

製品情報概要

多発性硬化症治療剤

薬価基準収載

コパキソン[®]皮下注 20mg シリンジ

COPAXONE[®] S.C. Injection 20mg Syringes

グラチラマー酢酸塩注射液

処方箋医薬品[※] 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

医薬品における一般的な注意事項です。このような患者では過敏症が再発する可能性が高く、本剤による過敏症が発現した患者には、本剤の投与を避けてください。なお、本剤には添加物としてD-マンニトールが含有されているため、D-マンニトールによる過敏症の既往がある患者への使用も避けてください。

開発の経緯

グラチラマー酢酸塩（コパキソン皮下注20mgシリンジ；以下、本剤）はイスラエルのTeva Pharmaceutical Industries社（以下、Teva社）により開発された多発性硬化症の治療薬です。有効成分であるグラチラマー酢酸塩は4種類のアミノ酸（L-グルタミン酸、L-アラニン、L-チロシン及びL-リシン）から構成されるポリペプチドの混合物であり、免疫応答プロセスを調節することによって多発性硬化症の再発を予防します。

1960年代初期、イスラエルのワイズマン研究所では、合成ポリペプチドが実験的自己免疫性脳脊髄炎（Experimental Autoimmune [Allergic] Encephalomyelitis；以下、EAE）に及ぼす影響を検討していました。当初、研究者はミエリン塩基性蛋白質を構成しているアミノ酸を含む合成ポリペプチドがEAEを引き起こすと考えていましたが、これらのアミノ酸を含む様々な長さのポリペプチドは逆に、すべてEAEに対して保護作用を示し、その中でもグラチラマー酢酸塩が最も強い保護作用を示しました。

その後、1986年にTeva社がグラチラマー酢酸塩の全世界における商業的開発権をワイズマン研究所から取得し、多発性硬化症治療薬として海外での開発を進め、1996年に米国及びイスラエルでの承認を取得しました。その後も、カナダ、オーストラリア、イギリス等で承認され、2024年2月現在、56の国又は地域で承認されています。

本邦では、Teva社の日本法人であるテバファーマスーティカル株式会社が2008年より開発を開始しました。本剤は2009年3月に希少疾病用医薬品に指定され、2010年5月には厚生労働省より“医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬”として開発要請を受けました。

2013年にはTeva社と武田薬品工業株式会社で、本剤の国内での製品化に関するライセンス契約を締結し、2015年9月に「多発性硬化症の再発予防」の効能又は効果にて、製造販売承認を取得しました。その後、2024年4月に弊社が武田薬品工業株式会社より製造販売承認を承継しました。

特性

1. 再発寛解型多発性硬化症患者において、多発性硬化症の再発を抑制しました。

- ① 海外第Ⅲ相検証試験(9003試験)において、コパキソン群ではプラセボ群と比較して二重盲検期における再発が33%有意に減少しました($p=0.0117$ 、共分散分析、名目上の p 値)。(p.10)
- ② 海外第Ⅲ相検証試験(01-9001/9001E試験)において、投与期間中(最長35ヵ月間)の再発回数の差の点推定値は -0.63 回(95%信頼区間: $-1.03, -0.24$)であり、コパキソン群のプラセボ群に対する優越性が検証されました($p=0.0019$ 、共分散分析)。(p.11)

2. 再発寛解型多発性硬化症患者において、疾患活動性の指標であるMRI T₁ガドリニウム(Gd)増強病巣数を減少しました。

- ① 国内第Ⅱ相試験(MS-GA-402試験)において、コパキソンを皮下投与したとき、T₁Gd増強病巣の総数の投与前後での変化率は65.66%(95%信頼区間:33.19, 82.35)であり、変化率の95%信頼区間の下限値(33.19%)が事前に設定した有効性評価基準値*(25%)を上回りました(全例解析、評価時期以外にスクリーニング時の年齢及び罹病期間を共変量としてモデルに含めた負の二項回帰モデル)。(p.9)

*有効性評価基準値:95%信頼区間の下限値が25%を上回れば有意

- ② 海外第Ⅲ相検証試験(9003試験)において、T₁Gd増強病巣の総数の差の点推定値は -10.84 個(95%信頼区間: $-17.97, -3.71$)と有意な減少が認められ、コパキソン群のプラセボ群に対する優越性が検証されました($p=0.0032$ 、共分散分析)。(p.10)

3. 再発寛解型多発性硬化症患者における長期投与試験において、再発回数を抑制しました(検証的な解析結果)。(特性1-②と同データ、p.11)

4. 重大な副作用として、注射直後反応、注射部位壊死、過敏性反応、肝機能障害があらわれることがあります。主な副作用として注射部位反応が報告されています。

使用にあたっては、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

「禁忌を含む注意事項等情報」等はD.I.頁をご参照ください。

コパキソン皮下注20mgシリンジを ご使用いただくに際して

- 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 4. 効能又は効果
多発性硬化症の再発予防
- 5. 効能又は効果に関連する注意
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。
- 9. 特定の背景を有する患者に関する注意
 - 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 心機能障害のある患者
- 10. 相互作用
 - 10.2 併用注意 (併用に注意すること)
副腎皮質ホルモン: 本剤投与による注射部位反応の発現が増加したとの報告がある。
(機序は不明である。)
- 本剤を視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD: Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders) 患者に投与されないよう、お願いいたします。

2026年3月改訂 (第6版) 電子添文に基づき作成

NMOSDは、MSと臨床像は類似している点もありますが、異なる病態であり、本剤の有効性、安全性の検討は行われていないため、本剤をNMOSDに対して投与されないようお願いいたします。

【参考】NMOSD国際診断基準 (2015)

AQP4抗体陽性NMOSD

1. 少なくとも1つの主要臨床症候がある。
2. 実施可能な最良の検査を用いたAQP4抗体の検査結果が陽性 (CBA法が強く推奨される)。
3. 他疾患の除外。

AQP4抗体陰性NMOSDあるいはAQP4抗体測定結果不明のNMOSD

1. 1回以上の臨床的増悪で少なくとも2つの主要臨床症候があり、以下の条件をすべて満たす。
 - a. 少なくとも1つの主要臨床症候は、視神経炎、3椎体以上の長大な横断性急性脊髄炎、あるいは最後野症候群である。
 - b. DIS (2つ以上の異なる主要臨床症候)
 - c. 該当する病巣のMRI所見が下記の条件も満たす
2. AQP4抗体陰性 (実施可能な最良の検査を用いる) あるいはAQP4抗体検査が未実施
3. 他疾患の除外

主要臨床症候

1. 視神経炎
2. 急性脊髄炎
3. 他の原因では説明できない吃逆あるいは嘔気、嘔吐を起こす最後野症候群の発作
4. 急性脳幹症候群
5. NMOSDに典型的な間脳のMRI病変を伴う症候性ナルコレプシーあるいは急性間脳症候群
6. NMOSDに典型的な脳のMRI病変を伴う症候性大脳症候群

AQP4抗体陰性NMOSDおよびAQP4抗体検査結果不明のNMOSDのMRI追加必要条件

1. 急性視神経炎では、脳MRIが (a) 正常であるか非特異的白質病変のみ、または (b) 視神経MRIのT₂強調画像での高信号病変あるいはT₁強調ガドリニウム造影病変が、視神経長の1/2以上であるか、または視交叉に存在することが必要である。
2. 急性脊髄炎は、これに関連する3椎体以上連続の髄内MRI病変 (長大な横断性脊髄炎の病変)、または急性脊髄炎に合致する既往歴を有する患者において3椎体以上連続する局所性の脊髄萎縮がみられることが必要である。
3. 最後野症候群は、これに関連する延髄背側/最後野の病変がみられることが必要である。
4. 急性脳幹症候群は、これに関連する脳幹の上衣周囲に病変がみられることが必要である。

Wingerchuk DM et al.: International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders, Neurology 2015; 85 (2): 177-189.
<https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000001729>.

● 機能障害の進行抑制に対する本剤の明確な有効性は確立していません。

試験：国際共同多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照及び非盲検継続投与試験（9003試験）

対象：再発寛解型多発性硬化症患者239例（プラセボ群120例、コパキソン群119例）

方法：プラセボあるいはコパキソン20mgを1日1回自己注射により、二重盲検期9か月間、その後続けて非盲検期9か月間皮下投与し、T₁Gd増強病巣の総数、再発回数、EDSSスコア等を評価した（主要評価項目：二重盲検期におけるT₁Gd増強病巣の総数）。

安全性：（二重盲検期）有害事象の発現頻度は、コパキソン群及びプラセボ群でそれぞれ91.6%（109/119例）及び77.5%（93/120例）であった。重篤な有害事象はそれぞれ8.4%（10/119例）及び5.0%（6/120例）に、投与中止に至った有害事象はそれぞれ2.5%（3/119例）及び1.7%（2/120例）に認められた。

〈非盲検期を含めた全投与期間〉非盲検期を含め本剤を投与したすべての期間に発現した有害事象の発現頻度は、コパキソン群及びプラセボ（コパキソン移行）群でそれぞれ95.0%（113/119例）及び80.5%（91/113例）であった。また、非盲検期において、重篤な有害事象はそれぞれ1例及び2例に認められた。

*：二重盲検期にプラセボ群に割り付けられ、非盲検期にコパキソン投与へ移行した被験者数

EDSS (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke)：臨床的な治療効果の判定基準のひとつとして障害度の評価に用いられることが多いスケールであり、主に歩行等の運動機能を評価する。

■ 評価時点ごとのベースラインからのEDSSスコアの変化量（海外データ）

	コパキソン群 平均値（標準偏差）	プラセボ（コパキソン移行）群 平均値（標準偏差）
例数	119	120
投与3ヵ月後	-0.03 (0.53)	-0.02 (0.68)
投与6ヵ月後	0 (0.67)	0.03 (0.78)
投与9ヵ月後	0.02 (0.80)	0.05 (0.84)
投与12ヵ月後	-0.07 (0.92)	0.03 (0.84)
投与15ヵ月後	-0.03 (0.92)	0.03 (0.91)
投与18ヵ月後	-0.03 (0.94)	0.03 (0.90)

Comi G et al.: Ann Neurol, 2001; 49 (3): 290-297. (承認審査時評価資料)
 グラチラマー酢酸塩の臨床試験成績（海外第Ⅲ相試験）（社内資料、承認審査時評価資料）
 本試験は、Teva社の資金提供を受け実施された。

● 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ません。

一次進行型多発性硬化症患者対象の9008試験¹⁾及び二次進行型多発性硬化症患者対象のBR-2試験²⁾において、機能障害の進行抑制に関連する評価項目は、いずれもコパキソン群とプラセボ群の比較で統計学的な有意差は認められませんでした。また再発予防効果については体系的な評価が行われていません。詳細はp.21をご参照ください。

1) Wolinsky JS et al.: Ann Neurol, 2007; 61 (1): 14-24. (承認審査時評価資料)
 本論文の著者のうち7名はTeva社の社員である。

2) Bornstein MB et al.: Neurology, 1991; 41 (4): 533-539. (承認審査時評価資料)

● 疾患活動性の高い症例及び急性再発期に対する本剤の有効性及び安全性は確立していません。

- ① 国内第Ⅱ相試験において、スクリーニング時（-8、-4週）及びベースライン時（0週）のT₁Gd増強病巣の総数が27個であった症例では、投与12週後にT₁Gd増強病巣数が48個になったため、投与を中止しています。
- ② 海外第Ⅲ相試験（9003試験）において、ベースライン時のT₁Gd増強病巣数が10個以下と10個超の群におけるT₁Gd増強病巣数の推移について検討しています。詳細はp.22をご参照ください。
- ③ 本剤投与中に症状の悪化が認められた場合は、投与継続の可否について慎重に検討してください。

● 多発性硬化症の再発時には、神経症状に対する適切な治療が必要となります。

コパキソン皮下注20mgシリンジの 自己投与導入にあたって

本剤は、医師により適用が妥当と判断された患者さん（又は介護者）による投与が可能です。その場合、患者さん（又は介護者）に適切な投与方法について指導を行ってください。（「8. 重要な基本的注意」
「14. 適用上の注意」の項参照）

自己投与が可能な患者さん（又は介護者）の基準について

- 1) 患者さん（又は介護者）が本剤の副作用と対処法について理解していること
（副作用発現時に適切な対処を患者さんが行うために必要となります。投与時にみられる特徴的な有害事象及び解説についてはp.7, 8参照）
- 2) 患者さん（又は介護者）が自己投与の方法を理解していること
（自己投与の正しい方法を理解し、また訓練を受けることが適正な投与に必要です）
- 3) 患者さん（又は介護者）が自己投与の訓練により正確に注射することができること
（自己投与の正しい方法を理解し、また訓練を受けることが適正な投与に必要です）
- 4) 患者さん（又は介護者）が自己投与開始後、定期的に投与管理記録に投与状況を記録できること
（情報を記録することにより、自己投与の適切な実施について確認できるようにするためです）
- 5) 患者さん（又は介護者）が自己投与開始後も定期的な受診を遵守できること
（自己投与開始後に、患者さんの誤った判断や解釈により適正な投与方法が実施されていないことや、重大な副作用が発現していないことを医師が確認するためには、受診が必要です）

自己投与を開始するトレーニングについて

- 1) 投与開始にあたっては、必ず医師又は医療関係者の管理のもとで、患者さん（又は介護者）に自己投与の訓練を行う必要があります。また、自己投与の訓練の際には、自己投与の適切性や注射直後反応等の発現状況を十分に観察するようにしてください。自己投与の訓練にあたっては、医療従事者向け及び患者さん向けに導入キット（「コパキソン自己注射指導者向けインストラクションキット」及び「コパキソン患者さん向けスターターキット」）をご用意しています。
- 2) 自己投与の訓練の際に、本剤投与による注射直後反応及び過敏性反応について、患者さん（又は介護者）にご指導ください（指導内容についてはp.7, 8参照）。
- 3) 自己投与開始後も、患者さんに定期的に受診するよう指導し、患者さんが記録する自己投与管理記録により投与の状況を確認してください。自己投与管理記録用に「コパキソン患者手帳」をご用意しています。
- 4) 遠方のため通院による自己投与訓練が困難な場合や自己投与の訓練を受けても患者さん（又は介護者）が適切に投与できない、又は不安が強い場合等は、必要に応じて短期入院下で自己投与の訓練を行ってください。

コパキソン皮下注20mgシリンジ投与時にみられる留意すべき有害事象について

本剤の投与によって、下記の有害事象があらわれる場合があります。これらの有害事象の特徴や患者さんへのご指導につきまして、以下をご確認ください。

① 注射直後反応 (本剤投与時にみられる注射直後反応の特徴的な症状を表1に示します)

本剤投与後の数分以内に注射直後反応があらわれる場合があります。注射直後反応は、表1に記載の症状のうち1つ以上の症状が発現することを特徴とする全身性の反応です。これらの症状のほとんどは一過性ですが、投与のたびに発現し、重症化することもありますので、患者さんの状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には適切な処置を行ってください。

注射直後反応の症状として、胸痛等の胸部症状があらわれる場合があります。心機能障害のある患者さんで、原疾患に起因する胸部症状が発現した場合、注射直後反応の症状との鑑別を誤れば、適切な治療が遅れる可能性があることから、心機能障害のある患者さんに対して投与する際には十分な注意が必要です。

表1. 注射直後反応の特徴的な症状

コパキソンの注射後、数分以内にあらわれる
胸部又は顔面の紅潮 (血管拡張)、胸痛や胸部の不快感、短時間の息苦しさ (呼吸困難)、
動悸又は頻脈

② 過敏性反応 (本剤投与時にみられる過敏性反応の症状を表2に示します)

本剤投与に伴い過敏性反応があらわれる場合があります。重篤な過敏性反応は、注射直後反応と異なり、治療をせずに短時間で症状が消失することはありません。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。投与の再開は、医師が重篤な過敏性反応ではなく、注射直後反応である可能性が高いと判断し、かつ本剤投与のベネフィット・リスクを十分考慮した上で行ってください。

表2. 過敏性反応の症状

コパキソンの注射に伴う
のどのかゆみ、持続する息苦しさ (呼吸困難)、発疹や蕁麻疹、痙攣、失神

③ 注射部位反応

本剤投与により、注射部位腫脹、発赤、皮膚変色又は疼痛等の注射部位反応があらわれる場合があります。注射部位又はその周辺に限局して発現し、全身症状を伴うことはありません。また、ステロイド併用時に注射部位反応の発現リスクが高くなる可能性が示唆されています。注射部位反応のリスクを軽減するために、同一部位への投与間隔をあけることが必要になります。患者さんが多くの異なる注射部位に自己注射を行えるようご指導ください。

注射直後反応、過敏性反応及び注射部位反応に関連する有害事象の発現頻度についてはp.20をご参照ください。

《注射直後反応と過敏性反応の鑑別》

注射直後反応は過敏性反応と異なり、皮膚症状を伴うことなく、ほとんどが一過性であり、処置を必要とせず短時間で症状は消失します。

一方、過敏性反応は多くの場合、発疹や蕁麻疹といった皮膚症状を伴い、特に重篤な過敏性反応は処置をせずに短時間で症状が消失することは通常ないため、症状に応じて速やかな治療を必要とすることから、これらを鑑別することは重要です。

患者さんご自身や介護者がこれらを鑑別することは難しいため、以下のご指導をお願いいたします。

本剤の投与後に、のどのかゆみ、持続する息苦しさ(呼吸困難)、発疹や蕁麻疹、痙攣、失神など、過敏性反応と考えられる症状があらわれた場合には、直ちに医師に連絡してください。また、過敏性反応によく似た症状として、注射直後反応があらわれる場合があります。注射直後反応として特徴的な症状である胸部又は顔面の紅潮(血管拡張)、胸痛や胸部の不快感、息苦しさ(呼吸困難)、動悸又は頻脈などが改善しない場合も直ちに医師に連絡してください。

■ 注射直後反応と過敏性反応(特に重篤な事象)の比較

	注射直後反応	過敏性反応(特に重篤な事象)
重症度	軽度から中等度	重度で治療が必要
経過	一過性で短時間で消失する	治療しない場合、症状が継続する
皮膚症状	伴わない	多くの場合、伴う
再現性	必ずしも投与のたびに同様の事象が再現しない	投与のたびに同様の事象が再現する
発現時期	特定の時期に偏らない	特定の時期に偏らない

④ 肝機能障害

本剤投与により、AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるため、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください。また本剤投与開始前に肝機能検査を行うとともに、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うようにしてください。

「禁忌を含む注意事項等情報」等はD.I.頁をご参照ください。

臨床成績

国内第II相試験：T₁Gd増強病巣の総数の推移の検討

試験：国内第II相多施設共同非盲検非対照単一群長期試験 (MS-GA-402試験)

対象：再発寛解型多発性硬化症患者17例

方法：コパキソン20mgを1日1回、52週間自己注射により皮下投与し、T₁Gd増強病巣の総数を投与前後と比較検討した。

評価項目：〈主要評価項目〉T₁Gd増強病巣の総数の投与前から投与後〔28週、32週及び36週（第一段階終了時）〕の変化、〈追加解析〉T₁Gd増強病巣の総数の変化率

解析計画：〈主要評価項目の解析〉FASを対象とし、各評価時点のT₁Gd増強総数の総数を評価した。また、評価時以外にスクリーニング時の年齢及び罹病期間を共変量としてモデルに含めた。〈追加解析〉投与28週よりも前に中止した3例を除外したモデルと全投与症例のT₁Gd増強病巣の総数の変化率について追加感度分析を行った。

解析法：負の二項回帰モデル（有意水準：片側2.5%）

■ 投与前から投与後のT₁Gd増強病巣の総数の変化（推定値）（FAS）（主要評価項目）

コパキソン投与によるT₁Gd増強病巣の総数は、投与前5.66個から投与後1.94個へ減少し、投与前後での変化率は65.66%（95%信頼区間：33.19, 82.35）であり、変化率の95%信頼区間の下限値は事前に設定した有効性評価基準値*（25%）を上回りました（全例解析、評価時期以外にスクリーニング時の年齢及び罹病期間を共変量としてモデルに含めた負の二項回帰モデル）。

		点推定値 (標準誤差)	投与前から投与後の変化 ^{a, b)}		
			変化率(%) ^{c)}	95%信頼区間	
				下限	上限
投与前のT ₁ Gd増強病巣の総数(個) ^{a)}	(17例)	5.66 (1.31)	—	—	—
投与後のT ₁ Gd増強病巣の総数(個) ^{b)}	(14例)	1.94 (1.38)	65.66	33.19	82.35

a)：投与前のT₁Gd増強病巣の総数：-8週、-4週（スクリーニング）及び0週（ベースライン）の総数

b)：投与後のT₁Gd増強病巣の総数：28週、32週及び36週（第一段階終了時）の総数

c)：T₁Gd増強病巣の総数の変化率(%)：{1 - (投与後の推定値/投与前の推定値)} × 100

■ T₁Gd増強病巣の総数の変化率に係る追加解析結果（事後解析）

主要評価項目の主要評価解析において、28週より前に中止した3例の投与後のT₁Gd増強病巣数を不採用としています。この3例のデータの取扱いが、主要評価項目の主要評価解析の結果として本剤の薬効を評価する上で有利に働いているとも考えられたため、事後的な感度分析を実施しました。投与28週より前に中止した3例を除外した追加解析1と全投与症例による追加解析2では、変化率の95%信頼区間の下限値はいずれも事前に設定した有効性評価基準値*（25%）を下回りました（負の二項回帰モデル、多重性を調整していない）。

	評価例数	T ₁ Gd増強病巣の総数 ^{c)}		変化率(%) ^{d)} [95%信頼区間] ^{e)}
		投与前 (-8、-4、0週)	投与後 (28、32、36週/中止時)	
追加解析 1 ^{a)}	14	4.64 (1.29)	1.74 (1.40)	62.50 [24.03, 81.49]
追加解析 2 ^{b)}	17	6.54 (1.33)	6.69 (1.77)	-2.31 [-215.18, 66.79]

a)：28週より前に中止した3例を除外した解析

b)：28週より前に中止した3例のデータ及び全集団の静脈内ステロイド投与後30日以内に測定されたMRIスキャンデータも含めた全投与症例による解析

c)：評価時期（投与前/投与後）、年齢及び罹病期間を共変量とし、各評価時期での利用可能なスキャン回数を予定されたスキャン回数で除した値の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルによる点推定値（標準誤差）

d)：変化率(%) = {1 - (投与後の推定値/投与前の推定値)} × 100

e)：多重性を調整していない

*有効性評価基準値：95%信頼区間の下限値が25%を上回れば有意

■ 副作用

安全性評価対象17例すべてに臨床検査値異常を含む副作用が認められた。最も発現頻度の高かった副作用は注射部位反応16例（94.1%）799件であった。なお、重篤な副作用は2例（11.8%）3件に認められ、その内容は多発性硬化症2例（11.8%）2件（再発の増強、多発性硬化症の悪化）、多発性硬化症再発1例（5.9%）1件（再発の誘発）であった。また、投与中止に至った有害事象は4例（23.5%）4件に認められ、その内容は多発性硬化症再発、多発性硬化症、注射部位腫脹、脳核磁気共鳴画像異常各1例（5.9%）1件であった。

臨床成績

海外第Ⅲ相検証試験：T₁Gd増強病巣の総数と再発回数の検討(海外データ※)

試験：国際共同多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験及び非盲検継続投与試験(9003試験)

※承認審査時は、本試験の結果も含めて評価されました。

対象：再発寛解型多発性硬化症患者239例(プラセボ群120例、コパキソン群119例)

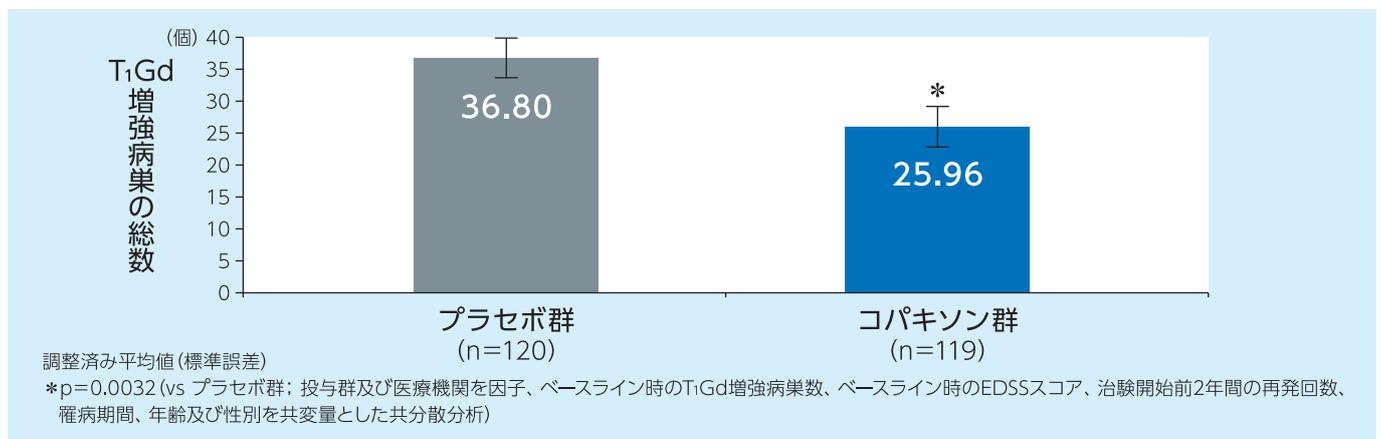
方法：プラセボあるいはコパキソン20mgを1日1回自己注射により、二重盲検期9カ月間、その後続けて非盲検期9カ月間皮下投与し、T₁Gd増強病巣の総数、再発回数等を評価した。

評価項目：〈主要評価項目〉二重盲検期におけるT₁Gd増強病巣の総数(検証的な解析項目)、〈その他の評価項目〉二重盲検期における再発

解析計画：〈主要評価項目の解析〉ITT解析対象集団を対象として、二重盲検期におけるT₁Gd増強病巣の総数を投与群及び施設を因子とし、ベースラインで調整した共分散分析で解析した。解析モデルには、ベースライン時のT₁Gd増強病巣数及びEDSSスコア、試験参加前2年間の再発回数、罹病期間、年齢及び性別を共変量として含めた。p≤0.045226であった場合に統計学的に有意であると判断した。〈その他の評価項目〉ITT解析対象集団を対象として、再発回数を算出した。群間比較はベースラインで調整した共分散分析及びロジスティック回帰分析を用いて解析した。

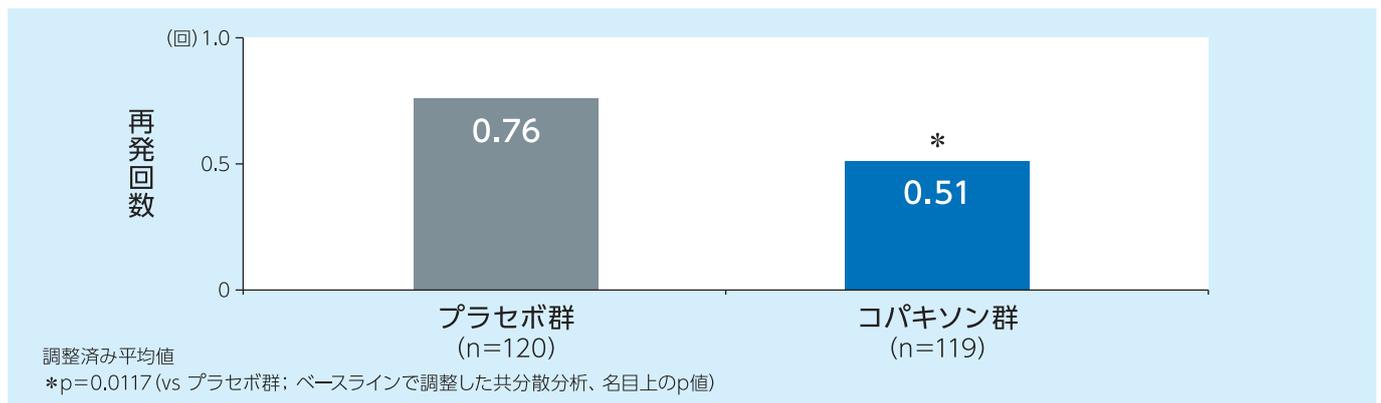
■ T₁Gd増強病巣の総数(二重盲検期)(主要評価項目)

二重盲検期におけるT₁Gd増強病巣の総数(調整済み平均値)は、コパキソン群25.96個、プラセボ群36.80個で、T₁Gd増強病巣の総数の差の点推定値は-10.84個(95%信頼区間：-17.97, -3.71)と有意な減少が認められ、コパキソン群のプラセボ群に対する優越性が検証されました(p=0.0032、共分散分析)。



■ 再発回数(二重盲検期)(その他の評価項目)

二重盲検期におけるコパキソン群の再発回数は0.51回で、プラセボ群0.76回と比較して33%減少し、統計学的有意差が認められました(p=0.0117、共分散分析、名目上のp値)。



■ 副作用

二重盲検期における副作用の発現頻度は、コパキソン群で84.9%(101/119例)、プラセボ群で43.3%(52/120例)に認められた。主な副作用(発現頻度10%以上)は、コパキソン群で注射部位紅斑57.1%(68/119例)、注射部位疼痛34.5%(41/119例)、注射部位腫瘍28.6%(34/119例)、注射部位そう痒感23.5%(28/119例)、血管拡張21.0%(25/119例)、注射部位浮腫20.2%(24/119例)、呼吸困難18.5%(22/119例)、悪心10.1%(12/119例)、プラセボ群で注射部位出血17.5%(21/120例)、注射部位疼痛11.7%(14/120例)であった。なお、重篤な副作用は、コパキソン群で1.7%(2/119例)に認められ、その内訳は多汗症及び動悸が1例、疼痛、無力症及び失神が1例であった。また、投与中止に至った有害事象の発現頻度は、コパキソン群で2.5%(3/119例)、プラセボ群で1.7%(2/120例)に認められた。投与中止に至った有害事象は、コパキソン群で呼吸困難2例、悪心、悪寒、顔面浮腫、注射部位過敏反応、注射部位腫瘍、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、過敏症、失神、蕁麻疹、血管拡張が各1例、プラセボ群で注射部位紅斑、注射部位疼痛、倦怠感、感情不安定が各1例であった。

Comi G et al.: Ann Neurol, 2001; 49(3): 290-297. (承認審査時評価資料)
社内資料、承認審査時評価資料
本試験は、Teva社の資金提供による試験であった。

臨床成績

海外第Ⅲ相検証試験：長期延長投与試験における再発回数の検討 (海外データ※)

※承認審査時は、本試験の結果も含めて評価されました。

試験：多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験(長期延長投与試験)(01-9001/9001E試験)

対象：再発寛解型多発性硬化症患者251例(プラセボ群126例、コパキソン群125例)

方法：プラセボあるいはコパキソン20mgを1日1回、最長35ヵ月間皮下投与し、投与期間中の再発回数、EDSSスコア等を評価した。

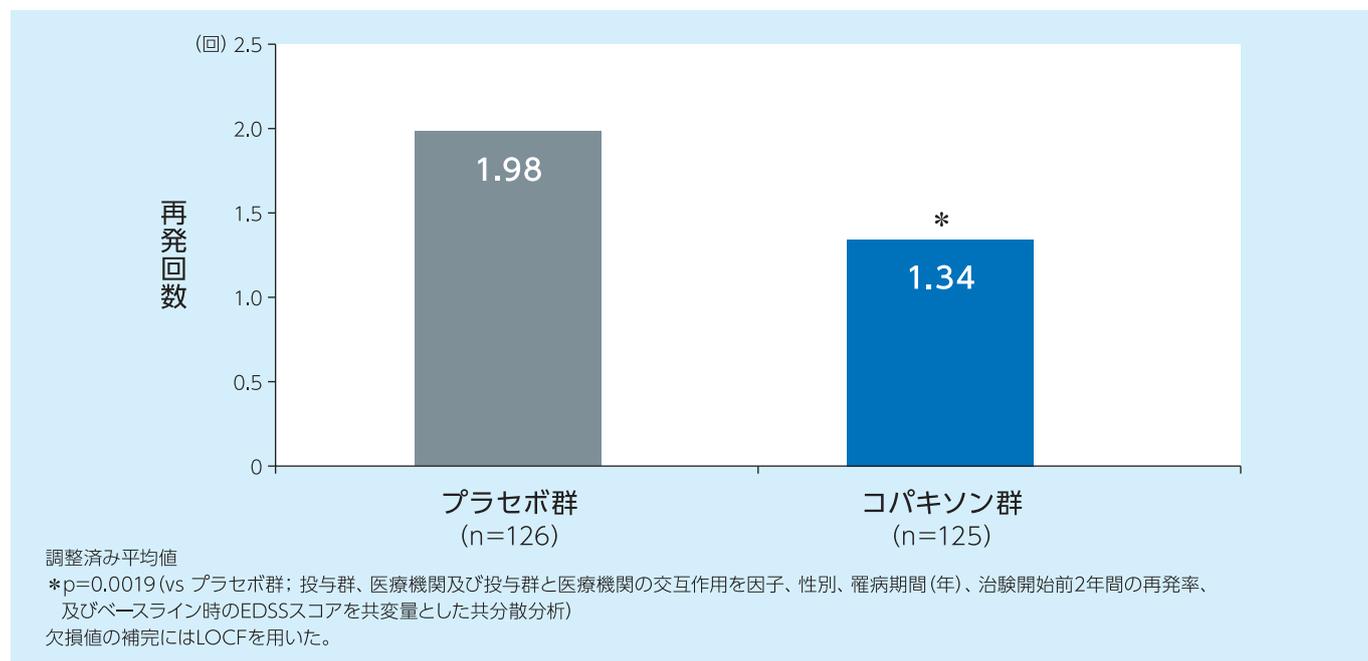
主要評価項目：投与期間中の再発回数(検証的な解析項目)

解析計画：ITT解析対象集団を対象として、投与期間中の再発回数を、投与群、施設及び投与群と施設の交互作用を因子とした共分散分析を用いて解析した。

解析モデルには性別、罹病期間(年)、治験開始前2年間の再発率、及びベースライン時のEDSSスコアを共変量として含めた。

■ 投与期間中の再発回数(主要評価項目)

最長35ヵ月間における再発回数は、コパキソン群1.34回、プラセボ群1.98回で、再発回数の差の点推定値は-0.63回(95%信頼区間：-1.03, -0.24)であり、コパキソン群のプラセボ群に対する優越性が検証されました($p=0.0019$ 、共分散分析)。



■ 副作用

副作用の発現頻度は、コパキソン群で90.4%(113/125例)、プラセボ群で64.3%(81/126例)に認められた。主な副作用(発現頻度10%以上)は、コパキソン群で注射部位紅斑59.2%(74/125例)、注射部位疼痛56.0%(70/125例)、注射部位腫瘍46.4%(58/125例)、注射部位そう痒感38.4%(48/125例)、注射部位浮腫28.0%(35/125例)、血管拡張23.2%(29/125例)、注射部位出血22.4%(28/125例)、胸痛18.4%(23/125例)、呼吸困難16.8%(21/125例)、注射部位炎症、浮動性めまい、疼痛が各12.8%(16/125例)、悪心12.0%(15/125例)、発疹10.4%(13/125例)、プラセボ群で注射部位疼痛27.0%(34/126例)、注射部位出血24.6%(31/126例)、注射部位紅斑、注射部位腫瘍が各12.7%(16/126例)であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、コパキソン群で3例に認められ、そのうち1例(無呼吸、呼吸困難、顔面浮腫、悪心、嘔吐、発疹、失神及び血管拡張)が投与を中止した。そのほか、胸痛が1例、リンパ節症が1例であった。また、投与中止に至った有害事象の発現頻度は、コパキソン群で7.2%(9/125例)、プラセボ群で1.6%(2/126例)に認められた。投与中止に至った有害事象は、コパキソン群で血管拡張、呼吸困難、蕁麻疹が各3例、リンパ節症、うつ病、浮動性めまい、失神、無呼吸、嚥下障害、悪心、嘔吐、発疹、胸痛、顔面浮腫、注射部位萎縮、注射部位紅斑、注射部位浮腫、注射部位疼痛、発熱が各1例、プラセボ群で不安、浮動性めまい、味覚異常、血管拡張、呼吸困難、嚥下障害、流涎過多、多汗症、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、肝機能検査異常が各1例であった。

社内資料、承認審査時評価資料

Johnson KP et al.: Neurology, 1998; 50(3): 701-708. (承認審査時評価資料)より作図
本試験は、Teva社の資金提供を受け実施された。本論文の著者のうち5名はTeva社の社員である。

安全性

副作用(国内臨床試験)

国内で実施した再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした臨床試験において、安全性評価対象17例すべてに臨床検査値異常を含む副作用が認められています。**最も発現頻度の高かった副作用は注射部位反応16例(94.1%)799件**であり、その主な内容は注射部位紅斑15例(88.2%)221件、注射部位疼痛15例(88.2%)87件、注射部位硬結13例(76.5%)118件、注射部位癢痒感12例(70.6%)107件、注射部位腫脹11例(64.7%)125件等でした。また、注射直後反応は5例(29.4%)18件に認められ、その内容は、動悸3例(17.6%)15件、呼吸困難2例(11.8%)2件及び胸痛1例(5.9%)1件でした。その他の主な副作用として、発熱3例(17.6%)7件、倦怠感2例(11.8%)4件、好酸球数増加、不規則月経及び蕁麻疹が各2例(11.8%)2件に認められています。

なお、重篤な副作用は2例(11.8%)3件に認められており、その内容は多発性硬化症2例(11.8%)2件(再発の増強、多発性硬化症の悪化)、多発性硬化症再発1例(5.9%)1件(再発の誘発)でした。

安全性評価対象例数	17	副作用発現例数	17
副作用発現頻度(%)	100.0	副作用発現件数	888

(承認時集計:2015年9月)

有害事象(海外プラセボ対照3臨床試験の集計)

海外で実施した再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした臨床試験(3試験)において、本剤が投与された安全性評価対象269例中259例(96.3%)に臨床検査値異常を含む有害事象^{注)}が認められています。**最も発現頻度の高かった有害事象は注射部位反応222例(82.5%)17,755件**であり、その主な内容は、注射部位紅斑161例(59.9%)6,689件、注射部位疼痛143例(53.2%)3,751件、注射部位腫瘍96例(35.7%)2,725件、注射部位癢痒感95例(35.3%)1,979件、注射部位浮腫81例(30.1%)1,382件等でした。また、注射直後反応は111例(41.3%)420件に認められ、その内容は、血管拡張64例(23.8%)117件、呼吸困難50例(18.6%)90件、胸痛48例(17.8%)143件、動悸32例(11.9%)51件及び頻脈15例(5.6%)19件でした。その他の主な有害事象として、疼痛81例(30.1%)144件、悪心58例(21.6%)89件、発疹48例(17.8%)138件、不安42例(15.6%)62件、多汗症28例(10.4%)44件等が認められています。

なお、重篤な有害事象は25例(9.3%)37件に認められており、その内容は、うつ病、多発性硬化症再発、妊娠各3例(1.1%)3件、気管支炎、不安、失神、呼吸困難、嘔吐、損傷各2例(0.7%)2件、感染、肺炎、皮膚癌、リンパ節症、自殺企図、痙攣、頭痛、耳の障害、心房細動、動悸、血管拡張、無呼吸、肺障害、腹痛、下痢、消化不良、悪心、多汗症、発疹、関節障害、背部痛、尿失禁、月経障害、無力症、胸痛、顔面浮腫、疼痛各1例(0.4%)1件でした。

安全性評価対象例数	269	有害事象発現例数	259
有害事象発現頻度(%)	96.3	有害事象発現件数	22,422

(承認時集計:2015年9月)

注) 本剤との因果関係の有無は問わない事象

副作用 (国内臨床試験)

安全性評価対象例数	17	副作用発現例数	17	副作用発現頻度 (%)	100.0	副作用発現件数	888
-----------	----	---------	----	-------------	-------	---------	-----

種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数 (%)	発現件数
全体	17 (100.0)	888
血液およびリンパ系障害	1 (5.9)	1
鉄欠乏性貧血	1 (5.9)	1
心臓障害	3 (17.6)	15
動悸	3 (17.6)	15
胃腸障害	3 (17.6)	25
下痢	1 (5.9)	2
軟便	1 (5.9)	1
腹痛	1 (5.9)	1
便秘	1 (5.9)	1
悪心	1 (5.9)	20
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (94.1)	815
倦怠感	2 (11.8)	4
発熱	3 (17.6)	7
歩行障害	1 (5.9)	1
インフルエンザ様疾患	1 (5.9)	2
注射部位内出血	6 (35.3)	6
注射部位紅斑	15 (88.2)	221
注射部位硬結	13 (76.5)	118
注射部位刺激感	7 (41.2)	97
注射部位疼痛	15 (88.2)	87
注射部位癢痒感	12 (70.6)	107
注射部位蕁麻疹	1 (5.9)	4
注射部位小水泡	1 (5.9)	1
注射部位熱感	6 (35.3)	29
注射部位変色	2 (11.8)	2
注射部位腫脹	11 (64.7)	125
注射部位不快感	1 (5.9)	1
注射部位知覚低下	1 (5.9)	1
胸部不快感	1 (5.9)	1
胸痛	1 (5.9)	1

副作用の種類	発現例数 (%)	発現件数
感染症および寄生虫症	1 (5.9)	2
帯状疱疹	1 (5.9)	1
鼻咽頭炎	1 (5.9)	1
臨床検査	6 (35.3)	7
脳核磁気共鳴画像異常	1 (5.9)	1
血中コレステロール減少	1 (5.9)	1
低比重リポ蛋白減少	1 (5.9)	1
収縮期血圧低下	1 (5.9)	1
好酸球数増加	2 (11.8)	2
白血球数増加	1 (5.9)	1
代謝および栄養障害	1 (5.9)	1
食欲減退	1 (5.9)	1
神経系障害	4 (23.5)	6
自律神経失調	1 (5.9)	2
体位性めまい	1 (5.9)	1
多発性硬化症	2 (11.8)	2
多発性硬化症再発	1 (5.9)	1
生殖系および乳房障害	2 (11.8)	2
不規則月経	2 (11.8)	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (17.6)	4
呼吸困難	2 (11.8)	2
喘息	1 (5.9)	1
口腔咽頭不快感	1 (5.9)	1
皮膚および皮下組織障害	6 (35.3)	10
脱毛症	1 (5.9)	1
皮膚炎	1 (5.9)	2
蕁麻疹	1 (5.9)	1
皮下出血	1 (5.9)	1
蕁麻疹	2 (11.8)	2
全身性癢痒症	1 (5.9)	1
発疹	1 (5.9)	1
乾癬	1 (5.9)	1

ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.17.0) に記載されている用語 (Preferred Term: 基本語) で表示している。

有害事象の治験薬との因果関係の分類については、2分類 (「関連あり」、「関連なし」) で判定した。「関連あり」と判定された有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を副作用とした。

(承認時集計: 2015年9月)

有害事象(外国臨床試験3試験の集計)

安全性評価対象例数	269	有害事象発現例数	259	有害事象発現頻度(%)	96.3	有害事象発現件数	22,422
-----------	-----	----------	-----	-------------	------	----------	--------

種類別有害事象発現頻度

有害事象の種類	発現例数(%)	発現件数
全体	259 (96.3)	22,422
感染症および寄生虫症	168 (62.5)	805
膿瘍	2 (0.7)	2
気管支炎	21 (7.8)	38
蜂巣炎	1 (0.4)	1
膀胱炎	5 (1.9)	5
真菌感染	7 (2.6)	7
せつ	1 (0.4)	2
胃腸炎	18 (6.7)	24
単純ヘルペス	11 (4.1)	16
帯状疱疹	2 (0.7)	2
感染	132 (49.1)	341
インフルエンザ	46 (17.1)	60
喉頭炎	2 (0.7)	2
外耳炎	1 (0.4)	1
中耳炎	8 (3.0)	8
咽頭炎	50 (18.6)	76
肺炎	1 (0.4)	1
腎盂腎炎	1 (0.4)	1
鼻炎	25 (9.3)	35
副鼻腔炎	29 (10.8)	53
歯膿瘍	5 (1.9)	7
尿路感染	51 (19.0)	94
腔カンジダ症	20 (7.4)	27
腔感染	2 (0.7)	2
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	10 (3.7)	20
皮膚良性新生物	7 (2.6)	11
新生物	4 (1.5)	5
皮膚癌	1 (0.4)	3
子宮平滑筋腫	1 (0.4)	1
血液およびリンパ系障害	25 (9.3)	68
貧血	1 (0.4)	1
好酸球増加症	1 (0.4)	1
リンパ節症	23 (8.6)	63
脾腫	1 (0.4)	3
免疫系障害	8 (3.0)	9
過敏症	8 (3.0)	9
内分泌障害	3 (1.1)	3
甲状腺腫	1 (0.4)	1
甲状腺機能亢進症	1 (0.4)	1
甲状腺機能低下症	1 (0.4)	1
代謝および栄養障害	15 (5.6)	26
アルコール不耐性	1 (0.4)	1

有害事象の種類	発現例数(%)	発現件数
食欲不振	12 (4.5)	23
痛風	1 (0.4)	1
食欲亢進	1 (0.4)	1
精神障害	109 (40.5)	252
異常な夢	3 (1.1)	3
感情不安定	6 (2.2)	7
激越	4 (1.5)	6
不安	42 (15.6)	62
錯乱状態	5 (1.9)	5
うつ病	50 (18.6)	63
多幸気分	2 (0.7)	2
幻覚	1 (0.4)	1
敵意	2 (0.7)	2
躁病	1 (0.4)	1
神経過敏	11 (4.1)	14
人格障害	1 (0.4)	1
睡眠障害	42 (15.6)	78
自殺企図	1 (0.4)	1
思考異常	5 (1.9)	6
神経系障害	184 (68.4)	968
味覚消失	1 (0.4)	1
健忘	8 (3.0)	8
失語症	1 (0.4)	1
痙攣	2 (0.7)	2
協調運動異常	28 (10.4)	49
浮動性めまい	63 (23.4)	127
異常感覚	23 (8.6)	42
味覚異常	7 (2.6)	7
顔面神経麻痺	1 (0.4)	1
頭痛	110 (40.9)	346
知覚過敏	2 (0.7)	2
筋緊張亢進	37 (13.8)	72
感覚鈍麻	3 (1.1)	3
片頭痛	11 (4.1)	18
運動障害	1 (0.4)	1
多発性硬化症再発	17 (6.3)	20
ミオクローヌス	2 (0.7)	2
神経痛	1 (0.4)	1
神経炎	1 (0.4)	1
眼振	5 (1.9)	5
錯感覚	77 (28.6)	173
麻痺	1 (0.4)	1
腓骨神経麻痺	3 (1.1)	3
傾眠	11 (4.1)	28

有害事象の種類	発現例数(%)	発現件数
会話障害	7 (2.6)	7
昏迷	3 (1.1)	3
失神	11 (4.1)	12
振戦	18 (6.7)	26
視野欠損	3 (1.1)	6
眼障害	70 (26.0)	155
白内障	1 (0.4)	1
結膜炎	6 (2.2)	7
角膜病変	2 (0.7)	2
複視	14 (5.2)	21
眼乾燥	2 (0.7)	3
眼の障害	12 (4.5)	17
眼出血	1 (0.4)	1
眼痛	16 (6.0)	31
眼瞼下垂	1 (0.4)	1
涙器障害	1 (0.4)	1
散瞳	1 (0.4)	1
羞明	1 (0.4)	2
視覚障害	35 (13.0)	67
耳および迷路障害	42 (15.6)	64
難聴	2 (0.7)	2
耳の障害	7 (2.6)	7
耳痛	15 (5.6)	21
耳鳴	6 (2.2)	10
回転性めまい	16 (6.0)	24
心臓障害	47 (17.5)	72
心房細動	1 (0.4)	1
期外収縮	1 (0.4)	1
動悸	32 (11.9)	51
頻脈	15 (5.6)	19
血管障害	72 (26.8)	136
血管障害	3 (1.1)	3
高血圧	5 (1.9)	8
起立性低血圧	1 (0.4)	1
蒼白	2 (0.7)	4
末梢血管障害	2 (0.7)	2
静脈瘤	1 (0.4)	1
血管拡張	64 (23.8)	117
呼吸器、胸郭および縦隔障害	76 (28.3)	135
無呼吸	1 (0.4)	1
喘息	2 (0.7)	2
咳嗽	17 (6.3)	21
発声障害	1 (0.4)	1
呼吸困難	50 (18.6)	90
鼻出血	1 (0.4)	2
過換気	1 (0.4)	1
喉頭痙攣	2 (0.7)	2
肺障害	2 (0.7)	3

有害事象の種類	発現例数(%)	発現件数
アレルギー性鼻炎	4 (1.5)	4
季節性鼻炎	7 (2.6)	8
胃腸障害	126 (46.8)	367
腹痛	22 (8.2)	31
肛門直腸障害	5 (1.9)	6
大腸炎	1 (0.4)	1
便秘	30 (11.2)	67
齲歯	5 (1.9)	5
下痢	30 (11.2)	43
口内乾燥	2 (0.7)	2
消化不良	27 (10.0)	29
嚥下障害	8 (3.0)	9
腸炎	1 (0.4)	1
便失禁	11 (4.1)	17
鼓腸	6 (2.2)	7
胃腸障害	2 (0.7)	2
歯肉出血	1 (0.4)	1
歯肉炎	3 (1.1)	4
メレナ	1 (0.4)	1
悪心	58 (21.6)	89
食道潰瘍	1 (0.4)	1
口の錯感覚	2 (0.7)	2
歯周炎	1 (0.4)	1
直腸出血	2 (0.7)	3
唾液腺腫大	2 (0.7)	2
口内炎	3 (1.1)	3
歯の障害	4 (1.5)	4
嘔吐	24 (8.9)	36
肝胆道系障害	1 (0.4)	3
肝腫大	1 (0.4)	3
皮膚および皮下組織障害	106 (39.4)	300
ざ瘡	8 (3.0)	8
脱毛症	4 (1.5)	4
血管浮腫	1 (0.4)	1
水疱性皮膚炎	1 (0.4)	1
接触性皮膚炎	2 (0.7)	3
皮膚乾燥	2 (0.7)	2
斑状出血	17 (6.3)	19
湿疹	3 (1.1)	7
結節性紅斑	1 (0.4)	1
多汗症	28 (10.4)	44
爪の障害	4 (1.5)	15
光線過敏性反応	1 (0.4)	1
癢痒症	17 (6.3)	24
発疹	48 (17.8)	138
皮膚萎縮	2 (0.7)	2
皮膚障害	9 (3.4)	12
皮膚小結節	2 (0.7)	2

有害事象の種類	発現例数 (%)	発現件数
蕁麻疹	10 (3.7)	16
筋骨格系および結合組織障害	124 (46.1)	327
関節痛	44 (16.4)	85
関節炎	4 (1.5)	4
関節障害	7 (2.6)	8
背部痛	44 (16.4)	63
滑液包炎	1 (0.4)	1
側腹部痛	4 (1.5)	4
筋痙縮	6 (2.2)	8
筋攣縮	3 (1.1)	3
筋力低下	48 (17.8)	79
筋痛	7 (2.6)	17
頸部痛	19 (7.1)	41
項部硬直	9 (3.4)	9
腱障害	2 (0.7)	2
腱鞘炎	2 (0.7)	2
斜頸	1 (0.4)	1
腎および尿路障害	50 (18.6)	116
排尿困難	12 (4.5)	15
血尿	2 (0.7)	2
尿意切迫	22 (8.2)	30
腎結石症	1 (0.4)	1
夜間頻尿	1 (0.4)	2
頻尿	20 (7.4)	29
腎臓痛	1 (0.4)	1
尿失禁	13 (4.8)	20
尿閉	5 (1.9)	6
尿路障害	4 (1.5)	8
尿異常	2 (0.7)	2
妊娠、産褥および周産期の状態	5 (1.9)	5
流産	1 (0.4)	1
妊娠	4 (1.5)	4
生殖系および乳房障害	45 (16.7)	72
無月経	2 (0.7)	3
乳房うっ滞	1 (0.4)	1
乳房痛	2 (0.7)	6
子宮頸部障害	1 (0.4)	1
月経困難症	15 (5.6)	21
子宮内膜障害	1 (0.4)	1
勃起不全	4 (1.5)	8
月経障害	14 (5.2)	17
卵巣障害	2 (0.7)	2
骨盤痛	2 (0.7)	2
持続勃起症	1 (0.4)	1

有害事象の種類	発現例数 (%)	発現件数
前立腺障害	2 (0.7)	2
性功能不全	2 (0.7)	2
精巣障害	1 (0.4)	1
腔出血	2 (0.7)	3
外陰腔障害	1 (0.4)	1
全身障害および投与局所様態	238 (88.5)	18,431
無力症	98 (36.4)	196
胸痛	48 (17.8)	143
悪寒	10 (3.7)	10
嚢胞	5 (1.9)	6
顔面浮腫	14 (5.2)	17
歩行障害	19 (7.1)	22
宿酔	1 (0.4)	1
ヘルニア	2 (0.7)	3
低体温	1 (0.4)	1
炎症	2 (0.7)	2
注入部位反応	1 (0.4)	1
注射部位萎縮	3 (1.1)	5
注射部位紅斑	161 (59.9)	6,689
注射部位線維症	7 (2.6)	27
注射部位出血	48 (17.8)	464
注射部位過敏反応	18 (6.7)	318
注射部位炎症	23 (8.6)	277
注射部位腫瘍	96 (35.7)	2,725
注射部位浮腫	81 (30.1)	1,382
注射部位疼痛	143 (53.2)	3,751
注射部位癢痒感	95 (35.3)	1,979
注射部位反応	14 (5.2)	136
局所反応	19 (7.1)	38
倦怠感	4 (1.5)	4
粘膜障害	1 (0.4)	1
浮腫	7 (2.6)	7
末梢性浮腫	15 (5.6)	26
疼痛	81 (30.1)	144
発熱	21 (7.8)	29
口渴	1 (0.4)	2
評価不能の事象	20 (7.4)	25
臨床検査	15 (5.6)	17
子宮頸部スミア異常	3 (1.1)	3
体重減少	3 (1.1)	3
体重増加	9 (3.4)	11
傷害、中毒および処置合併症	51 (19.0)	71
損傷	50 (18.6)	70
ワクチン接種後症候群	1 (0.4)	1

ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.10.0) に記載されている用語 (Preferred Term: 基本語) で表示している。

(承認時集計: 2015年9月)

薬物動態^{1,2)}

*In vitro*試験及び健康成人における限られた臨床試験データから、グラチラマー酢酸塩を皮下投与すると、その大部分が皮下組織及び筋肉組織において速やかに分解することが示されています。

蛋白結合 (*in vitro*)

[¹²⁵I]グラチラマー酢酸塩を10 μ g/mLの濃度でヒト血液に添加したときの蛋白結合率はヒト血清アルブミンで89%を超え、ヒト血清で約97%でした (*in vitro*)。

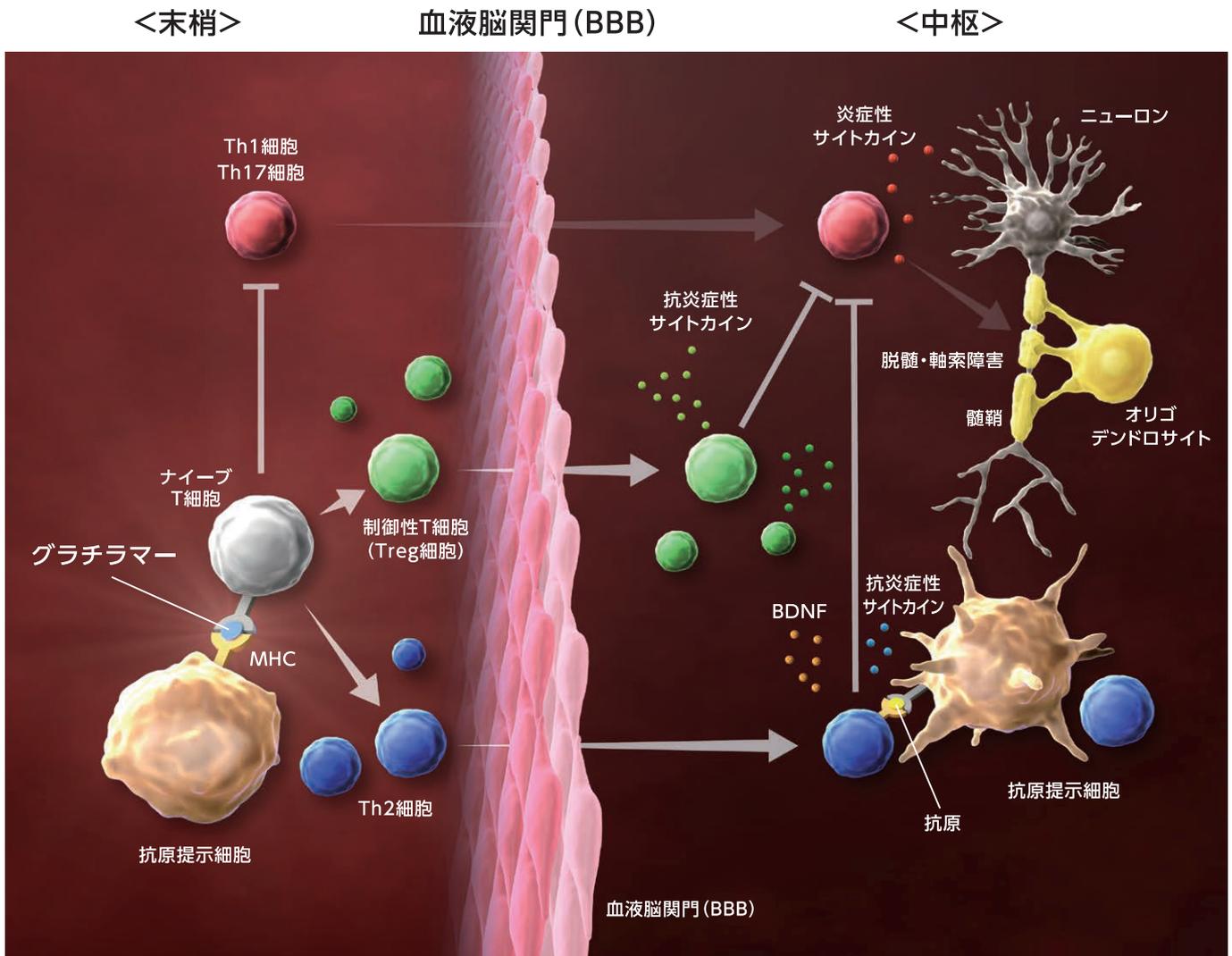
代謝 (ヒト、*in vitro*; ラット、*in vitro*)

グラチラマー酢酸塩は皮下組織及び筋肉組織で加水分解されます。[電子添文9.6参照]

- 1) グラチラマー酢酸塩の分布と代謝に関する検討 (社内資料)
- 2) グラチラマー酢酸塩の薬物動態試験成績 (社内資料)

薬効薬理

■ グラチラマー酢酸塩の作用機序



Lalive PH et al.: CNS Drugs, 2011; 25 (5): 401-414. より改変

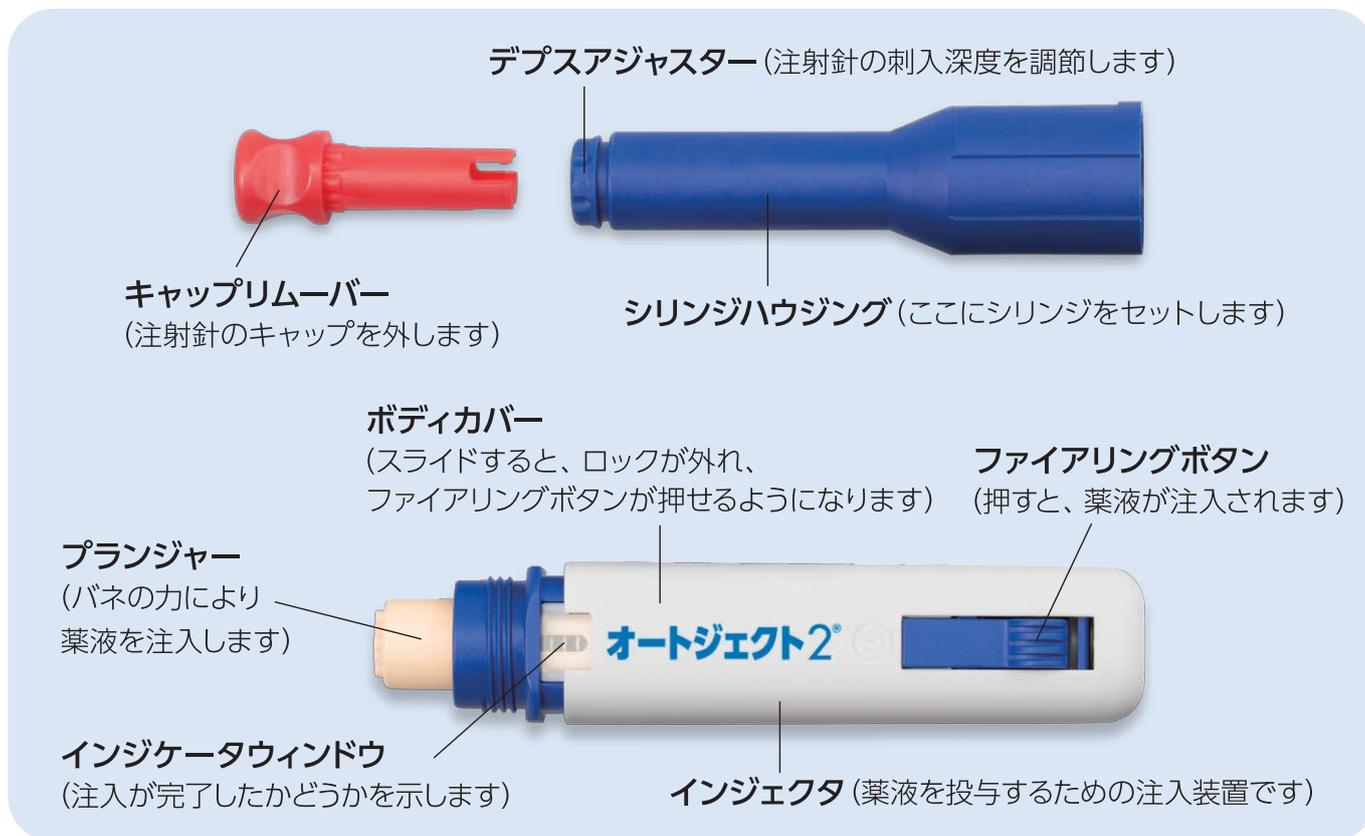
グラチラマーが、末梢のリンパ節内の抗原提示細胞 (APC) 表面に存在する主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) 分子により提示されると、制御性T細胞、Th2細胞へと分化が誘導され、炎症に関連するT細胞 (Th1、Th17) への分化が阻害されます。誘導されたT細胞は中枢神経系において、抗炎症性サイトカインや脳由来神経栄養因子 (BDNF) を分泌します。

監修: 国際医療福祉大学臨床医学研究センター 福岡中央病院脳神経センター長 吉良 潤一先生
高知大学医学部 脳神経内科学教室 教授 松下 拓也先生

オートジェット2について

コパキソンの自己投与にあたっては、専用の注入補助器オートジェット2を用います。

■ オートジェット2外観図



取扱い上の注意

- コパキソン皮下注20mgシリンジ投与以外の目的に使用しないでください。
- コパキソン皮下注20mgシリンジ (容量1.0mL・注射針29ゲージ1/2インチ) のみに使用できます。
- 他人と共用しないでください。
- 分解や改造をしないでください。
- シリンジをセットした状態で、注射部位以外の箇所や他人に向けしないでください。
- 小児等の手の届かない場所に保管してください。
- 清潔に保管してください。
- 水につけたり、水をかけたりしないでください。
- 使用期限は3年または1,000回と定められています。

オートジェット2に関するお問い合わせは下記にお願いいたします。

お問い合わせ先：

 **T'sファーマ株式会社**

ティーズDIセンター TEL 0120-923-093

受付時間：9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

※承認審査過程における規制当局見解を踏まえ記載しました。

注射直後反応、過敏性反応及び注射部位反応に関連する有害事象の発現頻度

コパキソンの承認に際し、国内及び海外での臨床試験における注射直後反応、過敏性反応及び注射部位反応の発現時期と発現頻度を明確にするため、コパキソン20mg/日投与開始後2ヵ月までの発現状況を1週間隔で提示します。

① 注射直後反応

■ 注射直後反応に関連する有害事象

			1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週
海外プラセボ対照3試験併合データ (9003、01-9001/9001E、BR-1試験)	コパキソン 20mg/日群	評価例数	N=269	N=269	N=269	N=269	N=268	N=268	N=268	N=266
		発現頻度(%) (発現例数)	4.1 (11)	0.4 (1)	0.4 (1)	0.7 (2)	3.0 (8)	2.2 (6)	1.1 (3)	3.0 (8)
海外用量別2試験併合データ (9006、GA/9016試験)	コパキソン 20mg/日群	評価例数	N=630	N=630	N=630	N=630	N=628	N=622	N=620	N=619
		発現頻度(%) (発現例数)	2.5 (16)	0.6 (4)	0.8 (5)	0.6 (4)	0.2 (1)	0.5 (3)	1.1 (7)	0.5 (3)
MS-GA-402試験	コパキソン 20mg/日群	評価例数	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17
		発現頻度(%) (発現例数)	5.9 (1)	0	5.9 (1)	5.9 (1)	0	5.9 (1)	5.9 (1)	11.8 (2)

(承認時集計：2015年9月)

■ 胸痛に関連する有害事象

			1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週
海外プラセボ対照3試験併合データ (9003、01-9001/9001E、BR-1試験)	コパキソン 20mg/日群	評価例数	N=269	N=269	N=269	N=269	N=268	N=268	N=268	N=266
		発現頻度(%) (発現例数)	2.6 (7)	0.4 (1)	0	0.7 (2)	1.9 (5)	1.9 (5)	0.7 (2)	1.1 (3)
海外用量別2試験併合データ (9006、GA/9016試験)	コパキソン 20mg/日群	評価例数	N=630	N=630	N=630	N=630	N=628	N=622	N=620	N=619
		発現頻度(%) (発現例数)	1.9 (12)	0.6 (4)	0.5 (3)	0.5 (3)	0	0.2 (1)	0.3 (2)	0.3 (2)
MS-GA-402試験	コパキソン 20mg/日群	評価例数	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17
		発現頻度(%) (発現例数)	5.9 (1)	0	5.9 (1)	0	0	5.9 (1)	5.9 (1)	11.8 (2)

(承認時集計：2015年9月)

② 過敏性反応

■ 過敏性反応に関連する有害事象

			1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週
海外プラセボ対照3試験併合データ (9003、01-9001/9001E、BR-1試験)	コパキソン 20mg/日群	評価例数	N=269	N=269	N=269	N=269	N=268	N=268	N=268	N=266
		発現頻度(%) (発現例数)	4.1 (11)	1.1 (3)	0.4 (1)	1.9 (5)	0.7 (2)	1.9 (5)	1.5 (4)	2.6 (7)
海外用量別2試験併合データ (9006、GA/9016試験)	コパキソン 20mg/日群	評価例数	N=630	N=630	N=630	N=630	N=628	N=622	N=620	N=619
		発現頻度(%) (発現例数)	3.5 (22)	0.5 (3)	0.8 (5)	1.3 (8)	0.6 (4)	0.5 (3)	1.1 (7)	1.0 (6)
MS-GA-402試験	コパキソン 20mg/日群	評価例数	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17
		発現頻度(%) (発現例数)	11.8 (2)	0	0	5.9 (1)	0	0	0	5.9 (1)

(承認時集計：2015年9月)

■ 注射直後反応・過敏性反応に関連する有害事象

			1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週
海外プラセボ対照3試験併合データ (9003、01-9001/9001E、BR-1試験)	コパキソン 20mg/日群	評価例数	N=269	N=269	N=269	N=269	N=268	N=268	N=268	N=266
		発現頻度(%) (発現例数)	7.1 (19)	1.1 (3)	0.4 (1)	2.6 (7)	3.7 (10)	3.0 (8)	2.2 (6)	3.8 (10)
海外用量別2試験併合データ (9006、GA/9016試験)	コパキソン 20mg/日群	評価例数	N=630	N=630	N=630	N=630	N=628	N=622	N=620	N=619
		発現頻度(%) (発現例数)	4.8 (30)	0.6 (4)	1.1 (7)	1.6 (10)	0.6 (4)	0.6 (4)	1.6 (10)	1.1 (7)
MS-GA-402試験	コパキソン 20mg/日群	評価例数	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17
		発現頻度(%) (発現例数)	11.8 (2)	0	5.9 (1)	5.9 (1)	0	5.9 (1)	5.9 (1)	11.8 (2)

(承認時集計：2015年9月)

③ 注射部位反応に関連する有害事象

			1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週
海外プラセボ対照3試験併合データ (9003、01-9001/9001E、BR-1試験)	コパキソン 20mg/日群	評価例数	N=269	N=269	N=269	N=269	N=268	N=268	N=268	N=266
		発現頻度(%) (発現例数)	52.8 (142)	22.3 (60)	22.3 (60)	20.1 (54)	24.6 (66)	22.8 (61)	18.3 (49)	18.4 (49)
海外用量別2試験併合データ (9006、GA/9016試験)	コパキソン 20mg/日群	評価例数	N=630	N=630	N=630	N=630	N=628	N=622	N=620	N=619
		発現頻度(%) (発現例数)	39.0 (243)	4.0 (25)	2.5 (16)	3.8 (24)	3.8 (24)	2.1 (13)	1.3 (8)	0.8 (5)
MS-GA-402試験	コパキソン 20mg/日群	評価例数	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17
		発現頻度(%) (発現例数)	88.2 (15)	52.9 (9)	70.6 (12)	82.4 (14)	47.1 (8)	58.8 (10)	47.1 (8)	47.1 (8)

(承認時集計：2015年9月)

進行型多発性硬化症に対するコパキソンの有効性と安全性は確立していません。以下のデータをご参照ください。

一次進行型多発性硬化症患者に対する検討(海外データ)

試験: 国際共同多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験(9008試験)

対象: 一次進行型多発性硬化症患者943例(プラセボ群316例、コパキソン群627例)

方法: プラセボあるいはコパキソン20mgを1日1回、3年間にわたり投与した。

主要評価項目: 36ヵ月間の治験期間における機能障害の進行(CDP*)までの期間

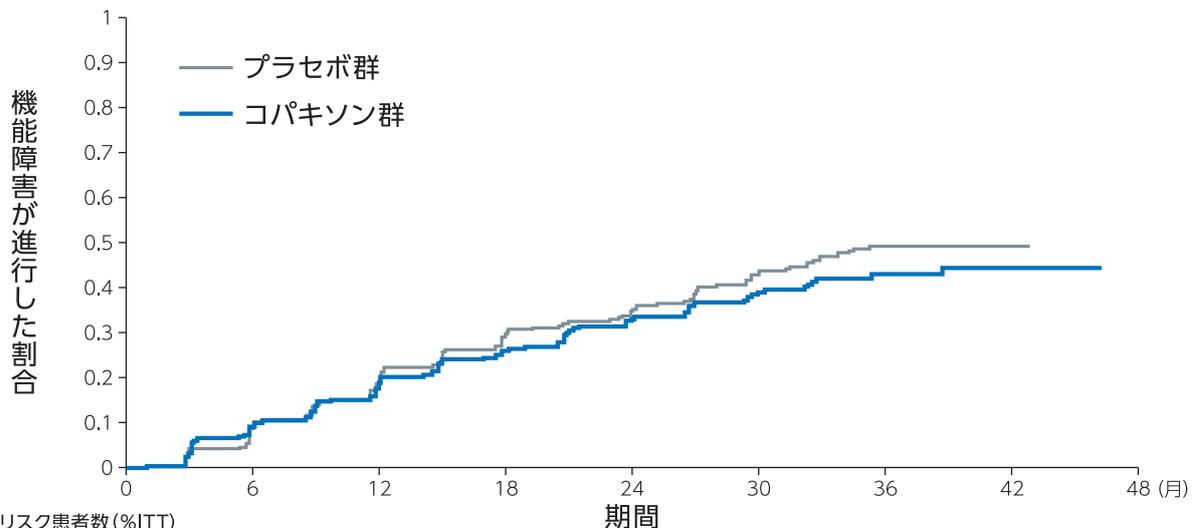
* CDPの定義 1段階機能障害進行: ベースラインEDSSが3.0-5.0の被験者において1以上の上昇が3ヵ月続く

0.5段階機能障害進行: ベースラインEDSSが5.5-6.5の被験者において0.5以上の上昇が3ヵ月続く

解析計画: 機能障害の進行までの期間の算出にはKaplan-Meier法を使用した。2群間の比較にはCox比例ハザードモデルを使用した。有意水準は、最初の中間解析では $\alpha=0.00045$ 、2回目の中間解析では $\alpha=0.00543$ 、最終解析では $\alpha=0.04818$ を用いた。

一次進行型多発性硬化症患者943例を対象に、機能障害が進行した割合を検討した結果では、コパキソン群のプラセボ群に対する優越性は検証されませんでした。

機能障害の進行までの期間



投与患者数/リスク患者数(%ITT)

	0	6	12	18	24	30	36	42	48 (月)
コパキソン群	621/621 (100%)	465/482 (78%)	355/371 (60%)	68/114 (18%)					
プラセボ群	314/314 (100%)	239/244 (78%)	175/185 (59%)	30/46 (10%)					

ハザード比 0.87 [95%信頼区間: 0.71, 1.07]; $p=0.1753$ (36ヵ月間、主要評価項目、検証的解析結果)

カプランマイヤー法

安全性: コパキソン群における有害事象は、注射部位紅斑57.1% (358例)、注射部位疼痛48.8% (306例)、不慮の損傷36.4% (228例)等であった。また、コパキソン群の3例が投与期間中に死亡した。

Wolinsky JS et al.: Ann Neurol, 2007; 61 (1): 14-24. (承認審査時評価資料)
本論文の著者のうち3名はTeva社の社員である。

二次進行型多発性硬化症患者に対する検討(海外データ)

試験: 無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (BR-2試験)

対象: 二次進行型多発性硬化症患者106例(プラセボ群55例、コパキソン群51例)

方法: プラセボあるいはコパキソン15mgを1日2回、2年間皮下投与した。

主要評価項目: 機能障害の進行(確定)*までの期間

【被験者は機能障害の進行(確定)がみられた場合又は機能障害の進行(確定)がみられずに2年の治験期間を終了した場合を試験完了とした。】

* 機能障害の進行(確定)の定義 ベースラインのEDSSが5.0未満の被験者においては1.5以上の上昇が3ヵ月以上続く

ベースラインのEDSSが5.0以上の被験者においては1.0以上の上昇が3ヵ月以上続く

機能障害の進行(確定)した割合

	評価例数	進行した患者数	患者割合 (%)
プラセボ群	55	14	25.5
コパキソン群	51	9	17.6

安全性: コパキソン群における副作用は、紅潮30.4%、便秘、関節痛、不安各28.3%等であった。

承認審査時評価資料
Bornstein MB et al.: Neurology, 1991; 41 (4): 533-539. より作表

- 効能又は効果
多発性硬化症の再発予防
- 効能又は効果に関連する注意
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。
- 用法及び用量
通常、成人にはグラチラマー酢酸塩として20mgを1日1回皮下に投与する。

機能障害の進行抑制に対する本剤の明確な有効性は確立していません。以下のデータをご参照ください。

評価時点ごとのベースラインからのEDSSスコアの変化量(海外データ)

試験：国際共同多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照及び非盲検継続投与試験(9003試験)

対象：再発寛解型多発性硬化症患者239例(プラセボ群120例、コパキソン群119例)

方法：プラセボあるいはコパキソン20mgを1日1回自己注射により、二重盲検期9か月間、その後続けて非盲検期9か月間皮下投与し、T₁Gd増強病巣の総数、再発回数、EDSSスコア等を評価した。

主要評価項目：二重盲検期におけるT₁Gd増強病巣の総数

■ 評価時点ごとのベースラインからのEDSSスコアの変化量

	コパキソン群 平均値(標準偏差)	プラセボ(コパキソン移行)群 平均値(標準偏差)
例数	119	120
投与3ヵ月後	-0.03 (0.53)	-0.02 (0.68)
投与6ヵ月後	0 (0.67)	0.03 (0.78)
投与9ヵ月後	0.02 (0.80)	0.05 (0.84)
投与12ヵ月後	-0.07 (0.92)	0.03 (0.84)
投与15ヵ月後	-0.03 (0.92)	0.03 (0.91)
投与18ヵ月後	-0.03 (0.94)	0.03 (0.90)

疾患活動性の高い症例及び急性再発期に対する本剤の有効性及び安全性は確立していません。以下のデータをご参照ください。

T₁Gd増強病巣数の経時的推移(海外データ、事後解析)

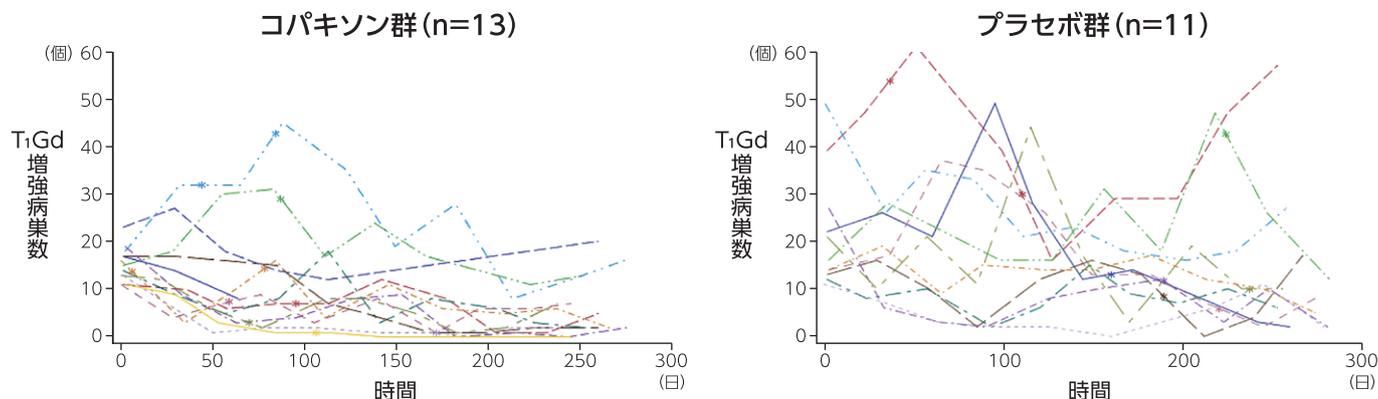
試験：国際共同多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照及び非盲検継続投与試験(9003試験)

対象：再発寛解型多発性硬化症患者239例(プラセボ群120例、コパキソン群119例)

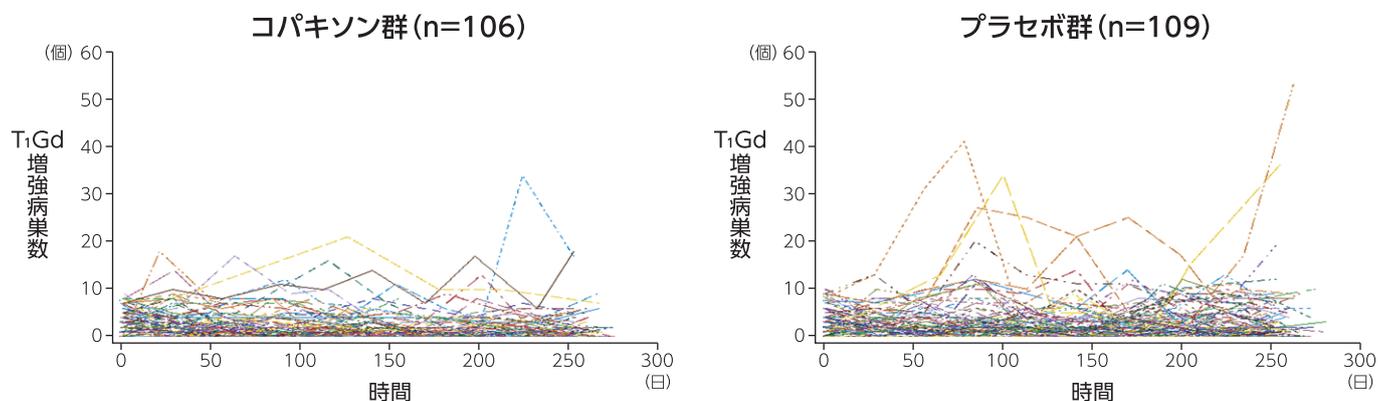
方法：プラセボあるいはコパキソン20mgを1日1回自己注射により、二重盲検期9か月間、その後続けて非盲検期9か月間皮下投与し、T₁Gd増強病巣の総数、再発回数、EDSSスコア等を評価した。

主要評価項目：二重盲検期におけるT₁Gd増強病巣の総数

■ ベースライン時のT₁Gd増強病巣数が10個を超える患者のT₁Gd増強病巣数の経時的推移(サブグループ解析)



■ ベースライン時のT₁Gd増強病巣数が10個以下の患者のT₁Gd増強病巣数の経時的推移(サブグループ解析)



安全性：(二重盲検期) 副作用の発現頻度は、コパキソン群及びプラセボ群でそれぞれ84.9% (101/119例)及び43.3% (52/120例)であった。重篤な副作用はコパキソン群で1.7% (2/119例)に、投与中止に至った副作用は2.5% (3/119例)に認められた。

(非盲検期を含めた全投与期間) 有害事象の発現頻度は、コパキソン群及びプラセボ群でそれぞれ95.0% (113/119例)及び80.5% (91/113例)であった。また、非盲検期において、重篤な有害事象は3例報告された。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

Comi G et al. Ann Neurol. 2001; 49(3): 290-297. (承認審査時評価資料)
 グラチラマー酢酸塩の臨床試験成績(海外第Ⅲ相試験)(社内資料、承認審査時評価資料)
 本試験は、Teva社の資金提供を受け実施された。

コパキソン投与患者における妊娠転帰 ～コパキソン妊娠データベース解析(2018年報告)～

Sandberg-Wollheim M, et al; Int J MS Care, 2018, 20, 9-14.

本研究はTeva社の資金提供を受け実施された。著者には同社より講演料等を受領している者が含まれる。
著者のうち4名は同社の社員である。

コパキソン投与症例の安全性データベースから、妊婦症例を収集して解析した結果において、5,042例を対象に前向き・後ろ向き報告を区別して妊娠全体の傾向をまとめ、妊娠転帰と先天性異常の発生状況を一般集団(EUROCAT、MACDP)と比較した。

患者集団

コパキソン投与症例の安全性データベース (Tevaグローバル・ファーマコビジランス)

- ・コパキソン20mgを投与された女性患者のうち妊娠を報告した症例
- ・2014年9月30日までに登録
- ・登録された妊娠例 7,343例
- ・解析対象：転帰判明 5,042例

解析対象の分類

前向き報告 (n=2,235)

- ・妊娠転帰判明前
又は出生前検査で先天性奇形発見前に報告

後ろ向き報告 (n=2,807)

- ・妊娠転帰判明後
又は出生前検査で先天性奇形発見後に報告

コパキソン妊娠データベース解析(2018年報告)の試験概要

- 試験**：Teva社のグローバル・ファーマコビジランス・データベースに登録された妊娠症例を対象とした、後ろ向き観察研究。
- 目的**：コパキソン20mg投与下で妊娠した患者の妊娠転帰を解析し、一般集団における先天性異常の発生率(EUROCAT¹⁾、MACDP²⁾と比較することで、コパキソン曝露に関連する安全性(特に先天性奇形リスク)を評価する。
- 対象**：Teva社のグローバル・ファーマコビジランス・データベースに、2014年9月30日までに登録された、コパキソン20mgを投与された妊娠7,343例のうち、転帰が判明していた5,042例を解析対象とした。(母体・児の報告は別個に記録され、重複排除済み)
- 方法**：Teva社データベースよりコパキソン曝露妊娠を抽出し、妊娠転帰を解析した。
- 評価項目**：
 - ・妊娠転帰(生児出生、自然流産、選択的中絶、死産等)
 - ・先天性異常の発生頻度と種類(主要・軽微を含む)
- 解析計画**：
 - ・妊娠転帰判明前又は出生前検査での先天性奇形発見前に投与データを得た前向き報告(2,235例)と、妊娠転帰判明後又は出生前検査での先天性奇形発見後に投与データを得た後ろ向き報告(2,807例)の解析を実施した。
 - ・前向き報告の先天異常について、実際の症例数と一般集団データ(EUROCAT及びMACDP)から求めた期待症例数の比、すなわち標準化罹患比(SIR)を算出した。
- リミテーション**：本報告には、コパキシンの投与期間及び時期についての解析結果、中絶に関連する異常の種類と割合、母親の年齢、過去の異常妊娠転帰、妊娠中の他の薬剤の投与状況、妊娠前の疾患の経過、治療した増悪の回数、疾患の重症度についてのデータが含まれていない。

1) EUROCAT; European Surveillance of Congenital Anomalies

2) MACDP; Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program

コパキソン皮下注20mgシリンジ 電子添文(抜粋)

【特定の背景を有する患者に関する注意】

9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

コパキソンによる妊娠転帰 ～コパキソン妊娠データベース解析(2018年報告)～

Sandberg-Wollheim M, et al; Int J MS Care, 2018, 20, 9-14.

本研究はTeva社の資金提供を受け実施された。著者には同社より講演料等を受領している者が含まれる。
著者のうち4名は同社の社員である。Reprinted with permission from the International Journal of MS Care.

コパキソン投与患者の妊娠転帰：前向き症例コホート vs. 後ろ向き症例コホート

前向き症例コホート(n=2,235)では、生児出生は84.9%、中絶／妊娠中絶は13.6%、胎児死亡及びその他の転帰はいずれも1%未満でした。

一方、後ろ向き症例コホート(n=2,807)では、生児出生は76.1%、中絶／妊娠中絶は約21%、胎児死亡はいずれも1%未満で、その他の転帰(異所性妊娠など)は1.5%程度でした。

転帰	報告症例数 (%)	
	前向き (n=2,235)	後ろ向き (n=2,807)
生児出生		
正常(健康な新生児と報告)	1,227(54.9)	1,139(40.6)
生児出生(先天異常なしと報告)	628(28.1)	929(33.1)
先天性障害	42(1.9)	62(2.2)
異常(周産期障害)	2(<1.0)	5(<1.0)
中絶/妊娠中絶 ^a		
自然流産	232(10.4)	521(18.6)
人工妊娠中絶 ^b	71(3.2)	67(2.4)
未特定	0	9(<1.0)

転帰	報告症例数 (%)	
	前向き (n=2,235)	後ろ向き (n=2,807)
胎児死亡 ^a		
死産	10(<1.0)	21(<1.0)
子宮内死亡/胎児死亡	6(<1.0)	12(<1.0)
その他		
異所性妊娠	14(<1.0)	39(1.4)
胞状奇胎	3(<1.0)	3(<1.0)

a. 先天異常を含む妊娠転帰。

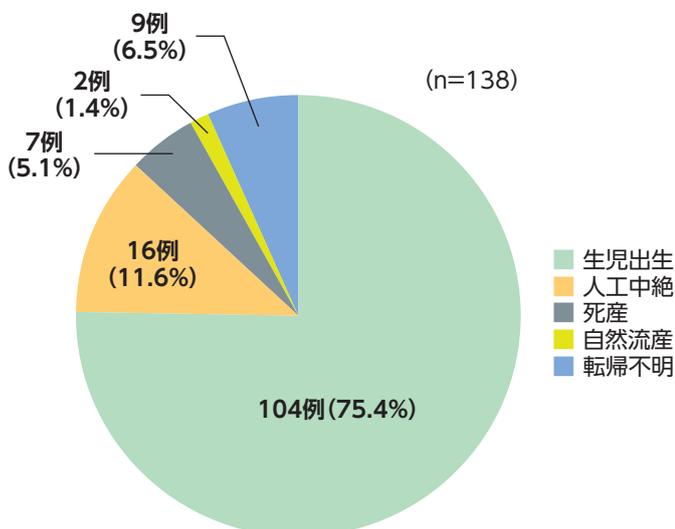
b. 先天異常による人工妊娠中絶16例を除き、人工妊娠中絶の理由は報告されていない。

コパキソン投与患者における先天異常報告の概略

左図 先天異常138例のうち、104例(75.4%)は生児出生でした。25例(18.1%)は人工中絶、死産、または自然流産による妊娠転帰でした。残る9例(6.5%)は、先天異常は報告されたものの、生児出生であったか中絶であったかの情報が提供されなかった症例でした。

右表 先天異常138例から報告された174件の先天異常を系統別に整理したものです。四肢の異常27件で、心疾患及び染色体異常がそれぞれ26件、神経障害が24件でした。

妊娠転帰(先天異常の報告例)



先天異常の系統別内訳

系統	報告事象数 ^a (件)
四肢の異常	27
心疾患	26
染色体異常	26
神経障害	24
その他の異常/障害	17
呼吸器疾患	16
腎/泌尿生殖器疾患	15
消化管障害	13
軽度の皮膚/軟部組織異常	8
眼疾患	2

a. 妊娠138例から174件の事象が報告された。

コパキソン投与患者と2つの一般集団の先天異常発現率の比較

上表 先天異常は転帰が判明していた 5,042例のうち138例 (2.7%) に報告され、この数は欧州の一般集団の先天異常頻度に基づく予測症例数 (179.7例) を上回るものではありませんでした。前向きコホート (n=2,235) における先天異常の報告は53例 (2.4%) であり、欧州の一般集団の発現率と同程度でした [SIR0.97 (95%信頼区間:0.73-1.27)]。

下表 米国のMACDPにおける先天異常の割合 (約3%) に対し、コパキソンで報告された先天異常発生率は全妊娠で2.6%、前向き症例で2.4%でした。

EUROCATにおける 先天異常の割合	コパキソン安全性データベース				
	コホート	妊娠転帰 (例)	先天異常 (例)		SIR (95%信頼区間) (EUROCATと 比較した相対リスク)
			実際の症例数 ^a	一般集団の割合から 予測される症例数	
244.79 /10,000妊娠 ^b	全妊娠	7,343 ^c	138	179.7	
	前向き症例				
	全登録症例	4,447	60	108.9	
	転帰判明	2,235	53	54.7	0.97 (0.73-1.27)

EUROCAT; European Surveillance of Congenital Anomalies, SIR; standardized incidence rate

a. EUROCATには先天異常のみが含まれる。一方でコパキソン観察症例には先天性疾患と先天異常が含まれる。

b. 出生定義には、生児出生、妊娠20週以降の胎児死亡/死産、出生前診断後の胎児異常による妊娠中絶を含む。

c. 双子出産となった妊娠1件を含む。

MACDPにおける 先天異常 ^a の割合	コパキソン安全性データベース		
	コホート	生児出生数 ^b	先天異常数 (%)
米国の3%	全妊娠	4,034	104 (2.6)
	前向き症例	1,899	46 (2.4)

MACDP; Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program

a. MACDPでは、有病率は特定期間に出産された重大な先天異常のある乳児及び胎児の数をその期間の出生数で割ったものと定義されている。

b. 正常な新生児、先天性障害を伴う生児、追加的な健康情報が提供されなかった生児を含む。

コパキソン皮下注20mgリンジ 電子添文 (抜粋)

【特定の背景を有する患者に関する注意】

9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

コパキソン投与下の授乳における安全性解析 (～生後18ヵ月)

【注意】本試験では、一部、承認外の投与量の症例を含みます。国内で承認されたコパキシソンの用法及び用量は「通常、成人にはグラチラマー酢酸塩として20mgを1日1回皮下に投与する。」です。

Ciplea AI, et al; Mult Scler, 2022, 28, 1641-1650.

本試験は、Teva社の資金提供を受け実施された。

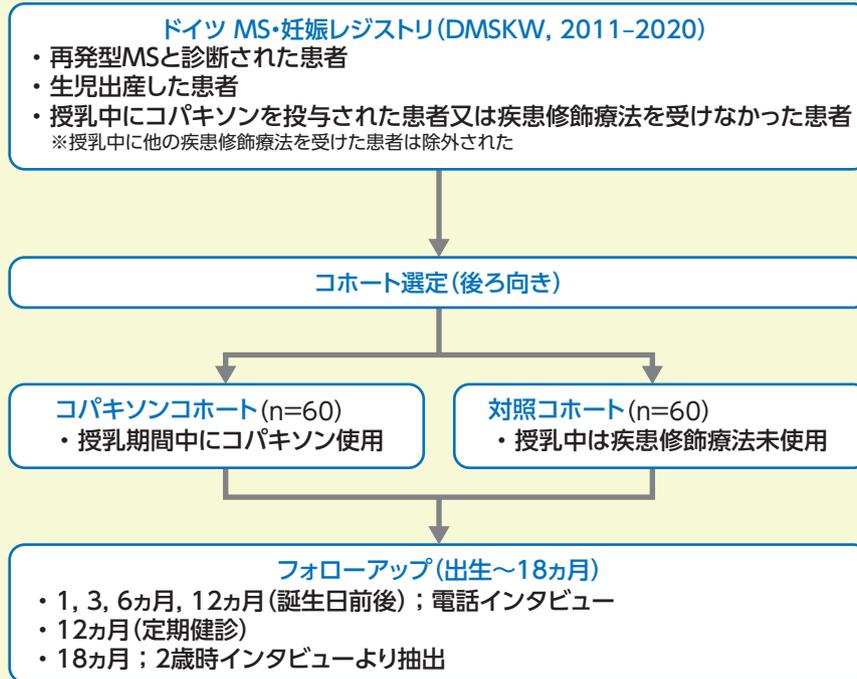
著者には同社より学会参加費、助成金等を受領した者が含まれる。著者のうち2名は同社の社員である。

Ciplea AI, et al; Mult Scler Relat Disord, 2023, 75, 104771.

本試験は、Teva社の資金提供を受け実施された。

著者には同社より講演料、学会参加費等を受領した者が含まれる。著者のうち1名は同社の社員である。

患者集団



COBRA studyの試験概要

- 試験**：非介入・後ろ向き観察研究(2011～2020年のDMSKW〔ドイツ多発性硬化症・妊娠レジストリ〕を用いた後ろ向き解析)
- 目的**：授乳期間中にコパキソン治療を受けたMS患者とその児において、コパキソン曝露が児の安全性に及ぼす影響を評価する。また、授乳期間中に疾患修飾療法を受けていないMS患者とその児を対照とし、両群間で安全性転帰を比較検討する。
- 対象**：2011～2020年のDMSKWに登録されたMS患者のうち、授乳期間中にコパキソン治療を受けた母親とその児(コパキソンコホート：60例)、授乳期間中に疾患修飾療法を受けていない母親とその児(対照コホート：60例)を安全性評価の対象とした。いずれも生児出生であり、母親が授乳を実施した症例とした。
- 方法**：授乳期間中にコパキソン治療を受けたMS患者とその児、及び授乳期間中に疾患修飾療法を受けていないMS患者とその児のデータを取得し、安全性転帰を後ろ向きに評価した。
- ・母親の年齢及び児の最終追跡時年齢に基づくマッチングを行い、コパキソンコホートと対照コホートを比較した。
- 評価項目**：主要な安全性評価項目として、入院、抗菌薬使用、発達・身体発育指標を評価した。
- ・追加の安全性評価項目として、有害事象(AEs, NAEs, SAEs)及び入院・抗菌薬使用に至った医学的理由を評価した。
- 解析計画**：二群間比較については、イベント数、イベントを経験した児の割合、年換算頻度、及び95%信頼区間を算出した。
- ・発達指標及び身体発育指標については、各時点の測定値を群間で比較した。
- リミテーション**：症例数が少なく、生後18ヵ月の追跡調査データは限られている。妊娠中にコパキソン投与を受けた症例が含まれる。一般的な有害事象しか観察されていない。DMSKWへの参加は任意である。入院や抗生物質を必要とした感染症のみが評価されている。

コパキソン皮下注20mgシリンジ 電子添文(抜粋)

【効能又は効果】多発性硬化症の再発予防

【用法及び用量】通常、成人にはグラチラマー酢酸塩として20mgを1日1回皮下に投与する。

【特定の背景を有する患者に関する注意】

9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行に関するデータはないが、本剤はその多くが皮下投与後に注射部位で加水分解されるため、授乳によって臨床的意義を有する量の薬剤に乳児が曝露される可能性は低いと考えられる。[16.4 参照]

患者背景

対照コホートは受胎時の母親の年齢と最終追跡時点の児の年齢を基準に、コパキソンコホートとマッチングしました。妊娠中にコパキシソンの投与を受けた母親から出生した児は、コパキソンコホートでは86.7%、対照コホートでは25%でした。コパキソンコホートにおける授乳中のコパキソン投与期間の中央値は7.0ヵ月で、5例では1ヵ月未満でした。

解析対象	コパキソンコホート：母親58例、 妊娠59件、母乳栄養児60人	対照コホート：母親60例、 妊娠60件、母乳栄養児60人
・ 受胎時の母親の年齢(平均 ± SD)	コパキソンコホート：平均33.1歳(SD 3.3)	対照コホート：平均32.9歳(SD 3.6)
・ 完全母乳育児*を行った母親の割合(例数)	78.3%(47/60例)	81.7%(49/60例)
・ 早産の割合(例数)	5%(3例)	5%(3例)
・ 妊娠期間中のBMI(妊娠初期)(平均 ± SD)	コパキソンコホート：平均25.1(SD 5.6, n=59)	対照コホート：平均24.5(SD 5.7, n=58)
・ 登録時の妊娠週数(中央値[範囲])	11.3週(1.0~39.3)	7.8週(3.6~38.3)
・ 受胎時の産前期間(平均 ± SD)	平均4.6年(SD 4.0)	平均6.8年(SD 5.1)
・ 妊娠前2年間の再発数(中央値[範囲])	1回(0~5)	1回(0~6)
・ 妊娠中の再発数(中央値[範囲])	0回(0~2)	0回(0~2)
・ 妊娠中のステロイドパルス回数(中央値[範囲])	コパキソンコホート：0回(0~2)	対照コホート：0回(0~1)
・ 妊娠中のコパキソン投与割合(例数)	86.7%(52/60例)	25%(15/60例)
・ 妊娠中のコパキソン投与期間(中央値[範囲])	66日(21~291)	29日(6~41)
・ 授乳期間(中央値[範囲])	7.9ヵ月(0.2~22.4)	8.1ヵ月(0.2~28.2)
・ 授乳中のコパキソン投与期間(中央値[範囲])	7.0ヵ月(0.2~19.1)	NA
・ フォローアップ期間(中央値[範囲])	13.3ヵ月(1.1~42.6)	24.7ヵ月(0.3~49.1)

*完全母乳育児は、補助食による定期的な代替を行わずに少なくとも2ヵ月間母乳のみで育児するものと定義されました。

母乳栄養児の発達・成長

上表 コパキソンコホートでは、発達遅延の報告はありませんでした。一方で、対照コホートでは3例(5.36%)報告され、その内訳は、運動発達遅延1人、言語発達遅延1人、詳細情報なし1人でした。

下表 出生から12ヵ月までの各コホートにおける体重・身長・頭囲の平均値は、以下の表の通りでした。各成長パラメータは、コパキソンコホートと対照コホートは同程度でした。

発達遅延のある児の人数と割合

	コパキソンコホート	対照コホート
登録症例の全ての児における発達遅延、人数 ^a 割合(95%信頼区間)	0 0(0.00-5.96)	3 5(1.04-13.92)
生後12ヵ月以上の追跡調査を受けた児における発達遅延、人数 ^b 割合(95%信頼区間)	0 0(0.00-6.27)	3 5.36(1.12-14.87)

a: コパキソン; n=60・対照; n=60, b: コパキソン; n=57・対照; n=56

健康診断における児の成長パラメータ

	出生時 ^a	生後1週 ^b	生後1ヵ月 ^c	生後3~4ヵ月 ^b	生後6~7ヵ月 ^d	生後10~12ヵ月 ^e
体重、平均値(標準偏差)、g						
コパキソンコホート	3443.78(434.20)	3258.20(416.21)	4462.02(597.89)	6297.30(724.12)	7872.25(793.86)	9636.20(980.75)
対照コホート	3317.88(443.34)	3150.74(404.95)	4269.26(571.41)	6279.17(865.93)	7914.95(891.67)	9549.22(1022.20)
身長、平均(標準偏差)、cm						
コパキソンコホート	51.72(2.53)	51.86(2.69)	55.14(2.34)	62.23(2.71)	68.25(2.75)	75.27(2.83)
対照コホート	51.46(2.63)	52.11(2.11) ^f	54.98(2.29)	62.60(2.81)	68.67(2.72)	76.30(3.67)
頭囲、平均(標準偏差)、cm						
コパキソンコホート	34.97(1.47) ^g	34.86(1.38)	37.43(1.34)	40.58(1.27)	43.40(1.38) ⁱ	46.07(1.64)
対照コホート	34.89(1.39) ^j	34.95(1.17) ^f	37.13(1.28)	40.82(1.32)	43.40(1.25) ^k	46.21(1.47)

a: コパキソン; n=60・対照; n=59, b: コパキソン; n=50・対照; n=42, c: コパキソン; n=51・対照; n=42, d: コパキソン; n=48・対照; n=43, e: コパキソン; n=50・対照; n=51, f: n=40, g: n=58, h: n=49, i: n=47, j: n=52, k: n=43

コパキソン投与下の授乳における安全性解析 (～生後18ヵ月)

Ciplea AI, et al; Mult Scler Relat Disord, 2023, 75, 104771.

本試験はTeva社の資金提供を受け実施された。著者には同社より講演料、学会参加費等を受領した者が含まれる。著者のうち1名は同社の社員である。Copyright© 2023 Mult Scler Relat Disord. Reprinted by Permission of Sage Publications

生後18ヵ月間に母乳栄養児に発現した有害事象

生後18ヵ月間に報告された有害事象は、コパキソンコホート60人中82件、対照コホート60人中83件でした。非重篤な有害事象はコパキソン59件、対照61件、重篤な有害事象は23件と22件でした。少なくとも1件の非重篤な有害事象を発現した児はコパキソン63.3%、対照36.7%、重篤な有害事象はそれぞれ30.0%と23.3%でした。

	コパキソンコホート 60人	対照コホート 60人
すべての有害事象(件)	82	83
非重篤な有害事象(件)	59	61
1人あたりの非重篤な有害事象(件)、中央値(範囲)	1(0~6)	1(0~4)
少なくとも1つの非重篤な有害事象が発現した人数(%)	38(63.3)	22(36.7)
重篤な有害事象(件)	23	22
1人あたりの重篤な有害事象(件)、中央値(範囲)	0(0~3)	0(0~5)
少なくとも1つの重篤な有害事象が発現した人数(%)	18(30.0)	14(23.3)

母乳栄養児の入院及び抗生物質治療

■ 入院

- 全原因による年間入院回数は、コパキソンコホートと対照コホートで同程度であった。
(コパキソンコホート：12回、対照コホート：16回)
- 入院理由が感染症であった症例は、コパキソンコホートで5件(そのうち3件はコパキソンへの曝露授乳終了から数ヵ月後に発生)、対照コホートで4件であった。
(コパキソンコホート：5/12件[41.7%]、うちコパキソン投与下で授乳中2/12件[16.7%]、対照コホート：4/16件[25.0%]、授乳中のコパキソン投与なし[NA])
- 入院を要した児の件数及び割合は、両コホートで同程度であった。
(コパキソンコホート：11例[18.33%]、対照コホート：12例[20.00%])
- 18ヵ月以上追跡された児に限定した解析においても、年間入院回数及び入院を要した児の件数・割合は、両コホートで同様であった。
(入院を要した児：コパキソンコホート 5例[17.24%]、対照コホート 8例[17.78%])

■ 抗生物質投与

- 抗生物質治療件数は、コパキソンコホートで13件、対照コホートで10件であった。
(コパキソンコホート13件のうち、3件はコパキソン曝露授乳終了数ヵ月後、4件は逆流を伴う腎疾患を有する児1名によるもの)
- 抗生物質治療の年間発生件数は、両コホートで同程度であった。
(コパキソンコホート：9件、対照コホート：9件)
- 抗生物質投与を要した児の件数及び割合は、両コホートで同じであった。
- 抗生物質を要した感染症の種類は多様で、両コホートで類似していた。
- 18ヵ月以上追跡された児では、コパキソンコホートの方が抗生物質を使用した児の数が少なかった。

コパキソン[®]皮下注20mgシリンジの概要

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

〔詳細は電子添文等をご確認ください。また、電子添文の改訂に十分ご注意ください。〕

承認番号	22700AMX01009
販売開始	2015年11月

販売名	和名	コパキソン [®] 皮下注20mgシリンジ	洋名	COPAXONE [®] S.C. Injection 20mg Syringes
一般名	和名	グラチラマー酢酸塩	洋名	Glatiramer Acetate
日本標準商品分類番号	873999	薬効分類名	多発性硬化症治療剤	
貯法	凍結を避け、2～8℃で保存。		有効期間	2年

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	コパキソン皮下注20mgシリンジ
有効成分	1シリンジ (1mL) 中： グラチラマー酢酸塩 20mg
添加剤	1シリンジ (1mL) 中： D-マンニトール (40mg)

3.2 製剤の性状

販売名	コパキソン皮下注20mgシリンジ
剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）
性状	無色から微黄色かつ澄明からわずかに混濁した液で、不溶性異物を認めない。
pH	5.5～6.6
浸透圧比	約0.9（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

多発性硬化症の再発予防

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

6. 用法及び用量

通常、成人にはグラチラマー酢酸塩として20mgを1日1回皮下に投与する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与に関連した過敏性反応があらわれることがある。また、本剤投与後の数分以内に注射直後反応があらわれることがあるが、注射直後反応はほとんどが一過性で自然に消失するとされている。過敏性反応が疑われる症状が認められた場合には、注射直後反応との鑑別を慎重に行うこと。また、重篤な過敏性反応が発現した場合は、直ちに医師に連絡するように患者及びその家族又は介護者に指導するとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔11.1.1、11.1.3参照〕

8.2 本剤投与により血管拡張、胸痛、動悸又は頻脈があらわれることがあるので、心機能障害を有する患者に対して本剤を投与する際には十分に注意し、患者の状態を定期的に観察すること。〔9.1.1、11.1.1参照〕

8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前に肝機能検査を行うとともに、本剤投与中は定期的な肝機能検査を行うこと。〔11.1.4参照〕

8.4 本剤の自己投与の開始にあたっては、患者に適切な投与方法について指導を行うこと。〔14.1参照〕

8.4.1 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、投与方法及び注入補助器の使用法について説明及び十分な教育訓練を実施した後、本剤の副作用とその対処法について患者が十分に理解し、患者自らが確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。

8.4.2 本剤の投与開始にあたっては、医師の管理指導の下で本剤を投与することとし、投与後少なくとも30分間は患者の状態について十分に観察すること。また、自己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

8.4.3 使用済みのプレフィルドシリンジを再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

8.5 本剤投与期間中に多発性硬化症の症状の増悪が認められた場合には、本剤のリスクとベネフィットを考慮して、投与継続の必要性について慎重に判断すること。国内臨床試験において、投与期間中に多発性硬化症の症状が悪化し投与中止に至った症例が認められている。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心機能障害のある患者

本剤投与による注射直後反応として、胸痛等の胸部症状があらわれることがある。〔8.2、11.1.1参照〕

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

*9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行に関するデータはないが、本剤はその多くが皮下投与後に注射部位で加水分解されるため、授乳によって臨床的意義を有する量の薬剤が乳児が曝露される可能性は低いと考えられる。〔電子添文16.4参照〕

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

副作用の発現に留意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では腎機能、肝機能等の生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン	本剤投与による注射部位反応の発現が増加したとの報告がある。	機序は不明である。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 注射直後反応（41.3%）

本剤投与後の数分以内に注射直後反応（血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈）があらわれることがある。これらの症状のほとんどは一過性であるが、投与のたびに発現し、重症化することもある。〔8.1、8.2、9.1.1参照〕

11.1.2 注射部位壊死（頻度不明）

重度の場合、壊死組織の切除及び皮膚移植などが必要になる場合がある。患者に複数の病変があらわれたときには、治療がみられるまで投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.3 過敏性反応（頻度不明）

アナフィラキシー等の重篤な事象を含め、呼吸困難、気管支痙攣、発疹、じん麻疹又は失神等の過敏性反応があらわれることがある。〔8.1参照〕

11.1.4 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。〔8.3参照〕

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
精神神経系	不安、振戦	失神、神経過敏	痙攣
消化器	悪心、嘔吐		
循環器	血管拡張、動悸、頻脈		
呼吸器	呼吸困難		
感染症	腔カンジダ症	単純ヘルペス	
皮膚	発疹、多汗症	皮膚良性新生物	
眼		眼の障害	
投与部位	注射部位反応（紅斑（59.9%）、疼痛（53.2%）、腫瘍（35.7%）、そう痒感（35.3%）、浮腫、炎症、過敏症）、局所反応	萎縮	
その他	リンパ節症、疼痛、胸痛、顔面浮腫、発熱	悪寒、体重増加、浮腫	白血球数異常、肝酵素上昇

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意〔8.4参照〕

14.1.1 投与部位は腹部、上腕部、大腿部又は腰部のそれぞれ左右を選び、同一部位への反復投与は避け、原則として同一部位への投与は7日間あけること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には投与しないこと。

14.1.2 投与の際には専用のプレフィルドシリンジ用注入補助器を使用すること。また、使用にあたっては添付の使用説明書を必ず読むこと。また、本剤（プレフィルドシリンジ）は1回使用の製剤であり、再使用はしないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット26週間反復投与毒性試験及びサル52週間反復投与毒性試験において、腎糸球体に補体第3成分を伴うグラチラマー酢酸塩の沈着が認められている。しかしながら、ラットを用いたがん原性試験（2年間投与）では腎糸球体での免疫複合体の沈着は認められていない。

20. 取扱い上の注意

20.1 開封後も光を遮り保存すること。

20.2 使用時にはプリスターに入れたまま室温に戻して使用すること。

20.3 溶液中に不溶性微粒子がある場合は使用しないこと。

20.4 本剤は単回使用のため、再滅菌・再使用せず、使用済みのプレフィルドシリンジは適切に廃棄すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1シリンジ×7

24. 文献請求先及び問い合わせ先

T'sファーマ株式会社 ティーズDセンター

〒451-0045 名古屋市西区名駅二丁目27番8号

TEL 0120-923-093

受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

T'sファーマ株式会社

名古屋市西区名駅二丁目27番8号

26.2 販売

武田薬品工業株式会社

大阪市中央区道修町四丁目1番1号

26.3 提携

Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

