隔について、測定値又は変化量の閾値を超えた症例の発現率は下表のとおりであった。

表 QTcF 間隔の測定値又は変化量の閾値を超えた患者の割合

	初回投与6時間後まで			治験期間中		
	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群
評価例数	55	55	54	57	57	54
450 msec (男性) 又は 470 msec (女性) を超えた症例	0	5.5 (3)	1.9 (1)	1.8 (1)	3.5 (2)	0
500 msec (男性) 又は 520 msec (女性) を超えた症例	0	0	0	1.8 (1)	0	0
変化量が 30 msec を超えた症例	0	7.3 (4)	0	3.5 (2)	14.0 (8)	9.3 (5)
変化量が 60 msec を超えた症例	0	0	0	1.8 (1)	1.8 (1)	5.6 (3)

発現率 (%) (発現例数)

以上より申請者は、日本人再発性 MS 患者に対して、本剤 0.5 及び 1.25 mg を投与したときの有効性が示され、有害事象については薬剤の特性等から予測可能な範囲であり、忍容性についても大きな問題は無いと考えることを説明した。

2) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-2: D2201 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人再発性 MS 患者 (目標症例数 240 例: 各群 80 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1.25、5.0 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝に経口投与すると設定され、投与期間は 6 ヶ月間と設定された。

総投与症例 281 例 (プラセボ群 93 例、1.25 mg 群 94 例及び 5.0 mg 群 94 例) 全例が安全性解析対象であり、ベースライン以降の MRI データが得られなかった 4 例を除外した 277 例 (プラセボ群 92 例、1.25 mg 群 93 例及び 5.0 mg 群 92 例) が ITT (intent-to-treat) 集団であり、ベースラインの MRI データがない 3 例、ベースライン以降の MRI データが 3 回分以上得られなかった 2 例、治験薬投与を中止した 22 例及び重大な治験実施計画書からの逸脱があった 18 例 (重複例を含む) を除外した 241 例 (プラセボ群 81 例、1.25 mg 群 83 例及び 5.0 mg 群 77 例) が有効性解析対象であった。

主要評価項目である 6 ヶ月間の Gd 造影病巣の総数⁴⁹⁾ の中央値（最小値, 最大値）は、プラセボ群 5.0 (0, 114)、1.25 mg 群 1.0 (0, 182) 及び 5.0 mg 群 3.0 (0, 91) であり、本剤 1.25 及び 5.0 mg 群いずれにおいてもプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた（それぞれ $p < 0.001$ 、 $p = 0.006$ 、Wilcoxon の順位和検定）。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 81.7 % (76/93 例)、1.25 mg 群 84.0 % (79/94 例) 及び 5.0 mg 群 95.7 % (90/94 例) に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 5 例（乳房の良性新生物、自殺企図、四肢損傷、多発性硬化症再発及び損傷・交通事故各 1 例）、1.25 mg 群 4 例（不安、ALT (GPT) 増加、第一度房室ブロック・胸痛・頸部痛及び上腹部痛・胆石症・黄疸各 1 例) 及び 5.0 mg 群 8 例（下肢骨折、可逆性後白質脳症症候群、高血圧、扁平上皮癌、子宮内膜症・卵巣嚢胞、徐脈・胸痛、徐脈・期外収縮・心室性期外収縮及び徐脈・胸痛・呼吸困難各 1 例) に認められ、自殺企図、四肢損傷、損傷・交通事故、不安、頸部痛、下肢骨折、高血圧、子宮内膜症・卵巣嚢胞を除き、因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 29.0 % (27/93 例)、1.25 mg 群 39.4 % (37/94 例) 及び 5.0 mg 群 60.6 % (57/94 例) に認められ、主な事象は、呼吸困難（プラセボ群 1 例、1.25 mg 群 3 例及び 5.0 mg 群 10 例）、悪心（プラセボ群 1 例、1.25 mg 群 6 例及び 5.0 mg 群 6 例）、疲労（プラセボ群 4 例、本剤 1.25 mg 群 5 例及び 5.0 mg 群 5 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、初回投与 6 時間後までに認められた異常⁵⁰⁾ は、収縮期血圧低下（プラセボ群 8 例、1.25 mg 群 10 例及び 5.0 mg 群 14 例）、収縮期血圧上昇（プラセボ群 0 例、1.25 mg 群 3 例及び 5.0 mg 群 0 例）、拡張期血圧低下（プラセボ群 4 例、1.25 mg 群 5 例及び 5.0 mg 群 8 例）、拡張期血圧上昇（プラセボ群 4 例、1.25 mg 群 6 例及び 5.0 mg 群 1 例）、脈拍数減少（プラセボ群 2 例、1.25 mg 群 9 例及び 5.0 mg 群 22 例）に認められた。治験期間を通じたバイタルサインについて、血圧は本剤群で上昇が認められ、脈拍数は本剤投与群でプラセボ群と比較して低く推移した。

心電図について、初回投与 6 時間後までにプラセボ群 5.5 % (5/91 例)、1.25 mg 群 9.9 % (9/91 例) 及び 5.0 mg 群 10.8 % (10/93 例)、治験期間を通してプラセボ群 9.8 % (9/92 例)、1.25 mg 群 20.2 % (19/94 例) 及び 5.0 mg 群 14.9 % (14/94 例) に心電図異常が認められた。初回投与時の 24 時間ホルター心電図⁵¹⁾ では、第二度房室ブロックがプラセボ群 0 例、1.25 mg 群 3 例及び 5.0 mg 群 5 例に認められ、2~3 秒の洞休止がプラセボ群 0 例、1.25 mg 群 1 例及び 5.0 mg 群 3 例に認められた。さらに 1 分間を超える 35 bpm 未満の持続性徐脈が本剤 5.0 mg 群 1 例に認められた。また、初回投与 6 時間後の PR 間隔は、プラセボ群 0.6 msec、1.25 mg 群 8.7 msec 及び 5 mg 群 16.9 msec の延長が認められた。なお、初回投与後及び治験期間中の QTcF 間隔について、測定値又は変化量の閾値を超えた症例の発現率は下表のとおりであった。

⁴⁹⁾ 6 ヶ月間の治験期間中、毎月 MRI 検査を実施し、Gd 造影病巣の総数を算出。

⁵⁰⁾ 以下のとおり定義した。

収縮期血圧: 低下: 90 mmHg 以下、上昇: 170 mmHg 以上

拡張期血圧: 低下: 45 mmHg 以下、上昇: 100 mmHg 以上

脈拍数: 減少: 50 bpm 未満

⁵¹⁾ 一部の治験実施施設のみで測定され、プラセボ群 31 例、1.25 mg 群 27 例、5.0 mg 群 28 例のデータが得られている。

表 QTcF 間隔の測定値又は変化量の閾値を超えた患者の割合

	初回投与 6 時間後まで			治験期間中		
	プラセボ群	1.25 mg 群	5.0 mg 群	プラセボ群	1.25 mg 群	5.0 mg 群
評価例数	91	91	93	93	94	94
450 msec (男性) 又は 470 msec (女性) を超えた症例	0	1.1 (1)	0	0	0	0
500 msec (男性) 又は 520 msec (女性) を超えた症例	0	0	0	0	0	0
変化量が 30 msec を超えた症例	5.5 (5)	7.7 (7)	3.2 (3)	16.3 (15)	14.9 (14)	7.4 (7)
変化量が 60 msec を超えた症例	0	0	0	1.1 (1)	0	0

発現率 (%) (発現例数)

以上より申請者は、外国人再発性 MS 患者に対して、本剤 1.25 及び 5.0 mg の有効性が示され、忍容性についても投与 6 時間後までのバイタルサインをモニタリングすることにより、安全に投与可能であると考えることを説明した。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 海外第Ⅲ相プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-3: D2301 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

外国人再発寛解型 MS 患者 (目標症例数 1248 例: 各群 416 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.5、1.25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与すると設定され、投与期間は 24 ヶ月と設定された。

総投与症例 1272 例 (プラセボ群 418 例、0.5 mg 群 425 例及び 1.25 mg 群 429 例) 全例が ITT 集団であり、有効性及び安全性解析対象であった。

主要評価項目である 24 ヶ月間の投与期間中の年間再発率の推定値は下表のとおりであり、本剤 1.25 及び 0.5 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して統計学的に有意に低かった (いずれも $p < 0.001$ 、投与群を因子、国、直近 2 年間の再発回数及びベースラインの EDSS スコアを共変量、治験参加期間の対数値をオフセット変数とした negative binomial regression model)⁵²⁾。

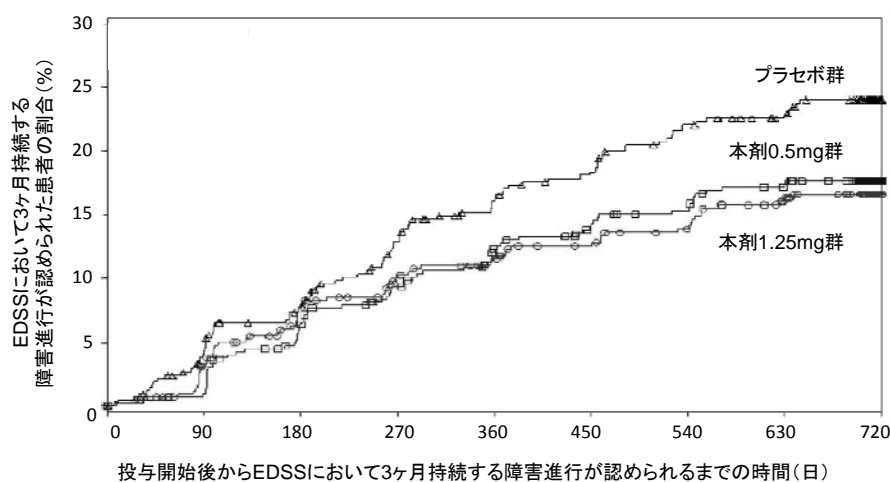
表 24 ヶ月間の投与期間中における年間再発率 (ITT)

	プラセボ群 (418 例)	0.5 mg 群 (425 例)	1.25 mg 群 (429 例)
推定値 [95%信頼区間]	0.40 [0.34, 0.47]	0.18 [0.15, 0.22]	0.16 [0.13, 0.19]
年間再発率の比		0.46	0.40
p 値		< 0.001	< 0.001

投与群を因子、国、直近 2 年間の再発回数及びベースラインの EDSS スコアを共変量、治験参加期間の対数値をオフセット変数とした negative binomial regression model

主要な副次評価項目である EDSS 評価に基づく 3 ヶ月持続する障害進行が発現するまでの時間は、本剤 1.25 mg 群及び 0.5 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して延長し、統計学的な有意差が認められた (それぞれ $p = 0.012$ 及び $p = 0.026$ 、ログランク検定)。

⁵²⁾ 主要評価項目として (i) 年間再発率、主要な副次評価項目として、(ii) EDSS 評価に基づく 3 ヶ月持続する障害進行が発現するまでの時間が設定され、第 1 種の過誤の確率を制御するために、階層的仮説が設定され、①本剤 1.25 mg 群とプラセボ群との対比較 (i)、②本剤 0.5 mg 群とプラセボ群との対比較 (i)、③本剤 1.25 mg 群とプラセボ群との対比較 (ii)、④本剤 0.5 mg 群とプラセボ群との対比較 (ii) の順に比較することが計画された。



at risk number	0	90	180	270	360	450	540	630	720
プラセボ群	418	391	371	341	320	308	290	279	143
0.5 mg 群	425	416	388	370	354	340	332	321	152
1.25 mg 群	429	401	373	356	344	332	322	305	165

図 3ヶ月持続する障害進行が発現するまでの時間 (ITT)

有害事象は、プラセボ群 92.6% (387/418 例)、0.5 mg 群 94.4% (401/425 例) 及び 1.25 mg 群 94.2% (404/429 例) に認められた。死亡例はプラセボ群 2 例 (肺塞栓症及び交通事故・脾臓損傷・出血性ショック各 1 例) 及び 1.25 mg 群 1 例 (うつ病) に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。各群で認められたその他の重篤な有害事象は下表のとおりであり、プラセボ群の基底細胞癌 2 例、うつ病、第二度房室ブロック、扁桃周囲炎、角膜炎・虹彩毛様体炎、非心臓性胸痛・動悸・失神寸前の状態・徐脈、クロストリジウム感染、不正子宮出血、子宮頸部癌第 0 期、咽頭扁桃炎及び上気道感染各 1 例、0.5 mg 群の徐脈 3 例、基底細胞癌 2 例、徐脈・肝細胞融解性肝炎・肝腫大・ γ -GTP 増加・AST (GOT) 増加・ALT (GPT) 増加・脂肪肝、咽頭炎、肺水腫・左室機能不全、基底細胞癌・斑状皮疹、多発性硬化症再発、労作性呼吸困難・胸痛、血小板減少症、尿路感染、非心臓性胸痛、狭心症、肺炎・ヘルペスウイルス感染、副鼻腔炎及び炎症各 1 例、1.25 mg 群の徐脈 3 例、消化不良、基底細胞癌、第一度房室ブロック、脳の良性新生物・多発性硬化症再発、白血球減少症・リンパ球減少症、網膜障害、リンパ球減少症・湿性咳嗽、心電図 PR 延長、肝機能検査異常、黄斑浮腫、気道感染、ALT (GPT) 増加・ γ -GTP 増加・中枢神経系病変、狭心症・第二度房室ブロック・光視症・眼痛・動悸、顎膿瘍、てんかん、視神経乳頭浮腫、上室性期外収縮、網膜炎、乳癌、急性中耳炎・急性副鼻腔炎・乳様突起炎・急性腎盂腎炎・慢性腎盂腎炎、子宮頸部上皮異形成及び血沈亢進・肝機能検査異常・心膜炎・胸膜炎・肺炎各 1 例については、因果関係は否定されていない。

表 その他の重篤な有害事象

プラセボ群 54例	乳癌及び流産各3例、基底細胞癌2例、咽頭炎、殺人念慮、子宮内膜症、背部痛、子宮内膜癌、うつ病、非心臓性胸痛、多発性硬化症再発、消化不良、悪性黒色腫、前立腺癌、脱水、喘息、第二度房室ブロック、靱帯断裂、急性精神病、扁桃周囲炎、卵巣良性腫瘍、胆石症、高血圧、傾眠、椎間板突出、頭部損傷、心筋梗塞、失神、便秘、卵巣腫脹、四肢痛、不正子宮出血、慢性閉塞性肺疾患、腎盂腎炎、子宮頸部癌第0期、下肢骨折、咽頭扁桃炎、胃腸炎、自然流産、上気道感染、循環虚脱・下痢、角膜炎・虹彩毛様体炎、蕁麻疹・肝機能検査異常、椎間板突出・過量投与、腎嚢胞・クロストリジウム感染、虫垂炎・腹膜炎、心筋梗塞・心室性頻脈・硬膜下血腫、腹痛・胃炎・嘔吐、非心臓性胸痛・動悸・失神寸前の状態・徐脈各1例
0.5 mg 群 43例	基底細胞癌及び徐脈各3例、背部痛、多発性硬化症再発、非心臓性胸痛及び尿路感染各2例、網膜剥離、坐骨神経痛、咽頭炎、前癌細胞陽性、胸痛、前兆を伴う片頭痛、単麻痺、血小板減少症、第2度熱傷、狭心症、発作性頻脈、心電図変化、卵巣嚢胞、単径ヘルニア、副鼻腔炎、子宮平滑筋腫、炎症、脾破裂、腹痛、多発性硬化症・胃腸炎、肺水腫・左室機能不全、頭部損傷・二次性全般化を伴う部分発作、労作性呼吸困難・胸痛、不安・健忘、肺炎・ヘルペスウイルス感染、基底細胞癌・斑状皮疹・多発性硬化症、上腹部痛・胆道仙痛・腎結石症・腎仙痛、徐脈・嘔吐・失神・肝細胞融解性肝炎・肝腫大・γ-GTP増加・AST (GOT) 増加・ALT (GPT) 増加・脂肪肝・痔核・食道炎・静脈瘤各1例
1.25 mg 群 50例	徐脈及び黄斑浮腫各2例、脳血管発作、悪性黒色腫、陰部ヘルペス、消化不良、扁桃炎、基底細胞癌、第一度房室ブロック、出血性嚢胞、前癌細胞陽性、膿瘍、関節炎、多発性硬化症再発、頭痛、心電図PR延長、気道感染、虚血性脳卒中、顎膿瘍、便秘、てんかん、視神経乳頭浮腫、上室性期外収縮、腎結石症、滑液包炎、乳癌、慢性膵炎、子宮頸部上皮異形成、尾骨骨折、歯膿瘍・ポーエン病、麻痺性イレウス・尿路性敗血症、胆道仙痛・肝酵素上昇、徐脈・失神、多発性硬化症再発・嚔下性肺炎、脳の良性新生物・多発性硬化症再発、白血球減少症・リンパ球減少症、皮膚皮下組織炎・レンサ球菌性膿瘍、網膜障害・肛門膿瘍、リンパ球減少症・湿性咳嗽、大発作痙攣・てんかん、網膜炎・黄斑浮腫、卵巣障害・不正子宮出血、頭痛・疲労・うつ病、肝機能検査異常・関節痛・筋肉痛、ALT (GPT) 増加・γ-GTP増加・中枢神経系病変、狭心症・第二度房室ブロック・光視症・眼痛・動悸、急性中耳炎・急性副鼻腔炎・乳様突起炎・急性腎盂腎炎・慢性腎盂腎炎、血沈亢進・肝機能検査異常・心膜炎・胸膜炎・肺炎各1例

因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群 53.1 % (222/418 例)、0.5 mg 群 61.9 % (263/425 例) 及び 1.25 mg 群 68.8 % (295/429 例) に認められ、主な事象は ALT (GPT) 増加 (プラセボ群 14 例、0.5 mg 群 39 例及び 1.25 mg 群 46 例)、頭痛 (プラセボ群 30 例、0.5 mg 群 28 例及び 1.25 mg 群 33 例)、鼻咽喉頭炎 (プラセボ群 32 例、0.5 mg 群 31 例及び 1.25 mg 群 24 例)、上気道感染 (プラセボ群 27 例、0.5 mg 群 29 例及び 1.25 mg 群 26 例)、γ-GTP 増加 (プラセボ群 3 例、0.5 mg 群 21 例及び 1.25 mg 群 29 例)、悪心 (プラセボ群 19 例、0.5 mg 群 17 例及び 1.25 mg 群 22 例)、浮動性めまい (プラセボ群 14 例、0.5 mg 群 12 例及び 1.25 mg 群 22 例) 等であった。

バイタルサイン (脈拍数及び血圧) について、初回投与後のモニタリングで認められた異常は下表のとおりであった。

表 初回投与時の血圧及び脈拍数の異常変動の発現率

		プラセボ群 (418 例)	0.5 mg 群 (425 例)	1.25 mg 群 (429 例)
収縮期 血圧	90 mmHg 以下	7.2 (30)	8.9 (38)	13.1 (56)
	20 mmHg 以上ベースラインより低下	11.2 (47)	16.5 (70)	15.6 (67)
	180 mmHg 以上	0.2 (1)	0	0.2 (1)
	160 mmHg 以上	1.9 (8)	2.4 (10)	2.3 (10)
	20 mmHg 以上ベースラインより上昇	11.0 (46)	9.4 (40)	8.9 (38)
拡張期 血圧	50 mmHg 以下	3.1 (13)	4.7 (20)	7.7 (33)
	15 mmHg 以上ベースラインより低下	16.0 (67)	23.5 (100)	28.0 (120)
	105 mmHg 以上	1.4 (6)	0.2 (1)	1.2 (5)
	100 mmHg 以上	4.3 (18)	2.6 (11)	2.6 (11)
	15 mmHg 以上ベースラインより上昇	8.4 (35)	5.6 (24)	6.1 (26)
脈拍数	50 bpm 未満	2.2 (9)	5.2 (22)	11.4 (49)
	15 bpm 以上ベースラインより減少	11.5 (48)	27.8 (118)	39.9 (171)
	120 bpm 超	0	0	0
	15 bpm 以上ベースラインより増加	12.9 (54)	4.0 (17)	2.8 (12)

発現率 (%) (発現例数)

また、治験期間を通じたバイタルサインの推移は下表のとおりであり、本剤群で収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧の上昇が認められた。

表 治験期間を通じたバイタルサインの変化

	評価時期	測定値			変化量		
		プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群
収縮期 血圧 (mmHg)	ベースライン	118.13 ± 12.85 (418)	118.97 ± 12.89 (425)	117.94 ± 13.30 (429)			
	投与 24 ヶ月後	117.47 ± 12.57 (313)	120.38 ± 12.84 (349)	121.59 ± 12.20 (306)	-0.41 ± 12.52	1.91 ± 12.08	3.62 ± 12.99
拡張期 血圧 (mmHg)	ベースライン	75.89 ± 9.30 (418)	76.31 ± 9.38 (425)	75.34 ± 9.75 (429)			
	投与 24 ヶ月後	75.55 ± 8.94 (313)	76.77 ± 9.53 (349)	77.61 ± 8.19 (306)	-0.50 ± 9.67	0.74 ± 8.85	2.12 ± 8.97
平均 動脈圧 (mmHg)	ベースライン	89.97 ± 9.77 (418)	90.53 ± 9.90 (425)	89.54 ± 10.18 (429)			
	投与 24 ヶ月後	89.53 ± 9.52 (313)	91.31 ± 10.06 (349)	92.27 ± 8.83 (306)	-0.47 ± 9.71	1.13 ± 9.02	2.62 ± 9.19
脈拍数 (bpm)	ベースライン	73.98 ± 9.61 (418)	73.08 ± 9.51 (425)	71.99 ± 9.03 (429)			
	投与 24 ヶ月後	74.36 ± 9.79 (313)	73.17 ± 8.68 (349)	72.06 ± 8.39 (306)	0.58 ± 10.13	0.00 ± 9.48	0.17 ± 9.06

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

心電図について、初回投与 6 時間後までにプラセボ群 6.3 % (26/413 例)、0.5 mg 群 11.0 % (46/417 例) 及び 1.25 mg 群 14.9 % (63/423 例)、治験期間を通してプラセボ群 17.2 % (71/413 例)、0.5 mg 群 19.1 % (81/424 例) 及び 1.25 mg 群 20.5 % (87/424 例) に心電図異常が認められた。また、初回投与 6 時間後の PR 間隔は、ベースラインと比較してプラセボ群で 0.8 msec 短縮、0.5 mg 群で 5.2 msec 及び 1.25 mg 群で 11.3 msec の延長が認められたが、投与 1 ヶ月後にはほぼベースラインまで回復した。なお、初回投与後及び治験期間中の QTcF 間隔について、異常が認められた症例の発現率は下表のとおりであった。

表 QTcF 間隔の測定値又は変化量の閾値を超えた症例の発現率

	初回投与 6 時間後まで			治験期間中		
	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群
評価例数	413	415	424	413	424	424
450 msec (男性) 又は 470 msec (女性) を超えた症例	0	0.2 (1)	0.5 (2)	0	0.2 (1)	0.7 (3)
500 msec (男性) 又は 520 msec (女性) を超えた症例	0	0	0	0	0	0
変化量が 30 msec を超えた症例	2.7 (11)	5.3 (22)	5.7 (24)	6.5 (27)	13.4 (57)	9.2 (39)
変化量が 60 msec を超えた症例	0	0	0	0	0.5 (2)	0

発現率 (%) (発現例数)

以上より申請者は、外国人再発寛解型 MS 患者に対して、本剤 0.5 及び 1.25 mg の有効性が示され、本剤の忍容性にも大きな問題はないと考えることを説明した。

2) 海外第Ⅲ相インターフェロン (IFN) β-1a 対照試験 (5.3.5.1-4:D2302 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人再発寛解型 MS 患者 (目標症例数 1275 例: 各群 425 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、IFNβ-1a を対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、ダブルダミー法により、本剤 0.5 又は 1.25 mg を 1 日 1 回経口投与もしくは IFNβ-1a 30 µg を 1 週間に 1 回筋肉内注射すると設定され、投与期間は 12 ヶ月と設定された。

総投与症例 1280 例 (0.5 mg 群 429 例、1.25 mg 群 420 例及び IFNβ-1a 群 431 例) 全例が IIT 集団であり、有効性及び安全性解析対象であった。

主要評価項目である 12 ヶ月間の投与期間中における年間再発率の推定値は下表のとおりであり、本剤 1.25 及び 0.5 mg 群いずれにおいても IFNβ-1a 群と比較して統計学的に有意に低かった (いずれも p < 0.001、投与群を因子、国、直近 2 年間の再発回数及びベースラインの EDSS スコアを共変量、治験

参加期間の対数値をオフセット変数とした negative binomial regression model)⁵³⁾。

表 12ヶ月間の投与期間中における年間再発率 (ITT)

	0.5 mg 群 (429 例)	1.25 mg 群 (420 例)	IFNβ-1a 群 (431 例)
年間再発率	0.21	0.26	0.43
推定値 [95%信頼区間]	0.161 [0.122, 0.212]	0.203 [0.157, 0.264]	0.331 [0.262, 0.417]
年間再発率の推定値の比 (本剤/IFNβ-1a)	0.484	0.617	
p 値	<0.001	<0.001	

投与群を因子、国、直近2年間の再発回数及びベースラインの EDSS スコアを共変量、治験参加期間の対数値をオフセット変数とした negative binomial regression model

副次評価項目である12ヶ月間での新規又は新規に拡大した T2 強調病巣数の中央値 (最小値, 最大値) は、1.25 mg 群 1.0 (0, 26)、0.5 mg 群 0.0 (0, 38) 及び IFNβ-1a 群 1.0 (0, 63) であり、本剤 1.25 mg 及び 0.5 mg 群いずれにおいても IFNβ-1a 群と比較して統計学的な有意差が認められた (それぞれ p = 0.002 及び p = 0.002、投与群を因子、国、直近2年間の再発回数及びベースラインの EDSS スコアを共変量とした negative binomial regression model)。また、EDSS 評価に基づく3ヶ月持続する障害進行が発現するまでの時間について、本剤 1.25 mg 群及び 0.5 mg 群のいずれにおいても IFNβ-1a 群と比較して統計学的な有意差は認められなかった (それぞれ p = 0.498 及び p = 0.247、ログランク検定)。

有害事象は、0.5 mg 群 86.0% (369/429 例)、1.25 mg 群 90.5% (380/420 例) 及び IFNβ-1a 群 91.6% (395/431 例) に認められた。死亡例は 1.25 mg 群で2例 (播種性帯状疱疹・多臓器不全及び大発作痙攣・ウイルス性脳炎・発熱・昏睡・ヘルペス脳炎各1例) に認められ、いずれも因果関係は否定されなかった。各群で認められたその他の重篤な有害事象は下表のとおりであり、0.5 mg 群の眼帯状疱疹、悪性黒色腫、黄斑浮腫、心電図 QT 延長、子孫における先天異常、表皮内悪性黒色腫、肝酵素上昇、第一度房室ブロック、徐脈、基底細胞癌、洞性徐脈・第二度房室ブロック、耳の障害・耳鳴及び心電図 ST 上昇各1例、1.25 mg 群の徐脈7例、第二度房室ブロック3例、洞性徐脈2例、第一度房室ブロック、リンパ球減少症、肝酵素上昇、虫垂炎、動脈閉塞性疾患、呼吸困難・過換気、異常体重減少、帯状疱疹、末梢性動脈閉塞性疾患、乳癌、てんかん重積状態、下気道感染、呼吸困難、ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性、不整脈・徐脈・第一度房室ブロック及び黄斑浮腫各1例、IFNβ-1a 群のインフルエンザ様疾患、バルトリン腺膿瘍、発熱、神経根病変及びヘルペスウイルス感染症各1例については、因果関係は否定されていない。

表 その他の重篤な有害事象

0.5 mg 群 30 例	悪性黒色腫及び基底細胞癌各2例、眼帯状疱疹、気胸、乳房の上皮内癌、黄斑浮腫、心電図 QT 延長、卵巣新生物、腎結石症、胆石症、子孫における先天異常、表皮内悪性黒色腫、多発性硬化症再発、視神経炎、橈骨骨折、肝酵素上昇、腱断裂、第一度房室ブロック、子宮平滑筋腫、急性胆嚢炎、顎の骨折、徐脈、乳癌、シェーグレン症候群、交通事故、心電図 ST 上昇、洞性徐脈・第二度房室ブロック及び耳の障害・耳鳴各1例
1.25 mg 群 43 例	徐脈7例、第二度房室ブロック3例、虫垂炎、基底細胞癌及び洞性徐脈各2例、リンパ球減少症、肝酵素上昇、甲状腺腫、動脈閉塞性疾患、肛門皮膚垂、高血圧クリーゼ、骨壊死、帯状疱疹、末梢動脈閉塞性疾患、乳癌、てんかん重積状態、下気道感染、呼吸困難、顔面骨骨折、ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性、黄斑浮腫、不全対麻痺、自殺企図、胸膜炎、失神寸前の状態、第一度房室ブロック・頸腕症候群、ヘリコバクター性胃炎・異常体重減少、乳癌・急性膵炎、硬膜嚢・脊髄虚血・便秘、不整脈・徐脈・第一度房室ブロック、脊椎すべり症・末梢性ニューロパチー・根症候群・腰部脊柱管狭窄症及び呼吸困難・過換気・洞性頻脈・上室性期外収縮・心室性期外収縮各1例
IFNβ-1a 群 25 例	虫垂炎2例、直腸出血、半月板障害、回転性めまい、流産、バルトリン腺膿瘍、扁平上皮癌、関節痛、足関節部骨折、多発性硬化症再発、発熱、神経根病変、腎結石症、切開部位膿瘍、ヘルペスウイルス感染、坐骨神経痛、膝蓋骨骨折、胆石症、子宮平滑筋腫、尿路感染・投与部位感染、上肢骨折・インフルエンザ様疾患、腹痛・不安定狭心症、交通事故・気胸・肋骨骨折及び悪心・嘔吐・体重減少各1例

因果関係が否定されなかった有害事象は、0.5 mg 群 53.8% (231/429 例)、1.25 mg 群 57.1% (240/420)

⁵³⁾ 主要評価項目として(i) 年間再発率、主要な副次評価項目として、(ii) 12ヶ月間での新規又は新規に拡大した T2 強調病巣数及び(iii) EDSS 評価に基づく3ヶ月持続する障害進行が発現するまでの時間が設定され、第1種の過誤の確率を制御するために、階層的仮説が設定され、①本剤 1.25 mg 群と IFNβ-1a 群との対比較 (i)、②本剤 0.5 mg 群と IFNβ-1a 群との対比較 (i)、③本剤 1.25 mg 群と IFNβ-1a 群との対比較 (ii)、④本剤 0.5 mg 群と IFNβ-1a 群との対比較 (ii)、⑤本剤 1.25 mg 群と IFNβ-1a 群との対比較 (iii)、⑥本剤 0.5 mg 群と IFNβ-1a 群との対比較 (iii) の順に比較することが計画された。

例) 及び IFN β -1a 群 68.4% (295/431 例) に認められ、主な事象は鼻咽頭炎 (0.5 mg 群 23 例、1.25 mg 群 24 例及び IFN β -1a 群 17 例)、ALT (GPT) 増加 (0.5 mg 群 26 例、1.25 mg 群 20 例及び IFN β -1a 群 7 例)、頭痛 (0.5 mg 群 37 例、1.25 mg 群 36 例及び IFN β -1a 群 54 例)、疲労 (0.5 mg 群 15 例、1.25 mg 群 27 例及び IFN β -1a 群 19 例)、悪心 (0.5 mg 群 24 例、1.25 mg 群 15 例及び IFN β -1a 群 16 例)、インフルエンザ様疾患 (0.5 mg 群 9 例、1.25 mg 群 9 例及び IFN β -1a 群 143 例)、発熱 (0.5 mg 群 8 例、1.25 mg 群 7 例及び IFN β -1a 群 65 例)、筋肉痛 (0.5 mg 群 6 例、1.25 mg 群 4 例及び IFN β -1a 群 33 例) 等であった。

バイタルサイン (脈拍数及び血圧) について、初回及び投与 2 回目に認められた異常は下表のとおりであった。

表 初回及び投与 2 回目の血圧及び脈拍数の異常変動の発現率

		0.5 mg 群 (429 例)	1.25 mg 群 (420 例)	IFN β -1a 群 (431 例)
収縮期 血圧	90 mmHg 以下	6.1 (26)	9.5 (40)	4.9 (21)
	20 mmHg 以上ベースラインより低下	10.0 (43)	15.2 (64)	8.8 (38)
	180 mmHg 以上	0	0.5 (2)	0.2 (1)
	160 mmHg 以上	2.6 (11)	1.7 (7)	2.6 (11)
	20 mmHg 以上ベースラインより上昇	9.6 (41)	10.2 (43)	15.5 (67)
拡張期 血圧	50 mmHg 以下	3.7 (16)	6.0 (25)	3.0 (13)
	15 mmHg 以上ベースラインより低下	17.9 (77)	22.4 (94)	12.1 (52)
	105 mmHg 以上	1.4 (6)	1.2 (5)	1.4 (6)
	100 mmHg 以上	3.5 (15)	2.4 (10)	3.5 (15)
	15 mmHg 以上ベースラインより上昇	8.4 (36)	7.4 (31)	10.0 (43)
脈拍数	50 bpm 未満	6.8 (29)	9.8 (41)	0.5 (2)
	15 bpm 以上ベースラインより低下	32.2 (138)	50.0 (210)	8.4 (36)
	120 bpm 超	0	0	0.2 (1)
	15 bpm 以上ベースラインより上昇	4.4 (19)	1.7 (7)	40.6 (175)

発現率 (%) (発現例数)

また、治験期間を通じたバイタルサインの推移は下表のとおりであり、本剤群で収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧の上昇が認められた。

表 治験期間を通じたバイタルサインの変化

	評価時期	測定値			変化量		
		0.5 mg 群	1.25 mg 群	IFN β -1a 群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	IFN β -1a 群
収縮期 血圧 (mmHg)	ベースライン	117.80 \pm 12.73 (429)	117.37 \pm 13.08 (420)	116.82 \pm 12.51 (431)	/	/	/
	投与 12 ヶ月後	119.68 \pm 12.45 (385)	120.52 \pm 13.47 (361)	115.62 \pm 12.91 (383)	2.11 \pm 12.19	3.36 \pm 11.69	-0.80 \pm 12.50
拡張期 血圧 (mmHg)	ベースライン	75.85 \pm 9.64 (429)	75.55 \pm 10.00 (420)	75.07 \pm 9.23 (431)	/	/	/
	投与 12 ヶ月後	76.61 \pm 9.32 (385)	77.57 \pm 10.03 (361)	74.78 \pm 9.40 (383)	0.94 \pm 10.08	2.12 \pm 9.51	0.01 \pm 10.05
平均 動脈圧 (mmHg)	ベースライン	89.84 \pm 10.02 (429)	89.49 \pm 10.30 (420)	88.98 \pm 9.64 (431)	/	/	/
	投与 12 ヶ月後	90.97 \pm 9.64 (385)	91.89 \pm 10.58 (361)	88.40 \pm 9.88 (383)	1.33 \pm 9.84	2.53 \pm 9.19	-0.26 \pm 9.98
脈拍数 (bpm)	ベースライン	72.91 \pm 9.82 (429)	73.50 \pm 9.81 (420)	73.55 \pm 9.59 (431)	/	/	/
	投与 12 ヶ月後	71.99 \pm 8.89 (384)	73.12 \pm 8.62 (360)	73.25 \pm 9.46 (381)	-0.96 \pm 9.63	-0.06 \pm 10.21	-0.20 \pm 9.57

平均値 \pm 標準偏差 (評価例数)

心電図について、初回投与 6 時間後までに 0.5 mg 群 8.3% (34/412 例)、1.25 mg 群 17.3% (72/415 例) 及び IFN β -1a 群 9.1% (38/419 例)、治験期間を通して 0.5 mg 群 10.3% (44/426 例)、1.25 mg 群 14.1% (59/418 例) 及び IFN β -1a 群 15.0% (64/428 例) に心電図異常が認められた。また、初回投与 6 時間後の PR 間隔は、ベースラインと比較して 0.5 mg 群で 3.8 msec、1.25 mg 群で 11.3 msec の延長及び IFN β -1a 群で 3.2 msec の短縮が認められたが、本剤による延長は、1 ヶ月後にはほぼベースラインまで回復した。なお、初回投与 6 時間後まで並びに治験期間中の QTcF について、異常が認められた症例の割合は下表のとおりであった。

表 QTcF 間隔の測定値又は変化量の閾値を超えた症例の患者の割合

	初回投与 6 時間後まで			治験期間中		
	0.5 mg 群	1.25 mg 群	IFNβ-1a 群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	IFNβ-1a 群
評価例数	412	413	420	426	418	428
450 msec (男性) 又は 470 msec (女性) を超えた症例	0.2 (1)	0	0	1.2 (5)	0.2 (1)	0.2 (1)
500 msec (男性) 又は 520 msec (女性) を超えた症例	0	0	0	0	0	0
変化量が 30 msec を超えた症例	6.8 (28)	8.0 (33)	0.7 (3)	9.9 (42)	13.2 (55)	7.5 (32)
変化量が 60 msec を超えた症例	0	0	0	0.5 (2)	0.2 (1)	0.2 (1)

発現率 (%) (発現例数)

以上より申請者は、外国人再発寛解型 MS 患者に対して、本剤 0.5 及び 1.25 mg の有効性が示され、安全性についても大きな問題はなく、忍容性は良好であると考えられることを説明した。

(4) 長期投与試験

1) 国内長期継続投与試験 (5.3.5.2-2: D1201E1 試験<20■■年■■月〜継続中 (20■■年■■月■■日データカットオフ)>)

国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.1: D1201) の完了症例を対象に、本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、継続投与試験が実施された。

用法・用量は、試験開始当初は、国内第Ⅱ相試験で本剤 1.25 又は 0.5 mg が投与されていた患者には同用量の本剤、プラセボが投与されていた患者には本剤 1.25 又は 0.5 mg のいずれかを投与すると設定されていたが、先行した海外第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-4) のデータレビューの結果、リスクベネフィットを考慮すると 1.25 mg と比較して 0.5 mg が好ましいと考えられたことから、20■■年■■月■■日に 1.25 mg 群全例の投与量を盲検下で 0.5 mg に切り替えるよう試験実施計画書を変更し、全例の切り替えが終了した 20■■年■■月■■日以降は非盲検下で全例に 0.5 mg を投与することとされた。なお、いずれも 1 日 1 回朝に経口投与することと設定された。

総投与症例 143 例 (プラセボ-0.5 mg 群 27 例 (前試験での投与群-本試験での試験開始時に割り付けられた投与群、以下同様)、プラセボ-1.25 mg 群 23 例、0.5 mg-0.5 mg 群 47 例及び 1.25 mg-1.25 mg 群 46 例) 全例が有効性及び安全性解析対象であった。なお、MRI による主要評価項目の解析対象である mFAS⁵⁴⁾ は 130 例 (プラセボ-0.5 mg 群 23 例、プラセボ-1.25 mg 群 20 例、0.5 mg-0.5 mg 群 45 例及び 1.25 mg-1.25 mg 群 42 例) であった。

有効性評価項目である投与 3 及び 6 ヶ月後並びに投与 9 及び 12 ヶ月後の両時点で Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合は、下表のとおりであった。

表 Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合 (mFAS)

	プラセボ-0.5 mg 群	プラセボ-1.25 mg 群	0.5 mg-0.5 mg 群	1.25 mg-1.25 mg 群
投与 3 及び 6 ヶ月後の両時点	26.1 % (6/23 例)	55.0 % (11/20 例)	77.8 % (35/45 例)	88.1 % (37/42 例)
投与 9 及び 12 ヶ月後の両時点	69.6 % (16/23 例)	68.4 % (13/19 例)	84.4 % (38/45 例)	85.7 % (36/42 例)

有害事象は、プラセボ-0.5 mg 群 81.5 % (22/27 例)、プラセボ-1.25 mg 群 100 % (23/23 例)、0.5 mg-0.5 mg 群 74.5 % (35/47 例) 及び 1.25 mg-1.25 mg 群 89.1 % (41/46 例) に認められたが、死亡は認められなかった⁵⁵⁾。その他の重篤な有害事象は、プラセボ-0.5 mg 群 1 例 (視神経脊髄炎)、プラセボ-1.25

⁵⁴⁾ ランダム化集団のうち、治験薬が少なくとも 1 回投与され、投与 9 ヶ月以降に少なくとも 1 回の適切な MRI 画像が撮影されたすべての被験者と定義。

⁵⁵⁾ 1 例において投与中止 1 年後に死亡例が認められた。当該症例は第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1) から 0.5 mg が継続して投与されたが (計 261 日間)、多発性硬化症再発のため投与を中止した。治験実施計画書に規定された投与 3 ヶ月後のリンパ球数を含む検査において異常は認められなかったものの、治験薬投与中止約 6 ヶ月後に悪性腫瘍又は非定型悪性リンパ腫が疑われる所見を認め、治験担当医師は治験薬との関連が疑われると判断した。当該症例は治験薬投与中止から約 1 年後に死亡し、剖検が実施され、脳のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (EB ウイルス関連)、肺、腎及び甲状腺のリンパ増殖性疾患、皮膚 T 細胞性リンパ腫と診断された。

mg 群 4 例（徐脈 2 例、白質脳症及び人工流産各 1 例）及び 0.5 mg-0.5 mg 群 1 例（多発性硬化症再発）に認められ、人工流産を除き因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ-0.5 mg 群 74.1 % (20/27 例)、プラセボ-1.25 mg 群 100 % (23/23 例)、0.5 mg-0.5 mg 群 57.4 % (27/47 例) 及び 1.25 mg-1.25 mg 群 56.5 % (26/46 例) に認められ、主な事象は鼻咽頭炎（プラセボ-0.5 mg 群 6 例、プラセボ-1.25 mg 群 5 例、0.5 mg-0.5 mg 群 10 例及び 1.25 mg-1.25 mg 群 9 例）、肝機能検査異常（プラセボ-0.5 mg 群 4 例、プラセボ-1.25 mg 群 9 例、0.5 mg-0.5 mg 群 3 例及び 1.25 mg-1.25 mg 群 4 例）、白血球減少症（プラセボ-0.5 mg 群 4 例、プラセボ-1.25 mg 群 1 例、0.5 mg-0.5 mg 群 0 例及び 1.25 mg-1.25 mg 群 3 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、本試験における初回投与時に認められた異常は下表のとおりであった。

表 初回投与時の血圧及び脈拍数の異常変動の発現率

		プラセボ-0.5 mg 群 (27 例)	プラセボ-1.25 mg 群 (23 例)	0.5 mg-0.5 mg 群 (47 例)	1.25 mg-1.25 mg 群 (46 例)
収縮期 血圧	90 mmHg 以下	18.5 (5)	39.1 (9)	8.5 (4)	8.7 (4)
	20 mmHg 以上ベースラインより低下	3.7 (1)	13.0 (3)	12.8 (6)	2.2 (1)
	180 mmHg 以上	0	0	0	0
	160 mmHg 以上	0	0	2.1 (1)	4.3 (2)
拡張期 血圧	20 mmHg 以上ベースラインより上昇	3.7 (1)	8.7 (2)	6.4 (3)	13.0 (6)
	50 mmHg 以下	14.8 (4)	26.1 (6)	8.5 (4)	4.3 (2)
	15 mmHg 以上ベースラインより低下	18.5 (5)	34.8 (8)	17.0 (8)	8.7 (4)
	105 mmHg 以上	0	0	0	0
脈拍数	100 mmHg 以上	0	0	4.3 (2)	6.5 (3)
	15 mmHg 以上ベースラインより上昇	14.8 (4)	4.3 (1)	6.4 (3)	10.9 (5)
	50 bpm 未満	11.1 (3)	13.0 (3)	0	2.2 (1)
	15 bpm 以上ベースラインより低下	11.1 (3)	47.8 (11)	8.5 (4)	8.7 (4)
脈拍数	120 bpm 超	0	0	0	0
	15 bpm 以上ベースラインより上昇	11.1 (3)	4.3 (1)	4.3 (2)	6.5 (3)

発現率 (%) (発現例数)

また、治験期間を通したバイタルサインの推移は下表のとおりであり、プラセボ-0.5 mg 群及びプラセボ-1.25 mg 群では収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧の上昇が認められた。

表 治験期間を通したバイタルサインの変化

	評価時期	測定値				変化量			
		プラセボ- 0.5 mg 群	プラセボ- 1.25 mg 群	0.5 mg- 0.5 mg 群	1.25 mg- 1.25 mg 群	プラセボ- 0.5 mg 群	プラセボ- 1.25 mg 群	0.5 mg- 0.5 mg 群	1.25 mg- 1.25 mg 群
収縮期 血圧 (mmHg)	ベースライン	108.7 ± 13.2 (27)	109.7 ± 15.2 (23)	117.1 ± 12.4 (47)	115.9 ± 12.2 (46)	/	/	/	/
	投与 6 ヶ月後	112.1 ± 11.5 (22)	115.8 ± 15.3 (17)	116.4 ± 12.8 (43)	115.7 ± 12.2 (40)	4.4 ± 9.1	5.9 ± 13.0	-1.4 ± 10.5	-0.2 ± 12.2
拡張期 血圧 (mmHg)	ベースライン	66.7 ± 9.1 (27)	68.6 ± 10.2 (23)	72.9 ± 10.7 (47)	72.5 ± 10.1 (46)	/	/	/	/
	投与 6 ヶ月後	69.4 ± 8.6 (22)	73.6 ± 10.1 (17)	73.0 ± 9.2 (43)	73.0 ± 9.4 (40)	2.7 ± 7.5	6.0 ± 8.1	-0.7 ± 8.6	0.7 ± 9.1
平均 動脈圧 (mmHg)	ベースライン	80.7 ± 10.1 (27)	82.3 ± 11.2 (23)	87.6 ± 10.9 (47)	86.9 ± 10.2 (46)	/	/	/	/
	投与 6 ヶ月後	83.6 ± 9.3 (22)	87.6 ± 11.6 (17)	87.5 ± 9.9 (43)	87.3 ± 9.8 (40)	3.2 ± 7.5	6.0 ± 9.2	-0.9 ± 8.6	0.4 ± 9.4
脈拍数 (bpm)	ベースライン	70.5 ± 10.1 (27)	73.1 ± 9.3 (23)	69.2 ± 9.2 (47)	70.5 ± 9.5 (46)	/	/	/	/
	投与 6 ヶ月後	71.7 ± 8.0 (22)	72.5 ± 9.6 (17)	71.0 ± 8.5 (43)	70.8 ± 8.2 (40)	0.3 ± 8.9	-0.2 ± 7.0	1.64 ± 10.5	0.8 ± 8.8

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

心電図について、初回投与 6 時間後までにプラセボ-0.5 mg 群 0 % (0/26 例)、プラセボ-1.25 mg 群 14.3 % (3/21 例)、0.5 mg-0.5 mg 群 0 % (0/47 例)、1.25 mg-1.25 mg 群 2.2 % (1/46 例)、治験期間を通してプラセボ-0.5 mg 群 0 % (0/27 例)、プラセボ-1.25 mg 群 4.3 % (1/23 例)、0.5 mg-0.5 mg 群 0 % (0/47 例)、1.25 mg-1.25 mg 群 0 % (0/46 例) に心電図異常が認められた。なお、初回投与時の 24 時間ホルター心電図では、プラセボ-1.25 mg 群で Mobitz I 型房室ブロック 2 例、Mobitz II 型房室ブロッ

ク及び 2:1 房室ブロック各 1 例、プラセボ-0.5 mg 群で Mobitz I 型房室ブロック及び Mobitz II 型房室ブロック各 1 例が認められた。また、初回投与後及び治験期間中の QTcF 間隔について、測定値又は変化量の閾値を超えた症例の割合は下表のとおりであった。

表 QTcF 間隔の測定値又は変化量の閾値を超えた症例の割合

	初回投与時				治験期間中			
	プラセボ- 0.5 mg 群	プラセボ- 1.25 mg 群	0.5 mg- 0.5 mg 群	1.25 mg- 1.25 mg 群	プラセボ- 0.5 mg 群	プラセボ- 1.25 mg 群	0.5 mg- 0.5 mg 群	1.25 mg- 1.25 mg 群
評価例数	26	21	47	46	27	23	47	46
450 msec (男性) 又は 470 msec (女性) を超えた症例	0	0	4.3 (2)	0	0	0	2.1 (1)	0
500 msec (男性) 又は 520 msec (女性) を超えた症例	0	0	2.1 (1)	0	0	0	0	0
変化量が 30 msec を超えた症例	3.8 (1)	9.5 (2)	4.3 (2)	0	3.7 (1)	17.4 (4)	12.8 (6)	0
変化量が 60 msec を超えた症例	0	0	2.1 (1)	0	0	0	2.1 (1)	0

発現率 (%) (発現例数)

以上より申請者は、日本人再発性 MS 患者において、本剤を長期投与したときの有効性が示され、忍容性も認められたと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 効能・効果について

1) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1) の試験デザインの適切性及び海外臨床試験成績の利用可能性について

機構は、国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1) は 6 ヶ月のプラセボ対照比較試験として実施され、Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合を主要評価項目としているが、Gd 造影病巣数と MS 再発又は身体的障害の進行との相関性も踏まえた上で、当該試験デザインの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MRI 画像所見と MS 再発又は身体的障害の進行との相関について、再発寛解型 MS (RRMS: relapsing remitting multiple sclerosis) を対象としたメタアナリシスの結果、新規 T2 強調病巣の抑制効果と臨床的再発の抑制効果との間には強い相関があるとする報告 (Sormani MP et al, *Ann Neurol*, 65: 268-275, 2009)、新規 T2 強調病巣を含む活動性病巣への効果と EDSS スコアに基づく障害進行抑制効果との間に相関があるとする報告 (Sormani MP et al, *Neurology*, 75: 302-309, 2010)、個々の症例レベルでの新規 T2 強調病巣数の抑制効果と臨床的再発の抑制効果に相関性が示されたとする報告 (Sormani MP et al, *Mult Scler*, 17: 541-549, 2011) 及び Gd 造影病巣が臨床的再発の代替指標となりうるとの報告 (McFarland HF et al, *Mult Scler*, 8: 40-51, 2002、Li DK et al, *Advances in neurology*, 98: 203-226, 2006) がある一方で、二次進行型 MS (SPMS: secondary progressive multiple sclerosis) において、EDSS スコアは Gd 造影病巣及び T2 強調病巣と相関しないとする報告 (O’Riordan JI et al, *Mult Scler*, 4: 408-412, 1998)、RRMS 及び SPMS 患者において T2 強調病巣の容積の増加と臨床症状の悪化とは相関しないとする報告 (De Stefano N et al, *Brain*, 121: 1469-1477, 1998)、RRMS 患者において Gd 造影病巣と EDSS スコア及び MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) で評価した障害進行抑制とは相関しないとする報告 (Rashid W et al, *Mult Scler*, 13: 178-185, 2007) 並びに RRMS 及び SPMS 患者において Gd 造影病巣と EDSS スコアで評価した障害進行抑制効果との間の相関は高くはないとする報告 (Kappos L, *Lancet*, 353: 964-969, 1999) があることを説明した。さらに申請者は、MRI の所見は病変部の変化を反映するため、個々の患者での MS の診断、経過観察及び治療効果の評価に用いられるものの、必ずしも臨床症状の重症度や機能障害の程度とは相関しない (吉良潤一編, *多発性硬化症の診断と治療*, 新興医学出版社, 41-50, 2008) とされていることを説明した。

以上より申請者は、個々の症例における MRI 画像所見と臨床症状の間には明確な相関はないものの、

MRI 病巣数が減少することは臨床症状の発現リスクを低下させることにつながると考えられること、メタアナリシスにおいては、Gd 造影病巣数や新規 T2 強調病巣数の炎症性活動病巣数と身体的障害の進行との相関は明確ではないものの、臨床的再発とは強い相関が認められていることから、再発が認められる病型（RRMS 及び再発を認める SPMS）では、Gd 造影病巣数を減少させることが臨床的再発や障害進行のリスク軽減に寄与すると考えられること、再発が認められない病型（一次進行型 MS（PPMS: primary progressive multiple sclerosis）及び再発を認めない SPMS）では、明らかな臨床的増悪を起さず、Gd 造影病巣の発現も比較的少ないことから（藤原一男, 日本臨床, 61: 1293-1299, 2003）、Gd 造影病巣数の減少と障害進行抑制との相関は明確にはなっていないと考えることを説明した。

その上で申請者は、MS の再発予防及び障害進行抑制に対する効果を検証する臨床試験では、主要評価項目として障害進行抑制に関する指標を用いることが推奨されているが（European Medicine Agency, *Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis*, 2006）、本邦において MS は推定患者数が約 1 万人の希少疾患であることから、本邦において障害進行抑制に対する効果を検証する臨床試験の実施可能性は極めて低いと考えられたことを説明し、国内第 II 相試験（5.3.5.1-1）においては、海外第 II 相試験（5.3.5.1-2）と同様に主要評価項目を MRI に基づく炎症性の疾患活動性（Gd 造影病巣）とし、投与期間を 6 ヶ月と設定したことを説明した。なお申請者は、国内第 II 相試験（5.3.5.1-1）では、投与 3 及び 6 ヶ月後において Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合は本剤 0.5 及び 1.25 mg 群のいずれもプラセボ群よりも高く、副次的に評価した投与 6 ヶ月後の無再発例の割合（確定再発のみ）は、プラセボ群と比較して本剤群で高かったこと（プラセボ群 64.9 % (37/57 例)、0.5 mg 群 78.9 % (45/57 例) 及び 1.25 mg 群 83.3 % (45/54 例)）、投与 6 ヶ月後の EDSS スコアがベースラインから 1 ポイント以上悪化した患者の割合はプラセボ群と比較して本剤群で低かったこと（プラセボ群 13.7 % (7/51 例)、0.5 mg 群 6.0 % (3/50 例) 及び 1.25 mg 群 2.1 % (1/48 例)）を説明した。

また申請者は、国内第 II 相試験（5.3.5.1-1）の評価期間は 6 ヶ月間であるが、日本人と外国人で本剤の薬物動態及び薬力学的作用は類似していること（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、国内外とも MS 患者の大部分は再発寛解型であり、その病態は類似していることから、MS に関する内因性要因に国内外で差異はないと考えられること、外因性要因についても、国内外で MS の診断に大きな差異はなく、本邦で未承認の MS 治療薬はあるものの、治療法に大きな差異はないと考えられたことから、海外臨床試験成績を利用することが可能と考えることを説明した。その上で申請者は、国内外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-3）における投与 6 ヶ月後の MRI に基づく炎症性の疾患活動に対する抑制作用は下表のとおりであり、国内外で類似していたこと、海外臨床試験（5.3.5.1-3）においては、本剤 0.5 mg 群で再発抑制効果が示されていること、身体的障害の進行抑制についても有効性が示されていることから、日本人においても MS の臨床的再発の予防及び身体的障害の進行抑制に対して本剤は有効と考えることを説明した。

表 国内外臨床試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-3）における本剤投与 6 ヶ月後の MRI 所見に基づく比較

	国内第 II 相試験（5.3.5.1-1）			海外第 III 相試験（5.3.5.1-3）		
	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群
投与 6 ヶ月後の Gd 造影病巣数 ^{a)}	0.0 (0, 8)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 7)	0.0 (0, 43)	0.0 (0, 13)	0.0 (0, 12)
投与 6 ヶ月後に Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合	58.0 % (29/50 例)	86.7 % (39/45 例)	97.9 % (47/48 例)	62.2 % (232/373 例)	89.6 % (361/403 例)	87.1 % (338/388 例)
投与 6 ヶ月間で新規又は新規に拡大した T2 強調病巣数 ^{a)}	2.0 (0, 61)	0.0 (0, 12)	0.0 (0, 10)	1.0 (0, 96)	0.0 (0, 28)	0.0 (0, 27)
投与 6 ヶ月間で新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合	36.0 % (18/50 例)	64.6 % (31/48 例)	58.3 % (28/48 例)	38.1 % (150/394 例)	64.7 % (264/408 例)	62.8 % (246/392 例)

a) 中央値（最小値, 最大値）

機構は、再発が認められる病型（RRMS 及び再発を認める SPMS）では Gd 造影病巣数を減少させることが臨床的再発の軽減に寄与するとする申請者の考えは理解するものの、MS 患者を対象とした臨床試験においては、エンドポイントとして臨床的再発又は身体的障害の進行抑制を設定する必要があると考えており、主要評価項目として Gd 造影病巣を設定した国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1）は、探索的な位置付けの臨床試験成績として評価することが適切と考える。

その上で機構は、プラセボ対照比較試験として実施された国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1）では6ヶ月間の評価期間ではあるものの、得られた試験成績より、本剤の有効性は示唆されており、また、本剤 0.5 mg 群で再発（確定再発）の認められた症例の割合は、プラセボ群と比較して小さく、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3）の成績と矛盾するものではないと考えており、本邦において本疾患は希少疾病であること等を踏まえると、海外臨床試験成績を利用して本剤の有効性を評価することは可能と考える。なお機構は、今後の医薬品開発において、希少疾病等の本邦単独で十分な症例数を確保できないような場合には、国際共同試験の実施を積極的に検討し、可能な限りエビデンスレベルの高いデータを収集できるようにすべきと考える。

2) 対象患者について

機構は、国内臨床試験における対象患者の選択基準について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1）では、McDonald 診断基準（2005年改訂版）（PolmanCH et al, *Ann Neurol*, 58: 840-846, 2005）を用い MS と診断され、一定の疾患活動性（1回/年又は2回/2年以上の再発、又はスクリーニング期の Gd 造影 T1 強調 MRI 画像で脳内に病巣が1つ以上）を有し、かつ EDSS スコアが 0～6 の再発性 MS（RRMS 及び SPMS）患者を対象としたこと、欧米と比較して本邦で多いとされる視神経脊髄炎（NMO: neuromyelitis optica）を除外するため、NMO の診断基準（Wingerchuk DM et al, *Neurology*, 66: 1485-1489, 2006）の一つである MRI 画像における3椎体以上の長い脊髄病巣（long spinal cord lesion: LCL）を有する患者を除外したことを説明した。

機構は、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）では、RRMS 患者のみを対象としているが、PPMS 及び SPMS における本剤の有効性及び安全性について説明するとともに、本剤の効能・効果において投与対象となる MS 患者を限定する必要があるか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1）及び海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1-2）では、RRMS 以外に SPMS 患者が組み入れられており、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1）では 0.5 mg 群 5.3 %（3/57 例）、1.25 mg 群 1.8 %（1/57 例）と少数例であり、プラセボ群では該当する症例がなかったことから評価は困難であるが、海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1-2）では、プラセボ群 9.8 %（9/92 例）、1.25 mg 群 10.8 %（10/93 例）及び 5.0 mg 群 13.0 %（12/92 例）が組み入れられており、各用量群における年間再発率は 1.25、0.21 及び 0.54 であり、RRMS 患者での年間再発率（それぞれ 0.72、0.36 及び 0.34）と同様に本剤群ではプラセボ群より低い傾向が見られたことを説明した。なお申請者は、海外のガイドライン（European Medicine Agency, *Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis*, 2006）では、SPMS は RRMS の経過中に移行する慢性の進行を呈する病型であることから、RRMS で再発予防効果が示されれば SPMS でもその効果が期待できるとされていることを併せて説明した。

次に申請者は、海外のガイドライン（European Medicine Agency, *Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis*, 2006）では、MS 治療薬の身体的障害の進行抑制効果を検証するためには最低2年間の観察が必要とされており、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1）及び海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1-2）とも評価期間は6ヶ月と短期間であるため、身体的障害の進行に対する有効性を評価することは困難であるものの、海外のガイドライン（European Medicine Agency, *Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis*, 2006）では、再発性 MS

(RRMS 及び再発を認める SPMS) 患者に対する身体的障害進行に対する抑制効果を検証する場合、SPMS 患者では再発に由来しない障害進行を伴っており、試験結果における障害進行抑制効果の評価が困難になることから、RRMS のみで障害進行抑制効果の評価することを推奨しており、RRMS 患者で障害進行抑制効果が示されれば再発を認める SPMS を含む再発性 MS 患者に対する障害進行抑制効果として適用できるとしていることを踏まえると、本剤は RRMS 患者を対象とした2年間の海外プラセボ対照比較試験(5.3.5.1-3)において障害進行抑制効果が認められていることから、SPMS 患者における再発を伴う身体的障害の進行に対しても有効性が期待できると考えることを説明した。

さらに申請者は、SPMS に対して本剤を投与したときの安全性について、国内第Ⅱ相試験(5.3.5.1-1)において SPMS 患者は 0.5 mg 群 3 例及び 1.25 mg 群 1 例が組み入れられ、そのうち 0.5 mg 群の 3 例に有害事象が認められたが、SPMS 患者に特異的な有害事象は認められず、いずれも軽度又は中等度の事象であったこと、海外第Ⅱ相試験(5.3.5.1-2)における SPMS 患者での有害事象は、プラセボ群 66.7% (6/9 例)、1.25 mg 群 90.0% (9/10 例) 及び 5.0 mg 群 91.7% (11/12 例) に認められたが、RRMS 患者で認められた事象と大きな差異は認められておらず、SPMS 患者で重篤な有害事象としてプラセボ群で多発性硬化症再発 1 例、1.25 mg 群で上腹部痛・胆石症・黄疸 1 例が認められたが、病型を反映した相違ではないと考えることを説明した上で、SPMS 患者における検討例数は少数例に限られるものの、本剤の SPMS 患者での安全性は RRMS 患者での安全性と大きく異ならないと考えることを説明した。

なお申請者は、PPMS については、海外で臨床試験を実施中であり、現時点では PPMS に対する本剤の有効性及び安全性は明確になっていないが、非臨床試験の慢性型 EAE モデルにおいて、神経症状が慢性化した後に本剤をレスキュー的治療投与したときの効果(麻痺、電気生理学的反応及び血液脳関門機能の改善)が確認されており(4.2.1.1-14、4.2.1.1-17、Brinkmann V et al, *Nat Rev Drug Discov*, 9: 883-897, 2010)、進行型 MS に対しても本剤の効果が期待されると考えることを説明した。

以上より申請者は、申請効能・効果を「多発性硬化症の再発予防及び進行抑制」としたことを説明した。

機構は、国内外臨床試験成績及び海外の知見等を踏まえると、RRMS に対する有効性は示されており、再発を伴う SPMS に対する有効性についても期待できると考えるが、PPMS に対する有効性及び安全性について言及することは困難であるとする。

上記 1) 及び 2) より機構は、国内第Ⅱ相試験(5.3.5.1-1)において Gd 造影病巣を指標とした本剤の有効性が示されていること、海外第Ⅲ相試験(5.3.5.1-3)では臨床的再発及び身体的障害の進行抑制が示されていることを踏まえ、再発予防及び身体的障害の進行抑制を本邦における効能・効果とすることは可能と考える。なお、本剤の効能・効果としては「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」とした上で、進行性の MS に対する有効性及び安全性に対する有効性及び安全性は明確になっていないことを注意喚起すべきと考えるが、具体的な記載については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。また、日本人 MS 患者における有効性については、製造販売後調査においてより長期間にわたる検討が必要と考える。

(2) 有効性について

1) 有効性評価項目について

機構は、国内外臨床試験において使用された再発及び身体的障害の進行の評価指標の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験における再発に関する評価項目については、海外のガイドライン

(European Medicine Agency, *Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis*, 2006) を参考に下表のように定義したことを説明した。

表 MS の再発の定義

再発	新たな神経学的異常、もしくは以前から認められたが安定又は軽快していた神経学的異常の悪化が、前回の臨床的脱髄イベントの発生から 30 日以上経過して認められた場合。当該異常は 24 時間以上持続するものとし、また発熱や感染を伴わない（体温 37.5 度未満）。
確定再発	EDSS トレーニングを受けた神経内科医師が、原則、症状発現から 7 日以内に再発の確認を行うこととした。EDSS 障害度の 0.5 段階以上の増加又は 2 種類の機能別障害度（Functional System: FS）で 1 点以上の増加、もしくは 1 種類の FS（膀胱直腸 FS 及び脳 FS を除く）で 2 点（D2201 試験では 1 点）の増加が認められた場合。

また申請者は、障害進行に関する評価指標として、EDSS スコアで 1.0 以上（ベースラインのスコアが 5.5 以上の患者では 0.5 以上）の増加を障害進行と定義し、3 ヶ月以上増加が持続していることが確認できた場合に障害進行が認められたものと定義したことを説明するとともに、その妥当性について、EDSS スコアは、5.5 までは機能別の神経障害や歩行可能距離による軽微な変化を判定するため 1.0 ポイントの増加も比較的生じやすいが、5.5 を超えると、0.5 ポイントの増加であっても、患者の自立性の喪失を表し、その臨床的意義は重くなるという特徴を考慮し、障害進行の評価に用いる神経障害の基準として投与前の EDSS スコアが 5.5 未満の場合は 1.0 ポイント以上の増加、5.5 以上の場合には 0.5 ポイント以上の増加と規定したことを説明した。さらに申請者は、EDSS スコアの増加が認められた場合に障害進行と臨床的再発を区別するための再評価時期として 3 ヶ月後を設定したが、当該基準は、近年海外で承認された Natalizumab の臨床試験でも、EDSS スコアの増加が 3 ヶ月以上持続していることを障害進行の判断基準としており（Polman CH et al, *N Engl J Med*, 354: 899-910, 2006、Rudick RA et al, *N Engl J Med*, 354: 911-923, 2006）、適切な再評価期間であると考えたことを説明した。

機構は、国内外臨床試験で用いられた臨床的再発及び身体的障害の進行についての評価指標及びその定義について、特に大きな問題はないものとする。

2) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第 II 相試験（5.3.5.1-1）において、患者背景別の Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合は下表のとおりであり、評価例数が少ない集団があるものの、ほとんどのサブグループでプラセボ群と比較して本剤群で投与 3 及び 6 ヶ月後の両時点において Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合が高かったことを説明した。

表 国内第 II 相試験（5.3.5.1-1）における患者背景因子別の投与 3 及び 6 ヶ月後に Gd 造影病変が認められなかった患者の割合

		プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群
性別	男性	61.1 % (11/18 例)	60.0 % (9/15 例)	100 % (16/16 例)
	女性	29.4 % (10/34 例)	74.3 % (26/35 例)	79.4 % (27/34 例)
体重	54 kg ^{a)} 未満	27.6 % (8/29 例)	68.4 % (13/19 例)	80.0 % (20/25 例)
	54 kg 以上	56.5 % (13/23 例)	71.0 % (22/31 例)	92.0 % (23/25 例)
ベースラインの Gd 造影病巣数	なし	56.7 % (17/30 例)	80.0 % (24/30 例)	92.3 % (24/26 例)
	1 個以上	18.2 % (4/22 例)	55.0 % (11/20 例)	79.2 % (19/24 例)
直近 2 年間の再発回数	2 回以下	55.2 % (16/29 例)	76.5 % (26/34 例)	85.7 % (30/35 例)
	3 回以上	21.7 % (5/23 例)	56.3 % (9/16 例)	86.7 % (13/15 例)
ベースラインの EDSS スコア	0.0～2.0	42.4 % (14/33 例)	71.0 % (22/31 例)	85.3 % (29/34 例)
	2.5 以上	36.8 % (7/19 例)	68.4 % (13/19 例)	87.5 % (14/16 例)
罹病期間	3.8 年 ^{a)} 以下	44.8 % (13/29 例)	80.0 % (16/20 例)	87.5 % (21/24 例)
	3.8 年超	34.8 % (8/23 例)	63.3 % (19/30 例)	84.6 % (22/26 例)
MS 前治療薬	なし	45.8 % (11/24 例)	68.4 % (13/19 例)	95.8 % (23/24 例)
	あり	35.7 % (10/28 例)	71.0 % (22/31 例)	76.9 % (20/26 例)

a) 中央値

また申請者は、海外第 III 相試験（5.3.5.1-3）における年間再発率及び身体的障害の進行抑制効果について、背景因子別の結果は下表のとおりであり、年間再発率はいずれのサブグループでもプラセボ群

と比較して本剤群で低かったこと、身体的障害の進行抑制効果は「直近2年間の再発回数が1以下」のサブグループにおける0.5 mg群でわずかに1を上回ったものの、その他のサブグループでは一貫して障害進行が抑制されたことを説明した。

表 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3）における患者背景因子別の年間再発率

		プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群
性別	男性	0.536 (120)	0.181 (129)	0.206 (134)
	女性	0.442 (298)	0.225 (296)	0.180 (295)
体重	69 kg ^{a)} 未満	0.489 (206)	0.250 (201)	0.159 (227)
	69 kg 以上	0.449 (212)	0.177 (224)	0.220 (202)
ベースラインの Gd 造影病巣数	なし	0.357 (262)	0.174 (263)	0.154 (257)
	1～2 個	0.516 (89)	0.242 (93)	0.230 (97)
	3 個以上	0.896 (65)	0.320 (68)	0.265 (70)
直近2年間の 再発回数	1 回	0.378 (129)	0.142 (127)	0.151 (142)
	2～3 回	0.474 (242)	0.213 (256)	0.200 (240)
	4～5 回	0.669 (42)	0.410 (38)	0.213 (38)
	6 回以上	0.959 (5)	0.665 (3)	0.336 (9)
ベースラインの EDSS スコア	3 未満	0.427 (255)	0.169 (281)	0.146 (274)
	3 以上	0.537 (163)	0.300 (144)	0.261 (155)
罹病期間	6.7 年 ^{a)} 以下	0.523 (204)	0.177 (218)	0.186 (213)
	6.7 年超	0.417 (214)	0.249 (207)	0.190 (216)
前治療薬	なし	0.448 (249)	0.165 (244)	0.170 (259)
	あり	0.501 (169)	0.278 (181)	0.214 (170)

再発率（評価例数）

a) 中央値

表 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3）における患者背景因子別の3ヶ月持続する障害進行の発現率

		イベント発現率 ^{a)}			プラセボとの比較 ^{b)}	
		プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	0.5 mg 群	1.25 mg 群
性別	男性	23.33 (28/120)	12.40 (16/129)	15.67 (21/134)	0.465 [0.237, 0.912]	0.611 [0.325, 1.146]
	女性	22.15 (66/298)	18.92 (56/296)	15.25 (45/295)	0.820 [0.550, 1.223]	0.633 [0.416, 0.962]
体重	69 kg ^{a)} 未満	24.27 (50/206)	16.42 (33/201)	14.10 (32/227)	0.613 [0.375, 1.001]	0.512 [0.313, 0.837]
	69 kg 以上	20.75 (44/212)	17.41 (39/224)	16.83 (34/202)	0.805 [0.499, 1.299]	0.773 [0.471, 1.269]
ベースラインの Gd 造影病巣数	なし	21.76 (57/262)	17.49 (46/263)	13.23 (34/257)	0.762 [0.495, 1.175]	0.548 [0.344, 0.873]
	1 個以上	24.03 (37/154)	16.15 (26/161)	18.56 (31/167)	0.609 [0.348, 1.065]	0.721 [0.421, 1.234]
直近2年間の 再発回数	1 回以下	17.83 (23/129)	18.11 (23/127)	11.97 (17/142)	1.019 [0.538, 1.929]	0.627 [0.318, 1.235]
	2 回以上	24.57 (71/289)	16.50 (49/297)	17.07 (49/287)	0.607 [0.404, 0.911]	0.632 [0.420, 0.950]
ベースラインの EDSS スコア	3 未満	18.43 (47/255)	18.15 (51/281)	17.15 (47/274)	0.981 [0.633, 1.521]	0.916 [0.587, 1.431]
	3 以上	28.83 (47/163)	14.58 (21/144)	12.26 (19/155)	0.421 [0.237, 0.748]	0.345 [0.192, 0.621]
罹病期間	6.7 年 ^{a)} 以下	21.08 (43/204)	13.76 (30/218)	15.96 (34/213)	0.597 [0.358, 0.996]	0.711 [0.432, 1.170]
	6.7 年超	23.83 (51/214)	20.29 (42/207)	14.81 (32/216)	0.814 [0.512, 1.292]	0.556 [0.341, 0.907]
前治療薬	なし	22.89 (57/249)	15.57 (38/244)	15.06 (39/259)	0.621 [0.394, 0.979]	0.597 [0.380, 0.937]
	あり	21.89 (37/169)	18.78 (34/181)	15.88 (27/170)	0.825 [0.490, 1.390]	0.674 [0.389, 1.167]

a) 発現率 (%)（イベント発現例数/評価例数）

b) オッズ比 [95%信頼区間]、投与群を因子としたロジスティック回帰モデル

c) 中央値

機構は、提示された国内外臨床試験における背景因子別の結果から、本剤の有効性に大きな影響を及ぼす患者背景因子が認められる可能性は低いと考えるが、本剤の有効性に及ぼす要因については、製造販売後調査においても確認する必要があると考える。

(3) 安全性について

1) リンパ球数等の減少及び感染症について

機構は、本剤の作用機序を踏まえると、末梢血におけるリンパ球数等の減少が想定されることから、国内外臨床試験における白血球数、リンパ球数及び好中球数の推移及び異常変動の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験（国内: 5.3.5.1-1、5.3.5.2-2、海外: 5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）における白血球数、リンパ球数及び好中球数の推移は下表のとおりであり、国内臨床試験（5.3.5.1-1、5.3.5.2-2）における

リンパ球数は、投与 15 日後には 0.5 及び 1.25 mg 群でそれぞれ約 70 及び 75 %減少し、その後はベースライン値の 22~28 %で推移したこと、また好中球数は投与 2 週間後には 0.5 及び 1.25 mg 群でそれぞれ約 17 及び 21 %減少し、その後はベースライン値の 64~89 %で推移したこと、白血球数は 0.5 及び 1.25 mg 群でそれぞれ約 32 及び 35 %減少し、その後はベースライン値の 54~69 %で推移したことを説明し、海外臨床試験 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-4) においても同様の推移を示したことを説明した。

表 国内外臨床試験における白血球数、リンパ球数及び好中球数の推移

	国内臨床試験 (5.3.5.1-1、5.3.5.2-2)			海外臨床試験 (5.3.5.1-3)		
	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群
白血球数 ($\times 10^9/L$)						
ベースライン	5.84 ± 1.43 (57)	6.13 ± 1.69 (57)	6.15 ± 1.76 (54)	6.72 ± 1.93 (418)	6.57 ± 1.88 (425)	6.75 ± 2.02 (428)
2 週間後	5.87 ± 2.27 (57)	4.21 ± 1.57 (56)	3.98 ± 1.44 (54)	6.41 ± 1.80 (397)	4.53 ± 1.57 (410)	4.37 ± 1.67 (405)
1 ヶ月後	5.77 ± 1.43 (56)	4.14 ± 1.39 (54)	3.75 ± 1.12 (52)	6.54 ± 1.82 (401)	4.42 ± 1.55 (399)	4.45 ± 1.85 (403)
2 ヶ月後	6.17 ± 1.80 (57)	3.79 ± 1.52 (53)	3.68 ± 1.13 (50)	6.44 ± 1.93 (390)	4.37 ± 1.64 (403)	4.10 ± 1.49 (395)
3 ヶ月後	6.01 ± 1.55 (55)	3.62 ± 1.35 (52)	3.80 ± 1.34 (50)	6.44 ± 1.88 (398)	4.33 ± 1.62 (407)	4.13 ± 1.59 (392)
6 ヶ月後	5.96 ± 1.43 (51)	3.73 ± 1.20 (48)	3.33 ± 0.93 (48)	6.54 ± 2.03 (384)	4.20 ± 1.44 (402)	4.01 ± 1.53 (373)
12 ヶ月後		4.24 ± 2.67 (45)	3.69 ± 1.29 (43)	6.46 ± 1.81 (357)	4.18 ± 1.57 (385)	3.94 ± 1.58 (353)
18 ヶ月後				6.64 ± 2.08 (325)	4.26 ± 1.52 (361)	4.17 ± 1.53 (317)
24 ヶ月後				6.47 ± 1.93 (308)	4.24 ± 1.61 (348)	4.04 ± 1.44 (299)
リンパ球数 ($\times 10^9/L$)						
ベースライン	1.75 ± 0.55 (57)	1.78 ± 0.42 (57)	1.71 ± 0.49 (54)	1.82 ± 0.57 (418)	1.86 ± 0.62 (424)	1.84 ± 0.55 (427)
2 週間後	1.67 ± 0.61 (57)	0.54 ± 0.27 (56)	0.42 ± 0.18 (54)	1.75 ± 0.54 (389)	0.55 ± 0.23 (404)	0.47 ± 0.30 (393)
1 ヶ月後	1.71 ± 0.57 (56)	0.50 ± 0.24 (54)	0.43 ± 0.17 (52)	1.76 ± 0.52 (399)	0.51 ± 0.27 (392)	0.44 ± 0.26 (396)
2 ヶ月後	1.70 ± 0.59 (57)	0.47 ± 0.20 (53)	0.42 ± 0.15 (50)	1.76 ± 0.58 (383)	0.50 ± 0.27 (392)	0.47 ± 0.31 (381)
3 ヶ月後	1.69 ± 0.57 (55)	0.45 ± 0.18 (52)	0.40 ± 0.16 (50)	1.74 ± 0.51 (390)	0.49 ± 0.25 (400)	0.45 ± 0.33 (385)
6 ヶ月後	1.67 ± 0.56 (51)	0.46 ± 0.18 (48)	0.39 ± 0.14 (48)	1.77 ± 0.59 (378)	0.48 ± 0.28 (397)	0.42 ± 0.26 (366)
12 ヶ月後		0.43 ± 0.18 (45)	0.44 ± 0.20 (43)	1.76 ± 0.56 (356)	0.50 ± 0.33 (381)	0.42 ± 0.26 (350)
18 ヶ月後				1.77 ± 0.56 (323)	0.50 ± 0.33 (358)	0.46 ± 0.33 (315)
24 ヶ月後				1.76 ± 0.57 (304)	0.49 ± 0.34 (340)	0.42 ± 0.26 (294)
好中球数 ($\times 10^9/L$)						
ベースライン	3.59 ± 1.10 (57)	3.82 ± 1.47 (57)	3.91 ± 1.45 (54)	4.24 ± 1.60 (418)	4.06 ± 1.51 (425)	4.23 ± 1.65 (427)
2 週間後	3.72 ± 2.04 (57)	3.18 ± 1.33 (56)	3.08 ± 1.33 (54)	4.03 ± 1.50 (389)	3.40 ± 1.43 (404)	3.31 ± 1.48 (393)
1 ヶ月後	3.59 ± 1.00 (56)	3.16 ± 1.23 (54)	2.87 ± 1.01 (52)	4.13 ± 1.51 (399)	3.35 ± 1.42 (392)	3.46 ± 1.73 (396)
2 ヶ月後	3.97 ± 1.48 (57)	2.90 ± 1.33 (53)	2.82 ± 1.04 (50)	4.02 ± 1.57 (389)	3.32 ± 1.50 (399)	3.10 ± 1.30 (387)
3 ヶ月後	3.84 ± 1.30 (55)	2.77 ± 1.21 (52)	2.94 ± 1.26 (50)	4.06 ± 1.53 (393)	3.30 ± 1.47 (404)	3.14 ± 1.42 (388)
6 ヶ月後	3.83 ± 1.16 (51)	2.85 ± 1.08 (48)	2.51 ± 0.82 (48)	4.15 ± 1.65 (380)	3.18 ± 1.28 (398)	3.06 ± 1.38 (367)
12 ヶ月後		3.40 ± 2.50 (45)	2.81 ± 1.13 (43)	4.05 ± 1.46 (356)	3.17 ± 1.38 (382)	3.01 ± 1.39 (350)
18 ヶ月後				4.24 ± 1.80 (323)	3.23 ± 1.31 (358)	3.19 ± 1.36 (315)
24 ヶ月後				4.07 ± 1.57 (307)	3.22 ± 1.42 (342)	3.07 ± 1.29 (297)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

表 海外臨床試験 (5.3.5.1-4) における白血球数、リンパ球数及び好中球数の推移

	白血球数 ($\times 10^9/L$)			リンパ球数 ($\times 10^9/L$)			好中球数 ($\times 10^9/L$)		
	0.5 mg 群	1.25 mg 群	IFN-β1a 群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	IFN-β1a 群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	IFN-β1a 群
ベースライン	6.34 ± 1.71 (426)	6.40 ± 1.86 (415)	6.48 ± 1.76 (428)	1.77 ± 0.53 (424)	1.78 ± 0.53 (413)	1.78 ± 0.53 (424)	3.91 ± 1.36 (425)	3.96 ± 1.49 (413)	4.04 ± 1.47 (426)
2 週間後	4.67 ± 1.53 (403)	4.21 ± 1.43 (395)	6.16 ± 1.75 (408)	0.54 ± 0.25 (398)	0.41 ± 0.22 (385)	1.72 ± 0.61 (407)	3.53 ± 1.37 (398)	3.22 ± 1.29 (386)	3.79 ± 1.45 (407)
1 ヶ月後	4.45 ± 1.45 (405)	4.20 ± 1.59 (396)	6.19 ± 1.78 (405)	0.46 ± 0.20 (398)	0.39 ± 0.22 (393)	1.69 ± 0.56 (404)	3.43 ± 1.29 (398)	3.26 ± 1.46 (393)	3.83 ± 1.50 (404)
2 ヶ月後	4.43 ± 1.51 (392)	4.13 ± 1.57 (389)	6.22 ± 1.70 (404)	0.49 ± 0.26 (387)	0.39 ± 0.24 (384)	1.69 ± 0.57 (400)	3.41 ± 1.34 (387)	3.22 ± 1.45 (384)	3.85 ± 1.44 (400)
3 ヶ月後	4.54 ± 1.71 (404)	3.99 ± 1.45 (388)	6.10 ± 1.74 (398)	0.49 ± 0.32 (402)	0.40 ± 0.25 (385)	1.67 ± 0.54 (396)	3.49 ± 1.52 (402)	3.07 ± 1.30 (385)	3.87 ± 2.03 (396)
6 ヶ月後	4.40 ± 1.48 (382)	3.94 ± 1.46 (364)	6.33 ± 1.89 (384)	0.49 ± 0.30 (378)	0.36 ± 0.20 (354)	1.71 ± 0.57 (382)	3.39 ± 1.31 (378)	3.09 ± 1.36 (354)	4.00 ± 1.65 (383)
12 ヶ月後	4.35 ± 1.71 (368)	4.04 ± 1.48 (349)	6.29 ± 1.99 (366)	0.48 ± 0.31 (362)	0.39 ± 0.26 (340)	1.69 ± 0.57 (360)	3.34 ± 1.50 (362)	3.15 ± 1.36 (341)	3.96 ± 1.69 (360)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

また申請者は、国内外臨床試験 (国内: 5.3.5.1-1、5.3.5.2-2、海外: 5.3.5.1-3、5.3.5.1-4) における白血球数、リンパ球数及び好中球数の異常変動を示した症例の割合は下表のとおりであり、国内外ともに減少が認められた患者の割合は、対照群 (プラセボ群又は IFNβ-1a 群) と比較して本剤群で高く、1.25

mg 群での発現頻度は 0.5 mg 群と比較して高かったこと、好中球数減少は国内臨床試験の本剤群では認められなかったが、海外臨床試験では 1.25 mg 群で多く認められたことを説明した。

表 国内臨床試験 (5.3.5.1-1、5.3.5.2-2) における白血球数、リンパ球数及び好中球数の異常変動発現率

	国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1)			国内長期継続投与試験 (5.3.5.2-2)				
	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	プラセボ-0.5 mg 群	プラセボ-1.25 mg 群	0.5 mg-0.5 mg 群	1.25 mg-1.25 mg 群	
評価例数	57	56	54	27	23	47	46	
白血球数	2×10 ⁹ /L 以下	1.8 (1)	5.4 (3)	16.7 (9)	11.1 (3)	8.7 (2)	6.4 (3)	10.9 (5)
	15×10 ⁹ /L 以上	1.8 (1)	0	0	0	0	2.1 (1)	0
リンパ球数	0.2×10 ⁹ /L 以下	0	8.9 (5)	20.4 (11)	7.4 (2)	30.4 (7)	8.5 (4)	17.4 (8)
	8×10 ⁹ /L 以上	0	0	0	0	0	0	0
好中球数	1×10 ⁹ /L 以下	1.8 (1)	0	0	0	0	0	0
	12×10 ⁹ /L 以上	1.8 (1)	0	0	0	0	2.1 (1)	0

発現率 (%) (発現例数)

表 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-4) における白血球数、リンパ球数及び好中球数の異常変動発現率

	海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3)			海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-4)			
	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	IFNβ-1a 群	
評価例数	414	424	425	429	420	431	
白血球数	2×10 ⁹ /L 以下	0	10.1 (43)	12.9 (55)	4.9 (21)	10.5 (44)	0
	15×10 ⁹ /L 以上	2.9 (12)	0	1.2 (5)	0.7 (3)	0.2 (1)	1.6 (7)
リンパ球数	0.2×10 ⁹ /L 以下	0	18.4 (78)	30.1 (128)	14.9 (64)	34.0 (143)	0.7 (3)
	8×10 ⁹ /L 以上	0	0	0	0	0	0
好中球数	1×10 ⁹ /L 以下	1.2 (5)	2.6 (11)	4.5 (19)	1.4 (6)	2.6 (11)	1.2 (5)
	12×10 ⁹ /L 以上	2.9 (12)	0.7 (3)	1.9 (8)	1.4 (6)	0.7 (3)	1.6 (7)

発現率 (%) (発現例数)

また申請者は、国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1)、国内長期継続投与試験 (5.3.5.2-2) 及び海外第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-4) において、白血球数、リンパ球数及び好中球数減少は、投与開始 90 日後までに多く認められたが、長期投与による発現頻度の上昇は認められなかったことを説明した。

機構は、本剤投与時の感染症の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験 (国内: 5.3.5.1-1、5.3.5.2-2、海外: 5.3.5.1-3、5.3.5.1-4) における感染症に関連する有害事象⁵⁶⁾ の発現状況は下表のとおりであり、国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1) においてはプラセボ群と比較して本剤群で発現率が高かったが、海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-4) においては投与群間でほぼ同程度であったこと、国内外臨床試験のいずれにおいても最も発現率の高い感染症は鼻咽頭炎であったことを説明した。また申請者は、多くの事象は軽度又は中等度であったが、IFNβ-1a を対照とした海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-4) では 1.25 mg 群において播種性帯状疱疹及びヘルペス脳炎により各 1 例の死亡例が認められており (それぞれ本剤投与開始 320 及び 407 日後)、いずれも本剤との因果関係は否定されていないことを説明した。

表 国内臨床試験 (5.3.5.1-1、5.3.5.2-2) における感染症に関連する有害事象

	国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1)			国内長期継続投与試験 (5.3.5.2-2)			
	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	プラセボ-0.5 mg 群	プラセボ-1.25 mg 群	0.5 mg-0.5 mg 群	1.25 mg-1.25 mg 群
評価例数	57	57	54	27	23	47	46
感染症に関連する有害事象	40.4 (23)	49.1 (28)	57.4 (31)	40.7 (11)	60.9 (14)	48.9 (23)	60.9 (28)
鼻咽頭炎	33.3 (19)	42.1 (24)	38.9 (21)	25.9 (7)	30.4 (7)	34.0 (16)	41.3 (19)
咽頭炎	5.3 (3)	5.3 (3)	5.6 (3)	0	4.3 (1)	2.1 (1)	6.5 (3)
足部白癬	3.5 (2)	5.3 (3)	1.9 (1)	3.7 (1)	4.3 (1)	6.4 (3)	0
気管支炎	0	1.8 (1)	5.6 (3)	0	0	0	4.3 (2)
膀胱炎	1.8 (1)	3.5 (2)	1.9 (1)	0	4.3 (1)	2.1 (1)	2.2 (1)
インフルエンザ	0	0	3.7 (2)	0	13.0 (3)	0	4.3 (2)
上気道感染	0	0	0	0	0	4.3 (2)	2.2 (1)

発現率 (%) (発現例数)

⁵⁶⁾ MedDRA SOC で「感染症および寄生虫症」に該当する事象。

表 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）における感染症に関連する有害事象

	海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3）			海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-4）		
	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	IFNβ-1a 群
評価例数	418	425	429	429	420	431
感染症に関連する有害事象	72.0 (301)	71.5 (304)	68.5 (294)	51.7 (222)	52.6 (221)	50.8 (219)
鼻咽頭炎	27.5 (115)	27.1 (115)	26.1 (112)	20.5 (88)	22.1 (93)	20.4 (88)
上気道感染	17.5 (73)	17.2 (73)	14.5 (62)	7.2 (31)	8.6 (36)	6.3 (27)
インフルエンザ	9.8 (41)	12.9 (55)	9.3 (40)	6.8 (29)	6.7 (28)	7.4 (32)
気管支炎	3.6 (15)	8.0 (34)	9.1 (39)	4.7 (20)	4.5 (19)	2.6 (11)
尿路感染	11.2 (47)	8.0 (34)	4.9 (21)	6.1 (26)	5.7 (24)	5.1 (22)
副鼻腔炎	4.5 (19)	6.6 (28)	6.3 (27)	2.3 (10)	4.3 (18)	2.6 (11)
咽頭炎	5.7 (24)	6.4 (27)	5.8 (25)	3.0 (13)	4.5 (19)	3.0 (13)
鼻炎	6.0 (25)	5.9 (25)	4.2 (18)	3.0 (13)	2.4 (10)	2.6 (11)
膀胱炎	4.5 (19)	3.3 (14)	2.6 (11)	2.8 (12)	1.2 (5)	2.1 (9)

発現率 (%) (発現例数)

また申請者は、国内外臨床試験（国内: 5.3.5.1-1、5.3.5.2-2、海外: 5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）における感染症に関連する有害事象⁵⁶⁾の評価時期別の発現率は下表のとおりであり、国内外臨床試験ともに一定の傾向は認められなかったことを説明した。

表 国内外臨床試験（5.3.5.1-1、5.3.5.2-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）における感染症に関連する有害事象の評価時期別の発現率

評価時期	国内臨床試験 (5.3.5.1-1、5.3.5.2-2)		海外臨床試験 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-4)	
	0.5 mg	1.25 mg	0.5 mg	1.25 mg
1～90日	23.8 (20/84)	42.9 (33/77)	28.2 (241/854)	28.9(245/849)
91～180日	28.6 (22/77)	26.8 (19/71)	21.4 (179/836)	22.1 (178/805)
181～270日	22.6 (14/62)	39.3 (22/56)	20.4 (166/812)	21.2 (162/769)
271～360日	29.8 (14/47)	45.5 (20/44)	20.7 (164/793)	22.6 (168/742)
361～450日 ^{a)}	0 (0/15)	8.3 (1/12)	11.6 (84/727)	13.2 (89/675)
451～540日			25.2 (95/377)	19.9 (68/341)
541～630日			22.4 (83/371)	21.6 (71/328)
631～720日			21.6 (77/357)	19.8 (63/318)
721日以降			6.2 (18/289)	6.7 (18/270)

発現率 (%) (発現例数/評価例数)

a) 国内臨床試験については 361 日以上

機構は、本剤投与後のリンパ球数減少と感染症の発現の関連性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験（国内: 5.3.5.1-1、5.3.5.2-2、海外: 5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）における本剤群のリンパ球数の最小値と感染症の関連性について検討した結果は下表のとおりであり、試験期間中のリンパ球数の最小値と感染症の重症度については、国内外臨床試験のいずれにおいても明らかな関連は認められなかったこと、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1）及び国内長期継続投与試験（5.3.5.2-2）においてはリンパ球数の最小値と感染症の持続期間に明確な関連は認められなかったが、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）においては試験期間中のリンパ球数の減少に伴い、未回復又は回復に時間を要したと考えられる感染症の割合が増加する傾向が認められたことを説明した。

表 国内臨床試験（5.3.5.1-1、5.3.5.2-2）における本剤群のリンパ球数の最小値別の感染症に関連する有害事象

	国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1）			国内長期継続投与試験（5.3.5.2-2）					
				プラセボ-本剤			本剤-本剤		
リンパ球数（×10 ⁹ /L）	0.2未満	0.2-0.4	0.4超	0.2未満	0.2-0.4	0.4超	0.2未満	0.2-0.4	0.4超
評価例数	16	64	30	9	31	17	21	67	22
重症度									
無症候性	0	0	3.3 (1)	0	0	0	0	0	0
軽度	12.5 (2)	10.9 (7)	13.3 (4)	0	6.5 (2)	11.8 (2)	9.5 (2)	10.4 (7)	13.6 (3)
中等度	43.8 (7)	43.8 (28)	33.3 (10)	66.7 (6)	71.0 (22)	41.2 (7)	61.9 (13)	58.2 (39)	54.5 (12)
高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0
持続期間									
1～6日	25.0 (4)	6.3 (4)	10.0 (3)	0	12.9 (4)	5.9 (1)	0	7.5 (5)	13.6 (3)
7～13日	0	31.3 (20)	13.3 (4)	22.2 (2)	9.7 (3)	23.5 (4)	23.8 (5)	19.4 (13)	13.6 (3)
14～29日	18.8 (3)	10.9 (7)	10.0 (3)	11.1 (1)	25.8 (8)	0	23.8 (5)	10.4 (7)	9.1 (2)
30日以上	12.5 (2)	6.3 (4)	16.7 (5)	33.3 (3)	29.0 (9)	23.5 (4)	23.8 (5)	31.3 (21)	31.8 (7)

発現率 (%) (発現例数)

表 海外第Ⅲ相試験における本剤群のリンパ球数の最小値別の感染症に関連する有害事象

リンパ球数（×10 ⁹ /L）	海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3）			海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-4）		
	0.2未満	0.2-0.4	0.4超	0.2未満	0.2-0.4	0.4超
評価例数	206	475	168	207	469	165
重症度						
無症候性	0	0.4 (2)	1.2 (2)	0	0	0
軽度	39.3 (81)	34.3 (163)	32.1 (54)	31.4 (65)	33.0 (155)	25.5 (42)
中等度	34.5 (71)	33.1 (157)	23.8 (40)	26.1 (54)	18.3 (86)	16.4 (27)
高度	1.9 (4)	4.6 (22)	0.6 (1)	1.4 (3)	1.5 (7)	1.8 (3)
持続期間						
1～6日	6.3 (13)	5.3 (25)	6.0 (10)	9.2 (19)	10.4 (49)	11.5 (19)
7～13日	16.5 (34)	20.0 (95)	14.3 (24)	16.4 (34)	16.6 (78)	15.2 (25)
14～29日	17.0 (35)	22.9 (109)	19.0 (32)	19.3 (40)	14.3 (67)	9.7 (16)
30日以上	35.9 (74)	24.2 (115)	18.5 (31)	14.0 (29)	11.5 (54)	7.3 (12)

発現率 (%) (発現例数)

また申請者は、国内外臨床試験（国内: 5.3.5.1-1、5.3.5.2-2、海外: 5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）における感染症発現の有無別の試験中のリンパ球数の最小値について検討した結果は下表のとおりであり、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1）では感染症の有無により大きな差異は認められなかったが、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3）では感染症が認められなかった患者と比較して感染症を認めた患者で試験期間中のリンパ球数最小値は低かったことを説明した。

表 国内臨床試験（5.3.5.1-1、5.3.5.2-2）における感染症の有無別のリンパ球数の最小値（×10⁹/L）

	国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1）			国内長期継続投与試験（5.3.5.2-2）			
	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	プラセボ-0.5 mg 群	プラセボ-1.25 mg 群	0.5 mg-0.5 mg 群	1.25 mg-1.25 mg 群
感染症あり	1.47 ± 0.52 (23)	0.35 ± 0.14 (28)	0.29 ± 0.11 (31)	0.38 ± 0.29 (11)	0.30 ± 0.16 (14)	0.34 ± 0.10 (23)	0.30 ± 0.13 (28)
感染症なし	1.30 ± 0.46 (34)	0.40 ± 0.27 (28)	0.31 ± 0.12 (23)	0.34 ± 0.12 (16)	0.29 ± 0.15 (9)	0.30 ± 0.13 (24)	0.33 ± 0.17 (18)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

表 海外第Ⅲ相試験における感染症の有無別のリンパ球数の最小値（×10⁹/L）

	海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3）			海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-4）		
	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	IFNβ-1a 群
感染症あり	1.32 ± 0.41 (301)	0.31 ± 0.14 (303)	0.26 ± 0.13 (294)	0.32 ± 0.15 (221)	0.25 ± 0.12 (221)	1.23 ± 0.49 (219)
感染症なし	1.45 ± 0.43 (113)	0.38 ± 0.22 (121)	0.35 ± 0.28 (131)	0.34 ± 0.14 (205)	0.29 ± 0.15 (194)	1.26 ± 0.46 (210)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

機構は、国内外臨床試験におけるリンパ球数による休薬又は中止基準について説明し、本剤を投与する場合には、同様の規定を設定する必要はないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1-2）では、リンパ球数が 100 cells/mm³ 未満となった場合には状況に応じて減量又は中断を検討することし、減量又は中断後のモニタリングや投与再開基準は特に規定していなかったこと、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）では、試験開始時には、リンパ球数が

100 cells/mm³未満を示し、2週後の再検査で再度100 cells/mm³未満を示した場合には投与を中断することを規定としており、中断後はリンパ球数が600 cells/mm³となるまで月1回の割合でモニタリングを行い、600 cells/mm³を超えるまで回復した場合に限り、医師の判断で投与再開を検討してもよいこととしていたが、治験中に2例の重篤なヘルペス感染症が発現したため、治験実施計画書を改訂することとし、FDAからの指摘も踏まえて投与中断の基準を200 cells/mm³と変更したことを説明した。また申請者は、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1）及び国内継続投与試験（5.3.5.2-2）においても、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）と同様の基準に治験中に基準を変更し、試験を実施したことを説明した。

その上で申請者は、上述のようにリンパ球数の減少と感染症のリスクの関連性を検討した結果、国内外臨床試験（国内: 5.3.5.1-1、5.3.5.2-2、海外: 5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）において感染症とリンパ球数の最小値に明確な関連は認められなかったことから、本剤投与にあたって、投与開始前及び定期的にリンパ球数の測定を実施することやリンパ球数を基にした投与休止基準を設定する必要はないと考えており、医師及び患者に対し感染症に関連する注意喚起を行い、感染症を示唆する症状が認められた場合には直ちに医師に報告するよう指導し、適切な処置を行うことを規定することが適切と考えることを説明した。

機構は、海外で承認されている他のMS治療薬（Natalizumab）では、進行性多巣性白質脳症（PML: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy）が認められていることから、本剤投与時にPMLが発現する可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、PMLは免疫力が低下した状態で、潜伏感染しているJCウイルスが再活性化することにより発症するが、潜伏ウイルスの再活性化に対する監視機能を有するエフェクターメモリーT細胞は本剤投与による影響を受けないと考えられることから（Mehling M et al, *Neurology*, 71: 1261-1267, 2008、Brinkmann V et al, *Br J Pharmacol*, 158: 1173-1182, 2009、Johnson TA et al, *Arch Neurol*, 67: 1449-1455, 2010）、理論上本剤投与時にPMLが生じることはないことを説明し、国内外臨床試験及び海外市販後においても現在までにPMLは認められていないことを説明した。

機構は、MSの急性増悪期にはステロイドパルス療法が併用され、免疫機能が顕著に抑制される場合が想定されることから、本剤投与時にステロイドパルス療法が実施された場合の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験（国内: 5.3.5.1-1、5.3.5.2-2、海外: 5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）においてステロイドパルス療法実施後30日以内に認められた感染症に関連する有害事象の発現率は下表のとおりであり、本剤投与によるステロイドパルス療法実施後の感染症及び寄生虫症の発現リスクの増大は認められなかったことを説明した。

表 国内臨床試験（5.3.5.1-1、5.3.5.2-2）においてステロイドパルス実施後に発現した感染症に関連する有害事象

	国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1）			国内長期継続投与試験（5.3.5.2-2）			
	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	プラセボ-0.5 mg 群	プラセボ-1.25 mg 群	0.5 mg-0.5 mg 群	1.25 mg-1.25 mg 群
評価例数	57	57	54	27	23	47	46
ステロイドパルス実施例	26	10	13	8	4	6	8
ステロイドパルス後の感染症発現率 ^{a)}	11.5 (3)	10.0 (1)	15.4 (2)	12.5 (1)	25.0 (1)	16.7 (1)	25.0 (2)
ステロイドパルスを要した再発	39	11	13	9	5	6	7
ステロイドパルス後の感染症発現件数	3	1	3	1	1	1	2
重篤な感染症	0	0	0	0	0	0	0
高度の感染症	0	0	0	0	0	0	0

a) 発現率 (%)（発現例数）

表 海外臨床試験（5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）においてステロイドパルス実施後に発現した感染症に関連する有害事象

	海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3）			海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-4）		
	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	IFNβ-1a 群
評価例数	418	425	429	429	420	431
ステロイドパルス実施例	219	124	116	69	88	143
ステロイドパルス後の感染症発現率 ^{a)}	14.2 (31)	10.5 (13)	14.7 (17)	14.5 (10)	20.5 (18)	12.6 (18)
ステロイドパルスを要した再発	381	192	161	95	107	213
ステロイドパルス後の感染症発現件数	38	19	29	11	20	22
重篤な感染症	0	0	0	0	1	0
高度の感染症	0	0	0	0	2	0

a) 発現率 (%) (発現例数)

なお申請者は、IFNβ-1a を対照とした海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-4）では、本剤 1.25 mg 投与例において播種性帯状疱疹又はヘルペス脳炎により死亡した症例においても、高用量のステロイド投与が行われていたことを併せて説明した。

以上より申請者は、添付文書において、本剤投与前に水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認し、必要であればワクチン接種を考慮すること、一般的に抗悪性腫瘍剤及び免疫抑制剤等の免疫系に作用する薬剤の投与により感染症のリスクは増加し、本剤との併用により免疫機能に相加的な影響を及ぼす可能性は否定できないことから、これらの薬剤との併用は慎重に行うこと、感染症に罹患している患者を慎重投与の項に設定し、重症感染症を有する患者は本剤投与開始を延期するよう規定し、注意喚起を図ることを説明した。

機構は、本剤の作用機序を踏まえると感染症リスクは否定できないものと考えており、申請者が提案している注意喚起は重要なものとする。その上で機構は、リンパ球数測定についても、国内外臨床試験では血液検査の結果により中断基準を設定した上で安全性を評価していること、国内臨床試験における少数例での検討では明確な傾向は認められていないものの、海外臨床試験ではリンパ球数の減少に伴い回復までに時間を要する感染症の割合が増加する傾向が認められていることから、本剤投与に際し、投与開始前及び投与後に定期的に血液検査を実施することによって、感染症のリスクを軽減する一助となるものとする。なお機構は、リンパ球数の著しい減少が認められた場合には、原則として投与中止又は休薬すべきと考えるが、MS の疾患進行及び重篤性等を考慮すると、治療上の有益性と危険性を勘案した上で本剤の投与継続の可否を判断することは許容可能と考えるものの、その後の血液検査を頻回に行い、注意深く患者の状態を観察する必要があると考える。なお機構は、本剤の感染症リスクを踏まえ、感染症に対する十分な知識及びその対応が可能な医師及び医療機関もしくは連携が可能な場合においてのみ本剤は使用されるべきと考えるが、具体的な方策については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。また機構は、海外臨床試験（5.3.5.1-4）において、本剤投与中にステロイドパルス療法が実施された後に、播種性帯状疱疹及びヘルペス脳炎での死亡例が認められており、国内長期継続投与試験（5.3.5.2-2）において、ステロイドパルス療法が複数回施行された症例において、Epstein-Barr (EB) ウイルス感染によると考えられる脳の悪性リンパ腫及びリンパ増殖性疾患等により死亡例が認められている（当該症例の詳細は、「5）悪性腫瘍の発現について」の項参照）ことを踏まえると、MS 治療では MS の再発時にステロイドパルス療法を行うことは一般的に行われている治療法ではあるが、本剤投与中のステロイドパルス療法の実施に際しては十分な注意が必要であり、感染症等に由来する症状と MS の再発による症状を、より慎重に鑑別する必要があると考える。

2) 心血管系への影響について

機構は、本剤投与開始時には心拍数減少や房室ブロック等、心血管系の有害事象が多く認められて

いることから、国内外臨床試験における初回投与モニタリング中のバイタルサイン、心電図所見について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の薬力学的作用として投与開始時に一過性の心拍数減少及び房室伝導の遅延が起ることから、心血管系リスクの高い患者は除外していたことを説明した上で、国内外臨床試験では本剤の初回投与時にバイタルサイン及び心電図のモニタリングを最低 6 時間実施することとしており、退院基準⁵⁷⁾ を満たさなかった患者には、観察期間を延長すること、30%を超える心拍数減少又は症候性の徐脈が認められた患者に対しては、2 回目の投与時にも同様のモニタリングを実施することとしていたことを説明した。その上で申請者は、国内外臨床試験 (5.3.5.1-1、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4) における初回投与モニタリングにおいて、バイタルサイン及び心電図の異常の発現率は下表のとおりであり、本剤群で脈拍数の減少、伝導及びリズム障害に関連する心電図異常が多く認められたが、そのうち治療を要した症例は少数例であり、臨床的に問題となる徐脈の発現率は低かったことを説明した。

表 国内外臨床試験における初回モニタリングでのバイタルサイン異常の発現率

	国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1)			海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-4)				
	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	IFNβ-1a 群	
評価例数	57	57	54	418	854	849	431	
収縮期 血圧	90 mmHg 以下	19.3 (11)	14.0 (8)	18.5 (10)	7.2 (30)	7.6 (65)	11.2 (95)	4.9 (21)
	20 mmHg 以上ベースラインより低下	10.5 (6)	12.3 (7)	14.8 (8)	11.2 (47)	13.3 (114)	15.2 (129)	8.8 (38)
	180 mmHg 以上	0	0	0	0.2 (1)	0	0.4 (3)	0.2 (1)
	160 mmHg 以上	0	0	0	1.9 (8)	2.5 (21)	2.1 (18)	2.6 (11)
拡張期 血圧	20 mmHg 以上ベースラインより上昇	12.3 (7)	10.5 (6)	5.6 (3)	11.0 (46)	10.4 (89)	10.1 (86)	15.5 (67)
	50 mmHg 以下	14.0 (8)	14.0 (8)	27.8 (15)	3.1 (13)	4.2 (36)	6.6 (56)	3.0 (13)
	15 mmHg 以上ベースラインより低下	17.5 (10)	26.3 (15)	40.7 (22)	16.0 (67)	21.1 (180)	24.9 (211)	12.1 (52)
	105 mmHg 以上	0	1.8 (1)	0	1.4 (6)	0.8 (7)	1.1 (9)	1.4 (6)
脈拍数	100 mmHg 以上	1.8 (1)	3.5 (2)	1.9 (1)	4.3 (18)	3.3 (28)	2.5 (21)	3.5 (15)
	15 mmHg 以上ベースラインより上昇	10.5 (6)	12.3 (7)	5.6 (3)	8.4 (35)	7.5 (64)	6.5 (55)	10.0 (43)
	50 bpm 未満	0	7.0 (4)	16.7 (9)	2.2 (9)	6.1 (52)	11.0 (93)	0.5 (2)
脈拍数	15 bpm 以上ベースラインより低下	7.0 (4)	36.8 (21)	53.7 (29)	11.5 (48)	30.2 (258)	45.0 (382)	8.4 (36)
	120 bpm 超	0	0	0	0	0	0	0.2 (1)
	15 bpm 以上ベースラインより上昇	8.8 (5)	0	3.7 (2)	12.9 (54)	4.2 (36)	2.2 (19)	40.6 (175)

発現率 (%) (発現例数)

表 国内外臨床試験における初回モニタリングでの心電図異常の発現率

	国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1)			海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-4)			
	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	IFNβ-1a 群
評価例数	55	55	54	413	829	838	419
心電図異常が認められた症例	1.8 (1)	3.6 (2)	7.4 (4)	6.3 (26)	9.7 (80)	16.1 (135)	9.1 (38)
第一度房室ブロック	0	1.8 (1)	0	1.5 (6)	4.7 (39)	9.8 (82)	2.9 (12)
左脚前枝ブロック	0	0	0	2.2 (9)	1.9 (16)	1.8 (15)	1.2 (5)
Mobitz I 型房室ブロック	0	0	0	0	0.2 (2)	0.8 (7)	0
Wenckebach 型第二度房室ブロック	0	0	1.9 (1)	0	0	0	0
第二度房室ブロック	0	0	1.9 (1)	0	0	0	0
完全右脚ブロック	0	0	1.9 (1)	0	0	0	0
洞房ブロック	0	1.8 (1)	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	1.9 (1)	0	0	0	0
洞性徐脈	1.8 (1)	0	0	0.5 (2)	0.7 (6)	2.5 (21)	0
PR 延長	0	1.8 (1)	0	0	0	0	0
ST 下降	0	0	0	0.2 (1)	0.4 (3)	0.5 (4)	1.2 (5)
T 波平低下	0	0	0	0.7 (3)	1.3 (11)	0.8 (7)	1.4 (6)
T 波逆転	0	0	0	1.2 (5)	0.5 (4)	0.6 (5)	1.0 (4)

発現率 (%) (発現例数)

また申請者は、初回投与時のモニタリング結果は下表のとおりであり、初回投与後 6 時間以降もモ

⁵⁷⁾ 以下の基準をすべて満たす場合、退院可能とした。

- ・退院時の脈拍数が 51 bpm 以上でベースラインの 80% を超えており、観察期間中に 1 時間ごとに測定した値の中で最低値ではない。
- ・脈拍数低下に伴う症状がなく、徐脈に対する治療を受けていない。
- ・投与 6 時間後の心電図上に、投与前に認められなかった臨床的に問題となる新たな異常所見 (洞性徐脈を除く) が認められない。

ニタリングを要した患者、投与 2 日目のモニタリングを要した患者及び治験薬の投与を中止した患者は、プラセボ群と比較して本剤群で多かったことを説明した。なお申請者は、脈拍数減少は投与継続により 1 ヶ月以内に回復したこと、長期投与により脈拍数の減少傾向の増悪は認められなかったことを説明した。

表 国内外臨床試験における初回モニタリングの結果

	国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1)			海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-4)			
	プラセボ群 (57 例)	0.5 mg 群 (57 例)	1.25 mg 群 (54 例)	プラセボ群 (418 例)	0.5 mg 群 (854 例)	1.25 mg 群 (849 例)	IFNβ-1a 群 (431 例)
初回投与 6 時間後に退院	91.2 (52)	70.2 (40)	61.1 (33)	85.2 (356)	82.0 (700)	76.0 (645)	97.9 (422)
初回投与 6 時間後もモニタリング必要	8.8 (5)	29.8 (17)	38.9 (21)	3.3 (14)	12.3 (105)	18.0 (153)	1.4 (6)
退院後もモニタリング必要	0	1.8 (1)	0	0	1.8 (15)	2.7 (23)	0.5 (2)
投与 2 日目のモニタリング必要	0	3.5 (2)	13.0 (7)	0.7 (3)	2.2 (19)	7.3 (62)	0.9 (4)
治験薬の投与中止	0	3.5 (2)	3.7 (2)	0.2 (1)	0.2 (2)	1.4 (12)	0

発現率 (%) (発現例数)

また申請者は、これらの事象に関するリスク因子を検討するため、国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1) 及び海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-4) において、初回投与時に心臓関連の有害事象⁵⁸⁾ を発現した症例の背景因子 (ベースライン時の血圧、心拍数及び既往歴/合併症) について検討を行ったが、リスク要因となる患者背景は認められなかったことを説明した。

機構は、心拍数減少及び房室伝導異常に関するリスク因子を特定できていないことから、本邦における初回投与時のモニタリングの必要性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、臨床試験で得られたデータは限られており、初回投与時の心血管系有害事象の発現リスク因子は特定されていないことから、本剤の初回投与時には安全性を慎重に確認しながら投与することが望ましいと考えることを説明し、添付文書上において注意喚起を行うとともに、すべての患者に対して少なくとも初回投与 6 時間後まで経過を観察することを規定することを説明した。なお申請者は、本剤の投与 2 日目でも心拍数の減少が認められるが、臨床薬理試験 (5.3.3.3-3) での検討結果より、減少幅は投与初日と比較して小さかったこと、国内外臨床試験 (5.3.5.1-1、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4) で投与 2 日目のモニタリングを要した患者においても、投与 2 日目の本剤投与後の心拍数の減少幅は、投与初日の減少幅よりも小さく、臨床的に問題となるものではなかったこと、投与 2 日目のモニタリングにおいて心電図異常は報告されなかったことから、モニタリングは投与初日のみ実施することで問題ないと考えることを説明した。さらに申請者は、臨床薬理試験 (5.3.4.1-6) の結果、休薬期間が 2 週間以内であれば、本剤の再投与時に心拍数減少作用が認められる可能性は低いと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、初回投与時及び 2 週間を超える休薬後の投与再開時には投与 6 時間後までの経過観察を実施するよう注意喚起することで、本剤投与時に認められる心拍数の減少作用は管理できると考えることを説明した。

機構は、国内外臨床試験における試験期間を通じた心血管系の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験 (国内: 5.3.5.1-1、5.3.5.2-2、海外: 5.3.5.1-3、5.3.5.1-4) における心血管系に関連する有害事象⁵⁹⁾ の発現状況は下表のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が高かったこと、国内外臨床試験のいずれにおいても高度の有害事象が少数例で認められたが、国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1) ではいずれも投与初日に発現した事象であり (0.5 mg 群: 洞房ブロック及び第一度

⁵⁸⁾ MedDRA SOC で「心臓障害」に分類される事象。

⁵⁹⁾ MedDRA における以下の HLT 又は HLGT に属する有害事象と定義した。

HLT: 心拍障害 NEC、心伝導障害、低血圧性障害、高血圧性障害 NEC、上室性不整脈、心室性不整脈および心停止、血圧障害 NEC、循環虚脱およびショック、HLGT: 心血管系検査 (酵素検査を除く)

房室ブロック各1例、1.25 mg 群: 徐脈、徐脈・第二度房室ブロック・低血圧各1例)、洞房ブロック以外は重篤な有害事象として報告されたが、いずれも本剤の投与中止又は処置により2日以内に消失したこと、国内長期継続投与試験(5.3.5.2-2)において認められた高度の有害事象(プラセボ-0.5 mg 群: 洞性徐脈1例、プラセボ-1.25 mg 群: 徐脈1例)についても、いずれの事象も投与初日に発現した事象であり、徐脈は重篤な有害事象として報告されたが、洞性徐脈を発現した患者は投与を中止し、いずれの事象も3週間以内に消失したことを説明した。また申請者は、海外臨床試験においても高度の有害事象が認められたが、いずれの事象も本剤の投与中止又は処置により3週間以内に消失したことを説明した。

表 国内臨床試験(5.3.5.1-1、5.3.5.2-2)における心血管系有害事象

	国内第Ⅱ相試験(5.3.5.1-1)			国内長期継続投与試験(5.3.5.2-2)			
	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	プラセボ-0.5 mg 群	プラセボ-1.25 mg 群	0.5 mg-0.5 mg 群	1.25 mg-1.25 mg 群
評価例数	57	57	54	27	23	47	46
心血管系有害事象	3.5 (2)	10.5 (6)	20.4 (11)	11.1 (3)	39.1 (9)	2.1 (1)	2.2 (1)
徐脈	0	5.3 (3)	14.8 (8)	0	13.0 (3)	0	0
第二度房室ブロック	0	1.8 (1)	5.6 (3)	0	13.0 (3)	0	0
血圧上昇	0	0	1.9 (1)	0	4.3 (1)	0	2.2 (1)
上室性期外収縮	0	0	1.9 (1)	3.7 (1)	4.3 (1)	0	0
高血圧	0	0	0	0	4.3 (1)	2.1 (1)	0

発現率 (%) (発現例数)

表 海外臨床試験(5.3.5.1-3、5.3.5.1-4)における心血管系有害事象

	海外第Ⅲ相試験(5.3.5.1-3)			海外第Ⅲ相試験(5.3.5.1-4)		
	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	IFNβ-1a 群
評価例数	418	425	429	429	420	431
心血管系有害事象	11.7 (49)	14.1 (60)	15.2 (65)	8.6 (37)	13.3 (56)	6.0 (26)
高血圧	3.8 (16)	6.1 (26)	6.3 (27)	3.7 (16)	5.0 (21)	1.9 (8)
徐脈	0.7 (3)	1.4 (6)	1.6 (7)	0.9 (4)	3.1 (13)	0.5 (2)
頻脈	1.0 (4)	0.9 (4)	1.6 (7)	0.2 (1)	0.7 (3)	1.2 (5)
血圧上昇	1.4 (6)	1.9 (8)	0.7 (3)	0.9 (4)	1.4 (6)	0.7 (3)
心拍数減少	0.2 (1)	1.6 (7)	0.5 (2)	0.2 (1)	0.2 (1)	0
低血圧	1.4 (6)	0.7 (3)	1.2 (5)	0.2 (1)	0.2 (1)	0.7 (3)
第一度房室ブロック	0.5 (2)	0.5 (2)	1.2 (5)	0.5 (2)	0.7 (3)	0.7 (3)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、心血管系の有害事象の発現時期及び持続期間について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験(国内: 5.3.5.1-1、5.3.5.2-2、海外: 5.3.5.1-3、5.3.5.1-4)における心血管系に関連する有害事象⁵⁹⁾の評価時期別の発現率は下表のとおりであり、投与90日目までの発現率が高かったが、その多くは本剤投与初日に発現しており、長期間投与により発現率が増加する事象は認められなかったことを説明した。

表 国内外臨床試験における心血管系有害事象の評価時期別の発現率

評価時期	国内臨床試験(5.3.5.1-1、5.3.5.2-2)		海外第Ⅲ相試験(5.3.5.1-3、5.3.5.1-4)	
	0.5 mg	1.25 mg	0.5 mg	1.25 mg
1~90日	9.5 (8/84)	22.1 (17/77)	7.3 (62/854)	7.9 (67/849)
91~180日	1.3 (1/77)	4.2 (3/71)	1.1 (9/836)	1.6 (13/805)
181~270日	1.6 (1/62)	1.8 (1/56)	1.2 (10/812)	1.6 (12/769)
271~360日	0 (0/47)	0 (0/44)	0.8 (6/793)	2.0 (15/742)
361~450日 ^{a)}	0 (0/15)	0 (0/12)	0.6 (4/727)	1.0 (7/675)
451~540日			0.8 (3/377)	3.2 (11/341)
541~630日			1.3 (5/371)	1.8 (6/328)
631~720日			0.6 (2/357)	0.9 (3/318)
721日以降			0.7 (2/289)	0 (0/270)

発現率 (%) (発現例数/評価例数)

a) 国内臨床試験については361日以上

機構は、本剤の初回投与時には徐脈及び房室伝導の異常が高頻度で認められており、多くは治療を

要する事象ではないものの、そのリスク因子は明確になっていないことを踏まえると、初回投与時の安全性を確保するために初回投与 6 時間後までのモニタリングを義務付けるとの申請者の対応は適切なものと考えられる。なお、国内外臨床試験では心血管系リスクを有する患者を除外しており、これらの患者に対する安全性プロファイルについては明確になっていないことから、心血管系リスクを有する患者に対し本剤を投与する場合には、患者の状態を特に慎重に観察しながら投与する必要があると考える。また機構は、長期投与時の心血管系有害事象について、現時点で大きな問題となる事象は認められていないが、本剤投与による心血管系有害事象の発現状況については、製造販売後においても引き続き検討することが必要と考える。

3) 肝機能異常について

機構は、本剤投与中の肝機能異常の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験（国内: 5.3.5.1-1、5.3.5.2-2、海外: 5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）において認められた肝機能障害に関連する有害事象⁶⁰⁾の発現状況は下表のとおりであり、対照群（プラセボ又は IFNβ-1a）と比較して本剤群で多く認められたが高度の有害事象は少なく、本剤の投与中止又は対症療法により回復したことを説明した。なお申請者は、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）と比較して、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1）で肝機能障害に関連する有害事象⁶⁰⁾が多く認められたが、そのほとんどが肝機能検査値異常であり、個々の検査値の変動は国内外で大きな差異は認められなかったこと、臨床的に注目すべき肝機能検査値異常（AST（GOT）：82 U/L 超、ALT（GPT）：90 U/L 超、γ-GTP: 130 U/L 超及び総ビリルビン: 34.2 μmol/L 以上）の発現頻度についても国内外で差異は認められなかったことを説明した上で、肝機能障害に関連する有害事象⁶⁰⁾の発現率に国内外で差異が生じた要因として、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）では、極度の検査値異常か臨床的に注目すべき検査値異常が認められた場合に治験担当医師に連絡され、連絡を受けた医師が異常値に対してコメントすることになっていたが、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1）では、臨床検査値又はその他の検査結果の異常は、それらが臨床的徴候又は症状を惹起した場合、治療を必要とした場合もしくは治験担当医師が臨床的に意味のある異常と判定した場合に有害事象とみなすこととしていたことから、これらの有害事象の評価方法の差異が一因となっている可能性が考えられることを説明した。

表 国内臨床試験（5.3.5.1-1、5.3.5.2-2）における肝機能障害に関連する有害事象

	国内臨床試験（5.3.5.1-1）			国内長期継続投与試験（5.3.5.2-2）			
	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	プラセボ-0.5 mg 群	プラセボ-1.25 mg 群	0.5 mg-0.5 mg 群	1.25 mg-1.25 mg 群
評価例数	57	57	54	27	23	47	46
肝機能障害に関連する有害事象	10.5 (6)	24.6 (14)	40.7 (22)	25.9 (7)	52.2 (12)	8.5 (4)	8.7 (4)
肝機能検査値異常	5.3 (3)	21.1 (12)	33.3 (18)	14.8 (4)	39.1 (9)	6.4 (3)	8.7 (4)
ALT (GPT) 増加	1.8 (1)	0	1.9 (1)	7.4 (2)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1.8 (1)	1.8 (1)	0	3.7 (1)	4.3 (1)	0	0
γ-GTP 増加	0	1.8 (1)	0	3.7 (1)	8.7 (2)	2.1 (1)	0
肝酵素上昇	1.8 (1)	0	0	3.7 (1)	4.3 (1)	0	0

発現率 (%) (発現例数)

⁶⁰⁾ MedDRA SMQ の「肝障害」に該当する事象。

表 海外臨床試験 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-4) における肝機能障害に関連する有害事象

	海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3)			海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-4)		
	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	IFNβ-1a 群
評価例数	418	425	429	429	420	431
肝機能障害に関連する有害事象	6.5 (27)	17.6 (75)	20.7 (89)	14.2 (61)	11.9 (50)	3.9 (17)
肝機能検査異常	0.2 (1)	1.4 (6)	1.6 (7)	0.7 (3)	0.7 (3)	0.5 (2)
ALT (GPT) 増加	3.8 (16)	10.1 (43)	11.7 (50)	6.5 (28)	5.7 (24)	1.9 (8)
γ-GTP 増加	1.0 (4)	5.2 (22)	7.5 (32)	3.3 (14)	4.5 (19)	0.2 (1)
肝酵素上昇	0.2 (1)	3.3 (14)	5.1 (22)	4.4 (19)	1.4 (6)	0.7 (3)
AST (GOT) 増加	1.2 (5)	1.6 (7)	4.0 (17)	2.3 (10)	2.1 (9)	1.2 (5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0.2 (1)	0.5 (2)	1.6 (7)	0.5 (2)	0.2 (1)	0
肝障害	0.2 (1)	0.5 (2)	1.4 (6)	0	0.5 (2)	0

発現率 (%) (発現例数)

さらに申請者は、国内外臨床試験 (5.3.5.1-1、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4) では、肝機能検査値による中断・中止基準を設定しており、ALT (GPT) 又は AST (GOT) が基準値上限の 5 倍以上増加した場合もしくは総ビリルビンが 2.0 mg/dL を超えて増加した場合には投与を中止すること、基準値上限の 3 倍以上の ALT (GPT) 又は AST (GOT) の増加が認められた場合には投与を中止すること、中断後は肝機能検査値の増加が観察されなくなるまで隔週で検査を実施し、正常なベースライン値に回復するまで ALT (GPT) 又は AST (GOT) の検査を毎月実施すること、治験薬の投与再開は ALT (GPT) 又は AST (GOT) が基準値上限の 2 倍未満まで減少した場合にのみ可能としていたこと、投与再開後に ALT (GPT) 又は AST (GOT) が再び基準値上限の 3 倍を超えた場合には投与を中止することと規定していたことを説明した。

また申請者は、肝機能障害に関連する有害事象⁶⁰⁾ の発現時期は下表のとおりであり、投与初期 (1~90 日目) に多く認められ、長期間の投与により、これらの事象の発現率の増加は認められなかったこと、肝機能低下のリスク因子は特定できなかったが、肝機能検査異常が認められた患者ではベースラインの肝機能検査値が高い傾向が認められたことを説明した。

表 国内外臨床試験における肝機能障害に関連する有害事象の時期別の発現率

評価時期	国内臨床試験 (5.3.5.1-1、5.3.5.2-2)		海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-4)	
	0.5 mg	1.25 mg	0.5 mg	1.25 mg
1~90 日	25.0 (21/84)	39.0 (30/77)	6.7 (57/854)	9.4 (80/849)
91~180 日	2.6 (2/77)	8.5 (6/71)	3.2 (27/836)	4.0 (32/805)
181~270 日	4.8 (3/62)	7.1 (4/56)	3.7 (30/812)	2.7 (21/769)
271~360 日	4.3 (2/47)	0 (0/44)	4.2 (33/793)	3.0 (22/742)
361~450 日 ^{a)}	0 (0/15)	0 (0/12)	1.5 (11/727)	1.8 (12/675)
451~540 日			2.1 (8/377)	3.5 (12/341)
541~630 日			1.9 (7/371)	1.2 (4/328)
631~720 日			1.7 (6/357)	2.2 (7/318)
721 日以降			1.7 (5/289)	0.4 (1/270)

発現率 (%) (発現例数/評価例数)

a) 国内臨床試験については 361 日以上

機構は、本剤投与前及び投与中に定期的に肝機能検査を実施する必要はないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤投与による肝機能低下のリスク因子は明確になっていないが、肝機能検査値異常が認められた患者ではベースラインがやや高い傾向が認められていることから、本剤投与前に肝機能障害の合併の有無及びベースライン値を確認することで、肝機能検査値異常の予測や患者に対する安全管理を適切に行うことができると考え、投与開始前に肝機能検査値の確認を推奨することを添付文書に記載する予定であることを説明した。また申請者は、本剤による肝機能検査値異常の多くは投与開始 3~4 ヶ月後までに認められているが、その後も認められることがあることを踏まえ、定期的に肝機

能検査を行うことを規定するとともに、肝機能障害を示唆する症状が認められた際にただちに検査を行うことを規定することを説明した。

機構は、肝機能障害は無症候性に進行すると考えられること、国内外臨床試験においては肝機能検査値による中断・中止基準を設けた上で安全性が評価されていること、本剤の体内からの消失が緩徐であることを考慮すると、肝機能障害を示唆する症状が認められた後に肝機能検査を行うとの規定では不十分であり、患者の安全性を担保するためには、本剤投与前及び本剤投与中に定期的に肝機能検査を実施し、異常が認められた場合には本剤の投与を中断又は中止することが適切であると考え、具体的な注意喚起の方法については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

4) 黄斑浮腫について

機構は、国内外臨床試験における黄斑浮腫の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤開発初期の腎移植患者を対象とした臨床試験において黄斑浮腫が発現したことから、MS患者を対象とした国内外臨床試験（国内: 5.3.5.1-1、5.3.5.2-2、海外: 5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）では広範囲な眼科モニタリング⁶¹⁾を実施したことを説明した上で、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1）では黄斑浮腫は認められなかったが、国内長期継続投与試験（5.3.5.2-2）では、1年間のカットオフ後に1例（0.5 mg-0.5 mg 群）において黄斑浮腫が発現したこと、海外プラセボ対照第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3）では、プラセボ群及び0.5 mg 群では黄斑浮腫は認められなかったが、1.25 mg 群で1.6%（7/429例）に認められたこと、海外IFNβ-1a対照第Ⅲ相試験（5.3.5.1-4）では、IFNβ-1a群0.2%（1/431例）、0.5 mg 群0.5%（2/429例）及び1.25 mg 群1.2%（5/420例）に認められたことを説明した。また申請者は、海外臨床試験（5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4、5.3.5.2-1、5.3.5.2-3、5.3.5.1-3）の長期継続投与試験において、本剤投与例で黄斑浮腫は0.9%（23/2548例）で発現し、そのうち17例（0.5 mg 群3例、1.25 mg 群14例）が黄斑浮腫の確定診断がなされ、確定診断された17例中13例（0.5 mg 群3例、1.25 mg 群10例）が症候性（霧視、眼痛及び視力低下）の黄斑浮腫であったことを説明した。

機構は、黄斑浮腫の発現に対するリスク因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、DSMBの網膜専門医により黄斑浮腫の確定診断がなされた17例のうち、4例はブドウ膜炎の既往を有しており、MS患者を対象とした海外臨床試験における黄斑浮腫の発現率は、ブドウ膜炎の既往がない患者で0.5%（13/2522例）であったのに対し、ブドウ膜炎の既往がある患者では15.4%（4/26例）であったこと、MS患者を対象とした臨床試験においては糖尿病患者を除外していたが、糖尿病患者も組み入れた腎移植患者を対象とした臨床試験では、2.5 mg/日及び5 mg/日の投与例において黄斑浮腫の発現率は対照群と比較して約2倍高かったことを説明した。

機構は、黄斑浮腫の発現時期及び転帰について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、DSMBの網膜専門医により黄斑浮腫の確定診断がなされた17例のうち13例は本剤投与開始3～4ヶ月後までに診断され、6ヶ月以降に診断された4例中3例ではリスク因子（高度の視神経症、高血圧による網膜静脈分枝閉塞症及びブドウ膜炎）を有していたことを説明し、11例は本剤投与中止後6ヶ月以内に回復したことを説明した。

機構は、本剤投与中の眼科検査の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人MS患者を対象とした国内長期継続投与試験（5.3.5.2-2）において黄斑浮腫が認められていること、海外臨床試験（5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4、5.3.5.2-3）において黄斑浮腫の確定診断がなされた17例のうち13例は本剤投与開始3～4ヶ月後までに診断されていることを踏まえ、投与開始3～4ヶ月後に眼底検査を含む眼科学的検査の実施を規定することを説明した。また申請者は、投

⁶¹⁾ 眼科医師による眼科検査（眼科病歴、矯正視力、検眼鏡による散瞳眼底検査）及び光干渉断層計検査（OCT: optical coherence tomography）が定期的実施された。黄斑浮腫については、治験実施医療機関の眼科医師による診断後に、DSMBの網膜専門医により統一した評価を実施し、確定診断を行った。

与開始 4 ヶ月以降の黄斑浮腫の発現は限定的であることから、すべての患者でその後の定期的な眼科学的検査を規定する必要性は低いと考えることを説明した上で、糖尿病患者又はブドウ膜炎の既往のある患者等、黄斑浮腫のリスクを有する患者では投与前及び投与中に定期的な検査を実施することを規定するとともに、リスク因子の有無にかかわらず視覚異常が認められた場合は随時眼科学的検査を行い、黄斑浮腫が認められた場合には投与を中断し適切な処置を行うことで、安全性は担保できると考えることを説明した。なお申請者は、投与早期に黄斑浮腫が発現した場合でも、視覚異常を伴うものであれば眼科学的検査が実施されること、無症候性であれば即時の治療を要さず、投与 3~4 ヶ月後の検査で黄斑浮腫を確認できるため、対応可能と考えられることを説明した。

機構は、本剤投与による黄斑浮腫について、国内外臨床試験においては投与中止により多くの症例で回復が認められていることから、適切な眼科学的検査を行うことにより臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。なお機構は、黄斑浮腫が認められた症例の多くは投与 3~4 ヶ月後までに発現していることから、本剤の投与初期には視覚異常の有無について確認し、投与 3~4 ヶ月後に眼科検査を実施するとともに、その後も視覚異常が認められた場合には適宜眼科学的検査を実施すること、リスク因子を有する患者では投与前及び投与中の定期的な眼科検査を行うことが適切と考える。なお、黄斑浮腫が認められた患者に本剤の投与を継続した場合の転帰については明確になっておらず、失明にいたるリスクは否定できないことから、黄斑浮腫が認められた場合には、本剤の投与を中止することが望ましく、本剤の投与を再開する場合には、治療上の有益性と危険性を慎重に判断する必要があると考える。また、眼科学的検査は眼科医により実施される必要があることから、本剤の投与は眼科医との適切な連携が可能な医師及び医療機関によってのみ行われるべきと考える。なお、黄斑浮腫の発現状況については製造販売後においても引き続き検討することが必要と考える。

5) 悪性腫瘍の発現について

機構は、本剤投与による悪性腫瘍の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1）及び国内長期継続投与試験（5.3.5.2-2）の 12 ヶ月カットオフデータにおいて、悪性腫瘍は報告されていないが、国内長期継続投与試験（5.3.5.2-2）のデータカットオフ以降に 0.5 mg-0.5 mg 群の 2 例で悪性腫瘍が報告されており、1 例は 41 歳男性で、投与 261 日後に MS 再発により本剤の投与を中止され、投与中止 5.5 ヶ月後に悪性腫瘍の転移又は非定型悪性リンパ腫を疑われる所見が認められ、本剤投与中止から約 1 年後に死亡しており、剖検の結果、EB ウイルス関連の脳びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、肺・腎及び甲状腺のリンパ増殖性疾患及び皮膚 T 細胞性リンパ腫と診断されていること、本症例は MS 再発に対し、本剤投与中に 2 回、投与中止後に 5 回のステロイドパルス療法が施行されており、7 回目のステロイドパルス療法施行後約 4 ヶ月、プレドニゾロン漸減投与終了後約 2 ヶ月に、悪性腫瘍の転移又は非定型悪性リンパ腫を疑われる所見が認められたことが報告されていることを説明した。また申請者は、もう 1 例の症例について、39 歳女性で、本剤投与開始 2 年 4 ヶ月後に左乳癌が報告されていることを説明した。

さらに申請者は、海外臨床試験（5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4、5.3.5.2-1、5.3.5.2-3）の本剤投与例で、皮膚癌が 27 例（基底細胞癌 15 例、悪性黒色腫 5 例、扁平上皮癌 3 例、ボーエン病 2 例及び表皮内悪性黒色腫 2 例）、皮膚癌以外の悪性腫瘍が 10 例（乳癌 7 例、甲状腺癌及び転移性卵巣癌及び卵巣上皮癌各 1 例）報告されていること、現在実施中の海外臨床試験⁶²⁾において 2 例の悪性リンパ腫（菌状息肉症及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫）が報告されていることを説明した。

次に申請者は、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-2、5.3.5.1-3）における悪性腫瘍の発現率は下表

⁶²⁾ D2306 試験: PPMS 患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験、プラセボ群及び本剤 1.25 mg 群各 325 例
D2309 試験: RRMS 患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験、プラセボ群、本剤 0.5 及び 1.25 mg 群各 363 例

のとおりであり、プラセボと比較して本剤投与で悪性腫瘍の発現リスクが増加する傾向は認められないと考えることを説明した。

表 海外臨床試験（5.3.5.1-2、5.3.5.1-3）における悪性腫瘍の発現率

	海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1-2）			海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3）		
	プラセボ群	1.25 mg 群	5.0 mg 群	プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群
評価例数	93	94	94	418	425	429
悪性腫瘍全体	0	0	2.1 (2)	2.2 (9)	0.9 (4)	0.9 (4)
基底細胞癌	0	0	1.1 (1)	0.5 (2)	0.9 (4)	0.2 (1)
扁平上皮癌	0	0	1.1 (1)	0	0	0
ボーエン病	0	0	0	0	0	0.2 (1)
乳癌	0	0	0	0.7 (3)	0	0.2 (1)
悪性黒色腫	0	0	0	0.2 (1)	0	0.2 (1)
子宮頸部癌第0期	0	0	0	0.2 (1)	0	0
子宮内膜癌	0	0	0	0.2 (1)	0	0
前立腺癌	0	0	0	0.2 (1)	0	0

発現率 (%) (発現例数)

なお、申請者は、多発性硬化症における疫学データと比較した悪性腫瘍発現の相対リスクについて、種々の報告（Lebrun C et al, *Mult Scler*, 14: 399-405, 2008、Bahmanyar S et al, *Neurology*, 72: 1170-1177, 2009、Sumelahti ML et al, *Neuroepidemiology*, 23: 224-227, 2004、Nielsen NM et al, *Int J Cancer*, 118: 979-984, 2006、Fois AF et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81: 215-221, 2010）があるが、現時点では統一した見解は得られていないことから、MS 患者に対する本剤投与時の悪性腫瘍の発現リスクを疫学データと比較し、評価することは困難と考えることを説明した。

機構は、本剤投与後の MS 患者における悪性腫瘍発現について、本剤投与例で皮膚癌が多い傾向にあるものの、プラセボ対照比較試験ではプラセボと本剤で大きな差異はなく、現時点で結論づけるのは困難と考えられることから、本剤投与後の悪性腫瘍発現については製造販売後においても引き続き検討する必要があると考える。なお、国内臨床試験で発現した EB ウイルス関連の悪性リンパ腫及びリンパ増殖性疾患については、免疫抑制状態に発症することが知られており、MS 再発時等において、本剤とステロイド剤等の免疫抑制剤を併用投与する場合には十分に注意する必要があると、適切に注意喚起する必要があると考える。

(4) 用法・用量について

機構は、用法・用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1-2）において、本剤 1.25 mg 及び 5.0 mg の有効性が示唆され、本剤両用量群で MRI 評価項目及び臨床評価項目の両者とも明らかな差異は認められなかったこと、PK/PD モデルを構築し、無再発例、Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合、6 ヶ月間の投与期間中の Gd 造影病巣の総数と曝露量との関係を検討した結果、いずれの項目に対しても本試験の用量範囲では曝露量との関連は認められなかったことから、本剤 1.25 mg で最大の有効性が認められると考えたこと、5.0 mg 群よりも 1.25 mg 群で安全性プロファイルが良好であったことから、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）では、本剤 1.25 mg 群を設定したことを説明するとともに、さらに低用量でも臨床的に意味のある有効性を維持しつつ、より良好な安全性プロファイルが得られる可能性があると考えたことから、安定期腎移植患者を対象とした臨床試験（5.3.3.2-2）において明確なリンパ球数減少を示し、薬力学的効果が認められていた 0.5 mg 群も設定することとしたことを説明した。その上で申請者は、国内外臨床試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）における有効性の評価指標に関する成績は下表のとおりであり、MRI に基づく炎症性の疾患活動性及び年間再発率に関して、本剤 0.5 及び 1.25 mg 群ともに有効性が示されたこと、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1）では、これらの評価指標において、本剤 1.25 mg 群の有効性は 0.5 mg 群よりも高い可能性が示唆されたが、

海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）では両群間に統計学的に有意な差は認められなかったことを説明した。

表 国内外臨床試験（3.5.1-1、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）における用量別の有効性

		プラセボ群	0.5 mg 群	1.25 mg 群	IFNβ 群
Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合 ^{a)}					
国内 第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1)	患者の割合	40.4% (21/52 例)	70.0% (35/50 例)	86.0% (43/50%)	
	オッズ比 [95%信頼区間] ^{b)}		3.628 [1.504, 8.753]	15.238 [4.717, 49.222]	
	p 値 ^{b)}		0.004	< 0.001	
海外 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3)	患者の割合	65.1% (216/332 例)	89.7% (331/369 例)	89.8% (308/343 例)	
	p 値 ^{c)}		< 0.001	< 0.001	
海外 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-4)	患者の割合		90.1% (337/374 例)	91.2% (321/352 例)	80.8% (286/354 例)
	p 値 ^{d)}		< 0.001	< 0.001	
年間再発率					
国内 第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1)	推定値 [95%信頼区間]	0.986 [0.670, 1.452]	0.501 [0.289, 0.868]	0.414 [0.223, 0.769]	
	年間再発率の比		0.508	0.419	
	p 値 ^{e)}		0.047	0.020	
海外 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3)	推定値 [95%信頼区間]	0.398 [0.339, 0.467]	0.184 [0.152, 0.223]	0.158 [0.129, 0.193]	
	年間再発率の比		0.462	0.397	
	p 値 ^{f)}		< 0.001	< 0.001	
海外 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-4)	推定値 [95%信頼区間]		0.161 [0.122, 0.212]	0.203 [0.157, 0.264]	0.331 [0.262, 0.417]
	年間再発率の比		0.484	0.617	
	p 値 ^{f)}		< 0.001	< 0.001	

a) 国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1）：投与3及び6ヶ月後の両時点

海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3）：投与2年後、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-4）：投与1年後

b) 投与群を因子、スクリーニング時の Gd 造影病巣数を共変量としたロジスティック回帰モデル

c) 投与群を因子、国、直近2年間の再発回数及びベースラインの病巣数又は容積を共変量とした rank ANCOVA

d) 投与群を因子、国、直近2年間の再発回数及びベースラインの病巣数を共変量としたロジスティック回帰モデル

e) 投与群を因子、直近2年間の再発回数及びベースラインの EDSS スコアを共変量とした negative binomial regression model

f) 投与群を因子、国、直近2年間の再発回数及びベースラインの EDSS スコアを共変量とした negative binomial regression model

さらに申請者は、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3）において、3ヶ月間持続する障害進行が発現するまでの期間は、0.5 mg 群及び1.25 mg 群いずれにおいてもプラセボ群よりも統計学的に有意に延長したが（ログランク検定、それぞれ $p=0.012$ 、 $p=0.026$ ）、群間差は認められなかったことを説明した。

その上で申請者は、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）成績をもとに、本剤の定常状態での血液中リン酸化体濃度と末梢血リンパ球数減少作用及び臨床的再発の関係についてモデル解析を行った結果は下図のとおりであり、本剤 0.5 mg の有効性は曝露量-反応曲線において最大効果を示す用量よりもわずかに低いところに位置していたことを説明した。

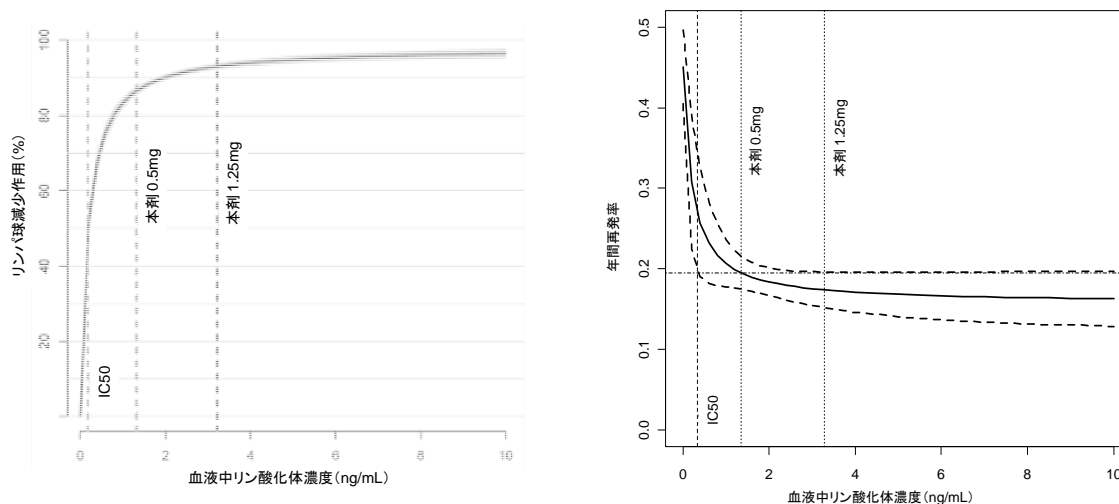


図 血液中リン酸化体濃度とリンパ球数減少作用（左）及び年間再発率（右）の関係

また申請者は、安全性について、国内外臨床試験ともに、本剤 1.25 mg と比較して 0.5 mg の安全性

プロファイルは良好であったことを説明した。

以上より申請者は、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1）において、本剤 1.25 mg が 0.5 mg よりも優れた効果を有する可能性も示唆されたが、本剤 0.5 mg で臨床的に十分な効果が示されていること、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2、5.3.5.1-3）では 0.5 及び 1.25 mg で有効性に差異は認められなかったこと、本剤 0.5 mg の安全性プロファイルは 1.25 mg より良好であったことから、推奨用量は 0.5 mg とすることが適切と考えることを説明した。

機構は、本剤 0.5 mg より低用量での検討を行う必要性について説明するよう申請者に説明を求めた。

申請者は、国内外臨床試験の結果から、特定された本剤の重要なリスクのうち、初回投与時の心拍数減少、感染症、肝機能検査値異常、黄斑浮腫及び気管支収縮等は投与量に関連があると推測されるものの、国内外臨床試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）において 0.5 mg 群でのこれらの有害事象の発現は臨床的に問題となる程度ではないと考えられたこと、年間再発率とリンパ球数の関係についてモデル解析を行った結果から、0.5 mg より低用量ではリンパ球数の減少が抑制され、本剤による年間再発率の低下は限定されたものとなることが予想されること、0.5 mg より低用量では反応曲線の急峻な部分に該当し反応性に大きなバラツキが生じると予測されること、海外臨床試験（5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）における本剤 0.5 mg、1.25 mg 及びプラセボ投与時の末梢血リンパ球数並びに 0.25 mg 投与時のリンパ球数について、母集団薬物動態解析を用いて本剤 0.25 mg を反復投与したときの定常状態のリン酸化体濃度（0.669 ng/mL）から予測した結果は右図のとおりであり、0.5 mg 投与時と比較して 0.25 mg 投与時では本剤投与後のリンパ球数の分布はプラセボ投与時のリンパ球数の分布と重なりと予測されることから、0.25 mg の有効性は 0.5 mg より劣ると考えられることを説明した。

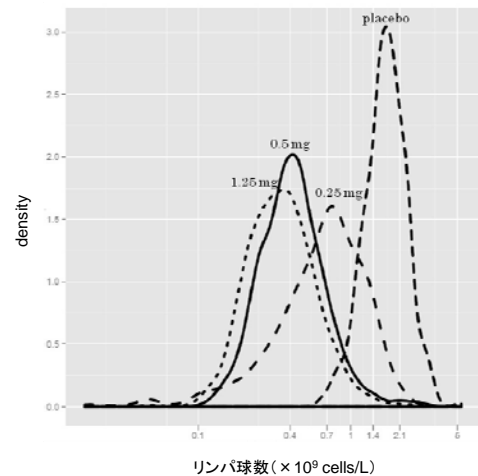


図 本剤及びプラセボ投与時のリンパ球数の分布（プラセボ、0.5 mg 及び 1.25 mg は実測値、0.25 mg は血液中リン酸化体濃度からの予測値）

さらに申請者は、本剤の消失半減期は 6～9 日であり、定常状態に到達するまでに 1～2 ヶ月を要することから、低用量を投与したときに有効性が得られなかった場合、高用量に切り替えても臨床効果が得られるまでに時間がかかるため、本剤の用量として適宜増量を設定することは適していないと考えることを説明した。なお申請者は、米国において本剤が承認される際、規制当局より承認後のコミットメントとして本剤 0.25 mg の有効性について検討するよう指示されており、現在試験計画を立案中であることを説明した。

機構は、臨床薬理試験（5.3.4.1-11）において、低用量からの漸増により急激な心拍数減少が抑えられることが示されていることから（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」）、漸増法を検討する必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、低用量からの漸増により急激な心拍数減少を抑制できる可能性はあると推測されるが、臨床試験において 0.5 mg の用量で投与を開始した場合の心臓障害の有害事象（徐脈及び房室ブロック等）の発現率は低く、忍容性は良好であったこと、初回投与時には適切なモニタリングを実施することにより安全性は担保できると考えることから、漸増法の必要性は低いと考えることを説明した。

機構は、現時点において、適切な安全対策を実施することで本剤 0.5 mg を推奨用量とすることに大きな問題はないと考えるが、より低用量における有効性及び安全性は今後の検討課題であり、日本人でのエビデンスを構築できるよう、今後実施される低用量の本剤を用いた臨床試験への本邦からの参画についても積極的に検討することが適切と考える。

(5) 抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体陽性例又は脊髄長大病変を有する患者に対する本剤の投与について

機構は、MS の診断では視神経脊髄炎 (NMO) との鑑別が困難な場合もあること、IFN 製剤では抗 AQP4 抗体陽性例に投与した場合に症状の悪化を引き起こす可能性が指摘されていることから (「多発性硬化症治療ガイドライン」作成委員会編, *多発性硬化症ガイドライン2010*, 医学書院, 2010)、本剤を抗 AQP4 抗体陽性例に投与したときの有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MS 病巣の分布に基づく分類では、大脳、小脳、脳幹を含む広範な中枢神経系を侵す通常型 (CMS: conventional or classic MS) と主に視神経や脊髄を選択的に侵す視神経脊髄型 (OSMS: opticospinal MS) に分類され、本邦では欧米と比較して OSMS の割合が高いことを踏まえると (高橋利幸ら, *内科*, 95: 1524-1528, 2005)、NMO と MS の鑑別は特に OSMS 患者にとって重要であることを説明し、CMS 患者に比べ OSMS 患者では抗 AQP4 抗体陽性例の割合が高いこと (Lennon VA et al, *Lancet*, 364: 2106-2112, 2004、Nakashima I et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77: 1073-1075, 2006、Matsuoka T et al, *Brain*, 130: 1206-1223, 2007、Tanaka K et al, *Mult Scler*, 13: 850-855, 2007)、抗 AQP4 抗体陽性例の MS 患者は通常の MS 患者 (抗 AQP4 抗体陰性例) とその病態や進行が異なることが報告されているが (Matsuoka T et al, *Brain*, 130: 1206-1223, 2007)、NMO が MS と異なる疾患であるのか、MS の亜型の 1 つであるのか、現在も結論には至っていないこと (「多発性硬化症治療ガイドライン」作成委員会編, *多発性硬化症治療ガイドライン2010*, 医学書院, 2010) を説明した。その上で申請者は、国内長期継続投与試験 (5.3.5.2-2) において、白質脳症を認めた患者 (1 例) が抗 AQP4 抗体陽性例であったことから、その後に抗 AQP4 抗体の測定結果を調査することとし、新たに採血を伴う検査を実施せず、患者から新たに同意を取得した上で診療記録を確認し、抗 AQP4 抗体検査の実施状況及びその結果を収集したこと、抗 AQP4 抗体陽性例はプラセボ群 2 例、0.5 mg 群 1 例及び 1.25 mg 群 1 例と少数例であり、プラセボ群の 2 例はいずれも投与 3 及び 6 ヶ月後の両時点において Gd 造影病巣が認められなかったが、本剤群ではいずれの症例においても Gd 造影病巣が認められ、試験全体の結果と異なっていたが、例数が少ないため、抗 AQP4 抗体陰性例との比較は困難であることを説明した。また申請者は、抗 AQP4 抗体陽性例における安全性について、すべての患者で重篤な有害事象が認められ、その内容は徐脈・胸部不快感 (本剤 0.5 mg 群)、心拍数減少・多発性硬化症再発・肝機能検査異常 (本剤 1.25 mg 群)、白質脳症 (プラセボ-1.25 mg 群)、視神経脊髄炎 (プラセボ-0.5 mg 群) であり、いずれも本剤との因果関係は否定されていないが、抗 AQP4 抗体陽性例が少数例であり、抗 AQP4 抗体陽性例に対する本剤の安全性を結論付けることは困難であると考えたことを説明した。なお申請者は、海外臨床試験においては抗 AQP4 抗体を測定していないことを併せて説明した。

機構は、脊髄長大病変 (LCL : Long spinal cord lesion) を有する MS 患者における本剤の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1-1) においては NMO 患者の誤登録を避けるため、その特徴の一つである脊髄長大病変を有する患者は除外していたこと、海外臨床試験 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-4) においては特にこれらの患者に対する除外基準を設けていなかったが、脊髄長大病変に関する情報を収集しておらず、脊髄長大病変の有無別の有効性及び安全性について評価することはできないことを説明した。

機構は、抗 AQP4 抗体陽性患者については、少数例での検討ではあるものの、本剤投与により症状の改善は認められず、重篤な有害事象も発現していること、脊髄長大病変を有する患者に対する有効性及び安全性は明確になっていないことから、これらの情報を臨床現場に適切に情報提供すべきと考える。なお、その具体的な方策及びこれらの患者に対する本剤投与の是非については専門協議での検討を踏まえて判断したいと考える。

(6) 臨床的位置付けについて

機構は、本剤のMS治療における臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、寛解期のMS治療に対して、本邦で承認されている薬剤はIFN β 製剤のみであり、その他に経口ステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート及びミトキサントロンも使用されることがあること、海外ではIFN β 又はGlatiramer acetateが第一選択とされ、それらが効果不十分な場合は、Natalizumabやミトキサントロンが第二選択として使用されるほか、アザチオプリン、メトトレキサートも使用されること、MSの急性増悪期には国内外ともにステロイドパルス療法が主体であるが、本邦ではステロイドパルス療法で改善しない重症例に対しては、血漿交換療法による治療が有効とされていること（「多発性硬化症治療ガイドライン」作成委員会編、多発性硬化症治療ガイドライン2010, 医学書院, 2010）を説明した。また申請者は、国内でエビデンスレベルが高いとされている薬剤は、再発型MSに対するIFN β 製剤と急性増悪期のステロイドパルス療法のみであり（「多発性硬化症治療ガイドライン」作成委員会編、多発性硬化症治療ガイドライン2010, 医学書院, 2010）、その他の薬剤については有効性のエビデンスが十分に確立しておらず、また高い効果が期待できても安全性に問題がある可能性があることを説明した。その上で申請者は、国内外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-3）の結果から、本剤はMRI指標及び臨床的再発において有効性を示したこと、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-3）において身体的障害の進行抑制作用が示されていること、IFN β -1aを対照とした海外臨床試験（5.3.5.1-4）では12ヶ月時点の有効性評価項目においてIFN β -1aより高い効果を示しており、24ヶ月のカットオフデータ（下表）ではIFN β -1aから本剤へ切り替えた患者と比較して、本剤を2年間投与された患者では再発予防効果が高かったこと、安全性のリスクについては適切な安全対策を講じることにより管理可能と考えることから、本剤はMS治療における第一選択薬となり得ると考えることを説明した。

表 IFN β -1a 対照海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-4）及びその継続試験（5.3.5.2-3）における年間再発率

	IFN β -1a-本剤	0.5 mg-0.5 mg	1.25 mg-1.25 mg
評価例数	431	429	420
年間再発率	0.325 [0.272, 0.389]	0.176 [0.143, 0.218]	0.200 [0.163, 0.245]

推定値 [95%信頼区間]

機構は、本剤は既存のMS治療薬であるIFN β 製剤とは異なる作用機序を有することから、MS治療における選択肢の一つとなる薬剤であり、経口剤であることから患者の負担も軽減できると考えるが、本剤の安全性プロファイルはIFN β 製剤とは大きく異なっており、その使用に際しては十分な注意が必要と考えることから、医師及び患者に対する情報提供及び注意喚起を適切に行い、本剤の適正使用を推進することが重要であると考えます。

(7) 適正使用について

機構は、本剤投与時には感染症、心血管系有害事象、肝機能障害、黄斑浮腫等の眼障害等、他科との連携が必要となる場合も想定されることから、患者の安全性を確保するための本剤の適正使用に関する方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MS患者を日常的に診察する神経内科医の多くは、循環器系の管理を含む内科的知識、ステロイド及び免疫抑制剤といった感染症リスクの高い薬剤の使用経験や副作用の知識を持ち合わせており、黄斑浮腫以外の対応は可能と考えること、これらの有害事象が重症化した場合には神経内科医が相談又は患者を紹介できる専門医がいることが望ましいと考えるが、個々の患者で状況が異なるため一律に規定することは困難であると考えたことを説明した。そのような状況を踏まえ申請者は、医療機関及び医師ごとに患者が循環器系の副作用や感染症等で重篤な容態になった場合の対処方法及び

緊急時に連絡の取れる専門医の有無を確認し、患者に対しては処方医師と有害事象対応医師の連絡先を記載した患者手帳を作成する予定であることを説明した。また申請者は、黄斑浮腫への対応について、眼科の専門知識が必要であるが、MS 患者では視神経炎や複視等の眼症状が認められることがあるため、かかりつけの眼科医が既にあることがあり、そのような場合には、かかりつけの眼科医により診断及び治療を受けることが適切であると考え、かかりつけの眼科医がいない場合には、本剤の処方医師が相談・紹介できる眼科医を確保する必要があると考えることを説明した。その上で申請者は、MS が希少疾病であり、その治療には高い専門性が求められること、有害事象に対する対応も必要となることから、適切な医師要件を設定することが望ましいと考えることを説明し、具体的な要件については、関連学会等の主要な医師の助言を受けながら、今後協議する予定であることを説明した。なお申請者は、処方を希望する医師に対しては、要件を満たすことを事前確認することを併せて説明した。また申請者は、医師及び患者に対し、本剤の安全性プロファイルに関する情報提供を徹底すること、適正使用のための資料を作成するとともに、ホームページ上においても情報提供を行う予定であること、本剤投与中の患者が受診した他の診療科の医師に対しても情報提供が必要と考えることから、本剤使用中の患者に対し携帯用のカード等を提供し、他の診療科を受診した際に提示するよう主治医を通して教育することを検討中であることを説明した。

機構は、本剤の適正使用を推進するためには、医師等の医療従事者及び患者に対して本剤の安全性プロファイルに関する情報提供を徹底することが必須であるとともに、本剤投与により認められる有害事象が重症化した場合の転帰を考慮すると、他の診療科との連携を行うことも重要と考えるが、その具体的な方策については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

(8) その他

D2302 試験 (5.3.5.1-4) の継続試験である D2302E1 試験 (5.3.5.2-3) については、海外で実施中であり、申請時及びその後の審査の過程において、当該試験データの取りまとめは行われておらず、報告書も作成されていない旨の説明がなされていたが、専門協議直前に当該試験成績が公表された (Khatri B et al, *Lancet Neurol*, 10: 520-529, 2011)。

上記を踏まえ機構は、当該試験に関するデータの取りまとめ状況を申請者に確認した結果、当該試験は本邦における申請前の 20 年 月にデータカットオフを行い、20 年 月に総括報告書が取りまとめられていたことが判明した。なお申請者からは、本試験報告書は、海外規制当局にはすでに提出済みであったことが併せて説明された。

本件について申請者は、当該事実は社内 (海外 Novartis 社及びノバルティス ファーマ株式会社) での確認ミス及び情報伝達の不備であり意図的なものではないこと、他に未提出の資料はないことを説明するとともに、今後は社内体制を適切に整備し、このような事態が発生しないようにする旨を説明した。

機構は、医薬品の国際的な開発が進む状況で、海外での状況を正確に把握することが製薬企業に求められている重要な点であり、関連する各部署で協力して適切な情報の共有方法を構築する必要があると考える。また、このような事態を機構が指摘するまで状況を把握できていなかった点については遺憾であり、審査に多大な影響を及ぼし得るものと考え。なお、D2302E1 試験 (5.3.5.2-3) の成績については、本剤の投与継続により有効性は維持され、安全性についても新たに問題となる事象は認められてないことを確認している。

以上のような経緯はあるものの、機構は、本邦における MS 治療薬が限られており、本剤は重要な選択肢の一つとなりうることを考えることから、本剤を早く臨床現場へ届けることが重要であると判断し、新たに提出された D2302E1 試験成績を含めた資料に基づき審査を継続し、評価することについては支

障ないものと判断した。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（退院基準の不遵守）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、全体としては治験が GCP に従って行われたと判断されたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。本剤は経口投与が可能な多発性硬化症治療薬であることから、既存の IFN β 製剤と比較して患者の負担を軽減することが期待され、新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。また機構は、本剤の投与に際しては、投与開始時に徐脈が認められること、重篤な感染症及び黄斑浮腫等が認められることから、適切なモニタリング及び他の診療科との連携を図ることが必要不可欠であると考え、その詳細については専門協議での検討を踏まえて判断したいと考える。なお、本剤投与時に認められる血球減少をはじめ、感染症、心血管系有害事象、肝機能障害及び黄斑浮腫等の発現状況等については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 8 月 9 日

I. 申請品目

[販 売 名]	① イムセラカプセル 0.5 mg、② ジレニアカプセル 0.5 mg
[一 般 名]	フィンゴリモド塩酸塩
[申 請 者 名]	① 田辺三菱製薬株式会社、② ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 12 月 20 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 本剤の適正使用について

機構は、本剤の安全性プロファイルは既存の IFN β 製剤と大きく異なるが、経口剤であることから安易な処方拡大の懸念があり、医師等の医療従事者及び患者に対して本剤の安全性プロファイルに関する情報提供を徹底することが必須であると考え、本剤投与により黄斑浮腫が発現した場合又は他の有害事象が重症化した場合には、他の診療科との連携を行い対応することが重要と考えることから、本剤の適正使用を推進するための具体的な方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤使用の希望があった場合には、本剤を納入する前に医薬品情報担当者が当該医療機関を訪問し、処方を希望する医師に対して、添付文書及び適正使用ガイドを用いて本剤のリスクベネフィットを説明するとともに、当該内容を十分に理解したことを質問形式ツールを用いて確認すること、その上で、下記の施設要件を満たすことを確認し、本剤を処方する医師の代表（診療科長等）から、文書にて本剤の適正使用に関する情報を理解した旨の署名を得ることとする予定であることを説明した。

- 1) 本剤の適正使用情報を伝達できている施設であること。
- 2) MS の診断が可能で十分な MS 治療経験を有する医師であり、原則として日本神経学会、日本神経免疫学会又は日本神経治療学会のいずれかに属する医師が在籍している施設であること。
- 3) 本剤の重篤な副作用（感染症及び徐脈性不整脈等）へ対応できる診療体制が取られていること。
- 4) 眼科医との連携を取ることが可能な施設であること。
- 5) 全例調査への理解と協力が得られる施設であること。

また申請者は、本剤の納入にあたっては、卸業者の協力のもと流通管理を行い、以下の確認ができた医療機関に納入することを予定していること、本剤は経口剤であることから院外処方が行われることも想定され、登録されていない医療機関から処方され院外薬局により調剤される可能性は否定できないが、院外薬局に対して処方箋発行施設の情報提供を依頼する予定であること、登録されていない

医療機関から処方なされた場合には、速やかに当該医療機関に連絡し、本剤の適正使用に係る施設要件及び医師要件を確認した上で、適正使用の協力を依頼することを説明した。

- 1) 当該医療機関において、本剤を処方する医師の代表（診療科長等）から、本剤の適正使用に関する情報を理解した旨の署名を取得していること。
- 2) 本剤を処方する医療機関と連携する眼科の代表医師から、連携を取れる旨の文書に署名を取得していること。
- 3) 医療機関において全例調査の契約が締結されていること。

機構は、本剤が投与される患者に対しても、投与開始時には徐脈性不整脈が起こる可能性があること、本剤投与中に感染症、心血管系有害事象、肝機能障害、黄斑浮腫及び悪性腫瘍が発現するリスクについて周知し、これらの症状が重症化する前に医師に相談するよう徹底することが重要と考えることから、患者に対する教育をどのように実施するのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の安全性情報及び投与中の留意点や体調に異変が現れた場合の対応を記載した患者用資材及び服薬や体調変化の有無を記録する患者手帳及び本剤を服用中であることを示す患者カード等を配布することを説明し、他の医療機関を受診する場合や、薬局で他の薬剤の処方を受ける場合には、患者カードを提示することにより情報提供できるようにする予定であることを説明した。なお申請者は上記の適正使用に係る情報及び製造販売後調査における本剤の安全性情報については、ホームページ上で随時公開し、医療従事者及び患者に対する情報提供を行う旨を説明した。

機構は、本剤は投与開始時には6時間以上のモニタリングが必要であることから、本邦の医療環境を考慮した上で、確実に6時間以上のモニタリングが行われるよう、具体的な方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、入院設備がある医療機関では、外来での投与及び入院管理下での投与のいずれも可能と考えられるが、外来で投与を行う場合には、帰宅可能な時間に観察を終了できるよう計画的に投与を開始した後、外来処置室又は待合室において医療従事者による観察を行い、投与6時間以降にも観察が必要な場合には入院管理に切り替えられるよう、対応を確認しておくこと、入院設備がない医療機関では外来にて投与を行うが、投与6時間以降の観察が必要となる場合に備えて、あらかじめ入院設備のある医療機関を確保しておくことが必要となることを説明し、いずれのパターンで本剤を投与するかについて、医療機関ごとに確認する予定であることを説明した。

また申請者は、本剤を医療機関に納入する際には6時間以上のモニタリングが必須であることを説明し、その内容を確認したことを文書への署名により担保すること、初回投与時の本剤の処方は可能な限り院内処方とし、院外処方される場合には、保険薬局において患者に対して初回投与でないことを確認すること、初回投与であった場合には必ず処方医のもとで初回投与時の6時間以上の観察を受ける必要があることを説明し、自己判断で服用を開始しない旨を指導するよう要請する予定であることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤投与により重篤な感染症等が発現し、致命的な経過をたどる可能性があることから、本剤を処方する医師及び本剤を投与される患者のいずれもが本剤の安全性プロファイルを十分に理解し、定められた安全管理の方策が適切に実施されることが本剤の適正使用には不可欠であると考えことから、添付文書上の警告欄において以下の記載を行うことが適切と判断した。

[警告]

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤の安全性及び有効性についての十分な知識と多発性硬化症の治療経験をもつ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例につ

いてのみ実施すること。また、黄斑浮腫等の重篤な眼疾患が発現することがあるので、十分に対応できる眼科医と連携がとれる場合にのみ使用すること。

2. 重篤な感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。また、本剤との関連性は明らかではないが、Epstein-Barr ウイルスに関連した悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患の発現も報告されている。本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

(2) 本剤の効能・効果について

国内外臨床試験では、進行性の MS に対する本剤の有効性及び安全性は明確になっていないことから、添付文書においてその旨を注意喚起すべきとの機構の考え方は、専門協議において支持されたことから、機構は、本剤の効能・効果を「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」とし、効能・効果に関連する使用上の注意の項で、進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないことを記載することを申請者に指示し、申請者は了解した。

また、抗 AQP4 抗体陽性例又は脊髄長大病変を有する患者に対する有効性及び安全性は明確になっていないことについて、臨床現場に情報提供すべきであるとの機構の考え方は、専門協議において支持された。また専門委員より、現段階でこれらの患者に対して投与を制限する必要性まではないものの、臨床試験において抗 AQP4 抗体陽性例で重篤な有害事象が認められていること、国内外臨床試験において脊髄長大病変を有する患者における情報は得られていないことについて情報提供すべきとの意見があったことから、機構は、医療従事者向け資材において当該事実を適切に情報提供するとともに、製造販売後調査において、これらの患者における有効性及び安全性について検討するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

(3) 肝機能異常に係る注意喚起について

本剤投与時に認められる肝機能異常について、患者の安全性を担保するためには、本剤投与前及び本剤投与中に定期的に肝機能検査を実施し、異常が認められた場合には本剤の投与を中断又は中止することが適切であるとの機構の考え方は専門協議において支持されたことから、機構は、「重要な基本的注意」の項において、定期的な肝機能検査を行うとともに、肝機能障害を疑う臨床症状があらわれた場合にも肝機能検査を実施すること、異常が認められた場合には本剤の投与を中断し、適切な処置を行う旨を注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

(4) 製造販売後調査について

機構は、国内臨床試験において、本剤の長期投与時の有効性及び安全性は十分に検討されておらず、引き続き慎重に検討することが必要と考えることから、本剤の製造販売後に全症例を対象として、患者背景（性別、年齢、体重、罹病期間、MS の病型（再発寛解型、二次進行型等）、MS に対する前治療薬の種類・用量（血漿交換療法（頻度）等も含む）、投与前の再発回数、ベースラインの MRI 所見、ベースラインの EDSS スコア、抗 AQP4 抗体の有無、脊髄長大病変の有無等）と本剤の有効性及び安全性の関係、併用薬別の有効性及び安全性、リンパ球数減少及び感染症の発現状況、心血管系有害事象の発現状況、肝機能障害に関連する有害事象の発現状況、黄斑浮腫の発現状況、悪性腫瘍に関連する有害事象の発現状況、肺機能に関連する有害事象の発現状況等を検討するための製造販売後調査を実施するとともに、他の MS 治療薬（Natalizumab）では進行性多巣性白質脳症（PML）が認められており、本剤の作用機序からは PML が発現する可能性が否定できないことから、PML の発現状況についても当該調査において検討するよう申請者に求めた。

申請者は、上記事項を検討するため、本剤が投与される全例を対象として1症例あたり最大2年間観察できる調査を実施すること、本調査において本剤の適正使用に関する遵守状況についても検討することを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の承認にあたっては、以下の事項を承認条件として付すことが適切と判断した。

[承認条件]

製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(5) 現在継続中の長期継続投与試験の最新の状況について

機構は、現在継続中の国内長期継続投与試験（5.3.5.2-2）の最新の状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、20██年██月██日以降 20██年██月██日（データカットオフ）までに収集された有害事象として、死亡例は認められず、その他の有害事象は大腿骨骨折 1 例が認められたが、本剤との因果関係は否定されていることを説明した。また申請者は、現在実施中の海外臨床試験においても新たに本剤の安全性プロファイルに懸念される事象は認められていないことを説明した。

機構は、本剤を長期投与した際の安全性についてこれまでに得られている情報に加え、現時点で新たに懸念される問題はないと考えるが、長期投与時の安全性については製造販売後調査においてさらに確認が必要と考える。

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
31	23~25	代謝活性化系存在条件下においては陰性の結果が得られていること、 <u>臨床曝露量と比較して100倍以上の安全域が得られていること</u> 、他の遺伝毒性試験では遺伝毒性を示唆する結果は認められなかったこと	代謝活性化系存在条件下においては陰性の結果が得られていること、他の遺伝毒性試験では遺伝毒性を示唆する結果は認められなかったこと
72	33~34	進行性のMSに対する有効性及び安全性に対する有効性及び安全性は明確になっていないこと	進行性のMSに対する有効性及び安全性は明確になっていないこと
86	37	海外臨床試験（5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4、5.3.5.2-3）	海外臨床試験（5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4、5.3.5.2-1、5.3.5.2-3、5.3.5.1-3 の長期継続投与試験）
87	34	海外臨床試験（5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4、5.3.5.2-3）	海外臨床試験（5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4、5.3.5.2-1、5.3.5.2-3、5.3.5.1-3 の長期継続投与試験）
89	4	国内外臨床試験（3.5.1-1、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）	国内外臨床試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）
90	4	海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2、5.3.5.1-3）	海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
[用法・用量]	通常、成人にはフィンゴリモドとして1日1回0.5 mgを経口投与する。
[承認条件]	製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。