コパキソン皮下注 20 mg シリンジ

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

武田薬品工業株式会社

目 次

1.5.1 起原又は発見の経緯 2
1.5.2 多発性硬化症（MS） 2
1.5.2.1 臨床特性 2
1.5.2.2 治療 3
1.5.3 開発の経緯 3
1.5.4 品質の概要 6
1.5.5 非臨床試験の概要 6
1.5.5.1 薬理試験 6
1.5.5.2 薬物動態試験 6
1.5.5.3 毒性試験 6
1.5.6 臨床試験の概要 7
1.5.6.1 国内臨床試験 8
1.5.6.1.1 国内での開発経緯 8
1.5.6.1.2 国内での臨床試験成績 10
1.5.6.2 海外臨床試験 11
1.5.6.2.1 海外での臨床試験成績 11
1.5.7 本剤の効能又は効果、用法及び用量 12
1.5.8 本剤の特徴及び有用性 12
1.5.9 参考文献 13

表

表 1.5-1 国内で承認されている MS 病態修飾薬 3
表 1.5-2 臨床試験データパッケージ 8
表 1.5-3 本剤の効能又は効果、用法及び用量 12

図

図 1.5-1 品質、非臨床試験及び臨床試験の概要及び開発経緯 4

1.5.1 起原又は発見の経緯

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

GAの化学構造はミエリン塩基性タンパク質に類似した4種類アミノ酸（L-グルタミン酸、L-アラニン、L-チロシン及びL-リシン）から構成される。GAの再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者における薬効発現メカニズムはいまだ完全には解明されていないが、GAは免疫応答プロセスを調節することによって多発性硬化症（MS）の再発を抑制すると考えられている。すなわち、T細胞の分化、サイトカイン産生、B細胞の機能の修飾、更に由来神経栄養因子（BDNF）の産生などに影響を与えている可能性が示唆されている[1]。

その後、1986年にイスラエルのTeva Pharmaceutical Industries社（Teva社）がGAの全世界における商業的開発権をワイズマン研究所から取得し、海外での開発を進め、1996年に米国及びイスラエルで承認を取得した。更に、カナダ（1997年）、オーストラリア（1999年）、イギリス（2000年）、大部分の欧州諸国（2001年）で承認を取得した。現在、世界50ヵ国以上で承認されており、MS治療における第一選択薬のひとつに位置付けられている。

一方、国内ではTeva社の日本法人であるテバファーマスーティカル社（テバ社）が[redacted]年より開発を開始した。なお、本剤は2009年3月に希少疾病用医薬品に指定され、2010年5月には厚生労働省より“医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬”として開発要請を受けた。

1.5.2 多発性硬化症（MS）

1.5.2.1 臨床特性

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いる[2]。現在、世界中で200～250万人がMSに罹患していると推定されており、その有病率は人種や地域により異なる[3,4]。有病率は白人で最も高く、ヨーロッパで80人／10万人、米国・カナダで>100人／10万人と報告されている。国内での調査では、MSの有病率は7.7人／10万人で、高緯度地方ほど有病率が高くなる傾向にある[5]。国内では厚生労働省特定疾患治療研究事業の対象疾患（難病）として医療費助成制度が適用され、2013年度には18,082名のMS患者が助成を受けている[6]。欧米と比較して有病率はかなり低いとはいえ、国内での患者数は増加傾向が認められる。国内でのMS患者数の増加には、磁気共鳴画像法（MRI）の普及による診断精度の向上に加えて、生活環境の欧米化が関与している可能性も考えられている[4,7]。

MSは、再発性又は進行性の中枢神経系の脱髄性疾患である。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[8]。このうち、急性期には炎症性組織障害が、進行期には軸索やニューロンの脱落が顕著になると考えられている。

病状の経時的変化から、MSは再発寛解型MS（RRMS）、一次進行型MS（PPMS）、二次進行型MS（SPMS）に分類される[9]。このうちRRMSの頻度が最も高く、診断時に約85%の患者が神経機能障害の急性増悪（再発）とその後の回復（寛解）を繰り返すRRMSと診断される。なお、RRMS患者では疾患の進行に伴って、持続的な機能障害の進行が見られると同時に再発が認められる場合もあり、SPMSと特に区別する必要がある際にはRelapsing-Secondary Progressive MS（RSPMS）と定義される。

MS の診断は、神経症状の寛解と再発（時間的多発）及び複数の病巣に由来する神経症状（空間的多発）を証明することであり、McDonald の診断基準が世界的に使用されている。現在、国内で使用されている多発性硬化症治療ガイドライン（2010 年）[10]でも McDonald（2005 年改訂版）が採用されている。McDonald（2005 年改訂版）では神経症状に加えて、MRI 所見に基づいた空間的、時間的多発も定義されている。

1.5.2.2 治療

現時点でも MS の根治療法は存在しない。現行の治療法には、急性増悪期の抗炎症治療、神経症状の軽減を目的とした対症療法、病態の進行を遅らせる病態修飾療法がある[11]。

海外では GA 及びインターフェロン（IFN）β が第一選択の病態修飾薬として広く用いられている[12]。一方、国内で RRMS に使用可能な病態修飾薬は IFNβ-1b（ベタフェロン®）、IFNβ-1a（アボネックス®）、フィンゴリモド（ジレニア®/イムセラ®）、ナタリズマブ（タイサブリ®）の 4 種類に限られている。（表 1.5-1 ）。

表 1.5-1　　国内で承認されている MS 病態修飾薬

一般名	インターフェロン ベータ-1a（遺伝子組換え）［IFNβ-1a］	インターフェロン ベータ-1b（遺伝子組換え）［IFNβ-1b］	フィンゴリモド塩酸塩	ナタリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	アボネックス筋注用 シリンジ 30μg	ベタフェロン皮下注用 960 万国際単位	イムセラカプセル 0.5mg/ ジレニアカプセル 0.5mg	タイサブリ 点滴静注 300mg
投与経路	筋肉内投与	皮下投与	経口投与（カプセル剤）	静脈投与
承認年	2006 年承認	2000 年承認	2011 年承認	2014 年承認

このうち、IFN β は抗炎症サイトカインの産生促進など多様な薬理作用を示すと考えられている。結果として MS 患者でのミエリンに対する自己免疫反応を抑制する[13]。IFN β に関しては、ノンレスポンダーが約 30%存在すると考えられており[14]、更に IFNβ-1a の投与では 4.2%、IFNβ-1b では 30.8%の被験者で中和抗体の産生が報告されている[15]。また、うつ症状や肝機能障害などのリスクも報告されている[14,15]。

フィンゴリモドは、スフィンゴシン-1-リン酸（S1P）受容体のサブタイプ受容体である $S1P_1$ 受容体に対する作動薬（機能的拮抗薬）として作用し、T 細胞及び B 細胞のリンパ組織からの移出、更に、その結果として中枢神経系の炎症部位への移動を抑制する[16]。フィンゴリモドは利便性の高い経口剤ではあるが、投与初期に心拍数の低下が生じることがあり、初回投与時には心機能モニターを必要とする。また、フィンゴリモドに関しては、この他に進行性多巣性白質脳症などを含む感染症、黄斑浮腫、肝機能異常などのリスクも報告されている[17]。これらの理由から、日本神経免疫学会、日本神経治療学会、日本神経学会の 3 学会が合同で作成した多発性硬化症（MS）治療ガイドラインの追加情報（2012 年）では、フィンゴリモドは IFNβ で効果が認められなかった患者、副作用などで IFN β の継続が困難であった患者、又は疾患活動性の高い患者を適用とした第二選択薬とすることが望ましいとされている。

1.5.3 開発の経緯

本申請における品質、非臨床試験及び臨床試験の概要を以下に記し、開発の経緯を図 1.5-1 に示す。

図 1.5-1　品質、非臨床試験及び臨床試験の概要及び開発経緯

	試験項目	1970-1979	1980-1989	1990-1999	2000 - 2001	2002 - 2003	2004 - 2005	2006- 2007	2008 - 2009	2010 - 2011	2012 - 2013
臨床	日本MS-GA-402 第II相試験										
	海外JCR 012079 第I相試験										
	海外1300/1600a第II相試験										
	海外BR-1 第II相試験										
	海外9001/9001E 第III相試験										
	海外9003 第III相試験										
	海外9010 第III相試験										
	海外9006 パイロット試験										
	海外GA/9016第III相試験										

図 1.5-1　品質、非臨床試験及び臨床試験の概要及び開発経緯（続き）

1.5.4 品質の概要

本剤は 1 mL 中に GA 20 mg を含有する注射液で、プレフィル用シリンジに充填されたキット製剤（PFS 製剤）である。これまで 15 年間以上の製造で蓄積された膨大な量の安定性データが得られている。PFS 製剤の代表的な生産スケール 13 ロット（日本の申請規格 3 ロット、欧米の規格 10 ロット）について得られた安定性試験の結果、PFS 製剤は長期保存試験（2～8°C）で 24 ヵ月及び加速試験（25°C/60%RH）で 6 ヵ月まで安定であることが示された。また、いずれの試験項目においても経時的な変化は見られなかった。したがって、PFS 製剤の有効期間は、冷蔵条件（2～8°C）下で 24 ヵ月まで品質を保証可能と考えられた。光安定性試験では 123 万 lx・hr（6 ヵ月保存品）及び 126 万 lx・hr（12 ヵ月保存品）で類縁物質の増加が認められた（0.1%を超える [redacted]% 及び [redacted]%）構造未知のピークが確認された）。以上の結果から、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603004 号）に基づき、本剤の貯法及び有効期間を「2～8°C に保存、遮光、2 年間」と設定した。

1.5.5 非臨床試験の概要

1.5.5.1 薬理試験

MS の発症機序の解明ならびにその有効な治療法の探索は、ヒトの MS の病態に類似した動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）の研究と密接に関連している。これまでイスラエルのワイズマン研究所は、マウス、モルモット、ウサギ及びサルでの EAE モデルの急性期症状及び組織学的変化の予防及び抑制に GA が有効であることを報告している。

GA が MS 患者で薬効を発現する機序はいまだ完全には解明されていない。しかし、GA は国内で既に承認されている他の MS 治療薬とは異なる機序で免疫系を調節し、MS の再発に対する予防効果を発揮すると考えられている。すなわち、GA の免疫調節作用としては抗原提示細胞への高親和性結合、GA 反応性 T 細胞の誘導、GA 反応性 T 細胞の損傷部位への遊走、樹状細胞や B 細胞、更にナチュラルキラー細胞の機能の修飾などが想定されている [1,12,18]。

1.5.5.2 薬物動態試験

GA の薬物動態評価は放射性ヨウ素標識体（[^{125}I]-GA）を動物に投与して行われた。その結果、in vivo では GA は投与後すぐに生体内で分解されることが示唆された。また、皮下投与された GA は微量ながら全身循環に移行することが示されたが、消失が急速であることから、精度の高い薬物動態パラメータは得られなかった。これまでの知見から GA の薬理作用は、局所で GA に感作された T 細胞が循環血中、更に血液脳関門を通過して中枢神経系に移動することで発現すると考えられている。すなわち、GA の薬効はその血中濃度に依存しないと考えられることから、本剤のバイオアベイラビリティは低値を示したが、薬理効果とは関連しないと考えられた。

1.5.5.3 毒性試験

GA の皮下投与による毒性プロファイルは、単回投与毒性試験、最長 1 年間の反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、ラット及びウサギの生殖発生毒性試験、並びにマウス及びラットのがん原性試験により評価した。実施にあたり、本剤の免疫原性及び免疫毒性の可能性には特に注意を払った。なお、連日皮下投与時の投与量は、溶解度、浸透圧及び局所刺激性により制限を受けた。

GA の毒性はラット及びサルにおける短期及び長期毒性試験により評価した。注射部位反応（ISR）はすべての投与量で認められた。低用量ではこの ISR は低頻度かつ軽度であったが、最大耐量（30 mg/kg/日）投与ではより顕著であり、用量制限毒性と判断された。

GA は、Ames 試験及び L5178Y 細胞を用いた in vitro マウスリンフォーマアッセイで変異原性を示さなかった。GA は、ヒトリンパ球における染色体異常試験で染色体異常は誘発せず、in vivo マウス骨髄小核試験でも染色体異常誘発作用は認められなかった。

GA 皮下投与による腫瘍の発生率と形態学的特徴に及ぼす影響については、マウス及びラットを用いた生涯投与試験 2 種類で評価した。ラットでは 2 年間がん原性試験において最高 30 mg/kg/日まで皮下投与したが、腫瘍発生率の増加は認められなかった。

親動物に最大耐量を超える投与量の GA を投与しても催奇形性を示さず、雌雄親動物の生殖能力、並びに子孫に対しても影響を与えなかった。更に、投与母動物の F1 児における周産期及び出生後発育に対し明らかな影響は認められなかった。ラットにおける生殖機能及び催奇形性に関する GA の無毒性量（NOAEL）は 36 mg/kg を超えると判断された。

GA の反復皮下投与による GA 反応性抗体の生成について、ラット 26 週間試験及びサル 52 週間試験においてラジオイムノアッセイ法により検討した。投与動物の大部分で IgG 抗体（IgE 抗体ではない）の生成がみられ、その抗体価は投与開始約 3 ヵ月後に最高値を示したが、6 ヵ月後には低下した。両動物種において、抗体価と GA 投与量との間には一貫した関連性は認められなかった。

GA の腎臓における免疫複合体沈着誘発能について、マウス、ラット及びサルで検討した。マウス 13 週間反復投与試験では、糸球体における GA、補体第 3 成分（C3）及び IgG の存在は免疫染色では明らかではなかった。ラット 26 週間反復投与試験及びサル 52 週間反復投与試験では、30 mg/kg/日の GA 高用量群の数例で免疫複合体の沈着を示唆するような免疫染色の擬陽性結果が得られた。

1.5.6　臨床試験の概要

本申請における臨床試験データパッケージを表 1.5-2 に示す。本剤の開発の歴史は古いため、治験総括報告書が保存されている 9 試験のみを評価及び参考資料とした。

本剤の臨床試験データパッケージでは、RRMS を対象として本邦で実施した非盲検単一群第 II 相臨床試験（MS-GA-402 試験）を評価資料とした。しかし、RRMS は国内では希少疾患であり、同試験での登録被験者数は結果的に 17 例にとどまったことから、本剤の有効性評価にあたっては、MS-GA-402 試験の他に、それと同様に MRI パラメータを主要評価項目とした 9003 試験（海外第 III 相試験、二重盲検期）、更に再発率を主要評価項目とした 01-9001/9001E 試験（海外第 III 相試験）を参考資料として用いた。また、安全性評価にあたっては、MS-GA-402 試験の他に、9003 試験（海外第 III 相試験、二重盲検期）を参考資料として用いた。更に、対象患者や投与用量が国内臨床試験と同様の試験を併合し、評価対象例数を増やすことによって、包括的な安全性評価が可能となると考え、RRMS 患者を対象に実施したプラセボ対照二重盲検試験である 9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験（海外第 II 相試験）の 3 試験の併合解析による安全性評価データも参考として評価に用いた。なお、欧米では RRMS の他、単発性脱髄性症候群（CIS）に関しても適応症として追加承認されている（表 2.5-5）。CIS は本申請での対象疾患ではないが、MS の前段階の病型と考えられることから[10]、GA/9010 試験を参考資料に含めた。

以下に評価及び参考資料とした 9 試験の概略を記載する。

表 1.5-2　臨床試験データパッケージ

試験区分 (試験番号)	試験の目的	対　象	試験 デザイン	被験薬、対照薬 用法・用量	例数[1]	投与期間	添付資料 番号 (資料区分)
国内第 II 相試験 (MS-GA-402)	有効性、安全性	RRMS[2]患者	非盲検	GA 20 mg/日	17 例	52 週間	5.3.5.2-1 (評価資料)
海外第 I 相試験 (ICR 012079)	安全性	健康男性 被験者	二重盲検	被験薬：GA 20, 40, 60 mg（漸増） 対照薬： プラセボ	30 例	単回×4	5.3.3.1-1 (参考資料)
海外第 II 相試験 (BR-1)	有効性、安全性	RRMS[2]患者	二重盲検	被験薬：GA 20 mg/日 対照薬：プラセボ	50 例	2 年間	5.3.5.1-1 (参考資料)
海外第 II 相試験 (9006)	有効性、安全性	RRMS[2]患者	二重盲検	被験薬：GA 40 mg/日 対照薬：GA 20 mg/日	90 例	9 ヵ月間	5.3.5.1-2 (参考資料)
海外第 III 相試験 (1300a/1600a)	ECG 評価 (補足的試験)	MS[3]患者	非盲検	GA 20 mg/日	108 例	～21 日間	5.3.3.2-1 (参考資料)
海外第 III 相試験 (9003)	有効性、安全性	RRMS[2]患者	二重盲検	被験薬：GA 20 mg/日 対照薬：プラセボ	239 例	9 ヵ月間	5.3.5.1-3 (参考資料)
			非盲検	GA 20 mg/日		9 ヵ月間	5.3.5.2-2 (参考資料)
海外第 III 相試験 (01-9001/9001E)	有効性、安全性	RRMS[2]患者	二重盲検	被験薬：GA 20 mg/日 対照薬：プラセボ	251 例	～35 ヵ月間	5.3.5.1-4 (参考資料)
海外第 III 相試験 (GA/9016)	有効性、安全性	RRMS[2]患者	二重盲検	被験薬：GA 40 mg/日 対照薬：GA 20 mg/日	1155 例	12 ヵ月間（二重盲検期間） 12 ヵ月間（非盲検期間[4]）	5.3.5.1-5 (参考資料)
海外第 III 相試験 (GA/9010)	有効性、安全性	CIS[5]患者	二重盲検	被験薬：GA 20 mg/日 対照薬：プラセボ	481 例	～3 年間	5.3.5.4-1 (参考資料)
			非盲検	GA 20 mg/日		2～5 年間	5.3.5.4-2 (参考資料)

[1] ICR 012079 試験では、治験完了例数。その他は、治験薬投与例数

[2] RRMS:再発寛解型多発性硬化症

[3] MS:多発性硬化症

[4] 中間解析後、非盲検期は途中終了した。

[5] CIS:単発性脱髄性症候群

1.5.6.1　国内臨床試験

1.5.6.1.1　国内での開発経緯

本剤の国内での開発はテバ社により[redacted]年に開始され、2009 年 3 月に希少疾病用医薬品に指定された。[redacted]年[redacted]月には独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と国内での臨床開発に関する対面助言（後期第 II 相試験開始前相談）を実施し、[redacted]年[redacted]月に RRMS 患者治療に係る国内での臨床試験（第 II 相試験、MS-GA-402 試験）を開始した。更に、本剤は 2010 年 5 月に厚生労働省より“医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬”として開発要請を受けた。

国内第 II 相臨床試験である MS-GA-402 試験では、MS 治療専門家の助言に従い、海外第 III 相臨床試験である 9003 試験（プラセボ対照二重盲検試験、主要評価項目：MRI パラメータ）に基づいた試験デザインを採用した。ただし、国内では集積可能な症例数が限られていることから非盲検単一群試験とし、投与前後での MRI パラメータを比較検討することとした。また、投与期間はより長期安全性を検討する目的で 52 週間とし、目標症例数は 50 例（予定組入れ患者数： 60

例）とした。MS は難治性疾患であることから、52 週間の本剤投与期間終了以降も、患者が投与継続を希望し、かつ医師が適切であると判断した場合には、本剤の販売又は承認申請の中止を決定するまで投与を継続した。

本臨床試験の組入れ患者数は、試験開始後 1 年以上経過したにもかかわらず[redacted]年[redacted]月時点で 13 例であった。MS 患者の組入れが困難であった理由として以下の要因が考えられた。

1. 1 日 1 回の自己注射に加えて、入院を含む 5 日間の自己注射トレーニングを課したことで患者の負担が増したこと。
2. 選択基準である[redacted]の項目に適合する患者が想定より少なかったこと。
3. 国内においては本臨床試験と並行して、他社の臨床試験（経口剤）が実施されており、患者のリクルート自体困難であったこと。

当時、国内において承認・販売されている RRMS に対する病態修飾薬は極めて少なく、MS 治療専門医及び患者団体は国内での新たな MS 治療の選択肢を強く希望していた。そのため、テバ社は世界の MS 標準治療薬のひとつである本剤の開発期間をこれ以上遅延させるべきではないと考え、国内での本剤開発について関係当局との相談を繰り返した。その結果、本剤の新薬承認申請は[redacted]年[redacted]月末までに臨床試験に組入れられた MS 患者のデータ（患者総例数：17 例）及び海外臨床試験データを用いて行うこととし、[redacted]年[redacted]月に PMDA との対面助言（申請前相談）を受けた。

一方、2013 年に Teva 社と武田薬品工業株式会社（当社）において、本剤の国内での製品化に関するライセンス契約が締結された。これにより、当社は 2014 年 10 月に本剤に関する希少疾病用医薬品の指定を受け、上記対面助言の結果を踏まえ、本剤の国内における製造販売承認申請に至った。

なお、上述のとおり希少疾病用医薬品指定申請はテバ社により[redacted]年[redacted]月に行われた。希少疾病用医薬品指定申請資料（以下、指定申請資料）は、テバ社と Teva 社との間で議論され、Teva 社で作成された英語版の指定申請資料を和訳することで、テバ社により指定申請資料が作成された。希少疾病用医薬品指定申請書の“予定される効能又は効果”に関しては、正式な「効能又は効果」は製造販売承認申請後の審査を受け決定されることから当該時点で最終決定されるものではないと考え、最適な効能・効果を示す表現かどうかについて十分な検討はなされず、以下に示す当時の米国の効能及び効果を用いることとしてその日本語訳を記載したものである。

＜当時の米国の効能及び効果＞

INDICATION AND USAGE. COPAXONE® Injection is indicated for reduction of the frequency of relapses in patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.

その後、米国の添付文書の効能・効果は改訂されており、指定申請資料提出当時の「再発寛解型多発性硬化症における再発頻度の軽減」は、現在は「再発性多発性硬化症」に変更されている。

＜現在の米国の効能及び効果＞

INDICATION AND USAGE. COPAXONE is indicated for the treatment of patients with relapsing-forms of multiple sclerosis.

本剤は再発を伴う MS には効果が期待できると考えること、海外における効能・効果の変更があったこと及び本邦における他剤の効能・効果を踏まえ、本申請にあたっては効能・効果を「多発性硬化症の再発予防」と設定することが適切であると考えた。

臨床試験成績は次のとおりである。

1.5.6.1.2　国内での臨床試験成績

第 II 相臨床試験

[MS-GA-402 試験]

MS-GA-402 試験（17 例）は非盲検単一群試験であり、投与前に 8 週間のスクリーニング期間を設けた後に GA 20 mg/日を 52 週間皮下投与した。主要評価項目は MRI 検査による T_1Gd 増強病巣数の総数の変化とし、投与前（-8、-4 及び 0 週）と投与後（投与 28、32 及び 36 週後）に MRI 測定を行い、投与前後での病巣数を比較した。

主要評価解析では欠側値の補完を実施しなかったため、投与後としては 28 週よりも前に治験を中止した 3 例を除いた 14 例を用いた。投与前から投与後の T_1Gd 増強病巣の総数の変化率の点推定値は 65.66%（95%信頼区間：33.19%～82.35%）であり、95%信頼区間の下限値はあらかじめ規定した 25%を上回っていたことから、帰無仮説は棄却された。よって、投与後の T_1Gd 増強病巣の総数は、投与前と比較し有意に減少した。

有害事象は治験薬を投与された全 17 例（100%）に 951 件発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全 17 例（100%）に 888 件発現した。52 週までに重篤な有害事象は、3 例（17.6%）に 4 件見られ、その内訳は多発性硬化症 2 例、多発性硬化症再発 1 例、洞性徐脈 1 例であった。

1.5.6.2　海外臨床試験

1.5.6.2.1　海外での臨床試験成績

第 I 相臨床試験

［ICR 012079 試験］

健康男性被験者（30 例）を対象とした用量漸増試験であり、心電図検査及び血液中 GA 濃度測定が実施された。ただし、本試験は 01-9001/9001E 試験（第Ⅲ相試験）終了後の[redacted]年に実施されており、通常、臨床試験初期に実施する安全性、忍容性確認試験とは異なる。

第 II 相臨床試験

［BR-1 試験］

RRMS 患者（50 例）を対象とした GA 20 mg/日の有効性及び安全性を検討した最初のプラセボ対照二重盲検試験であり、主要評価項目として 2 年間の MS の再発回数及び再発が認められなかった被験者の割合を評価した。

［9006 試験］

RRMS 患者（90 例）を対象として GA 40 mg/日の有効性、安全性を 20 mg/日と比較した試験であり、主要評価項目として T_1Gd 増強病巣数を MRI を用いて評価した。

第 III 相臨床試験

［1300a/1600a 試験］

MS 患者（108 例）を対象として、GA 投与後に起こる胸部不快感や胸痛が不整脈や虚血に起因するかどうかを検討した。

［9003 試験］

RRMS 患者（239 例）を対象とした二重盲検プラセボ対照試験であり、GA 20 mg/日又はプラセボを 9 ヵ月間皮下投与し、主要評価項目として T_1Gd 増強病巣数の総数を MRI を用いて評価した。

二重盲検期における T1Gd 増強病巣の総数（調整済み平均値）は、GA 20 mg/日群で 25.96 個、プラセボ群で 36.80 個であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して 29%（プラセボ群との差：-10.84 個、95%信頼区間 -17.97～-3.71 個）有意に少なかった。

［01-9001/9001E 試験］

RRMS 患者（251 例）を対象とした二重盲検プラセボ対照試験であり、GA 20 mg/日又はプラセボを最大 35 ヵ月間皮下投与し、主要評価項目として再発回数を用いて評価した。

［GA/9016 試験］

RRMS 患者（1155 例）を対象として、GA 40 mg/日の有効性、安全性を 20 mg/日と比較した試験であり、主要評価項目として 12 ヵ月間（二重盲検期）の MS 再発率を用いて評価した。非盲検期では二重盲検期を完了したすべての被験者が非盲検下で GA 40mg/日を投与される計画であったが、中間解析の結果、非盲検期は途中終了した。

［GA/9010 試験］

RRMS の前段階である CIS 患者（481 例）を対象としたプラセボ対照二重盲検試験であり、主要評価項目として再発までの期間、すなわち CIS から診断確実（臨床的）な多発性硬化症（CDMS）への移行期間を評価した。

1.5.7 本剤の効能又は効果、用法及び用量

上述した試験結果から、本剤の効能又は効果、用法及び用量を以下のように設定した（表 1.5-3）。

表 1.5-3 本剤の効能又は効果、用法及び用量

販売名	コパキソン皮下注 20 mg シリンジ
効能又は効果	多発性硬化症の再発予防
用法及び用量	通常、成人にはグラチラマー酢酸塩として 20mg を 1 日 1 回皮下に投与する。

1.5.8 本剤の特徴及び有用性

RRMS に対する再発頻度の低下を効能・効果とした病態修飾薬は、欧米では既に多くの薬剤が承認されている。これに対して、国内では、臨床使用に供されているのは IFNβ-1b（ベタフェロン®）、IFNβ-1a（アボネックス®）、フィンゴリモド（ジレニア®/イムセラ®）、ナタリズマブ（タイサブリ®）の 4 種類のみである。このうち、2 種類の IFNβ 製剤（以下 IFNβ）については、有効性、安全性ともに十分なエビデンスの蓄積があり、国内でも第一選択薬と位置づけられている。しかし、IFNβ に関しては、ノンレスポンダー（約 30%）の存在や中和抗体の産生（IFNβ-1b：30.8%、IFNβ-1a：4.2%）による効果の減弱や消失の可能性が指摘されている[14,15]。一方、フィンゴリモドは経口剤のため利便性は高いが、投与初期に心拍数の低下が生じることがあり、初回投与時には心機能モニターを必要とする。この他、感染症、黄斑浮腫、肝機能異常などのリスクも報告されている[17]。これらの理由から、国内の多発性硬化症（MS）治療ガイドラインの追加情報（2012 年）では、フィンゴリモドは IFNβ で効果が認められなかった患者、副作用などで IFNβ の継続が困難であった患者、又は疾患活動性の高い患者を適用とした第二選択薬とすることが望ましいとされている[17]。

本剤は 1996 年以降、世界各国で販売され、RRMS に対する第一選択薬として広く使われている病態修飾薬である。本剤と IFNβ を比較した大規模臨床試験では、再発抑制効果や効果発現に要する期間など有効性に関して、両者はほぼ同等と報告されている[19,20,21]。

これまでに得られた非臨床試験成績及び臨床試験成績を踏まえ、本剤のベネフィットを以下に示した。

1）RRMS 患者での疾患活動性の抑制効果

2）RRMS 患者での MS 再発抑制効果

3）既存の病態修飾薬と比較して安全性上の懸念が少ない

4）RRMS 患者での長期有効性・忍容性が確認されている

5）プレフィルドシリンジ及び注入補助器を使用することで患者の負担を軽減できる

本剤の「ベネフィットとリスクに関する結論」は 2.5.6 に示した。

1.5.9 参考文献

1 Aharoni R. The mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and beyond. Autoimmun Rev. 2013 Mar;12(5):543-53.

2 松井真. 臨床疫学. "多発性硬化症と視神経脊髄炎", 辻省次ら編, 中山書店 (2012) p. 9-17.

3 Compston A, Confavreux C. The distribution of multiple sclerosis. In: Compston A, editor. McAlpine's multiple sclerosis, 4th edition. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2006 p. 71-111.

4 越智博文. 世界と日本における MS, NMO の疫学. "多発性硬化症 (MS) と視神経脊髄炎 (NMO) の 基礎と臨床", 藤原一男編, 医薬ジャーナル社 (2012) p. 136-46.

5 Houzen H, Niino M, Hata D, Nakano F, Kikuchi S, Fukazawa T, et al. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in northern Japan. Mult Scler 2008 Aug;14(7):887-92.

6 難病情報センター [インターネット]. http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356 [情報取得日: 2014 年 12 月 4 日]

7 吉良潤一. 日本における多発性硬化症の臨床像・疾患概念の変遷. "多発性硬化症と視神経脊髄炎", 辻省次ら編, 中山書店 (2012) p. 2-8.

8 真崎勝久, 吉良潤一. 神経病理. "多発性硬化症と視神経脊髄炎", 辻省次ら編, 中山書店 (2012) p. 29-36.

9 高橋利幸, 藤原一男, 糸山泰人. 多発性硬化症の診断基準・病型分類・重症度. 内科. 2005;95(6):1524-8.

10 病名・診断基準の解説. "多発性硬化症治療ガイドライン 2010", 日本神経学会, 日本神経免疫学会, 日本神経治療学会監修, 医学書院 (2010) p.xvii-xx.

11 Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. Neurology. 2002 Jan;58(2):169-78.

12 Boster A, Bartoszek MP, O'Connell C, Pitt D, Racke M. Efficacy, safety, and cost-effectiveness of glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord. 2011 Sep;4(5):319-32.

13 Dhib-Jalbut S. Mechanisms of action of interferons and glatiramer acetate in multiple sclerosis. Neurology. 2002; 58(Suppl 4):S3--S9.

14 荒木学. インターフェロン (IFN) 療法. "多発性硬化症 (MS) 診療のすべて", 山村隆編, 診断と治療社 (2012) p. 56-63.

15 越智博文. インターフェロンベータ. "多発性硬化症と視神経脊髄炎", 辻省次ら編, 中山書店 (2012) p. 194-204.

16 Chiba K, Kataoka H, Seki N, Maeda Y, Sugahara K. Fingolimod (FTY720), the sphingosine 1-phosphate receptor modulator, as a new therapeutic drug in multiple sclerosis. Inflamm Regen. 2011;31(2):167-74.

17 日本神経免疫学会. フィンゴリモド [インターネット].
http://www.neuroimmunology.jp/_files/ms-fingorimodo.pdf [情報更新日: 2014 年 11 月 12 日]

18 Johnson KP. Glatiramer acetate for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Expert Rev Neurother. 2012 Apr;12(4):371-84.

19 O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 μg or 500 μg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. Lancet Neurol. 2009 Oct;8(10):889-97.

20 Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, Lincoln J, Cheriyan J, Szczepanowski K, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNβ-Ib or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. Neurology. 2009 Jun;72(23):1976-83.

21 Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. Lancet Neurol. 2008 Oct;7(10):903-14.

目次

1.6.1 外国における使用状況等に関する資料 2
1.6.1.1 外国における承認及び使用状況 2
1.6.1.2 既承認国（米国）の添付文書（原文） 5
1.6.1.3 既承認国（米国）の添付文書（和文） 34
1.6.1.4 既承認国（EU）の添付文書（原文） 61
1.6.1.5 既承認国（EU）の添付文書（和文） 70
1.6.1.6 企業中核データシート（CCDS） 79

1.6.1 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1.1 外国における承認及び使用状況

Copaxone（本剤）は 1996 年に米国及びイスラエルで承認されて以降、カナダ（1997 年）、オーストラリア（1999 年）、イギリス（2000 年）、大部分の欧州（EU）諸国（2001 年）で承認され、現在、世界 50 カ国以上で承認されている。

本剤の適応症は承認当初、「再発寛解型多発性硬化症患者における再発頻度の減少」であったが、米国及び EU 諸国では 2009 年に「明確な初回エピソードを経験した、及び臨床的に確実な多発性硬化症発症のリスクありと診断された患者治療」が適応症として追加された。

剤型に関しては、用時溶解を必要とする凍結乾燥製剤として承認後、数年間に限り販売されたが、その後、投与方法を簡略化するための単回使用プレフィルドシリンジ製剤が販売されている（表 1.6-1）。

表 1.6-1: 外国における承認状況 **(2014 年 10 月現在)**

（括弧内は凍結乾燥製剤の情報）

国名	プレフィルドシリンジ承認年月日	登録番号	上市年月
米国	2002 年 2 月 12 日 （1996 年 12 月）	[redacted]	2002 年 4 月 （1997 年 4 月）
カナダ	2002 年 3 月 20 日 （1997 年 9 月）	[redacted]	2002 年 5 月 （1997 年 9 月）
イギリス	2003 年 4 月 7 日 （2000 年 8 月）	[redacted]	2004 年 6 月 （2000 年 11 月）
イスラエル	2003 年 4 月 13 日 （1996 年 11 月）	[redacted]	2003 年 9 月 （1996 年 12 月）
オーストラリア	2003 年 12 月 15 日 （1999 年 2 月）	[redacted]	2004 年 7 月 （1999 年 11 月）
スイス	2004 年 1 月 22 日 （1999 年 7 月）	[redacted]	2004 年 9 月 （1999 年 9 月）
リヒテンシュタイン	2004 年 1 月 22 日	[redacted]	2004 年 9 月
アイスランド	2004 年 1 月 23 日 （2001 年 8 月 22 日）	[redacted]	2004 年 8 月 （2002 年 1 月）
アイルランド	2004 年 2 月 06 日 （2001 年 9 月 7 日）	[redacted]	2004 年 7 月 （2001 年 11 月）
ノルウェー	2004 年 2 月 24 日 （2001 年 10 月 10 日）	[redacted]	2004 年 6 月 （2002 年 1 月）
デンマーク	2004 年 3 月 3 日 （2001 年 9 月 6 日）	[redacted]	2004 年 6 月 （2002 年 1 月）
ドイツ	2004 年 3 月 8 日 （2001 年 9 月 17 日）	[redacted]	2004 年 5 月 （2001 年 11 月）
フィンランド	2004 年 3 月 8 日 （2001 年 9 月 10 日）	[redacted]	2004 年 6 月 （2002 年 1 月）
スウェーデン	2004 年 3 月 12 日 （2001 年 9 月 21 日）	[redacted]	2004 年 6 月 （2001 年 11 月）
ベルギー	2004 年 3 月 22 日 （2001 年 10 月 22 日）	[redacted]	2004 年 11 月 （2002 年 3 月）

国名	プレフィルドシリンジ承認年月日	承認番号	上市年月
アルゼンチン	2004 年 3 月 25 日 (1997 年 6 月)	[redacted]	2004 年 9 月 (1997 年 8 月)
スペイン	2004 年 3 月 25 日 (2001 年 9 月 11 日)	[redacted]	2004 年 10 月 (2002 年 3 月)
フランス	2004 年 3 月 26 日 (2002 年 1 月 25 日)	[redacted]	2004 年 9 月 (2002 年 7 月)
オランダ	2004 年 3 月 29 日 (2001 年 9 月 26 日)	[redacted]	2004 年 7 月 (2001 年 12 月)
オーストリア	2004 年 5 月 5 日 (2001 年 10 月 11 日)	[redacted]	2004 年 8 月 (2001 年 12 月)
ポルトガル	2004 年 5 月 17 日 (2001 年 10 月 23 日)	[redacted]	2004 年 10 月 (2002 年 1 月)
ルクセンブルグ	2004 年 5 月 18 日 (2001 年 11 月 6 日)	[redacted]	2005 年 6 月 (2002 年 3 月)
ブルガリア	2004 年 5 月 26 日 (2003 年 1 月 20 日)	[redacted]	2005 年 2 月 (未上市)
メキシコ	2004 年 7 月 9 日	[redacted]	2004 年 8 月
ギリシア	2004 年 9 月 22 日 (2001 年 11 月 14 日)	[redacted]	2006 年 1 月 (2002 年 2 月)
ハンガリー	2005 年 1 月 13 日 (1997 年 12 月)	[redacted]	2005 年 7 月 (2001 年 1 月)
イタリア	2005 年 4 月 27 日 (2002 年 2 月 13 日)	[redacted]	2005 年 10 月 (2002 年 4 月)
ブラジル	2005 年 6 月 13 日 (1998 年 6 月)	[redacted]	2005 年 11 月 (1998 年 9 月)
ロシア	2005 年 6 月 17 日 (1997 年 7 月)	[redacted]	2006 年 4 月 (1998 年 4 月)
ルーマニア	2005 年 9 月 20 日 (1998 年 5 月)	[redacted]	2006 年 4 月 (2003 年 3 月)
ニュージーランド	2005 年 10 月 14 日 (2001 年 5 月)	[redacted]	2006 年 2 月 (未上市)
ペルー	2006 年 6 月 28 日	[redacted]	2007 年 2 月
エストニア	2006 年 10 月 20 日 (2005 年 6 月 17 日)	[redacted]	2008 年 1 月 (未上市)
スロバキア	2006 年 11 月 8 日 (1999 年 11 月)	[redacted]	2007 年 7 月 (2006 年 3 月)
トルコ	2006 年 11 月 27 日 (2000 年 4 月)	[redacted]	2008 年 5 月 (2000 年 4 月)
パラグアイ	2006 年 11 月 27 日 (2001 年 6 月 5 日)	[redacted]	未上市 (未上市)
チェコ共和国	2006 年 11 月 29 日 (2000 年 4 月)	[redacted]	2008 年 9 月 (2000 年 11 月)
南アフリカ	2006 年 12 月 1 日	[redacted]	2007 年 12 月
リトアニア	2006 年 12 月 7 日 (2005 年 6 月 16 日)	[redacted]	2007 年 7 月 (2005 年 6 月)
ポーランド	2006 年 12 月 12 日 (2000 年 5 月)	[redacted]	2007 年 9 月 (2000 年 9 月)

国名	プレフィルドシリンジ承認年月日	登録番号	上市年月
ラトビア	2006 年 12 月 19 日 (1999 年 12 月)	[redacted]	2007 年 10 月 (2004 年 2 月)
台湾	2006 年 12 月 21 日 (2005 年 3 月 9 日)	[redacted]	2007 年 4 月 (2006 年 1 月)
セルビア	2007 年 1 月 11 日	[redacted]	2008 年 2 月
スロベニア	2007 年 1 月 31 日 (1997 年 7 月)	[redacted]	2007 年 10 月 (1997 年 12 月)
キプロス	2007 年 2 月 12 日 (2005 年 10 月 7 日)	[redacted]	2007 年 6 月 (未上市)
ウクライナ	2007 年 4 月 20 日 (1998 年 6 月)	[redacted]	2008 年 7 月 (1999 年 6 月)
チリ	2007 年 6 月 7 日	[redacted]	2007 年 11 月
マルタ	2007 年 7 月 10 日 (2005 年 7 月 25 日)	[redacted]	未上市 (未上市)
ウルグアイ	2007 年 7 月 17 日 (2002 年 2 月 21 日)	[redacted]	2007 年 11 月 (未上市)
クロアチア	2007 年 10 月 22 日 (2000 年 12 月)	[redacted]	2008 年 10 月 (2007 年 1 月)
コロンビア	2008 年 11 月 19 日	[redacted]	2011 年 5 月
ベネズエラ	2010 年 08 月 13 日	[redacted]	2010 年 10 月
カザフスタン	2011 年 1 月 12 日 (2004 年 6 月 2 日)	[redacted]	2011 年 12 月 (未上市)
プエルトリコ	2012 年 6 月 25 日	[redacted]	2012 年 6 月
韓国	2013 年 9 月 27 日 (2002 年 3 月 6 日)	[redacted]	2014 年 1 月 (未上市)
マケドニア	2013 年 10 月 31 日	[redacted]	未上市
ボスニアヘルツェゴビナ	2014 年 1 月 17 日	[redacted]	未上市
ベラルーシ	(1996 年 12 月)	[redacted]	(2002 年 1 月)
ユーゴスラビア	(1998 年 5 月)	[redacted]	(1998 年 12 月)

1.6.1.2 既承認国（米国）の添付文書（原文）

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use COPAXONE® safely and effectively.
See full prescribing information for COPAXONE.

COPAXONE (glatiramer acetate injection) for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 1996

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration, Recommend Dose (2.1)	01/2014
Dosage and Administration, Instructions for Use (2.2)	01/2014
Warnings and Precautions, Immediate Post-Injection Reaction (5.1)	01/2014
Warnings and Precautions, Chest Pain (5.2)	01/2014
Warnings and Precautions, Lipoatrophy and Skin Necrosis	01/2014

INDICATIONS AND USAGE

COPAXONE is indicated for the treatment of patients with relapsing-forms of multiple sclerosis (1).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- For subcutaneous injection only; doses are not interchangeable (2.1)
- COPAXONE 20 mg/mL per day (2.1)
- COPAXONE 40 mg/mL three times per week (2.1)
- Before use, allow the solution to warm to room temperature (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Injection: 20 mg/mL in a single-dose prefilled syringe with a white plunger (3)
- Injection: 40 mg/mL in a single-dose, prefilled syringe with a blue plunger (3)

CONTRAINDICATIONS

Known hypersensitivity to glatiramer acetate or mannitol (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Immediate Post-Injection Reaction (flushing, chest pain, palpitations, anxiety, dyspnea, throat constriction, and/or urticaria), generally transient and self-limiting (5.1)
- Chest pain, usually transient (5.2)
- Lipoatrophy and skin necrosis may occur. Instruct patients in proper injection technique and to rotate injection sites (5.3)
- COPAXONE can modify immune response (5.4)

ADVERSE REACTIONS

- In controlled studies of COPAXONE 20 mg/mL, most common adverse reactions (≥10% and ≥1.5 times higher than placebo) were: injection site reactions, vasodilatation, rash, dyspnea, and chest pain (6.1)
- In a controlled study of COPAXONE 40 mg/mL, most common adverse reactions (≥10% and ≥1.5 times higher than placebo) were: injection site reactions (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact TEVA at 1-800-221-4026 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Nursing Mothers: It is not known if COPAXONE is excreted in human milk (8.3)
- Pediatric Use: The safety and effectiveness of COPAXONE have not been established in patients under 18 years of age (8.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: [01/2014]

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dose
2.2 Instructions for Use
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Immediate Post-Injection Reaction
5.2 Chest Pain
5.3 Lipoatrophy and Skin Necrosis
5.4 Potential Effects on Immune Response
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Labor and Delivery
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Use in Patients with Impaired Renal Function
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION
COPAXONE (glatiramer acetate injection)

1 INDICATIONS AND USAGE

COPAXONE is indicated for the treatment of patients with relapsing forms of multiple sclerosis.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dose

COPAXONE is for subcutaneous use only. Do not administer intravenously. The dosing schedule depends on the product strength that is selected. The recommended doses are:

- COPAXONE 20 mg per mL: administer once per day

or

- COPAXONE 40 mg per mL: administer three times per week and at least 48 hours apart

COPAXONE 20 mg per mL and COPAXONE 40 mg per mL are not interchangeable.

2.2 Instructions for Use

Remove one blister-packaged prefilled syringe from the refrigerated carton. Let the prefilled syringe stand at room temperature for 20 minutes to allow the solution to warm to room temperature. Visually inspect the syringe for particulate matter and discoloration prior to administration. The solution in the syringe should appear clear, colorless to slightly yellow. If particulate matter or discoloration is observed, discard the syringe.

Areas for subcutaneous self-injection include arms, abdomen, hips, and thighs. The prefilled syringe is for single use only. Discard unused portions.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Injection: 20 mg per mL in a single-dose, prefilled syringe with a white plunger. For subcutaneous use only.
- Injection: 40 mg per mL in a single-dose, prefilled syringe with a blue plunger. For subcutaneous use only.

4 CONTRAINDICATIONS

COPAXONE is contraindicated in patients with known hypersensitivity to glatiramer acetate or mannitol.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Immediate Post-Injection Reaction

Approximately 16% of patients exposed to COPAXONE 20 mg per mL in the 5 placebo-controlled trials compared to 4% of those on placebo, and approximately 2% of patients exposed to COPAXONE 40 mg per mL in a placebo-controlled trial compared to

none on placebo, experienced a constellation of symptoms immediately after injection that included at least two of the following: flushing, chest pain, palpitations, anxiety, dyspnea, constriction of the throat, and urticaria. In general, these symptoms have their onset several months after the initiation of treatment, although they may occur earlier, and a given patient may experience one or several episodes of these symptoms. Whether or not any of these symptoms actually represent a specific syndrome is uncertain. Typically, the symptoms were transient and self-limited and did not require treatment; however, there have been reports of patients with similar symptoms who received emergency medical care. Whether an immunologic or nonimmunologic mechanism mediates these episodes, or whether several similar episodes seen in a given patient have identical mechanisms, is unknown.

5.2 Chest Pain

Approximately 13% of COPAXONE 20 mg per mL patients in the 5 placebo-controlled studies compared to 6% of placebo patients, and approximately 2% of patients exposed to COPAXONE 40 mg per mL in a placebo-controlled trial compared to 1% of placebo patients, experienced at least one episode of transient chest pain. While some of these episodes occurred in the context of the Immediate Post-Injection Reaction described above, many did not. The temporal relationship of this chest pain to an injection was not always known. The pain was usually transient, often unassociated with other symptoms, and appeared to have no clinical sequelae. Some patients experienced more than one such episode, and episodes usually began at least 1 month after the initiation of treatment. The pathogenesis of this symptom is unknown.

5.3 Lipoatrophy and Skin Necrosis

At injection sites, localized lipoatrophy and, rarely, injection site skin necrosis may occur. Lipoatrophy occurred in approximately 2% of patients exposed to COPAXONE 20 mg per mL in the 5 placebo-controlled trials compared to none on placebo, and 0.5% of patients exposed to COPAXONE 40 mg per mL in a single placebo-controlled trial and none on placebo. Skin necrosis has only been observed in the post-marketing setting. Lipoatrophy may occur at various times after treatment onset (sometimes after several months) and is thought to be permanent. There is no known therapy for lipoatrophy. To assist in possibly minimizing these events, the patient should be advised to follow proper injection technique and to rotate injection sites with each injection.

5.4 Potential Effects on Immune Response

Because COPAXONE can modify immune response, it may interfere with immune functions. For example, treatment with COPAXONE may interfere with the recognition of foreign antigens in a way that would undermine the body's tumor surveillance and its defenses against infection. There is no evidence that COPAXONE does this, but there has not been a systematic evaluation of this risk. Because COPAXONE is an antigenic material, it is possible that its use may lead to the induction of host responses that are untoward, but systematic surveillance for these effects has not been undertaken.

Although COPAXONE is intended to minimize the autoimmune response to myelin, there is the possibility that continued alteration of cellular immunity due to chronic treatment with COPAXONE may result in untoward effects.

Glatiramer acetate-reactive antibodies are formed in most patients receiving glatiramer acetate. Studies in both the rat and monkey have suggested that immune complexes are deposited in the renal glomeruli. Furthermore, in a controlled trial of 125 RRMS patients given COPAXONE 20 mg per mL, subcutaneously every day for 2 years, serum IgG levels reached at least 3 times baseline values in 80% of patients by 3 months of initiation of treatment. By 12 months of treatment, however, 30% of patients still had IgG levels at least 3 times baseline values, and 90% had levels above baseline by 12 months. The antibodies are exclusively of the IgG subtype and predominantly of the IgG-1 subtype. No IgE type antibodies could be detected in any of the 94 sera tested; nevertheless, anaphylaxis can be associated with the administration of most any foreign substance, and therefore, this risk cannot be excluded.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Incidence in Controlled Clinical Trials

COPAXONE 20 mg per mL per day

Among 563 patients treated with COPAXONE in blinded placebo-controlled trials, approximately 5% of the subjects discontinued treatment because of an adverse reaction. The adverse reactions most commonly associated with discontinuation were: injection site reactions, dyspnea, urticaria, vasodilatation, and hypersensitivity. The most common adverse reactions were: injection site reactions, vasodilatation, rash, dyspnea, and chest pain.

Table 1 lists treatment-emergent signs and symptoms that occurred in at least 2% of patients treated with COPAXONE 20 mg per mL in the placebo-controlled trials. These signs and symptoms were numerically more common in patients treated with COPAXONE than in patients treated with placebo. Adverse reactions were usually mild in intensity.

Table 1: Adverse reactions in controlled clinical trials with an incidence ≥2% of patients and more frequent with COPAXONE (20 mg per mL daily) than with placebo

		COPAXONE 20 mg/mL (n=563)	**Placebo (n=564)**
Blood And Lymphatic System Disorders	Lymphadenopathy	7%	3%
Cardiac Disorders	Palpitations	9%	4%
	Tachycardia	5%	2%
Eye Disorders	Eye Disorder	3%	1%
	Diplopia	3%	2%
Gastrointestinal Disorders	Nausea	15%	11%
	Vomiting	7%	4%
	Dysphagia	2%	1%

		COPAXONE 20 mg/mL (n=563)	Placebo (n=564)
General Disorders And Administration Site Conditions	Injection Site Erythema	43%	10%
	Injection Site Pain	40%	20%
	Injection Site Pruritus	27%	4%
	Injection Site Mass	26%	6%
	Asthenia	22%	21%
	Pain	20%	17%
	Injection Site Edema	19%	4%
	Chest Pain	13%	6%
	Injection Site Inflammation	9%	1%
	Edema	8%	2%
	Injection Site Reaction	8%	1%
	Pyrexia	6%	5%
	Injection Site Hypersensitivity	4%	0%
	Local Reaction	3%	1%
	Chills	3%	1%
	Face Edema	3%	1%
	Edema Peripheral	3%	2%
	Injection Site Fibrosis	2%	1%
	Injection Site Atrophy*	2%	0%
Immune System Disorders	Hypersensitivity	3%	2%
Infections And Infestations	Infection	30%	28%
	Influenza	14%	13%
	Rhinitis	7%	5%
	Bronchitis	6%	5%
	Gastroenteritis	6%	4%
	Vaginal Candidiasis	4%	2%
Metabolism And Nutrition Disorders	Weight Increased	3%	1%
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	Back Pain	12%	10%
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	Benign Neoplasm of Skin	2%	1%
Nervous System Disorders	Tremor	4%	2%
	Migraine	4%	2%
	Syncope	3%	2%
	Speech Disorder	2%	1%
Psychiatric Disorders	Anxiety	13%	10%
	Nervousness	2%	1%
Renal And Urinary Disorders	Micturition Urgency	5%	4%
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	Dyspnea	14%	4%
	Cough	6%	5%
	Laryngospasm	2%	1%

		COPAXONE 20 mg/mL (n=563)	Placebo (n=564)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	Rash	19%	11%
	Hyperhidrosis	7%	5%
	Pruritus	5%	4%
	Urticaria	3%	1%
	Skin Disorder	3%	1%
Vascular Disorders	Vasodilatation	20%	5%

*Injection site atrophy comprises terms relating to localized lipoatrophy at injection site

Adverse reactions which occurred only in 4 to 5 more subjects in the COPAXONE group than in the placebo group (less than 1% difference), but for which a relationship to COPAXONE could not be excluded, were arthralgia and herpes simplex.

Laboratory analyses were performed on all patients participating in the clinical program for COPAXONE. Clinically-significant laboratory values for hematology, chemistry, and urinalysis were similar for both COPAXONE and placebo groups in blinded clinical trials. In controlled trials one patient discontinued treatment due to thrombocytopenia (16 $x10^9$/L), which resolved after discontinuation of treatment.

Data on adverse reactions occurring in the controlled clinical trials of COPAXONE 20 mg per mL were analyzed to evaluate differences based on sex. No clinically-significant differences were identified. Ninety-six percent of patients in these clinical trials were Caucasian. The majority of patients treated with COPAXONE were between the ages of 18 and 45. Consequently, data are inadequate to perform an analysis of the adverse reaction incidence related to clinically-relevant age subgroups.

Other Adverse Reactions

In the paragraphs that follow, the frequencies of less commonly reported adverse clinical reactions are presented. Because the reports include reactions observed in open and uncontrolled premarketing studies (n= 979), the role of COPAXONE in their causation cannot be reliably determined. Furthermore, variability associated with adverse reaction reporting, the terminology used to describe adverse reactions, etc., limit the value of the quantitative frequency estimates provided. Reaction frequencies are calculated as the number of patients who used COPAXONE and reported a reaction divided by the total number of patients exposed to COPAXONE. All reported reactions are included except those already listed in the previous table, those too general to be informative, and those not reasonably associated with the use of the drug. Reactions are further classified within body system categories and enumerated in order of decreasing frequency using the following definitions: Frequent adverse reactions are defined as those occurring in at least 1/100 patients and infrequent adverse reactions are those occurring in 1/100 to 1/1,000 patients.

Body as a Whole:

Frequent: Abscess

Infrequent: Injection site hematoma, moon face, cellulitis, hernia, injection site abscess,

serum sickness, suicide attempt, injection site hypertrophy, injection site melanosis, lipoma, and photosensitivity reaction.

Cardiovascular:

Frequent: Hypertension.

Infrequent: Hypotension, midsystolic click, systolic murmur, atrial fibrillation, bradycardia, fourth heart sound, postural hypotension, and varicose veins.

Digestive:

Infrequent: Dry mouth, stomatitis, burning sensation on tongue, cholecystitis, colitis, esophageal ulcer, esophagitis, gastrointestinal carcinoma, gum hemorrhage, hepatomegaly, increased appetite, melena, mouth ulceration, pancreas disorder, pancreatitis, rectal hemorrhage, tenesmus, tongue discoloration, and duodenal ulcer.

Endocrine:

Infrequent: Goiter, hyperthyroidism, and hypothyroidism.

Gastrointestinal:

Frequent: Bowel urgency, oral moniliasis, salivary gland enlargement, tooth caries, and ulcerative stomatitis.

Hemic and Lymphatic:

Infrequent: Leukopenia, anemia, cyanosis, eosinophilia, hematemesis, lymphedema, pancytopenia, and splenomegaly.

Metabolic and Nutritional:

Infrequent: Weight loss, alcohol intolerance, Cushing's syndrome, gout, abnormal healing, and xanthoma.

Musculoskeletal:

Infrequent: Arthritis, muscle atrophy, bone pain, bursitis, kidney pain, muscle disorder, myopathy, osteomyelitis, tendon pain, and tenosynovitis.

Nervous:

Frequent: Abnormal dreams, emotional lability, and stupor.

Infrequent: Aphasia, ataxia, convulsion, circumoral paresthesia, depersonalization, hallucinations, hostility, hypokinesia, coma, concentration disorder, facial paralysis, decreased libido, manic reaction, memory impairment, myoclonus, neuralgia, paranoid reaction, paraplegia, psychotic depression, and transient stupor.

Respiratory:

Frequent: Hyperventilation and hay fever.

Infrequent: Asthma, pneumonia, epistaxis, hypoventilation, and voice alteration.

Skin and Appendages:

Frequent: Eczema, herpes zoster, pustular rash, skin atrophy, and warts.

Infrequent: Dry skin, skin hypertrophy, dermatitis, furunculosis, psoriasis, angioedema, contact dermatitis, erythema nodosum, fungal dermatitis, maculopapular rash, pigmentation, benign skin neoplasm, skin carcinoma, skin striae, and vesiculobullous rash.

Special Senses:

Frequent: Visual field defect.

Infrequent: Dry eyes, otitis externa, ptosis, cataract, corneal ulcer, mydriasis, optic neuritis, photophobia, and taste loss.

Urogenital:

Frequent: Amenorrhea, hematuria, impotence, menorrhagia, suspicious papanicolaou smear, urinary frequency, and vaginal hemorrhage.

Infrequent: Vaginitis, flank pain (kidney), abortion, breast engorgement, breast enlargement, carcinoma in situ cervix, fibrocystic breast, kidney calculus, nocturia, ovarian cyst, priapism, pyelonephritis, abnormal sexual function, and urethritis.

COPAXONE 40 mg per mL three times per week

Among 943 patients treated with COPAXONE 40 mg per mL three times per week in a blinded, placebo-controlled trial, approximately 3% of the subjects discontinued treatment because of an adverse reaction. The most common adverse reactions were injection site reactions, which were also the most common cause of discontinuation.

Table 2 lists treatment-emergent signs and symptoms that occurred in at least 2% of patients treated with COPAXONE 40 mg per mL in the blinded, placebo-controlled trial. These signs and symptoms were numerically more common in patients treated with COPAXONE 40 mg per mL than in patients treated with placebo. Adverse reactions were usually mild in intensity.

Table 2: Adverse reactions in a controlled clinical trial with an incidence ≥2% of patients and more frequent with COPAXONE (40 mg per mL three times per week) than with placebo

		COPAXONE 40 mg/mL (n=943)	**Placebo (n=461)**
General Disorders And Administration Site Conditions	Injection Site Erythema	22%	2%
	Injection Site Pain	10%	2%
	Injection Site Mass	6%	0%
	Injection Site Pruritus	6%	0%
	Injection Site Edema	6%	0%
	Pyrexia	3%	2%
	Influenza-like Illness	3%	2%
	Injection Site Inflammation	2%	0%
	Chills	2%	0%
	Chest Pain	2%	1%
Infections And	Nasopharyngitis	11%	9%

		COPAXONE 40 mg/mL (n=943)	Placebo (n=461)
Infestations	Respiratory Tract Infection Viral	3%	2%
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	Dyspnea	3%	0%
Vascular Disorders	Vasodilatation	3%	0%
Gastrointestinal Disorders	Nausea	2%	1%
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	Erythema	2%	0%
	Rash	2%	1%

No new adverse reactions appeared in subjects treated with COPAXONE 40 mg per mL three times per week as compared to subjects treated with COPAXONE 20 mg per mL per day in clinical trials and during postmarketing experience. Data on adverse reactions occurring in the controlled clinical trial of COPAXONE 40 mg per mL were analyzed to evaluate differences based on sex. No clinically significant differences were identified. Ninety-eight percent of patients in this clinical trial were Caucasian and the majority were between the ages of 18 and 50. Consequently, data are inadequate to perform an analysis of the adverse reaction incidence related to clinically-relevant age groups.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse events occurring under treatment with COPAXONE 20 mg per mL since market introduction and not mentioned above have been identified during postapproval use of COPAXONE. Because these events are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Body as a Whole: sepsis; SLE syndrome; hydrocephalus; enlarged abdomen; allergic reaction; anaphylactoid reaction

Cardiovascular System: thrombosis; peripheral vascular disease; pericardial effusion; myocardial infarct; deep thrombophlebitis; coronary occlusion; congestive heart failure; cardiomyopathy; cardiomegaly; arrhythmia; angina pectoris

Digestive System: tongue edema; stomach ulcer; hemorrhage; liver function abnormality; liver damage; hepatitis; eructation; cirrhosis of the liver; cholelithiasis

Hemic and Lymphatic System: thrombocytopenia; lymphoma-like reaction; acute leukemia

Metabolic and Nutritional Disorders: hypercholesterolemia

Musculoskeletal System: rheumatoid arthritis; generalized spasm

Nervous System: myelitis; meningitis; CNS neoplasm; cerebrovascular accident; brain edema; abnormal dreams; aphasia; convulsion; neuralgia

Respiratory System: pulmonary embolus; pleural effusion; carcinoma of lung

Special Senses: glaucoma; blindness

Urogenital System: urogenital neoplasm; urine abnormality; ovarian carcinoma; nephrosis; kidney failure; breast carcinoma; bladder carcinoma; urinary frequency

7 DRUG INTERACTIONS

Interactions between COPAXONE and other drugs have not been fully evaluated. Results from existing clinical trials do not suggest any significant interactions of COPAXONE with therapies commonly used in MS patients, including the concurrent use of corticosteroids for up to 28 days. COPAXONE has not been formally evaluated in combination with interferon beta.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category B.

Administration of glatiramer acetate by subcutaneous injection to pregnant rats and rabbits resulted in no adverse effects on offspring development. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, COPAXONE should be used during pregnancy only if clearly needed.

In rats or rabbits receiving glatiramer acetate by subcutaneous injection during the period of organogenesis, no adverse effects on embryo-fetal development were observed at doses up to 37.5 mg/kg/day (18 and 36 times, respectively, the therapeutic human dose of 20 mg/day on a mg/m^2 basis). In rats receiving subcutaneous glatiramer acetate at doses of up to 36 mg/kg from day 15 of pregnancy throughout lactation, no significant effects on delivery or on offspring growth and development were observed.

8.2 Labor and Delivery

The effects of COPAXONE on labor and delivery in pregnant women are unknown.

8.3 Nursing Mothers

It is not known if glatiramer acetate is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when COPAXONE is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of COPAXONE have not been established in patients under 18 years of age.

8.5 Geriatric Use

COPAXONE has not been studied in elderly patients.

8.6 Use in Patients with Impaired Renal Function

The pharmacokinetics of glatiramer acetate in patients with impaired renal function have not been determined.

11 DESCRIPTION

Glatiramer acetate, the active ingredient of COPAXONE, consists of the acetate salts of synthetic polypeptides, containing four naturally occurring amino acids: L-glutamic acid, L-alanine, L-tyrosine, and L-lysine with an average molar fraction of 0.141, 0.427, 0.095, and 0.338, respectively. The average molecular weight of glatiramer acetate is 5,000 – 9,000 daltons. Glatiramer acetate is identified by specific antibodies.

Chemically, glatiramer acetate is designated L-glutamic acid polymer with L-alanine, L-lysine and L-tyrosine, acetate (salt). Its structural formula is:

$$(\text{Glu, Ala, Lys, Tyr})_x \bullet x\text{CH}_3\text{COOH}$$

$$(\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_4 \bullet \text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2 \bullet \text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 \bullet \text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3)_x \bullet x\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$$

CAS - 147245-92-9

COPAXONE is a clear, colorless to slightly yellow, sterile, nonpyrogenic solution for subcutaneous injection. Each 1 mL of COPAXONE solution contains 20 mg or 40 mg of glatiramer acetate and the following inactive ingredient: 40 mg of mannitol. The pH of the solutions is approximately 5.5 to 7.0. The biological activity of glatiramer acetate is determined by its ability to block the induction of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) in mice.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The mechanism(s) by which glatiramer acetate exerts its effects in patients with MS are not fully understood. However, glatiramer acetate is thought to act by modifying immune processes that are believed to be responsible for the pathogenesis of MS. This hypothesis is supported by findings of studies that have been carried out to explore the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis, a condition induced in animals through immunization against central nervous system derived material containing myelin and often used as an experimental animal model of MS. Studies in animals and in vitro systems suggest that upon its administration, glatiramer acetate-specific suppressor T-cells are induced and activated in the periphery.

Because glatiramer acetate can modify immune functions, concerns exist about its potential to alter naturally-occurring immune responses. There is no evidence that glatiramer acetate does this, but this has not been systematically evaluated [see Warnings and Precautions (5.4)].

12.3 Pharmacokinetics

Results obtained in pharmacokinetic studies performed in humans (healthy volunteers) and animals support that a substantial fraction of the therapeutic dose delivered to patients subcutaneously is hydrolyzed locally. Larger fragments of glatiramer acetate can be recognized by glatiramer acetate-reactive antibodies. Some fraction of the injected material, either intact or partially hydrolyzed, is presumed to enter the lymphatic circulation, enabling it to reach regional lymph nodes, and some may enter the systemic circulation intact.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

In a 2-year carcinogenicity study, mice were administered up to 60 mg/kg/day glatiramer acetate by subcutaneous injection (up to 15 times the human therapeutic dose of 20 mg/day on a mg/m^2 basis). No increase in systemic neoplasms was observed. In males receiving the 60-mg/kg/day dose, there was an increased incidence of fibrosarcomas at the injection sites. These sarcomas were associated with skin damage precipitated by repetitive injections of an irritant over a limited skin area.

In a 2-year carcinogenicity study, rats were administered up to 30 mg/kg/day glatiramer acetate by subcutaneous injection (up to 15 times the human therapeutic dose on a mg/m^2 basis). No increase in neoplasms was observed.

Glatiramer acetate was not mutagenic in in vitro (Ames test, mouse lymphoma tk) assays. Glatiramer acetate was clastogenic in two separate in vitro chromosomal aberration assays in cultured human lymphocytes but not clastogenic in an in vivo mouse bone marrow micronucleus assay.

When glatiramer acetate was administered by subcutaneous injection prior to and during mating (males and females) and throughout gestation and lactation (females) at doses up to 36 mg/kg/day (18 times the human therapeutic dose on a mg/m^2 basis) no adverse effects were observed on reproductive or developmental parameters.

14 CLINICAL STUDIES

Evidence supporting the effectiveness of COPAXONE derives from five placebo-controlled trials, four of which used a COPAXONE dose of 20 mg per mL per day and one of which used a COPAXONE dose of 40 mg per mL three times per week.

<u>COPAXONE 20 mg per mL per day</u>

Study 1 was performed at a single center. Fifty patients were enrolled and randomized to receive daily doses of either COPAXONE, 20 mg per mL subcutaneously, or placebo (COPAXONE: n=25; placebo: n=25). Patients were diagnosed with RRMS by standard criteria, and had had at least 2 exacerbations during the 2 years immediately preceding enrollment. Patients were ambulatory, as evidenced by a score of no more than 6 on the Kurtzke Disability Scale Score (DSS), a standard scale ranging from 0–Normal to 10–Death due to MS. A score of 6 is defined as one at which a patient is still ambulatory with assistance; a score of 7 means the patient must use a wheelchair.

Patients were examined every 3 months for 2 years, as well as within several days of a presumed exacerbation. To confirm an exacerbation, a blinded neurologist had to document objective neurologic signs, as well as document the existence of other criteria (e.g., the persistence of the neurological signs for at least 48 hours).

The protocol-specified primary outcome measure was the proportion of patients in each treatment group who remained exacerbation free for the 2 years of the trial, but two other important outcomes were also specified as endpoints: the frequency of attacks during the trial, and the change in the number of attacks compared with the number which occurred during the previous 2 years.

Table 3 presents the values of the three outcomes described above, as well as several protocol-specified secondary measures. These values are based on the intent-to-treat population (i.e., all patients who received at least 1 dose of treatment and who had at least 1 on-treatment assessment):

Table 3 Study 1 Efficacy Results

	COPAXONE 20 mg/mL (n=25)	**Placebo (n=25)**	**P-Value**
% Relapse-Free Patients	14/25 (56%)	7/25 (28%)	0.085
Mean Relapse Frequency	0.6/2 years	2.4/2 years	0.005
Reduction in Relapse Rate Compared to Prestudy	3.2	1.6	0.025
Median Time to First Relapse (days)	>700	150	0.03
% of Progression-Free* Patients	20/25 (80%)	13/25 (52%)	0.07

*Progression was defined as an increase of at least 1 point on the DSS, persisting for at least 3 consecutive months.

Study 2 was a multicenter trial of similar design which was performed in 11 US centers. A total of 251 patients (COPAXONE: n=125; placebo: n=126) were enrolled. The primary outcome measure was the Mean 2-Year Relapse Rate. Table 4 presents the values of this outcome for the intent-to-treat population, as well as several secondary measures:

Table 4 Study 2 Efficacy Results

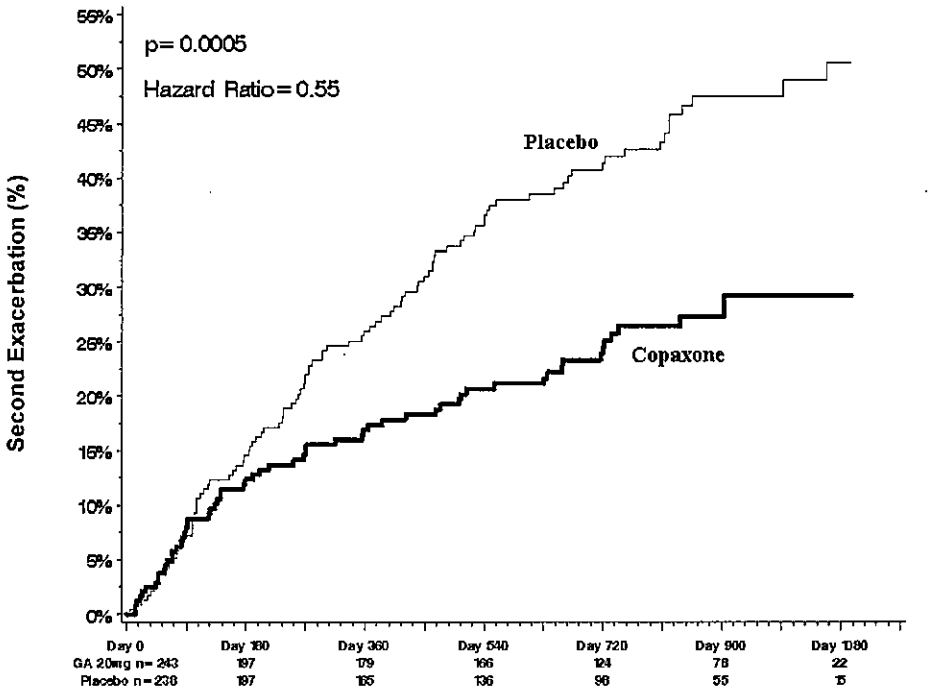
	COPAXONE 20 mg/mL (n=125)	**Placebo (n=126)**	**P-Value**
Mean No. of Relapses	1.19/2 years	1.68 /2 years	0.055
% Relapse-Free Patients	42/125 (34%)	34/126 (27%)	0.25
Median Time to First Relapse (days)	287	198	0.23
% of Progression-Free Patients	98/125 (78%)	95/126 (75%)	0.48
Mean Change in DSS	-0.05	+0.21	0.023

In both studies, COPAXONE exhibited a clear beneficial effect on relapse rate, and it is based on this evidence that COPAXONE is considered effective.

In Study 3, 481 patients who had recently (within 90 days) experienced an isolated demyelinating event and who had lesions typical of multiple sclerosis on brain MRI were randomized to receive either COPAXONE 20 mg per mL (n=243) or placebo (n=238). The primary outcome measure was time to development of a second exacerbation. Patients were followed for up to three years or until they reached the primary endpoint. Secondary outcomes were brain MRI measures, including number of new T2 lesions and T2 lesion volume.

Time to development of a second exacerbation was significantly delayed in patients treated with COPAXONE compared to placebo (Hazard Ratio = 0.55; 95% confidence interval 0.40 to 0.77; Figure 1). The Kaplan-Meier estimates of the percentage of patients developing a relapse within 36 months were 42.9% in the placebo group and 24.7% in the COPAXONE group.

Figure 1: Time to Second Exacerbation



Patients treated with COPAXONE demonstrated fewer new T2 lesions at the last observation (rate ratio 0.41; confidence interval 0.28 to 0.59; $p < 0.0001$). Additionally, baseline-adjusted T2 lesion volume at the last observation was lower for patients treated with COPAXONE (ratio of 0.89; confidence interval 0.84 to 0.94; $p = 0.0001$).

Study 4 was a multinational study in which MRI parameters were used both as primary and secondary endpoints. A total of 239 patients with RRMS (COPAXONE: n=119; and placebo: n=120) were randomized. Inclusion criteria were similar to those in the second study with the additional criterion that patients had to have at least one Gd-enhancing lesion on the screening MRI. The patients were treated in a double-blind manner for nine months, during which they underwent monthly MRI scanning. The primary endpoint for the double-blind phase was the total cumulative number of T1 Gd-enhancing lesions over the nine months. Table 5 summarizes the results for the primary outcome measure monitored during the trial for the intent-to-treat cohort.

Table 5: Study 4 MRI Results

	COPAXONE 20 mg/mL (n=119)	**Placebo (n=120)**	**P-Value**
Medians of the Cumulative Number of T1 Gd-Enhancing Lesions	11	17	0.0030

Figure 2 displays the results of the primary outcome on a monthly basis.

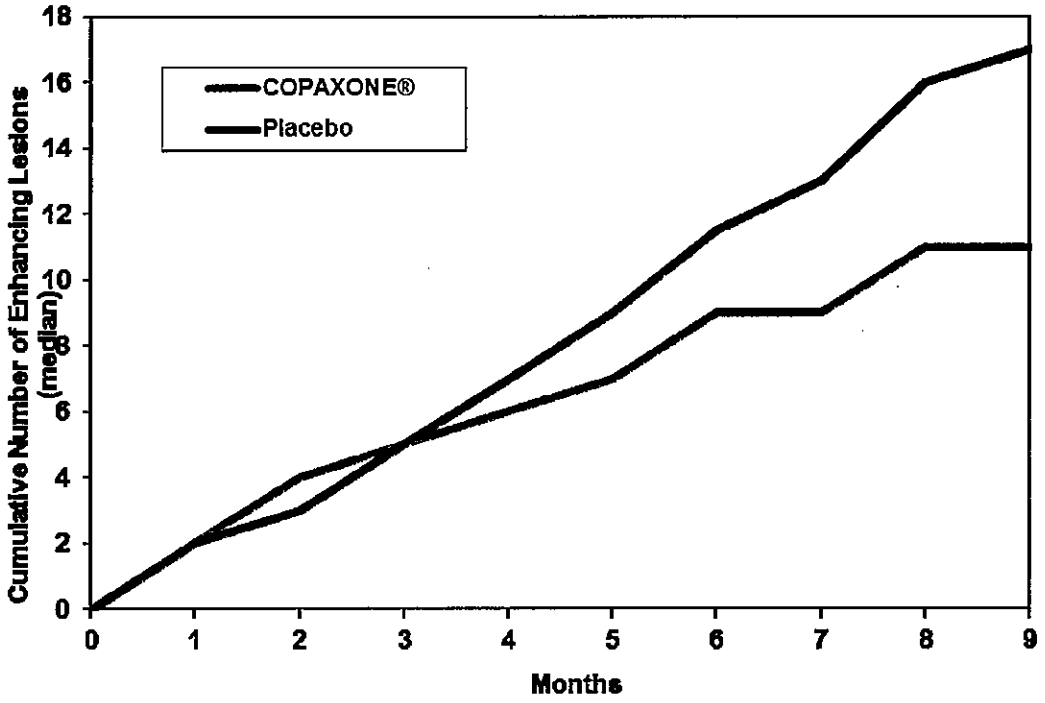


FIGURE 2: MEDIAN CUMULATIVE NUMBER OF GD-ENHANCING LESIONS

COPAXONE 40 mg per mL three times per week

Study 5 was a double-blind, placebo-controlled, multinational study with a total of 1404 patients with RRMS randomized in a 2:1 ratio to receive either COPAXONE 40 mg per mL (n=943) or placebo (n=461) three times a week for 12 months. Patients had a median of 2 relapses in the 2 years prior to screening and had not received any interferon-beta for at least 2 months prior to screening. Baseline EDSS scores ranged from 0 to 5.5 with a median of 2.5. Neurological evaluations were performed at baseline, every three months, and at unscheduled visits for suspected relapse or early termination. MRI was performed at baseline, months 6 and 12, or early termination. A total of 91% of those assigned to COPAXONE and 93% of those assigned to placebo completed treatment at 12 months.

The primary outcome measure was the total number of confirmed relapses (persistence of neurological symptoms for at least 24 hours confirmed on examination with objective signs). The effect of COPAXONE on several magnetic resonance imaging (MRI) variables, including number of new or enlarging T2 lesions and number of enhancing lesions on T1-weighted images, was also measured at months 6 and 12.

Table 6 presents the results for the intent-to-treat population.

Table 6: Study 5 Efficacy and MRI Results

	COPAXONE 40 mg/mL (n=943)	Placebo (n=461)	P-Value
Clinical Endpoints			
Number of confirmed relapses during the 12-month placebo-controlled phase			
Adjusted Mean Estimates Relative risk reduction	0.331 34%	0.505	<0.0001
MRI Endpoints			
Cumulative number of new or enlarging T2 lesions at Months 6 and12			
Adjusted Mean Estimates Relative risk reduction	3.650 35%	5.592	<0.0001
Cumulative number of enhancing lesions on T1-weighted images at Months 6 and 12			
Adjusted Mean Estimates Relative risk reduction	0.905 45%	1.639	<0.0001

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

COPAXONE (glatiramer acetate injection) is a clear, colorless to slightly yellow, sterile, nonpyrogenic solution supplied as:

- 20 mg per mL in a single-dose, prefilled syringe with a white plunger, in individual blister packages supplied in 30-count cartons (NDC 68546-317-30).
- 40 mg per mL in a single-dose, prefilled syringe with a blue plunger, in individual blister packages supplied in 12-count cartons (NDC 68546-325-12).

Store COPAXONE refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). If needed, the patient may store COPAXONE at room temperature, 15°C to 30°C (59°F to 86°F), for up to one month, but refrigeration is preferred. Avoid exposure to higher temperatures or intense light. Do not freeze COPAXONE. If a COPAXONE syringe freezes, it should be discarded.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

[See Patient Information Leaflet (Patient Information and Instructions for Use)]

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

Pregnancy

Instruct patients that if they are pregnant or plan to become pregnant while taking COPAXONE they should inform their physician.

Immediate Post-Injection Reaction

Advise patients that COPAXONE may cause various symptoms after injection, including flushing, chest pain, palpitations, anxiety, dyspnea, constriction of the throat, and urticaria. These symptoms are generally transient and self-limited and do not require specific treatment. Inform patients that these symptoms may occur early or may have their onset several months after the initiation of treatment. A patient may experience one or several episodes of these symptoms.

Chest Pain

Advise patients that they may experience transient chest pain either as part of the Immediate Post-Injection Reaction or in isolation. Inform patients that the pain should be transient. Some patients may experience more than one such episode, usually beginning at least one month after the initiation of treatment. Patients should be advised to seek medical attention if they experience chest pain of unusual duration or intensity.

Lipoatrophy and Skin Necrosis at Injection Site

Advise patients that localized lipoatrophy, and rarely, skin necrosis may occur at injection sites. Instruct patients to follow proper injection technique and to rotate injection areas and sites with each injection to minimize these risks.

Instructions for Use

Instruct patients to read the COPAXONE Patient Information leaflet carefully. COPAXONE 20 mg per mL and COPAXONE 40 mg per mL are not interchangeable. COPAXONE 20 mg per mL is administered daily and COPAXONE 40 mg per mL is administered three times per week. Caution patients to use aseptic technique. The first injection should be performed under the supervision of a health care professional. Instruct patients to rotate injection areas and sites with each injection. Caution patients against the reuse of needles or syringes. Instruct patients in safe disposal procedures.

Storage Conditions

Advise patients that the recommended storage condition for COPAXONE is refrigeration at 36°F to 46°F (2°C to 8°C). If needed, the patient may store COPAXONE at room temperature, 59°F to 86°F (15°C to 30°C), for up to one month, but refrigeration is preferred. COPAXONE should not be exposed to higher temperatures or intense light. Do not freeze COPAXONE.

[TEVA NEUROSCIENCE LOGO]

Marketed by: TEVA Neuroscience, Inc., Overland Park, KS 66211
Distributed by: TEVA Pharmaceuticals USA, Inc., North Wales, PA 19454
Product of Israel

Patient Information

COPAXONE (co-PAX-own)
(glatiramer acetate injection)
for subcutaneous use

Read this Patient Information before you start using COPAXONE and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your doctor about your medical condition or your treatment.

What is COPAXONE?

COPAXONE is prescription medicine used for the treatment of people with relapsing forms of multiple sclerosis (MS).

It is not known if COPAXONE is safe and effective in children under 18 years of age.

Who should not use COPAXONE?

- Do not use COPAXONE if you are allergic to glatiramer acetate, mannitol or any of the ingredients in COPAXONE. See the end of this leaflet for a complete list of the ingredients in COPAXONE.

What should I tell my doctor before using COPAXONE?

Before you use COPAXONE, tell your doctor if you:

- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if COPAXONE will harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if COPAXONE passes into your breast milk. Talk to your doctor about the best way to feed your baby while using COPAXONE.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

COPAXONE may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how COPAXONE works.

Know the medicines you take. Keep a list of your medicines with you to show your doctor and pharmacist when you get a new medicine.

How should I use COPAXONE?

- For detailed instructions, see the **Instructions for Use** at the end of this leaflet for complete information on how to use COPAXONE.
- Your doctor will tell you how much COPAXONE to use and when to use it.
- COPAXONE is given by injection under your skin (subcutaneously).
- Use COPAXONE exactly as your doctor tells you to use it.
- Since every body type is different, talk with your doctor about the injection areas that are best for you.

- You should receive your first dose of COPAXONE with a doctor or nurse present. This might be at your doctor's office or with a visiting home health nurse who will teach you how to give your COPAXONE injections.

What are the possible side effects of COPAXONE?

COPAXONE may cause serious side effects, including:

- **Post-Injection Reactions.** Serious side effects may happen right after you inject COPAXONE at any time during your course of treatment. Call your doctor right away if you have any of these post-injection reaction symptoms including:
  - •redness to your cheeks or other parts of the body (flushing)
  - •chest pain
  - •fast heart beat
  - •anxiety
  - •breathing problems or tightness in your throat
  - •swelling, rash, hives, or itching

  If you have symptoms of a post-injection reaction, do not give yourself more injections until a doctor tells you to.
- **Chest Pain.** You can have chest pain as part of a post-injection reaction or by itself. This type of chest pain usually lasts a few minutes and can begin around 1 month after you start using COPAXONE. Call your doctor right away if you have chest pain while using COPAXONE.
- **Damage to your skin.** Damage to the fatty tissue just under your skin's surface (lipoatrophy) and, rarely, death of your skin tissue (necrosis) can happen when you use COPAXONE. Damage to the fatty tissue under your skin can cause a "dent" at the injection site that may not go away. You can reduce your chance of developing these problems by:
  - •following your doctor's instructions for how to use COPAXONE
  - •choosing a different injection area each time you use COPAXONE. **See Step 4 in the Instructions for Use, "Choose your injection area".**

The most common side effects of COPAXONE include:

- skin problems at your injection site including:
  - o redness
  - o pain
  - o swelling
  - o itching
  - o lumps
- rash
- shortness of breath
- flushing (vasodilation)

Tell your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of COPAXONE. For more information, ask your doctor or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store COPAXONE?

- Store COPAXONE in the refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C).
- When you are not able to refrigerate COPAXONE, you may store it for up to 1 month at room temperature between 59°F to 86°F (15°C to 30°C).
- Protect COPAXONE from light or high temperature.
- Do not freeze COPAXONE syringes. If a syringe freezes, throw it away in a sharps disposal container. **See Step 13 in the Instructions for Use, "Dispose of needles and syringes".**

Keep COPAXONE and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of COPAXONE.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information Leaflet. Do not use COPAXONE for a condition for which it was not prescribed. Do not give COPAXONE to other people, even if they have the same symptoms as you have. It may harm them.

This Patient Information Leaflet summarizes the most important information about COPAXONE. If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your pharmacist or doctor for information about COPAXONE that is written for health professionals.

For more information, go to www.copaxone.com or call 1-800-887-8100.

What are the ingredients in COPAXONE?

Active ingredient: glatiramer acetate

Inactive ingredients: mannitol

Instructions for Use

COPAXONE (co-PAX-own)
(glatiramer acetate injection)
for subcutaneous use

For subcutaneous injection only.

Do not inject COPAXONE in your veins (intravenously).

Do not re-use your COPAXONE prefilled syringes.

Do not share your COPAXONE prefilled syringes with another person. You may give another person an infection or get an infection from them.

You should receive your first dose of COPAXONE with a doctor or nurse present. This might be at your doctor's office or with a visiting home health nurse who will show you how to give your own injections.

COPAXONE comes in either a 20 mg Prefilled Syringe with needle attached or a 40 mg Prefilled Syringe with needle attached. How often a dose is given depends on the product strength that is prescribed. Your doctor will prescribe the correct dose for you.

Instructions for Using Your COPAXONE 20 mg Prefilled Syringe dose:

- **COPAXONE 20 mg** is injected 1 time each day, in the fatty layer under your skin (subcutaneously).
- Each COPAXONE 20 mg prefilled syringe is for single use (1 time use) only.
- The COPAXONE 20 mg dose is packaged in boxes of 30 prefilled syringes with needles attached. COPAXONE 20 mg prefilled syringes have **white** plungers.

Instructions for Using Your COPAXONE 40 mg Prefilled Syringe:

- **COPAXONE 40 mg** is injected 3 times each week in the fatty layer under your skin (subcutaneously).
- COPAXONE 40 mg should be given on the same 3 days each week, if possible for example, Monday, Wednesday, and Friday. Give your COPAXONE injections at least 48 hours (2 days) apart.
- Each COPAXONE 40 mg prefilled syringe is for single use (1 time use) only.
- The COPAXONE 40 mg dose is packaged in boxes of 12 prefilled syringes with needles attached. COPAXONE 40 mg prefilled syringes have **blue** plungers.

How do I inject COPAXONE?

Step 1: Gather the supplies you will need to inject COPAXONE. **See Figure A.**

- 1 blister pack with a COPAXONE Prefilled Syringe with needle attached
- Alcohol wipe (not supplied)
- Dry cotton ball (not supplied)

- A place to record your injections, like a notebook (not supplied)
- Sharps disposal container (not supplied). **See Step 13 below, "Dispose of needles and syringes".**

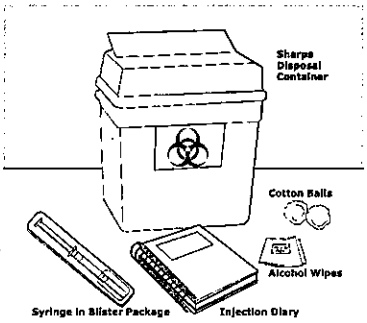


Figure A

Step 2: Remove only 1 blister pack from the COPAXONE prefilled syringe carton. **See Figure B.**

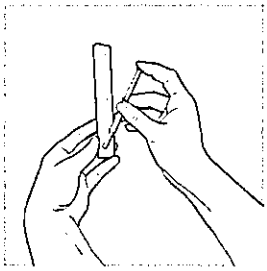


Figure B

- Place the supplies you will need on a clean, flat surface in a well-lit area.
- After you remove 1 blister pack from the carton, keep all unused syringes in the carton and store them in the refrigerator.
- Let the blister pack, with the syringe inside, warm to room temperature for about 20 minutes.
- Wash your hands. Be careful not to touch your face or hair after washing your hands.

Step 3: Look closely at your COPAXONE prefilled syringe.

- There may be small air bubbles in the syringe. **Do not** try to push the air bubble from the syringe before giving your injection so you do not lose any medicine.
- Check the liquid medicine in the syringe before you give your injection. The liquid in the syringe should look clear, and colorless, and may look slightly yellow. If the liquid is cloudy or contains any particles, do not use the syringe and throw it away in a sharps disposal container. **See Step 13 below, "Dispose of needles and syringes."**

Step 4: Choose your injection area. **See Figure C.**

See the injection areas you should use on your body. Talk with your doctor about the injection areas that are best for you.

- The possible injection areas on your body include **(See Figure C)**:
  - your stomach area (abdomen) around the belly button
  - the back of your upper arms
  - upper hips (below your waist)
  - your thighs (above your knees)

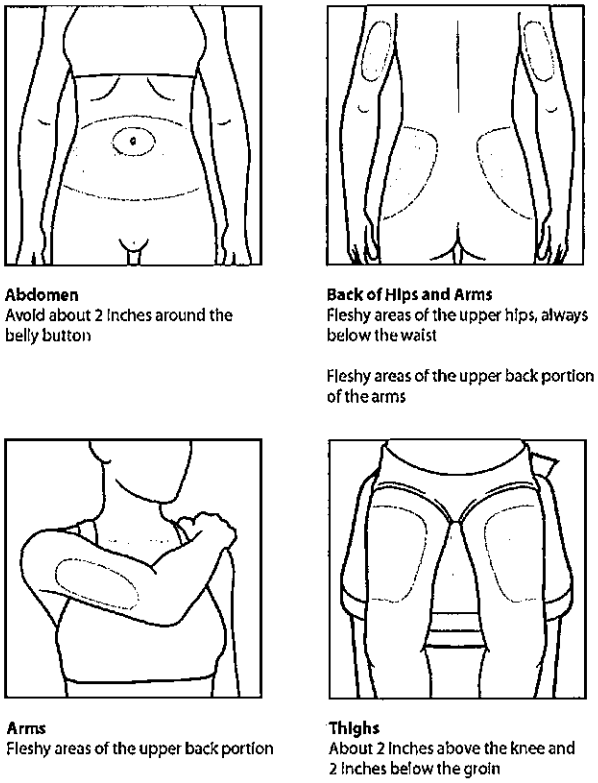


Figure C

- For each COPAXONE dose, choose a different injection area from 1 of the areas shown above. **See Figure C.**
- **Do not stick the needle in the same place (site) more than 1 time each week.** Each injection area contains multiple injection sites for you to choose from. Avoid injecting in the same site over and over again.
- Keep a record of the sites where you give your injection each day so you will remember where you already injected.

Step 5: Prepare to give your injection.

- There are some injection areas on your body that are hard to reach (like the back of your arm). You may need help from someone who has been instructed on how to give your injection if you cannot reach certain injection areas.
- Do not inject in sites where the skin has scarring or "dents". Using scarred or dented skin for your injections may make your skin worse.

Step 6: Clean your injection site.

- Clean the injection site using the alcohol wipe and allow your skin to air dry. **See Figure D.**

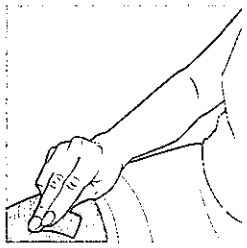


Figure D

Step 7: Pick up the syringe with 1 hand and hold it like a pencil. Remove the needle cover with your other hand and set it aside. **See Figure E.**

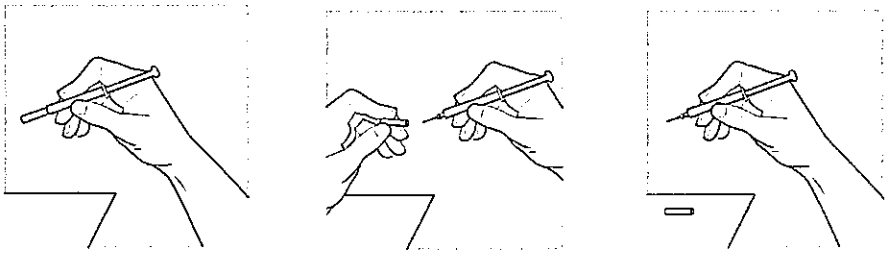


Figure E

Step 8: Pinch about a 2 inch fold of skin between your thumb and index finger. **See Figure F.**

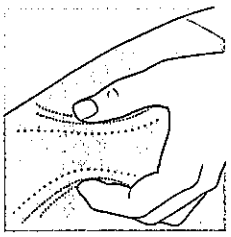


Figure F

Step 9: Giving your injection.

- Rest the heel of your hand holding the syringe against your skin at the injection site. Insert the needle at a 90 degree angle straight into your skin. **See Figure G.**

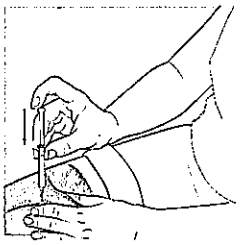


Figure G

- When the needle is all the way into your skin, release the fold of skin. **See Figure H.**

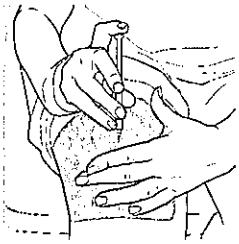


Figure H

Step 10: Give your COPAXONE injection.

To inject the medicine, hold the syringe steady and slowly push down the plunger. **See Figure I.**

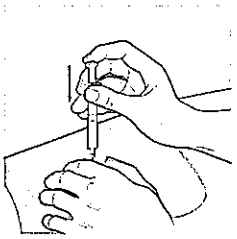


Figure I

Step 11: Remove the needle.

After you have injected all of the medicine, pull the needle straight out. **See Figure J.**

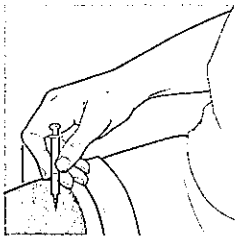


Figure J

Step 12: Use a clean, dry cotton ball to gently press on the injection site for a few seconds. Do not rub the injection site or re-use the needle or syringe. **See Figure K.**

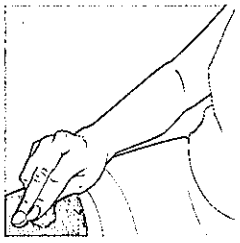


Figure K

Step 13: Dispose of your needles and syringes.

- Put your used needles and syringes in a FDA-cleared sharps disposal container right away after use. **Do not throw away (dispose of) loose needles and syringes in your household trash.**
- If you do not have a FDA-cleared sharps disposal container, you may use a household container that is:
    - made of a heavy-duty plastic,
    - can be closed with a tight-fitting, puncture-resistant lid, without sharps being able to come out,
    - upright and stable during use,
    - leak-resistant, and
    - properly labeled to warn of hazardous waste inside the container.
- When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your community guidelines for the right way to dispose of your sharps disposal container. There may be state or local laws about how you should throw away used needles and syringes. For more information about safe sharps disposal, and for specific information about sharps disposal in the state that you live in, go to the FDA's website at: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal .
- Do not dispose of your used sharps disposal container in your household trash unless your community guidelines permit this. Do not recycle your used sharps disposal container.

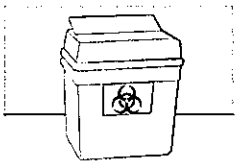


Figure L

This Patient Information and Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

[TEVA NEUROSCIENCE LOGO]

Marketed by: TEVA Neuroscience, Inc., Overland Park, KS 66211

Distributed by: TEVA Pharmaceuticals USA, Inc., North Wales, PA 19454

Product of Israel

Revised: January 2014

[Veeva Code]

1.6.1.3 既承認国（米国）の添付文書（和文）

米国添付文書の概要

以下の記述は、COPAXONE®（以下、本剤）を安全かつ有効に使用するために必要な情報すべてを記載したものではない。本剤の添付文書（全文版、35 頁）を確認のこと。

COPAXONE（グラチラマー酢酸塩）皮下注射用

米国初回承認年：1996 年

----------最近の主要改訂項目----------

用法・用量、推奨用量（2.1）	01/2014
用法・用量、使用方法（2.2）	01/2014
警告と使用上の注意、注射直後反応（5.1）	01/2014
警告と使用上の注意、胸痛（5.2）	01/2014
警告と使用上の注意、脂肪組織萎縮症と皮膚壊死（5.3）	01/2014

----------効能・効果----------

COPAXONE の適応症は以下のとおり。

- 再発性多発性硬化症患者の治療

----------用法・用量----------

- 皮下投与使用に限る；投与は交互に入れ替えないこと（2.1）
- COPAXONE 20 mg/ml　連日投与（2.1）
- COPAXONE 40 mg/ml　週 3 回投与（2.1）
- 投与前には注射液を室温に戻すこと（2.2）

----------剤形及び含量----------

- 20 mg/ml 注射剤：単回投与用の白色プランジャー付きプレフィルドシリンジ（3）
- 40 mg/ml 注射剤：単回投与用の青色プランジャー付きプレフィルドシリンジ（3）

----------禁忌----------

グラチラマー酢酸塩又はマンニトールに過敏症を示すことが知られている患者（4）

----------警告及び使用上の注意----------

- 注射直後反応：潮紅、胸痛、動悸、不安、呼吸困難、咽喉絞扼感及び／又は蕁麻疹。一般的にこれらの症状は一過性、自己限定性（5.1）
- 胸痛は通常一過性（5.2）
- 脂肪組織萎縮症及び皮膚壊死があらわれることがある。患者には適切な注射手技を教育し注射箇所は変更するよう教育すること。（5.3）
- COPAXONE は免疫応答の調節に作用する可能性がある。（5.4）

----------副作用----------

- COPAXONE 20 mg/ml の比較対照臨床試験において、最も高頻度発現（10%以上及びプラセボに比較し 1.5 倍以上高い）の副作用は注射部位反応、血管拡張、発疹、呼吸困難及び胸痛であった。（6.1）
- COPAXONE 40 mg/ml の比較対照臨床試験において、最も高頻度発現（10%以上及びプラセボに比較し 1.5 倍以上高い）の副作用は注射部位反応であった。（6.1）

副作用が疑われる場合の連絡先： TEVA（1−800-221-4026）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch.）。

----------特別な集団における使用----------

- 授乳婦への投与： COPAXONE がヒトの母乳に移行するか否かは明らかでない。（8.3）
- 小児への投与： 18 歳未満の患者では COPAXONE の有効性及び安全性は確立していない。（8.4）

患者に伝えるべき情報、及び FDA 認定の患者向け添付文書は 17 章参照のこと。

改訂年月：2014 年 1 月

米国添付文書（全文版）

目次*

1 効能・効果 37
2 用法・用量 37
2.1 推奨用量 37
2.2 使用方法 37
3 剤形・含量 37
4 禁忌 37
5 警告と使用上の注意 37
5.1 注射直後反応 37
5.2 胸痛 38
5.3 脂肪組織萎縮症と皮膚壊死 38
5.4 免疫応答に及ぼす潜在的な影響 38
6 副作用 39
6.1 臨床試験結果 39
6.2 市販後使用成績 43
7 薬物相互作用 44
8 特別な集団における使用 44
8.1 妊婦 44
8.2 分娩出産 44
8.3 授乳婦 44
8.4 小児への投与 44
8.5 高齢者への投与 44
8.6 腎機能障害患者 44
11 概要 44
12 臨床薬理 45
12.1 作用機序 45
12.2 薬物動態 45
13 非臨床毒性試験 45
13.1 がん原性、遺伝毒性、生殖能障害 45
14 臨床試験 46
16 供給／保存・取扱い 50
17 患者に伝えるべき情報 51

＊上記目次には添付文書（全文版）で省略された章は示していない。

米国添付文書（全文版）
COPAXONE（グラチラマー酢酸塩）

1 効能・効果

COPAXONE の適応症は以下のとおり。

- 再発性多発性硬化症患者の治療

2 用法・用量

2.1 推奨用量

皮下投与のみに COPAXONE を用い、静脈内投与には決して用いないこと。投与方法はいずれの含量を選択するかによって決まる。COPAXONE の推奨用量は以下のとおり：

- COPAXONE 20 mg/ml：　連日投与
- COPAXONE 40 mg/ml：　週 3 回投与（投与間隔：少なくとも 48 時間間隔）

COPAXONE 20 mg/ml と COPAXONE 40 mg/ml とは交互に入れ替えないこと。

2.2 使用方法

ブリスター（PTP）包装型のプレフィルドシリンジ 1 本を冷却保存中のカートンから取り出す。プレフィルドシリンジを室温で 20 分間放置し注射液を室温に戻すこと。投与前にはシリンジにに対して粒子状物質や変色を調べる目視検査を行うこと。シリンジ内の溶液は澄明で無色～淡黄色を呈する。粒子状物質や変色が認められた場合には、シリンジを廃棄すること。

自己注射する皮下部位は両腕、腹部、両腰部、両大腿部である。プレフィルドシリンジの使用は 1 回限りとすること。使い残した場合には廃棄すること。

3 剤形・含量

- 20 mg/ml 注射剤：単回投与用の白色プランジャー付きプレフィルドシリンジ
  皮下投与専用
- 40 mg/ml 注射剤：単回投与用の青色プランジャー付きプレフィルドシリンジ
  皮下投与専用

4 禁忌

グラチラマー酢酸塩又はマンニトールに対して過敏症を示すことが知られている患者に対して COPAXONE は禁忌である。

5 警告と使用上の注意

5.1 注射直後反応

プラセボ対照臨床試験 5 試験ではプラセボ投与患者の 4%に対して COPAXONE 20 mg/mL 投与患者の約 16%が、及びプラセボ対照臨床試験 1 試験ではプラセボ投与群で発現無しに対して COPAXONE 40 mg/mL 投与患者の約 2%が注射直後に以下に示す少なくとも 2 症状を伴った一連の症状を発現した：潮紅、胸痛、動悸、不安、呼吸困難、咽喉絞扼感及び蕁麻疹。一般的にはこれらの症状は投与開始数ヵ月後に発現し、時により早く発現するが、特定の患者がこれらの症状を伴うエピソードを 1 回～数回経験することになろう。実際にこれらの症状が特定の疾患に相当するかは不明である。概してこれらの症状は一過性、自己限定性で、治療は必要なかったが、類似の症状を呈する緊急医療を受けた患者に関する報告がなされている。これらエピソードの発現

に免疫性、又は非免疫性機序のうちいずれの機序が関与しているかは明らかにされていない。ある特定患者で認められた数回の類似エピソードがそれぞれ同じ機序によって発現したかも不明確である。

5.2 胸痛

プラセボ対照試験 5 試験において COPAXONE 20 mg/mL 投与患者の約 13%が、プラセボ群では 6%が、一過性胸痛を伴うエピソードを少なくとも 1 回経験した。COPAXONE 40 mg/mL 投与患者の約 2%が、プラセボでは 1%が、同様の経験を持った。エピソードは一部が前述した注射直後反応との関連により発現したが、多くの場合には関連せずに発現した。注射と胸痛発現について時間的な関連性が常に存在する訳ではない。胸痛は通常一過性で、しばしば他の症状とは関連せず、後遺症は残らなかった。一部の患者では 2 回以上のエピソードを経験し、通常投与開始の少なくとも 1 ヵ月後からエピソードが始まる。胸痛が発生する病因は不明である。

5.3 脂肪組織萎縮症と皮膚壊死

注射部位に関しては、限局性脂肪組織萎縮症及び、まれに、注射部位の皮膚壊死が発現しうる。脂肪組織萎縮症ではプラセボ対照試験 5 試験において COPAXONE 20 mg/mL 投与患者の約 2%で発現し（プラセボ群では事象発現患者無し）、プラセボ対照試験 1 試験では COPAXONE 40 mg/mL 投与患者の約 0.5%で発現した（プラセボ群では事象発現患者無し）。皮膚壊死は市販後にのみ認められた。脂肪組織萎縮症は治療開始後何度も（数ヵ月後にときどき）、また生涯にわたって発現することが考えられる。脂肪組織萎縮症に対する治療法は不明である。これらの有害事象が可能な限り最小となるよう注射手技について適切に患者を教育し、注射箇所は注射毎に変更するよう指導すること。

5.4 免疫応答に及ぼす潜在的な影響

COPAXONE は免疫応答の調節に作用することから、免疫機能に影響する可能性がある。例えば、COPAXONE を投薬すると生体の腫瘍監視とその感染防御が弱体化して外来性抗原認識能に影響することが考えられる。かかる作用を COPAXONE が実際に発現したエビデンスはないが、このリスクに対する全身的評価は未実施である。COPAXONE は薬効発現上、抗原性を提示する医薬品であることから、予期しない宿主応答を誘導する可能性があるが、当該作用の全身性評価は現在のところ未実施である。

COPAXONE はミエリンに対する自己免疫性応答が最小になるよう工夫されているが、長期間 COPAXONE を投与して生じる、細胞性免疫の長期にわたる変化が予期しない作用を誘発しうることが考えられる。

グラチラマー酢酸塩反応性抗体はグラチラマー酢酸塩を投与された、大部分の患者で生成する。ラットとサルの試験結果から両動物種において免疫複合体が腎糸球体に沈着することが示唆された。さらに、再発寛解型 MS 患者 125 例を対象とした比較対照臨床試験では COPAXONE 20 mg/mL を 2 年間連日皮下投与したところ、血清中 IgG 濃度レベルは投与開始 3 ヵ月後では患者の 80%がベースラインの少なくとも 3 倍値に達した。しかし、投与開始 12 ヵ月後では患者の 30%がベースラインの少なくとも 3 倍値に達し、12 ヵ月後では患者の 90%がベースライン以上の濃度レベルを示した。抗体のサブタイプは主に IgG 型であり、大部分が IgG-1 型であった。IgE 型抗体は測定した血清試料 94 サンプルではまったく検出されなかった。しかし、生体異物を投与した場合にはアナフィラキシーと関連することが多いことから、このリスクを無視することはできないであろう。

6 副作用

6.1 臨床試験結果

臨床試験は幅広いさまざまな条件下に実施されることから、観察される副作用の発現頻度は他剤の発現頻度とは直接比較できず、また実地診療で観察される発現頻度を必ずしも反映するものでもない。

比較対照臨床試験の発現頻度

COPAXONE 20 mg/mL 連日投与

プラセボ対照、盲検臨床試験において COPAXONE 投与患者 563 例のうち、約 5%の被験者が副作用発現のために投与を中止した。この投与中止と関連した最も高頻度発現の副作用は、注射部位反応、呼吸困難、蕁麻疹、血管拡張及び過敏症であった。最も高頻度発現の副作用は、注射部位反応、血管拡張、発疹、呼吸困難及び胸痛であった。

表 1 には、プラセボ対照臨床試験において COPAXONE 20 mg/mL 投与患者のうち少なくとも 2%の頻度で試験治療下に発現した徴候･症状を示す。これらの徴候･症状は、プラセボ投与患者に比し、COPAXONE 投与患者が数量的に多かった。副作用の程度は通常軽度であった。

表 1： 発現頻度が 2%以上であった、及びプラセボ群に比較し COPAXONE 20 mg/mL 連日投与群の発現頻度がより高かった、比較対照臨床試験時の副作用

		COPAXONE 20 mg/mL 群 (n=563)	プラセボ群 (n=564)
血液およびリンパ系障害	リンパ節症	7%	3%
心臓障害	動悸	9%	4%
	頻脈	5%	2%
眼障害	眼の障害	3%	1%
	複視	3%	2%
胃腸障害	悪心	15%	11%
	嘔吐	7%	4%
	嚥下障害	2%	1%
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位紅斑	43%	10%
	注射部位疼痛	40%	20%
	注射部位そう痒症	27%	4%
	注射部位腫瘤	26%	6%
	無力症	22%	21%
	疼痛	20%	17%
	注射部位浮腫	19%	4%
	胸痛	13%	6%
	注射部位炎症	9%	1%
	浮腫	8%	2%
	注射部位反応	8%	1%
	発熱	6%	5%
	注射部位過敏反応	4%	0%

	局所反応	3%	1%
	悪寒	3%	1%
	顔面浮腫	3%	1%
	末梢性浮腫	3%	2%
	注射部位線維症	2%	1%
	注射部位萎縮*	2%	0%
免疫系障害	過敏症	3%	2%
感染症および寄生虫症	感染	30%	28%
	インフルエンザ	14%	13%
	鼻炎	7%	5%
	気管支炎	6%	5%
	胃腸炎	6%	4%
	腟カンジダ症	4%	2%
代謝および栄養障害	体重増加	3%	1%
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	12%	10%
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	皮膚良性新生物	2%	1%
神経系障害	振戦	4%	2%
	片頭痛	4%	2%
	失神	3%	2%
	会話障害	2%	1%
精神障害	不安	13%	10%
	神経過敏	2%	1%
腎および尿路障害	尿意切迫	5%	4%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	14%	4%
	咳嗽	6%	5%
	喉頭痙攣	2%	1%
皮膚および皮下組織障害	発疹	19%	11%
	多汗症	7%	5%
	そう痒症	5%	4%
	蕁麻疹	3%	1%
	皮膚障害	3%	1%
血管障害	血管拡張	20%	5%

* 注射部位萎縮は注射部位における限局性脂肪組織萎縮の関連用語を含む。

プラセボ群に比較して、4～5 例だけ多く発現した（差は 1%未満）、COPAXONE との関連性が否定できない COPAXONE 群の副作用は関節痛及び単純ヘルペスであった。

臨床検査は COPAXONE の臨床試験に参加した患者全員について実施した。血液学的、生化学的、及び尿検査に関する臨床的に意味のある臨床検査値は、盲検臨床試験において、COPAXONE

群とプラセボ群とで類似していた。比較対照臨床試験では患者 1 例が血小板減少症（16 x 10^9/L）のために投薬を中止したが、その症状は投薬中止後に消散した。

比較対照臨床試験の副作用データから、男女差について解析評価した結果、臨床的に意味のある差は認められなかった。これらの臨床試験において患者の 96%が白人であった。COPAXONE 20 mg/mL 治療患者の年齢層は大部分が 18～45 歳であったことから、副作用の発現頻度を臨床上意味のある年齢サブグループと関連づけて解析することは適当でなかった。

その他の副作用

発現頻度が高くない副作用の発現頻度を以下に列挙する。非盲検、非対照の市販前に実施した臨床試験データ（n=979）が混在していたことから、COPAXONE との因果関係は明確に結論できなかった。さらに、副作用を報告する方法が多様であったことと副作用記載時に用いた用語等の理由から、副作用発現頻度を定量的に算出することがあまり意味を持たなかった。副作用発現頻度は COPAXONE 投与時の患者例数を基に算出し、COPAXONE 曝露の総患者数で割った値として求めた。報告されたすべての副作用中には、前述した表に既にリストアップした副作用は除外した、またあまりに概念的で有益な情報を含まないものや投与薬剤との関連性が論理的でないものも除外した。副作用は器官別分類により分類するとともに、繰り返しを避けるために下記に示す定義を用い、記載した。

“Frequent（高頻度）”副作用の定義： 少なくとも 1/100 の患者で発現した副作用。

“Infrequent（低頻度）”副作用の定義： 1/100 ～ 1/1,000 の患者で発現した副作用。

全身系:

Frequent（高頻度）: 膿瘍。

Infrequent（低頻度）: 注射部位血腫、満月様顔貌、蜂巣炎、ヘルニア、注射部位膿瘍、血清病、自殺企図、注射部位肥厚、注射部位メラノーシス、脂肪腫、光線過敏性反応。

心血管系:

Frequent（高頻度）: 高血圧。

Infrequent（低頻度）: 低血圧、収縮中期クリック、収縮期性心雑音、心房細動、徐脈、第四心音、体位性低血圧、静脈瘤。

消化器系:

Infrequent（低頻度）: 口内乾燥、口内炎、舌灼熱感、 胆嚢炎、大腸炎、食道潰瘍、食道炎、消化器癌、歯肉出血、肝腫大、食欲亢進、メレナ、口腔内潰瘍形成、膵臓障害、膵炎、直腸出血, しぶり、舌変色、十二指腸潰瘍。

内分泌系:

Infrequent（低頻度）: 甲状腺腫、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症。

胃腸系:

Frequent（高頻度）: 腸切迫、口腔モニリア症、唾液腺腫大、齲歯、潰瘍性口内炎。

血液系及びリンパ系:

Infrequent（低頻度）: 白血球減少症、貧血、チアノーゼ、好酸球増加症、吐血、リンパ浮腫、汎血球減少症、脾腫。

代謝性及び栄養性:

Infrequent（低頻度）: 体重減少、アルコール不耐性、クッシング症候群、痛風、異常治癒、黄色腫。

筋骨格系:

Infrequent（低頻度）：関節炎、筋萎縮、骨痛、滑液包炎、腎臓痛、筋障害、ミオパチー、骨髄炎、腱痛、腱鞘炎。

神経系:

Frequent（高頻度）：異常な夢、情動不安定、昏迷。

Infrequent（低頻度）：失語症、運動失調、痙攣、口周囲異常感覚、離人症、幻覚、敵意、運動低下、昏睡、集中力障害、顔面麻痺、リビドー減退、躁的反応、記憶障害、ミオクローヌス、神経痛、妄想反応、対麻痺、精神病性うつ病、一過性昏迷。

呼吸系:

Frequent（高頻度）：過換気、枯草熱。

Infrequent（低頻度）：喘息、肺炎、鼻出血、低換気、音声変調。

皮膚及び付属器:

Frequent（高頻度）：湿疹、帯状疱疹、膿疱性発疹、皮膚萎縮、疣贅。

Infrequent（低頻度）：皮膚乾燥、皮膚肥厚、皮膚炎、せつ腫症、乾癬、血管浮腫、接触性皮膚炎、結節性紅斑、真菌性皮膚炎、斑状丘疹状発疹、色素沈着、皮膚良性新生物、皮膚癌、皮膚線条、小胞水疱性皮疹。

特殊感覚:

Frequent（高頻度）：視野欠損。

Infrequent(低頻度)：眼乾燥、外耳炎、眼瞼下垂、白内障、角膜潰瘍、散瞳、視神経炎、羞明、味覚消失。

泌尿生殖器系:

Frequent（高頻度）：無月経、血尿、インポテンス、月経過多、パパニコロースミア疑陽性、頻尿、腟出血。

Infrequent（低頻度）：腟炎、側腹部痛 （腎臓）、流産、乳房うっ滞、乳房腫大、子宮頚部上皮内癌、線維嚢胞性乳腺症、腎結石、夜間頻尿、卵巣嚢胞、持続勃起症、腎盂腎炎、性機能異常、尿道炎。

COPAXONE 40 mg/mL 週3回投与

プラセボ対照、盲検臨床試験においてCOPAXONE 40 mg/mLを週3回投与した943例のうち約3%の患者が副作用のために投与を中止した。この投与中止と関連した最も高頻度発現の副作用は注射部位反応であった。

表2には、プラセボ対照、盲検臨床試験においてCOPAXONE 40 mg/mL投与患者のうち少なくとも2%の頻度で試験治療下に発現した徴候･症状を示す。これらの徴候･症状は、プラセボ投与患者に比し、COPAXONE 40 mg/mL投与患者が数量的に多かった。副作用の程度は通常軽度であった。

表 2：　発現頻度が 2%以上であった、及びプラセボ群に比較し COPAXONE（40 mg/mL 週 3 回投与）群の発現頻度がより高かった、比較対照臨床試験時の副作用

		COPAXONE 40 mg/mL 群 (n=943)	プラセボ群 (n=461)
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位紅斑	22%	2%
	注射部位疼痛	10%	2%
	注射部位腫瘤	6%	0%
	注射部位そう痒症	6%	0%
	注射部位浮腫	6%	0%
	発熱	3%	2%
	インフルエンザ様疾患	3%	2%
	注射部位炎症	2%	0%
	悪寒	2%	0%
	胸痛	2%	1%
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	11%	9%
	ウイルス性気道感染	3%	2%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	3%	0%
血管障害	血管拡張	3%	0%
胃腸障害	悪心	2%	1%
皮膚および皮下組織障害	紅斑	2%	0%
	発疹	2%	1%

臨床試験及び市販後使用成績において COPAXONE 20 mg/mL の連日投与に比べて COPAXONE 40 mg/mL の週 3 回投与では新たな副作用は認められなかった。COPAXONE 40 mg/mL の、比較対照臨床試験の副作用データから男女差について解析評価した結果、臨床的に意味のある差は認められなかった。臨床試験において患者の 98%が白人であった。また治療患者は大部分が 18～50 歳であったことから、副作用の発現頻度を臨床上意味のある年齢サブグループと関連づけて解析することは適当でなかった。

6.2 市販後使用成績

上市後には COPAXONE 20 mg/mL 治療下に発現した、上記未記載の有害事象が COPAXONE 承認後の臨床使用で確認されており、それら有害事象を以下に示す。これらの有害事象報告は例数がはっきりしない自発報告であったことから、発現頻度が明確に推定できず、投与薬剤との因果関係についても結論できなかった。

全身系: 敗血症; 全身性エリテマトーデス症候群; 水頭症; 腹部腫脹;アレルギー反応; アナフィラキシー様反応。

心血管系: 血栓症; 末梢血管疾患; 心嚢液貯留; 心筋梗塞; 深部血栓性静脈炎; 冠血管閉塞;うっ血性心不全; 心筋症; 心拡大; 不整脈; 狭心症。

消化器系: 舌浮腫; 胃潰瘍; 出血; 肝機能異常; 肝損傷; 肝炎; おくび; 肝硬変; 胆石症。

血液及びリンパ系: 血小板減少症; リンパ腫様反応; 急性白血病。

代謝性及び栄養性障害: 高コレステロール血症。

筋骨格系: 関節リウマチ; 全身痙縮。

神経系: 脊髄炎; 髄膜炎; 中枢神経系新生物; 脳血管発作; 脳浮腫; 異常な夢; 失語症; 痙攣; 神経痛。

呼吸系: 肺塞栓症; 胸水; 肺癌。

特殊感覚: 緑内障; 失明。

泌尿生殖器系: 泌尿生殖器新生物; 尿異常; 卵巣癌; ネフローゼ; 腎不全; 乳癌; 膀胱癌; 頻尿。

7 薬物相互作用

COPAXONE と他薬剤の薬物相互作用は十分検討していない。現存する臨床試験結果から、COPAXONE と繁用される MS 治療薬剤（コルチコステロイドとの最大 28 日間併用投与等）の薬物相互作用が重要な意味を持つことは示唆されていない。COPAXONE と INF ß 併用投与時の適正評価は未実施である。

8 特別な集団における使用

8.1 妊婦

妊娠カテゴリー B

グラチラマー酢酸塩を妊娠ラット及びウサギに皮下投与した結果、生後児発育に及ぼす毒性変化は認められなかった。妊婦における適切な比較対照臨床試験は未実施である。動物の生殖試験結果からヒトの反応性は必ずしも予測できないので、妊娠期間中は COPAXONE が臨床上明確に必要とされる場合に限り投与すること。

器官形成期のラット又はウサギにグラチラマー酢酸塩を皮下投与した結果、胚／胎児発生試験において 37.5 mg/kg/日の最高投与量(20 mg/日の臨床用量に対して mg/m^2 換算でそれぞれ 18 倍又は 36 倍）で毒性変化は認められなかった。ラットにグラチラマー酢酸塩を 36 mg/kg までの最高投与量で妊娠 15 日目から授乳期間まで投与した結果、有意な毒性変化は分娩中認められず、また生後児の成長発育期間でも認められなかった。

8.2 分娩出産

妊婦の分娩出産について COPAXONE による影響があるか否かは不明である。

8.3 授乳婦

グラチラマー酢酸塩がヒトの母乳に移行するか否かは明らかでない。多くの医薬品はヒト母乳に移行しうることから、授乳婦に COPAXONE を投与する場合には十分に注意すること。

8.4 小児への投与

18 歳未満の患者について COPAXONE の有効性及び安全性は確立していない。

8.5 高齢者への投与

高齢患者における COPAXONE の臨床試験は実施していない。

8.6 腎機能障害患者

腎機能障害患者におけるグラチラマー酢酸塩の薬物動態試験は実施していない。

11 概要

COPAXONE の有効成分であるグラチラマー酢酸塩は合成ポリペプチドの酢酸塩で、4 種類の天然起源のアミノ酸（L-グルタミン酸、L-アラニン、L-チロシン及び L-リジン）から構成されており平均モル分率はそれぞれ 0.141、0.427、0.095 及び 0.338 である。グラチラマー酢酸塩の平均分

子量は 5,000 ～ 9,000 ダルトンであり、グラチラマー酢酸塩の確認試験は特殊な抗体を用いて行う。

化学構造についてはグラチラマー酢酸塩は L-アラニン、L-リジン、L-チロシン及び酢酸塩を含有する L-グルタミン酸ポリマーである。グラチラマー酢酸塩の化学構造式を以下に示す。

$$(Glu, Ala, Lys, Tyr)_x \bullet xCH_3COOH$$

$$(C_5H_9NO_4 \bullet C_3H_7NO_2 \bullet C_6H_{14}N_2O_2 \bullet C_9H_{11}NO_3)_x \bullet xC_2H_4O_2$$

CAS - 147245-92-9

COPAXONE は澄明な無色～わずかに黄色を呈する皮下注射用の無菌性非発熱性溶液である。各 COPAXONE 溶液 1 mL 中にはグラチラマー酢酸塩 20 mg 又は 40 mg 及び不活性成分であるマンニトール 40 mg を含有する。溶液の pH 値は約 5.5～7.0 である。グラチラマー酢酸塩の生物活性はマウスにおける実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）を誘発する抑制率から測定する。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

グラチラマー酢酸塩が MS 患者において効果を発現する機序は完全には明らかにされていない。しかしながら、MS の病因に関与するとされている免疫反応をグラチラマー酢酸塩が調節することが考えられる。この仮説は EAE の病因を調べた試験結果から支持された。EAE とは、ミエリン含有の中枢神経系由来物質に対する免疫を誘発させた、動物の疾病状態を指し、EAE は MS の実験動物モデルとしてしばしば使用される。動物実験及び in vitro 系の試験結果から、グラチラマー酢酸塩投与により本薬に特異的なサプレッサーT 細胞が末梢部位において誘導され活性化された。

グラチラマー酢酸塩が免疫機能を調節することから、自然免疫応答に対して影響するかどうかが懸念されるが、かかる影響がグラチラマー酢酸塩投与で生じたエビデンスはない。全身系で評価した試験もない［警告及び使用上の注意の項参照（5.4）］。

12.2 薬物動態

ヒト（健康ボランティア）及び動物の薬物動態試験結果から、本薬の治療用量を患者へ皮下投与すると大部分が局所部位にて加水分解された。グラチラマー酢酸塩反応性抗体の認識部位はグラチラマー酢酸塩の長鎖フラグメントであると考えられる。本薬を注射により投与すると若干量が、未変化体又は部分的な加水分解物として、リンパ循環系に入って局所リンパ節へ到達しうることが考えられ、あわせて若干量が未変化体として体循環系に入るであろう。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、遺伝毒性、生殖能障害

マウス 2 年間がん原性試験においてグラチラマー酢酸塩を 60 mg/kg/日までの最高投与量で皮下投与した（ヒト治療用量である 20 mg/日に対して mg/m^2 換算で 15 倍まで）。その結果、全身性新生物の増加は認められなかった。雄性マウスの 60 mg/kg/日投与群では注射部位に線維肉腫の発現率増加が認められた。この線維肉腫は、限定された皮膚領域に刺激物を繰り返し投与したために生じたと考えられる皮膚損傷と関連していた。

ラット 2 年間がん原性試験ではグラチラマー酢酸塩を 30 mg/kg/日までの最高投与量で皮下投与（ヒト治療用量に対して mg/m^2 換算で 15 倍まで）した結果、新生物の増加は認められなかった。

グラチラマー酢酸塩には in vitro 試験系で変異原性は認められなかった（Ames 試験、マウスリンフォーマ tk 試験）。グラチラマー酢酸塩にはヒトリンパ球培養系の in vitro 染色体異常試験 2 試験で染色体異常誘発作用が認められたが、in vivo マウス骨髄小核試験では染色体異常誘発作用は認められなかった。

グラチラマー酢酸塩を交配前及び交配期間中に（雄雌両性）、並びに妊娠期間と哺育（雌性）期間を通じて 36 mg/kg/日までの最高投与量を皮下投与した（ヒト治療用量に対して mg/m^2 換算で 18 倍まで）ところ、毒性変化はこれら生殖発生毒性試験において認められなかった。

14 臨床試験

COPAXONE の有効性成績はプラセボ対照臨床試験計 5 試験から取得し、そのうち 4 試験は COPAXONE 用量として 20 mg/mL を連日投与し、残り 1 試験は 40 mg/mL を週 3 回投与した。

COPAXONE 20 mg/mL 連日投与

これら臨床試験のうち、臨床試験（1）は単一施設で実施した。臨床試験組み入れ総数は 50 例とし、患者を無作為に COPAXONE 群（20 mg/mL 皮下投与: n=25）又はプラセボ群（n=25）へ組み入れて、連日投与した。被験者は標準診断基準により再発寛解型 MS と診断された、及び試験組み入れ前 2 年間に少なくとも 2 回病勢悪化を呈した患者であった。被験者は外来患者で Kurtzke 障害度評価尺度（DSS）が 6 以内の患者とした［標準スコアーの範囲は 0（正常）～ 10（MS による死亡）］。スコアー6 は助けをかりると歩行できる患者と定義し、スコアー7 は車椅子を必要とする患者を意味する。

患者に対する観察頻度は投与後 2 年間については 3 ヵ月毎とし、病勢悪化の場合には数日以内とした。病勢悪化を確認するために、盲検下に神経内科医が神経学的徴候を客観的に記録し、その他の判断材料（例えば、神経学的徴候が少なくとも 48 時間持続した等）についても記録することとした。

プロトコルに規定した主要評価項目は試験期間 2 年間の無再発例割合とした。その他の 2 項目（①試験期間を通じた再発頻度、②それ以前の 2 年間の再発回数と比較した再発回数の変化）も主要評価項目とした。

表 2 には上記した 3 種類評価項目の結果を、プロトコル規定の副次評価項目数種類の結果とともに示す。これらの結果は ITT（包括）解析法により算出した（すなわち、全例数の算出は少なくとも 1 回投与を受けた、又は臨床試験中に評価を少なくとも 1 回受けた例数に基づき行った）。

表 3: 有効性試験結果 -臨床試験（1）-

	COPAXONE 20 mg/mL群 (n=25)	プラセボ群 (n=25)	P値
無再発例の割合（%）	14/25 (56%)	7/25 (28%)	0.085
再発回数（平均値）	0.6/2年	2.4/2年	0.005
試験前と比較した再発率の減少	3.2	1.6	0.025
最初の再発までの期間（日、中央値）	>700	150	0.03
疾患進行*が認められなかった被験者割合（%）	20/25 (80%)	13/25 (52%)	0.07

*疾患進行とは、障害度評価尺度が少なくとも 1 ポイント増加（少なくとも連続 3 ヵ月持続）する場合と定義した。

臨床試験（2）は米国の 11 センターで実施した、類似した試験デザインの多施設試験である。臨床試験組み入れ総数は患者 251 例であり（COPAXONE 群: n=125; プラセボ群: n=126）、主要評価項目は 2 年間当たりの再発回数平均値とした。表 4 には ITT 解析法による主要評価項目結果を、他の副次評価項目とともに示す。

表 4: 有効性試験結果 -臨床試験 (2) -

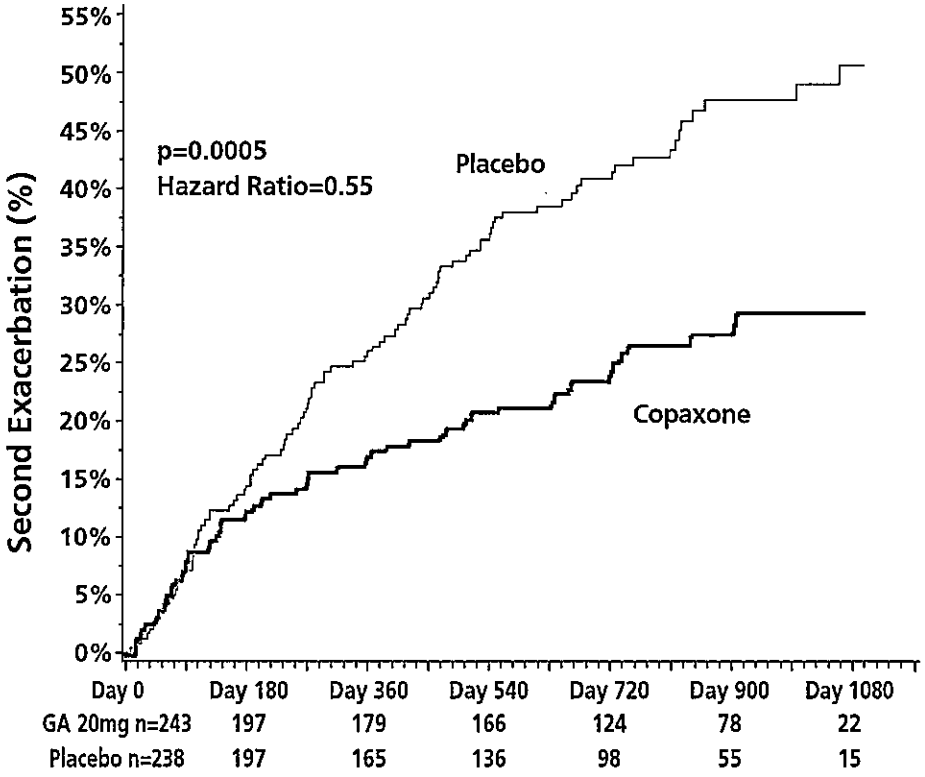
	COPAXONE 群 20 mg/mL 群 (n=125)	プラセボ群 (n=126)	P 値
再発回数 (平均値)	1.19/2 年	1.68/2 年	0.055
無再発例の割合 (%)	42/125 (34%)	34/126 (27%)	0.25
最初の再発までの期間 (日、中央値)	287	198	0.23
疾患進行が認められなかった被験者割合 (%)	98/125 (78%)	95/126 (75%)	0.48
障害度評価尺度変化量 (平均値)	-0.05	+0.21	0.023

両臨床試験において再発率に関する COPAXONE の有効性が明確に示されており、このことが COPAXONE の有効性の根拠となっている。

臨床試験 (3) における被験者は、最近 (90 日以内) 臨床的に単一の脱髄症状を呈した、及び脳 MRI で MS の特徴的所見が認められた病巣保有患者 3,481 例である。無作為に COPAXONE 20 mg/mL (n=243) 又はプラセボ (n=238) を投与した。主要評価項目は 2 回目増悪までの期間とした。患者追跡期間は 3 年間まで又は主要評価項目到達期間までとした。副次評価項目は T2 強調新規病巣数及び T2 強調病巣容積など脳 MRI 検査値とした。

2 回目増悪までの期間では、プラセボに比し、COPAXONE 投与群が有意に遅延した (ハザード比 = 0.55; 95% 信頼区間 0.40 ～ 0.77; 図 1 参照)。36 ヵ月間以内に再発した再発率に関する Kaplan-Meier 推定値はプラセボ群が 42.9%、COPAXONE 群が 24.7%であった。

図 1: 2 回目増悪までの期間



最終観察時の T2 強調新規病巣数は COPAXONE 投与群がより少なかった（比率 0.41; 信頼区間 0.28～0.59; p < 0.0001）。さらに最終観察時のベースライン調整 T2 強調病巣容積は COPAXONE 投与群がより小さかった（比率：0.89、信頼区間 0.84～0.94、p = 0.0001）。

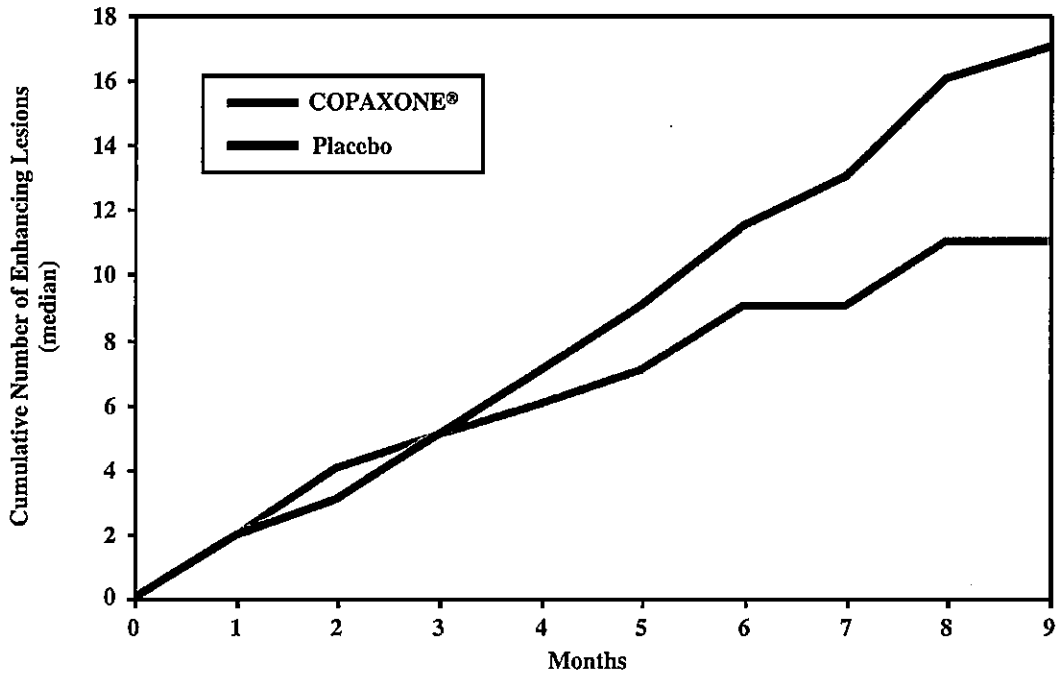
臨床試験（4）は国際共同試験であり、MRI パラメータを主要評価項目及び副次評価項目とした。合計 239 例の再発寛解型 MS 患者を無作為に割り付けた（COPAXONE 群: n=119; プラセボ群: n=120）。選択基準は臨床試験（2）と類似しており追加基準としてさらにスクリーニング MRI で Gd 造影病巣数が少なくとも 1 個認められる患者とした。被験者は二重盲検法により 9 ヵ月間投薬され、その期間中は毎月 MRI 検査を受けた。二重盲検期間中の主要評価項目は 9 ヵ月間にわたる Gd 造影 T1 強調病巣総数とした。主要評価項目の測定は試験期間中 ITT コホート群について行い、測定結果を表 4 に示す。

表 5: MRI 検査結果 -臨床試験（4）-

	COPAXONE 20/mL 群 (n=119)	プラセボ群 (n=120)	P 値
Gd 造影 T1 強調病巣総数（中央値）	11	17	0.0030

図 2 には主要評価項目の試験結果を月毎の経時変化として示す。

図 2： Gd 造影病巣総数 （中央値）



COPAXONE 40 mg/mL 週 3 回投与

臨床試験（5）は二重盲検、プラセボ対照、国際共同試験であり、合計 1404 例の再発寛解型 MS 患者を無作為に 2 : 1 に割り付けた（COPAXONE 40 mg/mL 週 3 回 12 ヵ月間投与群: n=943; プラセボ群: n=461）。スクリーニング前の 2 年間では再発が 2 回生じた（中央値）、またスクリーニング前の少なくとも 2 ヵ月間はインターフェロンベータ治療を受けなかった。ベースラインの EDSS スコアは 0～5.5 の範囲で中央値は 2.5 であった。神経学的評価時点はベースライン、3 ヵ月ごと、及び再発が疑われたため又は早期中止のため予定外の来院時とした。MRI 検査はベースライン、6 ヵ月、12 ヵ月後、又は早期中止時に行った。COPAXONE 群に割り付けられた合計 91%が、及びプラセボ群に割り付けられた 93%が 12 ヵ月後に臨床試験を完了した。

主要評価項目は確認された再発総数とした（検査で客観的な兆候が少なくとも 24 時間は神経症状が持続すること）。T2 強調又は新規病巣数及び T1 強調画像上の増強病巣数など数種類の MRI 検査項目に対する、COPAXONE の効果は 6 ヵ月及び 12 ヵ月後に測定した。

表 6 には ITT（包括）解析法による結果を示す。

表 6： 有効性及び MRI 検査結果 -臨床試験（5）-

	COPAXONE 40 mg/mL 群 (n=943)	プラセボ群 (n=461)	P 値
臨床評価項目			
12 ヵ月間プラセボ対照相で確認された再発回数			
調整済み平均推定値 相対リスク減少	0.331 34%	0.505	<0.0001
MRI 評価項目			
新規又は拡大 T2 病巣総数（6、12 ヵ月後）			
調整済み平均推定値 相対リスク減少	3.650 35%	5.592	<0.0001
T1 強調画像上の増強病巣総数（6、12 ヵ月後）			
調整済み平均推定値 相対リスク減少	0.905 45%	1.639	<0.0001

16 供給／保存・取扱い

COPAXONE（グラチラマー酢酸塩注射剤）は澄明な無色～わずかに黄色を呈す無菌性非発熱性溶液である。

- 20 mg/ml 製剤：単回投与用の白色プランジャー付きプレフィルドシリンジ 30 本入りカートンとして出荷（NDC 68546-317-30）。
- 40 mg/ml 製剤：単回投与用の青色プランジャー付きプレフィルドシリンジ 30 本入りカートンとして出荷（NDC 68546-325-12）。

COPAXONE は 2℃～8℃/36°F～46°F で冷却すること。必要に応じ、患者は COPAXONE の最大 1 ヵ月間の室温（15℃～30℃/59°F～86°F）保存が可能であるものの、冷却保存が推奨される。高温又は強い光には曝露させないこと。COPAXONE は冷凍保存させず、もしも COPAXONE 用シリンジを冷凍保存した場合には、廃棄すること。

17 患者に伝えるべき情報

〔患者向け情報リーフレット（患者向け情報及び使用上の注意）を参照〕

FDA 認定の患者向け添付文書（患者向け情報及び使用上の注意）を読むよう患者を指導してください。

妊婦

COPAXONE 投薬中に妊娠した、又は妊娠予定である場合にはそのことを医師に必ず伝えるよう患者指導すること。

注射直後反応

COPAXONE 注射後に様々な症状（潮紅、胸痛、動悸、不安、呼吸困難、咽喉絞扼感及び蕁麻疹など）が発現しうることを患者へアドバイスすること。これらの症状は一般には一過性、自己限定性であり特別な治療は必要としない。これらの症状は投与開始後初期に又は数ヵ月後に発現しうることを患者に伝えること。ある患者ではこれら症状のエピソードが 1 回～数回発現するであろう。

胸痛

注射直後反応の一部として、又は関連せずに一過性の胸痛が発現しうることを患者へアドバイスすること。胸痛は一過性であることを患者に伝えること。一部の患者では 2 回以上のエピソードを経験し、通常投与開始の少なくとも 1 ヵ月後からエピソードが始まる。患者が通常経験しない長さの、又は強い痛みの胸痛を経験するかどうかに注意するよう患者にアドバイスすること。

注射部位における脂肪組織萎縮症と皮膚壊死

注射部位には限局性脂肪組織萎縮症及び、まれに、皮膚壊死が発現しうることを患者にアドバイスすること。患者には適切な注射手技について教育し、注射部位・箇所を注射のたびに変更してリスクを下げるよう指導すること。

使用上の注意

COPAXONE の患者向け冊子は注意深く読むよう患者教育すること。COPAXONE 20 mg/ml と COPAXONE 40 mg/ml とは交互に入れ替えないこと。COPAXONE 20 mg/ml は連日投与し、COPAXONE 40 mg/ml は週 3 回投与すること。無菌的にシリンジ製剤を取り扱って注射するよう患者に強く注意すること。1 回目の注射は医療従事者の監督下に実施し、注射部位・箇所を注射のたびに変更するよう指導すること。注射針やシリンジは再使用しないよう強く注意すること。廃棄を安全に行うよう患者教育すること。

保存条件

COPAXONE の推奨保存条件は冷却保存（36～46°F/2～8°C）であることを患者に伝えること。必要に応じ、患者は COPAXONE を最大 1 ヵ月間室温（15°C～30°C/59°F～86°F）保存することが可能であるが、冷却保存が推奨される。高温又は強い光の条件下に COPAXONE を置かないこと。COPAXONE は冷凍保存させないこと。

[TEVA NEUROSCIENCE LOGO]

販売：TEVA Neuroscience, Inc.、オーバーランドパーク、カンザス州 66211

配送： TEVA Pharmaceuticals USA, Inc., 北ウェールズ、ペンシルベニア州 19454

イスラエル製造医薬品

患者向け情報

COPAXONE (co-PAX-own)

（グラチラマー酢酸塩注射剤）

皮下投与用

この患者向け情報は COPAXONE を投薬する前に及び再調剤を受けるたびに読んでください。新しい情報が入っている可能性があります。この情報はあなたの病気や治療に関して医師との相談に取って代わるものではありません。

COPAXONE とは何ですか？

COPAXONE は、再発性多発性硬化症患者の治療に用いる処方箋医薬品です。

18 歳未満の患者における COPAXONE の有効性及び安全性は確立していません。

COPAXONE 投与の禁止者はだれですか？

• あなたがグラチラマー酢酸塩、マンニトール又は他の COPAXONE 成分に対して過敏症を示す場合には、COPAXONE 投与は禁止です。COPAXONE に含まれるすべての成分はリスト化してこのリーフレットの最後に記載しています。

COPAXONE を投薬する前にあたなは担当医に何を伝えるべきですか？

COPAXONE を投薬する前に、以下のことをあなたは担当医に伝えてください。

• あなたが妊娠した又は妊娠予定であるか否の情報。COPAXONE があなたのやがて生まれてくる子供に有害であるか否かは明らかではありません。

• あなたが授乳している又は授乳予定であるか否かの情報。COPAXONE があなたの母乳に移行するか否かは明らかではありません。COPAXONE 投薬中は子供に授乳する最適な方法について、あなたは担当医に相談してください。

あなたは服薬・投薬している薬をすべて担当医に伝えてください。例えば、処方箋医薬品、一般用医薬品、ビタミン剤、生薬サプリメントなどです。
COPAXONE が他の薬剤作用に影響を及ぼしたり、また他の薬剤が COPAXONE の作用に影響したりする可能性があります。
あなたは投薬している薬を調べてそのリストを作ってください。あなたが新しい薬剤を受けとる時、そのリストを医師及び薬剤師に提示してください。

COPAXONEの投薬方法はどのようになっていますか？

• 詳しい使用説明はこのリーフレットの終わりに記載した、COPAXONEをどのように投薬するかの詳細説明に関する**使用説明**の項を参照してください。

• あなたはCOPAXONEの投与数量及びいつ投薬するかについて医師から指示を受けるでしょう。

• COPAXONEはあなたの皮膚の下に注射します（皮下投与）。

• あなたは医師の指示に従い正確にCOPAXONEを投薬してください。

• 各人にはそれぞれ違いがあります。あなたにとって最適な注射部位に関して医師に相談してください。

• COPAXONEの初回投薬時、あなたは医師又は看護師の立ち合い下に投薬してください。その際、医師が居る病院／医院で又は訪問看護師立ち合い下にあなたは投薬することとなり、

専門家がCOPAXONEの投薬方法をあなたに指導します。

COPAXONE の副作用として何が考えられますか？

COPAXONE により以下のような重篤な副作用が起こりうる可能性があります。

・**注射直後反応：** あなたの治療コース中はいつでもCOPAXONE注射直後に、重篤な副作用が起こりうる可能性があります。以下のような注射直後反応の症状が発現したら直ぐにあなたは担当医に連絡してください。

- 頬又は他の部位にみられる発赤（顔面紅潮）
- 胸痛
- 動悸
- 不安
- 呼吸困難又は咽喉絞扼感
- 腫脹、発疹、じんましん又はそう痒

注射直後反応の症状が発現したら、医師が許可するまであなたは決して投薬しないこと。

・**胸痛：** 注射直後反応の一部として、又は関連せずに胸痛が発現しうる可能性があります。胸痛は通常ほんの数分間持続し、投与開始の約1ヵ月後から発現します。COPAXONE投薬中に胸痛が発現したらあなたは担当医に直ぐに連絡してください。

・**皮膚損傷：** COPAXONE治療中にあなたの皮膚表面直下の脂肪組織が損傷（脂肪萎縮症）したり、まれに皮膚組織の死（壊死）が起こる可能性があります。皮膚の下にある脂肪組織が損傷されることで注射箇所には消失し難いへこみ(陥凹)が起こる可能性があり、これらの事象発現リスクを下げるには以下の方法があります。

- COPAXONEの投与方法についてあなたは医師の指示に従うこと
- COPAXONEを投与するたびにあなたは異なった注射部位を選択すること。使用上の注意の項に記載したステップ4 “注射部位の選択”を参照すること。

最も頻度が高い COPAXONE の副作用は以下のとおり：

- あなたの注射箇所の皮膚障害、例えば、
  - ○ 発赤
  - ○ 痛み
  - ○ 腫脹
  - ○ そう痒
  - ○ しこり
- 発疹
- 息切れ
- 顔面紅潮（血管拡張）

厄介な副作用又は消失し難い副作用が発現したらあなたは担当医に連絡してください。

以上述べたことが COPAXONE の副作用のすべてではありません。より詳しい情報は医師又は薬剤師に要求してもらってください。

副作用の専門的なアドバイスについてあなたは担当医に相談してください。副作用は電話により FDA へ通知できます：1-800-FDA-1088。

COPAXONE用薬剤はどのように保存しますか？

- COPAXONE用薬剤は冷蔵庫（36～46°F/2～8°C）内で保管すること。
- COPAXONE用薬剤を冷却保管できない場合には、室温条件下（59～86°F/15～30°C）に最大1ヵ月間まで保存できます。
- COPAXONE用薬剤は遮光すること又は高温を避けて保管すること。
- COPAXONE用シリンジは冷凍保存しないこと。シリンジを冷凍保存した場合には、注射針廃棄容器の中に廃棄すること。**使用上の注意の項に記載したステップ13“注射針及びシリンジの廃棄” を参照すること。**

COPAXONE 用薬剤及びすべての医薬品は子供の手が届かないところに保管すること。

COPAXONE を安全かつ有効に投薬する一般的な情報

患者向け情報リーフレットに書かれている以外の目的で医薬品は時々処方されます。処方箋未記載の症状には COPAXONE は使用しないこと。たとえ他の患者が同じ症状であっても、COPAXONE を他人には渡さないこと。さもないと他人に危害が及ぶことがあるでしょう。

この患者向け情報リーフレットには COPAXONE に関する最も重要な情報が含まれています。より詳細な情報を望む場合には、医師に相談してください。また、かかりつけの薬剤師又は医師に COPAXONE の医療従事者用情報について尋ねてください。

より詳しい情報はホームページ（ www.copaxone.com ）又は電話（ 1-800-887-8100）にて入手できます。

COPAXONE の成分はなんですか？

有効成分：グラチラマー酢酸塩

活性を示さない成分：マンニトール

使用上の注意
COPAXONE (co-PAX-own)
（皮下注射用のグラチラマー酢酸塩注射剤）

皮下投与のみに COPAXONE を用いること。
静脈内には COPAXONE を注射しないこと。
COPAXONE プレフィルドシリンジは**再使用しないこと。**
COPAXONE プレフィルドシリンジは他人と**相互使用しないこと。**他人を感染させる、又は他人から感染を受ける可能性があります。

COPAXONEの**初回投薬時**、あなたは医師又は看護師の立ち合い下に投薬してください。その際、医師が居る病院／医院で又は訪問看護師立ち合い下にあなたは投薬することとなり、専門家がCOPAXONEの投薬方法をあなたに指導します。

COPAXONEには注射針付きプレフィルドシリンジ20 mg製剤及び注射針付きプレフィルドシリンジ40 mg製剤があります。どのような頻度で投与するかは処方された製剤の種類に依ります。あなたにとって適正な用量を医師は処方してくれます。

COPAXONE 20 mg プレフィルドシリンジの使用方法：
- 皮膚の下にある脂肪層に、**COPAXONE 20 mg** を連日 1 回注射します（皮下投与）。
- COPAXONE 20 mg プレフィルドシリンジは単回使用専用です（単回使用）。
- COPAXONE 20 mg 製剤は注射針付きプレフィルドシリンジ 30 本が入っている箱に梱包されている。COPAXONE 20 mg プレフィルドシリンジには**白色**のプランジャーが装着されている。

COPAXONE 40 mg プレフィルドシリンジの使用方法：
- 皮膚の下にある脂肪層に、**COPAXONE 40 mg** を週 3 回注射します（皮下投与）。
- COPAXONE 40 mg を週 3 回、例えば、可能であれば月曜日、水曜日、金曜日に投与すること。COPAXONE は少なくとも 48 時間（2 日間）間隔で注射すること。
- COPAXONE 40 mg プレフィルドシリンジは単回使用専用です（単回使用）。
- COPAXONE 40 mg 製剤は注射針付きプレフィルドシリンジ 12 本が入っている箱に梱包されている。COPAXONE 40 mg プレフィルドシリンジには**青色**のプランジャーが装着されている。

COPAXONE を注射する方法とは？

ステップ 1：COPAXONE 注射に必要な注射用器材を収集してください（**Figure A 参照**）。
- 注射針付き COPAXONE 用プレフィルドシリンジを含有するブリスター（PTP）1 包。
- アルコールウェットティッシュ（各自用意）
- 乾燥綿球（各自用意）
- あなたの注射に関してノートなど記録できるもの（各自用意）
- **注射器廃棄容器（各自用意）　下記に示すステップ 13 "注射針及びシリンジの廃棄" 参照**

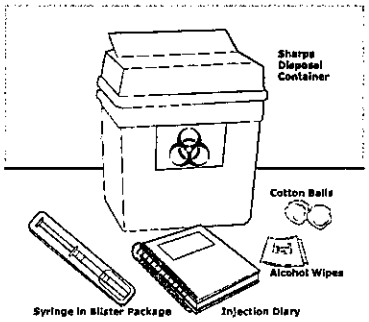


Figure A

ステップ 2：COPAXONE 用プレフィルドシリンジのカートンからブリスター1 包のみ取り出してください（**Figure B 参照**）。

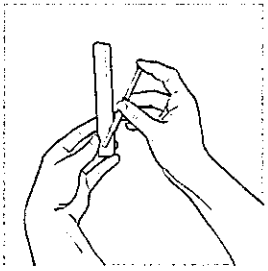


Figure B

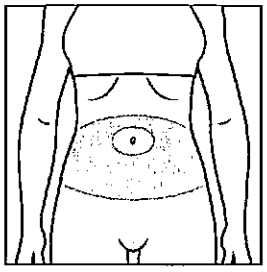
- 注射用器材を明るく清潔で平らな表面上に置くこと。
- カートンからブリスター（PTP）1 包を取り出します。残りのすべての未使用シリンジはカートンに入れた状態で冷蔵庫の中で保管すること。
- シリンジが入っているブリスターパックを 20 分間かけて室温に戻すこと。
- 手を洗ってください。手洗い後はあなたの顔や髪に触らないこと。

ステップ 3：**COPAXONE 用プレフィルドシリンジをよく観察してください。**
- プレフィルドシリンジ内には小さい気泡が存在するかもしれませんが、薬液損失を避けるため、気泡をシリンジから注射前に**追い出さないこと。**
- 注射する前にはプレフィルドシリンジ中の薬液をよく見てください。シリンジ中の薬液は澄明な無色～わずかに黄色を呈します。もしも薬液が濁っていたり薬液中に微粒子が存在したら、投薬せず、シリンジを注射器廃棄容器の中に廃棄してください（**下記に示すステップ 13 "注射針及びシリンジの廃棄"参照**）。

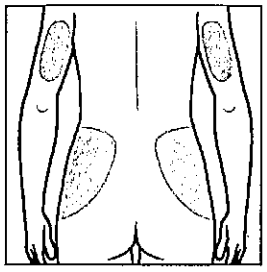
ステップ 4：注射部位を選択してください（**Figure C 参照**）。

あなたの体において注射できる部位を観察してください。どこが最も適切な注射部位であるかを医師に相談すること。

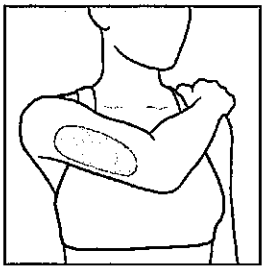
- 可能な注射部位は以下のとおり（**Figure C 参照**）。
  - へそ周辺胃部（腹部）
  - 両上腕後部
  - 両腰部上部（ウエストの下）
  - 両大腿部（膝の上）



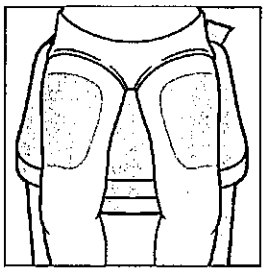
腹部：
へそ周辺の約 2 インチは
避けること



両腰部裏側及び両腕裏側：
通常ウエスト下にある両腰部上部の肉厚部分、
両腕上部裏側の肉厚部分



両腕：
両腕上部裏側の肉厚部分



両大腿部：
膝の上約 2 及び股関の下約 2 インチの部位

Figure C

・毎回の COPAXONE 投与では上記した注射部位から異なる 1 つの注射部位を選ぶこと（**Figure C 参照**）。

・**同じ注射部位（箇所）には決して 1 週間に 2 回以上注射しないこと。**各々の注射部位の中には注射できる箇所が数箇所あります。同じ箇所には繰り返し注射しないこと。

・注射した箇所を毎日記録することで、あなたがどこに注射したかが判明します。

<u>ステップ 5</u>：注射するため準備します。

○ あなたの体には注射することが困難な個所（腕の後部など）があります。困難なところにいかに注射するかなど注射方法を教えてもらうため他人の助けが必要になるでしょう。

○ 皮膚に傷跡又はへこみが起こっている箇所には注射しないでください。傷跡又はへこみがある皮膚に注射すると症状がさらに悪化する可能性があります。

<u>ステップ 6</u>：注射予定箇所を消毒してください。

・注射箇所をアルコールウェットティッシュで消毒し、その箇所を空気乾燥すること（**Figure D 参照**）。

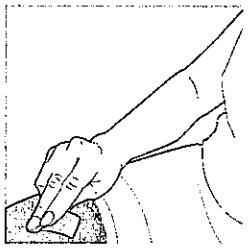


Figure D

ステップ 7：あなたが鉛筆を持つように、シリンジを片手で持ち上げてください。注射針からニードルキャップを他方の手で取り外して、取り外したキャップは傍らに置くこと（**Figure E 参照**）。

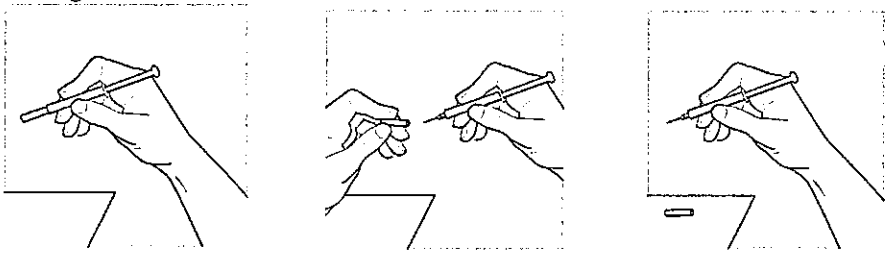


Figure E

ステップ 8：皮膚のひだ（約 2 インチ幅）を親指と人さし指でつまんでください（**Figure F 参照**）。

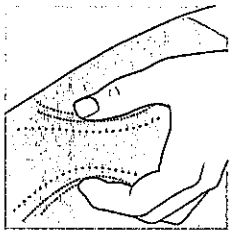


Figure F

ステップ 9：あなたは自己注射します。

- 注射針を持った状態で手の付け根部分をあなたの注射予定箇所に置いてください。そしてあなたの皮膚に対して注射針を 90 度の角度（真っすぐ）で挿入すること（**Figure G 参照**）。

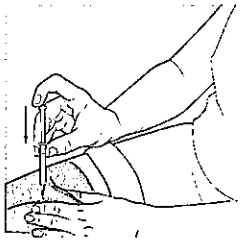


Figure G

• **注射針があなたの皮膚に刺さった状態で、皮膚のひだを離すこと（Figure H 参照）。**

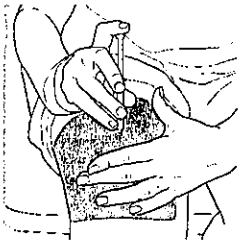


Figure H

ステップ 10：COPAXONE 薬液を注射します。

シリンジをしっかりと掴みプランジャーをゆっくりと押して薬液を注入すること（Figure I 参照）。

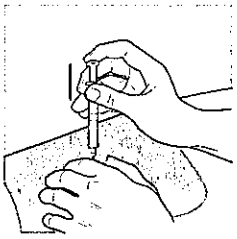


Figure I

ステップ 11：あなたの皮膚から注射針を引き抜きます。

薬液をすべて注入して、注射針は真っすぐに引き抜くこと（**Figure J 参照**）。

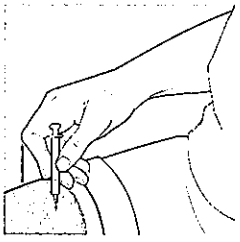


Figure J

ステップ 12：清潔で乾燥した綿球を注射箇所に 2～3 秒間やさしく押しつけてください。注射箇所は決して擦らず、注射針やシリンジは再使用しないこと（**Figure K 参照**）。

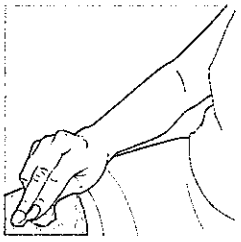


Figure K

<u>ステップ 13</u>：注射針及びシリンジを廃棄します。

- 使用した注射針及びシリンジは使用後直ぐに FDA 認可の注射器廃棄容器の中に捨ててください。**使用した注射針及びシリンジは家庭用ごみ箱の中には決して捨てないこと。**
- FDA 認可の注射器廃棄容器が入手できない場合には、以下の条件を備えた家庭用ごみ箱の中に限り廃棄可能です。
  - 頑丈なプラスチック製品
  - ぴったり閉まる耐穿刺性の蓋で、注射針が外に漏れることなく閉鎖できること
  - 使用時には安定しており直立した状態にあること
  - 容器から漏れないこと、及び
  - 廃棄容器の中には危険な廃棄物が入っていることの適正な警告表示があること
- 注射器廃棄容器がほぼいっぱいになったら、それを適正に廃棄するコミュニティガイドラインに則り処理すること。使用済み注射針やシリンジの廃棄に関する州法又は地域法が制定されている可能性があります。注射針を安全に廃棄する詳細情報、及びあなたが住んでいる州内の注射針廃棄の具体的な情報に関しては、下記の FDA ホームページを参照ください：http://www.fda.gov/safesharpsdisposal
- コミュニティガイドラインで廃棄が許可されていない限り、使用した注射器廃棄容器（規定条件を順守した家庭用ごみ箱）は廃棄しないでください。一度使用した注射器廃棄容器は再使用しないこと。

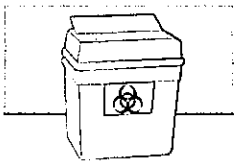


Figure L

この患者向け情報及び使用方法は米国 FDA により認可されています。

[TEVA NEUROSCIENCE LOGO]

販売：TEVA Neuroscience, Inc.、オーバーランドパーク、カンザス州 66211
配送：TEVA Pharmaceuticals USA, Inc., 北ウェールズ、ペンシルベニア州 19454
イスラエル製造医薬品
改訂：2014 年 1 月
[Veeva システム]

1.6.1.4 既承認国（EU）の添付文書（原文）

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Copaxone ® 20 mg/ml Solution for Injection, Pre-filled Syringe

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 ml of solution for injection contains 20 mg glatiramer acetate *, equivalent to 18 mg of glatiramer base per pre-filled syringe

* Glatiramer acetate is the acetate salt of synthetic polypeptides, containing four naturally occurring amino acids: L-glutamic acid, L-alanine, L-tyrosine and L-lysine, in molar fraction ranges of 0.129-0.153, 0.392-0.462, 0.086-0.100 and 0.300-0.374, respectively. The average molecular weight of glatiramer acetate is in the range of 5,000-9,000 daltons.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Solution for Injection in Pre-filled Syringe
Clear solution free of visible particles

4.1. Therapeutic indications

Copaxone is indicated for the treatment of patients who have experienced a well-defined first clinical episode and are determined to be at high risk of developing clinically definite multiple sclerosis (CDMS)(see Section 5.1).

Copaxone is indicated for the reduction in frequency of relapses in ambulatory patients, (i.e. who can walk unaided) with relapsing, remitting multiple sclerosis (MS) characterised by at least two attacks of neurological dysfunction over the preceding two-year period (see Section 5.1).

Copaxone is not indicated in primary or secondary progressive MS.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended dosage in adults is 20 mg of glatiramer acetate (one pre-filled syringe), administered as a subcutaneous injection once daily.
At the present time, it is not known for how long the patient should be treated.
A decision concerning long term treatment should be made on an individual basis by the treating physician.

Paediatric population

Children and adolescents: No prospective, randomized, controlled clinical trials or pharmacokinetic studies have been conducted in children or adolescents. However, limited published data suggest that the safety profile in adolescents from 12 to 18 years of age receiving Copaxone 20 mg subcutaneously every day is similar to that seen in adults. There is not enough information available on the use of Copaxone in children below 12 years of age to make any recommendation for its use. Therefore, Copaxone should not be used in this population.

Elderly patients
Copaxone has not been specifically studied in the elderly.

Patients with renal impairment
Copaxone has not been specifically studied in patients with renal impairment (see section 4.4).

Method of administration
Patients should be instructed in self-injection techniques and should be supervised by a health-care professional the first time they self-inject and for 30 minutes after.
A different site for injection should be chosen every day, so this will reduce the chances of any irritation or pain at the site of the injection. Sites for self-injection include the abdomen, arms, hips and thighs.

4.3 Contraindications

Copaxone is contraindicated under the following conditions:
- Hypersensitivity to glatiramer acetate or mannitol.
- Pregnant women

4.4 Special warnings and precautions for use

Copaxone should only be administered subcutaneously. Copaxone should not be administered by intravenous or intramuscular routes.

The initiation of Copaxone treatment should be supervised by a neurologist or a physician experienced in the treatment of MS.

The treating physician should explain to the patient that a reaction associated with at least one of the following symptoms may occur within minutes of a Copaxone injection: vasodilatation (flushing), chest pain, dyspnoea, palpitations or tachycardia,. The majority of these symptoms is short-lived and resolves spontaneously without any sequelae. Should a severe adverse event occur, the patient must immediately stop Copaxone treatment and contact his/her physician or any emergency doctor. Symptomatic treatment may be instituted at the discretion of the physician.

There is no evidence to suggest that any particular patient groups are at special risk from these reactions. Nevertheless, caution should be exercised when administering Copaxone to patients with pre-existing cardiac disorders. These patients should be followed up regularly during treatment.

Convulsions and/or anaphylactoid or allergic reactions have been reported rarely. Serious hypersensitivity reactions (e.g. bronchospasm, anaphylaxis or urticaria) may rarely occur. If reactions are severe, appropriate treatment should be instituted and Copaxone should be discontinued.

Glatiramer acetate-reactive antibodies were detected in patients' sera during daily chronic treatment with Copaxone. Maximal levels were attained after average treatment duration of 3-4 months and, thereafter, declined and stabilised at a level slightly higher than baseline.

There is no evidence to suggest that these glatiramer acetate-reactive antibodies are neutralising or that their formation is likely to affect the clinical efficacy of Copaxone.

In patients with renal impairment, renal function should be monitored while they are treated with Copaxone. Whilst there is no evidence of glomerular deposition of immune complexes in patients, the possibility cannot be excluded.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction between Copaxone and other medicinal products have not been formally evaluated.

There are no data on interaction with interferon beta.

An increased incidence of injection site reactions has been seen in Copaxone patients receiving concurrent administration of corticosteroids.

In vitro work suggests that glatiramer acetate in blood is highly bound to plasma proteins but that it is not displaced by, and does not itself displace, phenytoin or carbamazepine. Nevertheless, as Copaxone has, theoretically, the potential to affect the distribution of protein-bound substances, concomitant use of such medicinal products should be monitored carefully.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy: There are no adequate data from the use of glatiramer acetate in pregnant women. Animal studies are insufficient with respect to effects on pregnancy, embryonal/foetal development, parturition and postnatal development (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Copaxone is contraindicated during pregnancy.

A contraceptive cover should be considered whilst using this medicinal product.

Breast feeding: Data regarding excretion of glatiramer acetate, its metabolites or antibodies in human milk are unavailable. Caution should be exercised when Copaxone is administered to a nursing mother. The relative risk and benefit to the mother and child should be taken into consideration.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8.Undesirable effects

In all clinical trials, injection-site reactions were seen to be the most frequent adverse reactions and were reported by the majority of patients receiving Copaxone. In controlled studies, the proportion of patients reporting these reactions, at least once, was higher following treatment with Copaxone (70%) than placebo injections (37%). The most commonly reported injection-site reactions, which were more frequently reported in Copaxone vs. placebo-treated patients, were erythema, pain, mass, pruritus, oedema, inflammation and hypersensitivity.

A reaction, associated with at least one or more of the following symptoms has been described as the Immediate Post-Injection Reaction: vasodilatation, chest pain, dyspnoea, palpitation or tachycardia.This reaction may occur within minutes of a Copaxone injection. At least one component of this Immediate Post-Injection Reaction was reported at least once by 31% of patients receiving Copaxone compared to 13% of patients receiving placebo.

All adverse reactions, which were more frequently reported in Copaxone vs. placebo-treated patients, are presented in the table below. This data was derived from four pivotal, double-blind, placebo-controlled clinical trials with a total of 512 patients treated with Copaxone and 509 patients treated with placebo for up to 36 months. Three trials in relapsing-remitting MS (RRMS) included a total of 269 patients treated with Copaxone and 271 patients treated with placebo for up to 35 months. The fourth trial in patients who have experienced a first clinical episode and were determined to be at high risk of developing clinically definite MS included 243 patients treated with Copaxone and 238 patients treated with placebo for up to 36 months.

System Organ Class (SOC)	Very Common (>=1/10)	Common (>=1/100 to <1/10)	Uncommon (>=1/1,000 to <1/100)
Infections And Infestations	Infection, Influenza	Bronchitis, Gastroenteritis, Herpes Simplex, Otitis Media, Rhinitis, Tooth Abscess, Vaginal Candidiasis*	Abscess, Cellulitis, Furuncle, Herpes Zoster, Pyelonephritis
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)		Benign Neoplasm Of Skin, Neoplasm	Skin Cancer
Blood And Lymphatic System Disorders		Lymphadenopathy*	Leukocytosis, Leukopenia, Splenomegaly Thrombocytopenia, Lymphocyte Morphology Abnormal
Immune System Disorders		Hypersensitivity	
Endocrine Disorders			Goitre, Hyperthyroidism
Metabolism And Nutrition Disorders		Anorexia, Weight Increased*	Alcohol Intolerance, Gout, Hyperlipidaemia, Blood Sodium Increased, Serum Ferritin Decreased
Psychiatric Disorders	Anxiety*, Depression	Nervousness	Abnormal Dreams, Confusional State, Euphoric Mood, Hallucination, Hostility, Mania, Personality Disorder, Suicide Attempt
Nervous System Disorders	Headache,	Dysgeusia, Hypertonia, Migraine, Speech Disorder, Syncope, Tremor*	Carpal Tunnel Syndrome, Cognitive Disorder, Convulsion, Dysgraphia, Dyslexia, Dystonia, Motor Dysfunction, Myoclonus, Neuritis, Neuromuscular Blockade, Nystagmus, Paralysis, Peroneal Nerve Palsy, Stupor, Visual Field Defect
Eye Disorders		Diplopia, Eye Disorder*	Cataract, Corneal Lesion, Dry Eye, Eye Haemorrhage, Eyelid Ptosis, Mydriasis, Optic Atrophy
Ear And Labyrinth Disorders		Ear Disorder	

System Organ Class (SOC)	Very Common (>=1/10)	Common (>=1/100 to <1/10)	Uncommon (>=1/1,000 to <1/100)
Cardiac Disorders		Palpitations*, Tachycardia*	Extrasystoles, Sinus Bradycardia, Tachycardia Paroxysmal
Vascular Disorders	Vasodilatation*		Varicose Vein
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	Dyspnoea*	Cough, Rhinitis Seasonal	Apnoea, Epistaxis, Hyperventilation, Laryngospasm, Lung Disorder, Choking Sensation
Gastrointestinal Disorders	Nausea*	Anorectal Disorder, Constipation, Dental Caries, Dyspepsia, Dysphagia, Faecal Incontinence, Vomiting*	Colitis, Colonic Polyp, Enterocolitis, Eructation, Oesophageal Ulcer, Periodontitis Rectal Haemorrhage, Salivary Gland Enlargement
Hepatobiliary Disorders		Liver Function Test Abnormal	Cholelithiasis, Hepatomegaly
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	Rash*	Ecchymosis, Hyperhidrosis, Pruritus, Skin Disorder*, Urticaria	Angioedema, Dermatitis Contact, Erythema Nodosum, Skin Nodule
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	Arthralgia, Back Pain*	Neck Pain	Arthritis, Bursitis, Flank Pain, Muscle Atrophy, Osteoarthritis
Renal And Urinary Disorders		Micturition Urgency, Pollakiuria, Urinary Retention	Haematuria, Nephrolithiasis, Urinary Tract Disorder, Urine Abnormality
Pregnancy, Puerperium And Perinatal Conditions			Abortion
Reproductive System And Breast Disorders			Breast Engorgement,Erectile Dysfunction, Pelvic Prolapse, Priapism, Prostatic Disorder, Smear Cervix Abnormal, Testicular Disorder, Vaginal Haemorrhage, Vulvovaginal Disorder
General Disorders And Administration Site Conditions ,	Asthenia, Chest Pain*, Injection Site Reactions*§, Pain*	Chills*, Face Oedema*,Injection Site Atrophy♣, Local Reaction* Oedema Peripheral,Oedema, Pyrexia	Cyst, Hangover, Hypothermia, Immediate Post-Injection Reaction,, Inflammation, Injection Site Necrosis, Mucous Membrane Disorder
Injury, Poisoning And Procedural Complications			Post Vaccination Syndrome

* More than 2% (>2/100) higher incidence in the Copaxone treatment group than in the placebo group. Adverse reaction without the * symbol represents a difference of less than or equal to 2%.
§ The term 'Injection site reactions' (various kinds) comprises all adverse events occurring at the injection site excluding injection site atrophy and injection site necrosis, which are presented separately within the table.
♣ Includes terms which relate to localized lipoatrophy at the injection sites.

In the fourth trial noted above, an open-label treatment phase followed the placebo-controlled period (see section 5.1). No change in the known risk profile of Copaxone was observed during the open-label follow-up period of up to 5 years.

Rare (>1/10000, <1/1000) reports of anaphylactoid reactions were collected from MS patients treated with Copaxone in uncontrolled clinical trials and from post-marketing experience with Copaxone.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V*.

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

4.9 Overdose

A few cases of overdose with Copaxone (up to 80 mg glatiramer acetate) have been reported. These cases were not associated with any adverse reactions other than those mentioned in section 4.8.

There is no clinical experience with doses higher than 80 mg glatiramer acetate.

In clinical trials, daily doses of up to 30 mg glatiramer acetate for up to 24 months were not associated with adverse reactions other than those mentioned in section 4.8.

In case of overdose, patients should be monitored and the appropriate symptomatic and supportive therapy instituted.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1.Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other cytokines and immunomodulators
ATC code: L03AX13.

The mechanism(s) by which glatiramer acetate exerts its effects in patients with MS is (are) not fully elucidated. However, it is thought to act by modifying immune processes that are currently believed to be responsible for the pathogenesis of MS. This hypothesis is supported by findings of studies that have been carried out to explore the pathogenesis of experimental allergic encephalomyelitis (EAE), a condition induced in several animal species through immunisation against central nervous system derived material containing myelin and often used as an experimental animal model of MS. Studies in animals and in MS patients suggest that upon its administration, glatiramer acetate-specific suppressor T cells are induced and activated in the periphery.

RRMS:
A total of 269 patients have been treated with Copaxone in three controlled trials. The first was a two-year study involving 50 patients (Copaxone n=25, placebo n=25) who were diagnosed with relapsing-remitting MS by the then-applicable standard criteria, and who had at least two attacks of neurological dysfunction (exacerbations) during the preceding two years.. The second study applied the same inclusion criteria and included 251 patients treated for up to 35 months (Copaxone n=125, placebo n=126) . The third study was a nine-month study involving 239 patients (Copaxone n=119, placebo n=120) where inclusion criteria were similar to those in the first and second studies with the additional criterion that patients had to have at least one gadolinium-enhancing lesion on the screening MRI.

In clinical trials in MS patients receiving Copaxone, a significant reduction in the number of relapses, compared with placebo, was seen.

In the largest controlled study, the relapse rate was reduced by 32% from 1.98 under placebo to 1.34 under glatiramer acetate.

Exposure data are available for up to twelve years in 103 patients treated with Copaxone.

Copaxone has also demonstrated beneficial effects over placebo on MRI parameters relevant to relapsing-remitting MS.

Copaxone had, however, no beneficial effect on progression of disability in relapsing-remitting MS patients.

There is no evidence that Copaxone treatment has an effect on relapse duration or severity.

There is currently no evidence for the use of Copaxone in patients with primary or secondary progressive disease.

Single Clinical Event Suggestive of MS:
One placebo-controlled study involving 481 patients (Copaxone n=243, placebo n=238) was performed in patients with a well-defined, single, unifocal neurological manifestation and MRI features highly suggestive of MS (at least two cerebral lesions on the T2-weighted MRI above 6 mm diameter). Any disease other than MS that could better explain signs and symptoms of the patient had to be excluded. The placebo-controlled period was followed by an open label treatment: Patients who either presented with MS symptoms or were asymptomatic for three years, whichever came first, were assigned to active drug treatment in an open-label phase for an additional period of two years, not exceeding a maximal total treatment duration of 5 years. Of the 243 patients initially randomized to Copaxone, 198 continued Copaxone treatment in the open-label phase.Of the 238 patients initially randomized to placebo, 211 switched to Copaxone treatment in the open-label phase.

During the placebo-controlled period of up to three years, Copaxone delayed the progression from the first clinical event to clinically definite multiple sclerosis (CDMS) according to Poser criteria in a statistically significant and clinically meaningful manner, corresponding to a risk reduction of 45% (Hazard Ratio = 0.55; 95% CI [0.40; 0.77], p-value=0.0005). The proportion of patients who converted to CDMS was 43% for the placebo group and 25% in the Copaxone group.

The favourable effect of treatment with Copaxone over placebo was also demonstrated in two secondary MRI endpoints , i.e. number of new T2 lesions and T2 lesion volume.

Post-hoc subgroup analyses were performed in patients with various baseline characteristics to identify a population at high risk to develop the second attack. For subjects with baseline MRI with at least one T1 Gd-enhancing lesion and 9 or more T2 lesions, conversion to CDMS was evident for 50% of the placebo subjects vs. 28% of the Copaxone subjects in 2.4 years. For subjects with 9 or more T2 lesions at baseline, conversion to CDMS was evident for 45% of the placebo subjects vs.26% on Copaxone in 2.4 years. However, the impact of early treatment with Copaxone on the long term evolution of the disease is unknown even in these high-risk subgroups as the study was mainly designed to assess the time to the second event. In any case, treatment should only be considered for patients classified at high risk.

The effect shown in the placebo-controlled phase was sustained in the long-term follow-up period of up to 5 years. The time progression from the first clinical event to CDMS was prolonged with earlier Copaxone treatment as compared to delayed treatment, reflecting a 41% risk reduction with earlier versus later treatment (Hazard Ratio = 0.59; 95% CI [0.44; 0.80], p-value=0.0005).
The proportion of subjects in the Delayed Start group who progressed was higher (49.6%) compared to those in the Early Start group (32.9%).

A consistent effect in favour of early treatment over delayed treatment across time was shown for the annualized number of lesions over the entire study period in new T1 Gd-enhancing lesions (reduced by 54%; p<0.0001), new T2 lesions (reduced by 42%; p<0.0001) and new T1 hypointense lesions (reduced by 52%; p<0.0001). An effect in reductions in favor of early versus delayed treatment was also observed for the total number of new T1 Gd-enhancing lesions (reduced by 46%; p=0.001), T1 Gd-enhancing lesion volume (a mean difference of -0.06 ml; p<0.001) , as well as the total number of new T1 hypointense lesions (reduced by 46%; p<0.001) measured over the entire study period.

No appreciable differences between the Early Start and Delayed Start cohorts were observed for either hypointense T1 lesions volume or brain atrophy over 5 years. However, analysis of brain atrophy at last observed value (adjusted to treatment exposure) showed a reduction in favour of early treatment with GA (the mean difference of percent change in brain volume was 0.28%; p=0.0209).

5.2 Pharmacokinetic properties

Pharmacokinetic studies in patients have not been performed. *In vitro* data and limited data from healthy volunteers indicate that with subcutaneous administration of glatiramer acetate, the active substance is readily absorbed and that a large part of the dose is rapidly degraded to smaller fragments already in subcutaneous tissue.

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data reveal no special hazard for humans based on studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, toxicity to reproduction, genotoxicity or carcinogenicity, beyond the information included in other sections of the SPC. Due to the lack of pharmacokinetic data in humans, margins of exposure between humans and animals can not be established.

Immune complex deposition in the glomeruli of the kidney was reported in a small number of rats and monkeys treated for at least 6 months. In a 2 years rat study, no indication of immune complex deposition in the glomeruli of the kidney was seen.

Anaphylaxis after administration to sensitised animals (guinea pigs or mice) was reported. The relevance of these data for humans is unknown.

Toxicity at the injection site was a common finding after repeated administration in animals.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Mannitol
Water for Injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf-life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Keep the pre-filled syringes in the outer carton, in order to protect from light.
Store in a refrigerator (2°C - 8°C).
Do not freeze.
If the pre-filled syringes cannot be stored in a refrigerator, they can be stored at room temperature

(15° to 25°C), once for up to one month.
After this one month period, if the Copaxone 20 mg/ml pre-filled syringes have not been used and are still in their original packaging, they must be returned to storage in a refrigerator (2°C to 8°C).

6.5 Nature and contents of container

A pre-filled syringe containing Copaxone solution for injection consists of a 1 ml long colourless type I glass syringe barrel with staked needle, a plastic plunger rod, a rubber plunger stopper and a needle shield.

Copaxone is available in packs containing 7, 28 or 30 pre-filled syringes of 1 ml solution for injection or a multipack containing 90 (3 packs of 30) pre-filled syringes of 1 ml solution for injection.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

For single use only. Any unused product or waste material must be discarded.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER
To be completed nationally.

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER
To be completed nationally.

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION
To be completed nationally.

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT
To be completed nationally.

1.6.1.5　既承認国（EU）の添付文書（和文）

製品特性概要（SPC）

1. 販売名

注射用 Copaxone ® 20 mg/mL 溶液、プレフィルドシリンジ

2. 組成

注射用溶液 1 ml 中にグラチラマー酢酸塩*20 mg（プレフィルドシリンジ製剤 1 本当り 18 mg のグラチラマー塩基と等量）を含有する。

*グラチラマー酢酸塩は合成ポリペプチドの酢酸塩であり、4 種類の天然起源のアミノ酸（L-グルタミン酸、L-アラニン、L-チロシン及び L-リジン）から構成されておりモル分率の範囲はそれぞれ 0.129～0.153、0.392～0.462、0.086～0.100 及び 0.300～0.374 である。グラチラマー酢酸塩の平均分子量は 5,000 ～ 9,000 ダルトンである。

添加物の全リストは 6.1 章参照。

3. 剤形

注射用溶液、プレフィルドシリンジ製剤

粒子状物質を含まない澄明な溶液

4. 臨床的特徴
4.1 効能・効果

Copaxone の適応症は以下のとおり。

• 明確な初回エピソードを経験した、及び臨床的に確実な多発性硬化症（CDMS）発症のリスクありと診断された患者治療（5.1 章参照）。

• 過去 2 年間に神経機能障害の発作を 2 回以上経験した外来（援助なしで歩行可能）の再発寛解型多発性硬化症患者における再発頻度の減少。多発性硬化症の略語として MS（multiple sclerosis）を用いる（5.1 章参照）。

なお、Copaxone は一次性進行型 MS、二次性進行型 MS に対しては適応しない。

4.2 用法・用量及び投与方法

用法・用量

成人の推奨用量はグラチラマー酢酸塩 20 mg（プレフィルドシリンジ製剤 1 本）を 1 日 1 回皮下投与する。

患者がいつまで投与を継続するかの投与継続期間は現在、明らかになっていない。

投与継続期間は個々の患者ごとに治療担当医が決定すること。

小児等への投与：小児又は青少年：小児又は青少年における前向き、無作為、比較対照臨床試験は行っておらず、薬物動態試験も行っていない。しかし、限定された数少ない投稿論文から、12～18 歳の青少年に Copaxone 20 mg を毎日皮下投与した時の安全性プロファイルと成人のそれとは同様であった。12 歳未満の小児への Copaxone 投与に関する情報は得られていないので、これら小児に対して Copaxone は投与しないこと。

高齢者への投与：高齢者における Copaxone の臨床試験は特に行っていない。

腎機能障害患者への投与：腎機能障害患者における Copaxone の臨床試験は特に行っていない（4.4 章参照）。

投与方法

医療従事者は患者に自己注射する手技に関して患者教育すること、また初回の自己注射時には投与後 30 分間は患者観察を行うこと。

注射する注射箇所は毎日変えること。そのことにより注射箇所の刺激や疼痛を起こす可能性が減じる。自己注射する部位は、腹部、両腕、両腰部、両大腿部である。

4.3 禁忌

下記の患者には Copaxone は禁忌である。

- グラチラマー酢酸塩又はマンニトールに対して過敏症を示す患者
- 妊婦

4.4 特別な警告と使用上の注意

皮下投与のみに Copaxone を用いること。静脈内投与又は筋肉内投与には決して用いないこと。

Copaxone 治療を開始する時には、MS 治療に経験を有する神経科医又は内科医の管理下に行うこと。

治療担当医は、患者に対し、Copaxone 投与により、血管拡張（潮紅）、胸痛、呼吸困難、動悸、又は頻脈等の症状のうち、少なくとも 1 つが投与後数分以内に発現する可能性があることを説明すること。これら症状は大部分が持続せず、後遺症を残さず自然に消散する。万一重篤な有害事象が発現したら、直ちに患者は Copaxone 投与を中止して担当医又は緊急医へ連絡すること。対症療法が医師の判断により開始されるであろう。

特定の患者グループが上記した特別な反応発現のリスクを有する、とのエビデンスは存在しない。しかし、基礎疾患として心臓障害をもつ患者に対して Copaxone を投与する時には、十分に注意すること。これら患者に対する経過観察は本剤治療期間中、定期的に行うこと。

痙攣及び／又はアナフィラキシー様反応、又はアレルギー反応がまれに報告されている。重篤な過敏症（例えば、気管支痙攣、アナフィラキシー又は蕁麻疹）がまれに発現する。もしも、これらの反応が重篤化したら、適切な治療を開始して Copaxone 投与は中止すること。

グラチラマー酢酸塩反応性抗体は Copaxone を毎日慢性投与した患者の血清中で検出された。抗体価は 3～4 ヶ月間の平均治療期間後に最高レベルに達した。その後は減衰したものの、ベースラインよりわずかに高い抗体価レベルで安定した。

グラチラマー酢酸塩反応性中和抗体が認められたとのエビデンスは存在せず、抗体生成が Copaxone の臨床効果に影響を与える傾向にあるとのエビデンスも存在しない。

Copaxone 治療期間中、腎機能障害患者に対して腎機能検査を行うこと。免疫複合体の糸球体沈着が患者で生じたとのエビデンスはないが、その可能性は排除できないであろう。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

Copaxone と他の医薬品との相互作用評価は正式には行っていない。

INFβ との相互作用についてもデータはない。

Copaxone とコルチコステロイドとの併用投与患者において、注射部位反応の発現頻度増加が認められた。

In vitro 試験から、血液中ではグラチラマー酢酸塩は血漿タンパクと強く結合したが、その結合は本薬自体によって置換されず、フェニトイン又はカルバマゼピンによっても置換されなかった。しかし、Copaxone には理論的にタンパク結合型薬物の体内分布に影響を及ぼす可能性があることから、これら医薬品と Copaxone の併用投与時には、モニタリングを注意深く行うこと。

4.6 受胎能力、妊婦及び授乳

妊婦：妊婦におけるグラチラマー酢酸塩使用に関するデータは不十分である。動物試験のデータを基に、本剤の妊娠、胚発生／胎児発育、出産及び生後発達に及ぼす影響を考察することは適切でない（5.3 章参照）。ヒトに関する潜在的なリスクは不明である。妊娠期間中、Copaxone 投与は禁忌である。

本剤投与中は避妊し避妊方法を考慮すること。

授乳：グラチラマー酢酸塩、その代謝物又は抗体がヒト母乳に移行するか否かのデータは存在しない。授乳婦に Copaxone を投与する場合には十分に注意すること。母親及び小児に対する相対リスク・ベネフィットも考慮すること。

4.7 自動車運転能力及び機械使用能力に対する影響

自動車運転能力及び機械使用能力に対する影響は試験していない。

4.8 望ましくない作用

すべての臨床試験において注射部位反応が最も高頻度発現の副作用であり、大部分の Copaxone 投与患者で報告された。この副作用が少なくとも 1 回、比較対照試験で認められた患者割合は、プラセボ投与群（37%）に比し、Copaxone 投与群（70%）で高かった。最も多く認められた注射部位反応は紅斑、疼痛、腫瘤、そう痒症、浮腫、炎症、及び過敏症であり、ことに Copaxone 投与患者群対プラセボ投与群の比較試験では高頻度に認められた。

以下の 1 つ以上の症状と関連する反応を注射直後反応と言う：血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈。これらの反応は Copaxone 注射後数分間で発現しうる。注射直後反応のうち少なくとも 1 つが Copaxone 投与患者の 31%で少なくとも 1 回認められた（比較対照：プラセボ投与患者の 13%で発現）。

すべての副作用は以下の表に示すように、プラセボ群に比し、Copaxone 投与患者群がより高頻度であった。これらの副作用データは、計 512 例の Copaxone 投与群及び計 509 例のプラセボ投与群からなる最大 36 ヵ月間のピボタル、二重盲検、プラセボ対照臨床試験 4 試験から得た。このうちの 3 試験は、再発寛解型 MS 患者を対象とした計 269 例の Copaxone 投与群及び計 271 例のプラセボ投与群からなる最大 35 ヵ月間臨床試験である。4 番目の試験は初回エピソードを経験した、及び臨床的に確実な MS 発症の高リスクありと診断された患者を対象とした、計 243 例の Copaxone 投与群及び計 238 例のプラセボ投与群からなる最大 36 ヵ月間臨床試験である。

器官別大分類 (SOC)	高頻度 (>=1/10)	中頻度 (>=1/100 から <1/10)	低頻度 (>=1/1,000 から <1/100)
感染症および寄生虫症	感染、インフルエンザ	気管支炎、胃腸炎、単純ヘルペス、中耳炎、鼻炎、歯膿瘍、膣カンジダ症*	膿瘍、蜂巣炎、せつ、帯状疱疹、腎盂腎炎
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		皮膚良性新生物、新生物	皮膚癌
血液およびリンパ系障害		リンパ節症*	白血球増加症、白血球減少症、脾腫大、血小板減少症、リンパ球形態異常
免疫系障害		過敏症	
内分泌障害			甲状腺腫、甲状腺機能亢進症
代謝および栄養障害		無食欲、体重増加*	アルコール不耐性、痛風、高脂血症、血中ナトリウム増加、血清フェリチン減少
精神障害	不安*、うつ病	神経過敏	異常な夢、錯乱状態、多幸気分、幻覚、敵意、躁病、パーソナリティ障害、自殺企図
神経系障害	頭痛	味覚異常、筋緊張亢進、片頭痛、会話障害、失神、振戦*	手根管症候群、認知障害、痙攣、書字障害、失読症、ジストニー、運動機能障害、ミオクローヌス、神経炎、神経筋ブロック、眼振、麻痺、腓骨神経麻痺、昏迷、視野欠損
眼障害		複視、眼の障害*	白内障、角膜病変、眼乾燥、眼出血、眼瞼下垂、散瞳、視神経萎縮
耳および迷路障害		耳の障害	
心臓障害		動悸*、頻脈*	期外収縮、洞性徐脈、発作性頻脈
血管障害	血管拡張*		静脈瘤
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難*	咳嗽、季節性鼻炎	無呼吸、息詰まり感、鼻出血、過換気、喉頭痙攣、肺障害、息詰まり感
胃腸障害	悪心*	肛門直腸障害、便秘、齲歯、消化不良、嚥下障害、便失禁、嘔吐*	大腸炎、結腸ポリープ、腸炎、おくび、食道潰瘍、歯周炎、直腸出血、唾液腺腫大
肝胆道系障害		肝機能検査異常	胆石症、肝腫大
皮膚および皮下組織障害	発疹*	斑状出血、多汗症、そう痒症、皮膚障害*、蕁麻疹、	血管浮腫、接触性皮膚炎、結節性紅斑、皮膚小結節
筋骨格系および結合組織障害	関節痛、背部痛*	頚部痛	関節炎、滑液包炎、側腹部痛、筋萎縮、変形性関節症
腎および尿路障害		尿意切迫、頻尿、尿閉	血尿、腎結石症、尿路障害、尿異常
妊娠、産褥および周産期の状態			流産

生殖系および乳房障害			乳房うっ滞、勃起不全、骨盤脱、持続勃起症、前立腺障害、子宮頸部スミア異常、精巣障害、腟出血、外陰腟障害
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症、胸痛*、注射部位反応*§、疼痛*	悪寒*、顔面浮腫*、注射部位萎縮*、局所反応*、末梢性浮腫、浮腫、発熱	嚢胞、宿酔、低体温、注射直後反応、炎症、注射部位壊死、粘膜障害
傷害、中毒および処置合併症			ワクチン接種後症候群

* 印の副作用は、プラセボ群に比し、Copaxone 投与群の発現率が 2% (>2/100) を超える副作用を示す。

* 印なしの副作用は 2%以下の差であることを意味する。

§ "注射部位反応"(様々な種類)の用語は注射部位で発現した、すべての有害事象を含む。ただし、注射部位萎縮及び注射部位壊死は上記表中にそれぞれ個別記載したことから除外した。

* 注射部位の限局性脂肪組織萎縮症に関連した用語を含む。

上記した 4 番目の臨床試験においてプラセボ対照試験の投与期間終了後に、非盲検投与相を設定した (5.1 章参照)。その結果、最大 5 年間の非盲検観察期間中、Copaxone の既知リスクプロファイルに変化は見られなかった。

非対照臨床試験における Copaxone 投与時の MS 患者から、及び Copaxone の市販後使用成績から情報を入手し検討したところ、アナフィラキシー様反応の発現頻度はまれ (>1/10000、<1/1000) であった。

副作用が疑われる事象の報告(副作用が疑われる症例報告)

医薬品承認後に副作用が疑われる事象が発現した場合、それを報告することは重要である。それにより当該医薬品のベネフィット・リスクバランスを継続して監視することができる。従って副作用が疑われる事象が発現した場合は、Appendix V に掲げる各国の副作用報告システムで報告するよう医療従事者に要請する。

4.9 過量投与

Copaxone の過量用量 (最高用量 : グラチラマー酢酸塩 80 mg) を投与した症例報告が 2、3 報知られている。これらの症例において 4.8 章で記載した以外の副作用は認められなかった。

80 mg を超えるグラチラマー酢酸塩を過量投与した経験はない。

臨床試験において最高用量として 30 mg のグラチラマー酢酸塩を最大 24 ヵ月間連日投与したところ、4.8 章で記載した以外の副作用は認められなかった。

もしも過量用量を投与した場合には、患者観察を行いつつ適切な対症療法及び支持療法を開始すること。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学特性

薬剤分類カテゴリー : その他の、サイトカイン及び免疫調節薬

ATC コード: L03AX13

グラチラマー酢酸塩がMS患者において効果を発現する機序は完全には明らかにされていない。しかしながら、MSの病因に関与するとされている免疫調節に対してグラチラマー酢酸塩が作用すると考えられる。この仮説は実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）の病因を調べた試験結果から支持された。EAEとは、ミエリン含有の中枢神経系由来物質に対する免疫を誘発させた、数種類動物の疾病状態を指し、EAEはMSの実験動物モデルとしてしばしば使用される。動物実験及びMS患者における試験結果から、本薬投与によりグラチラマー酢酸塩に特異的なサプレッサーT細胞が末梢部位において誘導され活性化された。

再発寛解型MS：

比較対照臨床試験3試験において合計269例の患者にCopaxoneが投与された。1番目の試験は50例（Copaxone群 n=25、プラセボ群 n=25）の患者を対象とした2年間臨床試験である。被験者は、その時点で適用された標準診断基準から再発寛解型MSと診断された患者、及び以前の2年間に少なくとも2回の神経学的機能不全発作（病勢悪化）に襲われた患者とした。2番目の試験では同様の選択基準を適用し、251例の患者が最大35ヵ月間参加した（Copaxone群 n=125、プラセボ群 n=126）。3番目の試験は239例の患者（Copaxone群 n=119、プラセボ群n=120）を対象とした9ヵ月間臨床試験であり、その選択基準は1番目及び2番目試験のそれと同様であるが、さらに追加項目（スクリーニングMRIでGd造影病巣が少なくとも1個認められること）を加えた。

CopaxoneをMS患者に投与した臨床試験では、プラセボに比し、再発回数の有意な減少が認められた。

最大の比較対照試験において、再発率はグラチラマー酢酸塩群では1.34、プラセボ群では1.98であり、再発率はグラチラマー酢酸塩群で32%減少した。

曝露データについてはCopaxoneを最大12年間投与した患者103例のデータが入手可能である。

プラセボに対して、Copaxoneが優れた効果を示すことが再発寛解型MSに関連したMRIパラメータから証明された。

しかし、再発寛解型MSの障害進行に対してCopaxoneは優れた効果を示さなかった。

再発期間又は再発の重症度に対してCopaxone治療が有効であったとのエビデンスは存在しない。

一次性進行型MS又は二次性進行型MS患者に対してCopaxoneを投与したエビデンスはない。

MSを示唆する単回臨床イベント：

プラセボ対照試験では、明確な1個の単一病巣性神経症状を呈する患者、及びMSを強く示唆するMRI所見（T2強調MRIで少なくとも2個の直径約6 mmを超す大脳病巣）を呈する合計481例の患者を対象とした（Copaxone群 n=243、プラセボ群 n=238）。患者の徴候・症状を適切に説明できる多発性硬化症を除き、他のいかなる疾病も対象疾患から排除した。プラセボ対照期間後に、非盲検期間を設定した：非盲検期間には、臨床的に確実な多発性硬化症（CDMS）へ移行した場合、3年間の治療が終了した場合、又は多大な効果が証明された場合のうち、何れか早く到達した時点に非盲検での実薬投与に切り替えて、さらに2年間投与した。ただし、投与期間は合計で5年を超えないこととした。当初Copaxone群へ無作為割付された患者243例のうち、198例が非盲検相においてCopaxone投与を継続した。当初プラセボ群へ無作為割付された患者238例のうち、211例が非盲検相においてCopaxone投与群へ切り替えた。

最大3年間までのプラセボ対照試験期間中に、初回臨床イベントからCDMS（臨床的に確実なMS）へ遷移した期間に関してCopaxone群では統計学的に有意な、臨床的に意味ある遅延が認められた（Poser診断基準）。これは45%のリスク軽減に相当した（ハザード比 =0.55; 95%信頼区間［0.40; 0.77］, p値=0.0005）。CDMSへ遷移した患者割合はプラセボ群では43%、Copaxone群では25%であった。

プラセボに比し、Copaxone 治療群が優れた薬効を示すことが MRI 測定による副次評価項目 2 項目（新規の T2 強調病巣数と T2 強調病巣容積）により証明された。

2 回目の発作を起こしうる高リスク患者を特定するために、様々なベースライン特性を有する患者について事後サブグループ解析を実施した。ベースラインの MRI 検査により Gd 造影 T1 強調病巣が少なくとも 1 個認められた、及び T2 強調病巣が 9 個以上認められた患者について、2.4 年間で CDMS へ遷移した例数はプラセボ群のうちの 50%、Copaxone 群では 28%であった。ベースラインの T2 強調病巣が 9 個以上認められた患者について、2.4 年間に CDMS へ遷移した例数はプラセボ群の 45%、Copaxone 群の 26%であった。しかし、Copaxone の初期治療が疾患の長期進行に影響するか否かは、高リスクのサブグループにおいてさえ、判明しなかった。その理由は臨床試験デザインが主として 2 番目のイベントへ至る遷移期間を評価するよう設計されていたからである。いずれにしても本剤治療は高リスク患者に限り考慮すること。

プラセボ対照試験相で認められた効果は、最大 5 年間までの長期観察期間を通じて持続した。初回臨床イベントから CDMS へ遷移する期間は初期 Copaxone 治療群が、晩期治療群に比し、延長しており、初期治療群では晩期治療群に対して 41%のリスク軽減を示した（ハザード比 = 0.59; 95%信頼区間［0.44; 0.80］, p 値= 0.0005）。疾患が進行した被験者割合（49.6%）は遅発治療群で高かった［比較対照：初発治療群（32.9%）］。

遅発治療に対して初期治療が優れることが、全試験期間にわたる Gd 造影 T1 強調新規病巣(54% 減少; p<0.0001)、T2 強調新規病巣(42%減少; p<0.0001)及び T1 低信号新規病巣(52%減少; p<0.0001) の年間累積数の解析において一貫して認められた。また全試験期間を通して測定した Gd 造影 T1 強調新規病巣総数 (46%減少; p=0.001)、、Gd 造影 T1 強調病巣容積(平均 -0.06 ml; p<0.001) 及び T1 低信号新規病巣総数(46%減少; p<0.001) の減少効果 についても、遅発治療に対して初期治療が有利であることが認められた。

5 年間を超える T1 低信号の病巣容積又は脳萎縮に関して、初期治療コホートと遅発治療コホート間であまり違いが認められなかったが、最終観察時の、投与曝露量で調整した脳萎縮結果を解析したところ、GA 初期治療の有利性は減少した［脳容積変化の差（平均値）は 0.28%、p=0.0209］。

5.2 薬物動態特性

患者における薬物動態試験は実施していない。In vitro 試験及び健康人による限られた試験データから、グラチラマー酢酸塩を皮下投与すると、活性体は容易に吸収されること、及び投与薬物の大部分が皮下組織中において小さいフラグメントへと急速に分解することが示された。

5.3 非臨床安全性データ

安全性薬理、反復投与毒性、生殖毒性、遺伝毒性又はがん原性の各試験結果に基づいた非臨床データから、ヒトに対する特別な警告は、本製品特性概要（SPC）の他の章に記載した情報を除き、存在しなかった。ヒトにおける薬物動態試験データが欠如していることから、ヒトと動物間の曝露上の差は確認できなかった。

少なくとも 6 ヵ月間投与した少数のラット及びサルにおいて、免疫複合体が腎糸球体に沈着した報告がある。2 年間ラット試験において、免疫複合体が腎糸球体に沈着する所見は認められなかった。

感作動物（モルモット又はマウス）へ投薬したところアナフィラキシーが生じたとの報告がある。これら動物データとヒトとの関連性については不明である。

注射部位毒性が、動物に本薬を反復投与した際の最も頻度が高い所見であった。

6. 製剤の重要事項

6.1 添加物一覧

マンニトール

注射用水

6.2 配合禁忌

品質適合性試験を行わずに、本剤を他の製剤と混合してはならない。

6.3 保存期間

2 年間

6.4 保存上の特別注意事項

遮光のために、プレフィルドシリンジは外箱の中に入れて保存すること。

冷蔵庫中で保管すること（2℃～8℃）。

冷凍保存しないこと。

プレフィルドシリンジを冷却保存できない場合には、室温（15℃～25℃）で最大 1 ヵ月間に限り保存すること。

この 1 ヵ月間経過後に、Copaxone 20 mg/mL プレフィルドシリンジ製剤が未使用かつ元の包装状態にある場合には、その製剤を冷蔵庫（2℃～8℃）に戻すこと。

6.5 容器の性状及び内容物

プレフィルドシリンジは Copaxone の注射用溶液を含有している。本シリンジは無色の Type I ガラス製シリンダー、プラスティック製プランジャー及びゴム栓から構成される。

プレフィルドシリンジは 7 本用パック及び 28 本用パックとして供給される。

すべてのパックサイズが市販されているとは限らない。

シリンジ中の溶液量は 1.0 mL である。

6.6 廃棄上の特別注意事項

使用は 1 回限りとすること。未使用の製剤や廃棄物は処分すること。

7. 販売承認取得者

各国ごとに記載する。

8. 販売承認番号

各国ごとに記載する。

9. 初回承認日／承認更新日

各国ごとに記載する。

10. 文面改訂日

各国ごとに記載する。

1.6.1.6 企業中核データシート（CCDS）

Copaxone® (Glatiramer Acetate Injection): Company Core Data Sheet (CCDS)

[redacted]

[1] Glatiramer acetate is the acetate salt of synthetic polypeptides, containing four naturally occurring amino acids: L-glutamic acid, L-alanine, L-tyrosine and L-lysine, in molar fraction ranges of 0.129-0.153, 0.392-0.462, 0.086-0.100 and 0.300-0.374, respectively. The average molecular weight of glatiramer acetate is in the range of 5,000-9,000 Dalton.

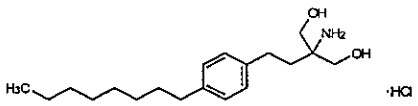
※以下、80～84ページまで非開示

各製品の最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品

本剤の同種同効品として、フィンゴリモド塩酸塩、インターフェロンベータ-1a（遺伝子組換え）、インターフェロンベータ-1b（遺伝子組換え）及びナタリズマブ（遺伝子組換え）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意を同種同効品一覧に示す。

同種同効品一覧(1)

一般的名称	グラチラマー酢酸塩	フィンゴリモド塩酸塩
販売名	コパキソン皮下注 20mg シリンジ	イムセラカプセル 0.5mg/ジレニアカプセル 0.5mg
会社名	武田薬品工業株式会社	田辺三菱製薬株式会社/ノバルティスファーマ株式会社
承認年月日	—	2011 年 9 月 26 日
再評価年月日 再審査年月日	— —	— —
規制区分	—	劇薬，処方せん医薬品
構造式又は本質	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5,000～9,000のポリペプチド混合物	
剤型・含量	1 シリンジ（1mL）中にグラチラマー酢酸塩を 20mg 含有	1 カプセル中にフィンゴリモド塩酸塩を 0.56 mg（フィンゴリモドとして 0.5 mg）含有
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。 **＜用法・用量に関連する使用上の注意＞** 1. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師の直接の監督の下で投与を行うこと。また、医師により適用が妥当と判断された患者について自己投与が可能である。（「重要な基本的注意」の項参照） 2. 注射部位反応（壊死、紅斑、疼痛等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変更すること。（「重大な副作用」及び「適用上の注意」の項参照） 3. 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こと。［国内臨床試験において、投与期間中に症状が悪化し投与中止に至った症例が認められている。］	通常，成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する．
効能・効果	多発性硬化症の再発予防 **＜効能・効果に関連する使用上の注意＞** 進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制 **＜効能・効果に関連する使用上の注意＞** 進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

一般的名称	グラチラマー酢酸塩	フィンゴリモド塩酸塩
使用上の注意		**【警告】** (1) 本剤の投与は，緊急時に十分対応できる医療施設において，本剤の安全性及び有効性についての十分な知識と多発性硬化症の治療経験をもつ医師のもとで，本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること．また，黄斑浮腫等の重篤な眼疾患が発現することがあるので，十分に対応できる眼科医と連携がとれる場合にのみ使用すること． (2) 本剤の投与開始後，数日間にわたり心拍数の低下作用がみられる．特に投与初期は大きく心拍数が低下することがあるので，循環器を専門とする医師と連携するなど，適切な処置が行える管理下で投与を開始すること．（「重要な基本的注意」，「薬物動態」の項参照） (3) 重篤な感染症があらわれ，死亡に至る例が報告されている．また，本剤との関連性は明らかではないが，Epstein-Barr ウイルスに関連した悪性リンパ腫，リンパ増殖性疾患の発現も報告されている．本剤の投与において，重篤な副作用により，致命的な経過をたどることがあるので，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること． （「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）
	【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）** (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 重篤な感染症のある患者（「重要な基本的注意」の項参照） (3) クラス Ia（キニジン，プロカインアミド等）又はクラス III（アミオダロン，ソタロール等）抗不整脈剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照） (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「重要な基本的注意」，「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）
	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 心機能障害のある患者［本剤投与による注射直後反応として、胸痛等の胸部症状があらわれることがある。］（「重要な基本的注意」の項参照）	**1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1)感染症のある患者又は感染症が疑われる患者〔感染症が増悪するおそれがある．（「重要な基本的注意」の項参照）〕 (2)水痘又は帯状疱疹の既往歴がなく，予防接種を受けていない患者（「重要な基本的注意」の項参照） (3)易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある．（「重要な基本的注意」の項参照）〕 (4)第 II 度以上の房室ブロック，洞不全症候群，虚血性心疾患又はうっ血性心不全のある患者〔投与開始時に重篤な心リズム障害があらわれるおそれがある．（「重要な基本的注意」の項参照）〕 (5)心拍数の低い患者，β 遮断薬を投与中の患者，カルシウム拮抗薬を投与中の患者又は失神の既往歴のある患者〔投与開始時に本剤による心拍数低下の影響を受けやすい．（「重要な基本的注意」の項参照）〕 (6)低カリウム血症，先天性 QT 延長症候群又は QT 延長のある患者〔QT 間隔を過度に延長させるおそれが

一般的名称	グラチラマー酢酸塩	フィンゴリモド塩酸塩
		ある．（「薬物動態」の項参照）〕 (7)高血圧の患者〔症状が増悪するおそれがある．（「重要な基本的注意」の項参照）〕 (8)黄斑浮腫のある患者，糖尿病の患者又はブドウ膜炎の既往歴のある患者〔黄斑浮腫が増悪又は発現するおそれがある．（「重要な基本的注意」の項参照）〕 (9)肝機能障害又はその既往歴のある患者〔血中濃度が上昇又は半減期が延長するおそれがある．また，症状が増悪するおそれがある．（「重要な基本的注意」，「薬物動態」の項参照）〕 (10)重度の呼吸器疾患を有する患者〔症状が増悪するおそれがある．〕 (11)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
	2.重要な基本的注意 (1)本剤投与に関連した過敏性反応（呼吸困難、気管支痙攣、発疹、蕁麻疹又は失神）があらわれることがある。また、本剤投与後の数分以内に注射直後反応（血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈）があらわれることがあるが、注射直後反応はほとんどが一過性で自然に消失するとされている。過敏性反応が疑われる症状が認められた場合には、注射直後反応との鑑別を慎重に行うこと。また、重篤な過敏性反応が発現した場合は、直ちに医師に連絡するように患者及びその家族又は介護者に指導するとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2)本剤投与により血管拡張、胸痛、動悸又は頻脈があらわれることがあるので、心機能障害を有する患者に対して本剤を投与する際には十分に注意し、患者の状態を定期的に観察すること。（「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照） (3)本剤の自己投与の開始にあたっては、患者に適切な投与方法について指導を行うこと。（「適用上の注意」の項参照） 1)自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、投与方法及び注入補助器の使用方法について説明及び十分な教育訓練を実施した後、本剤の副作用とその対処法について患者が十分に理解し、患者自らが確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。 2)本剤の投与開始にあたっては、医師の管理指導の下で本剤を投与することとし、投与後少なくとも 30 分間は患者の状態について十分に観察すること。また、自己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。 3)使用済みのプレフィルドシリンジを再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。	**2.重要な基本的注意** (1)本剤の投与開始時には心拍数低下，房室伝導の遅延が生じることがあるため，本剤投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること． **1)初回投与後少なくとも 6 時間はバイタルサインの観察を行い，初回投与前及び初回投与 6 時間後に 12 誘導心電図を測定すること．**また，初回投与後 24 時間は心拍数及び血圧の測定に加え，連続的に心電図をモニターすることが望ましい．（「慎重投与」，「重大な副作用」の項参照） 2)本剤投与後に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状があらわれた場合には，適切な処置を行い，少なくともそれらの徴候・症状が消失し，安定化するまで患者を観察すること．また，次の投与時（翌日又は休薬後再開時）にも心電図をモニターする等，十分な注意，観察を行うこと．（「重大な副作用」の項参照） 3)投与初期には，めまい，ふらつきがあらわれることがあるので，自動車の運転等危険を伴う機械の作業をする際には注意させること． 4)本剤の薬物濃度が定常状態に到達した後に 2 週間を超える休薬をした場合は，投与再開時に心拍数及び房室伝導に対する影響が認められるおそれがあるため，初回投与時と同様の注意，観察を行うこと．なお,休薬期間が 2 週間以内の場合も，投与再開時は十分に注意すること．（「薬物動態」の項参照） また，本剤の薬物濃度が定常状態に到達する前に休薬し，投与を再開する場合は，投与期間や休薬期間を考慮し，初回投与時と同様の注意，観察を行う等十分に注意すること． (2)本剤は末梢血リンパ球を減少させる作用を有することから，本剤の投与により感染症のリスクが増大するおそれがある．本剤投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること． 1)本剤投与開始前に血液検査（血球数算定等）を行うとともに，投与中には定期的に血液検査を行うこと．リンパ球数が 200/mm^3 を下回った場合には，2 週後を目処に再検査を実施し，連続して 200/mm^3 未満であった場合には，原則として投与を中断し，リンパ球数が回復するまで患者の状態を慎重に観察するとともに，感染症の徴候に注意を払う等，適切な処置を行うこと．投与再開については，リンパ球数が

一般的名称	グラチラマー酢酸塩	フィンゴリモド塩酸塩
		600/mm^{3}以上まで回復することを目安とし，治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること．（「重大な副作用」，「薬効薬理」の項参照） 2)本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に初感染すると重症化するおそれがあるため，本剤**投与開始前に水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認し**，必要に応じてワクチン接種を考慮すること．接種する場合はワクチンの効果が十分に得られるまで本剤投与開始を延期すること．（「相互作用」，「重大な副作用」の項参照） 3)患者に対し，感染症状（発熱，けん怠感等）があらわれた場合には直ちに主治医に連絡するよう指導すること．また，治療中に感染症が疑われる症状が認められた場合には，本剤の投与中断を考慮するとともに，早期に適切な処置を行うこと．**重篤な感染症が発現した場合には本剤の投与を中断し**，適切な処置を行うこと．投与再開については，感染症の回復を確認し，治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること．（「重大な副作用」の項参照） (3)無症候性も含め，特に投与初期には黄斑浮腫があらわれることがあるため，**投与開始 3～4 ヵ月後に眼底検査を含む眼科学的検査を実施し**，患者が視覚障害を訴えた場合にも眼科学的検査を実施すること．糖尿病の患者又はブドウ膜炎の既往歴のある患者では黄斑浮腫が発現するリスクが増大するため，本剤投与開始前に眼科学的検査を実施し，投与中にも定期的な検査を実施すること．**黄斑浮腫が確認された場合には，投与を中断し**，適切な処置を行うこと．回復後の投与再開については，治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること．（「重大な副作用」の項参照） (4)肝機能異常があらわれることがあるので，本剤**投与開始前**に肝機能検査（トランスアミナーゼ，ビリルビン等）を行うとともに，本剤投与中は**定期的に肝機能検査を行う**こと．また，本剤投与中に肝機能障害を疑う臨床症状があらわれた場合にも肝機能検査を行い，異常が認められた場合には本剤の投与を中断し，適切な処置を行うこと．（「その他の副作用」の項参照） (5)本剤投与により血圧上昇があらわれることがあるため，投与中は定期的に血圧測定を行うなど患者の状態を注意深く観察し，血圧上昇が認められた場合には適切な処置を行うこと．（「その他の副作用」の項参照） (6)本剤は消失半減期が長く（6～9 日間），投与中止後の本剤の血中からの消失には最長で 2 ヵ月かかる場合があり，その間リンパ球数減少などの薬力学的効果も持続するため，感染症の発現等に注意すること．（「相互作用」，「薬物動態」，「薬効薬理」の項参照） (7)妊娠可能な婦人に対しては，本剤の投与を開始する前に，患者が妊娠していないことを確認すること．患者に対して本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し，本剤**投与期間中及び最終投与後 2 ヵ月間は適切な避妊を徹底する**よう指導すること．また，本剤投与中に妊娠が確認された場合

一般的名称	グラチラマー酢酸塩	フィンゴリモド塩酸塩

3.相互作用

併用注意（併用に注意すること）

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

4.副作用

＜国内臨床試験＞

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

には直ちに投与を中止すること．（「禁忌」，「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）

3.相互作用

本剤は主にCYP4Fサブファミリーで代謝され，特にCYP4F2の寄与が大きいと考えられている．（「薬物動態」の項参照）

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン （乾燥弱毒生麻しんワクチン，乾燥弱毒生風しんワクチン，経口生ポリオワクチン，乾燥BCG 等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので接種しないこと．本剤投与中止後も薬力学的効果が持続するため，リンパ球数の回復が確認されるまでは接種を避けること．（「重要な基本的注意」の項参照）	本剤は免疫系に抑制的に作用するため，生ワクチンを接種すると増殖し，病原性をあらわすおそれがある．
クラスIa抗不整脈剤 キニジン（硫酸キニジン） プロカインアミド（アミサリン）等 **クラスIII抗不整脈剤** アミオダロン（アンカロン） ソタロール（ソタコール）等	併用によりTorsades de pointes等の重篤な不整脈を生じるおそれがある．	本剤の投与により心拍数が低下するため，併用により不整脈を増強するおそれがある．

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
不活化ワクチン	本剤の投与中及び投与中止2ヵ月後まではワクチン接種の効果が減弱することがある．	本剤は免疫系に抑制的に作用するため，ワクチンに対する免疫が得られないおそれがある．
抗腫瘍剤，免疫抑制剤 ミトキサントロン等	本剤の投与中及び投与中止2ヵ月後までは免疫系の相加的な抑制作用により，感染症等のリスクが増大することがある．	本剤は免疫系に抑制的に作用する．
β遮断薬 アテノロール等 **カルシウム拮抗薬** ベラパミル ジルチアゼム等	本剤の投与開始時に併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある．	共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある．

4.副作用

国内で実施された多発性硬化症を対象とした臨床試験において，本剤1日1回0.5又は1.25mg を投与された161例中140例（87.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた．主な副作用は肝機能検査値異常50例（31.1%），鼻咽頭炎45例（28.0%），徐脈18例（11.2%），白血球減少16例（9.9%）であった．

外国で実施された多発性硬化症を対象とした臨床試験において，本剤1日1回0.5又は1.25mgを投与された2,344例中1,514例（64.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた．主な副作用はリンパ球減少375例（16.0%），ALT（GPT）増加180例（7.7%），頭痛170例（7.3%），鼻咽頭炎170例（7.3%）であった．（本剤の用法及び用量は1日1回0.5mgである．「用法・用量」の項参照）　（承認時までの集計）

一般的名称	グラチラマー酢酸塩	フィンゴリモド塩酸塩
	4件、好酸球数増加、不規則月経及び蕁麻疹が各2例（11.8%）2件に認められている。 **＜外国臨床試験＞** 外国で実施した再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした臨床試験（3試験）において、本剤が投与された安全性評価対象269例中259例（96.3%）に臨床検査値異常を含む有害事象[注2)]が認められている。最も発現頻度の高かった有害事象は注射部位反応222例（82.5%）17,755件であり、その主な内容は、注射部位紅斑161例（59.9%）6,689件、注射部位疼痛143例（53.2%）3,751件、注射部位腫瘤96例（35.7%）2,725件、注射部位そう痒感95例（35.3%）1,979件、注射部位浮腫81例（30.1%）1,382件等であった。また、注射直後反応は111例（41.3%）420件に認められ、その内容は、血管拡張64例（23.8%）117件、呼吸困難50例（18.6%）90件、胸痛48例（17.8%）143件、動悸32例（11.9%）51件及び頻脈15例（5.6%）19件であった。その他の主な有害事象として、疼痛81例（30.1%）144件、悪心58例（21.6%）89件、発疹48例（17.8%）138件、不安42例（15.6%）62件、多汗症28例（10.4%）44件等が認められている。 注2)本剤との因果関係の有無は問わない事象	
	(1)重大な副作用 **1)注射直後反応**（41.3%）[注3)]：本剤投与後の数分以内に注射直後反応（血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈）があらわれることがある。これらの症状のほとんどは一過性であるが、投与のたびに発現し、重症化することもあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照） **2)注射部位壊死**（頻度不明）[注4)]：注射部位壊死が報告されており、重度の場合、壊死組織の切除及び皮膚移植などが必要になる場合がある。患者に複数の病変があらわれたときには、治癒がみられるまで投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 **3)過敏性反応**（頻度不明）[注4)]：アナフィラキシー等の重篤な事象を含め、呼吸困難、気管支痙攣、発疹、蕁麻疹又は失神等の過敏性反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照） 注3) 外国臨床試験に基づく発現頻度 注4) 外国における自発報告等	**(1)重大な副作用**[注1)] **1)感染症**（45.3%）：細菌，真菌，ウイルス等による感染症があらわれることがあるので，観察を十分に行い,異常が認められた場合には適切な処置を行うこと.なお，重篤な感染症が認められた場合には本剤を休薬又は中止し，適切な処置を行うこと．播種性帯状疱疹[注2)]，ヘルペス脳炎[注2)]の死亡例が報告されている.（「重要な基本的注意」の項参照） **2)徐脈性不整脈（徐脈：11.2%，房室ブロック**（第I度から第II度：5.0%，第III度[注2)]：0.04%）等）：心拍数低下，房室伝導の遅延等の徐脈性不整脈があらわれ，血圧低下，浮動性めまい，疲労，動悸等の症状を伴うこともあるため，観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと.（「重要な基本的注意」の項参照） **3)黄斑浮腫**[注2)]（0.6%）：黄斑浮腫があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には眼科学的検査を実施し，投与を中止するなど適切な処置を行うこと.（「重要な基本的注意」の項参照） **4)悪性リンパ腫**（頻度不明）：悪性リンパ腫が認められたとの報告があるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと. **5)可逆性後白質脳症症候群**[注2)]（頻度不明）：可逆性後白質脳症症候群があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，頭痛，意識障害，痙攣，視力障害等の症状があらわれた場合は，MRI等による画像診断を行うとともに，投与を中止し，適切な処置を行うこと. **6)虚血性及び出血性脳卒中**[注2)]（頻度不明）：虚血性及び出血性脳卒中があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，頭痛，嘔気，麻痺症状，言語障害等の症状があらわれた場合は，MRI等による画像診断を行うとともに，投与を中止するなど適切な処置を行うこと.

一般的名称	グラチラマー酢酸塩	フィンゴリモド塩酸塩

(2)その他の副作用
次のような副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

	5%以上[注5)]	5%未満[注5)]	頻度不明[注6)]
精神神経系	不安、振戦	失神、神経過敏	痙攣
消化器	悪心、嘔吐		
循環器	血管拡張、動悸、頻脈		
呼吸器	呼吸困難		
感染症	膣カンジダ症	単純ヘルペス	
皮膚	発疹、多汗症	皮膚良性新生物	
眼		眼の障害	
投与部位	注射部位反応（紅斑、疼痛、腫瘤、そう痒感、浮腫、炎症、過敏症）、局所反応	萎縮	
その他	リンパ節症、疼痛、胸痛、顔面浮腫	悪寒、体重増加、浮腫	白血球数異常、肝酵素上昇

注5) 外国臨床試験に基づく発現頻度
注6) 外国における自発報告等

5.高齢者への投与
一般に高齢者では腎機能、肝機能などの生理機能が低下しているので、副作用の発現に留意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない］。
(2)授乳中の婦人に投与することを避けること。やむを得ず投与する際には授乳を中止させること。［ヒト母乳中への移行については不明である。］

7.小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7)末梢動脈閉塞性疾患[注2)]（0.04%）：末梢動脈閉塞性疾患があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，四肢の疼痛，しびれ等の症状があらわれた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと．

(2)その他の副作用[注1)]

種類＼頻度	5%以上	1%～5%未満	1%未満
血液・リンパ	リンパ球減少,白血球減少		
精神系			うつ病
神経系	頭痛	浮動性めまい，傾眠	片頭痛，錯感覚
眼			霧視[注2)]，眼痛[注2)]
呼吸器		上気道の炎症，呼吸困難[注2)]，咳嗽[注2)]，一酸化炭素拡散能減少[注2)]	努力呼気量減少[注2)]
消化器	下痢	悪心，胃炎，腹痛，アフタ性口内炎，便秘，歯周炎，胃腸炎	
肝胆道系	肝機能検査値異常	γ-GTP増加，AST（GOT）増加，ALT（GPT）増加，ビリルビン増加	
皮膚		発疹，脱毛症[注2)]，湿疹	そう痒症[注2)]
筋骨格系			背部痛[注2)]
全身症状		けん怠感，疲労,発熱	無力症[注2)]
その他		高コレステロール血症，血中トリグリセリド増加，高血圧	体重減少[注2)]

注1) 承認時までの国内臨床試験の集計を優先して記載した．国内臨床試験で発現頻度が算出できなかった副作用は，承認用法・用量（1日1回0.5mg）を含む外国臨床試験で認められた副作用の発現頻度に基づき記載した．なお，承認時までの国内外臨床試験で発現頻度が算出できなかった副作用は，頻度不明とした．
注2) 承認時までに外国臨床試験で発現した副作用

5.高齢者への投与
高齢者では，心機能，肝機能及び免疫機能等が低下していることが多いため，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．
6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与
(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，投与しないこと．［本剤投与中に妊娠した患者において，奇形を有する児が認められたとの報告がある．動物実験において，胚・胎児死亡率の増加（ラット及びウサギ），内臓異常（ラット：総動脈幹遺残及び心室中隔欠損等）及び骨格変異（ウサギ）を含む発生毒性が認められている．］
(2)本剤投与中は授乳を避けさせること．［動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている．］
7.小児等への投与
低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない．（使用経験がない．）
8.過量投与
本剤40mgを単回投与した場合，気管支収縮に関連すると考えられる胸部絞扼感，胸部不快感が報告された．過量投与の場合には，症状に応じた対症療法を

一般的名称	グラチラマー酢酸塩	フィンゴリモド塩酸塩
	8.適用上の注意 **(1)投与経路：** 皮下にのみ投与すること。 **(2)投与部位：** 1)投与部位は腹部、上腕部、大腿部又は腰部のそれぞれ左右を選び、同一部位への反復投与は避けること。 2)原則として同一部位への投与は7日間あけること。 3)皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には投与しないこと。 (3)投与の際には専用のプレフィルドシリンジ用注入補助器を使用すること。また、使用にあたっては添付の使用説明書を必ず読むこと。また、本剤（プレフィルドシリンジ）は1回使用の製剤であり、再使用はしないこと。 **9.その他の注意** ラット26週間反復投与毒性試験及びサル52週間反復投与毒性試験において、腎糸球体に補体第3成分を伴うグラチラマー酢酸塩の沈着が認められている。しかしながら、ラットを用いたがん原性試験（2年間投与）では腎糸球体での免疫複合体の沈着は認められていない。	行うこと．本剤は透析又は血漿交換によりほとんど除去されない． **9.適用上の注意** **薬剤交付時：**PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること．〔PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている．〕 **10.その他の注意** (1)本剤との関連性は明らかではないが，初回投与後6時間は異常を認めず，投与24時間以内に心停止又は原因不明の死亡に至った海外症例が報告されている． (2)ラットを用いた26週間反復投与毒性試験で0.3mg/kg/日以上，サルを用いた52週間反復投与毒性試験で1mg/kg/日以上の用量で気管支・肺接合部の平滑筋肥大が認められた．また，イヌを用いた26週間反復投与毒性試験で1mg/kg/日以上の用量で心臓の血管病変（動脈壁肥厚及び線維化）が認められた．これらの所見に関して，臨床用量での安全域は確保されていない．
作成年月日	医薬品部会版	2015年4月改訂

同種同効品一覧(2)

一般的名称	インターフェロンベータ-1a（遺伝子組換え）	インターフェロンベータ-1b（遺伝子組換え）
販売名	アボネックス筋注用シリンジ30μg	ベタフェロン皮下注用960万国際単位
会社名	バイオジェン・ジャパン株式会社	バイエル薬品株式会社
承認年月日	2006年7月26日	2000年9月22日
再評価年月日	—	—
再審査年月日	—	2013年6月13日
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品	特定生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
構造式	166個のアミノ酸からなる糖蛋白質	165個のアミノ酸からなる蛋白質
剤型・含量	1シリンジ(0.5 mL)中にインターフェロン ベータ-1a（遺伝子組換え）を30 μg含有	1バイアル中にインターフェロンベータ-1b（遺伝子組換え）を960万国際単位含有
用法・用量	通常、成人にはインターフェロンベータ - 1a（遺伝子組換え）として1回30μgを週一回筋肉内投与する。 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 注射部位反応（発赤、発疹等）が報告されているので、投与ごとに注射部位を変えること。	通常，成人には800万国際単位を皮下に隔日投与する． 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 (1)投与に際しては，1バイアルあたり，添付の0.54%塩化ナトリウム液1.2mL全量を用いて，内容物を溶解し，溶解液1 mLを用いること． (2)注射部位反応（壊死，紅斑，疼痛，硬結，瘙痒感，腫脹，発疹等）が報告されているので，投与毎に注射部位を変えること．
効能・効果	多発性硬化症の再発予防 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。	多発性硬化症の再発予防及び進行抑制
使用上の注意	【警告】 1. 本剤又は他のインターフェロン製剤の投与によりうつ病や自殺企図が報告されているので、投与にあたっては、うつ病、自殺企図の症状又は他の精神神経症状があらわれた場合には直ちに医師に連絡するように注意を与えること［「禁忌」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照］。 2. 間質性肺炎があらわれることがあるので、投与にあたっては、患者の状態を十分に観察し、呼吸困難等があらわれた場合には、直ちに医師に連絡するように注意を与えること［「重大な副作用」の項参照］。 【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分又は他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］ 3. 重度のうつ病又は自殺念慮のある患者又はその既往歴のある患者［「警告」、「慎重投与」	【警告】 (1) 本剤の投与により，自殺企図，間質性肺炎があらわれることがあるので，投与にあたっては，精神神経症状や呼吸器症状が発現する可能性があることを患者等に十分説明し，不眠，不安，咳，呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること．［「重大な副作用」の項参照］ (2) 注射部位壊死があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．［「重大な副作用」の項参照］ 【禁忌】（次の患者には投与しないこと） (1) 本剤の成分又は他のインターフェロン製剤及びヒトアルブミンに対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］ (3) 重度のうつ病又は自殺念慮の既往歴のある

一般的名称	インターフェロンベータ-1a（遺伝子組換え）	インターフェロンベータ-1b（遺伝子組換え）
	及び「重大な副作用」の項参照］ 4. 非代償性肝疾患の患者［症状が悪化するおそれがある］ 5. 自己免疫性肝炎の患者［肝炎が悪化するおそれがある］ 6. 治療による管理が十分なされていないてんかん患者［症状が悪化するおそれがある］ 7. 小柴胡湯を投与中の患者［「相互作用」の項参照］ 8. ワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者	患者［「警告」，「重大な副作用」の項参照］ (4) 非代償性肝疾患の患者［症状が悪化するおそれがある．］ (5) 自己免疫性肝炎の患者［肝炎が悪化するおそれがある．］ (6) 治療により十分な管理がされていないてんかん患者［症状が悪化するおそれがある．］ (7) 小柴胡湯を投与中の患者［「相互作用」の項参照］ (8) ワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)うつ病又は他の精神神経症状のある患者又はその既往歴のある患者［症状が悪化するおそれがある（「警告」、「禁忌」及び「重大な副作用」の項参照）］ (2)てんかん等のけいれん性疾患又はこれらの既往歴のある患者［症状が悪化するおそれがある（「禁忌」及び「重大な副作用」の項参照）］ (3)心疾患（狭心症、うっ血性心不全及び不整脈等）のある患者又はその既往歴のある患者［症状が悪化するおそれがある（「重大な副作用」の項参照）］ (4)骨髄抑制、貧血又は血小板減少症のある患者［症状が悪化するおそれがある（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）］ (5)重篤な肝障害のある患者又はその既往歴のある患者［症状が悪化するおそれがある（「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）］ (6)重篤な腎障害のある患者［症状が悪化するおそれがある］ (7)アレルギー素因のある患者［症状が悪化するおそれがある（「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）］ (8)高血圧症を有する患者［脳出血等があらわれるおそれがある］ (9)糖尿病患者又はその既往歴、家族歴、耐糖能障害のある患者［症状が悪化するおそれがある］ (10)多発性硬化症以外の自己免疫疾患のある患者又はその素因のある患者［症状が悪化するおそれがある（「重大な副作用」の項参照）］ (11)薬物過敏症の既往歴のある患者［ショック等の過敏症があらわれることがある（「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）］ (12)投与を一時中止し、再投与する場合［ショック等の過敏症があらわれることがある（「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）］	**1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1)精神神経障害又はその既往歴のある患者［症状が悪化するおそれがある．］ (2)心疾患又はその既往歴のある患者［症状が悪化するおそれがある．］ (3)骨髄抑制，貧血又は血小板減少症の患者［高度の白血球減少又は血小板減少を起こすことがあり，感染症又は出血傾向をきたすおそれがある．］ (4)重篤な肝障害又は腎障害のある患者［症状が悪化するおそれがある．］ (5)てんかん等のけいれん性疾患又はこれらの既往歴のある患者［症状が悪化するおそれがある．］ (6)アレルギー素因のある患者 (7)高血圧症を有する患者［脳出血等があらわれるおそれがある．］ (8)糖尿病患者又はその既往歴，家族歴，耐糖能障害のある患者［糖尿病があらわれる又は増悪するおそれがある．］ (9)多発性硬化症以外の自己免疫疾患のある患者又はその素因のある患者［症状が悪化するおそれがある．］ (10)薬物過敏症の既往歴のある患者 (11)投与を一時中止し，再投与する場合［ショック等の過敏症があらわれることがある．］
	2.重要な基本的注意 (1)本剤は、製造工程の極めて初期の段階（マスターセルバンクの作製時）で米国又はカナダ産のウシインスリン、ウシトランスフェリン及びウシ胎児血清が用いられているが、これらのウシ由来成分は、カナダ及び米国で牛海綿状脳症（BSE）が発生する8年以上前に採取されたものである。また本剤は、製造工程の細	**2.重要な基本的注意** (1)本剤の使用にあたっては疾病の治療における本剤の必要性とともに，本剤が添加物としてヒト血液由来成分を含有しており，感染症発生の可能性をできる限り排除しているが，感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し，理解を得るよう努めること．

一般的名称	インターフェロンベータ-1a（遺伝子組換え）	インターフェロンベータ-1b（遺伝子組換え）
	胞培養段階における培養液への添加剤として米国産のウシ胎児血清が用いられているが、このウシ胎児血清は、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州の公的機関である欧州薬局方委員会（EDQM）の評価基準に適合している。なお、本剤の製造工程に使用されたウシ由来成分は、最終製品の成分としては含まれていない。また、本剤の投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はない。しかしながら、TSE伝播の理論的リスクを完全には否定できないことから、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。投与に際しては、その旨の患者への説明を考慮すること。 (2)本剤の投与初期においてインフルエンザ様症状（発熱、悪寒、頭痛、筋痛、無力症、疲労、悪心及び嘔吐等）があらわれるので、その旨を患者にあらかじめ説明しておくこと。投与数時間～数日後にあらわれることもあるので、投与後数日間は慎重に観察するとともに、異常が認められた場合には、解熱消炎鎮痛薬の併用等適切な処置を行うこと。 (3)過敏症等の反応を予測するため、使用に際しては十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤によるプリック試験を行うことが望ましい［「禁忌」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照］。 (4)劇症肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがある。投与開始前及び投与中は肝機能検査〔AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP等〕を定期的に（1～3ヵ月に1回）行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。肝機能障害の既往のある患者では、投与開始1～2週間後にも検査をすることが望ましい。また、肝機能障害が報告されている薬剤やアルコールなどと本剤の併用により肝障害が発現する可能性があるので、それらと併用する際には十分注意すること。また、本剤投与後に悪心・嘔吐、倦怠感、食欲不振、尿濃染、眼球結膜黄染等の症状があらわれた場合には、医師等に連絡するよう患者に指導すること［「禁忌」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照］。 (5)汎血球減少症、白血球減少又は血小板減少等の血球数減少を起こすことがあるので、白血球分画及び血小板数を含む血液検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察すること［「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照］。 (6)本剤投与中は尿検査（尿蛋白）を定期的に行い、血清総蛋白減少、血清アルブミン減少を伴う重篤な蛋白尿が認められた場合には、減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。 (7)自己投与の適用については、医師がその妥当性を検討し、患者に対し十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法を理解させ、患者自らが筋肉内に確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。また、適用後、感染等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないよ	(2)本剤の添加物である人血清アルブミンの原材料となる血漿については，HBs抗原，抗HCV抗体，抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している．さらに，プールした試験血漿については，HBV-DNA，HCV-RNA及びHIV-1-RNAについて核酸増幅検査（NAT）を実施し，適合した血漿を人血清アルブミンの製造に使用しているが，当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する．その後の人血清アルブミンの製造工程であるコーンの低温エタノール分画法及び60°C，10時間液状加熱処理は，HIVをはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果を有することが確認されているが，投与に際しては，以下の（3）項及び（4）項に十分注意すること． (3)添加物に使用している人血清アルブミンの現在の製造工程では，ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため，本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので，投与後の経過を十分に観察すること． (4)現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない．しかしながら，添加物に使用している人血清アルブミンの製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの，理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので，投与の際には患者への説明を十分行い，治療上の必要性を十分検討の上投与すること． (5)抑うつ，自殺企図があらわれることがある．また，躁状態，攻撃的行動があらわれ，他害行為に至ることがある．患者の精神状態に十分注意し，不眠，不安，焦燥，興奮，攻撃性，易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど，投与継続の可否について慎重に検討すること．また，これらの症状が認められた場合には，投与終了後も観察を継続することが望ましい． (6)本剤の投与にあたっては，抑うつ，自殺企図をはじめ，躁状態，攻撃的行動，不眠，不安，焦燥、興奮，攻撃性，易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ，これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること． (7)骨髄抑制を起こすことがあるので，投与開始前及び投与中は血液検査（白血球，血小板等）を行うなど患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には減量，休薬等の適切な処置を行うこと． (8)肝機能障害を起こすことがあるので，投与開始前及び投与中は肝機能検査〔AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP等〕を定期的に（1～3カ月に1回）行うなど患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には減量，休薬等の適切な処置を行うこと．肝機能障害の既往のある患者では，投与開始1～2週後にも検査を実施することが望ましい． (9)過敏症の反応を予測するため，使用に際しては十分な問診を行うとともに，予め本剤によるプリック試験を行うことが望ましい． (10)本剤を自己投与させる場合，患者に投与法の指導

一般的名称	インターフェロンベータ-1a（遺伝子組換え）	インターフェロンベータ-1b（遺伝子組換え）

うに患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供すること［「取扱い上の注意」の項参照］。
(8)本剤投与により中和抗体が出現することがある。*In vitro* の試験において、中和抗体が本剤の生物活性を減弱させることが知られている。また、中和抗体が、本剤の臨床効果を減弱させる可能性がある［「その他の注意」の項参照］。
(9)抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。
(10)本剤の投与にあたっては、抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。

3.相互作用

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
小柴胡湯	間質性肺炎があらわれるおそれがある。なお、類薬（インターフェロンα製剤）と小柴胡湯との併用で間質性肺炎があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん剤（フェニトイン等）	抗てんかん剤の作用を増強するおそれがある。	インターフェロン類は、動物において肝チトクローム P450 分子種 2C9 及び 2C19 の活性を低下させるとの報告がある。
アンチピリン	本剤の投与量増加に伴い血漿中アンチピリンの消失が遅延することが報告されている。	インターフェロン類は、ヒトにおいて肝チトクローム P450 分子種 1A2 の量及び活性を低下させるとの報告がある。
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強するおそれがあるので用量を調節するなど注意すること。	
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度を高めるおそれがある。	

4.副作用

〈国内臨床試験成績〉

国内臨床試験において 25 例中 25 例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、インフルエンザ様症状 20 例(80%)、発熱 11 例(44%)及び頭痛 7 例(28%)

を行うこと.
1)投与する際の無菌的操作法を患者に指導すること.溶解や自己投与に関する適切な指導を行うこと.最初の自己投与は医師の指導の下に行うこと.
2) 注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促し，安全な廃棄方法を指導すること.すべての容器の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に,使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供すること..
(11)本剤の投与初期において，一般にインフルエンザ様症状（発熱，頭痛，倦怠感，関節痛，悪寒，筋肉痛，発汗等）があらわれる.また，発熱の程度は個人差が著しいが，高熱を呈する場合もあるので，発熱に対して予め十分配慮すること.
(12)本剤の投与中は尿検査（尿蛋白）を定期的に行い，血清総蛋白減少,血清アルブミン低下を伴う重篤な蛋白尿が認められた場合には,減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと.

3.相互作用

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
小柴胡湯	間質性肺炎があらわれるおそれがある.なお,類薬（インターフェロン-α製剤）と小柴胡湯との併用で間質性肺炎があらわれたとの報告がある.	機序は不明である.

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん剤 フェニトイン等	抗てんかん剤の作用を増強するおそれがある.	インターフェロン類は，動物において肝チトクローム P450 分子種 2C9 及び 2C19 の活性を低下させるとの報告がある.
アンチピリン	本剤の投与量増加に伴い血漿中アンチピリンの消失が遅延することが報告されている.	インターフェロン類は，ヒトにおいて肝チトクローム P450 分子種 1A2 の量及び活性を低下させるとの報告がある.
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強するおそれがあるので用量を調節するなど注意すること.	
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度を高めるおそれがある.	

4.副作用

総症例200例中183例（91.5%）に副作用が認められ，主な自他覚症状は発熱127例（63.5%），注射部位紅斑87例（43.5%），頭痛64例（32.0%），倦怠（感）40例（20.0%），注射部位疼痛39例（19.5%），注射

一般的名称	インターフェロンベータ-1a（遺伝子組換え）	インターフェロンベータ-1b（遺伝子組換え）
	であった（承認時）。 **〈海外臨床試験成績における有害事象[注1)]〉** 海外臨床試験2試験において安全性評価対象351例中347例（99%）に有害事象が認められた。主な有害事象は頭痛204例（58%）、インフルエンザ様症状172例（49%）、筋痛103例（29%）、無力症84例（24%）、疼痛80例（23%）、悪心82例（23%）及び発熱69例（20%）であった（承認時）。 注1）プラセボ群より2%以上高い頻度で発生した有害事象	部位硬結34例（17.0%），嘔気24例（12.0%），関節痛22例（11.0%）等であった. 主な臨床検査値異常は，リンパ球減少75例（37.5%），ALT（GPT）上昇50例（25.0%），白血球減少43例（21.5%），AST（GOT）上昇41例（20.5%），γ-GTP上昇36例（18.0%），好中球減少32例（16.0%），血小板減少11例（5.5%）等であった.（承認時） 使用成績調査での調査例1,353例中，905例（66.9%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた.主な副作用は発熱236例（17.4%），注射部位紅斑170例（12.6%），肝機能異常126例（9.3%），注射部位潰瘍86例（6.4%），注射部位硬結72例（5.3%）等であった. 主な臨床検査値異常は，白血球数減少161例（11.9%），ALT（GPT）上昇126例（9.3%），γ-GTP上昇91例（6.7%），リンパ球数減少90例（6.7%），AST（GOT）上昇84例（6.2%）等であった.（再審査終了時）
	(1)重大な副作用 **1)うつ病、自殺企図、躁状態、攻撃的行動（頻度不明）** 観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと［「重要な基本的注意」の項参照］。 **2)アナフィラキシー様症状（頻度不明）** アナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支けいれん、舌浮腫、発疹及び蕁麻疹等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと［「禁忌」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照］。 **3)白血球減少、血小板減少、汎血球減少（頻度不明）** 白血球減少、血小板減少（10,000個/μL未満）及び汎血球減少等があらわれることがあるので、白血球分画及び血小板数を含む血液検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと［「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照］。 **4)てんかん等のけいれん性疾患（てんかん発作又はけいれん発作）（頻度不明）** 発作の既往のない患者でも本剤投与に伴い発作（てんかん発作又はけいれん発作）があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること［「禁忌」及び「慎重投与」の項参照］。 **5)心疾患（頻度不明）** うっ血性心不全、心筋症又はうっ血性心不全を伴う心筋症が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと［「慎重投与」の項参照］。 **6)自己免疫障害（頻度不明）** 特発性血小板減少症、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症及び自己免疫性肝炎が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと［「慎重投与」の項参照］。 **7)劇症肝炎、肝炎、肝機能障害（頻度不明）** 劇症肝炎、肝炎及び肝機能障害等の重篤な肝障害があ	**(1)重大な副作用** **1）うつ病**（4.5%）；**自殺企図**（0.6%），**躁状態**（頻度不明），**攻撃的行動**（頻度不明）：観察を十分に行い，不眠，不安，焦燥，興奮，攻撃性，易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．（「重要な基本的注意」の項参照） **2）間質性肺炎**（0.2%）：間質性肺炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，必要に応じてX線検査を実施し，異常が認められた場合には投与を中止するとともに，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと．また，咳，呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること．なお，類薬（インターフェロン-α製剤）と小柴胡湯との併用で間質性肺炎があらわれたとの報告があるため，小柴胡湯と併用しないこと． **3）注射部位壊死**（2.3%）：注射部位壊死が報告されており，瘢痕が形成されることがある．重度の場合，壊死組織の切除及び皮膚移植が必要になる場合がある．患者に複数の病変があれば，本剤投与は治癒がみられるまで中止すること． **4）けいれん**（0.4%），**錯乱**（頻度不明），**離人症**（頻度不明），**情緒不安定**（0.2%），**筋緊張亢進**（0.1%）：観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど継続投与の可否について慎重に検討すること． **5）重度な過敏反応**：気管支けいれん（0.1%），アナフィラキシー（頻度不明），蕁麻疹（頻度不明）等のようなまれではあるが重度の急性反応を起こすことがあるので観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． **6）高度な白血球減少（2,000/mm³未満）**（0.1%）・**血小板減少（50,000/mm³未満）**（頻度不明），**汎血球減少**（0.1%）：白血球減少（リンパ球減少，好中球減少），貧血，血小板減少があらわれることがあるので，定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い，異常の程度が著しい場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． **7）重篤な肝障害**（1.1%）：黄疸や著しいトランスア

一般的名称	インターフェロンベータ-1a（遺伝子組換え）	インターフェロンベータ-1b（遺伝子組換え）
	らわれることがあるので、肝機能検査を含む血液生化学的検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと［「禁忌」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照］。 **8)間質性肺炎（頻度不明）** 間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、必要に応じてX線等の検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽又は呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。なお、類薬（インターフェロンα製剤）と小柴胡湯との併用例で間質性肺炎が報告されているため、小柴胡湯は併用しないこと［「警告」及び「相互作用」の項参照］。 **9)敗血症（頻度不明）** 易感染性となり、敗血症があらわれることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **10)甲状腺機能異常（甲状腺機能亢進症又は甲状腺機能低下症）（頻度不明）** 甲状腺機能異常（甲状腺機能亢進症又は甲状腺機能低下症）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 **11)注射部位壊死（頻度不明）** 注射部位壊死が報告されており、瘢痕が形成されることがある。重度の場合、壊死組織の切除及び皮膚移植が必要になる場合がある。患者に複数の病変があれば、本剤投与は治癒が見られるまで中止すること。 **(2)重大な副作用（類薬）** **1)糖尿病（1型及び2型）** 糖尿病を増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査（血糖値、尿糖等）を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **2)自己免疫現象によると思われる症状・徴候（溶血性貧血、1型糖尿病の増悪又は発症等）** 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **3)ショック** 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **4)皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）** 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **5)急性腎不全** 観察を十分に行い、定期的に腎機能検査を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **6)溶血性尿毒症症候群（HUS）** 溶血性尿毒症症候群（血小板減少、溶血性貧血又は腎不全を主徴とする）があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査及び血液学的検査（血小板、赤血球等）を行うこと。異常が認められた場合には投与を中	ミナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので，定期的に肝機能検査〔AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP等〕を行うこと．異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． **8）心筋症**（頻度不明）：心筋症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． **9）甲状腺腫**（0.1%），**甲状腺機能異常**（0.5%）：甲状腺腫，甲状腺機能異常があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． **10）敗血症**（0.1%）：易感染性となり，敗血症があらわれることがあるので，患者の全身状態を十分に観察し，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． **11）自己免疫現象**：自己免疫現象によると思われる症状・徴候〔自己免疫性肝炎（0.1%），全身性エリテマトーデス（0.1%），1型糖尿病の増悪又は発症（頻度不明）〕があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． **12）ネフローゼ症候群**（頻度不明）：血清総蛋白減少，血清アルブミン低下を伴う重篤な蛋白尿が認められることがあるので，定期的に尿検査（尿蛋白）を行うこと．異常が認められた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと． **(2)重大な副作用（類薬）** **1）糖尿病**（1型及び2型）：糖尿病が増悪又は発症することがあり，昏睡に至ることがあるので，定期的に検査（血糖値，尿糖等）を行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． **2）自己免疫現象によると思われる症状・徴候**（溶血性貧血等）：観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． **3）ショック**：観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． **4）皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**：観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． **5）急性腎不全**：患者の状態を十分に観察し，定期的に腎機能検査を行うこと．異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． **6）溶血性尿毒症症候群（HUS）**：溶血性尿毒症症候群（血小板減少，溶血性貧血，腎不全を主徴とする）があらわれることがあるので，定期的に腎機能検査及び血液学的検査（血小板，赤血球等）を行うこと．異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． **7）脳出血，消化管出血，球後出血**：観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

一般的名称	インターフェロンベータ-1a（遺伝子組換え）	インターフェロンベータ-1b（遺伝子組換え）
	止し、適切な処置を行うこと。 **7)脳出血、消化管出血、球後出血** 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **8)認知症（特に高齢者）、麻痺、心不全、狭心症** 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **9)ネフローゼ症候群** 総蛋白減少又は血清アルブミン減少を伴う重篤な蛋白尿が認められることがあるので、定期的に尿検査（尿蛋白）を行うこと。異常が認められた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。	**8）認知症様症状（特に高齢者），麻痺，心不全，狭心症**：観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

一般的名称	インターフェロンベータ-1a（遺伝子組換え）	インターフェロンベータ-1b（遺伝子組換え）

(3)その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明
全身障害および投与局所様態	インフルエンザ様症状、発熱[注1]、倦怠感、嚢胞、注射部位紅斑	悪寒、疲労、注射部位疼痛、注射部位内出血	無力症、注射部位硬結、注射部位反応
神経系障害	頭痛	知覚過敏、感覚鈍麻、筋緊張亢進	浮動性めまい
感染症および寄生虫症	咽頭炎	中耳炎	
胃腸障害	悪心	嘔吐、下痢、腹痛	
代謝および栄養障害	食欲減退		
筋骨格系および結合組織障害	関節痛、筋力低下、背部痛	筋肉痛	
皮膚および皮下組織障害		そう痒症、皮膚炎	脱毛症、薬疹
耳および迷路障害		聴覚障害、耳痛	
血液およびリンパ系障害		低色素性貧血	
生殖系および乳房障害		月経困難症	
臨床検査		体重減少、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、C-反応性蛋白増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加

注1）発熱（発現頻度：44%）に対しては解熱剤の投与等、適切な処置を行うこと

(3)その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので，このような場合には適切な処置を行うこと．

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明※
全身症状	インフルエンザ様症状（発熱[注2]），倦怠感，関節痛，悪寒，筋肉痛，発汗等）			
血液		白血球増加（リンパ球増加，好中球増加等）		
肝臓	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，γ-GTP上昇	Al-P上昇		肝炎
泌尿器系		蛋白尿	膀胱炎	尿意切迫
精神神経系		めまい，不眠，抑うつ，傾眠，片頭痛	神経過敏	運動過多，健忘，緊張亢進，言語障害
循環器系		高血圧，心悸亢進，末梢血管障害	不整脈	頻脈，出血
代謝異常		血中コレステロール上昇，トリグリセリド上昇，低カルシウム血症	体重増加	高尿酸血症，低血糖，体重減少
呼吸器系		咽頭炎	呼吸困難，副鼻腔炎	喉頭炎
消化器系		嘔気，嘔吐，下痢，便秘，胃腸障害	膵炎	
皮膚		発疹，脱毛（症），瘙痒，紅斑		
眼			視力異常	結膜炎
子宮		月経異常，不正出血	月経過多	骨盤痛
乳房				乳房痛，乳腺線維嚢胞症，乳房腫瘍
投与部位	注射部位反応（紅斑[注3]疼痛，硬結，瘙痒感，腫脹，発疹等）			
その他	頭痛	血清総蛋白減少，血清アルブミン低下，食欲減退，腰痛，無力症，熱感，腹痛，筋無力症，全身浮腫，気分不良	リンパ節症	嚢胞

※自発報告につき頻度不明

注2）発熱（発現頻度：23.4%）に対しては解熱剤の投与等適切な処置を行うこと．

注3）注射部位紅斑（発現頻度：16.5%）

一般的名称	インターフェロンベータ-1a（遺伝子組換え）	インターフェロンベータ-1b（遺伝子組換え）

(4)その他の副作用（海外）

海外においては下記の副作用[注1)]が見られたので、このような場合には適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明[注2)]
全身障害および投与局所様態	インフルエンザ様症状、発熱、悪寒、無力症、疼痛、胸痛、注射部位炎症、注射部位疼痛、注射部位斑状出血	注射部位反応	注射部位紅斑、注射部位内出血
神経系障害	浮動性めまい、頭痛、片頭痛		筋緊張亢進、筋痙直、錯感覚
精神障害	睡眠困難		不安、錯乱状態、感情不安定、不眠症、知覚障害
感染症および寄生虫症	感染、上気道感染、副鼻腔炎、気管支炎、尿路感染		注射部位膿瘍、注射部位蜂巣炎
呼吸器、胸郭および縦郭障害			鼻漏
血管障害		血管拡張	
心臓障害			動悸、失神、頻脈、不整脈
胃腸障害	腹痛、悪心	歯痛	下痢
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛、関節痛		関節炎、筋力低下、筋骨格硬直、四肢痛
皮膚および皮下組織障害		脱毛症	寝汗、多汗症
眼障害		眼の障害	
血液およびリンパ系障害		貧血	
生殖系および乳房障害			不正子宮出血、月経過多
臨床検査		尿検査異常	肝機能検査異常

注1）海外臨床試験においてプラセボ群より2%以上高い頻度で発生した有害事象
注2）海外自発報告等

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと［動物試験（サル）において本剤の高用量の投与で流産が認められたとの報告がある］。

(2)授乳中の婦人に投与することを避けるか、やむを得ず投与する際は授乳を中止すること［ヒト母乳中への移行については不明である］。

7.小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない［使用経験がない］。

8.適用上の注意

(1)投与経路

筋肉内にのみ投与すること。

(2)投与部位

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること．

6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと．［動物実験（サル）において高用量の投与で胎児死亡・流産が認められたとの報告がある．］

(2)授乳中の女性に投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること．［動物実験（ラット）において本剤の^{125}I-標識体を投与したとき，放射能の乳汁中への移行が認められたとの報告がある．］

7.小児等への投与

幼児又は小児に対する安全性は確立していない．［使用経験がない．］

8.適用上の注意

(1)**投与経路**：皮下にのみ投与すること．

(2)**投与時**：注射部位を上腕，大腿，腹部，臀部等広範に求め，順序よく移動し，同一部位に短期間に繰り

一般的名称	インターフェロンベータ-1a（遺伝子組換え）	インターフェロンベータ-1b（遺伝子組換え）
	1)投与部位は太腿あるいは上腕とし、神経への影響を避けるため、神経走行部位を避けること。 2)同一部位への反復投与を避けること。 3)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液が逆流した場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。 **9.その他の注意** (1)1年以上本剤を投与した多発性硬化症患者の5%で中和抗体が産生したとの報告がある。中和抗体は潜在的に臨床効果の減弱につながる可能性がある。本剤を1年以上投与し、臨床効果が不十分である場合には、血中の中和抗体価を測定し、その後の治療継続について検討することが推奨される。 (2)動物試験（サル）において、33μg/kg（体表面積で臨床用量の100倍）の投与で、月経不順、無排卵及び血清プロゲステロン濃度の減少が認められたとの報告がある。 (3)がん原性試験は行われていない。 (4)海外で行われた外国人多発性硬化症患者を対象とした本剤とnatalizumab（α4インテグリン拮抗薬）との併用試験において、2例の進行性多病巣性白質脳症（PML）が認められた。この2例は、いずれもnatalizumabと本剤（30μg）の併用開始後2年以上経過した後にPMLを発症した[1)]。このうち1例は死亡し[2)]、他の1例は重度障害を残した[3)]。 (5)海外で行われた外国人健康成人を対象とした試験において、本剤の投与を開始する際に、承認用量の¼量から開始し、毎週¼量ずつ漸増して承認用量（30μg/週）まで到達する漸増投与を行った場合、漸増投与を行わなかった場合に比べて、インフルエンザ様症状の程度及び頻度が軽減したとの報告がある[4)]。なお、本剤の漸増投与時における有効性評価は実施されていない。	返し投与しないこと. (3)**調製方法**：添付のバイアルコネクター（薬液導入器）を用いて，シリンジ内の溶解液0.54%塩化ナトリウム液全量をバイアル内に注入し，泡立てないように本剤を溶解すること. **9.その他の注意** (1)単クローン性ガンマグロブリン血症の患者へのサイトカイン投与により，ショック様症状を伴う致命的な全身性毛細管漏出症候群がみられたとの報告がある. (2)本剤投与により中和抗体が出現することがある.中和抗体出現の臨床的な意味については不明であるが，1年以上連続して本剤の投与を受け臨床経過が思わしくないと考えられる患者において，本剤の投与継続の是非を検討する際の参考として中和抗体の測定が推奨されるとの報告がある.
作成年月日	2015年7月改訂	2013年9月改訂

同種同効品一覧(3)

一般的名称	ナタリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	タイサブリ点滴静注 300mg
会社名	バイオジェン・ジャパン株式会社
承認年月日	2014年3月24日
再評価年月日 **再審査年月日**	— —
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
構造式又は本質	ヒトα4インテグリンに対する遺伝子組換えモノクローナル抗体である。マウス骨髄腫（NS/0）細胞を用いて産生される450個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ4鎖）2分子及び213個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2分子で構成される糖タンパク質である。
剤型・含量	1バイアル（15mL）中にナタリズマブ（遺伝子組換え）300mgを含有
用法・用量	通常、成人にはナタリズマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを4週に1回1時間かけて点滴静注する。 **〈用法・用量に関連する使用上の注意〉** 本剤による治療は単剤で行い、他の多発性硬化症治療薬又は免疫抑制剤とは併用しないこと（急性増悪の治療を目的とした短期のステロイド剤の使用を除く）〔本剤の投与中及び投与中止後12週間は免疫系への相加的な抑制作用により、PMLを含む感染症が誘発されるおそれがある。なお、本剤に他の多発性硬化症治療薬又は免疫抑制剤を上乗せしたときの効果の増強は検討されていない〕。
効能・効果	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制 **〈効能・効果に関連する使用上の注意〉** 1. 本剤は、他の多発性硬化症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、もしくは疾患活動性が高い場合にのみ使用すること。 2. 進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。
使用上の注意	**【警告】** 1. 本剤の投与により進行性多巣性白質脳症（PML）、ヘルペス脳炎又は髄膜炎等があらわれ、死亡又は重度の障害に至った例が報告されている。これらの情報を患者に十分に説明し同意を得た上で、本剤による治療が適切と判断される場合にのみ投与すること。また、本剤による治療においては、これらの副作用により致命的な経過をたどることがあるので、PML等の重篤な副作用に十分対応できる医療施設において、本剤の安全性及び有効性についての十分な知識と多発性硬化症の治療経験をもつ医師のもとで投与すること［「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照］。

一般的名称	ナタリズマブ（遺伝子組換え）

2.PML発症のリスク因子として、抗JCウイルス（JCV）抗体陽性であること、免疫抑制剤による治療歴を有することが報告されている。本剤の投与開始に際しては、これらのリスク因子の有無を確認し、治療上の有益性が危険性を上回るか慎重に判断すること。また、抗JCV抗体が陽性の患者においては、本剤の長期間の投与もPML発症のリスク因子となることが報告されているため、投与中は定期的に治療上の有益性と危険性を評価し、投与継続の適切性について慎重に判断すること［「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照］。
3.本剤の投与に際しては、PMLを示唆する徴候・症状（片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等）の発現に十分注意し、そのような徴候・症状があらわれた場合は直ちに投与を中断し、PMLの発症の有無を確認すること。なお、PMLの発症が確認できなかったが疑いが残る場合には、本剤の投与を再開せず、再検査を実施すること［「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照］

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
1.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.進行性多巣性白質脳症（PML）の患者又はその既往歴のある患者〔PMLが増悪又は再発するおそれがある〕［「警告」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照］
3.免疫不全患者又は免疫抑制剤の使用等により高度の免疫抑制状態にある患者〔PMLを含む感染症が誘発されるおそれがある〕［「警告」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照］
4.重篤な感染症を合併している患者〔感染症が増悪し致命的となるおそれがある〕［「警告」「重大な副作用」の項参照］

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 抗JCウイルス（JCV）抗体陽性の患者〔PMLの発症リスクが高いことが確認されている〕［「警告」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照］
(2) 感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者〔感染症が増悪するおそれがある〕［「警告」「重大な副作用」の項参照］
(3) 易感染性の状態にある患者〔感染症が誘発されるおそれがある〕［「警告」「重大な副作用」の項参照］
(4) 抗ナタリズマブ抗体陽性が持続的に認められる患者〔本剤の有効性が減弱し、過敏症の発症リスクが高くなることが報告されている〕［「重要な基本的注意」の項参照］
(5) 本剤の短期間投与後に長期間投与を中断している患者〔本剤の再投与時に過敏症の発症リスクが高くな

一般的名称	ナタリズマブ（遺伝子組換え）
	ることが報告されている］［「重要な基本的注意」の項参照］ (6) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ **2. 重要な基本的注意** (1) 本剤の投与により、進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれ、死亡又は重度の障害に至った例が報告されているため、本剤の投与開始前、投与中及び投与中止後は以下の点に注意すること［「警告」「禁忌」「慎重投与」「重大な副作用」の項参照］。 1) 本剤によるPML発症のリスク因子として、抗JCウイルス（JCV）抗体陽性、免疫抑制剤による治療歴、長期間の投与が認められ、これらのすべての因子を有する患者においてPMLの発症リスクが最も高いことが報告されている。リスクとベネフィットの考慮に際しては、最新の各リスク因子保有患者別のPML発症状況（適正使用ガイド[1]等）を確認すること。 2) 抗JCV抗体陽性であることが明らかな場合を除き、投与開始前に抗JCV抗体の検査を行い、検査結果を入手してから投与を開始すること。また、抗JCV抗体陰性患者では、新規感染又は偽陰性の可能性等を考慮し、6ヵ月ごとに再検査を行うこと。 3) PMLの診断に有用であるため、投与開始前及び投与中は定期的に最新のMRI画像を入手すること。 4) 投与後はPMLを示唆する徴候・症状（片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等）の発現に十分に注意し、そのような徴候・症状があらわれた場合は直ちに投与を中断すること。また、本剤投与中止時にPMLを示唆する所見が認められなかった患者において、投与中止後にPMLが発症したという報告があるため、本剤投与中止後少なくとも6ヵ月は、PMLを示唆する徴候・症状の発現に十分に注意すること。 5) PMLを発症した本剤投与例の大半で、本剤投与中止後又は血漿交換等による本剤除去後数日から数週間以内に免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）の発症が認められている。IRISは神経症状の増悪として急速に発症することがあり、重篤な神経症状を来し、死亡に至る可能性がある。本剤投与中止後又は血漿交換等による本剤除去後はIRISの発症に十分に注意し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。 (2) 重篤な全身性過敏症（アナフィラキシー等）を含む過敏症があらわれることがあるので、適切な薬剤治療や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与開始後は患者の状態を十分に観察し、過敏症の徴候・症状（低血圧、高血圧、胸痛、胸部不快感、呼吸困難、発疹、蕁麻疹等）があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。臨床試験においてそれらの反応の多くは投与開始から2時間以内に発現している［「禁忌」「重大な副作用」の項参照］。 (3) 本剤に対する抗ナタリズマブ抗体陽性が持続的に認められる場合（6週間以上の測定間隔で2回検出）は、本剤の有効性が減弱し、過敏症の発症リスクが高くなることが報告されている。抗ナタリズマブ抗体の産生が疑われる場合は、持続的陽性の有無を確認し、持続的陽性が認められた場合は、本剤の投与を継続することのリスク及びベネフィットを慎重に考慮すること。

一般的名称	ナタリズマブ（遺伝子組換え）

また、本剤を短期間投与後に長期間休薬した患者では、再投与時に過敏症の発症リスク及び抗体産生リスクが高くなることが報告されている。再投与時はそれらのリスクを考慮し、慎重に投与すること［「慎重投与」の項参照］。

(4) 本剤は、マスターセルバンク作成前のクローニング時及びセルバンクの保存時において、ウシ胎児血清を、マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの調製時にウシ血液由来成分（血清アルブミン）を用いて製造されたものである。これらは、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州の公的機関である欧州薬局方委員会（EDQM）の評価基準に適合している。なお、本剤の製造工程に使用されたウシ由来成分は、最終製品の成分としては含まれていない。また、本剤の投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はない。しかしながら、TSE伝播の理論的リスクを完全には否定できないことから、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。投与に際しては、その旨の患者への説明を考慮すること。

(5) 本剤は、マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの作製時に、培地成分の一部としてヒト血液由来成分であるヒトトランスフェリンを使用しているが、本剤の製造工程で使用されておらず、最終製品の成分としては含まれていない。これらヒト血液由来成分に対して原血漿を対象とした核酸増幅検査は実施していないが、血清学的検査によりウイルスの抗原又はウイルスに対する抗体が陰性であることを確認している。更に、これらヒト血液由来成分及びナタリズマブ（遺伝子組換え）の製造において、複数の工程によりウイルスの除去・不活化をしており、最終製品へのB型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV-1及びHIV-2）混入の可能性は極めて低い。また、ヒトトランスフェリンの製造に米国で採血したヒト血液を用いているが、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はなく、TSEに関する理論的なリスク評価値は、一定の安全性を確保する目安に達しており、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低い。本剤の投与に際しては、その旨の患者又はその保護者への説明を考慮すること。

3.相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン（BCGワクチン、ポリオワクチン、麻疹ワクチン、風疹ワクチン等）	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。
不活化ワクチン（日本脳炎ワクチン、インフルエンザワクチン等）	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	

一般的名称	ナタリズマブ（遺伝子組換え）
	4.副作用 国内で実施された第Ⅱ相試験及び長期継続投与試験において、本剤を投与された90例中31例（34.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労3例（3.3%）、発熱3例（3.3%）、鼻咽頭炎2例（2.2%）、不規則月経2例(2.2%)、湿疹2例(2.2%)、帯状疱疹2例(2.2%)、血中アルカリホスファターゼ増加2例（2.2%）、アナフィラキシー反応2例（2.2%）、好酸球増加症2例（2.2%）、マイコプラズマ感染2例（2.2%）であった。 海外で実施された第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験において、本剤を投与された886例中343例（38.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛79例(8.9%)、疲労34例（3.8%）、悪心32例（3.6%）、浮動性めまい23例（2.6%）、鼻咽頭炎20例（2.3%）、過敏症16例（1.8%）、蕁麻疹16例（1.8%）、発疹15例（1.7%）、多発性硬化症再発14例（1.6%）、上気道感染14例（1.6%）であった。 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、特に記載のない限り、上記の主要な国内外臨床試験の結果を合算した。 (1) **重大な副作用** **1) 進行性多巣性白質脳症（PML）（0.4%[注1]）**：PMLがあらわれることがあるので、本剤の投与期間中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等の症状があらわれた場合は、直ちに投与を中断し、MRIによる画像診断、脳脊髄液検査等によりPML発症の有無を確認するとともに血漿交換等の適切な処置を行うこと。また、本剤投与中止後又は血漿交換による本剤除去後は免疫再構築炎症反応症候群の発症に十分注意すること［「警告」「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」の項参照］。 注1： 頻度は承認時までに実施されたすべての海外臨床試験の結果に基づく **2) 感染症（11.9%）**：日和見感染症、ヘルペス感染を含む感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、重篤な感染症が認められた場合には本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。海外市販後には、ヘルペス脳炎又は髄膜炎等があらわれ、死亡又は重度の障害に至った例が報告されている［「警告」「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」の項参照］。 **3) 過敏症（3.6%）**：アナフィラキシー等の重篤な事象を含め、低血圧、高血圧、胸痛、胸部不快感、呼吸困難、発疹、蕁麻疹等の過敏症の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと［「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「その他の副作用」の項参照］。 **4) 肝障害（0.2%）**：肝硬変、肝不全、脂肪肝、黄疸等の重篤な肝障害がまれにあらわれることがあるので、必要に応じて肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

一般的名称	ナタリズマブ（遺伝子組換え）

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

	>5%	1%～5%	<1%	頻度不明
神経系障害	頭痛	浮動性めまい		
胃腸障害		悪心、下痢	嘔吐、便秘	
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労、インフルエンザ様疾患、悪寒[注2]	発熱	
感染症および寄生虫症		鼻咽頭炎、尿路感染		
皮膚および皮下組織障害		脱毛症、発疹	蕁麻疹	
筋骨格および結合組織障害		関節痛、四肢痛		
その他		不規則月経		好酸球増加症[注3]

注2：主要な国内外臨床試験以外の海外臨床試験で発現した副作用を記載

注3：海外自発報告に基づくため頻度不明

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験において、臨床用量の18倍（累積曝露量換算）で、受胎能の低下及び新生児の生存率の低下（モルモット）が報告されており、臨床用量の5倍（投与量換算）で流産率の増加（サル）が報告されている。また、臨床用量の18倍（累積曝露量換算）を投与された母動物から生まれた胎児（サル）において、軽度の貧血、血小板数の減少、脾臓重量の増加、並びに脾臓の髄外造血の増加、胸腺の萎縮及び肝臓の髄外造血の減少と関連した肝臓及び胸腺重量の減少が報告されている。］

(2) 授乳中の女性には、授乳を中止させること。［ヒト母乳中へ移行することが報告されている。本剤の乳汁からの消失時間に関するデータは得られていないが、血漿中での消失半減期を考慮し、本剤投与中及び最終投与後12週間は授乳を中止するよう指導すること。（「薬物動態」の項参照）］

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］

8.適用上の注意

(1)調製時

1) 本剤は無色澄明～微白色の濃縮液である。使用前にバイアル中に異物の混入、又は薬液の変色がみられた場合は使用しないこと。

2) 本剤は用時生理食塩液100mLに希釈調製し使用すること。希釈液として、生理食塩液以外は使用しないこと。

3) 本剤を希釈調製する時は無菌的に操作すること。

4) 希釈時及び希釈後に激しく振とうしないこと。

一般的名称	ナタリズマブ（遺伝子組換え）
	5) 他剤と混合しないこと。 6) 希釈後は直ちに投与するか、又は2～8℃の冷蔵庫で保存した場合は8時間以内に使用すること。冷蔵庫から取り出したら投与前に室温に戻すこと。凍結しないこと。 (2)**投与時** 1) 希釈液中に異物の混入、又は薬液の変色がみられた場合は使用しないこと。 2) 希釈液を約2 mL/分の速度で、約1時間かけて点滴静注すること。 3) 急速静注又は静脈内大量投与をしないこと。 4) 投与終了後、生理食塩液で点滴ラインのフラッシングを行うこと。
作成年月日	2015年6月改訂

最新の添付文書を参照すること

目 次

1.8.1 添付文書（案）……3
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠……7
1.8.2.1 効能・効果（案）……7
1.8.2.2 効能・効果の設定根拠……7
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠……9
1.8.3.1 用法・用量（案）……9
1.8.3.2 用法・用量の設定根拠……9
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠……10
1.8.4.1 禁忌……10
1.8.4.1.1 禁忌（案）……10
1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠……10
1.8.4.2 効能・効果に関連する使用上の注意……10
1.8.4.2.1 効能・効果に関連する使用上の注意（案）……10
1.8.4.2.2 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠……10
1.8.4.3 用法・用量に関連する使用上の注意……10
1.8.4.3.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案）……10
1.8.4.3.2 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠……10
1.8.4.4 慎重投与……11
1.8.4.4.1 慎重投与（案）……11
1.8.4.4.2 慎重投与設定の根拠……11
1.8.4.5 重要な基本的注意……11
1.8.4.5.1 重要な基本的注意（案）……11
1.8.4.5.2 重要な基本的注意の設定根拠……12
1.8.4.6 相互作用……12
1.8.4.6.1 相互作用（案）……12
1.8.4.6.2 相互作用の設定根拠……12
1.8.4.7 副作用……13
1.8.4.7.1 副作用（案）……13
1.8.4.7.2 副作用の設定根拠……14
1.8.4.8 高齢者への投与……14
1.8.4.8.1 高齢者への投与（案）……14
1.8.4.8.2 高齢者への投与の設定根拠……14
1.8.4.9 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……14
1.8.4.9.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）……14

1.8.4.9.2　妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠……14
1.8.4.10　小児等への投与……15
1.8.4.10.1　小児等への投与（案）……15
1.8.4.10.2　小児等への投与の設定根拠……15
1.8.4.11　適用上の注意……15
1.8.4.11.1　適用上の注意（案）……15
1.8.4.11.2　適用上の注意の設定根拠……15
1.8.4.12　その他の注意……16
1.8.4.12.1　その他の注意（案）……16
1.8.4.12.2　その他の注意の設定根拠……16
1.8.5　参考文献……17

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

添付文書(案)

貯　法：遮光保存。凍結を避け、2～8℃で保存。
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
（使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

多発性硬化症治療剤
処方箋医薬品[注1)]

コパキソン®皮下注20mgシリンジ

「タケダ」

COPAXONE® S.C. Injection 20mg Syringe
グラチラマー酢酸塩注射液

日本標準商品分類番号　873999

承認番号	薬価収載	販売開始

【禁　忌】(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

容量	1シリンジ(1mL)
有効成分	グラチラマー酢酸塩 20mg
剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）
性状	無色から微黄色かつ澄明からわずかに混濁した液で、不溶性異物を認めない。
pH	5.5～6.6
浸透圧比	約0.9（生理食塩液に対する比）

添加物：本剤1シリンジ中にD-マンニトール 40mgを含有

【効能・効果】

多発性硬化症の再発予防

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはグラチラマー酢酸塩として20mgを1日1回皮下に投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師の直接の監督の下で投与を行うこと。また、医師により適用が妥当と判断された患者について自己投与が可能である。(「重要な基本的注意」の項参照)
2. 注射部位反応（壊死、紅斑、疼痛等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変更すること。(「重大な副作用」及び「適用上の注意」の項参照)
3. 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こと。[国内臨床試験において、投与期間中に症状が悪化し投与中止に至った症例が認められている。]

【使用上の注意】

1. **慎重投与**(次の患者には慎重に投与すること)
心機能障害のある患者［本剤投与による注射直後反応として、胸痛等の胸部症状があらわれることがある。］(「重要な基本的注意」の項参照)

2. **重要な基本的注意**
(1)本剤投与に関連した過敏性反応（呼吸困難、気管支痙攣、発疹、蕁麻疹又は失神）があらわれることがある。また、本剤投与後の数分以内に注射直後反応（血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈）があらわれることがあるが、注射直後反応はほとんどが一過性で自然に消失するとされている。過敏性反応が疑われる症状が認められた場合には、注射直後反応との鑑別を慎重に行うこと。また、重篤な過敏性反応が発現した場合は、直ちに医師に連絡するように患者及びその家族又は介護者に指導するとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(2)本剤投与により血管拡張、胸痛、動悸又は頻脈があらわれることがあるので、心機能障害を有する患者に対して本剤を投与する際には十分に注意し、患者の状態を定期的に観察すること。(「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照)
(3)本剤の自己投与の開始にあたっては、患者に適切な投与方法について指導を行うこと。(「適用上の注意」の項参照)
1)自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、投与方法及び注入補助器の使用方法について説明及び十分な教育訓練を実施した後、本剤の副作用とその対処法について患者が十分に理解し、患者自らが確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
2)本剤の投与開始にあたっては、医師の管理指導の下で本剤を投与することとし、投与後少なくとも30分間は患者の状態について十分に観察すること。また、自己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
3)使用済みのプレフィルドシリンジを再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

3. **相互作用**
併用注意(併用に注意すること)

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

4. **副作用**
＜国内臨床試験＞
国内で実施した再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした臨床試験において、安全性評価対象17例すべてに臨床検査値異常を含む副作用が認められている。最も発現頻度の高かった副作用は注射部位反応16例（94.1%）799件であり、その主な内容は注射部位紅斑15例（88.2%）221件、注射部位疼痛15例（88.2%）87件、注射部位硬結13例（76.5%）118件、注射部位そう痒感12例（70.6%）107件、注射部位腫脹11例（64.7%）125件等であった。また、注射直後反応は5例（29.4%）18件に認められ、その内容は、動悸3例（17.6%）15件、呼吸困難2例（11.8%）2件及び胸痛1例（5.9%）1件であった。その他の主な副作用として、発熱3例(17.6%)7件、倦怠感2例(11.8%)4件、好酸球数増加、不規則月経及び蕁麻疹が各2例（11.8%）2件に認められている。
＜外国臨床試験＞
外国で実施した再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした臨床試験（3試験）において、本剤が投与された安全性評価対象269例中259例（96.3%）に臨床検査値異常を含む有害事象[注2)]が認められている。最も発現頻度の高かった有害事象は注射部位反応222例（82.5%）17,755件であり、その主な内容は、注射部位紅斑161例(59.9%)6,689件、注射部位疼痛143例(53.2%)3,751件、注射部位腫瘤96例(35.7%)2,725件、注射部位そう痒感95例（35.3%）1,979件、注射部位浮腫81例(30.1%)1,382件等であった。また、注射直後反応は111例(41.3%)420件に認められ、その内容は、血管拡張64例（23.8%）117件、呼吸困難50例（18.6%）90件、胸痛48例（17.8%）143件、動悸32例（11.9%）51件及び頻脈15例（5.6%）19件であった。その他の主な有害事象として、疼痛81例（30.1%）144件、悪心58例（21.6%）89件、発疹48例（17.8%）138件、不安42例（15.6%）62件、多汗症28例（10.4%）44件等が認められている。
注2) 本剤との因果関係の有無は問わない事象

注１）処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

(1)重大な副作用

1)**注射直後反応**（41.3%）[注3)]：本剤投与後の数分以内に注射直後反応（血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈）があらわれることがある。これらの症状のほとんどは一過性であるが、投与のたびに発現し、重症化することもあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

2)**注射部位壊死**（頻度不明）[注4)]：注射部位壊死が報告されており、重度の場合、壊死組織の切除及び皮膚移植などが必要になる場合がある。患者に複数の病変があらわれたときには、治癒がみられるまで投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3)**過敏性反応**（頻度不明）[注4)]：アナフィラキシー等の重篤な事象を含め、呼吸困難、気管支痙攣、発疹、蕁麻疹又は失神等の過敏性反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

注3）外国臨床試験に基づく発現頻度

注4）外国における自発報告等

(2)その他の副作用

次のような副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

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

注5）外国臨床試験に基づく発現頻度

注6）外国における自発報告等

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］

(2)授乳中の婦人に投与することを避けること。やむを得ず投与する際には授乳を中止させること。［ヒト母乳中への移行については不明である。］

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 適用上の注意

(1)投与経路：

皮下にのみ投与すること。

(2)投与部位：

1)投与部位は腹部、上腕部、大腿部又は腰部のそれぞれ左右を選び、同一部位への反復投与は避けること。

2)原則として同一部位への投与は7日間あけること。

3)皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には投与しないこと。

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

9. その他の注意

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

【薬物動態】[1,2)]

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

1. 蛋白結合

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

2. 代謝

グラチラマー酢酸塩は皮下組織及び筋肉組織で加水分解される。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験[3)]

再発寛解型多発性硬化症患者（17例）を対象にグラチラマー酢酸塩として1日1回20 mgを36週間皮下投与したとき、主要評価項目であるT$_1$ガドリニウム（Gd）増強病巣数の総数の投与前後での変化率は65.66%（両側95%信頼区間：33.19, 82.35）であり、変化率の95%信頼区間の下限値（33.19%）が事前に設定した有効性評価基準値（25%）を上回った。

T$_1$Gd増強病巣総数の変化率（FAS[a)]）

	評価例数	T$_1$Gd増強病巣総数[b)]	変化率（%）[c)] [95%信頼区間]
投与前（-8, -4, 0週）	17	5.66 (1.31)	65.66 [33.19, 82.35]
投与後（28, 32, 36週）	14	1.94 (1.38)	

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

なお、投与前と投与後の評価例数を揃えて実施した追加解析では、変化率の95%信頼区間の下限値はいずれも事前に設定した有効性評価基準値（25%）を下回った。

T$_1$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$_1$Gd増強病巣総数[b)] 投与前（-8, -4, 0週）	投与後（28, 32, 36週／中止時）	変化率（%）[d)] [95%信頼区間]
追加解析①[a)]	14	4.64 (1.29)	1.74 (1.40)	62.50 [24.03, 81.49]
追加解析②[b)]	17	6.54 (1.33)	6.69 (1.77)	-2.31 [-215.18, 66.79]

a) 28週より前に中止した3例を除外した解析

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

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

d) 変化率（%）＝｛1-（投与後の推定値/投与前の推定値）｝×100

2. 外国臨床試験

(1) **第III相試験①**[4)]

再発寛解型多発性硬化症患者（239例）を対象にグラチラマー酢酸塩として1日1回20mg又はプラセボを36週間皮下投与した二重盲検比較試験の結果、主要評価項目であるT$_1$Gd増強病巣数（総数）の差の点推定値は-10.84個（両側95%信頼区間：-17.97, -3.71）であり有意な

減少を認めた（p=0.0032、ANCOVA）。

T_1Gd増強病巣総数[b]（ITT、LOCF）

	評価例数	二重盲検期におけるT_1Gd増強病巣数[b]	群間差 [95%信頼区間]	p値[c]
プラセボ群	120	36.80 (2.94)	-10.84 [-17.97, -3.71]	0.0032
本剤群	119	25.96 (3.03)		

a) 投与群及び医療機関を因子、ベースライン時のT_1Gd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) $p \leqq 0.045226$であった場合に統計学的に有意であると判断

(2) 第III相試験② [5]

再発寛解型多発性硬化症患者（251例）を対象にグラチラマー酢酸塩として1日1回20 mg又はプラセボを最長35ヵ月間皮下投与した二重盲検比較試験の結果、主要評価項目である再発回数の差の点推定値は-0.63回（両側95%信頼区間：-1.03, -0.24）であり有意な差を認めた（p=0.0019、ANCOVA）。

投与期間中の再発回数[a]（ITT）

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

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）

【薬効薬理】[6]

グラチラマー酢酸塩（GA）は皮下投与後、末梢のリンパ節内の抗原提示細胞（APC）表面に存在する主要組織適合遺伝子複合体（MHC）分子に結合する。その結果、GAはT細胞受容体における抗原ー主要組織適合遺伝子複合体との競合によって多発性硬化症に関する抗原特異的なT細胞の活性化を阻害する。

また、APC表面のMHC分子にGAが結合すると、GA反応性Th2細胞が誘導される。GA反応性Th2細胞は血液脳関門を通過して中枢神経系に集積し、ミエリン塩基性蛋白自己抗原により刺激され抗炎症サイトカインや神経栄養因子を分泌する。

さらに、GA投与は、抗原非特異的な機序によってもAPC機能を修飾するとともに、IL-10及びTGF-βの増加、並びにIL-12及びTNFの産生減少を特徴とする抗炎症性のII型単球の形成を促進する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：　グラチラマー酢酸塩（Glatiramer Acetate）［JAN］

化学的性質：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 5,000～9,000 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及び0.300～0.374である。

構造式：　$(Glu, Ala, Lys, Tyr)_x \cdot yCH_3COOH$

$(C_5H_9NO_4 \cdot C_3H_7NO_2 \cdot C_6H_{14}N_2O_2 \cdot C_9H_{11}NO_3)_x \cdot yC_2H_4O_2$

分子式：　ポリ$[L\text{-}Glu^{13\text{-}15}, L\text{-}Ala^{39\text{-}46}, L\text{-}Tyr^{8.6\text{-}10}, L\text{-}Lys^{30\text{-}37}]_x \cdot yCH_3COOH$

x：ポリマー鎖長

y：アミノ酸100残基あたりの酢酸分子数で、15～24である。

上付き文字：グラチラマー酢酸塩中の種々のポリペプチドを構成するアミノ酸残基のモルパーセントの範囲を表し、これらのアミノ酸残基の配列は異なる。

分子量：　グラチラマー酢酸塩構成物の平均分子量は5,000～9,000で、少なくとも68%の分子は分子量が2,500～20,000である。

性　状：グラチラマー酢酸塩は白色～微帯黄白色の凍結乾燥品である。

【取扱い上の注意】

1) 凍結を避け、外箱に入れて2～8℃で保存すること。
2) 開封後も光を遮り保存すること。
3) 使用時にはブリスターに入れたまま室温に戻して使用すること。
4) 溶液中に不溶性微粒子がある場合は使用しないこと。
5) 本剤は単回使用のため、再滅菌・再使用せず、使用済みのプレフィルドシリンジは適切に廃棄すること。

【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。

【包　装】

1シリンジ×7

【主要文献】

1) グラチラマー酢酸塩の分布と代謝に関する検討（社内資料）
2) グラチラマー酢酸塩の薬物動態試験成績（社内資料）
3) グラチラマー酢酸塩の臨床試験成績（社内資料）
4) Comi G et al.: Ann Neurol., 49: 290, 2001.
5) Johnson K.P. et al.: Neurology, 50: 701, 1998.
6) Lalive PH et al.: CNS Drugs, 25: 401, 2011.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く）

製造販売元
武田薬品工業株式会社
〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目1番1号

提携
Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

【効能・効果】
多発性硬化症の再発予防

1.8.2.2 効能・効果の設定根拠

本剤は既に米国、ヨーロッパ諸国を含む世界50ヵ国以上で承認され、多発性硬化症（MS）の第一選択薬のひとつとして使用されている。本剤の有効性及び安全性については、海外で実施された再発寛解型多発性硬化症（RRMS）を対象とした複数のプラセボ対照試験で証明されている。

国内で実施したMS-GA-402試験は、RRMS患者（17例）を対象とし、主要評価項目をT_1Gd増強病巣の総数の、投与前（-8週、-4週及び0週）と投与後（28週、32週及び36週）での変化とした。GA 20 mg/日投与後のT_1Gd増強病巣の総数は、本剤投与前と比較して有意に減少し、本剤の疾患活動性の抑制効果が確認された（投与前から投与後の変化の割合：65.66%、95%信頼区間：33.19～82.35%、Wilcoxonの符号順位検定：p=0.0176）。一方、被験者数が17例と少なく、主要評価項目の解析方法及び対象集団によって解析結果が異なった。安全性については、9003試験（二重盲検期）及び海外併合集計［9003試験（二重盲検期）、01-9001/9001E試験及びBR-1試験］と比較し、問題となるような違いはなく、良好な忍容性を示した。

海外第III相9003試験では、主要評価項目を二重盲検期におけるT_1Gd増強病巣の総数として、GA 20 mg/日群とプラセボ群を比較した。GA 20 mg/日群における二重盲検期のT_1Gd増強病数の総数（調整済み平均値）は、プラセボ群と比較して29%の統計学的に有意な減少を示し、本剤の疾患活動性の抑制効果が確認された（p=0.0032）。

海外第III相01-9001/9001E試験では、主要評価項目を投与期間中（最長35ヵ月）の再発回数として、GA 20 mg/日群とプラセボ群を比較した。ITT解析対象集団での投与期間中の再発回数（調整済み平均値）に関して、GA 20 mg/日群はプラセボ群と比較して32%の統計学的に有意な低下を示し、本剤の再発抑制効果が確認された（p=0.002）。

海外3試験［9003試験（二重盲検期）、01-9001/9001E試験及びBR-1試験］には合計540例の被験者が組み入れられた。このうち、269例がGA 20 mg/日の投与を受けた。有害事象と治験薬との因果関係を判定した9003試験（二重盲検期）及び01-9001/9001E試験において、治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現頻度は、GA群及びプラセボ群でそれぞれ87.7%（214/244例）及び54.1%（133/246例）であった。GA群においてプラセボ群に比べ10%以上発現率が高かった有害事象は注射部位反応（ISR）又は注射直後反応（IPIR）に該当する事象であった。海外3試験の併合データにおいて死亡例は見られなかった。

9004試験では、本剤を最長15年間（継続被験者で平均13.6年間）投与された被験者において、再発率の低下、障害進行の遅延及び二次進行型多発性硬化症への移行率の低下が確認された[1]。また、GA 20 mg/日の有害事象が理由で治験の中止に至った被験者は、治験を中止した被験者全体の17.4%（23/132例）であった。主な本剤と因果関係の否定できない有害事象はISRとIPIRであり、投与期間に依存して増加する有害事象は見られなかった。また、血液学的異常、肝機能異常、腎機能異常、免疫機能異常、悪性腫瘍及び他の自己免疫疾患の誘発を示す事象は見られなかった。

なお、希少疾病用医薬品指定申請はイスラエルのTeva Pharmaceutical Industries社（以下、Teva社）の日本法人であるテバファーマスーティカル株式会社（以下、テバ社）により[redacted]年[redacted]月に行われた。その後、2013年にTeva社と武田薬品工業株式会社（当社）において、本剤の国内での製品化に関するライセンス契約が締結された。これにより、グラチラマー酢酸塩に係る希少疾病用医薬品の指定をテバ社より付け替え、当社は2014年10月に本剤に関する希少疾病用医薬品の指定を受けた。

[redacted]年[redacted]月に提出された希少疾病用医薬品指定申請資料（以下、指定申請資料）は、テバ社とTeva社との間で議論され、Teva社で作成された英語版の指定申請資料を和訳することで、テバ社により指定申請資料が作成された。

希少疾病用医薬品指定申請書の“予定される効能又は効果”に関しては、正式な「効能又は効果」は製造販売承認申請後の審査を受け決定されることから当該時点で最終決定されるものではないと考え、最適な効能・効果を示す表現かどうかについて十分な検討はなされず、以下に示す当時の米国の効能及び効果を用いることとしてその日本語訳を記載したものである。

＜当時の米国の効能及び効果＞

INDICATION AND USAGE. COPAXONE® Injection is indicated for reduction of the frequency of relapses in patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.

その後、米国の添付文書の効能・効果は改訂されており、指定申請資料提出当時の「再発寛解型多発性硬化症における再発頻度の軽減」は、現在は「再発性多発性硬化症」に変更されている。

＜現在の米国の効能及び効果＞

INDICATION AND USAGE. COPAXONE is indicated for the treatment of patients with relapsing-forms of multiple sclerosis.

本剤は再発を伴うMSには効果が期待できると考えること、海外における効能・効果の変更があったこと及び本邦における他剤の効能・効果を踏まえ、本申請にあたっては効能・効果を「多発性硬化症の再発予防」と設定することが適切であると考えた。

以上の結果から、本剤の効能・効果を上述のとおり設定した。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

【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。

1.8.3.2 用法・用量の設定根拠

本剤は海外において、再発性多発性硬化症を適応症として1日1回 20 mg の皮下投与が承認されている。これまでの知見から本剤の薬効は、局所でGAに感作されたT細胞が循環血中、さらに血液脳関門を通過して中枢神経系に移動して発現する、すなわちGAの薬効はその血中濃度に依存しないと考えられている。また、IFNβ等の既存薬とは異なり、GAの用量設定に有用なバイオマーカーは存在しない。加えて、他にMS再発予防薬がなかった時代にGAは米国でオーファンドラッグに指定され、迅速に開発が進められたため、通常の用量設定試験を実施していない。

GCP施行前の[redacted]年代に実施された探索的臨床試験では、対象疾患、投与経路や投与回数などが、その後の臨床試験とは異なっており、さらに詳細な情報も残されていない。ただ、当時、これらの情報を参考として、最初のプラセボ対照試験であるBR-1試験において本剤の用量が決定された。BR-1試験ではGA 20 mg/日の皮下投与が選択され、結果的に有効性、安全性が確認できた。続いてプラセボを対照とした海外第III相試験である01-9001/9001E試験、さらに同9003試験でも、20 mg/日の用量が用いられた。これらの試験においてGA 20 mg/日がRRMS患者でMS再発回数及び疾患活動性を有意に低下させること、また良好な安全性を示すことが確認された。その後、GAを20 mg/日を対照として40 mg/日を投与したときの有効性及び安全性を評価するためGA/9016試験が実施されたが、両用量間で有効性に差はなく、安全性プロファイルも特に問題となる違いはなかった。これらのデータから、20 mg/日が用量として適切であると考えられた。

一方、これまでの海外での臨床試験成績を踏まえて、国内での臨床試験（MS-GA-402試験）においても、1日1回 20 mgの皮下投与が用いられた。主要評価項目である投与前から投与後のT_1Gd増強病巣数の総数はGA 20 mg/日投与後有意に減少し、本剤の疾患活動性の抑制効果が確認された（投与後の変化率：65.66%、両側95%信頼区間：33.19～82.35%、Wilcoxon符号付順位検定：p=0.0176）。安全性については、9003試験（二重盲検期）及び海外併合集計［9003試験（二重盲検期）、01-9001/9001E試験及びBR-1試験］と比較し、問題となるような違いはなく、良好な忍容性を示した。すなわち、本剤の1日1回 20 mgの皮下投与は国内外のRRMS患者において整合した有効性及び安全性を示した。

以上の試験成績より、用量及び用法を上述の通り設定した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 禁忌

1.8.4.1.1 禁忌（案）

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠

薬物療法の一般原則として設定した。

1.8.4.2 効能・効果に関連する使用上の注意

1.8.4.2.1 効能・効果に関連する使用上の注意（案）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

1.8.4.2.2 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

企業中核データシート及び英国の添付文書に準じて設定した。

国内において進行型多発性硬化症に対する臨床試験は実施していないため、有効性及び安全性は確立していない。海外において実施した進行型多発性硬化症患者を対象とした臨床試験において有効性は認められなかった。

1.8.4.3 用法・用量に関連する使用上の注意

1.8.4.3.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

＜用法・用法に関連する使用上の注意＞
1. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師の直接の監督の下で投与を行うこと。また、医師により適用が妥当と判断された患者について自己投与が可能である。（「重要な基本的注意」の項参照）
2. 注射部位反応（壊死、紅斑、疼痛等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変更すること。（「重大な副作用」及び「適用上の注意」の項参照）
3. 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こと。［国内臨床試験において、投与期間中に症状が悪化し投与中止に至った症例が認められている。］

1.8.4.3.2 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

企業中核データシート、米国及び英国の添付文書に準じて設定した。

本剤は海外において自己投与が承認されている。また、国内及び海外のRRMS患者を対象とした臨床試験は自己投与により実施した。なお、投与に際しては注入補助器の使用が必要である。

1.8.4.4 慎重投与

1.8.4.4.1 慎重投与（案）

心機能障害のある患者［本剤投与による注射直後反応として、胸痛等の胸部症状があらわれることがある。］（「重要な基本的注意」の項参照）

1.8.4.4.2 慎重投与設定の根拠

企業中核データシート、米国及び英国の添付文書に準じて設定した。

健康成人及び多発性硬化症患者を対象に心電図検査によるモニタリングを行い、心筋虚血を引き起こすことはないと結論されている。しかしながら、本剤投与後の数分以内に発現する注射直後反応として、胸痛等の胸部症状が報告されており、心機能障害を有する患者に対しては注意が必要である。

1.8.4.5 重要な基本的注意

1.8.4.5.1 重要な基本的注意（案）

(1) 本剤投与に関連した過敏性反応（呼吸困難、気管支痙攣、発疹、蕁麻疹又は失神）があらわれることがある。また、本剤投与後の数分以内に注射直後反応（血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈）があらわれることがあるが、注射直後反応はほとんどが一過性で自然に消失するとされている。過敏性反応が疑われる症状が認められた場合には、注射直後反応との鑑別を慎重に行うこと。また、重篤な過敏性反応が発現した場合は、直ちに医師に連絡するように患者及びその家族又は介護者に指導するとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(2) 本剤投与により血管拡張、胸痛、動悸又は頻脈があらわれることがあるので、心機能障害を有する患者に対して本剤を投与する際には十分に注意し、患者の状態を定期的に観察すること。（「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）
(3) 本剤の自己投与の開始にあたっては、患者に適切な投与方法について指導を行うこと。（「適用上の注意」の項参照）
    1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、投与方法及び注入補助器の使用方法について説明及び十分な教育訓練を実施した後、本剤の副作用とその対処法について患者が十分に理解し、患者自らが確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
    2) 本剤の投与開始にあたっては、医師の管理指導の下で本剤を投与することとし、投与後少なくとも30分間は患者の状態について十分に観察すること。また、自己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
    3) 使用済みのプレフィルドシリンジを再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

1.8.4.5.2 重要な基本的注意の設定根拠

(1)：企業中核データシート、米国及び英国の添付文書に準じて設定した。

海外の製造販売後報告において、重篤な過敏性反応（呼吸困難、気管支痙攣、発疹、蕁麻疹又は失神）の発現が報告されている。また、国内及び海外臨床試験、並びに海外の製造販売後報告において、本剤投与後の数分以内に発現する注射直後反応（血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈）が報告されている。注射直後反応は自然に軽快・消失することもあるが、過敏性反応は症状に応じて速やかな治療を必要とすることから、これらを鑑別することは重要であると考えた。

(2)：企業中核データシート、米国及び英国の添付文書に準じて設定した。

本剤投与後に注射直後反応として胸痛等の胸部症状が報告されているが、心筋虚血に基づく症状ではないため処置を要することなく回復する。しかしながら、心機能障害患者に発現した基礎疾患に基づく胸部症状については、必要に応じて処置が求められることがあるため、心機能障害を有する患者に発現した胸部症状に対しては十分な観察が必要である。

(3)：企業中核データシート、米国及び英国の添付文書に準じて設定した。

本剤は医師の判断により患者自身が自己投与する薬剤である。本剤の安全性プロファイルとして、注射部位反応及び注射直後反応が確認されており、これらの副作用は国内及び海外臨床試験において、その発現率が高く、海外の製造販売後においても報告例が多数ある。これらの状況を踏まえ、自己投与による投与方法及び副作用発現時の対処方法に関する患者教育は非常に重要であると考えた。

1.8.4.6 相互作用

1.8.4.6.1 相互作用（薬）

併用注意（併用に注意すること）

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

1.8.4.6.2 相互作用の設定根拠

英国の添付文書に準じて設定した。

多発性硬化症患者に対する副腎皮質ホルモンとの併用について、明らかな相互作用は示されていない。RRMS 患者を対象としたプラセボ対照比較試験（01-9001 試験）では、本剤20 mg／日投与群の副腎皮質ホルモン併用時の注射部位出血の発現率31.5%に対し、副腎皮質ホルモン非併用時は16.7%であり、副腎皮質ホルモン併用時で注射部位出血の発現率が高かった。なお、注射部位の萎縮、紅斑、過敏症、腫瘤、疼痛及びそう痒感においても副腎皮質ホルモン併用時において発現率が高かった。

1.8.4.7 副作用

1.8.4.7.1 副作用（案）

＜国内臨床試験＞

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

＜外国臨床試験＞

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

注2) 本剤との因果関係の有無は問わない事象

(1) 重大な副作用

1) **注射直後反応**（41.3%）[注3)]：本剤投与後の数分以内に注射直後反応（血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈）があらわれることがある。これらの症状のほとんどは一過性であるが、投与のたびに発現し、重症化することもあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

2) **注射部位壊死**（頻度不明）[注4)]：注射部位壊死が報告されており、重度の場合、壊死組織の切除及び皮膚移植などが必要になる場合がある。患者に複数の病変があらわれたときには、治癒がみられるまで投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3) **過敏性反応**（頻度不明）[注4)]：アナフィラキシー等の重篤な事象を含め、呼吸困難、気管支痙攣、発疹、蕁麻疹又は失神等の過敏性反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

注3) 外国臨床試験に基づく発現頻度

注4) 外国における自発報告等

（2）その他の副作用

次のような副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

	5%以上[注5)]	5%未満[注5)]	頻度不明[注6)]
精神神経系	不安、振戦	失神、神経過敏	痙攣
消化器	悪心、嘔吐		
循環器	血管拡張、動悸、頻脈		
呼吸器	呼吸困難		
感染症	膣カンジダ症	単純ヘルペス	
皮膚	発疹、多汗症	皮膚良性新生物	
眼		眼の障害	
投与部位	注射部位反応（紅斑、疼痛、腫瘤、そう痒感、浮腫、炎症、過敏症）、局所反応	萎縮	
その他	リンパ節症、疼痛、胸痛、顔面浮腫	悪寒、体重増加、浮腫	白血球数異常、肝酵素上昇

注 5) 外国臨床試験に基づく発現頻度
注 6) 外国における自発報告等

1.8.4.7.2 副作用の設定根拠

国内及び海外臨床試験成績における副作用（又は有害事象）発現状況、並びに企業中核データシート、米国及び英国の添付文書に準じて設定した。

1.8.4.8 高齢者への投与

1.8.4.8.1 高齢者への投与（案）

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

1.8.4.8.2 高齢者への投与の設定根拠

米国及び英国の添付文書に準じて設定した。

1.8.4.9 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1.8.4.9.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］
(2) 授乳中の婦人に投与することを避けること。やむを得ず投与する際には授乳を中止させること。［ヒト母乳中への移行については不明である。］

1.8.4.9.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠

企業中核データシート、米国及び英国の添付文書に準じて設定した。

妊婦、産婦、授乳婦等の安全性は確認されていない。

ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験では GA の生殖器に対する影響は認められなかった。また、ラットの交配前から交配期間を通じて妊娠及び授乳期間中に GA を投与した生殖発生毒性

試験において、配偶子形成、交尾能、受胎能、妊娠維持並びに胚・胎児の生存性、発育及び形態発生に投薬の影響はみられなかった。したがって、GA を妊娠可能な女性又は妊婦に投与しても次世代の発生に影響を及ぼす可能性は低いと考える。しかし、臨床における胚・胎児発生に対する評価は十分に確立されておらず、妊婦への使用にあたっては治療上の有益性がリスクを上回ると判断された場合にのみ投与されるべきと考える。なお、本剤は米国 FDA 薬剤胎児危険度分類基準においてカテゴリーB（動物試験でリスクは認められないが、ヒトでの十分な試験はない）に分類されている。

また、GA をラットの周産期及び授乳期に投与した生殖発生毒性試験において、母動物の分娩・哺育状態及び哺育児の生存性に影響はみられなかったものの、哺育児の軽度な発育抑制がみられた。したがって、授乳婦への使用にあたっては治療上の有益性がリスクを上回ると判断された場合にのみ投与し、やむを得ず投与する場合は授乳を中止することが望ましいと考える。

1.8.4.10　小児等への投与

1.8.4.10.1　小児等への投与（案）

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

1.8.4.10.2　小児等への投与の設定根拠

企業中核データシート、米国及び英国の添付文書に準じて設定した。

小児等を対象とした臨床試験を実施していない。

1.8.4.11　適用上の注意

1.8.4.11.1　適用上の注意（案）

(1)　投与経路： 皮下にのみ投与すること。 (2)　投与部位： 1）投与部位は腹部、上腕部、大腿部又は腰部のそれぞれ左右を選び、同一部位への反復投与は避けること。 2）原則として同一部位への投与は 7 日間あけること。 3）皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には投与しないこと。 (3)　投与の際には専用のプレフィルドシリンジ用注入補助器を使用すること。また、使用にあたっては添付の使用説明書を必ず読むこと。また、本剤（プレフィルドシリンジ）は 1 回使用の製剤であり、再使用はしないこと。

1.8.4.11.2　適用上の注意の設定根拠

企業中核データシート、米国及び英国の添付文書、並びに「プレフィルドシリンジ用注入補助器取扱い説明書」（案）に準じて設定した。

1.8.4.12　その他の注意

1.8.4.12.1　その他の注意（案）

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

1.8.4.12.2　その他の注意の設定根拠

非臨床試験成績に基づき設定した。

ラット 26 週間反復投与毒性試験及びサル 52 週間反復投与毒性試験において、腎糸球体に補体第 3 成分を伴う GA の沈着が認められている。しかしながら、ラットがん原性試験における電子顕微鏡検査においては、腎糸球体での免疫複合体の沈着は認められていない。

1.8.5 参考文献

1 Ford C, Goodman AD, Johnson K, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis : results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. Mult Scler. Mar 2010;16(3):342-350.

目次

1.9 一般的名称に係る文書 2
1.9.1 JAN 2
1.9.2 INN 2

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成26年1月9日付薬食審査発0109第1号により以下のとおり通知された。

（日本名）グラチラマー酢酸塩

（英　名）Glatiramer Acetate

1.9.2 INN

該当なし

表

表 1.10-1　毒性・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....2

平成 10 年 3 月 18 日医薬審査第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

表 1.10-1　　毒性・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="6">グラチラマー酢酸塩及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="6">多発性硬化症の再発予防</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="6">通常、成人にはグラチラマー酢酸塩として 20mg を 1 日 1 回皮下に投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="6">原体：グラチラマー酢酸塩
製剤：コパキソン皮下注 20mg シリンジ（1 シリンジ（1mL）中、グラチラマー酢酸塩 20 mg 含有）</td></tr>
<tr><td rowspan="8">毒性</td><td colspan="6">急性毒性試験（単回投与毒性試験）</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>雌雄</td><td>投与経路</td><td>投与量
(mg/kg)</td><td colspan="2">主な所見</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ラット</td><td rowspan="2">♂♀</td><td>皮下</td><td>0, 400</td><td colspan="2">概略の致死量 400 mg/kg 以上。
400 mg/kg 単回注射に耐容性あり。</td></tr>
<tr><td>静脈内</td><td>0, 40,
200</td><td colspan="2">概略の致死量 40～200 mg/kg。
0 mg/kg 単回注射に耐容性あり。
200 mg/kg 投与で即時有害臨床症状と死亡が少数例で認められた。</td></tr>
<tr><td colspan="6">亜急性毒性及び慢性毒性試験（反復投与毒性試験）</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量
(mg/kg/日)</td><td>無毒性量
(mg/kg/日)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>4 週</td><td>皮下</td><td>0, 2, 10,
20, 40</td><td>♂♀: 40
(全身毒性)*</td><td>全身毒性なし。注射部位炎症反応。</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>4 週</td><td>皮下</td><td>0, 2, 10,
20</td><td>♂♀: 20
(全身毒性)*</td><td>全身毒性なし。注射部位炎症反応。</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>4 週</td><td>皮下</td><td>0, 20, 40,
60</td><td>判定できず
(1 群 2 匹の用量設定試験のため)</td><td>全身毒性なし。注射部位炎症反応。</td></tr>
</table>

表 1.10-1　毒性・劇薬等の指定審査資料のまとめ（Continued）

毒性（続き）	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	マウス	13 週	皮下	0, 20, 40, 60	♂♀: 60 (全身毒性)*	全身毒性なし。注射部位炎症反応。
	ラット	26 週	皮下	0, 3, 10, 30	♂♀: 30 (全身毒性)*	全身毒性なし。注射部位炎症反応。
	サル	52 週	皮下	0, 3, 10, 30	♂♀: 10 (全身毒性)*	30 mg/kg/日:2 匹で骨髄の活動性胚中心、腎糸球体の免疫複合体沈着を疑う所見、動脈の軽度限局性線維化病変。注射部位炎症反応。
	ラット	104 週**	皮下	0,3,7.5, 15, 30	♂♀: 7.5 (全身毒性)*	15 及び 30 mg/kg/日: 腎腫大と慢性進行性腎症の発現率軽度増加。注射部位炎症反応。
	* 無毒性量は全身毒性発現投与量として表示した（ただし注射部位反応は除く）。注射部位反応はすべての投与量群で認められた。 **がん原性試験として実施したが、腫瘍以外の変化に関しても、長期観察を行ったため、記載した。					

表 1.10-1　毒性・劇薬等の指定審査資料のまとめ（Continued）

副作用	国内臨床試験における副作用（臨床検査値異常を含む） 副作用発現率 17 例／17 例= 100% 副作用の種類　例数(%) 注射部位反応　16 例(94.1%) 動悸　3 例(17.6%) 発熱　3 例(17.6%) 多発性硬化症　2 例(11.8%) 下痢　2 例(11.8%) 倦怠感　2 例(11.8%) 好酸球数増加　2 例(11.8%) 不規則月経　2 例(11.8%) 呼吸困難　2 例(11.8%) 蕁麻疹　2 例(11.8%) 臨床検査値異常***発現率 9 例／17 例= 52.9% 臨床検査値異常***の種類　例数(%) 好酸球数増加　2 例(11.8%) 脳核磁気共鳴画像異常　1 例(5.9%) 血中コレステロール減少　1 例(5.9%) 低比重リポ蛋白減少　1 例(5.9%) 収縮期血圧低下　1 例(5.9%) 白血球数増加　1 例(5.9%) ***因果関係を否定できないもの
会社	武田薬品工業株式会社　製剤：輸入

第3部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2 データ又は報告書									
3.2.S 原薬									
3.2.S.1 一般情報									
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1-1	—	Nomenclature	—	—	—	—	—	—
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2-1	—	Structure	—	—	—	—	—	—
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3-1	—	General Properties	—	—	—	—	—	—
3.2.S.2 製造									
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1-1	—	Manufacturer(s)	—	—	—	—	—	—
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2-1	—	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	—	—	—	—
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3-1	—	Control of Materials	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.2.3-2	—	Tyrosine - Monograph 24333-IH	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.2.3-3	—	Tyrosine - Method Validation SI-V-14829	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.2.3-4	—	Tyrosine Representative COAs	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.2.3-5	—	Lysine - Monograph 24353	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.2.3-6	—	Lysine - Method Validation SI-V-14818	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.2.3-7	—	Lysine Representative COAs	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.2.3-8	—	Glutamate - Monograph 24363	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.2.3-9	—	Glutamate - Method Validation SI-V-14827	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.2.3-10	—	Glutamate Representative COAs	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.2.3-11	—	Alanine - Monograph 24323	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.2.3-12	—	Alanine - Method Validation SI-V-14828	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.2.3-13	—	Alanine Representative COAs	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.2.3-14	—	[redacted] Method Validation	—	—	—	海外	—	参考
	3.2.S.2.3-15	—	[redacted] - Monograph 20612-IH	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.2.3-16	—	[redacted] - Monograph 21572-IH	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.2.3-17	—	[redacted] Monograph 70711-IH	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.2.3-18	—	[redacted] - Monograph W31238-IH	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.2.3-19	—	[redacted] Monograph 21053-IH	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.2.3-20	—	[redacted] - Monograph 24282-IH	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.2.3-21	—	Process Water - Monograph 90850-IH-PW	—	—	—	—	—	—
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4-1	—	Control of Critical Steps and Intermediates	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.2.4-2	—	[redacted] Monograph 24318	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.2.4-3	—	[redacted] Method SI-15387	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.2.4-4	—	[redacted] - Method Validation SI-V-15387	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.2.4-5	—	[redacted] - Monograph D24308-IPC	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.2.4-6	—	[redacted] - Specifications D24308-IPC-SPC	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.2.4-7	—	[redacted] - Method Validation SI-V-15484.EU	—	—	—	海外	—	参考
	3.2.S.2.4-8	—	[redacted] - Method Validation SI-V-15017	—	—	—	海外	—	参考
	3.2.S.2.4-9	—	[redacted] Monograph 24290	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.2.4-10	—	[redacted] - Specification 24290-SPC-EU	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.2.4-11	—	[redacted] - Method Validation SI-V-15290	—	—	—	海外	—	参考
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5-1	—	Process Validation and/or Evaluation	—	—	—	海外	—	評価

第3部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6-1	—	Manufacturing Process Development	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.3 特性									
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1-1	—	Elucidation of Structure and other Characteristics	—	—	—	海外	—	参考
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2-1	—	Impurities	—	—	—	海外	—	参考
3.2.S.4 原薬の管理									
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1-1	—	Specifications	—	—	—	—	—	—
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2-1	—	Analytical Procedures - Index	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.4.2-2	—	ID by [redacted] - Method SI-15008	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.4.2-3	—	ID by [redacted] - Method SI-15410	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.4.2-4	—	ID by [redacted] - Method 2429-IH-RAD40007	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.4.2-5	—	[redacted] - Method SI-15574	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.4.2-6	—	pH Determination - Method SI-15554	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.4.2-7	—	Water Determination - Method SI-15266	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.4.2-8	—	RRT and MW Distribution - Methods SI-15247	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.4.2-9	—	[redacted] - Method SI-14333	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.4.2-10	—	Determination of Amino Acid Content - Method 2429-IH-RAD-40001	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.4.2-11	—	Assay - Method SI-15514.US	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.4.2-12	—	IDD - Method SI-15391.US	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.4.2-13	—	[redacted] - Method SI-15015	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.4.2-14	—	[redacted] - Method SI-30237	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.4.2-15	—	[redacted] - Method SI-14949	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.4.2-16	—	[redacted] - Method SI-15582	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.4.2-17	—	[redacted] - Method SI-15570	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.4.2-18	—	[redacted] Method 2429-IH-SI-15016	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.4.2-19	—	Bacterial Endotoxin Test - Method QEX0000098 Version 3	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.4.2-20	—	Bacterial Endotoxin Test General Method for the KQCL Routine Tesint - Method QGM0000014 Version 3	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.4.2-21	—	Acetate Content SI-14570	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.4.2-22	—	Microbial Limit Test - Method QDS0006181 Version 5	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.4.2-23	—	Supplement information for testing methods DS	—	—	—	—	—	—
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3-1	—	Validation of Analytical Procedures - Index	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.4.3-2	—	ID by [redacted] - Method Validation SI-V-15410	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.4.3-3	—	ID by [redacted] - Method Validation 2429-IH-RAD-40007-VR	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.4.3-4	—	Determination of [redacted] - Method Validation SI-V-15574	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.4.3-5	—	Water Determination - Method Validation SI-V-15266	—	—	—	海外	—	参考
	3.2.S.4.3-6	—	RRT and MW Distribution - Method Validation SI-V-15247.EU	—	—	—	海外	—	評価

第3部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
	3.2.S.4.3-7	—	Determination of Amino Acid Content - Method Validation 2429-IH-RAD-40001-VR	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.4.3-8	—	Assay - Method Validation SI-V-15514.US	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.4.3-9	—	IDD - Method Validation SI-V-15391.US	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.4.3-10	—	[redacted] Method Validation SI-V-15015	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.4.3-11	—	[redacted] - Method Validation SI-V-30237	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.4.3-12	—	[redacted] - Method Validation SI-V-14949	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.4.3-13	—	[redacted] Method Validation SI-V-15582	—	—	—	海外	—	参考
	3.2.S.4.3-14	—	[redacted] Method Validation SI-V-15570	—	—	—	海外	—	参考
	3.2.S.4.3-15	—	[redacted] - Method Validation SI-V-15016	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.4.3-16	—	Validation of Kinetic QCL Assay - BET -Method Validation QDS0024033 (Validation Verification -[redacted]	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.4.3-17	—	Validation of Kinetic QCL Assay - BET - Method Validation val-bet-c56-78 (Validation -[redacted]	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.4.3-18	—	Microbial Limit Test - Method Validation QDS0024289	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.4.3-19	—	Microbial Limit Test Salmonella - Method Validation QDS0008523	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.4.3-20	—	Determination of Acetate Content by HPLC SI-14570-VR	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.4.3-21	—	Supplement information for validations of testing methods DS	—	—	—	海外	—	—
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4-1	—	Batch Analyses	—	—	—	海外	—	参考
	3.2.S.4.4-2	—	COAs -[redacted]	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.4.4-3	—	COAs -[redacted]	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.4.4-4	—	COAs - Clinical JP	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.4.4-5	—	COAs - JP Specifications	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5-1	—	Justification of Specification	—	—	—	海外	—	参考
3.2.S.5 標準品又は標準物質									
3.2.S.5	3.2.S.5-1	—	Reference Standards or Materials	—	—	—	海外	—	参考
	3.2.S.5-2	—	[redacted]	—	—	—	海外	—	参考
	3.2.S.5-3	—	Reference Standard Current Certificate of Analysis	—	—	—	海外	—	参考
	3.2.S.5-4	—	Reference Standards Chromatograms for Tables 4/6/7	—	—	—	海外	—	参考
	3.2.S.5-5	—	Reference Standard first COAs	—	—	—	海外	—	参考
	3.2.S.5-6	—	Monographs for[redacted]	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.5-7	—	[redacted] Table 2 -[redacted]	—	—	—	海外	—	参考

第3部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
	3.2.S.5-8	—	[redacted]- Method SI-14285	—	—	—	—	—	—
3.2.S.6 容器及び施栓系									
3.2.S.6	3.2.S.6-1	—	Container Closure System	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.6-2	—	Polyethylene Sleeves - Monograph 90373-IH	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.6-3	—	[redacted]- Monograph 12093-IH	—	—	—	—	—	—
3.2.S.7 安定性									
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1-1	—	Stability Summary and Conclusions	—	—	—	—	—	—
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2-1	—	Post Approval Stability Protocol And Stability Commitment	—	—	—	—	—	—
3.2.S.7.3	3.2.S.7.3-1	—	Stability Data	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.7.3-2	—	Stability Data - [redacted]	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.7.3-3	—	Stability Data - [redacted]	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.S.7.3-4	—	Stability Data - JP specifications	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P 製剤									
3.2.P.1 製剤及び処方									
3.2.P.1	3.2.P.1-1	—	Description and Composition of the Drug Product	—	—	—	—	—	—
3.2.P.2 製剤開発の経緯									
3.2.P.2	3.2.P.2-1	—	Pharmaceutical Development	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.2-2	—	Drug Product - Formulation Development - PFS -Stability	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.2-3	—	Container Closure System - Stability	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.2-4	—	Container Closure System - Leachables	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.2-5	—	Container Closure System - Photostability	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3 製造									
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1-1	—	Manufacturers	—	—	—	—	—	—
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2-1	—	Batch Formula	—	—	—	—	—	—
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3-1	—	[redacted]Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	—	—	—	—
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4-1	—	Controls of Critical Steps and Intermediates	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.3.4-2	—	Bioburden Test QDP0001438	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.3.4-3	—	Identification by [redacted]- Method QDP0065207	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.3.4-4	—	Bioburden Method Suitability QDP0015060	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5-1	—	Process Validation and/or Evaluation	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.3.5-2	—	Filter Validation for Aseptic Filtration	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.3.5-3	—	Process Qualification Test Assessment	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.3.5-4	—	[redacted]Process Validation	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.3.5-5	—	[redacted]Mixing Studies	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.3.5-6	—	[redacted]Microbiological Package	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.3.5-7	—	[redacted]Time Limitation Study	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.4 添加剤の管理									
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1-1	—	Specifications	—	—	—	—	—	—
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2-1	—	Analytical Procedures	—	—	—	—	—	—
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3-1	—	Validation of Analytical Procedures	—	—	—	—	—	—
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4-1	—	Justification Of Specifications	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.4.4-2	—	Mannitol Representative Certificate of Analysis	—	—	—	海外	—	評価

第3部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
	3.2.P.4.4-3	—	Mannitol Representative Supplier Certificate of Analysis	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.4.4-4	—	Water Representative Certificate of Analysis	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5-1	—	Excipient of Human or Animal Origin	—	—	—	—	—	—
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6-1	—	Novel Excipients	—	—	—	—	—	—
3.2.P.5 製剤の管理									
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1-1	—	Specifications	—	—	—	—	—	—
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2-1	—	Analytical Procedures	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.5.2-2	—	Appearance of Solution - Method QGM000961	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.5.2-3	—	Foreign Insoluble Matter test for Injections QDP0051256	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.5.2-4	—	Appearance of Immediate Packaging - Method QGM0000978	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.5.2-5	—	ID by [redacted] - Method QDP0004902	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.5.2-6	—	ID Mannitol - Method QDP0004556	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.5.2-7	—	pH of Solution - Method QDP0004560	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.5.2-8	—	Determination of Volume of Injection in Container - Method QDP0004561	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.5.2-9	—	RRT and MW Distribution - Method QDP0004562	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.5.2-10	—	IDD - Method QDP0003212	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.5.2-11	—	Assay and IDD - Method QDP0004557	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.5.2-12	—	Light Obscuration Particle Count - Method QGM0000048	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.5.2-13	—	Miscroscopic Particle Count Test - Method QGM0000947	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.5.2-14	—	Bacterial Endotoxins - Method QDP0001688	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.5.2-15	—	General Method for KQCL Testing - Method QGM0000014	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.5.2-16	—	Sterility - Method QDP0001738	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.5.2-17	—	[redacted] Method QDP0065302	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.5.2-18	—	[redacted] - Method QDP0006145	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.5.2-19	—	Pre-filled Syringe Functional Tests - Method QPK0002018	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.5.2-20	—	[redacted] - Method QDP0004563	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.5.2-21	—	[redacted] Method QDP0064518	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.5.2-22	—	[redacted] Method QDP0066465	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.5.2-23	—	Supplement information for testing methods DP	—	—	—	—	—	—
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3-1	—	Validation of Analytical Procedures	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.5.3-2	—	ID by [redacted] - Method Validation SI-V-30014	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.5.3-3	—	ID of Mannitol Validation SI-V-14263	—	—	—	海外	—	評価

第3部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
	3.2.P.5.3-4	—	RRT and MW Distribution - Method Validation SI-V-15585	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.5.3-5	—	IDD - Method Validation SI-V-14381	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.5.3-6	—	IDD - Method Validation SI-CI-14381	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.5.3-7	—	Assay and IDD - Method Validation SI-V-15590	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.5.3-8	—	Bacterial Endotoxins (BET) Method Validation Report (Validation of Method QDP0001688)	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.5.3-9	—	Sterility - Method Validation QDP0040564	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.5.3-10	—	[redacted] - Method Validation VR-SI-30262	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.5.3-11	—	[redacted] - Method Validation VR-SI-14971	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.5.3-12	—	[redacted] - Method Validation VR-SI-30186	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.5.3-13	—	[redacted] - Method Validation VR-SI-15591	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.5.3-14	—	[redacted] Method Validation VR-SI-30192	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.5.3-15	—	Supplement information for validations of analytical methods DP	—	—	—	海外	—	—
	3.2.P.5.3-16	—	Supplement information for validations of biological methods DP	—	—	—	海外	—	—
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4-1	—	Batch Analyses	—	—	—	海外	—	参考
	3.2.P.5.4-2	—	COAs - Historical Clinical	—	—	—	海外	—	参考
	3.2.P.5.4-3	—	COAs - Process Validation [redacted] and [redacted] Liter	—	—	—	海外	—	参考
	3.2.P.5.4-4	—	COAs - Clinical JP	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.5.4-5	—	COAs - Production [redacted] Liter	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.5.4-6	—	COAs - Production [redacted] Liter	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.5.4-7	—	COAs - JP Specifications	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5-1	—	Characterization of Impurities	—	—	—	—	—	—
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6-1	—	Justification of Specifications	—	—	—	海外	—	参考
3.2.P.6 標準品又は標準物質									
3.2.P.6	3.2.P.6-1	—	Reference Standards or Materials	—	—	—	—	—	—
3.2.P.7 容器及び施栓系									
3.2.P.7	3.2.P.7-1	—	Container Closure System	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.7-2	—	[redacted] Syringe Barrel Packaging Documentation	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.7-3	—	[redacted] Plunger Rods Packaging Documentation	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.7-4	—	[redacted] Plunger Stoppers Packaging Documentation	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.7-5	—	[redacted] Conformity to JIS or ISO Documentation	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8 安定性									
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1-1	—	Stability Summary and Conclusions	—	—	—	—	—	—
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2-1	—	Postapproval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	—	—	—	—
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3-1	—	Stability Data	—	—	—	海外	—	参考

第3部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
	3.2.P.8.3-2	—	Stability Data - JP specifications	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.8.3-3	—	Stability Data [redacted] Liter	—	—	—	海外	—	参考
	3.2.P.8.3-4	—	Stability Data [redacted] Liter	—	—	—	海外	—	評価
	3.2.P.8.3-5	—	Stability Data Excursion to RT	—	—	—	海外	—	評価
3.2.A その他									
3.2.A.1	3.2.A.1-1	—	Facilities and Equipment	—	—	—	—	—	—
3.2.A.2	3.2.A.2-1	—	Description of the Attached TSE-BSE Statements	—	—	—	—	—	—
	3.2.A.2-2	—	TSE-BSE Statements	—	—	—	—	—	—
3.2.A.3	3.2.A.3-1	—	Excipients	—	—	—	—	—	—
3.2.R 各極の要求資料									
3.2.R	3.2.R-1		Regional Information	—	—	—	—	—	—
3.3 参考文献									
3.3	3.3-1	—	Sequencing of Proteins and Peptides	Allen G.	—	—	—	edited by R.H. Burdon and P.H. van Knippenberg, Elsevier Sience Publishers, Amsterdam, 1989, 33-52	—
	3.3-2	—	Sequencing of Proteins and Peptides	Allen G.	—	—	—	edited by R.H. Burdon and P.H. van Knippenberg, Elsevier Sience Publishers, Amsterdam, 1989, 9:221-270	—
	3.3-3	—	Protein Sequence Determination, Method and Techniques.	Blackburn S.	—	—	—	Marcel Dekker Inc. New-York, 1970, 35-37	—
	3.3-4	—	Sequencing of Proteins and Peptides	Allen G.	—	—	—	edited by R.H. Burdon and P.H. van Knippenberg, Elsevier Sience Publishers, Amsterdam, 1989, 9:85-89	—

第3部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
	3.3-5	—	Polypeptides. X. Configurational and Stereochemical Effects in the Amine-initiated Polymerization of N-Carboxy-Anhydrides.	Doty P., Lundberg R.D	—	—	—	J. Amer. Chem. Soc. 1956, 78:4810-4812	—
	3.3-6	—	Fourier Transform Infrared Spectroscopy for the Characterization of a Model Peptide - DNA Interaction.	Dev S.B., Walters L.	—	—	—	Biopolymers, 1990, 29:289-299	—
	3.3-7	—	NMR in Molecular Biology	Jardelzky O., Roberts G.C.K.	—	—	—	New York, Academic Press, 1981, 152-153	—
	3.3-8	—	Ultraviolet Absorption Spectra of Polypeptides	Gratzer W.B	—	—	—	Farsman G.D., ed., Biological Macro-molecule, polyaminoacids 1, 6th Ed., 1967, 177-238	—
	3.3-9	—	Retention Model for Proteins in Reversed-Phase Liquid Chromatography	Geng X., Regnier F.E.	—	—	—	J. Chromatogr. 1984, 296:15-30	—
	3.3-10	—	Gel Filtration Chromatography	Fischer L.	—	—	—	Laboratory Techniques, in Biochemistry and Molecular Biology, edited by T.S. Work and R.H. Burdon, Amsterdam, Elsevier, 1986:1-23	—

第3部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
	3.3-11	—	Low-Ultraviolet Circular Dichroism Spectroscopy of Oligopeptides, 1-95 and 96-168 Derived from Myelin Basic Protein of Rabbit.	Stone A.L., Park J.Y., Martenson R.E.	—	—	—	Biochemistry, 1985, 24:6666-6673	—
	3.3-12	—	Underlying Assumptions in the Estimation of Secondary Structure Content in Proteins by Circular Dichroism Spectroscopy – A Critical Review.	Manning M.C.	—	—	—	J. Pharm. Biomed. Anal. 1989,7(10): 1103-1119.	—
	3.3-13	—	Suppression by Several Synthetic Polypetides of Experimental Allergic Encephalomyelitis in Guinea Pigs and Rabbits with Bovine and Human Basic Encephalitogen.	Teitebaum D., Webb C., Meshorer A., Hirshfeld T., Arnon R., and Sela M.	—	—	—	Eur. J. Immunol. 1973,3:273-279	—
	3.3-14	—	Suppression of Experimental Allergic Encephalomyelitis in Rhesus Monkeys by a Synthetic Basic Copolymer.	Teitlbaum D., Webb C., Bree M., Meshorer A., Arnon R. and Sela M.	—	—	—	Clin. Immunol. Immunopathol. 1974, 3:256-262	—
	3.3-15	—	Suppressive Activity of COP-1	Sela M., Arnon R and Teitelbaum D.	—	—	—	EAE and its Relevance to Multiple Sclerosis. Bull. Inst. Pasteur (Paris) 1990, 88, 303-314	—
	3.3-16	—	In Vivo and In Vitro Immunological Cross-Reactions between Basic Encephalitogen and Synthetic Basic Polypeptides Capable of Suppressing Experimental Allergic Encephalomyelitis.	Webb C., Teitelbaum D., Arnon R. and Sela M.	—	—	—	Eur. J. Immunol. 1973, 3:279-286	—
	3.3-17	—	Cross-Reactions and Specificities of Monoclonal Antibodies agaist Myelin Basic Protein and against the Synthetic Copolymer-1.	Teitelbaum D., Aharoni R., Sela M. and Arnon R.	—	—	—	Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, 88, 9528-9532	—

第3部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
	3.3-18	—	Effect of Cyclophosphamide on Suppressor Cell Activity in Mice Unresponsive to EAE.	Lando Z., Teitelbaum D. and Arnon R.	—	—	—	J. Immunol., 1979, 123:2156-2160	—
	3.3-19	—	T Suppressor Hybridomas and Interleukin-2-dependent Lines Induced by Copolymer-1 or by Spinal Cord Homogenate Down-regulate Experimental Allergic Encephalomyelitis.	Aharoni R., Teilbaum D. and Arnon R.	—	—	—	Eur. J. Immunol. 1993, 23:17-25	—
	3.3-20	—	Copolymer-1 Induces T Cells of the T Helper Type 2 that Crossreact with Myelin Basic Protein and Suppress Experimental Autoimmune Encephalomyelitis.	Aharoni R., Teitelbaum D., Sela M. and Arnon R.	—	—	—	Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, 94: 10821-10826	—
	3.3-21	—	Specific Inhibitation of the T-Cell Response to Myelin Basic Protein by the Synthetic Copolymer COP-1.	Teitelbaum D., Aharoni R., Arnon R. and Sela M.	—	—	—	Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1988,85:9724-9728	—
	3.3-22	—	Synthetic Copolymer 1 Inhibits Human T-Cell Lines Specific for Myelin Basic Protein.	Teitelbaum D., Milo R., Arnon R. and Sela M.	—	—	—	Proc. Natl. Acid. Sci. USA, 1992,89:123-141	—
	3.3-23	—	Differential mechanisms of action of interferon-β and glatiramer acetate in MS.	Yong VW.	—	—	—	Neurology 2002;59,802-808	—
	3.3-24	—	Glatiramer acetate (Copaxone®) therapy for multiple sclerosis.	Dhib-Jalbut S.	—	—	—	Pharmacol. Ther. 2003;98, 245-255	—

第3部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
	3.3-25	—	Mechanisms of action of interferons and glatiramer acetate in multiple sclerosis.	Dhib-Jalbut S.	—	—	—	Neurology 2002;58(8 Suppl 4), S3-S9	—
	3.3-26	—	Glatiramer acetate mechanism of action in multiple sclerosis.	Ziemssen T, Schrempf W.	—	—	—	Int Rev Neurobiol 2007;79:537-70	—
	3.3-27	—	Synthetic Copolymer 1 and Myelin Basic Protein do not Require Processing Prior to Binding to Class II Major Histocompatibility Complex Molecules on Living Antigen-Presenting Cells.	Fridkis-Hareli M., Teitelbaum D., Arnon R., and Sela M.	—	—	—	Cellular Immunol., 1995, 163:229-236	—
	3.3-28	—	Immunobiology	Janeway CA, Travers P, Walport M and Shlomchik M	—	—	—	5th edition, part II, chapter 5: 74-91	—
	3.3-29	—	Increased immunogenicity of an anchor-modified tumor-associated antigen is due to the enhanced stability of the peptide/MHC complex: implications for vaccine design.	Borbulevych OY, Baxter TK, Yu Z, Restifo NP, Baker BM.	—	—	—	J Immunol. 2005 Apr 15;174(8):4812-20	—
	3.3-30	—	Feeding tests in rats on mixtures of nitrite with secondary and tertiary amines of environmental importance.	Lijinsky W, Taylor HW.	—	—	—	Food Cosmet Toxicol. 1977 Aug;15(4):269-74	—

第3部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
	3.3-31	—	Separation of Petides by High-Performance Ion-Exchange Chromatography	Dizdaroglu M.	—	—	—	CRC Handbook of HPLC for the Separation of Amino Acids, Peptides, and Proteins. Volume II edited by W.S.Hancock. CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, 1986;23-48	—

＊：「－」は原データに該当する対象資料自体が存在しないため評価・参考の区分なし

第4部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.2 試験報告書									
4.2.1 薬理試験									
4.2.1.1	4.2.1.1-1	－	Experimental allergic encephalomyelitis in mice-suppresion and prevention with COP-1	Lando Z., Teitelbaum D. and Arnon R.	－	Weizmann Institute of science	海外	Isr. J. Med. Sci., 15: 868-869 (Abstract) (1979)	参考
	4.2.1.1-2	－	Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by a synthetic polypeptide	Teitelbaum D., Meshorer A., Hirshfeld T., Arnon R. and Sela M	－	Weizmann Institute of science	海外	Eur. J. Immunol. 1: 242-248 (1971)	参考
	4.2.1.1-3	－	Copolymer-1: Pharmacodynamics. Research Summary	[redacted]	－	[redacted]	海外	社内資料 (1995)	参考
	4.2.1.1-4	[redacted]	COPOLYMER-1 Progress report	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.1.1-5	[redacted]	COPOLYMER-1 Final report	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.1.1-6	[redacted]	COP-1 Hydrolysis by Chymotrypsin	[redacted]	－	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.1.1-7	[redacted]	COPOLYMER-1 Progress report： Mechanics of COP－1 Activity in EAE and in Multiple Sclerosis	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.1.1-8	[redacted]	COPOLYER-1 COP-1 Experiments: Summary of Results and Conclusions	[redacted]	－	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.1.1-9	－	Experimental allergic encephalomyelitis – susceptibility and suppression.	Arnon R.	－	－	海外	Immunol. Rev. 55: 5-30 (1981)	参考
	4.2.1.1-10	－	Desensitization of experimental allergic encephalomyelitis with synthetic peptide analogues	Arnon R. and Teitelbaum D.	－	Weizmann Institute of science	海外	"The suppression of Experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis" Davidson A.N., Cuzner M.L eds. Academic Press, New York, pp105-117 (1980)	参考
	4.2.1.1-11	－	Effect of treatment with copolymer-1 (COP-1) on the in vivo and in vitro manifestations of experimental allergic encephalomyelitis (EAE)	Lisak R.P., Weizman B., Blanchard N. and Rorke L.B.	－	Hospital of the university of Pennsylvania	海外	J. Neurol. Sci., 62: 281-293 (1983)	参考
	4.2.1.1-12	－	Protection against experimental allergic encephalomyelitis	Teitelbaum D., Webb C., Meshorer A. Arnon R. and Sela M.	－	Weizmann Institute of science	海外	Nature 240: 564-566 (1972)	参考
	4.2.1.1-13	－	Molecular requirements involved in suppression of EAE by synthetic basic copolymers of amino acids	Webb C., Teitelbaum D., Herz A., Arnon R. and Sela M	－	Weizmann Institute of science	海外	Immunochemistry 13: 333-337 (1976)	参考

第4部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
	4.2.1.1-14	－	Suppresion by several synthetic polypeptides of experimental allergic encephalomyelitis induced in guinea pigs and rabbits with bovine and human basic encephalitogen.	Teitelbaum D., Webb C., Meshorer A., Arnon R. and Sela M.	－	Weizmann Institute of science	海外	Eur. J. Immunol. 3: 273-279 (1973)	参考
	4.2.1.1-15	－	Suppression of experimental allergic encephalomyelitis in rhesus monkeys by a synthetic basic Copolymer.	Teitelbaum D., Webb C., Bree M., Meshorer A., Arnon R. and Sela M.	－	Weizmann Institute of science	海外	Clin. Immunol. Immunopathol. 3: 256-262 (1974)	参考
	4.2.1.1-16	－	Copolymer 1 inhibits chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis induced by proteolipid protein (PLP) peptides in mice and interferes with PLP-specific T cell responses.	Teitelbaum D, Fridkis-Hareli M, Arnon R, Sela M.	－	Weizmann Institute of science	海外	J Neuroimmunol. 64: 209-217 (1996)	参考
	4.2.1.1-17	[redacted]	COPOLYMER-1 Report: Mech of COP-1 activity in EAE and MS	[redacted]	19[redacted]～ 19[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.1.1-18	－	The effect of COP 1, a synthetic polypeptide on chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis in guinea pigs	Keith A.B., Arnon R., Teitelbaum D., Caspary E.A. and Wisniewski H. M.	－	Newcastle general hospital, Weizmann Institute of science	海外	J. Neurol. Sci. 42: 267-274 (1979)	参考
4.2.1.2	4.2.1.2-1	[redacted]	A pharmacological screening of copolymer-1 in smooth muscle preparations	[redacted]	～19[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.3	4.2.1.3-1	[redacted]	Copaxone Irwin study following subcutaneous administration in rats	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	Research Toxicology Centre S.p.A.	海外	社内資料	評価
	4.2.1.3-2	[redacted]	COP-1 Four week study in beagle dogs by subcutaneous injection	[redacted]	19[redacted]～ 19[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.1.3-3	[redacted]	Effect of Copaxone® on hERG tail currents recorded from stably transfected CHO cells	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
	4.2.1.3-4	[redacted]	Cardiovascular effects of copolymer-1 in cats and rats	[redacted]	～19[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.1.3-5	[redacted]	Effect of a single intravenous injection of copolymer-1 (20 mg) in the conscious rabbit	[redacted]	～19[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.1.3-6	[redacted]	COP-1 Acute physiology study in beagle dogs by subcutaneous injection	[redacted]	19[redacted]～ 19[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.1.3-7	[redacted]	COP-1 Effects of intravenous injection on the cardiovascular system and respiration in conscious beagle dogs	[redacted]	19[redacted]～ 19[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考

第4部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
	4.2.1.3-8	[redacted]	COP-1 Effects of intravenous injection on the cardiovascular system and respiration in conscious beagle dogs	[redacted]	19[redacted]～ 19[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.1.3-9	[redacted]	Copolymer-I (Glatiramer acetate) Investigation of effects on coronary blood flow in the anaesthetised dog following intravenous administration	[redacted]	19[redacted]～ 19[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
	4.2.1.3-10	[redacted]	Release of histamine from rat peritoneal mast cells	[redacted]	～19[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.4	該当なし	－	－	－	－	－	－	－	－
4.2.2 薬物動態試験									
4.2.2.1	該当なし	－	－	－	－	－	－	－	－
4.2.2.2	4.2.2.2-1	[redacted]	Copolymer-I A single dose pharmacokinetic study Tissue distribution of 125I-Copolymer-I in healthy and experimental autoimmune encephalomyelitis(EAE) mice	[redacted]	～19[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.2.2-2	[redacted]	Copolymer-I A single dose pharmacokinetic study in the rat An 8-hour monitoring of plasma radioactivity and tissue distribution after I.V., S.C., I.M. and oral administration	[redacted]	～19[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.2.2-3	[redacted]	Development of a competition-inhibition ELISA for pharmacokinetic studies of copolymer-1 in rat	－	～19[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.2.2-4	[redacted]	(125I)-COP-I: Pharmacokinetics of (125I)-COP-1 and/or radiolabeled metabolites during chronic subcutaneous administration to the rat	[redacted]	～19[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.2.2-5	[redacted]	Copolymer-I Pharmacokinetic study in beagle dogs following a single subcutaneous dose	[redacted]	～19[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.2.2-6	[redacted]	Discussion report (125I)-COP-I: Species comparison of the pharmacokinetics (125I)-COP-1 and/or radiolabeled metabolites following a single subcutaneous dose to the rat or monkey	[redacted]	～19[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.3	4.2.2.3-1	[redacted]	Copolymer-I Uptake study in mice	[redacted]	～19[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.2.3-2	[redacted]	Final report Binding of copolymer-1 to plasma proteins	[redacted]	～19[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.4	4.2.2.4-1	[redacted]	Copolymer-I In vitro degradation in rat tissues	[redacted]	～19[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.2.4-2	[redacted]	Copolymer-I In-vitro degradation in human tissues	[redacted]	～19[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考

第4部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
	4.2.2.4-3	[redacted]	Copolymer-1 A single dose pharmacokinetic study An HPLC analysis of the fate of Copolymer-I after S.C or I.V injection in the rat	[redacted]	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.5	該当なし	－	－	－	－	－	－	－	－
4.2.3 毒性試験									
4.2.3.1	4.2.3.1-1	[redacted]	Copolymer-1 Acute intramuscular toxicity to mice of "COP I"	[redacted]	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.3.1-2	[redacted]	Preliminary study Toxic response of rats to COP-1 after subcutaneous injection of 400mg/kg.	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.3.1-3	[redacted]	Copolymer-1 Acute intravenous toxicity to rats of "COP I"	[redacted]	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.3.1-4	[redacted]	COP-1 and its impurity Acute intravenous toxicity study in rats	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.3.1-5	[redacted]	"High-fluor COP-1" Acute intravenous toxicity study in rats	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.3.1-6	[redacted]	Comparative study in rats of the acute toxicity of two batches of COP-1 drug substance	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.3.1-7	[redacted]	Copolymer-1 Acute intramuscular and subcutaneous toxicity to beagle dogs of COP I	[redacted]	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2	4.2.3.2-1	[redacted]	COP-1: 13 Week subcutaneous range-finding toxicity study in the mouse	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	4.2.3.2-2	[redacted]	COP-1 Repeated dose subcutaneous toxicity to rats	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.3.2-3	[redacted]	COP-1: 26 Week subcutaneous administration chronic toxicity study in the rat	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	4.2.3.2-4	[redacted]	Copolymer-1 Subchronic intramuscular toxicity to rats of "COP I"	[redacted]	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.3.2-5	[redacted]	Copolymer-1 Preliminary subchronic intramuscular toxicity to rabbits of "COP I"	[redacted]	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.3.2-6	[redacted]	Copolymer-1 Subacute subcutaneous toxicity to beagle dogs of "COP I"	[redacted]	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考

第4部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
	4.2.3.2-7	[redacted]	Copolymer-1 Subchronic subcutaneous toxicity to beagle dogs of "COP I"	[redacted]	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.3.2-8	[redacted]	COP-1: 28 Day subcutaneous sub-chronic toxicity study in the monkey	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	4.2.3.2-9	[redacted]	COP-1: 52 Week subcutaneous chronic toxicity study in the monkey	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1	4.2.3.3.1-1	[redacted]	Study to determine the ability of COP-1 to induce mutation in four histidine-requiring strains of *Salmonella thyphimurium* and two tryptophan-requiring strains of *Escherichia coli*	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	4.2.3.3.1-2	[redacted]	Study to determine the ability of COP-1 to induce mutations at the thymidine kinase (*tk*) locus in mouse lymphoma L5178Y cells using a fluctuation assay	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	4.2.3.3.1-3	[redacted]	Study to evaluate the chromosome damaging potential of COP-1 by its effects on cultured human lymphocytes using an *in vitro* cytogenetics assay	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	4.2.3.3.1-4	[redacted]	Study to evaluate the chromosome damaging potential of COP-1 by its effects on cultured human lymphocytes using an *in vitro* cytogenetics assay	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2	4.2.3.3.2-1	[redacted]	Study to evaluate the potential of COP-1 to induce micronuclei in the polychromatic erythrocytes of CD-1 mice	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.1	4.2.3.4.1-1	[redacted]	Copolymer-1: 100 Week subcutaneous oncogenicity study in the mouse	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	4.2.3.4.1-2	[redacted]	COP-1: 104 Week subcutaneous oncogenicity study in the rats	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.1	4.2.3.5.1-1	[redacted]	COP-1 Effects upon fertility and general reproductive performance in the rat (Segment I)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2	4.2.3.5.2-1	[redacted]	COP-1 Teratogenicity study in the rat	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.3.5.2-2	[redacted]	COP-1 Teratogenicity study in the rabbit (Segment II)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.3	4.2.3.5.3-1	[redacted]	COP-1 Peri- and post-natal study in the rats (Segment III)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.6	該当なし	－	－	－	－	－	－	－	－

第4部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.2.3.7.1	4.2.3.7.1-1	[redacted]	An antigenicity study of FPF1300 injection	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.3 参考文献									
4.3	4.3-1	—	Glatiramer acetate (Copaxone) therapy for multiple sclerosis.	Dhib-Jalbut S	—	—	—	Pharmacol Ther. 2003 May; 98(2):245-55.	—
	4.3-2	—	Glatiramer acetate: a review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis and in delaying the onset of clinically definite multiple sclerosis.	Carter NJ, Keating GM.	—	—	—	Drugs. 2010 Aug 20; 40(12):1545-77	—
	4.3-3	—	Experimental models of human autoimmune disease: overview and prototypes.	Bernard C, Maldel T, Mackay I.	—	—	—	In Rose NRM, editor. The autoimmune diseases II. San Diego: Academic Press; 1992.	—
	4.3-4	—	Chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis with a delayed onset and an atypical clinical course, induced in PL/J mice by myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)-derived peptide: preliminary analysis of MOG T cell epitopes.	Kerlero de Rosbo N, Mendel I, Ben-Nun A.	—	—	—	Eur J Immunol. 1995 Apr; 25(4):985-93.	—
	4.3-5	—	The T lymphocyte in experimental allergic encephalomyelitis.	Zamvil SS, Steinman L.	—	—	—	Annu Rev Immunol. 1990; 8:579-621.	—
	4.3-6	—	Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action.	Lalive PH, Neuhaus O, Benkhoucha M, Burger D, Hohlfeld R, Zamvil SS, et al.	—	—	—	CNS Drugs. 2011 May; 25(5): 401-14.	—
	4.3-7	—	Subcutaneous microchip-associated tumours in B6C3F1 mice: A retrospective study to attempt to determine their histogenesis.	Le Calvez S, Perron-Lepage M-F, Burnett R.	—	—	—	Exp Toxicol Pathol 2006; 57:255–65.	—
	4.3-8	—	Carcinogenicity evaluation: comparison of tumor data from dual control groups in the Sprague-Dawley rat.	Baldrick P.	—	—	—	Toxicol Pathol 2005; 33:283–91.	—
	4.3-9	—	Neoplasms and related proliferative lesions in control Sprague-Dawley rats from carcinogenicity studies: historical data and diagnostic considerations.	McMartin DN, Sahota PS, Gunson DE, et al.	—	—	—	Toxicol Pathol 1992; 20(2):212-25.	—
	4.3-10	—	A comparison of rat chronic progressive nephropathy with human renal disease—implications for human risk assessment.	Hard GC, Johnson KJ, Cohen SM.	—	—	—	Critical Reviews in Toxicology 2009; 39(4): 332–46.	—
	4.3-11	—	Multipotential carcinogenicity of urethan in the Sprague-Dawley rat.	Tannenbaum A, Vesselinovitch SD, Maltoni C, et al.	—	—	—	Cancer Res 1962; 22:1362-71.	—
	4.3-12	—	Copolymer 1 induces T cells of the T helper type 2 that crossreact with myelin basic protein and suppress experimental autoimmune encephalomyelitis.	Aharoni R, Teitelbaum D, Sela M, Arnon R.	—	—	—	Proc Natl Acad Sci USA. 1997 Sep; 94(20):10821-6.	—

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
	4.3-13	—	Glatiramer acetate for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis.	Johnson KP.	—	—	—	Expert Rev Neurother. 2012; 12(4):371-84.	—
	4.3-14	—	How to successfully apply animal studies in experimental allergic encephalomyelitis to research on multiple sclerosis.	Steinman L, Zamvil SS.	—	—	—	Ann Neurol. 2006 Jul;60(1):12-21.	—
	4.3-15	—	Are current disease-modifying therapeutics in multiple sclerosis justified on the basis of studies in experimental autoimmune encephalomyelitis?	Farooqi N, Gran B, Constantinescu CS.	—	—	—	J Neurochem. 2010;115:829-44.	—
	4.3-16	—	Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS).	Constantinescu CS, Farooqi N, O'Brien K, Gran B.	—	—	—	Br J Pharmacol. 2011;164:1079-1106.	—
	4.3-17	—	T cell necessity in the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice.	Bernard CCA, Leydon J, Mackay IR.	—	—	—	Eur J Immunol. 1976;6:655-60.	—
	4.3-18	—	Adoptive transfer of experimental allergic encephalomyelitis in SJL/J mice after in vitro activation of lymph node cells by myelin basic protein: requirement for Lyt 1+ 2- T lymphocytes.	Pettinelli CB, McFarlin DE.	—	—	—	J Immunol. 1981 Oct;127(4):1420-3.	—
	4.3-19	—	Protective action of the encephalitogen and other basic proteins in experimental allergic encephalomyelitis.	Einstein ER, Csejtey J, Davis WJ, Rauch HC.	—	—	—	Immunochemistry. 1968;5:567-75.	—
	4.3-20	—	Immunomodulation of experimental allergic encephalomyelitis.	Arnon R, Teitelbaum D.	—	—	—	Isr J Med Sci. 1993 Feb-Mar;29(2-3):175-81	—
	4.3-21	—	Suppressive activity of Copolymer-1 in EAE and its relevance to multiple sclerosis.	Sela M, Arnon R, Teitelbaum D.	—	—	—	Bull Inst Pasteur. 1990;88:303-14	—
	4.3-22	—	Administration of myelin basic protein-coupled spleen cells prevents experimental allergic encephalitis.	Sriram S, Schwartz G, Steinman L.	—	—	—	Cellular Immunol 1983;75:378-82	—
	4.3-23	—	Experimental allergic encephalomyelitis. Menarini series on immunopathology.	Sela M, Teitelbaum D, Arnon R.	—	—	—	In: Miescher PA, editor. First Symposium on Organ Specific Autoimmunity. Cremona, Italy, June 1977: Basel: Schwabe Co.; 1978. p. 9-21	—
	4.3-24	—	Synthetic approaches to vaccines for infectious and autoimmune diseases.	Sela M, Arnon R.	—	—	—	Vaccine. 1992;10(14):991-9	—
	4.3-25	—	Chronic experimental allergic encephalomyelitis in inbred guinea pigs: An ultrastructural study.	Raine CS, Snyder DH, Valsamis MP, Stone SH.	—	—	—	Labo Invest. 1974;31(4):369-80	—
	4.3-26	—	Chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis: An experimental model of multiple sclerosis.	Wisniewski HM, Keith AB.	—	—	—	Ann Neurol. 1977 Feb;1(2):144-8	—
	4.3-27	—	T cell immunity to copolymer 1 confers neuroprotection on the damaged optic nerve: possible therapy for optic neuropathies.	Kipnis J, Yoles E, Porat Z, Cohen A, Mor F, Schwartz M, et al.	—	—	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Jun;97(13):7446-51	—

第4部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
	4.3-28	—	Therapeutic vaccination for closed head injury.	Kipnis J, Nevo U, Panikashvili D,Alexandrovich A, Yoles E, Schwarta M, et al.	—	—	—	J Neurotrauma. 2003;20(6):559-69.	—
	4.3-29	—	Vaccination for protection of retinal ganglion cells against death from glutamate cytotoxicity and ocular hypertension: implications for glaucoma.	Schori H, Kipnis J, Yoles E, WoldeMussie E, Ruiz G, Schwartz M, et al.	—	—	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Mar;98(6):3398-403	—
	4.3-30	—	Specific inhibition of the T-cell response to myelin basic protein by the synthetic copolymer Cop 1.	Teitelbaum D, Aharoni R, Arnon R, Sela M.	—	—	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 1988 Dec;85:9724-8	—
	4.3-31	—	Specific Th2 cells accumulate in the central nervous system of mice protected against experimental autoimmune encephalomyelitis by copolymer 1.	Aharoni R, Teitelbaum D, Leitner O, Meshore A, Sela M, Arnon R.	—	—	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Oct;97(21):11472-7	—
	4.3-32	—	Effect of glatiramer acetate (Copaxone) on CD4+CD25high T regulatory cells and their IL-10 production in multiple sclerosis.	Putheti P, Soderstrom M, Link H, Huang YM.	—	—	—	J Neuroimmunol. 2003;144:125-31	—
	4.3-33	—	Degeneracy, as opposed to specificity, in immunotherapy.	Hafler DA.	—	—	—	J Clin Invest. 2002 Mar; 109(5):581-4	—
	4.3-34	—	Promiscuous binding of synthetic copolymer 1 to purified HLA-DR molecules.	Fridkis-Hareli M, Strominger JL.	—	—	—	J Immunol. 1998;160:4386-97	—
	4.3-35	—	Neuroprotection as a treatment for glaucoma: pharmacological and immunological approaches.	Schwartz M.	—	—	—	Eur J Ophthalmol. 2003;13 Suppl 3:S27-31	—
	4.3-36	—	Antigenic specificity of immunoprotective therapeutic vaccination for glaucoma.	Bakalash S, Kessler A, Mizrahi T, Nussenblatt R, Schwartz M.	—	—	—	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003 Aug;44(8):3374-81	—
	4.3-37	—	Dual action of glatiramer acetate (Cop-1) in the treatment of CNS autoimmune and neurodegenerative disorders.	Kipnis J, Schwartz M.	—	—	—	Trends Mol Med. 2002 Jul;8(7):319-23	—
	4.3-38	—	Glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis.	Wolinsky JS.	—	—	—	Expert Opin Pharmacother. 2004;5(4):875-91	—
	4.3-39	—	COPAXONE®. (glatiramer acetate) solution for subcutaneous injection	—	—	—	—	Full Prescribing Information, FDA-approved labeling. Teva Neuroscience Inc. Initial U.S. Approval: 1996. Revised [8/2012].	—
	4.3-40	—	Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis.	Sela M, Teitelbaum D.	—	—	—	Expert Opin Pharmacother. 2001;2(7):1149-65	—
	4.3-41	—	Recent insights into the mechanism of action of glatiramer acetate.	Kala M, Miravalle A, Vollmer T.	—	—	—	J Neuroimmunol. 2011;235:9-17	—
	4.3-42	—	Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis.	Ziemssen T, Schrempf W.	—	—	—	Int Rev Neurobiol. 2007;79:537-70	—

第4部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
	4.3-43	—	Therapeutic induction of regulatory, cytotoxic CD8+ T cells in multiple sclerosis.	Tennakoon DK, Mehta RS, Ortega SB, Bhoj V, Racke MK, Karandikar NJ.	—	—	—	J Immunol. 2006;176:7119-29.	—
	4.3-44	—	Glatiramer acetate (Copolymer-1, Copaxone) promotes Th2 cell development and increased IL-10 production through modulation of dendritic cells.	Vieira PL, Heystek HC, Wormmeester J, Wierenga EA, Kapsenberg ML.	—	—	—	J Immunol. 2003;170:4483-8	—
	4.3-45	—	Type 2 monocyte and microglia differentiation mediated by glatiramer acetate therapy in patients with multiple sclerosis.	Kim HJ, Ifergan I, Antel JP, Seguin R, Duddy M, Bar-Or A, et al.	—	—	—	J Immunol. 2004;172:7144-53	—
	4.3-46	—	Type II monocytes modulate T cell-mediated central nervous system autoimmune disease.	Weber MS, Prod'homme T, Youssef S, Dunn SE, Rundle CD, Zamvil SS, et al.	—	—	—	Nat Med. 2007 Aug;13(8):935-43	—
	4.3-47	—	T suppressor hybridomas and interleukin-2-dependent lines induced by copolymer 1 or by spinal cord homogenate down-regulate experimental allergic encephalomyelitis.	Aharoni R, Teitelbaum D, Arnon R.	—	—	—	Eur J Immunol. 1993;23:17-25	—
	4.3-48	—	Copolymer 1 acts against the immunodominant epitope 82-100 of myelin basic protein by T cell receptor antagonism in addition to major histocompatibility complex blocking.	Aharoni R, Teitelbaum D, Arnon R, Sela M.	—	—	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96:634-9	—
	4.3-49	—	Glatiramer acetate (Copaxone) induces degenerate, Th2-polarized immune responses in patients with multiple sclerosis.	Duda PW, Schmied MC, Cook SL, Krieger JI, Hafler DA.	—	—	—	J Clin Invest. 2000 Apr;105(7):967-76	—
	4.3-50	—	Mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and its potential for the development of new applications.	Arnon R, Aharoni R.	—	—	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Oct;101 Suppl 2:14593-8.	—
	4.3-51	—	Glatiramer acetate-specific T-helper 1- and 2-type cell lines produce BDNF: implications for multiple sclerosis therapy. Brain-derived neurotrophic factor.	Ziemssen T, Kumpfel T, Klinkert WEF, Neuhaus O, Hohlfeld R.	—	—	—	Brain. 2002;125:2381-91	—
	4.3-52	—	Treatment of multiple sclerosis with Copolymer-1 (Copaxone): implicating mechanisms of Th1 to Th2/Th3 immune-deviation.	Miller A, Shapiro S, Gershtein R, Kinarty A, Rawashdeh H, Lahat N, et al.	—	—	—	J Neuroimmunol. 1998;92:113-21	—
	4.3-53	—	Multiple sclerosis: Comparison of copolymer-1- reactive T cell lines from treated and untreated subjects reveals cytokine shift from T helper 1 to T helper 2 cells.	Neuhaus O, Farina C, Yassouridis A, Wiendl H, Bergh FT, Hohlfeld R, et al.	—	—	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Jun;97(13):7452-7	—

第4部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
	4.3-54	—	Glatiramer acetate induces a Th2-biased response and crossreactivity with myelin basic protein in patients with MS.	Chen M, Gran B, Costello K, Johnson K, Martin R, Dhib-Jalbut S.	—	—	—	Mult Scler. 2001;7:209-19	—
	4.3-55	—	Interferon gamma and interleukin 4 producing T cells in peripheral blood of multiple sclerosis patients undergoing immunomodulatory treatment.	Franciotta D, Zardini E, Bergamaschi R, Andreoni L, Cosi V.	—	—	—	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74:123-6	—
	4.3-56	—	Clinical and immune responses correlate in glatiramer acetate therapy of multiple sclerosis.	Weder C, Baltariu GM, Wyler KA, Gober H-J, Lienert C, Duda PW, et al.	—	—	—	Eur J Neurol. 2005;12:869-78	—
	4.3-57	—	Glatiramer acetate reduces lymphocyte proliferation and enhances IL-5 and IL-13 production through modulation of monocyte-derived dendritic cells in multiple sclerosis.	Sanna A, Fois ML, Arru G, Huang Y-M, Link H, Sotgiu S, et al.	—	—	—	Clin Exp Immunol. 2006;143:357-62	—
	4.3-58	—	Mechanism of action of glatiramer acetate in treatment of multiple sclerosis.	Weber MS, Hohlfeld R, Zamvil SS.	—	—	—	Neurotherapeutics. 2007 Oct;4(4):647-53	—
	4.3-59	—	Neurogenesis and neuroprotection in the CNS-Fundamental elements in the effect of Glatiramer acetate on treatment of autoimmune neurological disorders.	Arnon R, Aharoni R.	—	—	—	Mol Neurobiol. 2007;36:245-53	—
	4.3-60	—	Glatiramer acetate (Copaxone) therapy induces CD8(+) T cell responses in patients with multiple sclerosis.	Karandikar NJ, Crawford MP, Yan X, Ratts RB, Brenchley JM, Racke MK, et al.	—	—	—	J Clin Invest. 2002 Mar;109(5):641-9	—
	4.3-61	—	Therapeutic effect of the immunomodulator glatiramer acetate on trinitrobenzene sulfonic acid-induced experimental colitis.	Aharoni R, Kayhan B, Arnon R.	—	—	—	Inflamm Bowel Dis. 2005 Feb;11(2):106-15	—
	4.3-62	—	Bystander modulation of chemokine receptor expression on peripheral blood T lymphocytes mediated by glatiramer therapy.	Allie R, Hu L, Mullen KM, Dhib-Jalbut S, Calabresi PA.	—	—	—	Arch Neurol. 2005 Jun;62:889-94	—
	4.3-63	—	Neuroprotective autoimmunity: naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T cells suppress the ability to withstand injury to the central nervous system.	Kipnis J, Mizrahi T, Hauben E, Shaked I, Shevach E, Schwartz M.	—	—	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Nov;99(24):15620-5	—
	4.3-64	—	Autoimmunity on alert: naturally occurring regulatory CD4(+)CD25(+) T cells as part of the evolutionary compromise between a 'need' and a 'risk'.	Schwartz M, Kipnis	—	—	—	J. Trends Immunol. 2002 Nov;23(11):530-4	—
	4.3-65	—	Induction of CD4+CD25+ regulatory T cells by copolymer-I through activation of transcription factor Foxp3.	Hong J, Li N, Zhang X, Zheng B, Zhang JZ.	—	—	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 May;102(18):6449-54	—
	4.3-66	—	Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis.	Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA.	—	—	—	J Exp Med. 2004 Apr;199(7):971-9	—

第4部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
	4.3-67	—	Reduced suppressive effect of CD4+CD25high regulatory T cells on the T cell immune response against myelin oligodendrocyte glycoprotein in patients with multiple sclerosis.	Haas J, Hug A, Viehover A, Fritzching B, Falk CS, Filser A, Wildemann B, et al.	—	—	—	Eur J Immunol. 2005;35:3343-52	—
	4.3-68	—	Natural naive CD4+CD25+CD127low regulatory T cell (Treg) development and function are disturbed in multiple sclerosis patients: recovery of memory Treg homeostasis during disease progression	Venken K, Hellings N, Broekmans T, Hensen K, Rummens J-L, Stinissen P.	—	—	—	J Immunol. 2008;180:6411-20.	—
	4.3-69	—	Glatiramer acetate improves regulatory T-cell function by expansion of naive CD4(+)CD25(+)FOXP3(+)CD31(+) T-cells in patients with multiple sclerosis.	Haas J, Korporal M, Balint B, Fritzching B, Schwarz A, Wildemann B.	—	—	—	J Neuroimmunol. 2009;216:113-7.	—
	4.3-70	—	Amino acid copolymer-specific IL-10-secreting regulatory T cells that ameliorate autoimmune diseases in mice.	Stern JNH, Keskin DB, Zhang H, Lv H, Kato Z, Strominger JL.	—	—	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Apr;105(13):5172-6	—
	4.3-71	—	Prevalence of newly generated naïve regulatory T cells (Treg) is critical for Treg suppressive function and determines Treg dysfunction in multiple sclerosis.	Haas J, Fritzsching B, Trubswetter P, Korporal M, Milkova L, Wildemann B, et al.	—	—	—	J Immunol 2007;179:1322-30.	—
	4.3-72	—	CD4+CD25+FoxP3+PD1- regulatory T cells in acute and stable relapsing-remitting multiple sclerosis and their modulation by therapy.	Saresella M, Marventano I, Longhi R, Lissoni F, Trabattoni D, Clrici M, et al.	—	—	—	FASEB J. 2008 Oct;22:3500-8	—
	4.3-73	—	Glatiramer acetate-specific T cells in the brain express T helper 2/3 cytokines and brain-derived neurotrophic factor in situ.	Aharoni R, Kayhan B, Eilam R, Sela M, Arnon R.	—	—	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Nov;100(24):14157-62	—
	4.3-74	—	Secretion of brain-derived neurotrophic factor by glatiramer acetate-reactive T-helper cell lines: Implications for multiple sclerosis therapy.	Ziemssen T, Kumpfel T, Schneider H, Klinkert EF, Neuhaus O, Hohlfeld R.	—	—	—	J Neurol Sci. 2005;233:109-12	—
	4.3-75	—	Differential expression of neurotrophic factors and inflammatory cytokines by myelin basic protein-specific and other recruited T cells infiltrating the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis.	Muhallab S, Lundberg C, Gielen AW, Lidman O, Svenningsson A, Olsson T, et al.	—	—	—	Scand J Immunol. 2002;55:264-73	—
	4.3-76	—	Neuroprotection by encephalomyelitis: Rescue of mechanically injured neurons and neurotrophin production by CNS-infiltrating T and natural killer cells.	Hammarberg H, Lidman O, Lundberg C, Eitayeb SY, Gielen AW, Piehl F, et al.	—	—	—	J Neurosci. 2000 Jul;20(14):5283-91	—
	4.3-77	—	Neurogenesis and neuroprotection induced by peripheral immunomodulatory treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis.	Aharoni R, Arnon R, Eilam R.	—	—	—	J Neurosci. 2005 Sep;25(36):8217-28	—
	4.3-78	—	Inhibition of naive Th1 CD4+ T cells by glatiramer acetate in multiple sclerosis.	Kantengwa S, Weber MS, Juillard C, Benkhoucha M, Fellay B, Lalive PH, et al.	—	—	—	J Neuroimmunol. 2007;185:123-9	—

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
	4.3-79	—	Induction of IL-10 in rat peritoneal macrophages and dendritic cells by glatiramer acetate.	Jung S, Siglienti I, Grauer O, Magnus T, Scarlato G, Toyka K.	—	—	—	J Neuroimmunol. 2004;148:63-73	—
	4.3-80	—	Experimental autoimmune encephalomyelitis induction in genetically B cell-deficient mice.	Wolf SD, Dittel BN, Hardardottir F, Janeway CA, Jr.	—	—	—	J Exp Med. 1996 Dec;184:2271-8	—
	4.3-81	—	Cutting edge: B-cell-deficient mice develop experimental allergic encephalomyelitis with demyelination after myelin oligodendrocyte glycoprotein sensitization.	Hjelmstrom P, Juedes AE, Fjell J, Ruddle NH.	—	—	—	J Immunol. 1998;161:4480-3	—
	4.3-82	—	B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10.	Fillatreau S, Sweenie CH, McGeachy MJ, Gray D, Anderton SM.	—	—	—	Nat Immunol. 2002 Oct;3(10):944-50	—
	4.3-83	—	Myelin oligodendrocyte glycoprotein-specific T and B cells cooperate to induce a Devic-like disease in mice.	Bettelli E, Baeten D, Jager A, Sobel RA, Kuchroo VK.	—	—	—	J Clin Invest. 2006 Sep;116(9):2393-402	—
	4.3-84	—	Distinct effector cytokine profiles of memory and naive human B cell subsets and implication in multiple sclerosis.	Duddy M, Niino M, Adatia F, Hebert S, Freedman M, Bar-Or A, et al.	—	—	—	J Immunol. 2007;178:6092-9	—
	4.3-85	—	A regulatory B cell subset with a unique CD1dhiCD5+ phenotype controls T cell-dependent inflammatory responses.	Yanaba K, Bouaziz JD, Haas KM, Poe JC, Fujimoto M, Tedder TF.	—	—	—	Immunity. 2008 May;28:639-50	—
	4.3-86	—	Regulatory B cells inhibit EAE initiation in mice while other B cells promote disease progression.	Matsushita T, Yanaba K, Bouaziz JD, Fujimoto M, Tedder TF.	—	—	—	J Clin Invest. 2008 Oct;118(10):3420-30	—
	4.3-87	—	B cells and multiple sclerosis.	Franciotta D, Salvetti M, Lolli F, Serafini B, Aloisi F.	—	—	—	Lancet Neurol. 2008 Sep;7:852-8	—
	4.3-88	—	Autoantibodies to myelin basic protein (MBP) in healthy individuals and in patients with multiple sclerosis: a role in regulating cytokine responses to MBP.	Hedegaard CJ, Chen N, Sellebjerg F, Soelberg P, Leslie RG, Nielsen CH, et al.	—	—	—	Immunology. 2009;128:e451-61	—
	4.3-89	—	Homogeneity of active demyelinating lesions in established multiple sclerosis.	Breij EC, Brink BP, Veerhuis R, Vloet R, Yan R, Dijkstra CD, et al.	—	—	—	Ann Neurol. 2008;63:16-25	—
	4.3-90	—	Axonal and neuronal pathology in multiple sclerosis: what have we learnt from animal models.	Lassmann H.	—	—	—	Exp Neurol. 2010;225:2-8	—
	4.3-91	—	B cell regulation of CD4+CD25+ T regulatory cells and IL-10 via B7 is essential for recovery from experimental autoimmune encephalomyelitis.	Mann MK, Maresz K, Shriver LP, Tan Y, Dittel BN.	—	—	—	J Immunol. 2007;178:3447-56	—

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
	4.3-92	—	B cells from glatiramer acetate-treated mice suppress experimental autoimmune encephalomyelitis.	Kala M, Rhodes SN, Piao WH, Shi Fu-D, Campagnolo DI, Vollmer TL.	—	—	—	Exp Neurol. 2010;221:136-45	—
	4.3-93	—	Increased expression of B cell-associated regulatory cytokines by glatiramer acetate in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis.	Begum-Haque S, Sharma A, Christy M, Lentini T, Ochoa-Reparaz J, Kasper LH, et al.	—	—	—	J Neuroimmunol. 2010 Feb; 219 (1-2): 47-53	—
	4.3-94	—	Dysfunction of natural killer cells in multiple sclerosis: a possible pathogenetic factor.	Benczur M, Petranyl GG, Palffy G, Varga M, Talas M, Hollan SR, et al.	—	—	—	Clin Exp Immunol. 1980;39:657-62	—
	4.3-95	—	Natural killer cells and autoimmunity.	Grunebaum E, Malatzky-Goshen E, Shoenfeld Y.	—	—	—	Immunol Res. 1989;8:292-304	—
	4.3-96	—	The natural killer cell - friend or foe in autoimmune disease?	Flodstrom M, Shi FD, Sarvetnick N, Ljunggren HG.	—	—	—	Scand J Immunol. 2002;55:432-41	—
	4.3-97	—	Natural killer cells and autoimmunity.	French AR, Yokoyama WM.	—	—	—	Arthritis Res Ther. 2004;6(1):8-14	—
	4.3-98	—	The role of NK cells in autoimmune disease.	Baxter AG, Smyth MJ.	—	—	—	Autoimmunity. 2002;35(1):1-14	—
	4.3-99	—	Regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by natural killer (NK) cells.	Zhang B, Yamamura T, Kondo T, Fujiwara M, Tabira T.	—	—	—	J Exp Med. 1997 Nov;186(10):1677-87	—
	4.3-100	—	Modulation of natural killer cell cytotoxicity and cytokine release by the drug glatiramer acetate.	Sand KL, Knudsen E, Rolin J, Al-Falahi Y, Maghazachi AA.	—	—	—	Cell Mol Life Sci. 2009;66:1446-56	—
	4.3-101	—	The immunomodulator glatiramer acetate augments the expression of neurotrophic factors in brains of experimental autoimmune encephalomyelitis mice.	Aharoni R, Eilam R, Domev H, Labunskay G, Sela M, Arnon R.	—	—	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Dec;102(52):19045-50	—
	4.3-102	—	Neurotrophic cross-talk between the nervous and immune systems: implications for neurological diseases.	Kerschensteiner M, Stadelmann C, Dechant G, Wekerle H, Hohlfeld R.	—	—	—	Ann Neurol. 2003;53:292-304	—
	4.3-103	—	Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation?	Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L, Misgeld T, Wekerle H, Hohlfeld R, et al.	—	—	—	J Exp Med. 1999 Mar;189(5):865-70	—
	4.3-104	—	Effects of glatiramer acetate and interferon-beta on neurodegeneration in a model of multiple sclerosis: a comparative study.	Maier K, Kuhnert AV, Taheri N, Storch MK, Williams SK, Diem R, et al.	—	—	—	Am J Pathol. 2006 Oct;169(4):1353-64	—

第4部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
	4.3-105	—	Axonal damage is reduced following glatiramer acetate treatment in C57/bl mice with chronic-induced experimental autoimmune encephalomyelitis.	Gilgun-Sherki Y, Panet H, Holdengreber V, Mosberg-Galili R, Offen D.	—	—	—	Neurosci Res. 2003;47:201-7	—
	4.3-106	—	Axonal metabolic recovery and potential neuroprotective effect of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis.	Khan O, Shen Y, Caon C, Ching W, Reznar M, Hu J, et al.	—	—	—	Mult Scler. 2005;11:646-51	—
	4.3-107	—	Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into "black holes".	Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, Sormani MP, Wolinsky JS, Comi G.	—	—	—	Neurology. 2001 Aug;57:731-3	—
	4.3-108	—	Lower brain-derived neurotrophic factor in serum of relapsing remitting MS: Reversal by glatiramer acetate.	Azoulay D, Vachapova V, Shihman B, Miler A, Karni A.	—	—	—	J Neuroimmunol. 2005;167:215-8.	—
	4.3-109	—	Humoral and cellular immune responses to Copolymer 1 in multiple sclerosis patients treated with Copaxone.	Brenner T, Arnon R, Sela M, Abramsky O, Meiner Z, Teitelbaum D, et al.	—	—	—	J Neuroimmunol. 2001;115:152-60	—
	4.3-110	—	Treatment with glatiramer acetate induces specific IgG4 antibodies in multiple sclerosis patients.	Farina C, Vargas V, Heydari N, Kümpfel T, Meinl E, Hohifeld R.	—	—	—	J Neuroimmunol. 2002;123:188-92	—
	4.3-111	—	During 3 years treatment of primary progressive multiple sclerosis with glatiramer acetate, specific antibodies switch from IgG1 to IgG4.	Basile E, Gibbs E, Aziz T, Oger J.	—	—	—	J Neuroimmunol. 2006;177:161-6	—
	4.3-112	—	[redacted]	[redacted]	—	—	—	[redacted]	—

第5部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.2 臨床試験一覧表									
5.2	5.2	－	臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	－
5.3 臨床試験報告書									
5.3.1 生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1	該当なし	－	－	－	－	－	－	－	－
5.3.1.2	該当なし	－	－	－	－	－	－	－	－
5.3.1.3	該当なし	－	－	－	－	－	－	－	－
5.3.1.4	5.3.1.4-1	EKPK 01[redacted]	Pilot Study to Assess the Possibility of Determining Copolymer-1 in Human Sera by a Competition Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Report Summary	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内資料	－
	5.3.1.4-2	1110-1	Clinical Trial Report (Protocol COP 1110-1).[redacted]	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Israel	海外	社内資料	－
	5.3.1.4-3	－	Validation of an ELISA to Detect Antibodies to COP-1.	Hazleton Washington	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	－
	5.3.1.4-4	－	Protocol 9001 Antibody report Long-term, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center PhaseIII study to evaluate the efficacy and safety of Copolymer-1 given subcutaneously to patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.	LEMMON Company	－	米国	海外	社内資料	－
	5.3.1.4-5	－	Detection of Anti Glatiramer Acetate Reactive (Human) IgG Antibodies in Human Sera	Teva Pharmaceutical Works Co. Ltd	[redacted]年[redacted]月	ハンガリー	海外	社内資料	－
	5.3.1.4-6	－	MINI-VALIDATION REPORT DETECTION OF ANTI GLATIRAMER ACETATE REACTIVE (HUMAN) IgG ANTIBODIES IN HUMAN SERA METHOD IRD-MB-041 Edition 01	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]年[redacted]月	－	海外	社内資料	－
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1	該当なし	－	－	－	－	－	－	－	－
5.3.2.2	該当なし	－	－	－	－	－	－	－	－
5.3.2.3	該当なし	－	－	－	－	－	－	－	－
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書									
5.3.3.1	5.3.3.1-1	ICR 012079	An ascending dose tolerability study of Copaxone® (20, 40 and 60 mg) in 30 healthy male volunteers	Teva Pharmaceuticals Limited	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内資料	参考
5.3.3.2	5.3.3.2-1	1300a / 1600a	A Pilot, Open-Label, Ancillary Study to Evaluate the Effect of Copaxone® on ECG Variables, as Recorded by Holter, in Patients Receiving Copaxone® under Protocols COP-1300 and COP-1600	Teva Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	欧州	海外	社内資料	参考
5.3.3.3	該当なし	－	－	－	－	－	－	－	－
5.3.3.4	該当なし	－	－	－	－	－	－	－	－
5.3.3.5	該当なし	－	－	－	－	－	－	－	－

第5部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書									
5.3.4.1	該当なし	－	－	－	－	－	－	－	－
5.3.4.2	5.3.4.2-1	HAP-2	Report HAP-2 Clinical research aimed at the study of the side-effects caused by COPAXONE® treatment[redacted]	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	－	Israel	海外	社内資料	－
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1	5.3.5.1-1	BR-1	A pilot trial of copolymer-1 in relapsing-remitting multiple sclerosis	LEMMON Company	1980年2月[redacted]日～1985年2月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考
	5.3.5.1-2	9006	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy, Tolerability and Safety of 40 mg of Copaxone® in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients	Teva Neuroscience, Inc.	2003年10月～2005年9月	米国	海外	社内資料	参考
	5.3.5.1-3	9003	A Multi-National, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, Extended by Open-Label Treatment, to Study the Effect of Copaxone® (Copolymer-1) on Disease Activity as Measured by Cerebral Magnetic Resonance Imaging in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	二重盲検期：1997年3月[redacted]日～1998年8月[redacted]日 非盲検期：二重盲検期終了後～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	欧州、カナダ	海外	社内資料	参考
	5.3.5.1-4	01-9001/9001E	Extension of the Long-Term, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Copolymer-1 Given Subcutaneously in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	LEMMON Company	1991年10月[redacted]日～1994年11月[redacted]日（01-9001試験の開始から01-9001E試験の終了まで）	米国	海外	社内資料	参考
	5.3.5.1-5	GA/9016	A Multinational, Multicenter, Randomized, Parallel-Group, Double-Blind Study to Compare the Efficacy, Tolerability and Safety of Glatiramer Acetate Injection 40 mg/ml to that of Glatiramer Acetate Injection 20 mg/ml Administered Once Daily by Subcutaneous Injection in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	二重盲検期：2006年9月[redacted]日～2008年5月[redacted]日 非盲検期：二重盲検終了後～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	欧州、米国、カナダ	海外	社内資料	参考
5.3.5.2	5.3.5.2-1	MS-GA-402	Copolymer 1の再発寛解型多発性硬化症（RRMS）に対する第II相試験　総括報告書	テバファーマスーティカル株式会社	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本	国内	社内資料	評価

第5部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
	5.3.5.2-2	9003	A Multi-National, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, Extended by Open-Label Treatment, to Study the Effect of Copaxone® (Copolymer-1) on Disease Activity as Measured by Cerebral Magnetic Resonance Imaging in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	二重盲検期：1997年3月[redacted]日～1998年8月[redacted]日 非盲検期：二重盲検期終了後～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	欧州、カナダ	海外	社内資料	参考
5.3.5.3	5.3.5.3-1	—	Integrated Summary of Safety 2001	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	—	—	—	社内資料	—
	5.3.5.3-2	—	Creating a Harmonized Database for Adverse Events in Placebo-Controlled Studies with Copaxone® Feb 2008	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	—	—	—	社内資料	—
	5.3.5.3-3	BR-1	Appendix1: BR-1 Data Listing of Adverse Events MedDRA v. 10.0 Appendix2: BR-1 Data Listing of Adverse Events for Subjects Terminated Due to AE MedDRA v. 10.0	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	—	—	—	社内資料	参考
	5.3.5.3-4	9003	Appendix1: Adverse Events Dictionary (9003 Placebo-Controlled Phase) - MedDRA v 16.0 Appendix2: 9003 Placebo-Controlled Phase Data Listing of Adverse Events MedDRA Dictionary Version 16.0 Appendix3: 9003 Placebo-Controlled Phase Data Listing of Serious Adverse Events MedDRA Dictionary Version 16.0 Appendix4: 9003 Placebo-Controlled Phase Data Listing of Adverse Events Adverse Events with 'Action taken' recorded as 'Study Drug Discontinuation' for Subjects Who Prematurely Termin MedDRA Dictionary Version 16.0	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	—	—	—	社内資料	参考
	5.3.5.3-5	9001	Appendix1: 9001 Data Listing of Adverse Events MedDRA v. 10.0 Appendix2: 9001 Data Listing of Serious Adverse Events MedDRA v. 10.0 Appendix3: 9001 Data Listing of Adverse Events for Subjects Terminated Due to AE MedDRA v. 10.0	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	—	—	—	社内資料	参考
5.3.5.4	5.3.5.4-1	GA/9010	A Multinational Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Effect of Early Glatiramer Acetate Treatment in Delaying the Conversion to Clinically Definite Multiple Sclerosis (CDMS) of Subjects Presenting with a Clinically Isolated Syndrome (CIS)	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	2004年1月～2010年6月	欧州、米国等	海外	社内資料	参考

第5部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
	5.3.5.4-2	GA/9010	A Multinational Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Effect of Early Glatiramer Acetate Treatment in Delaying the Conversion to Clinically Definite Multiple Sclerosis (CDMS) of Subjects Presenting with a Clinically Isolated Syndrome (CIS) Result of the long term study period (up to 5 years) following the study report of interium analysis data, issued February 2008.	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	2004年1月～2010年6月	欧州、米国等	海外	社内資料	参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6	5.3.6-1	－	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT No. 751/02/14 For Submission in Japan Glatiramer acetate (Copaxone®) Period Covered: 1 December 2012 - 30 November 2013	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	－	－	－	社内資料	－
5.3.6	5.3.6-2	－	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT No. 751/12/14 Glatiramer acetate (Copaxone®) Period Covered: 1 December 2011 - 30 November 2014	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	－	－	－	社内資料	－
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1	5.3.7.1-1	MS-GA-402	症例一覧表及び臨床検査値変動図	テバファーマスーティカル株式会社	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本	国内	社内資料	評価
5.4 参考文献									
5.4	5.4-1	－	The mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and beyond.	Aharoni R	－	－	－	Autoimmun Rev. Mar;12(5):543-53 (2013)	－
5.4	5.4-2	－	Efficacy, safety, and cost-effectiveness of glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis.	Boster A, Bartoszek MP, O'Connell C, Pitt D, Racke M.	－	－	－	Ther Adv Neurol Disord. Sep;4(5):319-32 (2011)	－
5.4	5.4-3	－	Glatiramer acetate for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis.	Johnson KP	－	－	－	Expert Rev Neurother. Apr;12(4):371-84 (2012)	－
5.4	5.4-4	－	臨床疫学	松井真	－	－	－	"多発性硬化症と視神経脊髄炎" 辻省次ら編, 中山書店p.9-17(2012)	－
5.4	5.4-5	－	Environmental risk factors in multiple sclerosis.	Lauer K	－	－	－	Expert Rev Neurother. Mar;10(3):421-40 (2010)	－
5.4	5.4-6	－	Multiple sclerosis: risk factors and their interactions.	Disanto G, Morahan JM, Ramagopalan SV	－	－	－	CNS Neurol Disord Drug Targets. Aug;11(5):545-55 (2012)	－
5.4	5.4-7	－	The distribution of multiple sclerosis.	Compston A, Confavreux C	－	－	－	Compston A, editor. McAlpine's multiple sclerosis, 4th edition. London: Churchill Livingstone Elsevier, p.71-111 (2006)	－

第5部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.4	5.4-8	—	世界と日本におけるMS, NMOの疫学.	越智博文	—	—	—	"多発性硬化症(MS)と視神経(NMO)の基礎と臨床" 藤原一男編, 医薬ジャーナル社p.136-46 (2012)	—
5.4	5.4-9	—	Increasing prevalence and incidence of multiple sclrosis in northern Japan.	Houzen H, Niino M, Hata D, Nakano F Kikuchi S, Fukazawa T, et al.	—	—	—	Mult Scler Aug;14(7):887-92 (2008)	—
5.4	5.4-10	—	特定疾患医療受給者証交付件数	難病情報センター	—	—	—	(Internet) Available from http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356 [情報取得日: 2014年12月4日]	—
5.4	5.4-11	—	日本における多発性硬化症の臨床像・疾患概念の変遷.	吉良潤一	—	—	—	"多発性硬化症と視神経脊髄炎", 辻省次ら編, 中山書店p.2-8(2012)	—
5.4	5.4-12	—	Multiple Sclerosis.	Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG	—	—	—	N Engl J Med. Sep;343(13):938-52 (2000)	—
5.4	5.4-13	—	神経病理	真崎勝久, 吉良潤一	—	—	—	"多発性硬化症と視神経脊髄炎" 辻省次ら編, 中山書店p.29-36(2012)	—
5.4	5.4-14	—	多発性硬化症の診断基準・病型分類・重症度	高橋利幸, 藤原一男, 糸山泰人	—	—	—	内科. 95(6):1524-8 (2005)	—
5.4	5.4-15	—	Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclrosis	Lublin FD, Baier M, Cutter G.	—	—	—	Neurology. Dec;61(11):1528-32 (2003)	—
5.4	5.4-16	—	多発性硬化症の疫学	斎田孝彦, Qi Hao, 松井真, 小沢恭子, 斎田恭子	—	—	—	Clinical Neuroscience. Jul;22(7)791-3 (2004)	—
5.4	5.4-17	—	Racial modification of clinical picture of multiple sclerosis: comparison between British and Japanese patients.	Shibasaki H, McDonald WI, Kuroiwa Y	—	—	—	J Neurol Sci. Feb;49(2):253-71 (1981)	—
5.4	5.4-18	—	Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years.	Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, Fujihara K, Kikuchi S, Matsui M, et al.	—	—	—	Mult Scler. Feb;15(2):159-73 (2009)	—

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.4	5.4-19	—	Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis phenotypes in Japanese according to the results of the fourth nationwide survey.	Ishizu T, Kira J, Osoegawa M, Fukazawa T, Kikuchi S, Fujihara K, et al.	—	—	—	J Neurol Sci. May;280(1-2):22-8 (2009)	—
5.4	5.4-20	—	A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis.	Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al.	—	—	—	Lanset. Dec;364(9451):2106-12 (2004)	—
5.4	5.4-21	—	MSの診断基準の変遷と進歩	藤原一男	—	—	—	"多発性硬化症（MS）と視神経脊髄炎(NMO)の基礎と臨床" 藤原一男編, 医薬ジャーナル社 p.161-73 (2012)	—
5.4	5.4-22	—	病名・診断基準の解説	—	—	—	—	"多発性硬化症治療ガイドライン2010", 日本神経学会, 日本神経免疫学会, 日本神経治療学会監修, 医学書院p.xvii-xx (2010)	—
5.4	5.4-23	—	Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines.	Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al.	—	—	—	Neurology. Jan;58(2):169-78 (2002)	—
5.4	5.4-24	—	副腎皮質ステロイド薬/血液浄化療法（アフェレシス）	松井大 / 野村恭一	—	—	—	"多発性硬化症と視神経脊髄炎" 辻省次ら編, 中山書店p178-93 (2012)	—
5.4	5.4-25	—	Emerging disease-modifying therapies in Multiple Sclerosis.	Perumal J, Khan O	—	—	—	Curr Treat Options Neurol. Jun;14(3):256-63 (2012)	—
5.4	5.4-26	—	Interferon-beta: mechanism of action and dosing issues.	Markowitz CE	—	—	—	Neurology. Jun;68(24 suppl 4): S8-11 (2007)	—
5.4	5.4-27	—	インターフェロン(IFN)療法	荒木学	—	—	—	"多発性硬化症(MS)診療のすべて", 山村隆編, 診断と治療社 p.56-63 (2012)	—
5.4	5.4-28	—	インターフェロンベータ	越智博文	—	—	—	"多発性硬化症と視神経脊髄炎" 辻省次ら編, 中山書店p.194-204(2012)	—
5.4	5.4-29	—	Fingolimod (FTY720), the sphingosine 1-phosphate receptor modulator, as a new therapeutic drug in multiple sclerosis.	Chiba K, Kataoka H, Seki N, Maeda Y, Sugahara K.	—	—	—	Inflamm Regen; 31(2): 167-74 (2011)	—

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.4	5.4-30	—	フィンゴリモド	日本神経免疫学会	—	—	—	(Internet) Available from http://www.neuroimmunology.jp/_files/ms-fingorimodo.pdf	—
5.4	5.4-31	—	環境因子からみた病因・病態.	菊地誠志	—	—	—	"多発性硬化症と視神経脊髄炎" 辻省次ら編, 中山書店p.137-45 (2012)	—
5.4	5.4-32	—	Multiple sclerosis in the Japanese population	Kira J	—	—	—	Lanset Neurol. Feb;2(2):117-27 (2003)	—
5.4	5.4-33	—	Promiscuous binding of synthetic Copolymer 1 to purified HLA-DR molecules.	Fridkis-Hareli M, Strominger J.L.	—	—	—	The Journal of Immunology, 1998, 160: 4386–4397.	—
5.4	5.4-34	—	Relapses and progression of disability in mutiple sclerosis	Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P	—	—	—	N Engl J Med. Nov;343(20):1430-8 (2000)	—
5.4	5.4-35	—	フィンゴリモド	吉良潤一	—	—	—	"多発性硬化症と視神経脊髄炎" 辻省次ら編, 中山書店p.205-16(2012)	—
5.4	5.4-36	—	Antibodis to glatiramer acetate do not interfere with its biological functions and therapeutic efficacy.	Teitelbaum D, Brenner T, Abramsky O, Aharoni R, Sela M, Arnon R	—	—	—	Mult Scler. Dec;9(6):592-9 (2003)	—
5.4	5.4-37	—	Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)	—	—	—	CPMP/EWP/561/98 Rev. 1. London,Nov.(2006)	—
5.4	5.4-38	—	The role of MRI as a surrogate outcome measure in multiple sclerosis.	McFarland HF, Barkhof F, Antel J, Miller DH	—	—	—	Mult Scler. Feb;8(1):40-51 (2002)	—
5.4	5.4-39	—	The diagnosis of multiple sclerosis.	Miller D, McDonald I, Smith K.	—	—	—	Compston A, editor. McAlpine's Multiple Sclerosis, 4th edition. London: Churchill Livingstone Elsevier; p. 351-373 (2006)	—
5.4	5.4-40	—	Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials	Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, Reingold SC	—	—	—	Nat Rev Neurol. May;5(5):256-66 (2009)	—
5.4	5.4-41	—	Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)	Kurtzke JF	—	—	—	Neurology. Nov;33(11):1444-52 (1983)	—

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.4	5.4-42	—	Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria".	Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al	—	—	—	Ann Neurol. Dec;58(6):840-6 (2005)	—
5.4	5.4-43	—	New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols.	Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al.	—	—	—	Ann Neurol. Mar;13(3):227-31 (1983)	—
5.4	5.4-44	—	Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate	Ford C, Goodman AD, Johnson K, Kachuck N, Lindsey JW, Lisak R, et al	—	—	—	Mult Scler. Mar;16(3):342-50 (2010)	—
5.4	5.4-45	GA/9011	Summary of Clinical Efficacy and Safety Results. 2007 May.	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	2004年6月～2006年5月	欧州	海外	社内資料	—
5.4	5.4-46	—	Short-term combination of glatiramer acetate with IV steroid treatment preceding treatment with GA alone assessed by MRI-disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis	De Stefano N, Filippi M, Hawkins C, 9011 study group	—	—	—	J Neurol Sci. Mar;266(1-2)(2008) :44-50. Epub (2007 Sep. 25)	—
5.4	5.4-47	—	Safety and tolerability of glatiramer acetate (Copaxone®) in pediatric patients with relapsing-remitting multiple sclerosis	Krupp L, Banwell B, Picone M, Dunn J, Weinstock-Guttman B, Pardo L	—	—	—	Abstract presented at ECTRIMS Sep 28-Oct 1, Thessaloniki, Greece (2005)	—
5.4	5.4-48	—	Clinical effects of disease-modifying therapies in early-onset multiple sclerosis	Tenembaum SN, Segura MJ	—	—	—	Abstract presented at the 56th Annual Meeting of the American Academy of Neurology; 2004 Apr 24-May 1, San Francisco, California	—
5.4	5.4-49	—	Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis	Kornek B, Bernert G, Balassy C, Geldner J, Prayer D, Feucht M	—	—	—	Neuropediatrics. Jun;34(3):120-6 (2003)	—
5.4	5.4-50	—	Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study	Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, Gallo P, Marrosu G, Martinelli V, et al	—	—	—	Mult Scler. Aug;11(4):420-4 (2005)	—

第5部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.4	5.4-51	—	Immunomodulatory treatment of early onset multiple sclerosis: results of an Italian Co-operative Study	Ghezzi A, Immunomodulatory Treatment of Early onset MS (ITEMS) Group.	—	—	—	Neuro Sci. Dec;26 Suppl 4:S183-6 (2005)	
5.4	5.4-52	—	250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study	O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al	—	—	—	Lancet Neurol. Oct;8(10):889-97 (2009)	—
5.4	5.4-53	—	Efficacy of treatment of MS with IFNβ-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study	Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, Lincoln J, Cheriyan J, Szczepanowski K, et al	—	—	—	Neurology. Jun;72(23):1976-83 (2009)	—
5.4	5.4-54	—	Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial	Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al	—	—	—	Lancet Neurol. Oct;7(10):903-14 (2008)	—
5.4	5.4-55	—	Clinical course after change of immunomodulating therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis	Caon C, Din M, Ching W, Tselis A, Lisak R, Khan O	—	—	—	Eur J Neurol. May;13(5):471-4 (2006)	—
5.4	5.4-56	—	Glatiramer acetate in treatment-naïve and prior interferon-β-1b-treated multiple sclerosis patients	Zwibel HL	—	—	—	Acta Neurol Scand. Jun;113(6):378-86 (2006)	—
5.4	5.4-57	—	Therapeutic outcome 3 years after switching of immunomodulatory therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Argentina	Carrá A, Onaha P, Luetic G, Burgos M, Crespo E, Deri N, et al.	—	—	—	Eur J Neurol. Apr;15(4):386-93 (2008)	—
5.4	5.4-58	—	海外における治療の現状	山村隆	—	—	—	"多発性硬化症（MS）診療のすべて", 山村隆編, 診断と治療社 p.190-1 (2012)	—
5.4	5.4-59	—	Risk factors for rare diseases can be risky to define: PML and natalizumab. Neurology.	Major EO, Douek DC	—	—	—	Neurology. Sep;81(10):858-9. Epub 2013 Aug 7 (2013)	—