

## 審議結果報告書

平成 27 年 9 月 4 日  
医薬食品局審査管理課

[販売名] コパキソン皮下注20mgシリンジ  
[一般名] グラチラマー酢酸塩  
[申請者名] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 26 年 12 月 25 日

### [審議結果]

平成 27 年 8 月 28 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。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

### [承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定の症例に係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。
3. 2. の製造販売後調査について、承認のあった日後 4 年（以下、「中間報告期間」という。）までのデータを 1. の医薬品リスク管理計画に基づいて取りまとめ、その結果を中間報告期間を経過した日から起算して 3 月以内に規制当局に提出すること。

## 審査報告書

平成 27 年 8 月 18 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]	コパキソン皮下注 20 mg シリンジ
[一般名]	グラチラマー酢酸塩
[申請者名]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 12 月 25 日
[剤形・含量]	1 シリンジ (1 mL) 中にグラチラマー酢酸塩 20 mg を含有する注射剤
[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]	グラチラマー酢酸塩は、L-グルタミン酸、L-アラニン、L-チロシン、L-リシンから構成される平均分子量 5000~9000 のポリペプチド混合物である。L-グルタミン酸、L-アラニン、L-チロシン、L-リシンの各アミノ酸残基のモル比率は、0.129~0.153、0.392~0.462、0.086~0.100、0.300~0.374 である。
[特記事項]	希少疾病用医薬品 (指定番号: (21 薬) 第 223 号、平成 26 年 10 月 16 日付薬食審査発 1016 第 2 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 27 年 8 月 18 日

[販 売 名]                    コパキソン皮下注 20 mg シリンジ  
[一 般 名]                    グラチラマー酢酸塩  
[申 請 者 名]                武田薬品工業株式会社  
[申請年月日]                平成 26 年 12 月 25 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。

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

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定の症例に係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。
3. 2. の製造販売後調査について、承認のあった日後 4 年（以下、「中間報告期間」という。）までのデータを 1. の医薬品リスク管理計画に基づいて取りまとめ、その結果を中間報告期間を経過した日から起算して 3 月以内に規制当局に提出すること。

## 審査報告 (1)

平成 27 年 6 月 17 日

### I. 申請品目

[販売名]	コパキソン皮下注 20 mg (申請時)
[一般名]	グラチラマー酢酸塩
[申請者名]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 12 月 25 日
[剤形・含量]	1 シリンジ (1 mL) 中にグラチラマー酢酸塩 20 mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	多発性硬化症の再発予防
[申請時用法・用量]	通常、成人にはグラチラマー酢酸塩として 20 mg を 1 日 1 回皮下に投与する。

### 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

コパキソン皮下注 20 mg（以下、「本剤」）の有効成分であるグラチラマー酢酸塩（以下、「本薬」）は、イスラエルのワイズマン研究所で見出された、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）が一定の比率で重合した種々の長さの合成ポリペプチド酢酸塩の混合物である。

本剤の開発は、海外ではワイズマン研究所により 1980 年から臨床試験が開始され、イスラエルの Teva Pharmaceutical Industries 社に開発権が譲渡された後、1996 年に米国及びイスラエル、2000 年に英国で多発性硬化症（以下、「MS」）に係る効能・効果で承認された。本剤は 2014 年 10 月現在、米国、欧州を含む 59 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、テバファーマシューティカル株式会社（以下、「テバ社」）により 2013 年より第 II 相試験が開始された。その後、テバ社により実施されていた第 II 相試験が中止された後（「4. (ii) <審査の概略> (2) 1 本剤の国内開発の経緯について」の項参照）、2013 年にテバ社と申請者において本剤の国内開発に関するライセンス契約が締結され、今般申請者は、多発性硬化症の再発予防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「再発寛解型多発性硬化症における再発頻度の軽減」を予定される効能・効果又は対象疾病として 2009 年 3 月 10 日付で希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号 (21 薬) 第 223 号）。なお、本申請においては、申請者の判断により、本剤は再発を伴う多発性硬化症全体に効果が期待できると考えたことから、申請効能・効果は「多発性硬化症の再発予防」とされている<sup>1)</sup>（効能・効果については、「4. (ii) <審査の概略> (6) 効能・

<sup>1)</sup> 本申請における申請効能・効果は「多発性硬化症の再発予防」であり、希少疾病用医薬品の指定時に予定された効能・効果「再発寛解型多発性硬化症における再発頻度の軽減」よりも広い患者集団を対象としているが、申請効能・効果に該当する患者の大部分が再発寛解型 MS 患者によって占められていること、本邦では MS 全体としてみた場合であっても希少疾病用医薬品としての指定要件（人数要件及び医療上の必要性）を満足するものと考えられたことから、機構は、「多発性硬化症の再発予防」全体について優先審査を行うこととした（「4. (ii) <審査の概略> (6) 効能・効果について」の項参照）。

効果について」の項参照)。また、本剤は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと評価され、2010年5月21日付でテバ社に対し開発要請が行われている(医政研発0521第1号、薬食審査発0521第1号)。

本邦では、MSの再発等に関連する効能・効果を有する薬剤として、インターフェロンベータ-1b(遺伝子組換え)、インターフェロンベータ-1a(遺伝子組換え)、フィンゴリモド塩酸塩及びナタリズマブ(遺伝子組み換え)が承認されている。

なお、本剤の販売名(「コパキソン皮下注20mg」)について、申請者より本剤がプレフィルドシリンジ製剤であることを踏まえて「コパキソン皮下注20mgシリンジ」に変更する旨の申し出があり、機構は了承した。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

##### 1) 特性

原薬は、L-グルタミン酸、L-アラニン、L-リシン及びL-チロシンが一定の比率で重合した、平均分子量5000~9000の合成ポリペプチド共重合体の混合物であり、白色~微帯黄白色の固体(凍結乾燥品)である。

##### ① 構造・組成

###### a) 一次構造

- 4種のアミノ酸の共重合体混合物であり一定の一次構造を有しないが、原薬の加水分解により構成アミノ酸のモル分率がL-グルタミン酸: [REDACTED]、L-アラニン: [REDACTED]、L-リシン: [REDACTED]、L-チロシン: [REDACTED]であることが確認されている。
- エドマン分解法により、原薬全体における各アミノ酸のモル分率に対してN末端アミノ酸として [REDACTED] の割合が高く、 [REDACTED] の割合が低いこと、N末端領域(6残基)において [REDACTED] の割合が高いことが確認された。
- ※酵素A並びに [REDACTED] ※酵素B、C及び酵素D [REDACTED] 消化によるペプチドマップ分析により、一定のクロマトグラフィープロファイルを有することが確認された。
- その他、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMRが測定された。

以上の検討結果より、原薬の一次構造は [REDACTED] と申請者は判断している。

###### b) 高次構造

- [REDACTED] による変性前後のサイズ排除クロマトグラフィー(以下、「SEC」)における原薬の溶出挙動から、原薬は一定の高次構造を有することが確認された。
- [REDACTED]、紫外吸収スペクトル(以下、「UV」)及び赤外吸収(以下、「IR」) [REDACTED] から、原薬中には [REDACTED] が含まれていることが確認されており、 [REDACTED] は約 [REDACTED] %であった。

##### ② 物理化学的・電気化学的特性

###### a) 分子量

- [REDACTED] により、平均分子量は [REDACTED] Daであり、分子量分布について、 [REDACTED] %累積分子量は [REDACTED] Da、 [REDACTED] %

※新薬承認情報提供時に本項に置き換えた

累積分子量は [ ] Da であった。なお、高分子量の共重合体ほど生物活性及び毒性が高い傾向が認められた。

b) 電気化学的特性

- [ ] では特徴的なパターンを示した。
- 逆相液体クロマトグラフィー（以下、「RPC」）では、[ ] によるブロードなピークが得られるが [ ]。
- その他、酢酸塩含量、クーマシーブリリアントブルー-G-250（以下、「CBB」）との結合性について検討されている。

c) 物理化学的特性

- [ ]、溶解性、pH、吸湿性、吸光度、[ ] について検討されている。

③ 生物学的特性

- [ ] 細胞により、特異的に認識された。
- [ ]（以下、[ ]）モデルにおいて、[ ]した。

④ 不純物

原薬は、理論上 [ ] 程度の異なる一次構造を有する共重合体の混合物であり、有効成分の本態を特定すること及びこれらの混合物中に含まれる個々の構成成分又は個々の類縁物質（原薬中アミノ酸の [ ]、[ ] 及び [ ] 等）を分離同定することは技術的に不可能であったと申請者は説明している。

2) 製造方法

原薬は、[ ]、[ ]、[ ]、[ ]、[ ]、[ ]、[ ]、[ ]、[ ]、[ ] を出発物質として合成される。

重要工程として、4種の出発物質を共重合し、[ ] 工程（ステップ1）、[ ] 工程（ステップ2）、[ ] 工程（ステップ3）及び [ ] 工程（ステップ4）が設定されており、重要中間体として、[ ] 及び [ ] が管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、溶解性、確認試験 [ ]、[ ]、[ ]、[ ]、構成アミノ酸、pH、純度試験 [ ]、類縁物質1 [ ]、類縁物質2 [ ]、[ ]、[ ]、類縁物質3 [ ]、[ ]、類縁物質4 [ ]、[ ]、類縁物質5 [ ]、[ ]、[ ]、[ ]、残留溶媒1 [ ]（GC）、残留溶媒2 [ ]（薄層クロマトグラフィー）、水分、エンドトキシン、微生物限度、相対保持時間及び分子量分布 [ ] 並びに定量法 [ ]、[ ] 及びグラチラマー酢酸塩 [ ] が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表1のとおりであり、一部継続中の長期保存試験については60ヶ月まで継続される計画である。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	製造所 A/実生産/3 ロット	-25~-15℃	-	低密度ポリエチレン袋/ アルミラミネート袋	60ヶ月
	製造所 B/実生産/6 ロット		-		60ヶ月 <sup>a)</sup>
加速試験	製造所 A/実生産/3 ロット	2~8℃	-		6ヶ月
	製造所 B/実生産/6 ロット		-		6ヶ月

a) 本邦向けの試験方法（微生物限度試験の菌種が異なる）で測定された3ロットについては、36ヶ月までのデータが提出された。

以上より、原薬のリテスト期間は、低密度ポリエチレン袋及びアルミラミネート袋に入れ、遮光下で冷凍（-20±5℃）保存するとき、60ヶ月と設定された。

## (2) 製剤

### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1mL中に原薬20mgを含有する注射液を針付きガラスシリンジに充填した注射剤（プレフィルドシリンジ製剤）であり、添加剤としてD-マンニトール及び注射用水を含む。

### 2) 製造方法

製剤の製造方法は、**〇〇**、**〇〇**、**〇〇**、**〇〇**の**〇〇**及び**〇〇**からなり、**〇〇**工程、**〇〇**工程及び**〇〇**工程が重要工程とされている。また、**〇〇**工程及び**〇〇**工程に工程管理が設定されている。

### 3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（**〇〇**、**〇〇**、**〇〇**、**〇〇**、**〇〇**）、pH、純度試験（類縁物質1 **〇〇**、類縁物質2 **〇〇**）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、相対保持時間及び分子量分布 **〇〇**、**〇〇**試験<sup>2)</sup>、**〇〇**試験<sup>3)</sup>並びに定量法 **〇〇**が設定されている。

### 4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表2のとおりであった。また、光安定性試験の結果、**〇〇**において構造未知の不純物が認められた。

表2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産/3 ロット	2~8℃	-	針付きガラスシリンジ	24ヶ月
加速試験	実生産/3 ロット	25℃	60%RH	プランジャーSTOPパー	6ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、針付きガラスシリンジ及び**〇〇**プランジャーSTOPパーを一次包装、**〇〇**プリスターを二次包装として、遮光下で冷蔵保存するとき24ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は**〇〇**ヶ月まで継続予定である。

## <審査の概略>

### (1) 原薬の活性等に影響する特性について

機構は、原薬の本質が多様な配列を有する共重合体の混合物であることを踏まえ、原薬の活性の本質

<sup>2)</sup> **〇〇**に**〇〇**と**〇〇**投与し、**〇〇**から**〇〇**を評価する試験。

<sup>3)</sup> **〇〇**細胞に**〇〇**添加して**〇〇**し、**〇〇**により測定する。

及び原薬の活性に影響する因子について、検討した内容を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、原薬はミエリン塩基性タンパク質及び類似した合成ポリペプチドが [REDACTED] に与える影響について検討する中で、最も強い [REDACTED] [REDACTED] を示すものとして発見されたことを説明した上で、原薬の薬効発現機序は現時点においても詳細は明確になっておらず（「3. (i) <審査の概略> (1) 本薬の作用機序について」の項参照）、活性の本質についても特定されていないことを説明した。その上で申請者は、原薬の特性が [REDACTED] [REDACTED] 等と与える影響として、現時点までに以下の点が確認されていることを説明した。

- ・ 原薬を構成する4種のアミノ酸（L-グルタミン酸、L-アラニン、L-リシン及びL-チロシン）のうち、それぞれ1種を欠落させて残り3種類のアミノ酸のみを重合させたポリペプチドでは、 [REDACTED] [REDACTED] 試験<sup>2)</sup> 及び [REDACTED] 試験<sup>3)</sup> [REDACTED] [REDACTED] に適合しなかったことから、4種のアミノ酸すべてが活性発現には [REDACTED] と考えられた。
- ・ 原薬より [REDACTED] 分子量のポリペプチド（ [REDACTED] 分子量: [REDACTED] ）は、 [REDACTED] 試験に適合しなかった。また、 [REDACTED] を用いて原薬を分子量 [REDACTED] に分取したとき、原薬の [REDACTED] は分子量に依存して [REDACTED] が認められ、分子量が [REDACTED] 画分は [REDACTED] [REDACTED] 試験に適合しなかったことから、ポリペプチドの分子量及び原薬の分子量 [REDACTED] は活性に影響すると考えられる。なお、原薬より分子量が大きいポリペプチドでは毒性の増強が認められたことから、原薬の分子量は一定の範囲内で管理される必要があると考える。
- ・ [REDACTED] 用いて原薬を [REDACTED] に分取したとき、原薬の [REDACTED] は [REDACTED] の増加に伴って増大する傾向が認められ、 [REDACTED] の [REDACTED] は [REDACTED] [REDACTED] 試験に適合しなかったことから、原薬の [REDACTED] は [REDACTED] に影響すると考えられる。

機構は、製剤に設定された生物学的試験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、製剤の生物学的試験として、 [REDACTED] [REDACTED] 試験及び [REDACTED] 試験を設定していることを説明した上で、各試験について以下のとおり説明した。

- ・ [REDACTED] 試験については、マウスを用いて [REDACTED] を作成しており、原薬との [REDACTED] [REDACTED]、ミエリン塩基性タンパク並びに原薬を構成する4種のアミノ酸のうち、それぞれ [REDACTED] 種を欠落させて残り [REDACTED] 種類のアミノ酸のみを重合させたポリペプチドに対する [REDACTED] [REDACTED] もを選択している。なお、当該試験における [REDACTED] は明らかになっていない。
- ・ [REDACTED] 試験で用いるモデル動物は、 [REDACTED] [REDACTED] しているものと考えられており、フィンゴリモド等の多発性硬化症治療薬の検討において動物モデルとして使用されていること（Cris S C, *Br J Pharmacol*, 164: 1079-1106, 2011）から、本剤の活性を非臨床試験において評価する方法として適切と考える。
- ・ [REDACTED] 試験は、原薬が [REDACTED] [REDACTED] 試験法である。原薬を構成する4種のアミノ酸のうち、 [REDACTED] を欠落させて残り [REDACTED] 種類のアミノ酸のみを重合させたポリペプチド、 [REDACTED] のポリペプチドにおいては [REDACTED] [REDACTED] を示さないことが確認されており、 [REDACTED] [REDACTED] と考える。

なお申請者は、製剤に対して生物学的試験を設定しているものの、原薬は複雑な組み合わせを有するポリペプチドの混合物であることから、生物学的試験に対する適否のみでヒトにおける有効性及び安全性並びに品質の一貫性を担保することは困難であり、製造方法の頑健性並びに多角的に設定された原薬及び製剤の規格全体への適合性にに基づき担保されると考えることを説明した。



機構は、原薬の活性の本質は十分に解明されているとは言えないが、薬理作用の発現機序が必ずしも明確になっていないことも考慮すると、原薬の活性に影響する因子に関する検討内容に大きな問題はないものとする。なお機構は、製造方法の頑健性及び設定された規格全体への適合性に基づき原薬品質の一貫性を保証するとの申請者の考えに大きな問題はないと考えるものの、製造方法の頑健性については「(2) 原薬及び製剤の品質管理戦略について」の項で議論することとした。

## (2) 原薬及び製剤の品質管理戦略について

機構は、原薬が複雑な組み合わせを有するポリペプチドの混合物であることを踏まえ、原薬及び製剤の品質の一貫性を担保するための管理戦略について説明するよう申請者に求めた。

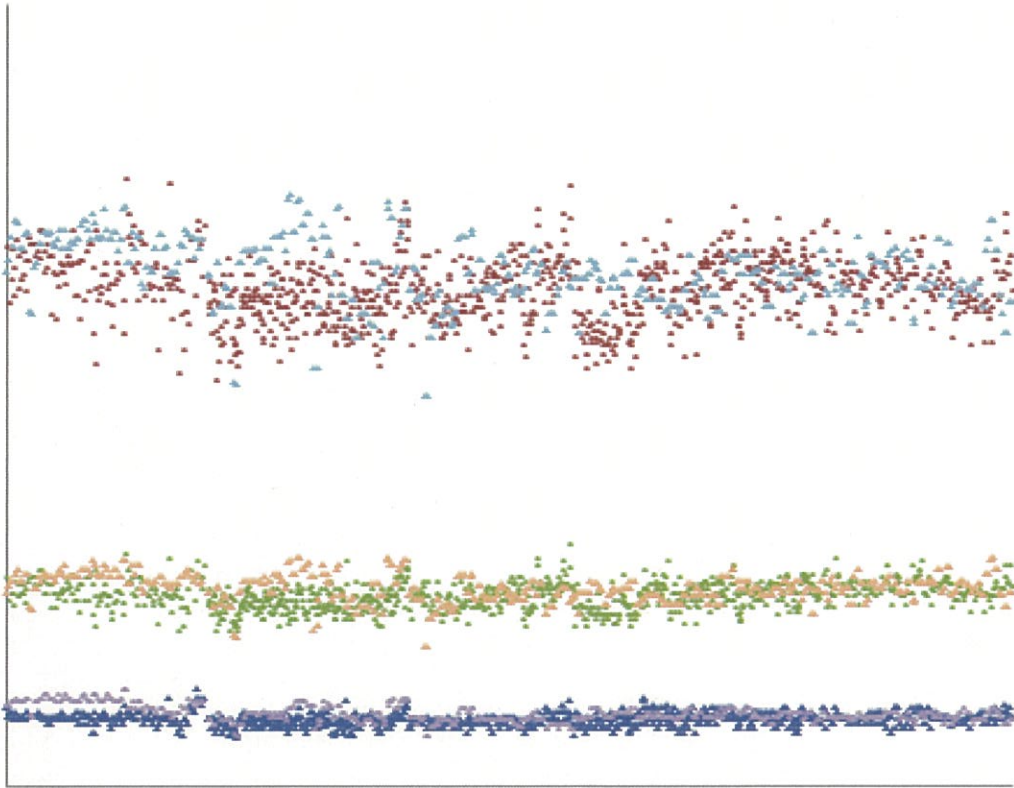
申請者は、原薬及び製剤の品質の一貫性については、製造方法の頑健性及び多角的に設定された規格全体への適合性に基づき担保されると考えることを説明した上で、工程の頑健性、不純物及び分解生成物並びに変更管理について、それぞれ以下のとおり説明した。

### 1) 工程の頑健性について

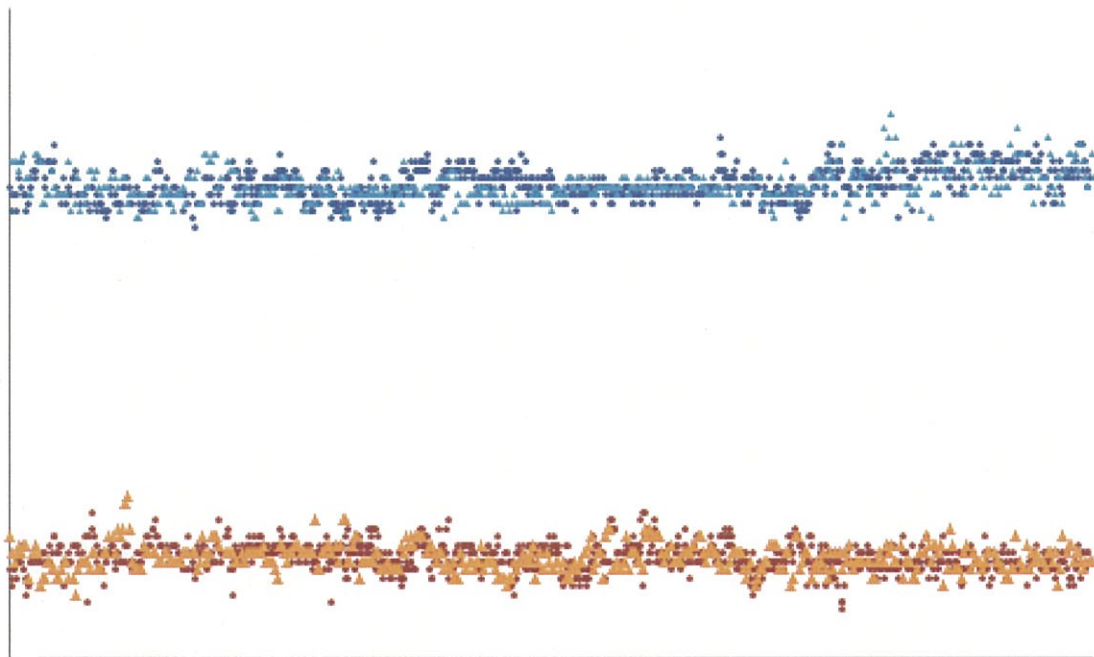
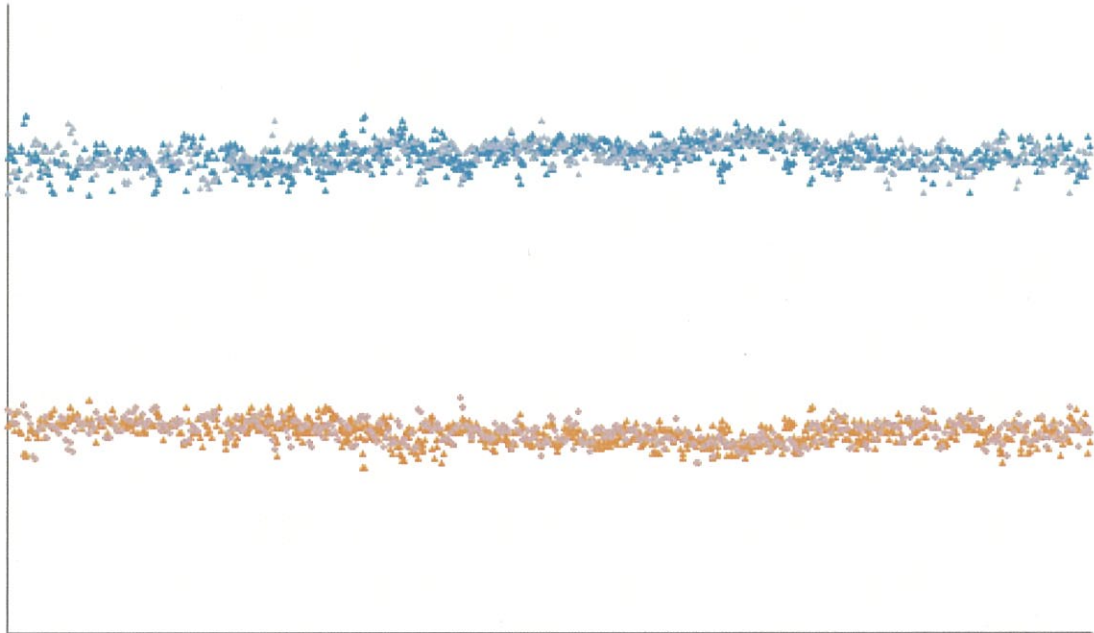
原薬の一次構造は[ ]を有すること、[ ]の分子量及び[ ]が活性に影響することが確認されていることを踏まえ、[ ]工程（ステップ 1）及び[ ]工程（ステップ 2）を重要工程に設定し、[ ]を重要中間体として管理している。

- ・ ステップ 1 は、[ ]工程であり、[ ]と[ ]、[ ]を重要なパラメータとして管理している。さらに、[ ]を指標として[ ]、[ ]について検討し、頑健性を確認している。また、本工程で得られる[ ]では[ ]の[ ]に関する管理値を設定している。
- ・ ステップ 2 は、[ ]工程であり、[ ]、[ ]及び[ ]を重要なパラメータとして管理している。なお、[ ]の[ ]はロットごとにわずかに変動することから、ロットごとに[ ]を実施して[ ]を微調整している。

このように慎重な管理を行っていても分子量分布、構成アミノ酸及び含量（酢酸塩）に関する逸脱が製造所 B に偏って認められる傾向にあったが、最近 5 年間（2009 年～2013 年）の製造所ごとの分子量分布及び構成アミノ酸の変動は図 1 及び図 2 のとおりであり、製造所間での大きな差異は認められなかった。また、製造時期により [ ]%累積分子量においても変動が認められたが、一定の傾向はなく、ばらつきの範囲内と考えられた。



※ 図1 製造所ごとの分子量分布（縦軸：分子量（Da）、横軸：年）  
 （製造所 A: ●: %累積分子量、▲: 平均分子量、▲: %累積分子量、  
 製造所 B: ▲: %累積分子量、●: 平均分子量、●: %累積分子量）



※ 図2 製造所ごとの構成アミノ酸の分布 (縦軸: 割合、横軸: 年)  
 (上図: L-アラニン: ▲: 製造所 A、▲: 製造所 B、L-リシン: ●: 製造所 A、▲: 製造所 B  
 下図: L-グルタミン酸: ▲: 製造所 A、●: 製造所 B、L-チロシン: ▲: 製造所 A、●: 製造所 B)

なお、製造所間で原薬品質の同等性を担保できるよう、製品標準書等一部の GMP 文書及び試験成績書を製造所間で共有するシステムを導入しており、品質が製造所間で解離しないよう、Teva Pharmaceutical Industries 社の Teva Active Pharmaceutical Ingredients 部門がモニタリングを行っている。申請者としても、製造所ごとのトレンド分析結果を継続して確認し、品質の同等性が担保されていることをモニタリングすることとしている。

## 2) 不純物及び分解生成物について

原薬には、出発物質及び製造工程に由来する種々の不純物の存在が想定されるが、原薬の本質は多様  
 ※新薬承認情報提供時に本項に置き換えた

なアミノ酸配列と分子量を有するポリペプチドの混合物であり、個々の不純物を個別に検出し、定量的に管理することはできない。したがって、原薬中に含まれる可能性のある不純物について、以下のような検討を行い、管理戦略を策定している。

- ・ 出発物質中の類縁物質に由来する原薬の不純物として、L-グルタミン酸、L-アラニン、L-リシン及びL-チロシン以外のアミノ酸が組み込まれた[ ]、これらの不純物含量については出発物質の純度を管理することで一貫した品質を担保可能と考える。
- ・ 出発物質及び製造工程に由来し、分解物としても想定される、[ ]を含むポリペプチド、[ ]ポリペプチドについては、製造工程及び長期保存時における生成量を特定できていない。しかしながら、[ ]を管理した上で、製造工程について一定の管理を行うことで、不純物プロファイルが大きく異なる原薬及び製剤が出荷される可能性は低く、一定の品質を担保可能と考える。
- ・ 製造工程に由来する不純物として、保護基である[ ]及び[ ]が残留したポリペプチド、[ ]が組み込まれたポリペプチドが想定されており、これらの不純物については、原薬を完全に加水分解した上で定量され、規格として管理している。

### 3) 変更管理について

原薬の製造方法は、[ ]年の原薬製造所の変更に伴い、ステップ1における[ ]、ステップ2における[ ]及びステップ4における[ ]が変更されている。海外第II相試験（参考5.3.5.1-1: BR-1試験）については製造方法変更前に実施されているが、その他の主要な非臨床試験及び臨床試験については、製造方法変更後の原薬及び製剤を使用して実施されている。

原薬の製造方法についてはその他にも軽微な変更を行っているが、[ ]年、[ ]年及び[ ]年に一部の特性解析項目を測定しており、原薬品質に著しい変化は認められなかった。なお、別途測定した[ ]については[ ]年製造ロット [ ]と比較して[ ]年～[ ]年製造ロット [ ]で高い傾向が認められ、その差の意義については不明であったが、測定条件及び測定機器が異なる試験結果であること、バリデートされた試験法ではないこと、その他の原薬規格には全て適合していることから、原薬品質の一貫性は担保されているものと考え。また、製造所AとBの[ ]を比較したところ、ピークの形状が異なったものの、同一のカラムと装置を用いて測定したクロマトグラムは類似していたことから、製造所間で原薬品質が著しく異なる可能性は低いと判断した。

なお、原薬の製造方法の変更管理について、原薬の製造方法に関する重要な変更を行う場合には、原薬規格への適合性に加えて、少なくともペプチドマッピング（※酵素Aによる消化物、※酵素B,C,Dによる消化物）、[ ]及び[ ]を実施することとしていたが、審査の過程における機構からの指摘を踏まえ、検討項目に[ ]試験 [ ]試験、[ ]試験）を追加し、変更前後での品質の同等性/同質性を確認する。また、申請者としても、Teva Pharmaceutical Industries 社傘下にある原薬製造所が適切に変更管理を行っていることを定期的に確認し、原薬品質の一貫性を担保する。

機構は、本原薬のような複雑な特性を有する製品については、品質の一貫性について比較・検討が可能となるよう、開発段階から継続して十分な特性解析が実施されるべきであったと考える。一方で機構

※新薬承認情報提供時に本項に置き換えた

は、本原薬については、XXXXXXXXXXの変動の要因は明確ではなく、また、審査の過程で特性解析に係る試験方法のベリフィケーション又はバリデーションが十分に実施されていないこと等、Teva Pharmaceutical Industries 社傘下にある原薬製造所において原薬規格以外の特性解析項目に十分な注意が払われてきたとは言い難い状況が散見されたと考える。したがって機構は、本剤については海外における開発時期が古いことを考慮するとやむを得ない部分はあるものの、現在の科学水準からはロット間の同等性/同質性担保のための品質管理が十分であったとは言い難く、特性解析に係る試験方法のベリフィケーション又はバリデーションの追加実施、原薬の規格試験及び特性解析結果のトレンド及び変動の十分な把握並びに変更管理及び逸脱管理の十分な実施等により、今後は品質の一貫性を十分に担保できるよう、品質管理体制を改善すべきと考える。

機構は、以上の審査を踏まえ、原薬及び製剤の製造方法、規格及び試験方法、貯蔵方法並びに有効期間について、一定の管理・検討は行われており、海外における使用実績及び本邦における医療上の必要性を考慮し、受け入れ可能と判断した。

### 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>

グラチラマー酢酸塩（以下、「本薬」）の薬理試験として、効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、数値は平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) 作用機序

###### ① 抗原提示細胞に対する結合

本薬（平均分子量 5800: 0.15 μM）を用いて結合アッセイを行ったところ、ヒト白血球型抗原（以下、「HLA」）の HLA-DR1、DR2 及び DR4 に対する本薬の結合は、いずれのアレルにおいても 0.05 から 0.15 μM の範囲内で飽和することが認められた (4.3-34: Fridkis-Hareli M et al, *J Immunol*, 160: 4386-4397, 1998)。

抗原提示細胞に本薬 3 μM をミエリン塩基性タンパク（以下、「MBP」）のペプチド 82-100 とともにインキュベートした後、82-100 エピトープ特異的のマウス T 細胞とともにインキュベートし、T 細胞によるチミジンの取り込み量を測定したところ、本薬の投与によりチミジンの取り込み量は 74%程度抑制された (4.3-48: Aharoni R et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 96: 634-639, 1999)。

腹膜から単離されたマクロファージに本薬 2.5~20 μg/mL を添加し、マクロファージに対する本薬の作用を検討したところ、用量依存的に抗炎症性のサイトカインであるインターロイキン（以下、「IL」）-10 の生成量が増加した。本薬 20 μg/mL 添加時の IL-10 の生成量は、溶媒添加時の 2 倍程度であった (4.3-79: Jung S et al, *J Neuroimmunol*, 148: 63-73, 2004)。

###### ② 抗原提示細胞と T 細胞の相互作用

1 型ヘルパー T 細胞（以下、「Th1 細胞」）や 2 型ヘルパー T 細胞（以下、「Th2 細胞」）に分化する前駆細胞であるナイーブ T 細胞（以下、「Th0 細胞」）を本薬存在下で誘導した自己（同種）成熟樹状細胞を含有する培地でインキュベートし、酵素結合免疫吸着測定（以下、「ELISA」）法により測定したところ、本薬の濃度依存的に Th1 細胞への分化に関わる IL-12 の発現の減少が認められた。また、本薬存在下で

成熟させた樹状細胞でナイーブ T 細胞を刺激し、フローサイトメトリーを用いて IL-4 とインターフェロン (以下、「IFN」)  $\gamma$  の細胞内産生比を評価したところ、本薬濃度が増えるに従い IL-4 産生 Th2 細胞が増え IFN- $\gamma$  産生 Th1 細胞への分化が阻害された (4.3-44: Vieira PL et al, *J Immunol*, 170: 4483-4488, 2003)。

ヒト血液から単離した単球を本薬反応性 T 細胞で曝露し、サイトカインの産生を ELISA 法により分析したところ、単球からの IL-10 の産生は増加し、IL-12 の産生は減少した (4.3-45: Kim HJ et al, *J Immunol*, 172: 7144-7153, 2004)。

実験的自己免疫性脳脊髄炎 (以下、「EAE」) モデルマウスに本薬 150  $\mu$ g を皮下投与し、続いてフロイント不完全アジュバント (以下、「ICFA」) で免疫した後の血液より 2 型単球を単離して、ナイーブ T 細胞とともに共培養し、腫瘍壊死因子 (以下、「TNF」)、IL-12、IL-10、トランスフォーミング増殖因子 (以下、「TGF」)  $\beta$  の濃度を測定した結果、TNF 及び IL-12 の濃度は減少し、IL-10 及び TGF- $\beta$  の濃度は増加した (4.3-46: Weber MS et al, *Nat Med*, 13: 935-943, 2007)。

### ③ 本薬反応性 T 細胞の誘導

ICFA 投与 23 日後に本薬を投与したマウスの脾臓から採取した IL-2 依存性のサブプレッサー T 細胞を作成し、脳炎誘発性のラットミエリン塩基性蛋白 (以下、「RBP」) により免疫されたラットから作成した細胞株をラットの脊髄から単離された塩基性タンパクとともにインキュベートしたところ、サブプレッサー T 細胞濃度依存的に、RBP 反応性細胞の増殖及び IL-2 放出を阻害した。また、EAE モデルマウスにサブプレッサー T 細胞を投与したところほぼ完全に EAE の進行が阻害された (4.3-47: Aharoni R et al, *Eur J Immunol*, 23: 17-25, 1993)。

EAE モデルマウスに本薬 150  $\mu$ g を ICFA による免疫 7 日前に皮下投与し、免疫後の血中の CD4 陽性 CD25 陽性制御性 T 細胞の発現量を検討したところ、CD4 陽性 CD25 陽性制御性 T 細胞の発現量が増加していた (4.3-46)。

### ④ 本薬特異的 T 細胞の遊走 (4.3-31: Aharoni R et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 97: 11472-11477, 2000)

EAE モデルマウスに予め Hoechst で染色した本薬反応性 T 細胞を腹腔内に投与することにより移入したところ、投与 3 及び 7 日後に採取したマウス脳切片において 78~88% の本薬特異的 T 細胞が認められ、また投与 10 日後においても 12~58% の切片に本薬特異的 T 細胞が認められた。

## 2) 急性型実験的自己免疫性脳脊髄炎に対する作用

### ① マウスに対する作用

無処置マウス又は本薬を単独若しくは ICFA と混合して投与したマウスに、フロイント完全アジュバント (以下、「CFA」) 及びマウス脊髄ホモジネート (以下、「MSCH」) を投与して急性型 EAE を誘導<sup>4)</sup> したとき、本薬投与動物では ICFA の存在によらず EAE 発現が減少した (参考 4.2.1.1-1)。

CFA 及びモルモットの MBP を投与して EAE を誘導したマウス (本薬群 5 例/用量/群、対照群 30 例) に本薬 (50  $\mu$ g~10 mg/日) 又は溶媒対照 (リン酸緩衝生理食塩液) を、免疫 7 日前に単回投与又は免疫直後に単回若しくは 6~12 日間反復皮下投与したとき、免疫後に本薬 3 mg/日を投与した群<sup>5)</sup> で EAE 発現割合 (対照群: 29/30 例、本薬 3 mg/日群: 3/5 例) 及び最大 EAE スコア<sup>6)</sup> の平均値 (対照群: 3.7、本薬 3 mg/日群: 0.6~1.6) の低値が認められたが、EAE 発症日に対する影響は認められなかった。本薬を免

<sup>4)</sup> 動物にアジュバントと中枢神経系由来物質 (脳炎誘発性タンパク、ミエリン、ミエリン塩基性タンパク等) を混合して投与することで動物を免疫し、脳内で自己免疫性の炎症を伴う組織病変を生じた結果、進行性麻痺が認められる。

<sup>5)</sup> 動物を免疫した日に本薬を単回投与した群、免疫後 5~11 日に本薬を 1 日 1 回投与した群、免疫後 0~11 日に本薬を 1 日 1 回投与した群及び免疫後 0~10 日に本薬を 2 日に 1 回投与した群

<sup>6)</sup> 症状を次の 6 段階で評価した: 0=正常、1=尾のトーンス低下、2=後肢の不全麻痺、3=後肢の麻痺、4=四肢の麻痺、5=死亡

疫 7 日前に単回投与した群では、EAE 誘導に対する影響は認められなかった（参考 4.2.1.1-3）。

CFA 及び MSCH を投与して EAE を誘導したマウスに、本薬 1 mg/日を免疫当日（1 日目）、6 及び 10 日目に間歇静脈内投与したとき、本薬群で EAE 発現割合の低値（対照群 19/26 例、本薬群: 6/25 例）が認められた（参考 4.2.1.1-3）。

CFA 及びモルモットの MBP を投与して EAE を誘導したマウスに、本薬（0.01 µg～10 mg/日）を免疫後から 12 日間反復皮下投与したとき、最大 EAE スコア<sup>7)</sup> の平均値は本薬 3 mg 群で最も低値を示し、より低用量の群及び高用量の群では効果が減弱した（参考 4.2.1.1-8）。

マウス EAE モデルに、XXXXXXXXXX又はXXXXXXXXXXで処理をした本薬を投与したとき、EAE 誘導に対する抑制作用は認められなかった（参考 4.2.1.1-6、参考 4.2.1.1-7）。

## ② ラットに対する作用

CFA 及びモルモットの MBP を投与して EAE を誘導したラットに、本薬（1～5 mg/日）を免疫後から 12 日間反復皮下投与したとき、最大 EAE スコア<sup>6)</sup> の平均値は、対照群で 3.3、本薬 1、2.5 及び 5 mg/日群でそれぞれ 2.8、2.5 及び 0.25 であり、本薬 5 mg/日群において EAE 誘導の抑制効果が認められた。また、本薬 5 mg/日を 2 日毎に計 6 回又は 3 日毎に計 4 回間歇皮下投与したとき、最大 EAE スコア<sup>6)</sup> の平均値はそれぞれ 1.5 及び 2.8 であり、効果の減弱が認められた（参考 4.2.1.1-3）。

CFA 及びモルモットの MBP を投与して EAE を誘導したラットに、本薬（1～5 mg/日）を免疫後から 12 日間反復静脈内投与したとき、最大 EAE スコア<sup>6)</sup> の平均値は、対照群で 3.3、本薬 1、2.5 及び 5 mg/日群でそれぞれ 3.0、3.2 及び 0.5 であり、本薬 5 mg/日群において EAE 誘導の抑制効果が認められた（参考 4.2.1.1-3）。

本薬又はモルモットの MBP 1 mg/日を 2 又は 3 日毎に 5 回経口投与したラットに、最終投与の 2 日後に CFA 及びモルモットの MBP を投与して EAE を誘導したとき、EAE 発現割合は対照群で 27/28 例、本薬群で 13/28 例、MBP 群で 10/17 例、最大 EAE スコア<sup>6)</sup> の平均値は対照群で 1.8、本薬群で 0.8、MBP 群で 0.9 であり、本薬及び MBP の予防投与によって EAE 誘導の抑制効果が示唆された（参考 4.2.1.1-3）

CFA 及びモルモットの MBP を投与して EAE を誘導したラットに、本薬（0.5～10 mg）を免疫後から 16 日間反復皮下投与したとき、最大 EAE スコア<sup>7)</sup> の平均値は本薬 4 mg 群で最も低値を示し、より低用量の群及び高用量の群では効果が減弱した（参考 4.2.1.1-8）。

## ③ モルモットに対する作用

CFA 及び脳炎誘発性塩基性蛋白を投与して EAE を誘導したモルモットに、本薬（平均分子量 23000 Da）並びにポリペプチド I 又は II<sup>8)</sup>（100 µg/日）を免疫の 2 日後から週 2 回、3 週間間歇皮下投与したとき、EAE 発現割合はそれぞれ 2/9 例、4/10 例及び 3/10 例、脳の組織学的変化発生率はそれぞれ 5/9 例、10/10 例及び 10/10 例であり、本薬でのみ EAE 誘導の抑制効果が認められた（参考 4.2.1.1-2）。

CFA 及び脳炎誘発性塩基性蛋白を投与して EAE を誘導したモルモットに、本薬（平均分子量 23000 Da）並びにポリペプチド III 及び IV<sup>9)</sup> を免疫当日（1 日目）、6 及び 10 日目に間歇静脈内投与したとき、対照群、本薬、ポリペプチド III 及び IV の EAE 発現割合はそれぞれ 8/10 例、15/50 例、5/15 例及び 19/30

<sup>7)</sup> 症状を次の 5 段階で評価した: 0=正常、1=尾の脱力、2=後肢の麻痺、3=四肢の麻痺、4=死亡

<sup>8)</sup> ポリペプチド I: グルタミン酸: グリシン: ヒスチジン: リシン: プロリン: セリン: チロシン=2.0: 1.4: 0.4: 2.8: 0.4: 1.1: 1.0 (平均分子量 4000 Da)、ポリペプチド II: アラニン: アルギニン: アスパラギン酸: グルタミン酸: グリシン: ヒスチジン: ロイシン: リシン: フェニルアラニン: プロリン: セリン: チロシン=4.0: 1.0: 2.7: 3.2: 6.5: 1.7: 1.0: 3.8: 1.2: 1.8: 3.9: 1.0 (平均分子量 5000 Da)

<sup>9)</sup> ポリペプチド III: アラニン: グルタミン酸: リシン: トリプトファン=5.9: 2.2: 4.0: 1.0 (平均分子量 24000 Da)、ポリペプチド IV: D-アラニン: D-グルタミン酸: D-リシン: D-チロシン=5.6: 2.2: 4.0: 1.0 (平均分子量 29000 Da)

例、脳の組織学的変化発生率はそれぞれ 10/10 例、38/50 例、12/15 例及び 34/37 例であり、本薬（平均分子量 23000 Da）及びポリペプチドⅢで EAE 誘導の抑制効果が認められた（参考 4.2.1.1-13: Webb C et al, *Immunochemistry*, 13: 333-337, 1976）。

#### ④ 霊長類に対する作用(参考 4.2.1.1-15: Teitelbaum D et al, *Clin Immunol Immunopathol*, 3: 256-262, 1974)

CFA 及び脳炎誘発性塩基性蛋白を投与して EAE を誘導したアカゲザルに、本薬（最初の 7 日間は 100 mg、その後、50 mg、25 mg、10 mg と漸減）と ICFA を併用投与又は ICFA を単独投与（いずれも 15 日間連日反復筋肉内投与）したとき、対照群（1 例）及び ICFA 単独投与群（2 例）は免疫後 20～35 日にすべて死亡したが、本薬群（2 例）では免疫後 29 日までに回復した。なお、本薬群のうち 1 例では、免疫後 67 及び 86 日に神経症状の再発をきたし、免疫後 91 日に死亡した。生存例 1 例以外の動物では、白質領域内の淡赤色斑点、単核球浸潤を伴う血管周囲炎、実質の多形核球及び細胞残屑からなる炎症巣等の所見が認められた。

#### 3) 慢性再発型実験的アレルギー性脳脊髄炎に対する作用

MSCH 及び死亡結核菌を 7 日間隔で 2 回皮下投与して慢性再発型実験的アレルギー性脳脊髄炎<sup>10)</sup>（以下、「CR-EAE」）を誘導したマウスに、本薬（0.5 mg）と脳炎誘発性抗原のエマルジョンを併用して 2 回皮下投与したとき、CR-EAE 発現割合は対照群と本薬群でそれぞれ 9/10 例及び 4/10 例、再発を認めた動物の割合は 5/6 例及び 1/2 例であった（参考 4.2.1.1-16: Teitelbaum D et al, *J Neuroimmunol*, 64: 209-217, 1996）。

合成プロテオリピッドタンパクを投与して CR-EAE を誘導したマウスに、本薬（0.5 mg）と脳炎誘発性抗原のエマルジョンを併用して単回皮下投与したとき、CR-EAE 発現割合は対照群と本薬群でそれぞれ 18/30 例及び 1/30 例、再発を認めた動物の割合は 7/30 例及び 0/30 例であった（参考 4.2.1.1-17）。

#### 4) その他作用機序に関する検討

##### ① 神経保護作用

EAE を誘導してから 20～25 日後のマウスに本薬 2 mg を 5～8 回皮下投与し、ダブルコルチン（以下、「DCX」）（神経細胞の遊走と分化に関わる未熟神経細胞マーカー）及び 5-ブromo-2'-デオキシウリジン（以下、「BrdU」）（細胞分裂時の DNA に取り込まれるチミジン類似体）を用いて、吻側移動経路における神経前駆細胞の分化及び増殖を検討したところ、最後の BrdU 投与から 1 日後における BrdU 陽性/DCX 陽性細胞数及び DCX 染色域は、EAE 誘導マウスと比較して 2.2 倍及び 1.6 倍であった（4.3-77: Aharoni R et al, *J Neurosci*, 25: 8217-8228, 2005）。

本薬特異的な T 細胞を、本薬で刺激した抗原提示細胞（以下、「APC」）と共培養し、脳神経由来因子（以下、「BDNF」）濃度を ELISA 法で測定したところ、本薬で刺激した APC を用いた場合、本薬で刺激していない APC と比較して BDNF 濃度は増大した。この結果は逆転写ポリメラーゼ連鎖反応において一貫しており、本薬存在下で BDNF の相補的 DNA の発現が増大した（4.3-74: Ziemssen T et al, *J Neurol Sci*, 233: 109-112, 2005）。

##### ② ナチュラルキラー細胞に対する作用（4.3-100: Sand KL et al, *Cell. Mol. Life Sci*, 66: 1446-1456, 2009）

ヒト末梢血から単離したナチュラルキラー細胞（以下、「NK 細胞」）に本薬を添加し、樹状細胞に対する NK 細胞の細胞障害作用への影響を検討したところ、本薬は 0.1～40 µg/mL の範囲において用量依

<sup>10)</sup> EAE の一種であり、EAE と同様に動物にアジュバントと中枢神経系由来物質を混合して投与することで動物を免疫して誘導するが、動物の系統、抗原、百日咳毒素の投与有無によって、脳内での炎症に加え脱髄を伴う脳脊髄炎を誘導することができる。EAE と同様に進行性麻痺を認めることに加え、神経症状を再発する病態を生じる。



存的に NK 細胞の細胞障害作用を亢進した。

## (2) 副次的薬理試験 (参考 4.2.1.2-1)

モルモット回腸、モルモット気管及びラット胃底部切片において、本薬 (0.1~1.6 mg/mL) は収縮反応を誘発した。また、本薬による平滑筋収縮作用は、アトロピン及びインドメタシンの添加により 3 つの筋すべてで阻害され、モルモット回腸の収縮作用についてはさらにヘパリン、ヒスタミン拮抗薬、シクロオキシゲナーゼ阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、ホスホリパーゼ A2 阻害薬、ブラジキニン 2 拮抗薬及びカルシウムチャンネル拮抗薬により阻害された。

## (3) 安全性薬理試験

本薬を用いた安全性薬理試験として提出された試験のうち、本邦での申請に向けて新たに実施されたラットを用いた中枢神経系への影響検討試験 (4.2.1.3-1) 及び hERG 電流への影響検討試験 (4.2.1.3-3) については評価資料として提出されているが、これ以外の試験はいずれも安全性薬理試験ガイドライン (平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 902 号 厚生労働省医薬食品局 審査管理課長通知) の適用期日 (平成 15 年 7 月 1 日) 以前に実施された一般薬理試験である。このうち、イヌを用いた心血管系への影響検討試験 (4.2.1.3-9) については、試験実施時の GLP 基準に適合しており、原資料の存在が確認されていることから評価資料として提出されているが、その他の試験についてはほとんどが GLP 非適用試験として実施されており、原資料も保管されていないことから、参考資料として提出されている。

機構は、参考資料として提出された一般薬理試験について、必ずしも十分な信頼性保証下で実施されているものとは判断できず、当該資料に基づき本薬の安全性について十分な検討を行うことは困難と考える。しかしながら、当該試験が実施された時期、長期間にわたる海外での臨床使用実績等も考慮した上で、評価資料として提出された 3 試験及びヒトにおける安全性情報も踏まえて本薬の安全性について議論することは可能と判断した (「<審査の概略> (2) 本薬の安全性について」の項参照)。

### 1) 中枢神経系に及ぼす影響

ラットに本薬 (10、30 又は 90 mg/kg) を皮下投与し、投与後 5 分から 24 時間に Irwin 法により一般症状及び行動を評価し、さらに投与後 6 日まで一般状態を観察したとき、行動異常や生理的機能の異常は認められなかった (4.2.1.3-1)。

イヌに本薬 (2、10 又は 20 mg/kg/日) を 4 週間反復皮下投与し、中枢神経系に対する影響を検討したところ、投与部位のひっかき行為がすべての個体で認められたが、それ以外に薬剤投与に関連した行動変化は認められなかった (参考 4.2.1.3-2)。

### 2) 心血管系及び呼吸器系に対する作用

本薬 (6 µg/mL) の hERG 電流に及ぼす影響を検討した結果、hERG 電流抑制率は  $6.0 \pm 4.8\%$  であり、阻害作用は認められなかった (4.2.1.3-3)。

ラットに本薬 (10 又は 20 mg/kg) を単回静脈内投与し、平均動脈血圧 (以下、「MAP」)、心拍数及び呼吸数に対する影響を評価したとき、すべての個体において MAP の低下が認められ、20 mg/kg 投与時には 79.6~112.9 秒後に最大 20.7~34 mmHg の MAP 低下が認められた。また、本薬 20 mg/kg による MAP の低下は、メピラミン (H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬) 10 mg/kg の併用により 54%、ファモチジン (H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬) 4 mg/kg の併用により 65%抑制され、メピラミン 5 mg/kg 及びファモチジン 4 mg/kg の併用により 94%抑制された。心拍数及び呼吸数に本薬投与に起因した変化は認められなかった (参考 4.2.1.3-4)。

麻酔下ネコに本薬（1、2、5又は10 mg/kg）を静脈内投与し、MAP及び心拍数に対する影響を評価したとき、それぞれ38、15、52.5及び61 mmHgのMAP低下が認められた。本薬5 mg/kgについては54分の間隔を開けて2回投与したところ、1回目の投与後には79 mmHgのMAP低下が認められたのに対し、2回目の投与後には17 mmHgのMAP低下しか認められず、タキフィラキシーの発現が示唆された。本薬10 mg/kgによるMAPの低下は、メピラミン（H<sub>1</sub>受容体拮抗薬）2 mg/kgの併用により40%、本薬5 mg/kgによるMAPの低下は、ファモチジン（H<sub>2</sub>受容体拮抗薬）4 mg/kgの併用により37%抑制され、本薬5～10 mg/kgによるMAPの低下は、メピラミン4 mg/kg及びファモチジン8 mg/kgの併用により完全に抑制された。心拍数には本薬投与に起因した変化は認められなかった（参考4.2.1.3-4）。

ウサギに本薬（20 mg）を単回静脈内投与し、MAP及び心拍数に対する影響を評価したとき、投与後2時間までMAP及び心拍数に対する影響は認められなかった。投与2～3時間後に軽度のMAP低下及び心拍数の増加が認められたものの、当該変化は日内変動の影響である可能性を否定できず、その意義は不明であると申請者は考察している（参考4.2.1.3-5）。

イヌに本薬（20 mg/kg）を単回皮下投与し、投与15分後から24時間後までのMAP及び心拍数に対する影響を評価したとき、MAP及び心拍数に本薬投与に起因した変化は認められなかった（参考4.2.1.3-6）。

イヌに本薬（0.4、2、5、10又は20 mg/kg）を静脈内投与し、投与5～60分後までのMAP、心拍数、心電図及び呼吸数に対する影響を評価したとき、5 mg/kg以上の群で心拍数減少、10 mg/kg以上の群でMAP低下、心電図のR、S及びT波振幅の増加並びに不整脈、呼吸数の増加が認められたが、いずれも一過性の所見であった（参考4.2.1.3-7、参考4.2.1.3-8）。

麻酔下イヌに本薬（0.3、1、3又は6 mg/kg）を静脈内投与し、投与30分後までの血圧、MAP、心拍数、心拍出量、冠動脈血流量、冠動脈抵抗及びECG並びに血中乳酸脱水素酵素及びクレアチンホスホキナーゼに対する影響を評価したとき、6 mg/kgにおいてMAPの低下が認められたが、その他の評価項目に本薬投与に起因した変化は認められなかった（4.2.1.3-9）。

サルに本薬（0、20、40若しくは60 mg/kg/日）を28日間又は本薬（0、3、10若しくは30 mg/kg/日）を52週間反復皮下投与し、心電図に対する影響を評価したとき、本薬投与に起因した変化は認められなかった。なお、本薬10 mg/kg/日を52週間反復皮下投与した動物で軽度のQT及びQTcの延長が認められたが、高用量投与時には影響が認められなかったことから、偶発的な事象であると申請者は判断している（参考4.2.3.2-8、4.2.3.2-9）。

## <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（以下、「MS」）の発現機序を踏まえ、本薬の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MS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り、ミエリン反応性T細胞を介した髄鞘への炎症性細胞の浸潤とそれに伴う軸索の損傷を特徴としていること（Chitnis T, *J Allergy Clin Immunol*, 112: 837-849, 2003）、また、特に初期のMSの病態には炎症反応が大きく影響しており、炎症性細胞の中枢神経系への浸潤により血液-脳関門損傷が引き起こされ、さらに炎症反応が亢進するとされていること（Vollmer S, *J Neurol Sci*, 256: S5-S13, 2007）を説明した。その上で申請者は、本薬の作用機序は完全には明らかにされていないものの、現時点では、本薬による主な

作用機序として以下の内容が想定されることを説明した。

- ・ 皮下投与された本薬が APC の主要組織適合遺伝子複合体（以下、「MHC」）クラス II 分子に他の抗原と競合して結合し、抗原として提示されることで、他の抗原特異的な T 細胞の活性化を阻害する（Ziemssen T et al, *Int rev Neurobiol*, 79: 537-570, 2007）。
- ・ MHC クラス II 分子上に抗原として提示された本薬は、本薬反応性 T 細胞を誘導する。本薬反応性 T 細胞は、APC を抗炎症性の II 型 APC へ分化誘導し、II 型 APC が Th2 細胞、制御性 T 細胞等の形成を促進することで、抗炎症作用を示す（Vieira PL et al, *J Immunol*, 170: 4483-4488, 2003、Kim HJ et al, *J Immunol*, 172: 7144-7153, 2004、Weber MS et al, *Nat Med*, 13: 935-943, 2007）。

機構は、本薬の作用機序について、詳細は明確になっておらず、薬理作用の本質についても不明であると考え、現時点で得られている知見を基に適切な説明がなされているものとする。なお機構は、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。

## (2) 本薬の安全性について

機構は、安全性薬理試験についてはほとんどが GLP 非適用試験として実施されていること、また、本薬の薬理作用の本質については明確になっておらず、血漿中有効成分濃度の大小関係に基づきヒトでの安全性を説明することが困難であることから、これまでに実施した非臨床試験及び臨床試験成績を踏まえて、本薬が中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に与える影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に与える影響について、それぞれ以下のとおり説明した。

### 1) 中枢神経系に及ぼす影響について

ラットを用いた中枢神経系への影響検討試験（4.2.1.3-1）では、本薬 90 mg/kg 投与時においても、中枢神経系に対する明確な影響は認められなかった。また、本薬の反復投与毒性試験においても、中枢神経系に対する明確な影響は認められなかった（「(iii) <提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項参照）。

その上で、ヒトにおける安全性について、国内外臨床試験<sup>11)</sup>における主な中枢神経系有害事象<sup>12)</sup>の発現割合は表 3 のとおりであり、海外プラセボ対照試験では、プラセボ群と比較して本薬の注射用製剤（以下、「本剤」）群で不安の発現割合が高い傾向が認められたものの、MS 患者における不安の有病率は 14～57%と報告されていることから（Jones KH et al., *Plos one*, 7: e41910, 2012、Beiske AG et al., *European journal of neurology*, 15: 239-245, 2008）、臨床上大きな問題とはならないものとする。また、海外製造販売後安全性情報（1996 年 11 月 30 日～2013 年 11 月 30 日、総曝露量<sup>13)</sup> 1,914,846 人年）における重篤な中枢神経系有害事象の報告率（10 万人年あたり）は 2826.8（54129 件（安全性情報収集期間中の報告件数。以下同様。）、主な事象は多発性硬化症再発 1639.7（31398 件）、脱髄 92.2（1765 件）、視神経炎 81.7（1565 件）、感覚鈍麻 80.8（1547 件）、痙攣発作 76.4（1463 件）、意識消失 52.0（995 件）、二次性進行型多発性硬化症 45.9（879 件）、浮動性めまい 38.1（729 件）、錯感覚 36.8（705 件）、頭痛 34.9（669

<sup>11)</sup> 国内臨床試験: 5.3.5.2-1: MS-GA-402 試験、海外プラセボ対照試験: 参考 5.3.5.1-1: BR-1 試験、参考 5.3.5.1-3/参考 5.3.5.2-2: 9003 試験、参考 5.3.5.1-4: 01-9001/9001E 試験、海外用量間比較試験: 参考 5.3.5.1-2: 9006 試験、参考 5.3.5.1-5: GA/9016 試験

<sup>12)</sup> MedDRA SOC「神経系障害」及び「精神障害」に含まれる事象。

<sup>13)</sup> 本剤の出荷数量に基づく推定総曝露患者数

件)、うつ病 33.2 (636 件)、平衡障害 30.1 (576 件)、脳血管発作 24.2 (464 件)、振戦 23.9 (457 件)、単麻痺 21.8 (418 件)、進行性多発性硬化症 20.6 (395 件)、中枢神経系病変 19.7 (377 件)、不全片麻痺 18.7 (358 件)、自殺念慮 18.6 (356 件)、失神 17.8 (341 件) 等であった。

表 3 国内外臨床試験における主な中枢神経系有害事象の発現割合

	海外プラセボ対照試験 <sup>a)</sup>		海外用量間比較試験 <sup>b)</sup>		国内臨床試験 <sup>c)</sup>
	プラセボ	本剤 20 mg/日	本剤 20 mg/日	本剤 40 mg/日	本剤 20 mg/日
評価例数	271	269	630	615	17
中枢神経系有害事象	70.1 (190)	75.8 (204)	37.0 (233)	38.9 (239)	35.3 (6)
主な事象					
頭痛	39.1 (106)	40.9 (110)	10.8 (68)	12.2 (75)	0
錯感覚	33.2 (90)	28.6 (77)	4.8 (30)	4.2 (26)	0
浮動性めまい	22.1 (60)	23.4 (63)	5.2 (33)	5.2 (32)	0
うつ病	17.3 (47)	18.6 (50)	4.0 (25)	6.3 (39)	0
不安	11.8 (32)	15.6 (42)	3.5 (22)	5.4 (33)	0
睡眠障害	18.8 (51)	15.6 (42)	1.0 (6)	1.1 (7)	0
筋緊張亢進	12.2 (33)	13.8 (37)	0.3 (2)	0.2 (1)	0
協調運動異常	12.2 (33)	10.4 (28)	0	0.2 (1)	0
異常感覚	12.2 (33)	8.6 (23)	0.8 (5)	1.0 (6)	0
振戦	3.3 (9)	6.7 (18)	1.4 (9)	1.0 (6)	0
多発性硬化症再発	7.0 (19)	6.3 (17)	0.5 (3)	0.7 (4)	5.9 (1)
不眠症	0	0	1.6 (10)	3.7 (23)	11.8 (2)
多発性硬化症	0.4 (1)	0	0	0.3 (2)	11.8 (2)

発現割合 (%) (発現例数)

a) 参考 5.3.5.1-1: BR-1 試験、参考 5.3.5.1-3/参考 5.3.5.2-2: 9003 試験、参考 5.3.5.1-4: 01-9001/9001E 試験 (MedDRA ver.10.0)

b) 参考 5.3.5.1-2: 9006 試験、参考 5.3.5.1-5: GA/9016 試験 (MedDRA ver.17.0)

c) 5.3.5.2-1: MS-GA-402 試験 (MedDRA ver.17.0)

## 2) 心血管系に及ぼす影響について

hERG 電流への影響検討試験 (4.2.1.3-3) における検討濃度 (6 µg/mL) は、ヒトにおいて本剤が誤って血管内に投与された場合の推定 C<sub>max</sub> (4 µg/mL)<sup>14)</sup> の 1.5 倍に相当する濃度であった。また、ラット、イヌ及びネコの一般薬理試験において MAP の低下、イヌの一般薬理試験において心電図への影響が認められた。

その上で、ヒトにおける安全性について、国内外臨床試験<sup>11)</sup> における主な心血管系有害事象<sup>15)</sup> の発現割合は表 4 のとおりであり、本剤投与時には投与直後反応として血管拡張、動悸、頻脈が多く認められた。また、海外製造販売後安全性情報 (1996 年 11 月 30 日～2013 年 11 月 30 日、総曝露量<sup>13)</sup> 1,914,846 人年) における重篤な心血管系有害事象の報告率 (10 万人年あたり) は 251.3 (4811 件)、主な事象は心筋梗塞 29.5 (564 件)、潮紅 23.9 (457 件)、血栓症 21.3 (408 件)、動悸 14.9 (285 件)、低血圧 13.7 (263 件)、頻脈 12.4 (237 件)、高血圧 11.3 (216 件)、深部静脈血栓症 8.0 (153 件)、うっ血性心不全 7.1 (136 件)、心障害 6.8 (131 件)、出血 6.1 (116 件)、心房細動 6.0 (115 件)、心停止 6.0 (115 件) 等であった。なお、本剤による QT/QTc 延長及び催不整脈作用に関するリスクは認められなかった (「4. (i) <審査の概略> (2) QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用のリスクについて」の項参照)。以上を踏まえ、本剤による投与直後反応について、添付文書において注意喚起を行う (「4. (ii) <審査の概略> (4) 1) 注射直後反応及び過敏性反応について」の項参照)。

<sup>14)</sup> 体重 70 kg のヒトにおける血液量は約 5200 mL であるとの報告 (Davies B et al, *Pharm Res*, 10: 1093-1095, 1993) に基づき算出。

<sup>15)</sup> MedDRA SOC 「心臓障害」及び「血管障害」に含まれる事象。

表4 国内外臨床試験における主な心血管系有害事象の発現割合

	海外プラセボ対照試験 <sup>a)</sup>		海外用量間比較試験 <sup>b)</sup>		国内臨床試験 <sup>c)</sup>
	プラセボ	本剤 20 mg/日	本剤 20 mg/日	本剤 40 mg/日	本剤 20 mg/日
評価例数	271	269	630	615	17
心血管系有害事象	18.1 (49)	36.1 (97)	14.4 (91)	17.4 (107)	23.5 (4)
主な事象					
血管拡張	6.3 (17)	23.8 (64)	0	0	0
動悸	5.9 (16)	11.9 (32)	3.8 (24)	3.9 (24)	17.6 (3)
頻脈	3.0 (8)	5.6 (15)	3.7 (23)	4.2 (26)	0
潮紅	0	0	4.9 (31)	7.0 (43)	0

発現割合 (%) (発現例数)

a) 参考 5.3.5.1-1: BR-1 試験、参考 5.3.5.1-3/参考 5.3.5.2-2: 9003 試験、参考 5.3.5.1-4: 01-9001/9001E 試験 (MedDRA ver.10.0)

b) 参考 5.3.5.1-2: 9006 試験、参考 5.3.5.1-5: GA/9016 試験 (MedDRA ver.17.0)

c) 5.3.5.2-1: MS-GA-402 試験 (MedDRA ver.17.0)

## 3) 呼吸器系に及ぼす影響について

ラットを用いた中枢神経系への影響検討試験 (4.2.1.3-1) では、Irwin 法の一環として呼吸数に対する影響を検討していたが、本薬 90 mg/kg 投与時においても明確な影響は認められなかった。また、他の一般薬理試験においても、呼吸数に対する影響は認められなかった。一方で、1 回換気量、ヘモグロビン酸素飽和度等の他の呼吸器系パラメータについては、毒性試験及び公表文献においても検討されていないことから、影響については不明である。

その上で、ヒトにおける安全性について、国内外臨床試験<sup>11)</sup> における主な呼吸器系有害事象<sup>16)</sup> の発現割合は表 5 のとおりであり、本剤投与時には投与直後反応として呼吸困難が多く認められた。また、海外製造販売後安全性情報 (1996 年 11 月 30 日～2013 年 11 月 30 日、総曝露量<sup>13)</sup> 1,914,846 人年) における重篤な呼吸器系有害事象の報告率 (10 万人年あたり) は 196.4 (3761 件)、主な事象は呼吸困難 89.15 (1707 件)、胸痛 45.75 (876 件)、胸部不快感 26.32 (504 件)、呼吸不全 5.64 (108 件) 等であった。以上を踏まえ、本剤による呼吸困難等の投与直後反応について、添付文書において注意喚起を行う (「4. (ii) <審査の概略> (4) 1) 注射直後反応及び過敏性反応について」の項参照)。

表5 国内外臨床試験における主な呼吸器系有害事象の発現割合

	海外プラセボ対照試験 <sup>a)</sup>		海外用量間比較試験 <sup>b)</sup>		国内臨床試験 <sup>c)</sup>
	プラセボ	本剤 20 mg/日	本剤 20 mg/日	本剤 40 mg/日	本剤 20 mg/日
評価例数	271	269	630	615	17
呼吸器系有害事象	9.2 (25)	23.4 (63)	12.4 (78)	12.4 (76)	11.8 (2)
主な事象					
呼吸困難	4.1 (11)	18.6 (50)	7.9 (50)	9.9 (61)	11.8 (2)
咳嗽	5.2 (14)	6.3 (17)	4.3 (27)	2.4 (15)	0
過換気	0.4 (1)	0.4 (1)	0.2 (1)	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0.3 (2)	0.2 (1)	0
湿性咳嗽	0	0	0	0.3 (2)	0

発現割合 (%) (発現例数)

a) 参考 5.3.5.1-1: BR-1 試験、参考 5.3.5.1-3/参考 5.3.5.2-2: 9003 試験、参考 5.3.5.1-4: 01-9001/9001E 試験 (MedDRA ver.10.0)

b) 参考 5.3.5.1-2: 9006 試験、参考 5.3.5.1-5: GA/9016 試験 (MedDRA ver.17.0)

c) 5.3.5.2-1: MS-GA-402 試験 (MedDRA ver.17.0)

機構は、提出された安全性薬理試験は多くが GLP 非適用試験であり、試験の信頼性の観点から本薬の安全性について評価することには限界があるものとする。その上で機構は、臨床試験成績及び海外製造販売後安全性情報と併せて詳細な検討を行った結果、本剤投与時には動悸・頻脈等の心血管系への影

16) MedDRA HLGT 「呼吸器系障害 NEC」に含まれる事象。

響及び呼吸困難等の呼吸器系への影響が認められる可能性があり、これらのリスクについては添付文書において適切に注意喚起を行った上で、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。また機構は、国内臨床試験における本剤の投与経験は極めて限られることから、中枢神経系に関連する有害事象については、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

## (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、イヌ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。本薬の血漿中未変化体濃度は、 $^{125}\text{I}$  標識体（本薬）を用いた全血漿中の放射能及びトリクロロ酢酸（以下、「TCA」）による沈殿物（以下、「TCA 沈殿物」）における放射能の測定（定量下限は不明）又は ELISA 法（定量下限: 25~50 ng/mL）により行われた。本薬は分子量が大きいポリペプチドほど高い活性を示す傾向が認められていること（「2.<審査の概略> (1) 原薬の活性等に影響する特性について」の項参照）から、TCA によって沈殿した高分子量分画を測定することで、薬理活性を有するポリペプチドの薬物動態について一定の評価は可能であると申請者は説明している（「<審査の概略>  $^{125}\text{I}$  標識体を用いた定量分析に基づき本薬の薬物動態学的特性を考察することの適切性について」の項参照）。なお、特に記載のない限り、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

雌性マウス（正常マウス 21 例及び EAE モデルマウス<sup>4)</sup> 16 例）に  $^{125}\text{I}$  標識体（本薬）0.5 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 1 時間後及び 8 時間後における全血漿中放射能濃度は正常マウスにおいて  $43.15 \pm 12.49$  及び  $28.21 \pm 12.93$   $\mu\text{g eq./mL}$ 、EAE モデルマウスにおいて  $46.99 \pm 9.427$  及び  $17.41 \pm 7.071$   $\mu\text{g eq./mL}$  であった。投与 1 時間後及び 8 時間後における全血漿中放射能濃度に対する TCA 沈殿性放射能の割合は、正常マウスにおいて  $12.7 \pm 1.7$  及び  $12.8 \pm 5.7\%$ 、EAE モデルマウスにおいて  $17.3 \pm 1.7$  及び  $21.1 \pm 0.7\%$  であった（参考 4.2.2.2-1）。

雌雄ラット（各 5 例/群）に  $^{125}\text{I}$  標識体（本薬）3、10 又は 30 mg/kg を単回及び反復皮下投与<sup>17)</sup> したとき、全血漿中及び TCA 沈殿物における放射能濃度の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。また、投与 24 時間後に全身及び投与部位から回収された全放射能濃度の投与放射能に対する割合は、単回投与時においてそれぞれ 18.75 及び 0.87%、29 日間投与時においてそれぞれ 23.34 及び 1.297%、178 日間投与時においてそれぞれ 34.22 及び 1.563% であった。投与 24 時間後に全身及び投与部位から回収された TCA 沈殿性放射能の投与放射能に対する割合は、単回投与時においてそれぞれ 9.33 及び 0.20%、29 日間投与時においてそれぞれ 10.97 及び 0.29%、178 日間投与時においてそれぞれ 16.69 及び 0.23% であった（参考 4.2.2.2-4）。

<sup>17)</sup> 放射性同位体によって標識されていない本薬を前日まで 1 日 1 回反復皮下投与した後、29 日目又は 178 日目に  $^{125}\text{I}$  標識体（本薬）を皮下投与した。

表6 雌雄ラットに本薬を単回及び反復皮下投与したときの放射能濃度の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	性別	投与日数	全血漿中放射能				TCA 沈殿性放射能			
			C <sub>max</sub> (µg eq./mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (µg eq.·h/mL)	C <sub>max</sub> (µg eq./mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (µg eq.·h/mL)
3	雄	1日	5.684 ± 0.485	2.0	9.159 ± 0.646	69.16 ± 11.12	2.955 ± 0.182	2.0	10.08 ± 1.081	37.78 ± 4.820
		29日	6.067 ± 0.672	2.0	7.892 ± 0.918	68.31 ± 9.761	2.583 ± 0.222	2.0	8.802 ± 1.327	30.72 ± 3.843
		178日	5.671 ± 0.908	2.0	9.688 ± 0.691	66.94 ± 12.42	3.017 ± 0.559	1.0	10.89 ± 1.375	37.44 ± 6.203
	雌	1日	6.043 ± 0.605	2.0	5.884 ± 0.681	65.74 ± 11.53	2.219 ± 0.571	2.0	6.780 ± 1.261	19.95 ± 3.672
		29日	6.840 ± 0.600	2.0	6.949 ± 0.824	79.15 ± 11.78	3.324 ± 0.547	2.0	7.193 ± 0.701	34.38 ± 4.180
		178日	6.925 ± 0.445	2.0	8.954 ± 1.177	92.32 ± 15.44	3.812 ± 0.359	2.0	10.53 ± 3.812	53.10 ± 8.569
10	雄	1日	20.08 ± 1.334	2.0	7.900 ± 1.108	235.9 ± 13.86	10.14 ± 1.179	2.0	9.004 ± 1.278	128.3 ± 9.221
		29日	18.59 ± 0.786	2.0	8.407 ± 0.632	225.3 ± 15.27	6.981 ± 1.070	2.0	10.78 ± 1.537	87.07 ± 9.599
		178日	18.91 ± 1.428	2.0	16.15 ± 7.202	280.2 ± 20.33	11.05 ± 1.190	2.0	22.25 ± 13.63	169.3 ± 15.61
	雌	1日	20.90 ± 1.425	2.0	6.922 ± 1.353	258.3 ± 26.25	11.85 ± 1.451	2.0	7.609 ± 1.302	159.0 ± 17.65
		29日	20.06 ± 1.508	2.0	7.050 ± 0.911	214.2 ± 29.06	7.328 ± 0.819	2.0	9.361 ± 2.521	81.91 ± 14.57
		178日 <sup>a)</sup>	21.94 ± 2.200	2.0	7.905 ± 1.132	266.3 ± 41.75	14.10 ± 2.587	2.0	9.153 ± 1.029	162.4 ± 48.22
30	雄	1日	54.41 ± 8.330	2.0	6.654 ± 0.269	642.3 ± 56.48	24.30 ± 11.26	2.0	8.047 ± 1.425	293.5 ± 112.6
		29日	46.63 ± 1.633	2.0	9.028 ± 1.237	661.3 ± 32.30	21.49 ± 3.391	2.0	11.89 ± 2.626	257.1 ± 22.81
		178日	51.33 ± 4.888	2.0	10.32 ± 1.482	787.7 ± 114.9	29.76 ± 4.100	3.0	11.68 ± 1.231	476.1 ± 50.88
	雌	1日	60.92 ± 5.735	2.0	6.030 ± 0.680	719.6 ± 102.9	24.74 ± 8.739	2.0	7.886 ± 1.464	314.9 ± 104.7
		29日	57.91 ± 2.491	2.0	6.499 ± 0.976	697.6 ± 108.1	24.14 ± 3.680	2.0	8.045 ± 1.908	258.7 ± 48.88
		178日 <sup>a)</sup>	60.11 ± 9.130	2.0	12.03 ± 4.897	872.0 ± 208.0	36.15 ± 8.081	2.0	13.10 ± 3.023	510.6 ± 123.3

平均値 ± 標準偏差、評価例数: 雌雄各5例/群  
a) 4例

雌雄サル(各1例/群)に<sup>125</sup>I標識体(本薬)20、40若しくは60mg/kg(液<sup>18)</sup>)又は60mg/kg(液<sup>19)</sup>)を単回皮下投与したとき、全血漿中及びTCA沈殿物における放射能濃度の薬物動態パラメータは表7のとおりであった(4.2.3.2-8)。

表7 雌雄サルに本薬を単回皮下投与したときの放射能濃度の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	性別	全血漿中放射能				TCA 沈殿性放射能			
		C <sub>max</sub> (µg eq./mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg eq.·h/mL)	C <sub>max</sub> (µg eq./mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg eq.·h/mL)
20	雄	46.67	2.0	32.31	1391.0	14.37	1.0	98.70	1239.9
	雌	50.32	2.0	30.96	1555.1	15.86	1.0	70.71	1224.6
40	雄	96.39	4.0	30.81	3580.6	20.78	1.0	86.19	2631.4
	雌	78.01	2.0	37.80	2929.8	20.81	1.0	112.1	3142.5
60	雄	141.5	2.0	30.29	5425.4	41.70	1.0	58.41	3535.1
	雌	138.0	4.0	31.80	5467.0	49.76	2.0	77.11	4253.1
60 (液)	雄	133.9	2.0	34.28	4632.4	46.13	0.50	70.50	3720.3
	雌	132.8	2.0	31.03	4798.5	38.60	2.0	66.26	3495.8

評価例数: 雌雄各1例/群

雄性ラットに<sup>125</sup>I標識体(本薬)0.5mg/kgを単回静脈内、筋肉内、皮下又は経口投与したとき、全血漿中及びTCA沈殿物における放射能濃度の薬物動態パラメータは表8のとおりであり、TCA沈殿性放射能について、静脈内投与時のAUC<sub>0-∞</sub>に対する皮下投与時、筋肉内投与時及び経口投与時のAUC<sub>0-∞</sub>比はそれぞれ48、80及び45%であった(参考4.2.2.2-2)。

表8 雄性ラットに本薬を投与したときの放射能濃度の薬物動態パラメータ

投与経路	評価例数	全血漿中放射能				TCA 沈殿性放射能			
		C <sub>max</sub> (ng eq./mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg eq.·min/mL)	C <sub>max</sub> (ng eq./mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg eq.·min/mL)
静脈内投与	9	-	-	>600	706 ± 927	-	-	466	93.49
皮下投与	14	641 ± 195	80 ± 54	305 ± 176	322 ± 221	118 ± 34	30	284	44.83
筋肉内投与	8	450 ± 113	124 ± 99	415 ± 188	346 ± 195	76 ± 33	30	736	74.99
経口投与	10	494 ± 231	93 ± 38	310 ± 146	307 ± 220	87 ± 34	45	359	41.85

平均値又は平均値 ± 標準偏差、TCA沈殿物は各時点の平均値から算出

<sup>18)</sup> 水(0.9% w/v)に溶解し、最終投与用液はであった。

<sup>19)</sup> 水(0.45% w/v)に溶解し、最終投与用液はであった。

雄性ラット（1～3例/群）に本薬0.5、1.0、2.5又は10 mg/kgを単回皮下投与したとき、血漿中本薬濃度（ELISA法）は本薬1.0、2.5及び10 mg/kg投与時において最高血漿中濃度（以下、「 $C_{max}$ 」）は投与1～10分後に検出され、それぞれ90.52、184.66～279.35及び1575.7 ng/mLであり、投与60分後までに定量下限以下となった。本薬0.5 mg/kg投与時における血漿中本薬濃度（ELISA法）は定量下限以下であった。また、本薬1.0 mg/kgを単回静脈内投与したとき、血漿中本薬濃度（ELISA法）の $C_{max}$ は2219.61 ng/mLであった。血漿中本薬濃度（ELISA法）が検出可能であった最低投与量は1.0 mg/kgであったが、本薬の臨床用量である20 mg/日は0.3 mg/kg/日に相当することから、ELISA法はヒトでの血漿中本薬濃度の測定には適していないと申請者は判断している（参考4.2.2.2-3）。

雄性イヌ（3例）に本薬3 mg/kgを単回皮下投与したとき、血漿中本薬濃度（ELISA法）の $AUC_{0-24h}$ 、 $C_{max}$ 及び $t_{max}$ （中央値）はそれぞれ $1441 \pm 678$  ng·h/mL、 $246.8 \pm 91.74$  ng/mL及び0.75時間であり、投与24時間後までに血漿中本薬濃度（ELISA法）は定量下限以下となった（参考4.2.2.2-5）。

## (2) 分布

雌性マウス（正常マウス10～11例/時点及びEAEモデルマウス<sup>4)</sup>8例/時点）に<sup>125</sup>I標識体（本薬）0.5 mg/kgを単回皮下投与し、投与1時間後及び8時間後に屠殺して摘出した各臓器における放射能の濃度を測定したとき、胃、腎臓、肺、小腸、脾臓、甲状腺、横隔膜の順で放射能濃度は高値を示した（参考4.2.2.2-1）。

マウス（2例/群）に<sup>125</sup>I標識体（本薬）5 mg/kgを単回静脈内又は腹腔内投与したとき、投与24時間後及び48時間後において、各組織に検出された放射能は投与量の1%以下であった（参考4.2.2.3-1）。

雄性ラット（8例/群）に<sup>125</sup>I標識体（本薬）0.5 mg/kgを生理食塩水（8例/群）又は4%アルブミン（7例/群）と併用単回経口投与したとき、全血漿中放射能濃度はアルブミン併用時において低値を示した（参考4.2.2.3-2）。

雄性ラットに<sup>125</sup>I標識体（本薬）0.5 mg/kgを単回静脈内（5例）、筋肉内（8例）、皮下（5例）又は経口（7例）投与したとき、投与8時間後の放射能濃度はいずれの投与経路についても甲状腺及び胃で高値を示した。また、静脈内投与時には腎臓、十二指腸及び肺、筋肉内投与時には腎臓、皮下投与時には腸内容物、経口投与時には腸内容物、十二指腸及び腎臓において放射能濃度は高値を示した（参考4.2.2.2-2）。

## (3) 代謝

雄性ラット（2例/群）に本薬50 mg/kgを単回静脈内又は皮下投与し、逆相液体クロマトグラフィー（以下、「RPC」）を用いて投与後の血漿における本薬及び分解物のピークを測定したとき、静脈内投与時には本薬のピーク<sup>20)</sup>は投与5及び10分後に認められたが、投与20分後以降は検出限界以下となり、代わりに保持時間19分のピークが認められた。皮下投与時には、初回採血（投与3分後）以降本薬のピークは一度も検出できなかった（参考4.2.2.4-3）。

雄性ラット（2例/群）に<sup>125</sup>I標識体（本薬）50 mg/kgを単回静脈内又は皮下投与し、RPCを用いて分解物を測定したとき、静脈内投与時には<sup>125</sup>I標識体（本薬）のピークは投与3分後に最大であったが、投与20分後以降は検出されず、保持時間19分のピークが認められた。また、皮下投与時には、<sup>125</sup>I標

<sup>20)</sup> 保持時間25～45分に認められる広いピーク。



識体（本薬）のピークは投与 3 分後には認められたが、投与 5 分後に検出できず、投与 15 分後には保持時間 19 分及び 26 分のピークが認められた。静脈内投与時における血漿中の全放射能に対する TCA 沈殿性放射能の割合は投与 0 分後及び 30 分後においてそれぞれ 62 及び 33%であった。TCA 可溶画分における硝酸銀沈殿物の割合は投与 0 分後及び 30 分後においてそれぞれ 41 及び 88%であり、遊離ヨウ化物イオンの割合が増加していた。（参考 4.2.2.4-3）

雄性ラットの肝臓、腎臓、小腸、胃、横紋筋及び皮下組織のホモジネート並びに血漿に  $^{125}\text{I}$  標識体（本薬）10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を添加し、15 分間インキュベートして TCA 沈殿物並びに TCA 可溶性画分及びその硝酸銀沈殿物における放射能を測定したとき、皮下組織、小腸、筋肉及び腎臓における TCA 沈殿性放射能の割合は添加放射能の 40%以下であり、本薬の加水分解速度が大きいことが示された。一方で、胃、肝臓及び血漿における TCA 沈殿性放射能の割合は 50%以上であった。血漿における TCA 沈殿性放射能の割合は 76.97%であり、組織ホモジネートを混合しなかった対照群と比較して高値を示したことから、血漿は本薬の安定化作用を有すると考えられた。また、ペプチダーゼ阻害剤であるフツ化フェニルメチルスルホニル（以下、「PMSF」）1 mM の存在下又は非存在下で、血漿、腸管ホモジネート及び皮下組織ホモジネートに  $^{125}\text{I}$  標識体（本薬）を添加して 15 分間インキュベートしたとき、PMSF の存在下において皮下組織ホモジネートにおける加水分解は 50%抑制されたが、血漿及び腸管ホモジネートにおける加水分解に対する影響は認められなかった（参考 4.2.2.4-1）。

雄性ラットの皮下組織に本薬を単独又は 4%アルブミンと共に添加したとき、投与 15 分後における TCA 沈殿物の割合はそれぞれ  $24.98 \pm 0.67\%$  及び  $46.00 \pm 0.91\%$  であり、アルブミン添加時において本薬の分解速度が低下した（参考 4.2.2.3-2）。

#### (4) 排泄

マウス（2 例/群）に本薬 5 mg/kg を単回静脈内又は腹腔内投与したとき、いずれの投与経路においても投与 24 時間後までに総投与放射能の 90%が尿中に排泄された。また、投与 48 時間後までに、静脈内投与時においては尿中及び糞中にそれぞれ総投与放射能の 94 及び 1.3%、腹腔内投与時においてはそれぞれ 90.7 及び 0.75%が排泄された（参考 4.2.2.3-1）。

#### <審査の概略>

$^{125}\text{I}$  標識体を用いた定量分析に基づき本薬の薬物動態学的特性を考察することの適切性について

機構は、本薬の血漿中濃度を直接測定することは困難であったことから、TCA 沈殿法により上清及び沈殿物に分離し  $^{125}\text{I}$  標識体を用いた放射能の測定が実施されていることに関して、TCA 沈殿法による本薬の分離の精度、本薬の分解過程等を踏まえた上で、薬理活性を有する本薬関連物質の薬物動態についてどの程度の考察が可能であるのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、TCA 沈殿法は非特異的な蛋白質の検出法であることから、 $^{125}\text{I}$  標識体（原薬）を用いた検討では薬理活性を有する本薬未変化体及び関連物質と、薬理活性を有していない本薬の分解生成物とを厳密に分離することはできず、それぞれの体内動態を厳密に考察することは不可能であると考えたことを説明した。その上で申請者は、TCA 沈殿法によって沈殿する成分は分子量の大きい成分であること、サイズ排除クロマトグラフィー（以下、「SEC」）を用いて原薬を分子量別に分取したとき、高分子量の分画ほど薬理活性が強い傾向が認められたこと（「2.<審査の概略> (1) 原薬の活性等に影響する特性について」の項参照）、 $^{125}\text{I}$  標識体（本薬）原体のうち約 80%は TCA 沈殿性であること（参考 4.2.2.4-1）

を踏まえると、TCA 沈殿法によって沈殿する成分には薬理活性を有する関連物質が含まれている可能性があることを説明した。さらに申請者は、<sup>125</sup>I-ヒト成長ホルモンは甲状腺以外の組織において、未変化体ではなく断片化したペプチドから優先的に脱ヨード化されること (Wrobelwski VJ, *Biochem Pharmacol*, 42: 889-897, 1991)、<sup>125</sup>I-インスリンの脱ヨード化は主に分解最終生成物であるヨード化チロシンから進行することが示唆されたこと (Rabkin R et al., *Diabetes*, 31: 618-623, 1982) を踏まえると、本薬においてもヨウ化物イオンの遊離 (硝酸銀沈殿) は低分子量の TCA 可溶性画分からより速やかに進行する可能性が高いと考えることを説明した。以上を踏まえ申請者は、薬理活性を有していない分解物が TCA 沈殿物に含まれる可能性は否定できないものの、TCA 沈殿物の挙動に基づき、薬理活性を有する本薬未変化体及び本薬関連物質の薬物動態について一定の考察を行うことは可能と考えることを説明した。

機構は、TCA 沈殿法による TCA 沈殿性放射能の挙動が、薬理活性を有する成分の薬物動態を必ずしも厳密に反映しているとは判断できないと考えるものの、TCA 沈殿物の挙動に基づいて、薬理活性を有する成分の体内動態をある程度推測することは可能と考える。

### (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) の成績が提出された。なお、GLP 基準の施行以前に実施された一部の試験 (4.2.3.1-1、4.2.3.1-3、4.2.3.1-7、4.2.3.2-4、4.2.3.2-5、4.2.3.2-6、4.2.3.2-7) を除き、GLP 基準に準拠した試験が実施された。

#### (1) 単回投与毒性試験

##### 1) ラットを用いる単回皮下投与毒性試験 (参考 4.2.3.1-2)

ラット (SD、雌雄各 4 例/群) に本薬 0 (溶媒対照) 又は 400 mg/kg (64 mg/mL) が単回皮下投与され、投与後 14 日間の観察が行われた。本薬投与に起因する毒性所見は観察されなかったことから、忍容性は良好であったと申請者は判断している。

##### 2) ラットを用いる単回静脈内投与毒性試験 (参考 4.2.3.1-3)

ラット (Lewis、雌雄各 5 例/群) に本薬 0 (溶媒対照) 又は 1500 mg/kg (100 mg/mL) が単回静脈内投与され、投与後 14 日間の観察が行われた。本薬投与に起因する毒性所見は観察されず、病理学的変化も認められなかった。

##### 3) イヌを用いる単回筋肉内・皮下投与毒性試験 (参考 4.2.3.1-7)

イヌ (ビーグル、雌雄各 1 例) に本薬 100 mg/kg が単回投与された。投与液量が過大であったため、投与は筋肉内と皮下に約半量ずつ行われ、投与後 48 時間の観察が行われた。本薬投与に起因する毒性所見は観察されなかったことから、忍容性は良好であったと申請者は判断している。

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 1) ラットにおける反復投与毒性試験

###### ① ラットを用いる 4 週間皮下投与毒性試験 (参考 4.2.3.2-2)

ラット (SD、雌雄各 12 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、2、10、20 又は 40 mg/kg/日 (1~20 mg/mL) が

1日1回4週間皮下投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態の変化として皮膚及び耳の発赤と顔面の腫脹が本薬投与群の動物で投与量に依存せず、一過性に認められた。血液学的検査では、雄の全ての本薬群と雌の20 mg/kg/日以上群で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値が認められた。血液生化学的検査では、40 mg/kg/日群の雌でアルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）の軽度な高値が認められたが、これらの血液学的検査値と本薬投与の関連性は明らかでないと申請者は判断している。病理組織学的検査では、本薬投与群において投与部位の炎症性変化が認められたほか、40 mg/kg/日群の雄の肝臓でグリコーゲンの減少が認められた。以上を踏まえ申請者は、投与部位における変化以外には本薬投与に起因した明確な毒性は認められないことから、全身毒性に関する無毒性量は40 mg/kg/日と判断している。

#### ② ラットを用いる26週間皮下投与毒性試験（4.2.3.2-3）

ラット（SD、雌雄各20例/群、トキシコキネティクス（以下、「TK」）測定動物雌雄各15例/群）に本薬0（溶媒対照）、3、10又は30 mg/kg/日（1.5～15 mg/mL）が1日1回26週間皮下投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。10 mg/kg/日以上群の一部の動物では投与部位の創傷が認められた。血液学的検査及び血液生化学的検査では、本薬投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。本薬群の多くの動物で抗本薬抗体の発現が認められ、抗体価は投与5～13週に高値を示し、投与26週には減少した。10 mg/kg/日以上群の一部の動物で腎糸球体基底膜に抗C3抗体の陽性反応が認められ、30 mg/kg/日群の雄3例の糸球体では抗本薬抗体の陽性反応が認められたが、IgGに対する免疫染色は陰性であった。なお、リンパ球サブセットに対する変化は認められず、IgG、IgM、抗核抗体、抗2本鎖DNA抗体、抗ヒストン抗体の濃度には影響は認められなかった。病理組織学的検査では、本薬投与群における投与部位の炎症性変化が認められ、炎症の強さには用量相関性が認められた。以上を踏まえ申請者は、本薬投与に起因すると考えられる毒性学的変化は投与局所のみであり、免疫学的反応については他の毒性学的変化を伴わないものであることから、毒性学的意義に乏しい変化であると判断し、全身毒性に関する無毒性量は30 mg/kg/日と判断している。

### 2) サルにおける反復投与毒性試験

#### ① サルを用いる28日間皮下投与毒性試験（4.2.3.2-8）

カニクイザル（雌雄各1例/群）に本薬0（溶媒対照）、20、40、60（          <sup>18)</sup>）又は60（          <sup>19)</sup>）mg/kg/日（13.33～40 mg/mL）が1日1回28日間皮下投与された。死亡は認められなかったが、投与部位の軽微な創傷が散発的に認められた。血液学的検査や血液生化学的検査では、本薬投与に関連すると考えられる変化は認められなかったが、本薬群のすべての動物で抗本薬抗体の発現が認められた。本薬投与群の雄で腎重量の高値と甲状腺重量の低値が認められたが、用量相関性のない変化であり、組織学的変化を伴うものではなかった。病理組織学的検査では、本薬投与群における投与部位の炎症性変化が認められたが、炎症の強さには明確な用量相関性は認められなかった。以上を踏まえ申請者は、少数例の試験であることから無毒性量は算出していないが、全身忍容性は良好であったと判断している。

#### ② サルを用いる52週間皮下投与毒性試験（4.2.3.2-9）

カニクイザル（雌雄各4例/群）に本薬0（溶媒対照）、3、10又は30 mg/kg/日（2～20 mg/mL）が1日1回52週間皮下投与された。10 mg/kg/日群の雌1例で状態悪化のため投与14週に安楽殺されたが、状態悪化の原因と本薬投与との関連性は明らかではなかった。一般状態の変化として、本薬投与群では投与部位の肥厚が観察され、一部の動物では膿瘍を伴うものもあった。30 mg/kg/日群の雌雄で動脈の慢性線維化病変、雄で体重増加抑制が認められた。血液学的検査では毒性学的に意義のある所見は認められ

なかったが、血液生化学的検査では、30 mg/kg/日群の雌雄で AST 及び ALT の高値が認められた。免疫学的反応として、本薬投与群で IgG の高値が認められ、抗本薬抗体の発現が認められた。抗 1 本鎖 DNA 抗体、抗 2 本鎖 DNA 抗体、抗ヒストン抗体の濃度は本薬投与群において対照群より若干高値を示したが、抗核抗体は検出されなかった。腎臓における免疫組織化学的染色（本薬、IgG、C3）では、30 mg/kg/日群の雌 1 例で本薬が、雄 1 例で本薬と C3 が検出され、免疫複合体の沈着が疑われたが、IgG は検出されなかった。病理組織学的検査では、本薬投与群における投与部位の炎症性変化が認められ、その炎症の強さには用量相関性が認められた。30 mg/kg/日群の 3 例において骨髄の活動性胚濾胞、線維化を伴う限局性の軽微な慢性動脈病変が認められた。以上の結果より申請者は、全身毒性に関する無毒性量は 10 mg/kg/日と判断している。

### (3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、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)、培養ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験 (4.2.3.3.1-3、4.2.3.3.1-4)、マウス小核試験 (4.2.3.3.2-1) が実施された。いずれの試験においても陰性結果が得られたことから、申請者は本薬が遺伝毒性を有する可能性は低いものと判断している。

### (4) がん原性試験

#### 1) マウスを用いる 100 週間皮下投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-1)

マウス (ICR、雌雄各 60 例/群) に本薬 0 (溶媒対照 1)、0 (溶媒対照 2)、3、15、30 又は 60 mg/kg/日 (0.3~6 mg/mL) が 1 日 1 回 100 週間皮下投与された。投与初期に本薬投与に伴う死亡例が多発し、その一部は本薬に対する過敏反応と推察されたことから、投与 4 週までの死亡例については予備の動物を補充した。60 mg/kg/日群の雄動物において投与部位皮下の肉腫の発生率が高値を示したが、当該所見は局所刺激性の持続に伴うものであり、ヒトへの外挿性は低いものと申請者は考察している。以上の結果より申請者は、本薬は 60 mg/kg/日までの用量において、マウスに対しがん原性を示さないと判断している。

#### 2) ラットを用いる 104 週間皮下投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-2)

ラット (SD、雌雄各 50 例/群) に本薬 0 (溶媒対照 1)、0 (溶媒対照 2)、3、7.5、15 又は 30 mg/kg/日 (1.5~15 mg/mL) が 1 日 1 回 104 週間皮下投与された。また、腎臓の免疫組織化学的検査及び電子顕微鏡検査を行うサテライト群 (雌雄各 15 例/群) を設け、6、12 又は 18 ヶ月に雌雄各 5 例ずつ検査が実施された。なお、雌動物では乳腺及び下垂体腫瘍の発生に伴う生存率の低下のため、97 週までに試験を早期終了した。30 mg/kg/日群の雄動物では軽度の体重増加抑制が認められるとともに、生存率の低値が認められた。本薬投与に伴うと考えられる腫瘍の発生は認められなかった。非腫瘍性病変として 15 mg/kg/日以上投与群の雌雄で腎臓の腫大及び慢性進行性腎症の発生率の高値が認められた。免疫組織化学的検査及び電子顕微鏡検査では、腎臓における免疫複合体沈着を示す所見は認められなかった。なお、電子顕微鏡検査では自然発生的な慢性進行性腎症と考えられる基底膜の肥厚が認められ、15 mg/kg/日以上投与群で慢性進行性腎症の発現頻度の増加が認められたことについて、本薬の分解産物 (ペプチド) による腎臓への過負荷が原因と申請者は考察している。以上の結果より申請者は、本薬は 30 mg/kg/日までの用量において、ラットに対しがん原性を示さないと判断している。

## (5) 生殖発生毒性試験

### 1) ラットを用いる受胎能及び一般生殖能試験 (参考 4.2.3.5.1-1)

ラット (SD、雌雄各 30 例/群) に、本薬 0 (溶媒対照)、1、6 又は 36 mg/kg/日 (0.5~18 mg/mL) が、雄には交配前 10 週から剖検日 (F1 児の離乳後) まで、雌には交配前 2 週間から剖検日まで 1 日 1 回皮下投与された。雌の半数は交配後 20 日に胚・胎児の検査のために帝王切開し、残りの半数は出産後 25 日に剖検を実施した。F1 出生児については各群から雌雄各 15 例を抽出し、各群内で交配させ F2 世代を産ませた。F0 動物の 36 mg/kg/日群の雄で赤血球系パラメータの低値、雌雄で投与部位のうっ血又は出血が認められたが、生殖パラメータにはいずれの投与群でも変化は認められなかった。F1 出生児の発生、生殖能及び F2 世代の発生に影響は認められなかった。以上の結果より申請者は、生殖能以外に関する無毒性量は 6 mg/kg/日、生殖パラメータに関する無毒性量は 36 mg/kg/日と判断している。

### 2) 胚・胎児発生に関する試験

#### ① ラットを用いる胚・胎児発生に関する試験 (参考 4.2.3.5.2-1)

妊娠ラット (SD、22 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、0.3、1.5、7.5 又は 37.5 mg/kg/日 (0.15~18.75 mg/mL) が妊娠 6~15 日に 1 日 1 回皮下投与された。剖検は妊娠 20 日に行われた。37.5 mg/kg/日群の出生児で尿管拡張、水腎症が多く認められたが、背景データの範囲内であったことから、自然発生の性の変化であると申請者は考察している。以上を踏まえ申請者は、本薬投与に起因すると考えられる母動物の毒性及び胚・胎児毒性共に認められなかったことから、母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 37.5 mg/kg/日と判断している。

#### ② ウサギを用いる胚・胎児発生に関する試験 (参考 4.2.3.5.2-2)

妊娠ウサギ (NZW、17 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、0.3、1.5、7.5 又は 37.5 mg/kg/日 (0.15~18.75 mg/mL) が妊娠 6~19 日に 1 日 1 回皮下投与された。剖検は妊娠 29 日に行われた。0.3 mg/kg/日群の 1 例で流産が発現したが、他の投与量群での発現が認められないことから、自然流産と判断された。投与期間の初期に 37.5 mg/kg/日群の母動物で一過性の摂餌量の低値と体重増加量の低値が認められた。胚・胎児毒性は認められなかった。以上の結果より申請者は、母動物に対する無毒性量は 7.5 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 37.5 mg/kg/日と判断している。

### 3) ラットを用い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 (参考 4.2.3.5.3-1)

妊娠ラット (SD、22 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、1、6 又は 36 mg/kg/日 (0.5~18 mg/mL) が妊娠 15 日から授乳 21 日に 1 日 1 回皮下投与された。F1 出生児については生後 21 日まで観察を行った後に剖検された。母動物の一般状態及び生殖能に異常は認められなかった。F1 出生児では、6 mg/kg/日以上群の雄及び 36 mg/kg/日群の雌で軽度の体重増加抑制が認められた。以上の結果より申請者は、出生前及び出生後の発生に関する無毒性量は F1 雄で 1 mg/kg/日、F1 雌で 6 mg/kg/日と判断している。

## (6) 局所刺激性試験

本薬の独立した局所刺激性試験は実施されていないが、市販予定製剤 (20 mg/mL) を上回る濃度域まで、反復皮下投与試験の結果等から投与部位への影響が評価されており、投与量に依存した刺激性を有するものと申請者は判断している。

## (7) その他の毒性試験

### 1) 抗原性試験 (参考 4.2.3.7.1-1)

本薬の抗原性を評価する目的で、モルモットを用いる能動全身アナフィラキシー試験及び受動皮膚アナフィラキシー試験、マウスを用いる異種受動アナフィラキシー試験が実施され、本薬が抗原性を示す可能性が示唆されたが、ヒトにおけるリスク評価を行う上でこれらの結果の意義は疑わしいと考えられている。

## 2) 不純物の毒性試験

### ① 「臭化グラチラマー酢酸塩」のラットを用いた単回静脈内投与試験 (参考 4.2.3.1-4)

ラット (SD、雌雄各 5 例/群 (溶媒対照群は各 2 例/群)) に本薬 0 (溶媒対照)、40 若しくは 200 mg/kg 又は「臭化グラチラマー酢酸塩」40 若しくは 200 mg/kg (それぞれ 4 若しくは 20 mg/mL) が単回静脈内投与され、投与後 14 日間の観察が行われた。本薬 200 mg/kg 群の雄 2/5 例並びに「臭化グラチラマー酢酸塩」200 mg/kg 群の雄 3/5 例及び雌 4/5 例が死亡した。死亡動物では意識消失、腹臥位、運動失調、呼吸緩徐、喘ぎ呼吸、チアノーゼ、肝の灰色化及び肺出血を伴っていた。また、本薬 40 mg/kg 群の 1 例及び「臭化グラチラマー酢酸塩」40 mg/kg 群のほとんどの動物で振戦が認められたほか、「臭化グラチラマー酢酸塩」投与群では腸の漿膜うっ血、胃粘膜うっ血、暗色で粘液性の小腸内容物、肝臓の灰色化、肺うっ血、肺出血及び脾臓の軽度腫大と暗色化が認められた。以上の結果より申請者は、「臭化グラチラマー酢酸塩」の 50%致死用量は 40~200 mg/kg の間にあり、本薬と比較して毒性は強いと判断している。

### ② TFA グラチラマーのラットを用いた単回静脈内投与試験 (参考 4.2.3.1-5)

ラット (SD、雌雄各 5 例/群) にトリフルオロ酢酸 (以下、「TFA」) グラチラマー含量の高い (フッ素含有率: 0.7%) 本薬 40 mg/kg (4 mg/mL) が単回静脈内投与され、投与後 14 日間の観察が行われた。本薬投与に起因する毒性所見は観察されなかったことから、忍容性は良好であったと申請者は判断している。

### ③ SEC における不純物含量が高い原薬ロットのラットを用いた単回静脈内投与試験 (参考 4.2.3.1-6)

ラット (SD、雌雄各 5 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、40 若しくは 200 mg/kg 又は SEC における不純物含量が高い本薬 (規格不適合品) 40 若しくは 200 mg/kg (それぞれ 4 若しくは 20 mg/mL) が単回静脈内投与され、投与後 14 日間の観察が行われた。本薬 200 mg/kg 群の雄 1/5 例及び本薬 (規格不適合品) 200 mg/kg 群の雌 2/5 例において死亡が認められた。また、本薬及び本薬 (規格不適合品) の 200 mg/kg 群において体重の低値、腎重量の高値が認められたほか、本薬 (規格不適合品) 200 mg/kg 群において体重増加量の低値が認められた。

## <審査の概略>

### (1) 本薬の免疫毒性について

機構は、サルを用いる 52 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-9) において、抗ヒストン抗体、抗 1 本鎖 DNA 抗体及び抗 2 本鎖 DNA 抗体の産生を示唆する所見が認められていることから、これらの所見と本薬投与の関連性について説明した上で、ヒトへの外挿性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、抗 1 本鎖 DNA 抗体及び抗 2 本鎖 DNA 抗体の抗体価の上昇については、投与開始前の測定値や背景値がないため、各投与群の変動を正確に評価することは困難であるが、投薬期間を通じ一貫した変動ではなく、対照群と比較して統計学的に有意な増加を認めた群の個別値は対照群の個別値の変動範囲内に収まっていたことから、毒性学的に意味のある変化ではないものと考えたことを説明した。また申請者は、抗ヒストン抗体の抗体価の上昇については、対照群に比して有意な高値が認められたものの、明らかな用量相関性は認められず、反復投与により抗体発現量は減少すること、毒性試験において

自己免疫疾患を示唆する所見は認められていないことから、毒性学的意義は低いものと考えられることを説明した。

その上で申請者は、本薬の免疫毒性のヒトへの外挿性について、本薬の作用機序が免疫系を介したものであることを踏まえ、抗ヒストン抗体、抗1本鎖DNA抗体及び抗2本鎖DNA抗体の産生のヒトへの外挿性については不明であることを説明した上で、臨床試験及び海外製造販売後安全性情報において、自己免疫疾患、感染症等の免疫系への影響が臨床上大きな問題となる可能性は示唆されていないこと（「4. (ii) <審査の概略> (4) 3) 感染症及び免疫系に関連する有害事象について」の項参照）を説明した。

機構は、本薬の免疫毒性については不確定要素が多く、作用機序を踏まえてもヒトにおいて免疫毒性が生じる可能性を完全に否定できるものではないと考えるが、現時点でヒトにおける明確なリスクは示唆されていないことから、本薬の免疫毒性が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、免疫系への影響については、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。

## (2) 本薬の腎毒性について

機構は、ラット及びサルを用いる反復投与毒性試験において、腎糸球体への本薬、補体等の沈着が認められていること、ラットを用いるがん原性試験において、慢性進行性腎症の発現割合が高い傾向であったことから、本薬投与による腎毒性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラット及びサルの反復投与毒性試験においては、免疫組織化学染色により腎臓に本薬及びC3が染色されたものの、IgGは染色されなかったこと、ラットがん原性試験において認められた慢性進行性腎症の悪化所見については、本薬、C3及びIgG共に腎臓における免疫組織化学染色は陰性であり、電子顕微鏡による検索でも高電子密度沈着物の存在は認められなかったことから、腎臓において免疫複合体の沈着が生じたとは判断することは適切ではないことを説明した。なお申請者は、慢性進行性腎症の発現割合増加の原因としては、本薬の分解ペプチドによる腎臓への過負荷が関与した可能性があることを説明した。

その上で申請者は、ヒトにおける安全性について、国内外臨床試験<sup>11)</sup>における腎障害に関連する有害事象<sup>21)</sup>の発現割合は表9のとおりであり、本剤の投与による腎毒性リスクの上昇は認められなかったことを説明した。また申請者は、海外製造販売後安全性情報（1996年11月30日～2013年11月30日、総曝露量<sup>13)</sup> 1,914,846人年）における重篤な腎障害に関連する有害事象の報告率（10万人年あたり）は47.9（917件）、主な事象は腎結石症14.1（270件）、腎不全9.8（188件）等であったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、ヒトにおいて免疫複合体に関連した腎毒性が生じる可能性は低いと考えることを説明した。

<sup>21)</sup> MedDRA SOC「腎および尿路障害」に含まれる事象並びにPTで「膀胱炎」、「腎盂腎炎」及び「尿路感染」に該当する事象。

表9 国内外臨床試験における腎障害に関連する有害事象の発現割合

	海外プラセボ対照試験 <sup>a)</sup>		海外用量間比較試験 <sup>b)</sup>		国内臨床試験 <sup>c)</sup>
	プラセボ	本剤 20 mg/日	本剤 20 mg/日	本剤 40 mg/日	本剤 20 mg/日
評価例数	271	269	630	615	17
腎障害関連有害事象	31.7 (86)	31.2 (84)	15.2 (96)	10.6 (65)	0
主な事象					
尿路感染	20.3 (55)	19.0 (51)	7.9 (50)	5.7 (35)	0
尿意切迫	7.8 (21)	8.2 (22)	1.7 (11)	0.7 (4)	0
頻尿	8.1 (22)	7.4 (20)	1.3 (8)	0.7 (4)	0
尿失禁	7.4 (20)	4.8 (13)	0.6 (4)	1.0 (6)	0
排尿困難	7.4 (20)	4.5 (12)	0.2 (1)	0.2 (1)	0
膀胱炎	1.9 (5)	1.9 (5)	1.7 (11)	1.0 (6)	0
尿閉	1.5 (4)	1.9 (5)	0.6 (4)	0.2 (1)	0
尿路障害	1.5 (4)	1.5 (4)	0	0	0
血尿	0.4 (1)	0.7 (2)	0.3 (2)	0.2 (1)	0
尿異常	0.4 (1)	0.7 (2)	0	0.2 (1)	0
腎結石症	0.4 (1)	0.4 (1)	0.5 (3)	0.7 (4)	0
夜間頻尿	0.7 (2)	0.4 (1)	0	0.2 (1)	0
腎臓痛	0	0.4 (1)	0	0.2 (1)	0
腎盂腎炎	0	0.4 (1)	0	0.2 (1)	0
排尿躊躇	0	0	0.3 (2)	0.3 (2)	0
膀胱障害	0	0	0.5 (3)	0.2 (1)	0
失禁	0	0	0.2 (1)	0.2 (1)	0
切迫性尿失禁	0	0	0.3 (2)	0	0
自動膀胱	0	0	0.2 (1)	0.2 (1)	0

発現割合 (%) (発現例数)

a) 参考 5.3.5.1-1: BR-1 試験、参考 5.3.5.1-3/参考 5.3.5.2-2: 9003 試験、参考 5.3.5.1-4: 01-9001/9001E 試験 (MedDRA ver.10.0)

b) 参考 5.3.5.1-2: 9006 試験、参考 5.3.5.1-5: GA/9016 試験 (MedDRA ver.17.0)

c) 5.3.5.2-1: MS-GA-402 試験 (MedDRA ver.17.0)

機構は、以上について了承するが、腎障害に関連する有害事象の発現状況については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

### 3) 本薬による血管炎のリスクについて

機構は、サルを用いる 52 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-9) において、30 mg/kg/日群に動脈の慢性線維化病変が認められていることから、本薬投与による血管への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、サルを用いる 52 週間反復投与毒性試験の 30 mg/kg/日群において、動脈の慢性線維化病変は 8 例中 3 例 (37.5%) で認められており、発現割合は背景データ (1.3%) と比較して高かったこと、当該所見は過剰な免疫刺激に起因した所見である可能性を否定できないと考えることを説明した。

その上で申請者は、ヒトにおける安全性について、国内外臨床試験<sup>11)</sup> において血管炎に関連する有害事象<sup>22)</sup> は認められなかったことを説明した。また申請者は、海外製造販売後安全性情報 (1996 年 11 月 30 日～2013 年 11 月 30 日、総曝露量<sup>13)</sup> 1,914,846 人年) における血管炎に関連する有害事象の報告率 (10 万人年あたり) は 3.1 (59 件)、主な事象は血管炎 1.4 (26 件)、過敏性血管炎 0.3 (6 件)、側頭動脈炎 0.3 (5 件)、リウマチ性多発筋痛 0.2 (4 件) 等であり、ほとんど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、ヒトにおいて血管炎に関連した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。

<sup>22)</sup> MedDRA SMQ 「血管炎」に含まれる事象。



機構は、以上について了承するが、血管炎に関連する有害事象の発現状況については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 4) 生殖発生毒性について

機構は、本剤は欧州では妊婦に対して禁忌とされていることを踏まえ、本剤を妊産婦に投与したときの安全性及び催奇形性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、欧州での審査の過程において、非臨床試験及びヒトにおける安全性情報が不足していることを理由に妊婦を禁忌として設定すべきと判断されたこと、一方で米国における添付文書では、妊婦は特に禁忌等には設定されていないこと（Pregnancy Category B）を説明した。その上で申請者は、海外製造販売後安全性情報（1996年11月30日～2013年11月30日、総曝露量<sup>13)</sup> 1,914,846人年）では6272例の妊婦への投与経験を有すること、うち流産/中絶は752例、胎児死亡は48例で認められたこと、また、6272例の妊婦において胎児の先天性異常は156件で認められているものの、EUROCATデータベースにおける欧州での先天性異常の基準発生率を上回る可能性は示唆されなかったこと（表10）を説明した。さらに申請者は、本剤の投与により自然流産や先天性異常の発生確率は影響を受けなかったとの報告があること（Giannini M et al, *BMC Neurol*, 12: doi: 10.1186/1471-2377-12-124, 2012、Alwan S et al, *Women's Health*, 8: 399-414, 2012）を説明した。

表10 本剤投与時に認められた先天性異常と標準化発生比

	本剤での 異常報告件数	EUROCATでの 基準発生率 <sup>a)</sup>	本剤での 予測発生件数 <sup>b)</sup>	標準化発生比 [95%信頼区間]
すべての先天性異常	156	2429.1	152.4	1.024 [0.870, 1.198]
先天性心臓疾患	14	751.5	47.1	0.297 [0.162, 0.498]
21トリソミー	13	198.5	12.4	1.044 [0.556, 1.786]
内反尖足	7	97	6.1	1.151 [0.463, 2.371]
発育性股関節形成不全	6	75.8	4.8	1.262 [0.463, 2.747]

a) 出生10万件あたりの先天性異常発生率

b) EUROCATでの基準発生率と本剤投与時の出生数（6272件）より算出

以上を踏まえ申請者は、本剤を妊婦に投与した場合の安全性及び催奇形性に大きな問題は認められていないことから、妊婦を禁忌に設定する必要はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、現在提示されているデータから本剤が催奇形性を有する可能性は低く、現時点で妊婦に対する投与を禁忌とする必要はないものと考えているが、本剤を妊産婦に投与したときの安全性については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 臨床薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

参考資料として、外国人健康成人を対象とした第I相試験（参考5.3.3.1-1: ICR 012079試験）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（参考4.2.2.4-2、参考4.2.2.3-2）の成績も提出された。血清中グラチラマー酢酸塩（以下、「本薬」）濃度はELISA法により測定された（定量下限: 25~50 ng/mL）。なお、本薬の注射用製剤（以下、「本剤」）投与時にはヒト血中に本薬はほとんど認められないことから、日本人患者では血中本薬濃度は測定されず、抗本薬抗体濃度のみが測定されており、評価資料（5.3.5.2-1: MS-GA-402試験）として提出されている。特に記載のない限り、薬物動態パラメー

タは平均値又は平均値 ± 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  $^{125}\text{I}$  標識体 (本薬) 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を添加したとき、 $^{125}\text{I}$  標識体 (本薬) の血球移行率 (限外ろ過法) は 25% であった (参考 4.2.2.3-2)。

ヒト血清アルブミン、ヒト血清  $\alpha 1$  酸性糖タンパク及びヒト血清に  $^{125}\text{I}$  標識体 (本薬) 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を添加したとき、超遠心法、平衡透析法及び限外ろ過法によって測定された本薬のヒト血清アルブミン、ヒト血清  $\alpha 1$  酸性糖タンパク及びヒト血清への結合率はそれぞれ 89~98%、83~96%及び 96~98% であった (参考 4.2.2.3-2)。

ヒト血清に  $^{125}\text{I}$  標識体 (本薬) 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、カルバマゼピン 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  若しくはフェニトイン 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を単独で添加、又はカルバマゼピン若しくはフェニトインを本薬と同時に添加したとき、本薬、カルバマゼピン及びフェニトインのヒト血清タンパク質への結合率に、同時添加による影響は認められなかった (参考 4.2.2.3-2)。

ヒト血漿、皮下組織ホモジネート及び筋肉組織ホモジネートに  $^{125}\text{I}$  標識体 (本薬) 0.1~10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を添加し、30 分間インキュベートして TCA 沈殿物並びに TCA 可溶性画分及びその硝酸銀沈殿物における放射能を測定したとき、皮下組織及び筋肉組織における TCA 沈殿性放射能の割合は投与放射能の 20% 以下であり、本薬の加水分解速度が大きいことが示された。一方で、血漿における TCA 沈殿性放射能は投与放射能の 89.18% であり、組織ホモジネートを混合しなかった対照群 (62.78%) と比較して高値を示したことから、血漿は本薬の安定化作用を有することが考えられた (参考 4.2.2.4-2)。

### (2) 健康成人における検討

#### <外国人における成績>

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 17 例) を対象に、投与 1、2 及び 3 日目に本剤 20、40 mg 及び 60 mg/日を単回皮下投与したとき、投与 3 日目における血清中本薬濃度が定量下限を上回った 9 例の被験者における最高濃度 (以下、「 $C_{\text{max}}$ 」) は 69~605 ng/mL、投与 6 時間後までの濃度-時間曲線下面積 (以下、「 $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ 」) は 1644~67532 ng·min/mL であった。17 例中 8 例において血清中本薬濃度は定量下限以下であった (参考 5.3.3.1-1: ICR 012079 試験)。

### (3) 薬力学試験

#### 1) 免疫原性に関する検討

##### <日本人における成績>

日本人多発性硬化症 (以下、「MS」) 患者 (評価例数 17 例) を対象に、本剤 20 mg を 1 日 1 回 52 週間反復皮下投与し、ELISA を用いて抗本薬抗体の発現レベルを評価したとき、全被験者において少なくとも 1 時点で抗本薬抗体陽性であり、投与開始後に採取された 74 検体のうち 60 検体で抗本薬抗体の陽性が確認された。これらの患者における抗体発現レベルは投与 3 ヶ月後までに最高値に達し、その後は低下した (5.3.5.2.1: MS-GA-402 試験)。

##### <外国人における成績>

外国人 MS 患者 (評価例数 43 例) を対象に、本剤 20 mg を 1 日 1 回 24 ヶ月間反復皮下投与し、ラジオイムノアッセイを用いて血清中抗本薬抗体の発現レベルを評価したとき、平均抗体発現レベルは投与

3ヶ月後に最高値を示した後に低下し、投与24ヶ月後の平均発現レベルは投与3ヶ月後の約半分であった。また、血清中抗本薬抗体の発現レベルが高値を示した被験者の血清を本薬に添加して実験的自己免疫性脳脊髄炎（以下、「EAE」）ブロッキング活性<sup>23)</sup>及びT細胞増殖反応<sup>23)</sup>への影響を検討したところ、抗本薬抗体は本薬の活性に対して影響を与えなかったことから、これらの抗本薬抗体は本薬の中和活性を有していないものと考えられた。なお、ミエリン塩基性タンパク（以下、「MBP」）抗体の発現レベルは投与期間を通じて投与前と同様であった（参考5.3.1.4-2: 1110-1試験）。

外国人MS患者（評価例数92例）を対象に、本剤20mgを1日1回24ヶ月間反復皮下投与し、末梢血単核細胞増殖反応活性を<sup>3</sup>H-チミジンの取り込み量に基づいて検討したとき、増殖活性（投与後の取り込み量/投与前の取り込み量）は投与1ヶ月後に最高値 $13.6 \pm 20.6$ を示した後に低下し、投与24ヶ月後の増殖活性は $2.7 \pm 1.7$ であった（参考5.3.1.4-2: 1110-1試験）。

外国人MS患者（評価例数125例）を対象に、本剤20mgを1日1回24ヶ月間反復皮下投与し、ELISAを用いて抗本薬抗体の発現レベルを評価したとき、血清中抗本薬抗体の発現レベルの投与前からの変化の分布は表11のとおりであった。また、抗本薬抗体の発現レベルが高値を示した10例の血清検体において、免疫複合体は認められなかった（参考5.3.5.1-4: 01-9001/9001E試験）。

表11 抗グラテラマー抗体レベルのベースラインからの変化率

投与期間 (月)	評価 例数	ベースラインからの各変化率における被験者の割合 (%)				
		≤0%	>0%~ <50%	≥50%~ <100%	≥100%~ <150%	≥150%
3	102	0.0	3.9	6.9	9.8	79.4
6	108	2.8	8.3	14.8	16.7	57.4
9	98	7.1	18.4	21.4	12.2	40.8
12	100	11.0	24.0	22.0	13.0	30.0
15	97	8.2	33.0	16.5	14.4	27.8
18	101	10.9	25.7	21.8	10.9	30.7
21	101	16.8	22.8	20.8	15.8	23.8
24	94	17.0	27.7	21.3	12.8	21.3

## 2) ヒスタミン遊離に関する検討

本剤を投与されたことのないMS患者（評価例数6例）、本剤投与後に全身性の有害事象を発現したMS患者（評価例数6例）及び本剤投与後に全身性の有害事象を発現しなかったMS患者（評価例数9例）を対象に、本薬0.02、0.2又は2.0mg/mLを漸増して皮内投与したとき、全ての被験者において本薬2.0mg/mL（市販予定製剤の濃度の1/10）までの濃度で陽性反応（直径5mm以上の膨疹及び発赤）が認められた。また、MS患者（評価例数5例）を対象に、テルフェナジン60mgを単回経口投与し、その前後に本薬2.0又は20mg/mLを皮内投与したとき、本薬投与により認められた膨疹の直径は、テルフェナジンの投与前及び投与後についてそれぞれ、2.0mg/mL投与時において $9.4 \pm 1.5$ mm及び $4.0 \pm 2.6$ mm、20mg/mL投与時においてそれぞれ $14.5 \pm 1.3$ mm及び $7.6 \pm 2.8$ mmであり、テルフェナジン投与後に低値を示したことから、本薬による皮膚反応は皮膚肥満細胞からのヒスタミン遊離が関与していると申請者は考察している（参考5.3.4.2-1: HAP-2試験）。

健康被験者、本剤投与後に全身性の有害事象を発現した患者及び本剤投与後に全身性の有害事象を発現しなかった患者（評価例数各5例）から単離した好塩基球において、本薬は0.1mg/mL以上の高濃度でヒスタミン遊離を引き起こした。（参考5.3.4.2-1: HAP-2試験）。

## <審査の概略>

<sup>23)</sup> T細胞培養系に被験者の血清及び本薬を添加し、<sup>3</sup>H-チミジンの取り込み量に基づいてT細胞増殖活性を検討した。

### (1) 本剤投与時の薬物動態について

機構は、本剤投与時の薬物動態について検討した臨床試験は海外第 I 相試験（参考 5.3.3.1-1: ICR 012079 試験）のみであることから、非臨床試験及び臨床試験において明らかになった本薬の薬物動態プロファイルを踏まえて、日本人患者において薬物動態を評価しなかったことの適切性及び本剤投与時の薬物動態に関する民族差の有無について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤投与時の薬物動態評価について、以下の点から、ICR 012079 試験に追加して薬物動態評価を行う意義は低いと考えたことを説明した。

- ・ 本薬の作用機序には、投与局所における抗原提示細胞上での他の抗原との競合と、本薬反応性 T 細胞の誘導が主に関連していると考えられていること（「3. (i) <審査の概略> (1) 本薬の作用機序について」の項参照）を踏まえると、本薬の有効性は本薬及び本薬関連物質の血中濃度に依存しないと考えられること。
- ・ 本薬はヒトの皮下組織及び横紋筋において容易に加水分解を受け、組織中未変化体濃度は 30 分以内に 20%以下に減少すること（参考 4.2.2.4-2）から、本薬は皮下投与後に投与局所において速やかに分解され、全身循環に到達する本薬はわずかであると考えられたこと。また、本薬の薬物動態について評価した ICR 012079 試験においても、ELISA 法において本薬及び本薬関連物質が検出された被験者は約半数であり、ばらつきも大きかったこと。

その上で申請者は、本剤投与時の薬物動態に関する民族差に関して、選択的なプロテアーゼ阻害剤を用いた検討から皮下組織における本薬の分解には少なくともセリンプロテアーゼ及びシステインプロテアーゼが関与すると考えられたこと、これらのプロテアーゼでは、システインプロテアーゼの Calpain 遺伝子群等で一塩基多型が知られているものの、皮下組織におけるプロテアーゼ発現量の人種差については報告されていないこと（Horikawa Y et al, *Nature Genet*, 26: 163-175, 2000、Iwasaki N et al, *J Hum Genet*, 50: 92-98, 2005）を説明した。なお申請者は、皮下組織には多種のプロテアーゼが分布しており、本薬の代謝に関与するプロテアーゼに関する網羅的な検討を行っていないことから、日本人と外国人で本剤投与時の薬物動態が異なる可能性を完全には否定できないこと、しかしながら本剤の有効性及び安全性に明確な民族差は認められていないことから、本剤の薬物動態に臨床的に問題となるほどの民族差は存在しないものと考えたことを説明した。

機構は、本薬の全身曝露が本剤の安全性に影響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、本薬の全身曝露については ICR 012079 試験において検討を行ったのみであることから、詳細な検討は困難であるものの、ICR 012079 試験において血清中に本薬が認められた被験者と認められなかった被験者において、有害事象の発現頻度に明確な差異は認められなかったことを説明し、投与局所から全身循環への移行の程度が安全性に大きく影響する可能性は低いと考えることを説明した。その上で申請者は、毒性試験においてラット（5 例/性/群）に本薬 40 又は 200 mg/kg を単回静脈内投与したところ、200 mg/kg 群では死亡例が認められたこと（4.2.3.1-4、4.2.3.1-6）を説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報（1996 年 11 月 30 日～2013 年 11 月 30 日、総曝露量<sup>13)</sup> 1,914,846 人年）における血管内投与が疑われた有害事象として、注射部位反応、投与直後反応に加えて意識消失や過敏症反応等の事象が 15 例で報告されていることを踏まえると、少なくとも血管内への誤った投与に対しては十分な注意が必要と考えることを説明した。

機構は、本薬の代謝過程に人種差が生じる可能性について必ずしも明確にされていないことから、本

来であれば日本人においても薬物動態を評価しておくことがより適切であったと考えるが、本薬の投与局所における作用機序及び皮下組織において大部分が速やかに分解される本薬の薬物動態学的特性を考慮すると、日本人における薬物動態について検討を行わなかったことに特段の問題はないと考える。

## (2) QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用のリスクについて

機構は、本剤では「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」(平成 21 年 10 月 23 日付 薬食審査発 1023 第 1 号)に基づくリスク評価が行われていないことを踏まえ、本剤投与時の QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関連するリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の海外開発は古く、海外において十分な使用実績があること(1996 年 11 月 30 日～2013 年 11 月 30 日、総曝露量<sup>13)</sup> 1,914,846 人年)から、当該ガイドラインに準拠した QT/QTc 評価試験は実施していないことを説明した上で、QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用のリスクについて、以下のように説明した。

- ・ 安全性薬理試験において、本薬(6 µg/mL)は hERG 電流に影響を与えないことが確認されており、当該濃度はヒトにおける推定最大曝露量(4 µg/mL)<sup>14)</sup>の 1.5 倍であった(4.2.1.3-3)。また、麻酔下イヌの単回静脈内投与試験において、10 mg/kg 以上の群で一過性の R、S 及び T 波の振幅増加及び不整脈が観察されたが、その他の動物種において本薬投与に関連した心電図異常は認められなかった。
- ・ 海外第Ⅲ相試験(参考 5.3.5.1-5: GA/9016 試験)での心電図測定について、最終評価時における QTcF 間隔のベースラインからの変化量及び QTc 間隔のカテゴリカル解析結果は表 12 のとおりであり、用量依存的に増加する傾向は認められなかった。

表 12 海外 GA/9016 試験における QTcF 間隔の変化量及びカテゴリカル解析

		GA/9016 試験	
		20 mg/日	40 mg/日
評価例数		583	566
QTcF 間隔変化量 <sup>a)</sup>		-0.3 ± 16.0	0.4 ± 17.2
最終評価時の QTcF 間隔	450 < - <= 480	0.5 (3)	0.5 (3)
	480 < - <= 500	0	0
	> 500	0	0
ベースラインからの QTcF 間隔変化量	30 < - <= 60	3.4 (20)	3.4 (19)
	> 60	0	0.2 (1)

割合 (%) (例数)

a) 平均値 ± 標準偏差

- ・ 国内第Ⅱ相試験(5.3.5.2-1: MS-GA-402 試験)において、QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関連する有害事象<sup>24)</sup>は認められなかった。また、海外プラセボ対照試験<sup>11)</sup>における QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関連する有害事象は表 13 のとおりであり、本剤において失神が多く認められたものの、本剤においては投与直後反応として胸痛、血管拡張、動悸、頻脈、呼吸困難等が高頻度で発現することが知られていること、失神が報告された 11 例中 7 例は呼吸困難、血管拡張、胸痛等の投与直後反応を特徴付ける症状を併発していたことを踏まえると、本剤が催不整脈作用を有する可能性は低いと考える。

<sup>24)</sup> MedDRA PT で痙攣、失神、突然死、トルサード ド ポアン、心室性頻脈及び心室細動に該当する事象。

表 13 海外プラセボ対照試験における QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関連する有害事象の発現状況

	MS-GA-402 試験	海外プラセボ対照試験 <sup>a)</sup>	
	本剤 20 mg/日	プラセボ	本剤 20 mg/日
評価例数	17	271	269
QT/QTc 間隔の延長及び 催不整脈作用に関連する有害事象	0	2.6 (7)	4.8 (13)
痙攣	0	0.7 (2)	0.7 (2)
失神	0	1.9 (5)	4.1 (11)

発現割合 (%) (発現例数)

a) 参考 5.3.5.1-1: BR-1 試験、参考 5.3.5.1-3/参考 5.3.5.2-2: 9003 試験、参考 5.3.5.1-4: 01-9001/9001E 試験 (MedDRA ver.10.0)

- 本剤の臨床試験に組み入れられた MS 患者 (A 群: 本剤投与後に胸部不快感/胸痛が発現したことがある患者 (評価例数: 21 例)、B 群: 本剤投与後に胸部不快感/胸痛が発現したことがない患者 (評価例数: 80 例)) を対象に、本剤 20 mg/日を 1 日 1 回最大 22 日間反復皮下投与したときのホルター心電図を測定したとき、洞性頻脈 (A 群: 高頻度、B 群: 95% (以下同順))、徐脈 (17%、27%)、単独の期外収縮として認められた上室性及び心室性不整脈 (75%、58%)、上室性期外収縮 (74%、58%) 並びに頻脈時の ST 部分下降 (17%、28%)、ST 部分上昇 (38%、20%) が認められたものの、いずれも本剤投与との時間的関連はなく、虚血性変化に関連するものではないと判断されている (参考 5.3.3.2-1: 1300a/1600a 試験)。
- 海外製造販売後安全性情報 (1996 年 11 月 30 日～2013 年 11 月 30 日、総曝露量<sup>13)</sup> 1,914,846 人年) における QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関連する重篤な有害事象の報告率 (10 万人年あたり) は 19.06、主な事象は失神 (17.75) 等であった。

以上を踏まえ申請者は、非臨床及び臨床試験成績並びに海外製造販売後安全性情報から、本剤による明確な QT/QTc 間隔延長作用及び催不整脈作用は認められていないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤による QT/QTc 間隔延長作用及び催不整脈作用が临床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、MS-GA-402 試験における日本人 MS 患者での本剤の臨床使用経験は極めて限られることから、QT/QTc 間隔延長作用及び催不整脈作用に関連するリスクについては、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。また、本剤投与時に多く認められている投与直後反応については、「(ii) <審査の概略> (4) 1) 注射直後反応及び過敏性反応について」の項で検討することとする。

## (ii) 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、日本人 MS 患者を対象とした国内第 II 相試験 (5.3.5.2-1: MS-GA-402 試験) が提出された。また、有効性及び安全性に関する参考資料として、外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (参考 5.3.3.1-1: ICR 012079 試験)、外国人 MS 患者を対象とした海外第 II 相試験 (参考 5.3.5.1-1: BR-1 試験、参考 5.3.5.1-2: 9006 試験)、海外第 III 相試験 (参考 5.3.5.1-3/参考 5.3.5.2-2: 9003 試験、参考 5.3.5.1-4: 01-9001/9001E 試験、参考 5.3.5.1-5: GA/9016 試験) 等の成績が提出された。なお、以下においては主要な試験として MS-GA-402 試験 (5.3.5.2-1)、BR-1 試験 (5.3.5.1-1)、9003 試験 (5.3.5.1-3/5.3.5.2-2) 及び 01-9001/9001E 試験 (5.3.5.1-4) の概略を記載する。

### (1) 第 II 相試験

1) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-1: MS-GA-402 試験< 年 月 ~ 継続中 年 月 日データカットオフ >)

日本人再発寛解型 MS (以下、「RRMS」) 患者<sup>25)</sup> (目標症例数 50 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 20 mg を 1 日 1 回 52 週間皮下投与すると設定され、有効性評価は 36 週間、安全性評価は 52 週間までのデータに基づき実施された。

総投与症例 17 例<sup>26)</sup> 全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象の FAS<sup>27)</sup> であった。投与中止例は 4 例 (投与 28 週より前に 3 例、投与 28 週以降に 1 例) であり、主な中止理由は有害事象 3 例等であった。

主要評価項目である、T<sub>1</sub> ガドリニウム (以下、「Gd」) 増強病巣総数の投与前 (-8 週、-4 週及び 0 週 (ベースライン)) から投与後 (28 週、32 週及び 36 週) の変化率<sup>28)</sup> は表 14 のとおりであり、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<sup>29)</sup> (25%) を上回った。

表 14 T<sub>1</sub>Gd 増強病巣総数の変化率 (FAS<sup>a)</sup>)

	評価例数	T <sub>1</sub> Gd 増強病巣総数 <sup>b)</sup>	変化率 (%) <sup>c)</sup> [95%信頼区間]
投与前 (-8, -4, 0 週)	17	5.66 (1.31)	65.66
投与後 (28, 32, 36 週)	14	1.94 (1.38)	[33.19, 82.35]

a) 欠測値の補完は行わないこととしていたため、投与後の評価は 28、32、36 週のデータがない 3 例を除外して評価されている。

b) 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)

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

一方で、主要評価項目の主要解析では、投与後の T<sub>1</sub>Gd 増強病巣総数について 28 週より前に中止した 3 例を評価から除外しており、この 3 例のデータの取扱いが本剤の薬効評価にバイアスをかけている可能性があると考えられたことから、(i) この 3 例を解析対象集団から除外した解析 (追加解析①) 及び (ii) この 3 例の中止時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 (追加解析②) を実施した結果 (表 15)、変化率の 95%信頼区間の下限値 (24.03 及び -215.18) はいずれも事前に設定した有効性評価基準値 (25%) を下回った。なお、早期中止例 3 例の投与前 (-8, -4, 0 週) 及び中止時における T<sub>1</sub>Gd 増強病巣数は表 16 のとおりであった。

<sup>25)</sup> 改訂 McDonald 診断基準 (2005 年) により RRMS と診断された患者。

<sup>26)</sup> 本試験では被験者の組入れが難渋したことから、目標症例数に達する前に治験依頼者 (テバファーマスーティカル社) の判断で試験が中止され、有効性及び安全性に係る検討が行われた。

<sup>27)</sup> 治験開始当初は有効性解析対象集団である FAS を「治験薬を投与した全ての被験者のうち、規定した最終評価が得られている被験者の集団」と定義していたが、36 週までの有効性データが収集された後に、当該試験が目標症例数未達のまま中止されたことに伴い、17 例全例のデータに基づき有効性及び安全性の検討を行うことを目的として、治験依頼者 (テバ社) の判断で統計解析計画書における FAS の定義が「治験薬を投与したすべての被験者。ただし、主要評価変数について投与後のデータがない被験者は除く。」に変更された。なお、当該改訂後の統計解析計画書には治験実施責任者及び統計解析責任者の署名がされないままの状態、有効性に係る解析が実施された。また、有効性に関する解析が実施された後に、統計解析計画書における FAS の定義の記載を具体的な表現にするため、治験依頼者 (テバ社) は FAS の定義を「本剤を少なくとも 1 回以上投与され、かつ投与 28、32 若しくは 36 週で MRI スキャンを 1 回以上実施したすべての症例」に変更したが、当該修正は「本剤を少なくとも 1 回以上投与され、かつ投与 28、32 若しくは 36 週/中止時で MRI スキャンを 1 回以上実施したすべての症例」の誤記であったとして、当該誤記に関する報告書が統計解析計画書に添付された。

<sup>28)</sup> T<sub>1</sub>Gd 増強病巣総数の変化率 (%) = {1 - (投与後の推定値/投与前の推定値)} × 100

なお、欠測値の補完を行わないと規定していたことから、投与前は 17 例 (FAS)、投与後は FAS から 28 週より前に中止し、投与後評価時点の 28、32、36 週のいずれのデータも取得されなかった 3 例を除いた 14 例のデータを用いて主要解析が実施されている。また、ステロイドの静脈内投与が本剤の有効性評価に影響を与えたと考えられたことから、主要解析においてはステロイド投与後 30 日以内に測定された MRI スキャンデータは解析に採用しないこととされた。

<sup>29)</sup> 設定根拠については「< 審査の概略 > (3) 2) ① 試験デザインについて」の項参照。

表 15 T<sub>1</sub>Gd 増強病巣総数の変化率に係る追加解析結果

	評価例数	T <sub>1</sub> Gd 増強病巣総数 <sup>a)</sup>		変化率 (%) <sup>d)</sup> [95%信頼区間]
		投与前 (-8, -4, 0週)	投与後 (28, 32, 36週/中止時)	
追加解析① <sup>b)</sup>	14	4.64 (1.29)	1.74 (1.40)	62.50 [24.03, 81.49]
追加解析② <sup>b)</sup>	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

表 16 早期中止例の各評価時点における T<sub>1</sub>Gd 増強病巣数

被験者 ID	投与前			投与後中止時
	-8 週	-4 週	0 週	
OB2-01	0	0	7	1 (4 週時)
SE2-05	5	10	12	48 (12 週時)
UT2-01	1	0	0	0 (4 週時)

病巣数 (個)

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 100% (17/17 例) に 951 件認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 3 例 (多発性硬化症、多発性硬化症・多発性硬化症再発、洞性徐脈各 1 例) に認められ、多発性硬化症及び多発性硬化症・多発性硬化症再発については本剤との因果関係が否定されていない。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は 100% (17/17 例) に 888 件認められ、主な事象は注射部位紅斑 15 例 (221 件)、注射部位疼痛 15 例 (87 件)、注射部位硬結 13 例 (118 件)、注射部位そう痒感 12 例 (107 件)、注射部位腫脹 11 例 (125 件)、注射部位刺激感 7 例 (97 件)、注射部位内出血 6 例 (6 件)、注射部位熱感 6 例 (29 件)、動悸 3 例 (15 件)、発熱 3 例 (7 件) であった。

バイタルサイン (体温、血圧及び脈拍数) については、臨床的に重要な拡張期血圧増加 (2 例)、拡張期血圧低下 (3 例)、収縮期血圧低下 (4 例)、脈拍数増加 (1 例) が認められた。心電図検査については、臨床的に重要な変化は認められなかった。

以上より申請者は、RRMS 患者において、本剤 20 mg/日による疾患活動性の抑制効果が示唆され、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

## 2) 海外第 II 相試験 (参考 5.3.5.1-1: BR-1 試験 <1980 年 2 月 ~ 1985 年 2 月 >)

外国人 RRMS 患者<sup>30)</sup> (目標症例数: 50 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<sup>31)</sup> が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 20 mg を 1 日 1 回皮下投与すると設定され、投与期間は 2 年間とされた。

無作為化症例 50 例 (プラセボ群 25 例、本剤群 25 例 (以下同順)) 全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象の ITT (intent-to-treat) 集団であった。中止例は 7 例 (4 例、3 例) であり、主な中止理由は、治験責任医師の判断 2 例 (2 例、0 例)、注射時の反応 2 例 (0 例、2 例) 等であった。

主要評価項目である、投与期間中に再発<sup>32)</sup> が認められなかった被験者の割合は、プラセボ群で 32.0% (8/25 例)、本剤群で 56.0% (14/25 例) であり、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められた

<sup>30)</sup> RRMS 患者であって、無作為化前 2 年以内に少なくとも 2 回の再発が確認され、記録されている患者。

<sup>31)</sup> BR-1 試験では、被験者の無作為化にあたってはマッチドペア法を用い、性別、年間の再発回数 (±1) 及び DSS スコア分類 (0~2/3~4/5~6) で被験者をマッチングし、両投与群に割付を行った。

<sup>32)</sup> BR-1 試験において、再発は、客観的神経学的変化 (EDSS スコア又は FS8 項目のうち 1 項目が 1 以上上昇) が 48 時間持続した状態と定義された。



( $p=0.1305$ 、投与群、性別、治験開始前2年間における再発回数及びベースラインの障害度評価尺度(以下、「DSS」)スコアを共変量としたロジスティック回帰分析)。

有害事象はプラセボ群 96.0% (24/25 例)、本剤群 100% (25/25 例) に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。主な有害事象は表 17 のとおりであった。なお、本試験では認められた有害事象と治験薬との因果関係は評価されていない。

表 17 BR-1 試験で認められた主な有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群	本剤群
評価例数	25	25
注射部位疼痛	36.0 (9)	92.0 (23)
注射部位浮腫	16.0 (4)	88.0 (22)
注射部位紅斑	52.0 (13)	76.0 (19)
注射部位そう痒感	24.0 (6)	76.0 (19)
浮動性めまい	32.0 (8)	52.0 (13)
関節痛	40.0 (10)	44.0 (11)
頭痛	40.0 (10)	44.0 (11)
局所反応	28.0 (7)	44.0 (11)
便秘	28.0 (7)	40.0 (10)
多汗症	24.0 (6)	32.0 (8)
悪心	16.0 (4)	32.0 (8)
動悸	16.0 (4)	28.0 (7)
傾眠	24.0 (6)	24.0 (6)
発疹	24.0 (6)	24.0 (6)
食欲不振	20.0 (5)	24.0 (6)

発現割合 (%) (発現例数)

バイタルサイン及び心電図について、体系的な検討は行われなかった。

以上より申請者は、RRMS 患者において、本剤 20 mg/日による疾患活動性の抑制効果が示唆され、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

## (2) 第Ⅲ相試験

### 1) 海外第Ⅲ相試験① (参考 5.3.5.1-3/参考 5.3.5.2-2: 9003 試験<1997年3月~1999年5月>)

外国人 RRMS 患者<sup>33)</sup> (目標症例数: 200 例程度) 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、プラセボ又は本剤 20 mg を 1 日 1 回 36 週間皮下投与した後 (二重盲検期)、本剤 20 mg を非盲検下で 1 日 1 回 36 週間皮下投与する (非盲検期) と設定された。

無作為化症例 239 例 (プラセボ群 120 例、本剤群 119 例 (以下同順)) 全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象の ITT 集団であった。投与中止例は 14 例 (7 例、7 例) であり、主な中止理由は、有害事象 (2 例、3 例)、同意撤回 (0 例、4 例) 等であった。

主要評価項目である、二重盲検期における T<sub>1</sub>Gd 増強病巣総数<sup>34)</sup> は表 18 のとおりであり、プラセボ群と本剤群の間に統計学的な有意差が認められた<sup>35) 36)</sup>。また、本剤群で認められた T<sub>1</sub>Gd 増強病巣総数

<sup>33)</sup> Poser 診断基準 (1983 年) による診断確実 (臨床的) な RRMS 患者。

<sup>34)</sup> 二重盲検期に 4 週 (1 ヶ月) ごと、9 回実施された MRI スキャンの T<sub>1</sub>Gd 増強病巣数の総和。欠測値は LOCF にて補完した。なお、ステロイド投与後 2 週間以内に測定された MRI スキャンデータは解析に採用しないこととされた。

<sup>35)</sup> 9003 試験では 2 回の中間解析が設定されていたため、O'Brien-Fleming 法により第一種の過誤を調整し、最終解析においては  $p \leq 0.045226$  であった場合に統計学的に有意であると判断することとされた。なお、被験者 160 例を対象に実施された 2 回目の中間解析において本剤群とプラセボ群との有意差が認められたが、その時点で 2~3 週後に全被験者が二重盲検期完了予定であったため、第三者委員会の勧告により全被験者の二重盲検期を完了した後に最終解析を実施した。

<sup>36)</sup> 二重盲検期における T<sub>1</sub>Gd 増強病巣総数は両投与群ともに非対称分布であったことから、中央値 (最小値, 最大値) の評価も行ったところ、プラセボ群で 17 (0, 386) 個、本剤群で 11 (0, 227) 個であった。

の低下効果は、非盲検期においても維持された。

表 18 9003 試験（二重盲検期）における T<sub>1</sub>Gd 増強病巣総数<sup>a)</sup> (ITT、LOCF (Last Observation Carried Forward))

	評価 例数	二重盲検期における T <sub>1</sub> Gd 増強病巣総数 <sup>b)</sup>	群間差 [95%信頼区間]	p 値 <sup>c)</sup>
プラセボ群	120	36.80 (2.94)	-10.84	0.0032
本剤群	119	25.96 (3.03)	[-17.97, -3.71]	

a) 投与群及び医療機関を因子、ベースライン時の T<sub>1</sub>Gd 増強病巣数、ベースライン時の EDSS スコア、治験開始前 2 年間の再発回数、罹病期間、年齢及び性別を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

b) 調整済み平均値 (標準誤差)

c) p ≤ 0.04522 であった場合に統計学的に有意であると判断

二重盲検期において有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 77.5% (93/120 例)、本剤群 91.6% (109/119 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 6 例（関節障害、子宮頸部障害、損傷、耳の障害、胸痛・水疱性皮膚炎・そう痒感・発疹、うつ病各 1 例）、本剤群 10 例（損傷、耳の障害、疼痛・無力症・失神、感染、肺炎、損傷・痙攣、不安、うつ病、月経障害及び呼吸困難・動悸・多汗症各 1 例）に認められ、本剤群における疼痛・無力症・失神及び動悸・多汗症（各 1 例）については、治験薬との因果関係が否定されていない。

治験薬との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 43.3% (52/120 例)、本剤群 84.9% (101/119 例) に認められ、主な事象は注射部位紅斑（プラセボ群 10 例、本剤群 68 例（以下同順））、注射部位疼痛（14 例、41 例）、注射部位腫瘍（4 例、34 例）、注射部位そう痒感（1 例、28 例）、血管拡張（3 例、25 例）、注射部位浮腫（6 例、24 例）、呼吸困難（3 例、22 例）、悪心（4 例、12 例）等であった。

バイタルサイン（体温、血圧及び脈拍数）については、臨床的に重要な拡張期血圧上昇（0 例、1 例）、収縮期血圧低下（1 例、0 例）、拡張期血圧低下（2 例、3 例）が認められた。心電図について、体系的な検討は行われなかった。

以上より申請者は、RRMS 患者において、本剤 20 mg/日による疾患活動性の抑制効果が認められ、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

## 2) 海外第Ⅲ相試験②（参考 5.3.5.1-4: 01-9001/9001E 試験<1991 年 10 月～1994 年 11 月>）

外国人 RRMS 患者<sup>37)</sup>（目標症例数: 240 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、プラセボ又は本剤 20 mg を 1 日 1 回皮下投与すると設定され、投与期間は 24～35 ヶ月間とされた。

無作為化症例 251 例（プラセボ群 126 例、本剤群 125 例（以下同順））全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象の ITT 集団であった。投与中止例は 57 例（29 例、28 例）であり、主な中止理由は、被験者の意思（19 例、11 例）、有害事象（2 例、9 例）等であった。

主要評価項目である、投与期間中の再発<sup>38)</sup> 回数は表 19 のとおりであり、プラセボ群と本剤群の間に統計的な有意差が認められた。

<sup>37)</sup> Poser 診断基準（1983 年）による診断確実（臨床的）又は診断確実（臨床及び検査）な RRMS 患者。

<sup>38)</sup> 01-9001/9001E 試験において、再発は、発熱又は感染とは関連せず、48 時間以上持続し、新たな他覚的神経学的所見を伴う神経学的症状の新規発症又は再燃と定義された。また、EDSS スコアで 0.5 以上の悪化、2 つ以上の FS サブスコアにおける各 1 点以上の悪化又は FS スコアで 2 点以上の悪化を伴うことを要件とした。なお、前回の再発が認められた時点から 30 日以内に発現した新規又は再燃性の神経学的症状は同じ再発の一部と判断された。

表 19 01-9001/9001E 試験における投与期間中の再発回数<sup>a)</sup> (ITT、LOCF)

	評価例数	再発回数 <sup>b)</sup>	群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	126	1.98 (0.14)	-0.63	0.0019
本剤群	125	1.34 (0.15)	[-1.03, -0.24]	

a) 投与群、医療機関及び投与群と医療機関の交互作用を因子、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の EDSS スコアを共変量とした共分散分析モデルに基づく。

b) 調整済み平均値 (標準誤差)

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 98.4% (124/126 例)、本剤群 100% (125/125 例) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は表 20 に示すとおり、プラセボ群 12 例、本剤群 15 例に認められた。

表 20 01-9001/9001E 試験における死亡以外の重篤な有害事象

プラセボ群	MS 再発 3 例、MS 再発・項部硬直・振戦、心房細動、損傷、損傷・深部静脈血栓症、うつ病、尿路感染・発熱、MS、肝機能検査異常*及び背部痛各 1 例
本剤群	妊娠 3 例、MS 再発 2 例、心房細動、消化不良*・無呼吸*・呼吸困難*・顔面浮腫*・悪心*・発疹*・失神*・尿失禁*・血管拡張*・嘔吐*・気管支炎*、関節障害、皮膚癌、自殺企図、気管支炎・うつ病・胸痛*・不安・嘔吐・頭痛・うつ病・下痢、背部痛、リンパ節症*、肺障害・MS 再発及びうつ病各 1 例

\* 因果関係が否定されていない事象

治験薬との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 64.3% (81/126 例)、本剤群 90.4% (113/125 例) に認められ、主な事象は表 21 のとおりであった。

表 21 01-9001/9001E 試験で認められた主な有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群	本剤群
評価例数	126	125
注射部位紅斑	12.7 (16)	59.2 (74)
注射部位疼痛	27.0 (34)	56.0 (70)
注射部位腫瘍	12.7 (16)	46.4 (58)
注射部位そう痒感	4.8 (6)	38.4 (48)
注射部位浮腫	5.6 (7)	28.0 (35)
血管拡張	1.6 (2)	23.2 (29)
注射部位出血	24.6 (31)	22.4 (28)
胸痛	2.4 (3)	18.4 (23)
呼吸困難	3.2 (4)	16.8 (21)
浮動性めまい	6.4 (8)	12.8 (16)
注射部位炎症	2.4 (3)	12.8 (16)
疼痛	1.6 (2)	12.8 (16)
悪心	0	12.0 (15)
発疹	7.1 (9)	10.4 (13)

発現割合 (%) (発現例数)

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、臨床的に重要な変動は認められなかった。心電図について、体系的な検討は行われなかった。

以上より申請者は、RRMS 患者において、本剤 20 mg/日による再発頻度の抑制効果が認められ、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

## <審査の概略>

### (1) 本剤の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、本剤は 1996 年に MS 治療薬として世界で初めて承認されて以降、世界各国で約 20 年にわ

たって使用されており、最新の海外治療アルゴリズム<sup>39)</sup>でもインターフェロン（以下、「IFN」）β 製剤と同様に RRMS に対する第一選択薬として位置付けられていることを説明した。その上で申請者は、国内でテバファーマスーティカル株式会社（以下、「テバ社」）が実施した第 II 相試験（5.3.5.2-1: MS-GA-402 試験）では、経口投与製剤をはじめ多くの薬剤と競合する環境下で開発が行われたこと、臨床試験として実施するにあたり、本剤は 1 日 1 回の自己注射を必要とするため被験者の負担が大きく、組入れへの積極的な動機が乏しかったこと等から、非盲検非対照試験であるにもかかわらず被験者の組入れが難渋し、MS-GA-402 試験は目標症例数未達のまま中止されたもの（「(2) 本剤の開発の経緯と臨床評価について」の項参照）、海外臨床試験において本剤の有効性及び安全性は確認されており、現在の MS 治療薬に関する以下の状況を考慮すると、本剤は本邦においても第一選択薬として位置付けられ、一定の有用性を有するものと考えられることを説明した。

- ・ 本邦において MS の再発予防に係る効能・効果を有する薬剤は、IFNβ 製剤、フィンゴリモド塩酸塩（以下、「フィンゴリモド」）及びナタリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「ナタリズマブ」）に限られていること。
- ・ 本剤は IFNβ 製剤とほぼ同様の有効性を有すると考えられていること（Mahurkar S et al, *Autoimmun Rev*, 13: 178-186, 2014）、IFNβ 製剤ではインフルエンザ様症状、肝障害、うつ症状等の特徴的な有害事象が認められること（Walther EU et al, *Neurology*, 53: 1622-1627, 1999）等を考慮すると、本剤は本邦においても IFNβ 製剤と同様に第一選択薬として位置付けられると考える。さらに、RRMS 患者では最初の治療で十分な効果が得られない場合又は忍容できない有害事象が認められた場合に治療薬の変更が行われることがあり、本剤は IFNβ 製剤から別の薬剤に変更する場合の候補薬として検討される可能性があると考えられる。
- ・ フィンゴリモドは、本邦の MS 治療ガイドライン（「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）の 2013 年改訂（[http://www.neuroimmunology.jp/\\_files/ms-fingorimodo.pdf](http://www.neuroimmunology.jp/_files/ms-fingorimodo.pdf)）において、海外でも承認から日が浅く長期投与時の安全性及び有効性に関するデータが集積中であることを理由に、第二選択薬としての位置付けが望ましいとされている。
- ・ ナタリズマブは、効能・効果に関連する使用上の注意において他の MS 治療薬で十分な効果が得られない又は忍容性に問題があると考えられる場合、若しくは疾患活動性が高い場合に使用するとされており、本剤及び他の MS 治療薬とは臨床的位置づけが異なる。

なお申請者は、MS-GA-402 試験において被験者の組入れが難渋したことも踏まえ、本剤の本邦における医療上の必要性及び臨床的位置付けについて日本 ※A 学会、日本 ※B 学会及び日本 ※C 学会に意見を求めたところ、いずれの学会からも、「本剤は本邦においても IFNβ 製剤と同様の臨床的位置づけで使用できる」、「主に IFNβ 製剤無効例、IFNβ 製剤投与により有害事象が想定される患者等では、有用性がまだあると考えられる」との見解が得られたことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤は本邦においても IFNβ 製剤と同様に第一選択薬の一つとなり得ることを説明した。

機構は、本剤の国内開発着手後、MS 治療薬としてフィンゴリモド及びナタリズマブが本邦において

<sup>39)</sup> Hartung HP et al, *Expert Rev Neurother*; 11: 351-362, 2011、Rio J et al, *Curr Opin Neurol*, 24: 230-237, 2011、Carrá A et al, *Ther Adv Neurol Disord*, 4: 349-360, 2011、Finkelsztejn A et al, *Arq Neuropsiquiatr*, 70: 799-806, 2012、Kes VB et al, *Acta Clin Croat*, 51: 117-135, 2012.

※新薬承認情報提供時に本項に置き換えた

承認されてはいるものの、現時点においても第一選択薬に位置付けられている薬剤は IFNβ 製剤のみであること、海外の治療アルゴリズムにおいて本剤は MS の薬物治療における第一選択薬として位置付けられていること並びに本剤の海外における使用実績を踏まえると、本剤は本邦においても MS の薬物治療における第一選択薬として位置付けられ、治療選択肢の一つとして一定の意義を有するものとする。その上で機構は、学会からの意見書において、本剤は主に IFNβ 製剤無効例、IFNβ 製剤による有害事象が想定される患者での有用性はあると説明されていることについて、当該患者集団での本剤の有効性に関する体系的な検討は行われていないことから、その旨を適切に情報提供した上で、製造販売後調査においては使用実態下での有効性及び安全性について十分な検討が必要とする。

## (2) 本剤の開発の経緯と臨床評価について

### 1) 本剤の国内開発の経緯について

機構は、治験依頼者（テバ社）が国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2-1: MS-GA-402 試験）を目標症例数（50 例）よりも大幅に少ない症例数（17 例）にて中止した経緯について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、治験依頼者（テバ社）による本剤の国内開発の経緯及び治験依頼者（テバ社）が MS-GA-402 試験を目標症例数未達のまま中止した経緯については表 22 のように把握していることを説明した。

表 22 本剤の国内開発の経緯

時点	治験依頼者（テバ社）による開発の状況
●●年●●月頃	治験依頼者（テバ社）が本剤の国内開発を開始。なお、担当者は●名、●●年●●月時点までに、マネージャー●名、治験推進担当●名、メディカルライティング●名に増員）で、業務委託した CRO を含めて希少疾患分野での臨床試験に関する十分な実務経験を有する担当者はいなかった。
2009年3月10日	希少疾病用医薬品に指定（指定番号（21 薬）第 223 号）
2010年5月21日	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議による開発要請
●●年●●月	国内第Ⅱ相試験の治験届を提出。
●●年●●月	12 施設（施設選定時の調査における 1 年程度での組入れ可能症例数：●●例）にて、国内第Ⅱ相試験（目標症例数：50 例）を開始。なお、国内で多数の MS 患者の治療を行っている複数の集積医療機関が治験実施施設から漏れており、その後も追加されていない。
●●年●●月	患者登録が容易になるよう、治験実施計画書を改訂
●●年●●月	国内に 2 団体ある MS 患者の団体のうち 1 団体及び 3 学会ある MS 専門医師会所属学会のうち 1 学会に依頼し、ホームページに治験実施及び被験者募集の案内を掲載
●●年●●月	治験実施施設を 2 施設追加
●●年●●月	治験実施施設を 1 施設追加
●●年●●月	治験実施施設を 2 施設追加（追加された 5 施設での、施設選定時の調査における組入れ可能症例数：●●例）
●●年●●月	●●年●●月●●日現在の総投与例数は 13 例であり、目標症例数の集積にはあと●●年掛かると考えられたことから、●●年●●月末までの集積症例を以て承認申請を行わない場合、国内開発を継続は困難と考え、治験依頼者（テバ社）の判断で国内第Ⅱ相試験の中止を決定
2013年	テバ社と申請者において本剤の国内開発に関するライセンス契約を締結

その上で申請者は、以下の理由から、MS-GA-402 試験において患者の組入れが難渋したものとするを説明した。

- ・ MS-GA-402 試験と同時期に MS 患者を対象とした他の経口製剤の臨床試験が実施されており、被験者の組入れが競合したこと。
- ・ 本剤の 1 日 1 回の自己注射を嫌った患者及び IFNβ 製剤においてインフルエンザ様症状を経験した患者が、経口製剤の臨床試験への参加を望んだため、同意取得が進まなかったこと。また、治験依頼者（テバ社）及び CRO の担当者数及び実務経験が十分ではなかったため、各治験施設において患者組入れに対する十分な理解を得られなかったこと。
- ・ 本剤の国内開発計画において、MS-GA-402 試験では海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-3/参考 5.3.5.2-2: 9003 試験）と有効性及び安全性を比較検討することとしており、9003 試験と同様に選択基準

として

を設定していたが、当該基準に適合する患者が想定より少なかったこと。

以上を踏まえ申請者は、治験依頼者（テバ社）における試験計画立案及び試験実施体制は十分なものではなかった可能性があるものの、類薬の開発状況、本剤の投与経路・投与頻度及び選択基準の影響で患者の組入れが難渋し、予定組入れ症例数である 60 例を組み入れるにはさらに 1 年程度を要すると考えられたことから、MS-GA-402 試験の中止に至ったことを説明した。その上で申請者は、本邦において RRMS に対し第一選択薬として使用可能な治療薬は限られており、関連学会及び患者団体は新たな MS 治療の選択肢を強く希望していたことを踏まえると、MS-GA-402 試験に海外臨床試験成績を加えて、本剤の有効性及びリスク・ベネフィットを説明することが適切と判断したことを説明した。

機構は、MS-GA-402 試験については、申請者も言及しているとおり、治験依頼者（テバ社）における試験計画立案及び試験実施体制が不十分であったこと等が原因となって、本剤の日本人 MS 患者における有効性及び安全性について検討するために十分な症例数が集積できなかったことを踏まえると、MS-GA-402 試験を目標症例数未達のまま中止したことは不適切であり、治験依頼者（テバ社）において治験実施体制の強化、適切な治験実施施設の追加等について検討されるべきであったと考える。

その上で機構は、MS-GA-402 試験については、症例数が限られることに加えて、主要解析の結果は評価不能であり、追加解析の結果では本剤の有効性が認められていないことから、当該試験成績のみに基づいて日本人 MS 患者における有効性及び安全性について検討を行うことはできないと考える（「(3) 2) 国内臨床試験について」の項参照）。一方で機構は、本剤と競合する承認品目及び開発品目が MS-GA-402 試験実施時と同様に多い状況が継続しており、臨床現場においては新たな MS 治療薬の日本人データが優先的に求められていると考えられること及び本剤が 1 日 1 回の自己投与が必要な注射剤であることを踏まえると、本剤の追加臨床試験を一定の評価が可能な規模で実施することが困難な状況に変わりはなく、本剤の臨床的位置付け（「(1) 本剤の臨床的位置付けについて」の項参照）や長期間にわたる海外での臨床使用実績を踏まえると、日本人 MS 患者を対象とした追加臨床試験において科学的意義の大きい重要な情報が得られる蓋然性は高くないと考える。したがって機構は、本剤の開発の経緯、臨床的位置付け及び MS に対する治療薬が限られている現状も勘案した上で、日本人 MS 患者を対象とした追加臨床試験を実施することなく、海外臨床試験を本剤の有効性及び安全性を評価するための主要な臨床試験、目標症例数未達のまま中止された MS-GA-402 試験を日本人 MS 患者における有効性及び安全性について探索的に検討するための臨床試験と位置付けて、本剤の有効性及び安全性の評価を行うこととし、その適切性について「2) 海外臨床試験成績の利用について」の項でさらに検討を行った。

## 2) 海外臨床試験成績の利用について

機構は、本薬の作用機序、薬物動態、MS の病態、国内外の診断基準等を踏まえ、海外臨床試験成績に基づいて日本人 MS 患者における本剤の有効性及び安全性を検討すること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、本薬の薬理作用の詳細については明確になっていない部分が多いものの、投与された皮下局所における抗原提示、本薬反応性 T 細胞の誘導と他の抗原特異的 T 細胞の活性化抑制、抗原反応性 Th2 細胞への分化促進等を介して MS の炎症症状に対する抑制作用を示すと考えられていること（「3.

(i) <審査の概略> (1) 本薬の作用機序について」の項参照) を説明し、これまでに関与が示唆され

ている細胞、生体内物質等に著しい民族差は知られていないことを説明した。

次に申請者は、本薬の薬物動態について、本薬は投与部位である皮下組織において容易にセリンプロテアーゼ及びシステインプロテアーゼによる加水分解を受け、短時間のうちに組織中本薬濃度が低下するため、ほとんど全身循環に到達しないと考えられること (Messina S et al, *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 9: 1349-1359, 2013) を説明した。その上で申請者は、これらのプロテアーゼにおける一塩基多型には人種差の存在が知られており (Iwasaki N et al, *J hum Genet*, 50: 92-98, 2005 等)、白人と日本人でも酵素活性、分布等が異なる可能性を否定できないものの、本剤については海外で長期にわたる臨床使用実績を有しており、本剤の有効性及び安全性は民族間で大きく異ならないとされていること (Fernandez O, *J Cent Nerv Syst Dis*, 4: 117-133, 2012、Scott LJ, *CNS Drugs*, 27: 971-988, 2013) から、日本人において投与量補正が必要となるほどの薬物動態の差異があ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 は症状の悪化と寛解を繰り返す中枢神経系の脱髄性疾患として世界的に共通した診断基準が以前から用いられており、海外第Ⅲ相試験 (参考 5.3.5.1-3/参考 5.3.5.2-2: 9003 試験、参考 5.3.5.1-4: 01-9001/9001E 試験) が実施された時点では Poser 診断基準 (Poser CM et al, *Ann Neurol*, 13: 227-231, 1983)、国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-1: MS-GA-402 試験) が実施された時点では改訂 McDonald 診断基準 (2005 年) (Polman CH et al, *Ann Neurol*, 58: 840-846, 2005) が用いられていたこと、国内の現在の日常診療では時間的多発及び空間的多発に関する MRI 基準が簡素化された改訂 McDonald 診断基準 (2010 年) (Polman CH et al, *Ann Neurol*, 69: 292-302, 2011) が用いられていることを説明した。そして申請者は、Poser 診断基準並びに改訂 McDonald 診断基準 (2005 年及び 2010 年) とともに時間的多発及び空間的多発を示す中枢神経症候があり、鑑別診断によりそれらの症候が炎症性脱髄病変により生じたと判断される場合に MS と診断することから、本質的な部分において類似しており、海外第Ⅲ相試験実施時の海外と現在の日本とで疾患概念及び診断に明らかな差異は認められないことを説明した。さらに申請者は、MS の発症には環境的要因及び遺伝的要因が関与していると考えられており、有病率はヨーロッパ (80 人/10 万人)、米国・カナダ (100 人以上/10 万人) と比較して本邦 (7.7 人/10 万人) ではかなり低いものの、MS の病型、男女比、発症年齢及び高緯度ほど発生率が高いこと等の環境的要因についても国内外で類似していること (Compston A et al, *McAlpine's multiple sclerosis 4<sup>th</sup> edition*, Churchill Livingstone Elsevier, 71-111, 2006、越智博文, *多発性硬化症 (MS) と視神経脊髄炎 (NMO) の基礎と臨床*, 医薬ジャーナル社, 136-146, 2012)、病理組織学的にはミエリンを中心とした中枢神経組織への炎症性細胞の浸潤、グリオーシス、脱髄、再ミエリン化、軸索障害及びニューロンの脱落などを特徴とする点で共通していること (辻省次ら編, *神経病理 “多発性硬化症と視神経脊髄炎”*, 中山書店, 29-36, 2012) を説明した。

以上を踏まえ申請者は、海外臨床試験成績に基づいて日本人 MS 患者に対する本剤の有効性及び安全性の評価を行うことは可能と考えることを説明した。

機構は、本薬の作用機序については必ずしも明確になっておらず、作用機序及び薬物動態に関する民族差については現時点で明確に結論することは困難であるものの、MS の病態及び治療環境に国内外で著しい差異は認められないと考えられること、また、本剤は海外において長期間にわたる臨床使用実績を有しており、これまでに本剤の有効性及び安全性に大きな民族差がある可能性については報告されていないことから、目標症例数未達のまま中止された MS-GA-402 試験の成績だけでなく、海外臨床試験成績に基づいて本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。なお機構は、MS-GA-402 試験における日本人 MS 患者での本剤の臨床使用経験は極めて限られることから、製造販売後において日

本人における有効性及び安全性に関する情報をどのように補完することが適切であるのかについて、製造販売後臨床試験の実施も含めて専門協議において議論したいと考える。

### (3) 本剤の有効性について

#### 1) 海外臨床試験について

海外においては、RRMS 患者を対象とした本剤の検証的試験として、二重盲検期における T<sub>1</sub>Gd 増強病巣総数を主要評価項目に設定した 9003 試験（参考 5.3.5.1-3/参考 5.3.5.2-2）及び投与期間中の再発<sup>38)</sup> 回数を主要評価項目に設定した 01-9001/9001E 試験（参考 5.3.5.1-4）が実施されており、いずれもプラセボ群と本剤群の統計学的な有意差が認められている（「提出された資料の概略」(2) 第Ⅲ相試験の項参照）。

#### ① 主要評価項目について

機構は、海外第Ⅲ相試験（9003 試験、01-9001/9001E 試験）における主要評価項目の設定理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、欧州の MS に関する臨床評価ガイドライン（Committee for Medicinal Products for Human Use, *Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis*, 2006）では、RRMS を対象とする臨床試験での主要評価項目としては MS の再発や機能障害の進行に関する項目を設定することが推奨されていることを説明した上で、治験依頼者（Teva Pharmaceutical Industries 社）において検討を行った結果、MS の転帰を反映する重要な指標である臨床的再発<sup>38)</sup> を 01-9001/9001E 試験における主要評価項目として設定したこと、また、再発の定義<sup>38)</sup> については、Schumacher の MS 診断基準（Schumacher GA et al., *Ann NY Acad Sci*, 122: 552-568, 1965）に基づき設定したことを説明した。

次に申請者は、9003 試験における主要評価項目について、欧州の MS に関する臨床評価ガイドラインで言及されている MS の再発や機能障害の進行に関する臨床的評価項目を検討するには多くの症例数と長期間の観察を必要とすること、T<sub>1</sub>Gd 増強病巣は臨床的再発の代替指標となりうると考えられていたことから、臨床的評価項目の代替として二重盲検期における T<sub>1</sub>Gd 増強病巣総数を主要評価項目に設定したことを説明した。さらに申請者は、プラセボ群と本剤群を問わず、再発を認めた患者では T<sub>1</sub>Gd 増強病巣の増加傾向が認められたこと、T<sub>1</sub>Gd 増強病巣は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）があることを説明した。その上で申請者は、9003 試験において副次評価項目として設定していた二重盲検期における再発<sup>40)</sup> 回数（調整済み平均値（標準誤差））はプラセボ群で 0.76 (0.075) 回、本剤群で 0.51 (0.075) 回であり、本剤群において統計学的に有意な再発回数の抑制が認められたことを説明した（ $p = 0.0117$ 、ベースラインで調整した共分散分析モデルに基づく）。

以上を踏まえ申請者は、海外第Ⅲ相試験における主要評価項目は適切に設定されていたと考えることを説明した。

#### ② 試験計画の変更による影響について

機構は、9003 試験では試験実施中に選択/除外基準が変更されていることを踏まえ、本剤の有効性評価に影響した可能性について説明するよう申請者に求めた。

<sup>40)</sup> 9003 試験において、再発は、発熱又は感染とは関連せず、48 時間以上持続し、新たな他覚的神経学的所見を伴う神経学的症状の新規発症又は再燃と定義された。また、EDSS スコアで 0.5 点以上の悪化、2 つ以上の FS サブスコアにおける各 1 点以上の悪化又は FS スコアで 2 点以上の悪化を伴うことを要件とした。なお、前回の再発が認められた時点から 30 日以内に発現した新規又は再燃性の神経学的症状は同じ再発の一部と判断された。なお、当該定義は 01-9001/9001E 試験の再発の定義と同一である。



申請者は、9003 試験開始当初は、ステロイド剤が主要評価項目である T<sub>1</sub>Gd 増強病巣に影響すると考え、治験参加の 6 ヶ月前からコルチコステロイドの長期連用を禁じていたこと、しかしながら、MS の再発に対してステロイドの使用を禁止することは患者の利益にならないと考えたこと、ステロイド剤の MRI 画像に対する影響は短期的である可能性について議論されていたこと (Barkhof F et al, *Neuroradiology*, 36: 382-387, 1994) を踏まえ、6 ヶ月以内のステロイド剤の使用であっても MS の再発治療を目的とした場合には組入れを可としたことを説明した。

その上で申請者は、試験計画の変更前後で登録された患者の患者背景が著しく異なる傾向は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、二重盲検期における T<sub>1</sub>Gd 増強病巣総数について、登録が試験計画の変更前の集団及び変更後の集団の部分集団解析結果は表 23 のとおりであり、試験計画の変更による著しい影響は認められなかったことを説明した。

表 23 9003 試験 (二重盲検期) における試験計画の変更前後での T<sub>1</sub>Gd 増強病巣総数<sup>a)</sup> (ITT、LOCF)

		評価例数	二重盲検期における T <sub>1</sub> Gd 増強病巣総数 <sup>b)</sup>	群間差 [95%信頼区間]
変更前	プラセボ群	69	37.79 (3.86)	-9.76 [-19.66, 0.15]
	本剤 20 mg 群	63	28.03 (3.97)	
変更後	プラセボ群	51	35.00 (4.65)	-11.83 [-22.79, -0.86]
	本剤 20 mg 群	56	23.16 (4.54)	

a) 投与群及び医療機関を因子、ベースライン時の T<sub>1</sub>Gd 増強病巣数、ベースライン時の EDSS スコア、治験開始前 2 年間の再発回数、罹病期間、年齢及び性別を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

b) 調整済み平均値 (標準誤差)

以上を踏まえ申請者は、9003 試験の試験計画変更が有効性評価に影響した可能性は小さいと考えることを説明した。

### ③ レスキュー薬使用の影響について

機構は、海外臨床試験における MS 再発時のレスキュー治療について規定内容を説明した上で、レスキュー治療が本剤の有効性評価に影響した可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、再発時におけるレスキュー治療として、実施時期の古い 01-9001/9001E 試験においては、定義された再発<sup>38)</sup>時にメチルプレドニゾロンの反復静脈内投与 (最大 1000 mg/日を 3~7 日間) 又はプレドニゾロンの反復経口投与 (総用量として 2000 mg 以下を最大 28 日間) を可能と設定していたこと、また、9003 試験では、定義された再発<sup>40)</sup>時にメチルプレドニゾロンの反復静脈内投与 (最大 1000 mg/日を 3 日間) を可能と設定していたことを説明した。そして申請者は、9003 試験の主要解析においては、ステロイド投与後 2 週間以内に行われた MRI スキャンのデータは解析に採用しないとされていたことから、ステロイド使用による有効性評価への影響は大きくないと考えることを説明した。その上で申請者は、国内第 II 相試験 (5.3.5.2-1: MS-GA-402 試験) と同様にステロイド投与後 30 日以内に行われた MRI スキャンのデータを採用しないことは、MRI 測定の実施が月 1 回のみであった 9003 試験では困難であったことを説明した上で、評価期間中におけるステロイドの併用有無別の二重盲検期における T<sub>1</sub>Gd 増強病巣総数は表 24 のとおりであり、ステロイド併用なしの集団において群間差が小さくなる傾向が認められたことを説明した。また申請者は、この理由について、プラセボ群のステロイド併用ありの集団では炎症反応がより強く出た結果であり、ステロイド投与が行われたことが影響したものと考えられることを説明した。なお申請者は、01-9001/9001E 試験では、ステロイド併用有無による再発への影響は認められなかったことを説明した。

表 24 9003 試験（二重盲検期）におけるステロイドの併用有無別の T<sub>1</sub>Gd 増強病巣総数<sup>a)</sup> (ITT、LOCF)

		評価 例数	二重盲検期における T <sub>1</sub> Gd 増強病巣総数 <sup>b)</sup>	群間差 [95%信頼区間]
ステロイド 併用あり	プラセボ群	49	44.93 (4.31)	-19.50 [-31.0, -8.0]
	本剤 20 mg 群	46	25.43 (4.52)	
ステロイド 併用なし	プラセボ群	71	30.85 (3.75)	-4.86 [-14.05, 4.32]
	本剤 20 mg 群	73	25.99 (3.75)	

a) 投与群及び医療機関を因子、ベースライン時の T<sub>1</sub>Gd 増強病巣数、ベースライン時の EDSS スコア、治験開始前 2 年間の再発回数、罹病期間、年齢及び性別を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

b) 調整済み平均値（標準誤差）

以上を踏まえ申請者は、レスキュー薬使用が本剤の有効性評価に影響した可能性は小さいと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、RRMS 患者において、海外第 III 相試験の成績から神経症候の再発予防に関する本剤の有効性は示されたものと考ええる。

## 2) 国内臨床試験について

### ① 試験デザインについて

機構は、国内第 II 相試験（5.3.5.2-1: MS-GA-402 試験）を非盲検非対照試験として実施したこと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、治験依頼者（テバ社）が本剤の国内開発を開始するにあたり、臨床試験の実施可能性に係る調査を行ったところ、国内 RRMS 患者数は限られており、十分な規模の臨床試験の実施が困難と考えられたこと（「(2) 1) 本剤の国内開発の経緯について」の項参照）、本剤は世界初の MS に対する治療薬として承認されて以降、海外において長期間にわたる臨床使用実績を有していたこと、MS-GA-402 試験実施時点では本邦における MS に対する治療選択肢は IFN $\beta$  製剤しかなく、本剤の迅速な開発が医療現場から望まれていたこと、本邦では IFN $\beta$ -1a 製剤の承認申請のための臨床試験も非盲検非対照試験として実施されていたことから、本剤の国内臨床試験を非盲検非対照試験として計画したことを説明した。その上で申請者は、MS-GA-402 試験では一定の精度で本剤の有効性を確認できるよう、(i) 9003 試験成績から総合的に有効性評価基準値（25%）を設定<sup>41)</sup> し、本剤 20 mg/日投与時の T<sub>1</sub>Gd 増強病巣総数の変化率の 95%信頼区間の下限值が当該基準値を上回ることを確認する計画とされていたこと、(ii) 有効性評価に関連する MRI 画像の読影について、投与前／投与後の別を盲検化して中央読影機関で評価する計画とされていたことを説明した上で、本剤の有効性については一定の科学水準の下で評価されるよう計画されており、試験計画としては適切であったものと考えられることを説明した。

機構は、MS-GA-402 試験における主要評価項目として、T<sub>1</sub>Gd 増強病巣総数を設定したこと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、MS 治療においては長期的な機能障害の進行抑制が最も重要であるものの、RRMS 患者の多くは機能障害の進行が緩徐であることから、多くの臨床試験では主要評価項目として再発回数又は再発率が用いられているが、脳 MRI 指標は病巣の検出感度が高いことから再発のモニタリング、治療効果

<sup>41)</sup> 9003 試験における T<sub>1</sub>Gd 増強病巣総数のベースラインからの変化率を、MS-GA-402 試験における解析方法で評価したとき、各投与群における変化率（%）[95%信頼区間] はプラセボ群で 12 [-14, 32]、本剤 20 mg/日群で 51 [38, 61] であったことから、プラセボ群における変化率の 2 倍かつ本剤群における変化率の半分の治療効果を上回ることが確認されれば、臨床的に意味のある改善が認められたと判断可能であると考えられ、有効性判断基準値が 25%と設定された。

及び新規治療の臨床試験におけるバイオマーカーとして重要な診断ツールであるとされていること<sup>42)</sup>を説明した。また申請者は、脳 MRI 指標と再発との相関性について、T<sub>1</sub>Gd 増強病巣数は観察から最初の 1 年間の再発とある程度相関すると考えられていること (Kappos L et al, *Lancet*, 353: 964-969, 1999)、新規 T<sub>2</sub>病巣数及び T<sub>2</sub>活動病巣 (新規又は拡大 T<sub>2</sub>病巣) 数と再発には相関性があると考えられていること (Sormani MP et al, *Ann Neurol*, 65: 268-275, 2009)、T<sub>2</sub>活動病巣又は T<sub>1</sub>Gd 増強病巣を含む MRI 上の治療効果と再発には関連があるとされていること (Sormani MP et al, *Lancet Neurol*, 12: 669-676, 2013) を説明した。さらに申請者は、海外で実施された RRMS 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (01-9001/9001E 試験) においてプラセボ群を対照として再発回数の減少が確認されていること、T<sub>1</sub>Gd 増強病巣総数を主要評価項目とした第Ⅲ相試験 (9003 試験) において T<sub>1</sub>Gd 増強病巣総数と再発回数との関連性が示唆されたことから、MS-GA-402 試験では 9003 試験との類似性についても検討を行えるよう、同様の期間で同一の主要評価項目について確認を行う計画としたことを説明した。

機構は、国内の MS 患者数は年々増加していると説明されていること (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>)、また、海外においては臨床試験組入れ前及びプラセボ投与時の年間再発率が年々低下していること (Steinworth SM et al, *Mult Scler*, 19: 1580-1586, 2013) を考慮すると、MS 患者の特性が変化してきている可能性を否定できないため、実施する試験の対象集団におけるプラセボ反応を過去の臨床試験成績から予測することは適切とは言い難いと考え。したがって機構は、本剤においても、本来であればプラセボ対照試験として国内臨床試験を実施すべきであったと考える。しかしながら機構は、本剤の国内臨床試験実施時には、他の MS 治療薬の臨床試験が多く実施されており (「(2) 1) 本剤の国内開発の経緯について」の項参照)、十分な規模での臨床試験の実施が困難であったこと、また、本剤の臨床的位置付け (「(1) 本剤の臨床的位置付けについて」の項参照) を考慮すると、MS-GA-402 試験を非盲検非対照試験として実施したことは致し方なかったものとする。

## ② 有効性評価について

機構は、MS-GA-402 試験における有効性の主要解析について、設定根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MS-GA-402 試験における解析方法については、治験依頼者 (テバ社) において以下のような検討が行われた上で選択されたことを説明した。

- ・ 脳 MRI 検査による病巣数の推定には負の二項回帰モデルを用いることが適切であるとする報告があったことから (Van den Elskamp et al, *Mult Scler*, 15: 42-49, 2009)、被験者毎に投与前から投与後への変化率を算出して全体集団における変化率を推定するのではなく、投与前及び投与後における全被験者の T<sub>1</sub>Gd 増強病巣総数を負の二項回帰モデルを用いてそれぞれ推定した上で、求められた推定値に基づいて変化率を算出する方法が選択された。
- ・ MS-GA-402 試験の計画時点では、投与後 28、32 及び 36 週全ての時点で脳 MRI 画像が得られた被験者を解析対象集団とする計画であった。しかしながら、MS-GA-402 試験は目標症例数未達のまま中止され、総投与症例が 17 例に留まったことから、全症例に基づいて評価を行うために、事後的に、解析対象集団の定義を変更した<sup>27)</sup>。

<sup>42)</sup> Traboulsee A et al, *Neurol Clin*, 23: 131-148, 2005、Ge Y, *AJNR Am J Neuroradiol*, 27: 1165-1176, 2006、McFarland HF et al, *Mult Scler*, 8: 40-51, 2002、Li DK et al, *Adv Neurol*, 98: 203-226, 2006

- ・ 変更前の解析対象集団では投与後の評価時点である 28、32 及び 36 週の少なくとも 1 時点の脳 MRI 画像によるデータを持つように定義されており、欠測値は主要解析モデルにより補正することとしていたため、補完を行わない計画となっていたが、変更後の解析対象集団における評価においても、治療効果の推定値のばらつきを低減する必要があると考えたため、欠測値に対する補完を行わないこととした。これにより、投与前の評価においては 17 例全例、投与後においては評価時点である投与後 28、32、及び 36 週における脳 MRI 画像が少なくとも 1 回得られている 14 例により評価を行うこととした。

その上で申請者は、治験依頼者（テバ社）が選択した主要解析方法について、投与前から T<sub>1</sub>Gd 増強病巣総数が多く疾患活動性が高い患者では、治験開始後早期の再発や中止が想定されるため、疾患活動性が高い患者のデータは投与前値に多く含まれる可能性があることを説明した。そして申請者は、MS-GA-402 試験の主要解析においても、早期中止例 3 例の投与前の T<sub>1</sub>Gd 増強病巣総数（1、7 及び 27 個；完了例 14 例の平均値は 4.9 個）が解析結果に影響を与えた可能性を否定できないこと（表 14、表 15）を説明し、MS-GA-402 試験における有効性については追加解析の結果（表 15）も踏まえて評価することが重要であると考えることを説明した。

機構は、MS-GA-402 試験において本剤投与により認められた変化の臨床的意義について、海外第Ⅲ相試験（9003 試験、01-9001/9001E 試験）成績も踏まえ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（01-9001/9001E 試験、9003 試験、MS-GA-402 試験）における年間再発率（再発回数／年）<sup>43)</sup> の変化は表 25 のとおりであり、疾患活動性が高い早期中止例 3 例を除外した MS-GA-402 試験の追加解析①集団においては、01-9001/9001E 試験及び 9003 試験と反応性が大きく異なる傾向は認められなかったことを説明した。

表 25 国内外臨床試験における年間再発率

		評価 例数	年間再発率		変化量
			ベースライン	試験期間中	
01-9001/9001E 試験	プラセボ群	126	1.46 ± 0.57	0.91 ± 0.94	-0.55 ± 1.03
	本剤 20 mg/日群	125	1.46 ± 0.63	0.70 ± 0.76	-0.76 ± 0.91
9003 試験	プラセボ群	120	1.23 ± 0.69	1.09 ± 1.36	-0.14 ± 1.38
	本剤 20 mg/日群	119	1.38 ± 0.92	0.78 ± 1.04	-0.60 ± 1.29
MS-GA-402 試験	追加解析①集団 <sup>a)</sup>	14	2.08 ± 2.49	1.07 ± 1.26	-1.01 ± 1.74
	追加解析②集団 <sup>b)</sup>	17	2.01 ± 2.27	1.91 ± 3.21	-0.10 ± 3.27

平均値 ± 標準偏差

a) 28 週より前に中止した 3 例を除外した集団

b) 28 週より前に中止した 3 例を含めた集団

また申請者は、MS-GA-402 試験における本剤の有効性について、国内外臨床試験（9003 試験、MS-GA-402 試験）における T<sub>1</sub>Gd 増強病巣数<sup>44)</sup> の変化は表 26 のとおりであり、疾患活動性が高い早期中止例 3 例を除外した MS-GA-402 試験の追加解析①集団においては、9003 試験と比較して大幅に有効性が低くなる傾向は認められなかったことを説明した。

<sup>43)</sup> ベースライン: (過去 2 年間の再発回数) / 2

試験期間中: (試験期間中の再発回数) / (治験参加日数) × 365.25

<sup>44)</sup> 投与前はベースライン (0 週) における T<sub>1</sub>Gd 増強病巣数、投与後は 28、32、36 週における 1 スキャンあたりの平均 T<sub>1</sub>Gd 増強病巣数。

表 26 国内外臨床試験における T<sub>1</sub>Gd 増強病巣数 (LOCF)

	評価例数	T <sub>1</sub> Gd 増強病巣数 <sup>c)</sup>		投与前からの変化量	投与前からの変化率 (%) (平均値) <sup>d)</sup>	投与前からの変化率 (%) (中央値) <sup>e)</sup>	
		投与前 (0 週)	投与後 (28, 32, 36 週)				
9003 試験	プラセボ群	120	4.4 ± 7.1	4.0 ± 6.2	-0.3 ± 5.5	20.87 ± 273.0	-33.3 (-100, 2500)
	本剤 20 mg/日群	119	4.2 ± 4.8	2.1 ± 3.4	-2.1 ± 4.1	-30.81 ± 180.1	-66.7 (-100, 1600)
MS-GA-402 試験	追加解析①集団 <sup>a)</sup>	14	2.0 ± 2.6	1.0 ± 1.9	-1.0 ± 2.6	-52.8 ± 75.5 <sup>d)</sup>	-87.4 (-100, 111) <sup>d)</sup>
	追加解析②集団 <sup>b)</sup>	17	2.8 ± 3.6	3.7 ± 11.5	0.98 ± 9.41	-20.8 ± 131.3 <sup>e)</sup>	-83.6 (-100, 300) <sup>e)</sup>

平均値 ± 標準偏差

a) 28 週より前に中止した 3 例を除外した集団

b) 28 週より前に中止した 3 例を含めた集団

c) 投与前は 0 週における T<sub>1</sub>Gd 増強病巣数、投与後は 28、32、36 週における 1 スキャンあたりの平均 T<sub>1</sub>Gd 増強病巣数

d) 「個々の被験者における変化率」の平均値 ± 標準偏差

e) 「個々の被験者における変化率」の中央値 (最小値, 最大値)

f) 0 週における病巣数が 0 個であった 6 例を除く 8 例での評価

g) 0 週における病巣数が 0 個であった 7 例を除く 10 例での評価

その上で申請者は、MS-GA-402 試験の追加解析②集団については、疾患活動性が高い患者 (本剤投与前の T<sub>1</sub>Gd 増強病巣総数が 27 個 (本剤投与前の -8 週、-4 週及び 0 週でそれぞれ 5、10 及び 12 個)) が含まれていることから、追加解析①集団と比較して変化量が小さくなったと考えられることを説明した上で、9003 試験の「T<sub>1</sub>Gd 増強病巣数が 10 個を超える MS 患者」でも T<sub>1</sub>Gd 増強病巣数の経時推移は安定していないこと (図 3) から、症例数の少ない MS-GA-402 試験では疾患活動性が高い患者の成績が結果に強く影響したと考えることを説明した。

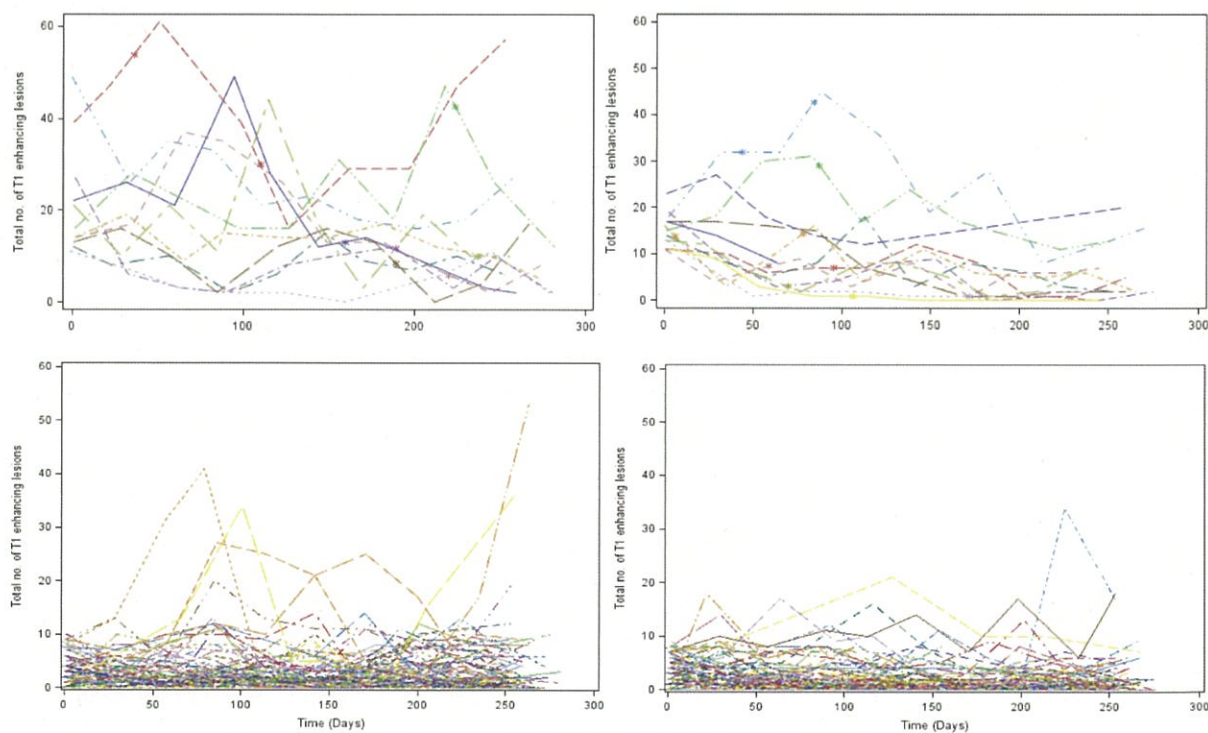


図 3 9003 試験における T<sub>1</sub>Gd 増強病巣数の経時推移 (縦軸: 病巣数、横軸: 日数)

(上段左: プラセボ群/投与前の T<sub>1</sub>Gd 増強病巣数が 10 個超 (11 例)、上段右: 本剤群/投与前の T<sub>1</sub>Gd 増強病巣数が 10 個超 (13 例)

下段左: プラセボ群/投与前の T<sub>1</sub>Gd 増強病巣数が 10 個以下 (109 例)、下段右: 本剤群/投与前の T<sub>1</sub>Gd 増強病巣数が 10 個以下 (106 例)

以上を踏まえ申請者は、MS-GA-402 試験において認められた年間再発率の減少は海外第Ⅲ相試験と著しく異なる傾向は認められておらず、日本人 MS 患者においても外国人と同様の再発抑制に対する効果が期待できると考えることを説明した。

機構は、MS-GA-402 試験については、(i) 目標症例数未達のまま中止されており、評価可能な投与症例が極めて限られていること、また、(ii) 治験依頼者（テバ社）により非盲検非対照試験として実施されているが、主要解析がデータ収集後に変更されており、またその変更の経緯<sup>27)</sup>には不明瞭な点が多く、恣意的に解析計画が変更された可能性を払拭できないこと、(iii) 主要解析として実施された解析においては投与前と投与後で異なる集団の T<sub>1</sub>Gd 増強病巣総数を推定しており、これらの異なる集団の病巣総数の推定値から算出された変化率は評価不能なため、この結果から本剤の有効性を説明することは不適切であると考え、(iv) 追加解析の結果から早期中止例の採否により病巣総数変化率に異なる傾向が認められるが、早期中止例を除外して評価することの適切性は不明であることを踏まえると、MS-GA-402 試験に基づき日本人での有効性について議論できる内容は、極めて限定的と考える。

その上で機構は、本剤は海外において長期間にわたる臨床使用実績を有しており、これまでに本剤の有効性及び安全性に大きな民族差がある可能性については報告されていないこと、現時点で日本人 MS 患者における有効性を否定する結果は得られていないことを踏まえると、日本人 MS 患者においても本剤の有効性は期待できるのではないかと考えるが、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

なお機構は、MS-GA-402 試験における日本人 MS 患者での本剤の臨床使用経験は極めて限られることから、製造販売後において日本人における有効性及び安全性に関する情報をどのように補完することが適切であるのかについて、専門協議において議論したいと考える。

### 3) 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について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外臨床試験（参考 5.3.5.1-4: 01-9001/9001E 試験、参考 5.3.5.1-3/参考 5.3.5.2-2: 9003 試験）における背景因子別の年間再発率は表 27 のとおりであり、ほとんどの部分集団において年間再発率の一貫した低下が認められたこと、9003 試験の男性患者において群間差が縮小する傾向が認められたものの、01-9001/9001E 試験において一貫した傾向は認められていないことから、患者背景が本剤の有効性に影響する可能性は小さいと考えることを説明した。

表 27 背景因子別の年間再発率

		01-9001/9001E 試験			9003 試験		
		年間再発率の変化量		群間差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	年間再発率の変化量		群間差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]
		プラセボ群	本剤群		プラセボ群	本剤群	
性別	女性	-0.53 ± 0.84 (96)	-0.80 ± 0.97 (88)	-0.24 [-0.49, 0.00]	-0.19 ± 1.30 (87)	-0.73 ± 1.21 (92)	-0.55 [-0.91, -0.19]
	男性	-0.61 ± 1.51 (30)	-0.65 ± 0.74 (37)	-0.44 [-0.85, -0.04]	0.01 ± 1.60 (33)	-0.18 ± 1.50 (27)	0.14 [-0.51, 0.79]
年齢 <sup>b)</sup>	中央値以下	-0.63 ± 0.93 (64)	-0.80 ± 0.87 (67)	-0.34 [-0.62, -0.05]	-0.30 ± 1.35 (61)	-0.75 ± 1.50 (62)	-0.29 [-0.72, 0.14]
	中央値超	-0.47 ± 1.12 (62)	-0.71 ± 0.96 (58)	-0.25 [-0.55, 0.05]	0.03 ± 1.40 (59)	-0.44 ± 1.01 (57)	-0.47 [-0.92, -0.02]
体重 <sup>c)</sup>	中央値以下	-0.53 ± 0.87 (58)	-0.81 ± 0.98 (63)	-0.28 [-0.58, 0.02]	-0.12 ± 1.28 (61)	-0.46 ± 1.41 (65)	-0.41 [-0.84, 0.01]
	中央値超	-0.63 ± 1.14 (63)	-0.67 ± 0.86 (56)	-0.26 [-0.56, 0.05]	-0.16 ± 1.49 (59)	-0.77 ± 1.13 (54)	-0.34 [-0.80, 0.12]
罹病期間 <sup>d)</sup>	中央値以下	-0.68 ± 0.95 (69)	-0.78 ± 0.89 (57)	-0.23 [-0.52, 0.07]	-0.12 ± 1.51 (63)	-0.75 ± 1.15 (62)	-0.63 [-1.05, -0.21]
	中央値超	-0.40 ± 1.11 (57)	-0.74 ± 0.93 (68)	-0.37 [-0.66, -0.08]	-0.16 ± 1.24 (57)	-0.44 ± 1.42 (57)	-0.08 [-0.54, 0.38]
ベースライン時の EDSS スコア <sup>e)</sup>	中央値以下	-0.69 ± 0.87 (82)	-0.92 ± 0.84 (64)	-0.30 [-0.57, -0.02]	-0.17 ± 1.46 (64)	-0.62 ± 1.00 (70)	-0.36 [-0.78, 0.06]
	中央値超	-0.30 ± 1.25 (44)	-0.58 ± 0.96 (61)	-0.26 [-0.58, 0.07]	-0.10 ± 1.30 (56)	-0.57 ± 1.64 (49)	-0.41 [-0.89, 0.07]
過去の再発回数 <sup>f)</sup>	中央値以下	-0.35 ± 0.98 (94)	-0.52 ± 0.78 (92)	-0.27 [-0.53, -0.02]	0.11 ± 1.20 (73)	-0.24 ± 0.74 (64)	-0.37 [-0.81, 0.06]
	中央値超	-1.16 ± 0.94 (32)	-1.42 ± 0.93 (33)	-0.30 [-0.73, 0.13]	-0.52 ± 1.56 (47)	-1.02 ± 1.64 (55)	-0.57 [-1.08, -0.06]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 投与群、医療機関を因子、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の EDSS スコアを共変量とした共分散分析モデルに基づく。

b) 01-9001/9001E 試験 35.0 歳、9003 試験 34.0 歳 c) 01-9001/9001E 試験 64.9 kg、9003 試験 65.0kg

d) 01-9001/9001E 試験 64.0 ヶ月、9003 試験 45.0 ヶ月 e) 01-9001/9001E 試験 2.5、9003 試験 2.0

f) 01-9001/9001E 試験 3.0 回、9003 試験 2.0 回

次に申請者は、本剤は本邦において他のMS治療薬から切り替えて使用されるケースが一定数想定されること（「(1) 本剤の臨床的位置付けについて」の項参照）を踏まえ、他のMS治療薬が上市されて以降に実施された9003試験について、MS治療薬の投与歴の有無別の本剤の有効性について検討を行ったが、投与歴がありの患者はプラセボ群で7/120例、本剤群で7/119例であり、前治療薬の影響については明確にならなかったことを説明した。その上で申請者は、IFN $\beta$ 製剤の投与歴のある患者に本剤を投与したときの観察研究については複数の報告<sup>45)</sup>があり、本剤への切換え後において有効性が示唆されていることを説明した。

以上から申請者は、海外第Ⅲ相試験成績を踏まえると、患者背景が本剤の有効性に大きな影響を与える可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、提示された海外第Ⅲ相試験に関する部分集団解析結果を踏まえると、患者背景が本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えるが、MS-GA-402試験における日本人MS患者での本剤の臨床使用経験は極めて限られることから、患者背景及び前治療薬が本剤の有効性に与える影響については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

#### (4) 本剤の安全性について

##### 1) 注射直後反応及び過敏性反応について

機構は、本剤投与による注射直後反応及び過敏性反応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、本剤で認められる注射直後反応は胸痛、血管拡張、動悸、頻脈、呼吸困難等を主な症状とし、全身性そう痒、蕁麻疹、血管浮腫、気管支痙攣等の過敏性反応の症状は伴わないこと、注射後数分以内に始まり、大部分が軽度または中等度で、持続時間5～15分程度で自然消失することを説明した。さらに申請者は、本剤投与被験者(6例)の血清中において抗本薬IgE抗体は認められなかったこと(参考5.3.4.2-1: HAP-2試験)、本剤による注射直後反応は投与開始後数ヶ月にわたって間歇的に認められることから、注射直後反応は過敏性反応とは異なり、免疫学的機序や好塩基球からの非免疫学的なヒスタミン遊離によるものではないと考えられていることを説明した。そして申請者は、過敏性反応は症状に応じて速やかな治療が必要となることから、注射直後反応と過敏性反応を区別することは临床上重要と考えることを説明した。

その上で申請者は、国内外臨床試験<sup>11)</sup>における注射直後反応に関連する有害事象<sup>46)</sup>の発現割合は表28のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が認められたこと、ほとんどの事象が軽度又は中等度であったこと、発現時期は投与初期に偏ることなく、投与期間にわたって分布していたことを説明した。また申請者は、本剤投与開始後9ヶ月までの注射直後反応に関連する有害事象の1ヶ月あたりの反復回数(回/月、中央値(最小値, 最大値))は、海外プラセボ対照試験<sup>11)</sup>の本剤20mg/日群で0.13(0.11, 3.78)、海外用量間比較試験<sup>11)</sup>の本剤20mg/日群で0.11(0.11, 2.00)、本剤40mg/日群で0.11(0.11, 1.00)であり、ほとんどの患者で1回のみ発現であったことを説明した。なお申請

<sup>45)</sup> Caon C et al, *Eur J Neurol*, 13: 471-474, 2006, Zwibel HL, *Acta Neurol Scand*, 113: 378-386, 2006, Carrá A et al, *Eur J Neurol*, 15: 386-393, 2008, Capobianco M et al, *Neurol Sci*, 29 Suppl 2: S227-229, 2008, Meca-Lallana JE et al, *J Neurol Sci*, 315: 123-128, 2012, Ziemssen T et al, *J Neurol*, 261: 2101-2111, 2014

<sup>46)</sup> MedDRA PT で胸部不快感、胸痛、筋骨格系胸痛、非心臓性胸痛、呼吸困難、呼吸窮迫、注射直後反応、動悸、上腕動脈脈拍増加、頸動脈脈拍増加、大腿動脈脈拍増加、心拍数増加、腋窩動脈脈拍増加、橈骨動脈脈拍増加、頻脈、洞性頻脈、熱感、体温変動感、潮紅、ほてり、充血、血管拡張及び注射に伴う反応に該当する事象。

者は、国内臨床試験における発現状況は海外臨床試験と同様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（参考 5.3.5.1-3/参考 5.3.5.2-2: 9003 試験）において注射直後反応の発現時間を評価したところ、注射直後反応は注射後 30 秒以内から認められ始め、注射直後反応の 70.5%が投与後 2 分以内に、93.0%が投与 30 分以内に認められたことを説明した。

表 28 国内外臨床試験における注射直後反応に関連する有害事象の発現割合

	海外プラセボ対照試験 <sup>a)</sup>		海外用量間比較試験 <sup>b)</sup>		国内臨床試験 <sup>c)</sup>
	プラセボ	本剤 20 mg/日	本剤 20 mg/日	本剤 40 mg/日	本剤 20 mg/日
評価例数	271	269	630	615	17
注射直後反応関連有害事象	20.3 (55)	41.3 (111)	19.5 (123)	21.8 (134)	29.4 (5)
血管拡張	6.3 (17)	23.8 (64)	0	0	0
呼吸困難	4.1 (11)	18.6 (50)	7.9 (50)	9.9 (61)	11.8 (2)
胸痛	7.7 (21) <sup>d)</sup>	17.8 (48) <sup>d)</sup>	2.5 (16)	2.8 (17)	5.9 (1)
胸部不快感	0 <sup>d)</sup>	0 <sup>d)</sup>	5.7 (36)	5.0 (31)	5.9 (1)
筋骨格系胸痛	0 <sup>d)</sup>	0 <sup>d)</sup>	0.3 (2)	0.2 (1)	0
動悸	5.9 (16)	11.9 (32)	3.8 (24)	3.9 (24)	17.6 (3)
頻脈	3.0 (8)	5.6 (15)	3.7 (23)	4.2 (26)	0
潮紅	0	0	4.9 (31)	7.0 (43)	0
熱感	0	0	2.5 (16)	2.1 (13)	0
ほてり	0	0	1.1 (7)	2.3 (14)	0
心拍数増加	0	0	0.8 (5)	0	0
洞性頻脈	0	0	0.3 (2)	0.2 (1)	0
非心臓性胸痛	0	0	0.3 (2)	0	0
充血	0	0	0	0.2 (1)	0
高度の有害事象	0.4 (1)	4.8 (13)	2.9 (18)	2.4 (15)	0

発現割合 (%) (発現例数)

a) 参考 5.3.5.1-1: BR-1 試験、参考 5.3.5.1-3/参考 5.3.5.2-2: 9003 試験、参考 5.3.5.1-4: 01-9001/9001E 試験 (MedDRA ver.10.0)

b) 参考 5.3.5.1-2: 9006 試験、参考 5.3.5.1-5: GA/9016 試験 (MedDRA ver.17.0)

c) 5.3.5.2-1: MS-GA-402 試験 (MedDRA ver.17.0)

d) COSTART V から MedDRA ver.10.0 へ読み替えた時に、胸部不快感及び筋骨格系胸痛は胸痛に読み替えた。

次に申請者は、国内外臨床試験<sup>11)</sup>における過敏性反応に関連する有害事象<sup>47)</sup>の発現割合は表 29 のとおりであり、蕁麻疹についてはプラセボ群と比較して本剤群でわずかに多く認められたこと、一方で、MedDRA SMQ「アナフィラキシー（狭義）」に該当する事象は海外用量間比較試験<sup>11)</sup>においてアナフィラキシー反応及びアナフィラキシーショックが各 1 例で認められたのみであったことを説明した。

<sup>47)</sup> MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応（広域）」に含まれる事象。



表 29 国内外臨床試験における過敏性反応に関連する有害事象の発現割合

	海外プラセボ対照試験 <sup>a)</sup>		海外用量間比較試験 <sup>b)</sup>		国内臨床試験 <sup>c)</sup>
	プラセボ	本剤 20 mg/日	本剤 20 mg/日	本剤 40 mg/日	本剤 20 mg/日
評価例数	271	269	630	615	17
過敏性反応関連有害事象	28.0 (76)	43.9 (118)	25.9 (163)	27.8 (171)	35.3 (6)
主な事象					
呼吸困難	4.1 (11)	18.6 (50)	7.9 (50)	9.9 (61)	11.8 (2)
発疹	13.3 (36)	17.8 (48)	2.9 (18)	2.4 (15)	5.9 (1)
咳嗽	5.2 (14)	6.3 (17)	4.3 (27)	2.4 (15)	0
そう痒症	7.0 (19)	6.3 (17)	3.2 (20)	2.9 (18)	0
顔面浮腫	1.1 (3)	5.2 (14)	0.3 (2)	1.6 (10)	0
蕁麻疹	2.6 (7)	3.7 (10)	1.7 (11)	1.3 (8)	11.8 (2)
喘息	1.1 (3)	0.7 (2)	0.5 (3)	0.3 (2)	5.9 (1)
潮紅	0	0	4.9 (31)	7.0 (43)	0
胸部不快感	0	0	5.7 (36)	5.0 (31)	5.9 (1)
紅斑	0	0	3.2 (20)	3.3 (20)	0
注射部位蕁麻疹	0	0	1.6 (10)	3.4 (21)	0
全身性そう痒症	0	0	0.3 (2)	1.0 (6)	5.9 (1)
収縮期血圧低下	0	0	0	0	5.9 (1)
高度の有害事象	0.7 (2)	5.2 (14)	3.0 (19)	2.6 (16)	0

発現割合 (%) (発現例数)

a) 参考 5.3.5.1-1: BR-1 試験、参考 5.3.5.1-3/参考 5.3.5.2-2: 9003 試験、参考 5.3.5.1-4: 01-9001/9001E 試験 (MedDRA ver.10.0)

b) 参考 5.3.5.1-2: 9006 試験、参考 5.3.5.1-5: GA/9016 試験 (MedDRA ver.17.0)

c) 5.3.5.2-1: MS-GA-402 試験 (MedDRA ver.17.0)

さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報 (1996 年 11 月 30 日～2013 年 11 月 30 日、総曝露量<sup>13)</sup> 1,914,846 人年) における重篤な注射直後反応に関連する有害事象及び過敏性反応に関連する有害事象の報告率 (10 万人年あたり) は表 30 のとおりであり、報告された有害事象は国内外臨床試験と大きく異ならなかったことを説明した。また申請者は、注射直後反応については約 11%、過敏性反応については約 17%が重篤な事象であったこと、一方でアナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック等の過敏性反応を強く示唆する有害事象についてはほとんどの事象が重篤であったことを説明した。さらに申請者は、注射直後反応に関連する有害事象及び過敏性反応に関連する有害事象のいずれにおいても、重篤な有害事象が認められた患者では約 1%で転帰が死亡であったことを説明した。

表 30 海外製造販売後安全性情報における注射直後反応及び過敏性反応に関連する有害事象の報告状況

	報告率
注射直後反応関連有害事象（重篤な事象）	260.0 (4979)
主な事象	
呼吸困難	89.6 (1716)
胸痛	45.8 (877)
胸部不快感	26.4 (505)
潮紅	23.9 (458)
注射直後反応	20.6 (395)
動悸	14.9 (285)
頻脈	12.4 (237)
心拍数増加	9.2 (177)
熱感	8.0 (154)
過敏性反応関連有害事象（重篤な事象）	395.3 (7570)
主な事象	
呼吸困難	89.6 (1716)
胸部不快感	26.4 (505)
蕁麻疹	25.4 (487)
潮紅	23.9 (458)
アナフィラキシー反応	21.0 (403)
顔面腫脹	16.4 (314)
紅斑	14.9 (285)
アナフィラキシーショック	14.6 (280)
低血圧	13.7 (263)
咽喉絞扼感	13.5 (258)
喘息	6.5 (124)
発疹	11.2 (215)
そう痒症	10.2 (196)
血管浮腫	8.6 (165)
口唇腫脹	8.1 (155)
舌腫脹	6.4 (122)
心停止	6.0 (115)
腫脹	5.7 (110)
呼吸不全	5.6 (108)

報告率（10万人年あたり）（報告件数）

以上より申請者は、本剤投与により注射直後反応が多く認められたものの、その多くは一過性で自然消失する事象であることから、添付文書上で適切に注意喚起を行うことで臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。一方で申請者は、本剤投与時に過敏性反応が認められており、一部の事象は注射直後反応との鑑別が難しいと考えることから、注射直後反応であるとの明確な判断が困難な場合には、医療従事者の監督下で投与を再開することが適切と考えることを説明した。

機構は、本剤投与によって胸痛、動悸、頻脈等が認められていることを踏まえ、本剤が心血管系に影響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、国内外臨床試験<sup>11)</sup>では、本剤投与時に胸痛、胸部不快感、筋骨格系胸痛、動悸、頻脈等の事象が多く認められたこと（表 28）を説明した上で、本剤による QT/QTc 延長作用は示唆されていないこと（「4. (i) <審査の概略> (2) QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用のリスクについて」の項参照）、本剤による胸痛の発現機序について検討した臨床薬理試験（参考 5.3.3.1-1: ICR 012079 試験、参考 5.3.3.2-1: 1300a/1600a 試験）では、ホルター心電図所見及び 12 誘導心電図所見から本剤に起因する胸痛は QT/QTc 間隔延長や心筋虚血が原因ではないと考えられているものの、現時点でその発現機序は不明であることを説明した。さらに申請者は、本剤による胸痛について、米国の添付文書では本剤による心血管系への影響が懸念されたため、他の注射直後反応の症状を伴わない一過性の胸痛を注射直後反応と区別して記載しているものの、米国における承認以降に追加実施された上述の検討結果等から現時点では本剤は QT/QTc 間隔延長や心筋虚血を直接的には誘発しないものと考えられており、欧州の添付文書に

においても他の注射直後反応の症状を伴わない一過性の胸痛を注射直後反応に含めて注意喚起していることを説明した。なお申請者は、胸痛の発現について国内外臨床試験及び海外製造販売後安全性情報（1996年11月30日～2013年11月30日、総曝露量<sup>13)</sup> 1,914,846人年）からは患者背景・合併症による発現リスクの異同については示唆されていないものの、本剤投与により胸痛、動悸・頻脈等の事象が認められていることを踏まえ、心機能障害を有する患者については慎重投与に設定して注意喚起を行うことが適切と考えることを説明した。

機構は、本剤による注射直後反応について、胸痛、呼吸困難等の事象が認められており、重篤な有害事象も一定数認められていることを踏まえると、添付文書において十分な注意喚起が必要と考える。また機構は、本剤投与による過敏性反応が海外製造販売後安全性情報において一定数報告されていることを踏まえると、過敏性反応と注射直後反応を適切に鑑別することは重要であり、本剤の成分に対する過敏症の既往のある患者は禁忌に設定した上で、過敏性反応の可能性を否定できない場合には投与を中止する又は医療従事者の監督下で投与する必要があると考えることから、過敏性反応と注射直後反応の鑑別方法、過敏性反応が疑われる患者の取扱い等については情報提供資材を作成した上で、医療従事者及び患者に対し十分な情報提供を行う必要があると考える。なお機構は、注射直後反応及び過敏性反応の発現状況とリスク因子については、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。

## 2) 注射部位反応について

機構は、本剤投与による注射部位反応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<sup>11)</sup>における注射部位反応に関連する有害事象<sup>48)</sup>の発現割合は表31のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が認められたこと、ほとんどの事象が軽度又は中等度であったこと、本剤投与開始後1ヶ月までの発現割合が高かったことを説明した。また申請者は、本剤投与開始後9ヶ月までの注射部位反応に関連する有害事象<sup>48)</sup>の1ヶ月あたりの反復回数(回/月、中央値(最小値, 最大値))は、海外プラセボ対照試験<sup>11)</sup>の本剤20mg/日群で0.25(0.11, 31.88)、海外用量間比較試験<sup>11)</sup>の本剤20mg/日群で0.11(0.11, 1.00)、本剤40mg/日群で0.11(0.11, 2.00)であり、投与期間を通じて一部の患者では複数回の発現が認められたことを説明した。なお申請者は、国内第II相試験(5.3.5.2-1:MS-GA-402試験)における注射部位反応に関連する有害事象の発現割合は海外臨床試験と比較して高い傾向が認められ、反復回数についても約2倍であったことを説明した上で、MS-GA-402試験では患者に対して自己注射管理ノートに記載するよう求めていたことから、海外と比較して発現割合が高くなった可能性が考えられることを説明し、注射部位反応の発現リスクが国内外で大きく異なる可能性は低いと考えることを説明した。

<sup>48)</sup> MedDRA SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」及び「障害、中毒および処置合併症」に含まれる事象のうち、注射部位及び適用部位において発現した事象。

表 31 国内外臨床試験における注射部位反応に関連する有害事象の発現割合

	海外プラセボ対照試験 <sup>a)</sup>		海外用量間比較試験 <sup>b)</sup>		国内臨床試験 <sup>c)</sup>
	プラセボ	本剤 20 mg/日	本剤 20 mg/日	本剤 40 mg/日	本剤 20 mg/日
評価例数	271	269	630	615	17
注射部位反応関連有害事象	48.0 (130)	82.5 (222)	57.8 (364)	59.7 (367)	94.1 (16)
主な事象					
注射部位紅斑	14.8 (40)	59.9 (161)	32.4 (204)	35.1 (216)	88.2 (15)
注射部位疼痛	26.2 (71)	53.2 (143)	26.3 (166)	24.4 (150)	88.2 (15)
注射部位腫瘍	8.1 (22)	35.7 (96)	9.7 (61)	12.8 (79)	0
注射部位そう痒感	4.8 (13)	35.3 (95)	17.1 (108)	18.4 (113)	70.6 (12)
注射部位浮腫	6.6 (18)	30.1 (81)	2.9 (18)	3.7 (23)	0
注射部位出血	27.7 (75)	17.8 (48)	1.6 (10)	1.0 (6)	5.9 (1)
注射部位腫脹	0	0	9.5 (60)	10.6 (65)	64.7 (11)
注射部位硬結	0	0	7.3 (46)	8.9 (55)	76.5 (13)
注射部位内出血	0	0	6.8 (43)	5.9 (36)	41.2 (7)
注射部位熱感	0	0	1.6 (10)	1.1 (7)	35.3 (6)
注射部位変色	0	0	0	0	11.8 (2)
注射部位刺激感	0	0	0.6 (4)	0.5 (3)	41.2 (7)

発現割合 (%) (発現例数)

a) 参考 5.3.5.1-1: BR-1 試験、参考 5.3.5.1-3/参考 5.3.5.2-2: 9003 試験、参考 5.3.5.1-4: 01-9001/9001E 試験 (MedDRA ver.10.0)

b) 参考 5.3.5.1-2: 9006 試験、参考 5.3.5.1-5: GA/9016 試験 (MedDRA ver.17.0)

c) 5.3.5.2-1: MS-GA-402 試験 (MedDRA ver.17.0)

さらに申請者は、注射部位反応のリスク因子について、01-9001/9001E 試験では副腎皮質ホルモンの併用時に注射部位出血をはじめとする注射部位反応の発現割合が高くなる傾向が認められたこと、また、同様の傾向は外国人 RRMS 患者を対象として本剤 20 mg/日とメチルプレドニゾロンを併用投与したときの安全性について検討した報告 (De Stefano N et al, *J Neurol Sci*, 266: 44-50, 2008) においても認められていることを説明した。そして申請者は、欧州の添付文書において、本剤と副腎皮質ホルモンの併用時に注射部位反応の発現頻度が増加する旨の注意喚起が行われていることを説明した上で、本邦においても同様に添付文書で注意喚起を行うことを説明した。

機構は、注射部位によって注射部位反応の発現リスクが異なる可能性及び注射部位反応を抑制するための方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外プラセボ対照試験及び用量間比較試験<sup>11)</sup> においては注射部位に関する情報を収集していなかったため、注射部位別の有害事象発現状況について検討することが出来なかったことを説明した上で、限られた症例数ではあるものの、注射部位に関する情報が収集された MS-GA-402 試験 (17 例) では上腕後部 (左右)、腹部、腰部 (左右)、大腿部 (左右) の計 7ヶ所の注射部位のいずれにおいてもおおよそ 77.8~93.8%の注射部位反応が認められており、特定の注射部位において注射部位反応の発現リスクが低下する傾向は示唆されなかったことを説明した。また申請者は、本剤 20 mg を腕、大腿、腹部又は臀部 (いずれも左右) に投与した時の疼痛を Visual Analog Scale を用いて評価したとき、すべての注射部位における疼痛は 3 未満であり、注射部位によって注射部位疼痛が異なる傾向は認められなかったとする報告があること (Masid ML et al, *J Neusci Nurs*, 47: E22-30, 2015) を説明した。

その上で申請者は、長期間にわたって反復投与される注射剤では、注射部位を経時的に回復させられるよう、投与部位を変更して投与することが推奨されていること<sup>49)</sup> を説明した上で、本剤においても、連日の投与が必要であることを踏まえて計 7ヶ所の注射可能部位 (上腕後部 (左右)、腹部、腰部 (左右)、大腿部 (左右)) を設定し、投与部位を毎日変更することで同一部位への投与を 7日間あけることが適切と考え、当該規定の下で MS-GA-402 試験を実施したことを説明した。そして申請者は、MS-GA-

<sup>49)</sup> Wingerchuk DM, *Expert Rev Neurother*, 6: 333-346, 2006、Stewart TM et al, *Int J MS Care*, 14: 46-53, 2012、Patton SR et al, *J Pediatr Health Care*, 24: 365-371, 2010、Silverstein J et al, *Diabetes Care*, 28: 186-212, 2005

402 試験における規定に基づき、添付文書において注射可能部位及び同一部位への注射は7日間あけることを記載し、注意喚起を行うことを説明した。さらに申請者は、注射前に本剤を室温まで戻すことで注射部位反応が低減できると考えられていることを説明し、当該内容については情報提供資材等において適切に情報提供することを説明した。

機構は、本剤による注射部位反応及び投与方法（注射可能部位及び同一部位への注射は7日間あけること）について添付文書において適切に注意喚起を行った上で、注射部位反応の発現状況とリスク因子については、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。また機構は、本剤を適正に使用する上で、適切な投与方法及び注射部位反応の低減方法について患者及び医療関係者に対し十分な情報提供を行う必要があると考える。

### 3) 感染症及び免疫系に関連する有害事象について

機構は、本剤が免疫系に作用するとされていることから、本剤投与による感染症及び免疫系に関連する有害事象の発現リスク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<sup>11)</sup>における白血球パラメータ（好塩基球数、好酸球数、リンパ球数、単球数、好中球数、白血球数）について、本剤投与開始後に大きな変動は認められていないこと、また、本剤投与開始後に異常変動を示した患者の割合は表 32 のとおりであり、海外プラセボ対照試験<sup>11)</sup>では単球数が増加した患者が本剤群で多く認められたものの、海外用量間比較試験<sup>11)</sup>では同様の傾向が認められなかったことを説明した。その上で申請者は、海外プラセボ対照試験以降に実施された海外用量間比較試験では、実施時に白血球パラメータに影響を与えるMS治療薬が承認されていたことが単球数の変動傾向に影響を与えた可能性があること、それぞれの試験において本剤群及びプラセボ群で認められた傾向は類似していることから、本剤が白血球パラメータの変動に大きな影響を与える可能性は低いと考えることを説明した。また申請者は、国内外臨床試験における感染症<sup>50)</sup>及び免疫系<sup>51)</sup>に関連する有害事象の発現割合は表 33 のとおりであり、本剤投与時に単純ヘルペス及び膣カンジダ症/外陰部膣カンジダ症の発現割合が高い傾向が認められたが、ほとんどの事象が軽度であったことを説明した。さらに申請者は、感染症及び免疫系に関連する有害事象のリスク因子について検討したところ、海外プラセボ対照試験において、ステロイド（レスキュー薬）併用時及び非併用時における有害事象の発現割合は、プラセボ群でそれぞれ67.8% (99/146例)及び60.8% (76/125例)、本剤20 mg/日群でそれぞれ72.5% (95/131例)及び52.9% (73/138例)であり、ステロイド（レスキュー薬）併用患者において発現割合が高い傾向が一貫して認められたことを説明した。

<sup>50)</sup> MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる事象。

<sup>51)</sup> MedDRA HLGT「自己免疫障害」に含まれる事象。

表 32 国内外臨床試験における白血球パラメータの異常変動発現割合

		海外プラセボ対照試験 <sup>a)</sup>		海外用量間比較試験 <sup>b)</sup>		国内臨床試験 <sup>c)</sup>
		プラセボ	本剤 20 mg/日	本剤 20 mg/日	本剤 40 mg/日	本剤 20 mg/日
白血球数	異常高値	17.1(44/258)	17.4(46/264)	9.4 (59/629)	9.6 (59/613)	17.6 (3/17)
	異常低値	4.7(12/258)	4.2(11/264)	3.3 (21/629)	1.8 (11/613)	5.9 (1/17)
好塩基球	異常高値	6.0(14/234)	4.6(11/240)	0	0.2 (1/613)	0
	異常低値	0	0	0	0	0
好酸球数	異常高値	11.1(26/234)	10.8(26/240)	11.8 (74/629)	14.7 (90/613)	41.2 (7/17)
	異常低値	0	0	8.0 (50/629)	6.7 (41/613)	0
リンパ球数	異常高値	6.8(16/234)	4.2(10/240)	0.8 (5/629)	1.0 (6/613)	0
	異常低値	17.1(40/234)	17.9(43/240)	2.4 (15/629)	1.3 (8/613)	11.8 (2/17)
単球数	異常高値	2.6(6/234)	5.8(14/240)	0.5 (3/629)	0.7 (4/613)	5.9 (1/17)
	異常低値	0	0	24.8 (156/629)	19.4 (119/613)	0
好中球数	異常高値	21.4(50/234)	23.3(56/240)	10.0 (63/629)	10.3 (63/613)	17.6 (3/17)
	異常低値	1.7(4/234)	4.2(10/240)	4.3 (27/629)	2.3 (14/613)	0

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

a) 参考 5.3.5.1-1: BR-1 試験、参考 5.3.5.1-3/参考 5.3.5.2-2: 9003 試験、参考 5.3.5.1-4: 01-9001/9001E 試験 (各項目につき%ベースで異常/正常を判定)

b) 参考 5.3.5.1-2: 9006 試験、参考 5.3.5.1-5: GA/9016 試験 (各項目につき白血球数ベースで異常/正常を判定)

c) 5.3.5.2-1: MS-GA-402 試験 (各項目につき%ベースで異常/正常を判定)

表 33 国内外臨床試験における感染症及び免疫系に関連する有害事象の発現割合

	海外プラセボ対照試験 <sup>a)</sup>		海外用量間比較試験 <sup>b)</sup>		国内臨床試験 <sup>c)</sup>
	プラセボ	本剤 20 mg/日	本剤 20 mg/日	本剤 40 mg/日	本剤 20 mg/日
評価例数	271	269	630	615	17
感染症及び免疫系関連有害事象	64.6 (175)	62.5 (168)	46.2 (291)	47.8 (294)	58.8 (10)
主な事象					
感染	49.1 (133)	49.1 (132)	0	0	0
尿路感染	20.3 (55)	19.0 (51)	7.9 (50)	5.7 (35)	0
咽頭炎	20.3 (55)	18.6 (50)	1.1 (7)	2.8 (17)	0
インフルエンザ	15.1 (41)	17.1 (46)	4.3 (27)	4.6 (28)	5.9 (1)
副鼻腔炎	14.8 (40)	10.8 (29)	3.0 (19)	5.2 (32)	0
鼻炎	8.1 (22)	9.3 (25)	2.1 (13)	0.7 (4)	0
気管支炎	7.0 (19)	7.8 (21)	2.5 (16)	3.1 (19)	0
膣カンジダ症 <sup>d)</sup>	1.8 (5)	7.4 (20)	-	-	-
外陰部膣カンジダ症 <sup>d)</sup>	-	-	0.2 (1)	0.5 (3)	5.9 (1)
胃腸炎	4.8 (13)	6.7 (18)	1.3 (8)	1.1 (7)	0
単純ヘルペス	1.8 (5)	4.1 (11)	0.2 (1)	0	0
中耳炎	2.6 (7)	3.0 (8)	0.3 (2)	0.2 (1)	0
帯状疱疹	0.7 (2)	0.7 (2)	0.6 (4)	1.0 (6)	5.9 (1)
鼻咽頭炎	0	0	13.3 (84)	12.5 (77)	47.1 (8)
上気道感染	0	0	9.4 (59)	9.9 (61)	0
口腔ヘルペス	0	0	0.8 (5)	1.0 (6)	11.8 (2)

発現割合 (%) (発現例数)

a) 参考 5.3.5.1-1: BR-1 試験、参考 5.3.5.1-3/参考 5.3.5.2-2: 9003 試験、参考 5.3.5.1-4: 01-9001/9001E 試験 (MedDRA ver.10.0)

b) 参考 5.3.5.1-2: 9006 試験、参考 5.3.5.1-5: GA/9016 試験 (MedDRA ver.17.0)

c) 5.3.5.2-1: MS-GA-402 試験 (MedDRA ver.17.0)

d) 膣カンジダ症 (MedDRA ver.10.0) は外陰部膣カンジダ症 (MedDRA ver.17.0) に相当する。

その上で申請者は、海外製造販売後安全性情報 (1996 年 11 月 30 日～2013 年 11 月 30 日、総曝露量<sup>13)</sup> 1,914,846 人年) における重篤な日和見感染<sup>52)</sup> 及び免疫系<sup>51)</sup> に関連する有害事象の報告率 (10 万人年あたり) は表 34 のとおりであり、日和見感染に関連する有害事象については重篤な事象はほとんど認められなかったことを説明した。また申請者は、免疫系に関連する有害事象についてはほとんどが視神経炎の発現であったことを説明した上で、視神経炎については MS の疾患の一部であり、当該事象の発現が臨床で大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

<sup>52)</sup> MedDRA HLT 「カンジダ感染」及び「ヘルペスウイルス感染」に含まれる事象。

表 34 海外製造販売後安全性情報における日和見感染及び免疫系に関連する有害事象の報告状況

	報告率
日和見感染関連有害事象（重篤な事象）	5.6 (107)
主な事象	
帯状疱疹	2.6 (50)
ヘルペスウイルス感染	0.5 (9)
口腔ヘルペス	0.4 (8)
カンジダ感染	0.4 (8)
免疫系関連有害事象（重篤な事象）	108.0 (2068)
主な事象	
視神経炎	81.6 (1562)
全身性エリテマトーデス	5.2 (99)
関節リウマチ	4.8 (91)

報告率（10万人年あたり）（報告件数）

さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報（1996年11月30日～2013年11月30日、総曝露量<sup>13)</sup> 1,914,846人年）において進行性多巣性白質脳症（以下、「PML」）が3件報告されていることを説明した上で、いずれの患者もナタリズマブの投与経験を有する患者であり、本剤との因果関係は否定されていることを説明し、添付文書においてPMLに関連する注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

機構は、本剤が免疫系に作用することを踏まえ、間質性肺炎のリスク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<sup>11)</sup>において間質性肺炎に関連する有害事象<sup>53)</sup>は認められなかったこと、海外製造販売後安全性情報（1996年11月30日～2013年11月30日、総曝露量<sup>13)</sup> 1,914,846人年）における重篤な間質性肺炎に関連する有害事象の報告率（10万人年あたり）は1.6（30件）、主な事象は肺線維症0.68（13件）等であり、現時点では本剤と間質性肺炎との間に関連性は認められていないものと考えられることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、感染症及び免疫系に関連する有害事象の発現にはステロイドが影響したと考えられたが、本剤の投与が免疫系及び感染症の発現に大きく影響する可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績等から、現時点で本剤投与による免疫系への影響及び感染症が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるものの、ステロイドの併用によって感染症及び免疫系に関連する有害事象の発現割合が高くなる可能性が示唆されていることについては、適切に情報提供する必要があると考える。なお機構は、本剤の作用機序を踏まえると、感染症及び免疫系に関連する有害事象の発現状況とリスク因子については、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。

#### 4) うつ症状について

機構は、既承認のIFNβ製剤の特徴的な有害事象としてうつ症状が知られていることから、本剤投与によるうつ症状の発現リスク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<sup>11)</sup>におけるうつ症状に関連する有害事象<sup>54)</sup>の発現割合は表35のとおりであり、プラセボ投与時と比較して本剤投与時に発現割合が高くなる傾向は認められなかったこと、「うつ病」については高度の事象も認められたが、その発現割合はプラセボ投与時と本剤投与時で類似して

<sup>53)</sup> MedDRA SMQ「間質性肺疾患（狭域）」に含まれる事象。

<sup>54)</sup> MedDRA SMQ「自殺/自傷（狭域）」に含まれる事象。

いたことを説明した。また申請者は、海外製造販売後安全性情報（1996年11月30日～2013年11月30日、総曝露量<sup>13)</sup> 1,914,846人年）における重篤なうつ症状に関連する有害事象<sup>54)</sup>の報告率（10万人年あたり）は50.6（968件）、主な事象はうつ病33.2（636件）、記憶障害4.7（90件）、大うつ病2.2（42件）、注意力障害1.8（34件）等であったことを説明した。その上で申請者は、MS患者では大うつ病性障害の有病率が高いとされているが（Patten SB et al, *Neurology* 61: 1524-1527, 2003）、本剤投与によりうつ症状の悪化は認めないと報告されていること<sup>55)</sup>を説明した。

以上より申請者は、本剤がうつ症状を誘発する可能性はないと考えることを説明した。

表 35 国内外臨床試験におけるうつ症状に関連する有害事象の発現割合

	海外プラセボ対照試験 <sup>a)</sup>		海外用量間比較試験 <sup>b)</sup>		国内臨床試験 <sup>c)</sup>
	プラセボ	本剤 20 mg/日	本剤 20 mg/日	本剤 40 mg/日	本剤 20 mg/日
評価例数	271	269	630	615	17
うつ症状関連の有害事象	20.7 (56)	19.3 (52)	6.0 (38)	8.8 (54)	0
うつ病	17.3 (47)	18.6 (50)	4.0 (25)	6.3 (39)	0
感情不安定	5.2 (14)	2.2 (6)	0.3 (2)	0.8 (5)	0
抑うつ気分	0	0	0.6 (4)	0.7 (4)	0
気分変化 <sup>d)</sup>	-	-	0.8 (5)	0.3 (2)	0
気分変動 <sup>d)</sup>	0	0	-	-	-
アルコール乱用 <sup>d)</sup>	-	-	0.2 (1)	0.2 (1)	0
アルコール症 <sup>d)</sup>	0	0	-	-	-
記憶障害	0	0	0.2 (1)	0.2 (1)	0
抑うつ症状	0	0	0.2 (1)	0	0
気分動揺	0	0	0.2 (1)	0	0
注意力障害	0	0	0	0.2 (1)	0
不快気分	0	0	0	0.2 (1)	0
気分変調性障害	0	0	0	0.2 (1)	0
感情的苦悩	0	0	0	0.2 (1)	0
無感情	0.4 (1)	0	0	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

a) 参考 5.3.5.1-1: BR-1 試験、参考 5.3.5.1-3/参考 5.3.5.2-2: 9003 試験、参考 5.3.5.1-4: 01-9001/9001E 試験 (MedDRA ver.10.0)

b) 参考 5.3.5.1-2: 9006 試験、参考 5.3.5.1-5: GA/9016 試験 (MedDRA ver.17.0)

c) 5.3.5.2-1: MS-GA-402 試験 (MedDRA ver.17.0)

d) 気分変化及びアルコール乱用 (MedDRA ver.17.0) は、気分変動及びアルコール症 (MedDRA ver.10.0) に該当する。

機構は、本剤による自殺リスク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<sup>11)</sup>において、自殺関連の有害事象<sup>56)</sup>は01-9001/9001E試験（参考5.3.5.1-4）の本剤20mg/日群で1例（自殺企図）が認められたのみであったことを説明した。また申請者は、海外製造販売後安全性情報（1996年11月30日～2013年11月30日、総曝露量<sup>13)</sup> 1,914,846人年）における重篤な自殺関連の有害事象の報告状況は表36のとおりであり、自殺既遂等の致死的な事象が一定数認められたことを説明した。その上で申請者は、MS患者における自殺率は一般人口に対して約2倍の10万人年あたり71.7とされていること（Brønnum-Hansen H et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76: 1457-1459, 2005）を踏まえると、本剤投与時に自殺リスクが高くなる可能性はないと考えることを説明した。

<sup>55)</sup> Kizinger SS et al, *Int J MS Care*, 15: 107-112, 2013、Patten SB et al, *Mult Scler*, 14: 406-411, 2008、Patten SB et al, *Mult Scler*, 9: 612-620, 2003

<sup>56)</sup> MedDRA SMQ「自殺/自傷（狭域）」にふくまれる事象。



表 36 海外製造販売後安全性情報における自殺関連の有害事象の報告状況

	報告率
自殺関連有害事象 (重篤な事象)	36.1 (691)
自殺念慮	18.6 (356)
自殺企図	8.1 (155)
自殺既遂	4.5 (87)
企图的過量投与	1.9 (36)
希死念慮を有するうつ病	1.1 (21)
故意の自傷行為	1.0 (20)
自傷念慮	0.6 (11)
自殺行為	0.3 (6)
自傷行動	0.2 (3)

報告率 (10 万人年あたり) (報告件数)

機構は、以上について了承し、本剤がうつ症状及び自殺関連事象を誘発する可能性は低いと考えるが、うつ症状に関連する有害事象及び自殺関連の有害事象の発現状況については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

#### (5) 抗本薬抗体が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について

機構は、抗本薬抗体が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤投与時に認められる抗体の種類について、IgE 抗体は認められず (「(4) 1) 注射直後反応及び過敏性反応について」の項参照)、ほとんどの患者で IgG 抗体が主として産生されると報告されていること<sup>57)</sup> を説明した上で、*in vitro* での検討において、抗本薬抗体は本薬の MHC クラス II 分子への結合や、本薬特異的制御性 T 細胞の増殖反応に影響しないと報告されているほか<sup>57)</sup>、抗本薬抗体は本薬の薬理活性に対する中和活性を有していないとする報告が多く存在すること<sup>57)</sup> を説明した。

その上で申請者は、海外第 III 相試験 (参考 5.3.5.1-4: 01-9001/9001E 試験) の本剤 20 mg/日群において、MS が再発した被験者及び再発しなかった被験者における抗本薬抗体の発現レベルのベースラインからの変化率の分布は表 37 のとおりであり、本剤投与を受けたすべての被験者で、投与 3 ヶ月後までに抗体の発現レベルが上昇し、その後徐々に低下する傾向が認められたこと、抗本薬抗体の発現レベルと本剤の有効性に明らかな関連は認められていないことを説明した。

表 37 本剤 20 mg/日群における抗グランチラマー酢酸塩抗体発現レベルのベースラインからの変化率の分布 (01-9001/9001E 試験)

投与期間 (月) a)	再発被験者					非再発被験者				
	例数	ベースラインからの変化率別の患者の割合 (%)				例数	ベースラインからの変化率別の患者の割合 (%)			
		0%以下	0%超 50%未満	50%以上 100%未満	100%以上		0%以下	0%超 50%未満	50%以上 100%未満	100%以上
0~3	31	0.0	3.2	9.7	87.1	71	0.0	4.2	5.6	90.2
4~6	21	4.8	9.5	14.3	71.4	87	2.3	8.0	14.9	74.7
7~9	15	20.0	13.3	6.7	60.0	83	4.8	19.3	24.1	51.8
10~12	20	10.0	45.0	20.0	25.0	80	11.3	18.8	22.5	47.5
13~15	16	12.5	37.5	12.5	37.5	81	7.4	32.1	17.3	43.2
16~18	13	7.7	46.2	15.4	30.8	88	11.4	22.7	22.7	43.2
19~21	17	29.4	23.5	17.6	29.4	84	14.3	22.6	21.4	41.7
22~24	8	37.5	25.0	25.0	12.5	86	15.1	27.9	20.9	36.1

a) 検体はその期間の終了時点で採取した

次に申請者は、01-9001/9001E 試験の本剤 20 mg/日群において、抗本薬抗体の発現レベルのベースラインからの変化率が 50%以上の集団及び 50%未満の集団における注射直後反応<sup>46)</sup> 及び過敏性反応<sup>47)</sup> に関連する有害事象の発現割合は表 38 のとおりであり、投与開始直後にはほとんどの患者で抗本薬抗体

<sup>57)</sup> Brenner T et al, *J Neuroimmunol.*, 115: 152-160, 2001、Teitelbaum D et al, *Mult Scler.*, 9: 592-599, 2003、Karussis D et al, *J Neuroimmunol.*, 220: 125-130, 2010

の発現が認められていることから十分な比較は出来なかったものの、投与 13 ヶ月以降については、抗体を有する患者において発現割合及び重症度が高い傾向であったことを説明した。その上で申請者は、抗本薬抗体上昇率が高い患者（ベースライン時:0.5 以下、投与開始 3 ヶ月後に 2.0 以上）11 例では中等度又は高度の有害事象は 1 例しか認められなかったことを説明し、抗本薬抗体の上昇と有害事象発現の間に明確な因果関係はないものと考えたことを説明した。

表 38 抗本薬抗体発現レベルのベースラインからの変化率が 50%以上及び 50%未満の集団における重症度別の注射直後反応及び過敏性反応に関連する有害事象の発現割合（01-9001/9001E 試験）

投与期間 (月) a)	ベースラインからの変化率が 50%以上の集団					ベースラインからの変化率が 50%以下の集団				
	例数	全体	軽度	中等度	高度	例数	全体	軽度	中等度	高度
0～3	100	31.0 (31)	21.0 (21)	13.0 (13)	1.0 (1)	4	50.0 (2)	50.0 (2)	0	0
4～6	98	20.4 (20)	15.3 (15)	4.1 (4)	4.1 (4)	12	16.7 (2)	16.7 (2)	0	0
7～9	75	20.0 (15)	17.3 (13)	6.7 (5)	4.0 (3)	25	24.0 (6)	20.0 (5)	12.0 (3)	0
10～12	66	15.2 (10)	13.6 (9)	4.5 (3)	0	36	11.1 (4)	11.1 (4)	0	0
13～15	59	16.9 (10)	10.2 (6)	8.5 (5)	1.7 (1)	41	9.8 (4)	7.3 (3)	2.4 (1)	0
16～18	64	15.6 (10)	9.4 (6)	6.3 (4)	1.6 (1)	39	2.6 (1)	2.6 (1)	0	0
19～21	62	14.5 (9)	11.3 (7)	4.8 (3)	0	42	7.1 (3)	7.1 (3)	0	0
22～24	53	13.2 (7)	13.2 (7)	0	0	43	14.0 (6)	11.6 (5)	2.3 (1)	0

発現割合 (%) (例数)

a) 検体はその期間の終了時点で採取した

以上を踏まえ申請者は、抗本薬抗体は本薬の中和活性を有しておらず、本剤の有効性及び安全性に対して大きな影響を及ぼさないと考えること、本剤投与開始後にはほとんどの患者で抗本薬抗体の発現が認められることから、抗本薬抗体の発現は重要な臨床的意義を有しておらず、医療現場において抗本薬抗体を測定する必要はないと考えることを説明した。

機構は、現時点で抗本薬抗体が本剤の安全性に影響する可能性については必ずしも明確になっていないと考えるが、抗本薬抗体が本剤の有効性及び安全性に著しい影響を与える可能性は低く、海外添付文書等においても定期的な抗本薬抗体の測定について言及されていない状況を勘案すると、本邦においても本剤投与期間中に抗本薬抗体について確認する意義は低いものとする。なお機構は、本剤の有効性及び安全性に対する抗本薬抗体の影響については引き続き国内外の公表文献等の最新の知見を注視し、必要に応じて適切な安全対策を講じることが適切と考える。

## (6) 効能・効果について

機構は、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-4: 01-9001/9001E 試験）の主要評価項目は投与期間中の再発回数、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-3/参考 5.3.5.2-2: 9003 試験）及び国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2-1: MS-GA-402 試験）の主要評価項目は T<sub>1</sub>Gd 増強病巣総数であったことから、本剤の再発抑制効果及び機能障害の進行抑制効果について説明するように申請者に求めた。

申請者は、01-9001/9001E 試験では、24～35 ヶ月間の投与期間中に本剤投与によって再発回数の有意な低下が認められていること（表 19）、9003 試験及び MS-GA-402 試験の主要評価項目として設定した T<sub>1</sub>Gd 増強病巣総数については、臨床的再発とある程度関連しているとされていること（「(3) 1) ①主要評価項目について」の項参照）から、本剤の再発予防に関する効果は確認されていると考えることを説明した。

次に申請者は、本剤による MS 患者における進行抑制効果について、01-9001/9001E 試験では、総合障

害度評価尺度（以下、「EDSS」）スコア<sup>58)</sup>に基づく機能障害の進行<sup>59)</sup>が認められなかった患者の割合はプラセボ群で70.8% (89/126例)、本剤群で76.8% (96/125例)であり、改善傾向は認められたものの統計学的な有意差は認められなかったこと (p=0.199、施設を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定)、また、機能障害の進行が発生するまでの期間についても投与群間で統計学的な有意差が認められなかったこと (p=0.3202、log rank 検定)を説明し、本剤の機能障害の進行抑制に関する効果は明確になっていないことを説明した。そして申請者は、当該試験成績に基づき、本剤は海外においてMSの再発予防に限定して承認されていることを説明した上で、本邦においても同様に、「機能障害の進行抑制」については効能・効果に含めず、「再発予防」に限定することが適切と考えることを説明した。

機構は、海外第Ⅲ相試験 (9003 試験、01-9001/9001E 試験) 及びMS-GA-402 試験はいずれもRRMS患者を対象としていたことを踏まえ、本剤の対象患者を「多発性硬化症」全般とすること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、MSはRRMS、一次進行型MS (以下、「PPMS」) 及び二次進行型MS (以下、「SPMS」) に大別されることを説明した上で、MS患者のうち約85%がRRMSに分類され、当該患者集団では再発と寛解を繰り返しながら神経障害が徐々に蓄積していくこと (Lublin FD et al, *Neurology*, 61: 1528-1532, 2003)、RRMS患者の40%が発症から10年後にSPMSに進行すること (藤井一郎, *多発性硬化症 (MS) と視神経脊髄炎 (NMO) の基礎と臨床*, 医薬ジャーナル, 147-153, 2012)を説明した。また申請者は、SPMS患者では持続的な機能障害の進行が認められ、その多くで明確な再発が認められなくなるが、一定数の再発を認める患者が存在しており、当該患者集団が「Relapsing-Secondary Progressive MS」(以下、「再発性SPMS」)と呼ばれていることを説明し、さらに、PPMS患者では発症後早期から明確な再発が認められず持続的な機能障害の進行のみが認められることを説明した。そして申請者は、機能障害の進行抑制に関連する評価項目を設定して実施した、PPMS患者対象の9008試験<sup>60)</sup> (Wolinsky JS et al, *Ann Neurol*, 61: 14-24, 2007) 及びSPMS患者対象のBR-2試験<sup>61)</sup> (Bornstein MB et al, *Neurology*, 41: 533-539, 1991)において、本剤20~30 mg/日は機能障害の進行までの期間を延長させる傾向が認められたものの、いずれも本剤群とプラセボ群との比較で統計学的な有意差は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、海外の治療アルゴリズムにおいても、本剤を進行型MS患者 (PPMS及びSPMS) に対して推奨しているものはなかったことを説明した。

一方で申請者は、再発性SPMSの再発に対する本剤の作用について、体系的な検討は行われていないものの、RRMSと再発性SPMSは、生物学的、画像診断的及び臨床的に同一の疾患の連続するスペクトラムであること<sup>62)</sup>から、これらの患者に認められる再発の病態は同様と考えられ、RRMS患者の再発に対する有効性評価の結果を再発性SPMS患者に対して適用することは可能と考えることを説明した。さらに申請者は、01-9001/9001E試験の長期継続投与試験において、約35%の患者でSPMSへの進行が認められた後も投薬が行われていたことを説明し、当該患者集団における安全性について検討を行ったと

<sup>58)</sup> MS患者の機能障害を評価するための指標であり、0 (神経学的検査正常) ~10 (MSによる死亡) までを0.5単位で評価する。

<sup>59)</sup> EDSSスコアについて、ベースラインから1点以上の悪化が3ヶ月以上継続した場合を「機能障害の進行」と定義した。

<sup>60)</sup> PPMS患者 (プラセボ群:316例、本剤群:627例)を対象に、プラセボ又は本剤20 mg/日を36ヶ月間反復投与したときの有効性及び安全性を、機能障害の進行までの期間を指標として検討した。

<sup>61)</sup> SPMS患者 (プラセボ群:55例、本剤群:51例)を対象に、プラセボ又は本剤30 mg/日 (15 mg/回を1日2回)を24ヶ月間反復投与したときの有効性及び安全性を、機能障害の進行までの期間を指標として検討した。

<sup>62)</sup> Lublin FD et al, *Neurology*, 46: 907-911, 1996、Sellebjerg F et al, *Eur J Neurol*, 1: 939-946, 2005、European Medicines Agency, *Guideline on clinical investigation of medical products for the treatment of Multiple Sclerosis Draft*, 2012、Frohman EM et al, *N Engl J Med*, 354: 942-955, 2006、Kutzelnigg A et al, *Brain*, 128: 2705-2712, 2005、Wolinsky JS, *Mult Scler*, 8: 85-87, 2002、Bjartmar C et al, *Neurotox Res*, 5: 157-164, 2003

ころ、発現した有害事象が他の試験と大きく異なる傾向は認められず、投与期間の増加に伴って有害事象の発現が増加する傾向は認められなかったことを説明した (Ford C et al, *Mult Scler*, 16: 342-350, 2010)。また申請者は、9008 試験及び BR-2 試験における進行型 MS 患者での安全性について、RRMS 患者を対象とした国内外臨床試験<sup>11)</sup>と比較して、9008 試験では安全性プロファイルが大きく異なる傾向は認められなかったこと、BR-2 試験では投与回数及び投与量が多かったために注射部位反応<sup>48)</sup>の発現割合が高い傾向が認められたことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、国内外臨床試験において本剤の再発予防に関する有効性は認められており、再発を伴う MS 患者 (RRMS、再発性 SPMS) における安全性に大きな問題は認められていないことから、類薬における効能・効果も踏まえて本剤の効能・効果は「多発性硬化症の再発予防」とすることが適切と考えることを説明した。なお申請者は、進行型 MS 患者に本剤を投与した場合の有効性及び安全性については明確になっていないことから、添付文書の「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項にその旨を記載して注意喚起を行うことを説明した。

機構は、RRMS 患者を対象とした国内外臨床試験において再発予防に関する有効性が認められていること、また、再発性 SPMS 患者における有効性及び安全性について体系的な評価は行われていないものの、国内の MS 患者数は全体で約 1 万人程度と限られており (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>)、再発性 SPMS 患者を対象としたエビデンス構築は困難と考えられること、RRMS と再発性 SPMS の再発の病態は大きく異ならないと考えられること、海外では RRMS から再発性 SPMS に移行した MS 患者に対しても、本剤が継続して投与される実態があること等を勧告した上で、既存の MS 治療薬における効能・効果も踏まえ、本剤の効能・効果を「多発性硬化症の再発予防」と設定することは可能と考える。また機構は、PPMS 及び SPMS に対する本剤のリスク・ベネフィットは確立されていないことを踏まえると、PPMS 及び SPMS における有効性及び安全性は確立していないことについては、添付文書の「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項に記載して注意喚起を行った上で、再発性 SPMS 患者等 MS の病型と本剤の有効性との関連については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。なお機構は、最終的な効能・効果については専門協議での議論を踏まえて判断することとしたい。

#### (7) 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、本剤は世界初の MS 治療薬として迅速に開発が進められたことから、用量設定試験は実施しておらず、ヒトに投与した場合の安全性等のデータから 1 回投与量が選択され、海外第Ⅲ相試験 (参考 5.3.5.1-3/参考 5.3.5.2-2: 9003 試験、参考 5.3.5.1-4: 01-9001/9001E 試験) が実施されたことを説明した上で、当該試験において有効性が確認されていることから、試験成績に基づき本剤の用法・用量を以下のように設定したことを説明した。

##### [用法・用量]

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

機構は、本剤の臨床的位置付け及び海外における臨床使用実績を踏まえると、申請用法・用量に特段の問題はないものとする。

### (8) 自己投与の必要性について

機構は、本剤は1日1回投与が必要な注射剤であることから、自己投与の必要性並びに自己投与時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、本剤は1日1回投与が必要であることから、国内外臨床試験<sup>11)</sup>についてはすべて自己投与を可として試験を実施していたことを説明した上で、国内第II相試験(5.3.5.2-1:MS-GA-402試験)については以下のような自己投与に関する規定を設けて治験を実施したことを説明した。そして申請者は、MS-GA-402試験は中止されているものの、当該試験において日本人MS患者が本剤を自己投与したときの有効性及び安全性について検討されていることを踏まえると、本剤の自己投与に臨床で大きな問題は認められないと考えることを説明した。

- ・ 繰り返し使用可能な半自動の注入補助器を配布し、注入補助器<sup>63)</sup>を使用して投与を行うよう指導した。
- ・ 注入補助器の使用説明書及び自己投与の方法に関するビデオ資料を作成し、当該資料を用いて注入補助器を用いた自己投与方法について、患者に教育を行った。
- ・ 患者は、投与開始前の3日間、「教育用注射液」を練習用パッドに注射するトレーニングを受けた。
- ・ 最初の2回の投与については、医療機関において医療従事者の管理の下で、自己投与を行った。機構は、本剤の製造販売後の自己投与に係る医療従事者への説明及び患者に対する具体的な教育方法について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MS患者に対する自己投与が必要な既存薬の状況も参考に、以下のような情報提供及び教育のためのツールを準備し、適切な自己投与のための教育が十分行われるように対応する計画であることを説明した。

- ・ 医療従事者向け資料：簡易版総合製品情報概要、使用上の注意解説書、特性紹介用冊子、製品紹介動画、コメディカル向け説明文書
  - ・ 医療機関向け自己注射手技指導用資料：自己投与指導の手引き、自己投与説明用資料、自己投与手技確認チェックシート、自己投与手技練習用パッド、デモンストレーション用注射器
  - ・ 患者向け資料：自己投与ガイドブック、自己投与ガイドDVD、自己投与記録日誌、注射部位反応低減のための教育用資料、MSに関する説明資料、注射方法が記載された下敷き、廃棄BOX
- さらに申請者は、本剤の自己投与がMS-GA-402試験実施時と同様適切に行われるように、医療機関において以下のような対応及びトレーニングを実施する計画であることを説明した。
- ・ 注入補助器の使用を必須とし、添付文書において注意喚起を行う。
  - ・ 初回投与の前に、必ず医師又は医療従事者の管理の下で、自己投与手技練習用パッドと「自己投与教育用注射液」を用いて、患者又は家族等の補助者に自己投与の訓練を行う。
  - ・ 患者又は家族等の補助者が適切に自己投与できることを医師が確認した上で、医師の管理下で、初回の自己投与を行う。また、投与後30分間は医師の管理下で患者の状態を観察する。
  - ・ 自己投与開始後も、しばらくは患者に定期的を受診するよう指導し、自己投与記録日誌を用いて投与の状況を確認する。自己投与が適切に行われていない場合には、再度自己投与の訓練を行う。

<sup>63)</sup> 本剤の承認申請に併せて、医療機器として承認申請される。

機構は、本剤の自己投与について、MS-GA-402 試験において自己投与時の安全性及び有効性に大きな問題は認められていないと考えるものの、MS-GA-402 試験における日本人 MS 患者での本剤の臨床使用経験が極めて限られることも踏まえ、本剤の自己投与については添付文書において適切に注意喚起を行った上で、自己投与に関する情報提供、教育及びトレーニング方法の適切性については製造販売後においても引き続き情報収集を行い、適切に自己投与が行われるよう十分な体制整備を行う必要があると考える。なお機構は、自己投与に関する情報提供、教育及びトレーニング方法の適切性については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

#### (9) 製造販売後の対応について

機構は、国内外臨床試験成績等を踏まえると、日本人 MS 患者における有効性及び安全性、心血管系、呼吸器系及び免疫系への影響、注射直後反応、過敏性反応、注射部位反応、感染症及び免疫系に関連する有害事象の発現状況とそのリスク因子並びに MS の病型と本剤の有効性との関連については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。また機構は、製造販売後調査においては、中枢神経系に関連する有害事象、腎障害に関連する有害事象、血管炎に関連する有害事象、妊産婦に投与したときの安全性、QT/QTc 間隔延長作用及び催不整脈作用に関連するリスク、患者背景（性別、年齢、体重、罹病期間、ベースライン時の EDSS スコア、前治療薬の種類、併用薬の種類及び使用状況）が有効性及び安全性に及ぼす影響並びにうつ症状に関連する有害事象及び自殺関連の有害事象の発現状況についても併せて情報収集する必要があると考える。

なお申請者からは、MS-GA-402 試験における日本人 MS 患者での本剤の臨床使用経験が極めて限られることを踏まえ、本剤の製造販売後調査として、本剤が投与された全症例を対象として、目標症例数 300 例、1 症例当たりの観察期間を 2 年間とする特定使用成績調査を実施予定であることが説明されている。

機構は、MS-GA-402 試験における日本人 MS 患者での本剤の臨床使用経験が極めて限られることを踏まえると、本剤が投与された全症例を対象とした製造販売後調査については再審査期間を通じて実施すべきと考える。なお機構は、これらの対応の適切性については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

### 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判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の日本人多発性硬化症患者における有効性及び安全性について必ずしも適切に検討されたとは判断できないものの、本剤の臨床的位置付け、海外における使用実績等を考慮して、海外臨床試験を主要な臨床試験と位置付けて検討を行った結果、多発性硬化症の再発予防に対する本剤の有効性は期待でき、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考える。国内第Ⅱ相試験において患者登録に難渋したものの、海外での臨床的位置付けを踏まえると、多発性硬化症の薬物治療における治療選択肢の一つとして一定の意義を有するものと考え。なお、本剤の日本人多発性硬化症患者における有効性及び安全性と、製造販売後におけるデータ補完の方策、承認の可否並びに効能・効果については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

専門協議での検討を踏まえて、日本人多発性硬化症患者における本剤の有効性が期待でき、安全性は許容可能と判断され、現時点で本剤を医療現場に提供することに意義がある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 27 年 8 月 14 日

### I. 申請品目

[販売名]	コパキソン皮下注 20 mg シリンジ
[一般名]	グラチラマー酢酸塩
[申請者名]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 12 月 25 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、以下の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

#### (1) 本剤の臨床評価と製造販売後における検討課題について

コパキソン皮下注 20 mg シリンジ（以下、「本剤」）の臨床評価について、多発性硬化症（以下、「MS」）の病態及び治療環境に国内外で著しい差異は認められないと考えられること、本剤は海外において長期間にわたる臨床使用実績を有していること、これまでに本剤の有効性及び安全性に大きな民族差がある可能性については報告されていないこと並びに本剤の臨床的位置づけを考慮して、日本人 MS 患者を対象とした追加臨床試験を実施することなく、海外臨床試験を本剤の有効性及び安全性を評価するための主要な臨床試験、目標症例数未達のまま中止された国内第 II 相試験（5.3.5.2-1: MS-GA-402 試験）を日本人 MS 患者における有効性及び安全性について探索的に検討するための臨床試験と位置付けて、本剤の有効性及び安全性を評価するとの機構の考えは、専門協議においても支持された。また、提示された国内外臨床試験成績から、本剤の MS の再発予防に対する有効性及び安全性は確認されており、日本人 MS 患者においても本剤の有効性は期待できるとの機構の考えは支持された。なお、専門委員からは、治験依頼者（テバファーマスーティカル株式会社）の治験実施体制や計画立案が十分なものではなかった点が、MS-GA-402 試験が目標症例数未達のまま中止された理由の 1 つとなったことは問題であるとの意見が示された。

そして、製造販売後における日本人 MS 患者での有効性及び安全性情報の補完方法について、専門委員からは、本剤の海外での使用実績や臨床的位置づけを加味しても、本来であれば製造販売後臨床試験を実施して日本人 MS 患者での有効性及び安全性を確認することが望ましいが、MS-GA-402 試験と同様に製造販売後臨床試験を実施する場合には症例の組入れに困難を伴うと考えられることから、一定の水準で有効性について検討できるように有効性評価基準を設定する等の対応を行った上で、製造販売後調査の中で可能な限り有効性及び安全性に関する情報を収集することでやむを得ないとの意見が示され



た。これを受けて機構は、製造販売後調査における有効性評価方法について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、製造販売後調査における有効性の検討について、本剤及び他剤のプラセボ対照試験成績に基づいて有効性評価基準及び予定症例数を設定し、本剤の有効性を確認する計画であること、また、学会等の協力の下で同時期に取得された外部データと比較することができないか検討することを説明した。

また、専門協議後の検討を踏まえて機構は、MS-GA-402 試験において、試験期間中に神経症状の悪化及び T<sub>1</sub> ガドリニウム増強病巣数の大幅な増加が認められ、投与中止に至った症例が存在したこと（表 16）について、適切に医療現場に情報提供するとともに、本剤投与期間中に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よう、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起を行うことが適切と考え、申請者に対し対応を指示し、申請者は適切に対応した。

機構は、以上について了承するが、本剤の製造販売後調査において本剤の有効性評価が適切に行われるよう計画する必要があると考える。

## (2) 本剤の効能・効果及び対象患者について

本剤の効能・効果を「多発性硬化症の再発予防」と設定し、一次進行型 MS（以下、「PPMS」）及び二次進行型 MS（以下、「SPMS」）における有効性及び安全性が確立していないことについては、添付文書の「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項に記載して注意喚起を行うという機構の考え方は、専門協議においても支持された。また、専門委員からは、本剤の適用患者について医療現場で適切に判断できるよう、再発寛解型 MS（以下、「RRMS」）患者における総合障害度評価尺度（以下、「EDSS」）に係る成績並びに PPMS 及び SPMS 患者での有効性について、医療現場に適切に情報提供される必要があるとの意見が示された。さらに、本剤の効能・効果に関連して、専門委員からは本剤と他の疾患修飾薬を併用した場合の有効性及び安全性について最新の情報を医療現場に提供すべきであるとの意見、並びに近年の MS と視神経脊髄炎（以下、「NMO」）に関する疾患概念の変遷及び NMO に関する知見の蓄積を踏まえ、本剤による治療に際しては NMO との鑑別診断を適切に行うよう医療現場に情報提供すべきとの意見が示された。

以上を踏まえ機構は、上記の情報について医療従事者向け資材に適切に記載し、医療現場に対して十分に情報提供するよう指示した。

申請者は、本剤と他の疾患修飾薬を併用した場合の有効性及び安全性に関する報告は少数存在しているもののエビデンスとしては確立しておらず、海外治療アルゴリズム<sup>64)</sup>においても推奨の有無について明記されていないことから、現段階で医療従事者向け資材に何らかの情報を記載することは適切ではないと考えることを説明し、RRMS 患者における EDSS に係る成績並びに PPMS 及び SPMS 患者での有効性について、医療現場に適切に情報提供することを説明した。

また、申請者は、本剤の NMO 患者における有効性及び安全性は確立していないことを踏まえ、NMO との鑑別診断について、医療現場に適切に情報提供することを説明した。

<sup>64)</sup> Hartung HP et al, *Expert Rev Neurother*; 11: 351-362, 2011、Rio J et al, *Curr Opin Neurol*, 24: 230-237, 2011、Frreman MS et al, *Can J Neurol Sci*, 40: 307-323, 2013、Sorensen PS, *Curr opin Neurol*, 27: 246-259, 2014

機構は、以上について了承した。

### (3) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「II.4.（ii）＜審査の概略＞（9）製造販売後の対応について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）として、表 39 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 40 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 39 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>注射直後反応</li> <li>注射部位反応</li> <li>過敏性反応</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>MS の再発予防効果</li> </ul>		

表 40 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>特定使用成績調査（全例調査）</li> <li>製造販売後臨床試験<sup>a)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>患者向け資材の作成と提供</li> <li>企業ホームページにおける副作用発現状況の公表</li> </ul>

a) 本剤の承認取得後に MS-GA-402 試験（5.3.5.2-1、継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて、各医療機関で本剤が使用可能となるまで実施。

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、MS 患者を対象として、表 41 に示す特定使用成績調査を実施すること、予定症例数については暫定的に設定したものであり、今後、同時期に実施される臨床試験成績、利用可能な外部データ等を踏まえて改めて設定する計画であることを説明した。

表 41 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	日本での日常診療における使用実態下での本剤投与の安全性及び有効性を評価・検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の販売開始日以降に本剤が投与された全症例
観察期間	2 年間
予定症例数	1000 例 <sup>a)</sup>
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者背景（発病時期、本剤投与開始前 2 年間の再発回数、既往歴、合併症等）</li> <li>投与量、自己注射への移行時期等</li> <li>前治療薬・前治療法、併用薬・併用療法</li> <li>EDSS スコア、FS スコア、再発回数、MRI</li> <li>有害事象の発現状況</li> <li>重点調査項目：注射部位反応、注射直後反応、過敏性反応</li> </ul>

a) フィンゴリモドの国内臨床試験（D1201 試験）におけるプラセボ群の成績を踏まえて年間再発率の有効性判定基準値を設定し、本剤の国内外試験成績をもとに、本剤による再発予防効果を 10%と見積もった場合、検出力 88.2%で外部データに対する本剤の優越性を確認できる症例数として設定した。なお、本調査における症例登録は、他剤における症例登録の状況も踏まえ、3 年程度で完了できる見込みとされている。

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であると判断した。

#### [承認条件]

- 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定の症例に係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。

- ・ 製造販売後調査について、承認のあった日後4年（以下、「中間報告期間」という。）までのデータを医薬品リスク管理計画に基づいて取りまとめ、その結果を中間報告期間を経過した日から起算して3月以内に規制当局に提出すること。

#### (4) 現在継続中の国内第Ⅱ相試験の最新の状況について

機構は、現在継続中の国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2-1:MS-GA-402 試験）における有害事象の発現状況について、最新の状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は●●●年●●月●●日のデータカットオフ以降●●●年●●月●●日までに収集された有害事象として、死亡は認められなかったこと、その他の重篤な有害事象は3例（落ち着きのなさ、多発性硬化症、精神病性障害各1例）に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されていることを説明した。

機構は、本剤を長期投与した際の安全性について、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. 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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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、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。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCPに従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

##### 実施医療機関

- ・ 治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載不備

#### IV. 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
42	1	表 19 01-9001/9001E 試験における投与期間中の再発回数 <sup>*)</sup> (ITT、LOCF)	表 19 01-9001/9001E 試験における投与期間中の再発回数 <sup>*)</sup> (ITT)
58	脚注 48	「障害、中毒および処置合併症」	「傷害、中毒および処置合併症」
59	19	Masid ML et al, <i>J Neuosci Nurs</i> , 47: E22-30, 2015	Masid ML et al, <i>J Neuosci Nurs</i> , 47: E22-30, 2014
62	脚注 54	MedDRA SMQ 「自殺/自傷 (狭域)」に含まれる事象。	MedDRA SMQ 「うつ病 (自殺/自傷を除く) (広域)」に含まれる事象。

#### V. 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、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する。本剤は希少疾病用医薬品に指定されており<sup>1)</sup>、効能・効果を「多発性硬化症の再発予防」とした場合においても希少疾病用医薬品の指定要件を満足することから、以下の効能・効果に対し再審査期間は 10 年、原体及び製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品又は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

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

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定の症例に係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。
3. 2. の製造販売後調査について、承認のあった日後 4 年（以下、「中間報告期間」という。）までのデータを 1. の医薬品リスク管理計画に基づいて取りまとめ、その結果を中間報告期間を経過した日から起算して 3 月以内に規制当局に提出すること。