目次

2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類 7
2.5.1.2 多発性硬化症の疫学・病態生理・病型・診断・治療 7
2.5.1.2.1 多発性硬化症の疫学的特徴 7
2.5.1.2.2 多発性硬化症の病態生理学的特徴 7
2.5.1.2.3 多発性硬化症の病型分類 7
2.5.1.2.4 多発性硬化症の診断 8
2.5.1.2.5 多発性硬化症の治療 9
2.5.1.3 本剤開発の意義 9
2.5.1.4 臨床開発の計画 10
2.5.1.4.1 臨床試験一覧及び各試験の概略 10
2.5.1.4.2 国内臨床開発の経緯 13
2.5.1.4.3 国内臨床試験デザインについての規制当局からの助言 14
2.5.1.4.4 海外臨床試験成績の利用 15
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 16
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 17
2.5.3.1 薬物動態 17
2.5.3.2 薬力学的な検討 17
2.5.3.3 免疫原性 17
2.5.4 有効性の概括評価 19
2.5.4.1 有効性の評価項目 19
2.5.4.1.1 MRI パラメータ 19
2.5.4.1.2 再発 20
2.5.4.1.3 機能障害の進行 20
2.5.4.2 試験デザイン 20
2.5.4.2.1 MS-GA-402 試験（国内第 II 相試験） 20
2.5.4.2.2 海外試験 23
2.5.4.2.2.1 9003 試験（二重盲検期） 23
2.5.4.2.2.2 01-9001/9001E 試験 24
2.5.4.3 被験者背景及び有効性 25
2.5.4.3.1 国内試験：MS-GA-402 試験 25
2.5.4.3.1.1 被験者背景 25
2.5.4.3.1.2 主要評価項目：T_1Gd 増強病巣の総数の、投与前と投与後での変化 25
2.5.4.3.1.3 主な副次評価項目 27

2.5.4.3.1.4 個々の被験者の有効性 27
2.5.4.3.2 海外試験 30
2.5.4.3.2.1 9003 試験 30
2.5.4.3.2.2 01-9001/9001E 試験 32
2.5.4.3.3 有効性に関するMS-GA-402試験(国内第II相試験)成績と海外臨床試験〔9003試験（二重盲検期）及び01-9001/9001E試験〕の比較 33
2.5.4.3.3.1 対象となった患者集団の特性 33
2.5.4.3.3.2 有効性の結果 33
2.5.4.4 高用量での検討（GA 40 mg/日投与） 35
2.5.4.4.1 9006 試験（海外第 II 相試験） 35
2.5.4.4.2 GA/9016 試験（海外第 III 相試験） 36
2.5.4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性 36
2.5.4.5.1 長期投与時の有効性に関する検討：9004 試験 36
2.5.4.5.2 耐薬性に関する検討：長期投与に伴う抗 GA 抗体の産生とその中和活性 37
2.5.4.6 有効性の結論 37
2.5.5 安全性の概括評価 38
2.5.5.1 臨床試験から得られた安全性データ 38
2.5.5.1.1 MS-GA-402 試験（国内第 II 相試験） 39
2.5.5.1.1.1 被験者の内訳、ベースライン時の人口統計学的特性、疾患特性及び治験薬の投与期間 39
2.5.5.1.1.2 有害事象 40
2.5.5.1.2 9003 試験（海外第 III 相試験、二重盲検期間） 43
2.5.5.1.2.1 被験者の内訳、ベースライン時の人口統計学的特性、疾患特性及び治験薬の投与期間 43
2.5.5.1.2.2 有害事象 44
2.5.5.1.3 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-I 試験］の併合集計 46
2.5.5.1.3.1 被験者の内訳、ベースライン時の人口統計学的特性、疾患特性及び治験薬の投与期間 46
2.5.5.1.3.2 有害事象 47
2.5.5.1.4 安全性に関する MS-GA-402 試験（国内第 II 相試験）と 9003 試験（海外第 III 相試験、二重盲検期）及び海外併合集計との比較 50
2.5.5.1.5 長期投与時の安全性[44] 51
2.5.5.1.6 GA と他剤との併用療法 51
2.5.5.1.6.1 9011 試験：GA 20 mg/日とメチルプレドニゾロンの併用投与試験, 51
2.5.5.1.6.2 01-9001/9001E 試験安全性データの解析：GA 20 mg/日と副腎皮質ホルモン剤の併用投与 52
2.5.5.1.7 高用量投与時の安全性（GA 40 mg/日） 52

2.5.5.1.7.1　9006 試験（海外第 II 相試験）……52
2.5.5.1.7.2　GA/9016 試験（海外第 III 相試験）……53
2.5.5.2　特別な患者集団及び特別な状況下での安全性……53
2.5.5.2.1　小児患者での使用……53
2.5.5.2.2　高齢患者での使用……53
2.5.5.2.3　器官障害のある患者での使用……54
2.5.5.2.3.1　肝機能障害又は腎機能障害……54
2.5.5.2.3.2　心機能障害……54
2.5.5.2.4　妊娠及び授乳患者での使用……54
2.5.5.2.5　過量投与……54
2.5.5.2.6　薬物乱用……55
2.5.5.2.7　離脱症状及び反跳現象……55
2.5.5.2.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害……55
2.5.5.3　製造販売後使用経験……55
2.5.5.3.1　過敏症……55
2.5.5.4　リスク管理計画……56
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論……57
2.5.6.1　ベネフィット……57
2.5.6.2　リスク……58
2.5.6.3　ベネフィット/リスクの結論……59
2.5.7　参考文献……61

表

表 2.5-1 改訂 McDonald 診断基準（2005 年）.....8
表 2.5-2 MRI による空間的多発性の証明（2005 年）.....9
表 2.5-3 MRI による時間的多発性の証明（2005 年）.....9
表 2.5-4 臨床試験データパッケージ.....12
表 2.5-5 本剤の海外における適応症と用量.....12
表 2.5-6 国内臨床開発の経緯.....14
表 2.5-7 日本人及び外国人 MS 患者の類似性.....15
表 2.5-8 有効性の評価に用いた主要な臨床試験.....19
表 2.5-9 MS-GA-402 試験における評価項目及びその解析方法.....22
表 2.5-10 9003 試験における評価項目及びその解析手法.....23
表 2.5-11 01-9001/9001E 試験における評価項目及びその解析手法.....24
表 2.5-12 投与前から投与後の T_1Gd 増強病巣の総数の変化率（推定値）（FAS）.....26
表 2.5-13 T_1Gd 増強病巣の総数の変化：Wilcoxon の符号付順位検定による副解析（FAS）.....26
表 2.5-14 年間再発率の変化率（FAS）.....27
表 2.5-15 各被験者における T_1Gd 増強病巣数（静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施されたスキャン含む）の時期別推移.....28
表 2.5-16 各被験者における GA 投与前後の T_1Gd 増強病巣の総数（静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施されたスキャン含む）.....30
表 2.5-17 二重盲検期における T_1Gd 増強病巣の総数：主要評価解析（ITT 解析対象集団、LOCF）.....31
表 2.5-18 二重盲検期における再発回数及び予測される年間再発率（ITT 解析対象集団）.....31
表 2.5-19 二重盲検期における 3 ヵ月ごとの再発回数（ITT 解析対象集団）.....32
表 2.5-20 投与期間中の再発回数（ITT 解析対象集団）.....32
表 2.5-21 安全性の評価に用いた主要な臨床試験.....39
表 2.5-22 MS-GA-402 試験におけるスクリーニング時の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性の概要－安全性評価対象集団.....40
表 2.5-23 MS-GA-402 試験における治験薬投与期間の概要－安全性評価対象集団.....40
表 2.5-24 MS-GA-402 試験における有害事象の概要—安全性評価対象集団.....41
表 2.5-25 9003 試験におけるベースライン時の人口統計学的特性、疾患特性の概要 －ITT 解析対象集団.....43
表 2.5-26 9003 試験における治験薬投与期間の概要 －ITT 解析対象集団.....44
表 2.5-27 9003 試験の二重盲検期（9 ヵ月間）における有害事象の概要－ITT 解析対象集団.....44

表 2.5-28 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計におけるベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の概要 47

表 2.5-29 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計における治験薬投与期間 47

表 2.5-30 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計における有害事象の概要 48

表 2.5-31 リスク管理計画の概要 56

図

図 2.5-1 GA 投与前後の T_1Gd 増強病巣の総数（静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施されたスキャン含む）の推移（17 例） 29

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
ANCOVA	Analysis of Covariance〔共分散分析〕
CIS	Clinically Isolated Syndrome〔単発性脱髄性症候群〕
CMS	Conventional Multiple Sclerosis〔通常型多発性硬化症〕
COSTART	Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Types〔有害事象用語集〕
ECG	Electrocardiogram〔心電図〕
EDSS	Expanded Disability Status Scale〔総合障害度評価尺度〕
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay〔酵素免疫測定法〕
FAS	Full analysis set〔最大の解析対象集団〕
FDA	Food and Drug Administration〔米国食品医薬品局〕
FS	Functional Systems (Score) 〔機能別障害度〕
GA	Glatiramer Acetate〔グラチラマー酢酸塩〕
Gd	Gadolinium〔ガドリニウム〕
IFN	Interferon〔インターフェロン〕
IgG	Immunoglobulin G〔免疫グロブリン G〕
IPIR	Immediate Post Injection Reaction〔注射直後反応〕
ISR	Injection Site Reaction〔注射部位反応〕
ITT	Intent-to-Treat
LOCF	Last Observation Carried Forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities〔ICH 国際医薬用語集〕
MBP	Myelin Basic Protein〔ミエリン塩基性蛋白質〕
MRI	Magnetic Resonance Imaging〔磁気共鳴画像法〕
MS	Multiple Sclerosis〔多発性硬化症〕
N, n	Number〔数〕
NMO	Neuromyelitis Optica〔視神経脊髄炎〕
OSMS	Opticospinal Multiple Sclerosis〔視神経脊髄型多発性硬化症〕
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells〔末梢血単核細胞〕
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency〔独立行政法人 医薬品医療機器総合機構〕
PPMS	Primary Progressive Multiple Sclerosis〔一次進行型多発性硬化症〕
PSUR	Periodic Safety Update Report〔定期的安全性最新報告〕
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis〔再発寛解型多発性硬化症〕
RSPMS	Relapsing-Secondary Progressive MS〔—〕
SCE	Summary of Clinical Efficacy〔臨床的有効性の概要〕
SCS	Summary of Clinical Safety〔臨床的安全性の概要〕
SD	Standard Deviation〔標準偏差〕
SE	Standard Error〔標準誤差〕
SIP	Sphingosine-1-phosphate〔スフィンゴシン-1-リン酸〕
SOC	System Organ Class〔器官別大分類〕
SPMS	Secondary Progressive Multiple Sclerosis〔二次進行型多発性硬化症〕
VEP	Visual Evaked Potential〔視覚誘発電位〕

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

コパキソン皮下注20 mg シリンジ（以下、本剤）はイスラエルのTeva Pharmaceutical Industries社（以下、Teva社）により開発された多発性硬化症（以下、MS）の治療薬である。有効成分であるグラチラマー酢酸塩（以下、GA）は4種類のアミノ酸（L-グルタミン酸、L-アラニン、L-チロシン及びL-リシン）から構成されるポリペプチドの混合物であり、免疫応答プロセスを調節することによってMSの再発及び病態の進行を遅延させる[1,2]。

本剤は1996年に米国及びイスラエルで承認された後、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）で承認された。現在、世界50ヵ国以上で承認されており（1.6.1参照）、再発寛解型MS（RRMS）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[2,3]。また、2014年1月に米国で40 mg 週3回の用量・用法が承認された。

本剤の薬理学的分類は「他に分類されない代謝性医薬品」に分類されると考えられる。

2.5.1.2 多発性硬化症の疫学・病態生理・病型・診断・治療

2.5.1.2.1 多発性硬化症の疫学的特徴

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[4]。また、環境的要因（例えば、ウイルス・細菌感染、化学物質への曝露、日照時間）と特定の遺伝的要因（遺伝子多型など）との組合せが、免疫機能障害の原因となる、という仮説も提唱されている[5,6]。

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[7,8]。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（2004年）であり、高緯度地方ほど有病率が高くなる傾向にある[9]。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[10]。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[8,11]。

2.5.1.2.2 多発性硬化症の病態生理学的特徴

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。通常、初回の発症時期は20～40歳であり、欧米では若年成人における慢性神経障害の原因としては最も多い[12]。初発ではMS特異的な症状はないが、高頻度で感覚障害、視神経炎、運動麻痺が生じる。慢性期に入ると、視力障害、疲労、認知機能障害が認められ、脱力感や痙攣などの後遺症が残ることも多い。また、四肢麻痺を発現し、車椅子での生活を余儀なくされることもある。

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[13]。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。

2.5.1.2.3 多発性硬化症の病型分類

病状の経時的変化から、RRMS、一次進行型MS（PPMS）、二次進行型MS（SPMS）に分類される[14]。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。RRMSでは再発後、42～57%の患者は神経機能障害の完全回復には至らず、身体障害が持続する[15]。RRMS患者の30～40%は、発症から6～10年後にはSPMSに進行し、神経の器質的な変性とともに持続的な機能障害の進行が見られ、同時に明確な再発は認められなくなる。一方、PPMSは発症後早期から進行性の経過をたどる。国内においてSPMS患者及びPPMS患者の割合は全MS患者のそれぞれ8.6%及び6.0%

と報告されている[16]。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。

中枢神経系における病巣分布から、MS は大脳、小脳、脳幹を含む広範な中枢神経系が障害される通常型 MS（CMS）と主に視神経や脊髄が障害される視神経脊髄型 MS（OSMS）に分類される。日本を含むアジア人の MS 患者の特徴としては、OSMS が多いことが挙げられてきた。約 30 年前のデータによれば、全 MS 患者に OSMS が占める割合は、英国（6%）と比較して日本（42%）では 7 倍高かった[17]。しかし、2004 年の報告では、日本の CMS 患者の割合は 57.7%、OSMS は 16.5%とされている[18,19]。加えて、過去 10 年以内になされた研究から OSMS の多くは視神経脊髄炎（NMO）という別疾患であり、MS とは臨床経過や予後、更に病態メカニズム自身が異なることも明らかとなった[20]。今後、バイオマーカーを用いた NMO の確定診断法が普及するに従い、全 MS 患者に占める OSMS の割合は更に低下すると考えられる[4]。

2.5.1.2.4 多発性硬化症の診断

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[21]。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）[22]でも McDonald（2005 年改訂版）が採用されている（表 2.5-1, -2, -3）。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。

表 2.5-1 改訂 McDonald 診断基準（2005 年）

臨床像	診断に必要な追加事項
2 回以上の増悪と 2 個以上の臨床的他覚的病巣	なし
2 回以上の増悪と 1 個の臨床的他覚的病巣	MRI による空間的多発性の証明（表 2.5-2 ） または MS に合致する 2 個以上の MRI 病巣と髄液所見陽性 [1)] または 他の病巣に由来する臨床的増悪（を待つ）
1 回の増悪と 2 個以上の臨床的他覚的病巣	MRI による時間的多発性の証明（表 2.5-3 ） または 2 回目の臨床的増悪（を待つ）
1 回の増悪と 1 個の臨床的他覚的病巣 （単一病巣の CIS）	空間的多発性の証明 Barkhof 基準（表 2.5-2 ）を満たす MRI 病巣 または MS に合致する 2 個以上の MRI 病巣と髄液所見陽性 および 時間的多発性の証明 表 2.5-3 を満たす MRI 病巣 または 2 回目の増悪（を待つ）
MS を示唆する進行性の増悪 （一次性慢性進行型）	1 年間の進行性の増悪（前向きあるいは後ろ向きに調査決定） そして以下のうちの 2 つ ・9 個以上の MRI 病巣または 4 個以上の MRI 病巣と VEP 異常 [2)] ・2 個の脊髄 MRI 病巣 ・髄液所見陽性

1) 髄液所見陽性とは、オリゴクローナルバンドあるいは IgG index 高値をいう
2) VEP 異常は MS に合致する波形の保たれた潜時の延長をいう
CIS: 単発性脱髄性症候群, VEP: 視覚誘発電位

表 2.5-2 MRI による空間的多発性の証明（2005 年）

以下のうち 3 つ ・1 個以上の造影される病巣または 9 個以上の T_2 高信号病巣 ・1 個以上のテント下病巣 ・1 個以上の傍皮質下病巣 ・3 個以上の脳室周囲病巣
1 個の脊髄病巣は 1 個のテント下脳病巣と同等とみなしてよい 1 個の造影される脊髄病巣は 1 個の造影される脳病巣と同等とみなしてよい

表 2.5-3 MRI による時間的多発性の証明（2005 年）

以下のいずれか 1）初回発作の開始から 3 ヵ月以降に、初回発作と異なる部位に造影されている病巣を検出 2）初回発作の 30 日以降に撮影された MRI スキャンと比較して、新しい T_2 高信号病巣を検出

2.5.1.2.5 多発性硬化症の治療

現在でも 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[23]。

急性増悪期の治療には、主にメチルプレドニゾロンが用いられており、これは再発の持続期間を短縮するが、再発自体を抑制する効果はない[24]。また、国内では急性増悪期に血液浄化療法（アフェレシス）も施行されている。対症療法には、本疾患が原因で起こる症状及び合併症（特に、疲労、痙直、運動失調、歩行障害、脱力感、膀胱・腸の障害など）を改善するためのすべての治療が含まれる。RRMS の再発予防や進行抑制のための病態修飾薬としては、国内ではインターフェロン（IFN）β、フィンゴリモド及びナタリズマブが臨床現場で使用されているが、更に、海外では本剤を始め、フマル酸ジメチル（Nrf2 経路活性化薬）、ミトキサントロン（免疫抑制薬）などが使用されている[25]。日和見感染や二次性悪性腫瘍のリスクがあるため、これらの薬剤のなかには第二選択薬として使用されるものもある。IFNβ は T 細胞の活性化を抑制し、更に炎症細胞の血液脳関門の透過性を低下させると考えられている[26]。IFNβ 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いる[27]。更に、IFNβ-1b の投与では 30.8%、IFNβ-1a では 4.2%の被験者で中和抗体が産生され、効果の減弱が指摘されている[28]。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[29]。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[30]。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、あるいは疾患活動性の高い患者を適応とした第二選択薬とすることが望ましいとされている[30]。

2.5.1.3 本剤開発の意義

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。また、副作用発現や既往症からこれらの薬剤を使用できない患者も存在している。そのような状況下、本剤は世界 50 ヵ国以上で承認され、RRMS 再発予防の第一選択薬のひとつとして広く使われている[2,3]。また、関係学会や患者からも本剤の国内での使用が切望されており、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ている。このようなことから、本剤は国内のRRMS患者にとって新たな治療法の選択肢のひとつになると考えられ、開発する意義があると判断する。

2.5.1.4 臨床開発の計画

2.5.1.4.1 臨床試験一覧及び各試験の概略

本申請における臨床試験データパッケージを表2.5-4に示した。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。

国内ではRRMSを対象として非盲検単一群第II相臨床試験（MS-GA-402試験）を実施した。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、本剤の有効性を評価するためにMS-GA-402試験と同様に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）、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）を参考資料とした。また、安全性に関しては、MS-GA-402試験と投与期間が異なるものの、対象患者及び投与量が同じなど類似する試験を併合して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になると考え、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試験を併合解析した安全性評価データも参考資料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[22]、CISを対象として実施されたGA/9010試験（海外第III相試験）を参考資料に含めた。以下に評価及び参考資料とした9試験の概略を記載した。

＜国内試験＞

- MS-GA-402試験（第II相臨床試験）

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。主要評価項目は投与前から投与後のT_1ガドリニウム（Gd）増強病巣の総数の変化とし、投与前（-8、-4及び0週）とGA 20 mg/日投与後（投与28、32及び36週目［第一段階終了時］）での病巣数の総数を比較した。

＜海外試験＞

- ICR 012079試験（第I相試験）

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。

- BR-1試験（第II相試験）

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（第II相試験）

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。

- 1300a/1600a試験（第III相試験）

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（第 III 相試験）

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 増強病巣の総数を MRI を用いて評価した。

- 01-9001/9001E 試験（第 III 相試験）

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（第 III 相試験）

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（第 III 相試験）

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。

表 2.5-4 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

表 2.5-5 本剤の海外における適応症と用量

	米国	欧州[1]
RRMS 患者への適応	再発型の MS の治療	外来通院（介助なしで歩行可能）の RRMS 患者における再発頻度の減少
CIS[2]患者への適応		明確な初回エピソードを経験し臨床的に明確な MS 発症のリスクがあると診断された患者での再発予防
用量	20 mg/日、40 mg 週 3 回[3]	20 mg/日
投与経路	皮下	皮下

[1] 欧州=イギリス、ドイツ、フランス及びその他の EU 全加盟国
[2] 単発性脱髄性症候群（初回の炎症性脱髄病変による臨床的増悪）
[3] 投与間隔は少なくとも 48 時間空ける。

2.5.1.4.2 国内臨床開発の経緯

国内臨床開発の経緯を表2.5-6に示した。[redacted]年、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）は本剤の国内開発の準備に着手した。その後、本剤は2009年3月に厚生労働省から希少疾病用医薬品の指定を受けた。次いで[redacted]年[redacted]月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と後期第II相試験開始前相談を経て、[redacted]年[redacted]月に治験届を提出し、同年[redacted]月にRRMS患者治療における国内第II相試験（MS-GA-402試験）が開始された。2010年5月にテバ社は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」として厚生労働省から本剤の開発要請を受けた。

国内第II相試験であるMS-GA-402試験では、MS治療専門家の助言に従い、海外第III相試験である9003試験（二重盲検プラセボ対照試験、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、より長期の安全性を検討する目的で、有効性評価（36週まで）以降も継続することとし、投与期間は52週間とし、目標症例数は50例（予定組入れ患者数：60例）と設定した。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。

MS-GA-402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MS-GA-402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、患者のリクルートが困難であったこと。

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少なく、MS治療専門医及び患者団体は本剤の国内での使用を強く希望していた。それゆえ、テバ社はこれ以上国内開発を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行った結果、GAの製造販売承認申請は[redacted]年[redacted]月末までにMS-GA-402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、GA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GA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。

表 2.5-6 国内臨床開発の経緯

主要試験（試験番号）	資料区分	実施時期	[redacted]
第 II 相試験 （MS-GA-402 試験）	評価資料	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	―――……（継続投与）
相談の経緯		実施時期	[redacted]
医薬品後期第 II 相試験開始前相談		[redacted]年[redacted]月	★
医薬品申請前相談		[redacted]年[redacted]月	★
製造販売承認申請		[redacted]年[redacted]月	★

……：継続投与

2.5.1.4.3 国内臨床試験デザインについての規制当局からの助言

[redacted]年[redacted]月に PMDA と医薬品後期第 II 相試験開始前相談を実施した。

MS-GA-402 試験（国内第 II 相試験）のデザインについては、[redacted]、非盲検非対照試験とすることで[redacted]。

MS-GA-402 試験の主要評価項目については、[redacted]、本試験の主要評価項目を MRI 検査による T_1Gd 増強病巣総数の投与前後での変化とすることで[redacted]。ただし、[redacted]、副次評価項目として設定することとした。

MS-GA-402 試験の用量・用法については、以下の根拠から 20 mg/日（皮下投与）とすることで[redacted]。

(1) [redacted]

[redacted]

(2) [redacted]

(3) [redacted]

2.5.1.4.4 海外臨床試験成績の利用

日本人及び外国人 MS 患者の疫学的及び薬剤感受性に関する類似性を表 2.5-7 に示した。最近の遺伝子多型の分析から MS 発症リスクの 30%は遺伝的要因との推測がなされている[31]。その中でも MS の発症と最も関係が深いと考えられているヒト白血球型抗原（HLA）を規定する HLA-DRB1*1501 が、欧米人 MS 患者のみならず、日本人 MS 患者でも重要な対立遺伝子であること、GA は HLA-DRB1*1501 に高親和性で結合することも報告されている[32,33]。一方、環境的要因に関しては、海外と同様に国内でも高緯度ほど発症率が高いとする報告がある[4]。また、MS の病型[16,34]、男女比[8,18]、発症年齢[8]に関しても日本人と外国人では類似している。更に、RRMS の急性増悪期では副腎皮質ホルモン療法が国内外ともに標準療法となっており、病態修飾薬である IFNβ-1b 及びフィンゴリモドの再発抑制効果も日本人 MS 患者と外国人 MS 患者でほぼ同等であった[28,35]。

本剤は注射直後に局所で急速に分解されるため、外国人と日本人の薬物動態の比較試験は実施できず、また用量設定試験も実施されていない。しかし、国内で実施した MS-GA-402 試験においても、海外試験と同様に本剤に対する抗体の産生、すなわち免疫応答が確認できたこと、更に外国人と日本人間の MS の病態は上述のように類似していることから、外国人を対象として実施した本剤の臨床試験の成績を、日本人での有効性、安全性評価に利用できると考えた。

表 2.5-7 日本人及び外国人 MS 患者の類似性

	日本人	外国人
遺伝的要因	通常型 MS 患者では HLA-DRB1*1501 遺伝子変異が多い	通常型 MS 患者では HLA-DRB1*1501 遺伝子変異が多い
地理的要因	北緯 37 度以北で発症が多い	高緯度地方で発症が多い
MS の病型	RRMS：約 85% PPMS[1)]：約 6%	RRMS：85～90% PPMS[1)]：10～15%
女/男比	2.9	1.7～3.2
発症年齢	32 歳	27～33 歳
薬剤感受性 1) 副腎皮質ホルモン 2) IFNβ-1b 3) フィンゴリモド	1) 急性増悪期で病状改善 2) 年間再発率を 28.6%抑制 3) 年間再発率： 0.99（プラセボ群） 0.50（0.5 mg/日群） 0.41（1.25 mg/日群）	1) 急性増悪期で病状改善 2) 年間再発率を約 30%抑制 3) 年間再発率（FREEDOM 試験）： 0.40（プラセボ群） 0.18（0.5 mg/日群） 0.16（1.25 mg/日群）

[1)] PPMS：一次進行型多発性硬化症

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

該当なし。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

探索的臨床試験（ICR 012079 試験）の補足的試験として実施した EK/PK 01[redacted]試験において、ELISA 法を用いた健康男性被験者でのグラチラマー酢酸塩（GA）の薬物動態解析を試みたが、検体調整及び測定方法に問題があり、血中濃度の正確な定量はできなかった（2.7.2.2.2.1 参照）。一方、非臨床試験成績からは、GA は半減期がきわめて短く、皮下組織及び横紋筋中で容易に加水分解され、臨床用量の GA 20 mg を皮下投与後、循環血中に到達する GA の未変化体はごく少量であると推定される（2.6.4.5.4 参照）。また、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ていることから、薬効や安全性を推測するために、健康被験者及び多発性硬化症（MS）患者での薬物動態を検討することは重要とは考えられず、その後の臨床試験では実施していない。

2.5.3.2 薬力学的な検討

現時点で、本剤の効果や安全性を推測し得るバイオマーカーは見出されていない。一方、開発初期に実施された臨床試験の中で GA 投与後の注射部位反応（ISR）や注射直後反応（IPIR）の発現機序を検討した（2.7.2.2.2.2 参照）。HAP-2 試験において、MS 患者（n=5）に抗ヒスタミン剤（テルフェナジン）を前投与することで ISR は改善された（添付資料番号 5.3.4.2-1）。この結果から、皮膚肥満細胞からのヒスタミンの直接的、非免疫学的放出が ISR を引き起こしていると考えられた。また同試験において、健康被験者（n=5）、全身性有害事象（悪心、からだのゆれ、潮紅、胸痛、腹部仙痛及び呼吸困難）を発現した MS 患者（n=5）及び全身性有害事象を発現しなかった MS 患者（n=5）から採取した好塩基球において、GA は 0.1 mg/mL 以上の高濃度でヒスタミン遊離を引き起こした。GA は投与部位でそのほとんどが加水分解されるため、この GA 濃度は投与後の血中濃度よりはるかに高いと推察された。よって IPIR がヒスタミン遊離を介して生じている可能性は低いと考えられた。GA による IPIR の発現機序はいまだ不明である。

2.5.3.3 免疫原性

1110-1 試験（非 GCP 試験）の補足的試験では血液中の抗 GA 抗体及び抗ミエリン塩基性蛋白質（MBP）抗体レベル、更に GA により誘発される末梢血単核細胞（PBMC）増殖反応を検討した（2.7.2.4.1.1 参照）（添付資料番号 5.3.1.4-2）。この試験では MS 患者（n=43）に GA 20 mg を連日投与し、24 ヵ月にわたり血液中の抗 GA 抗体を測定した。結果として、抗 GA 抗体は投与開始 1 ヵ月後には既に産生が認められ、その抗体レベルは 3 ヵ月後にピークに達した後、12 ヵ月後まで徐々に低下し、12 ヵ月後以降は 24 ヵ月後まで同程度の値を維持した。一方、このとき抗 MBP 抗体レベルに変化は見られなかった。MS 患者から分離した PBMC を用いて GA 誘発性の細胞増殖能を検討した結果、投与初期（1 及び 3 ヵ月）で増殖能が高く、その後、24 ヵ月後まで徐々に低下した。この変化は GA に対する免疫応答の変化と考えられるが、有効性や安全性との相関は不明である。

MS-GA-402 試験（国内第 II 相試験）においても海外試験と同様に GA を投与されたすべての MS 患者で抗 GA 抗体の産生が見られた。しかし、GA 誘発性の PBMC 増殖は確認できなかった（2.7.2.4.1.2 参照）。これは検体輸送条件に制限があり、結果として測定可能な例数が少なく（n=7）、更に各検体の反応性にばらつきが大きかったことに起因すると考えられた。

抗 GA 抗体の産生と再発との関連を検討するため、01-9001/9001E 試験（海外第 III 相試験）では GA 投与群（n=125）の抗 GA 抗体を 24 ヵ月にわたり経時的に測定した（2.7.2 参照）。血液中の抗 GA 抗体レベル及びその経時変化のパターンは、MS 再発被験者と非再発被験者とで同様であり、再発は抗 GA 抗体レベルとは無関係と考えられた。この結果を裏づける成績として、2003 年、Teitelbaum は抗 GA 抗体レベルが高かった MS 患者の血清は、in vitro において GA の生理活

性に影響を与えないことを報告している[36]。01-9001/9001E 試験では産生された抗 GA 抗体が血液中で免疫複合体を形成せず、更に腎機能にも影響を与えないことが確認された。

2.5.4 有効性の概括評価

多発性硬化症（MS）治療薬を開発するにあたって、現在、国内では規制当局等による臨床評価ガイドラインはない。一方、欧州では MS 治療薬の開発にあたり、臨床試験で用いる主要評価項目として、MS の再発及び機能障害の進行に関する項目を設定することが推奨されている[37]。しかし、MS の再発や機能障害の進行を評価するには長期間の観察を要するため、客観的かつ定量的に脳病巣を測定する磁気共鳴画像法（MRI）パラメータが MS の疾患活動性や治療への反応性の評価に用いられている[21]。McFarland HF らは、脳 MRI におけるガドリニウム（Gd）増強病巣数は、MS の再発を予測する因子となり得ると報告している[38]。よって、国内外で実施される MS 治療薬の臨床試験において、MS の再発及び機能障害の進行に関する項目に加え、MRI パラメータも有効性評価項目として広く用いられている。

本剤の日本人における再発寛解型多発性硬化症（RRMS）に対する有効性については、MRI パラメータに基づいた疾患活動性を主要評価項目とした非盲検、単一群の国内第 II 相試験（MS-GA-402 試験）成績を用いて評価した。しかし、希少疾病である本疾患の特性から、MS-GA-402 試験の登録被験者数は 17 例のみであった。そのため、海外で実施したプラセボ対照試験として、無作為化被験者数が 200 例を超え、MS-GA-402 試験と同様に MRI パラメータに基づいた疾患活動性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）成績を参考資料として本申請における臨床試験データパッケージに加え検討した。また、再発を主要評価項目としたプラセボ対照試験である 01-9001/9001E 試験（海外第 III 相試験）も参考資料として同様に検討した。

有効性の評価に用いた試験の一覧を表 2.5-8 に示した。

表 2.5-8 有効性の評価に用いた主要な臨床試験

資料区分	開発段階	試験名（実施期間）	試験の目的	試験のデザイン	投与期間	投与群、例数[d]	実施地域
評価資料	第II相	MS-GA-402 試験（[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月）	日本人 RRMS 患者を対象に、脳 MRI で測定した疾患活動性に対する GA の有効性を評価する[a]	非盲検 単一群	52 週	GA 20 mg/日群、17 例	日本
参考資料	第III相	9003 試験（二重盲検期）（1997 年 3 月～1998 年 8 月[b]）	外国人 RRMS 患者を対象に、脳 MRI で測定した疾患活動性に対する GA の有効性を、プラセボを対照とし比較検討する	二重盲検 プラセボ対照	9 ヵ月（36 週間）	GA 20 mg/日群、119 例 プラセボ群、120 例	欧州 カナダ
		01-9001/9001E 試験（1991 年 10 月～1994 年 11 月[c]）	外国人 RRMS 患者を対象に、再発の回数に対する GA の有効性をプラセボを対照とし比較検討する	二重盲検 プラセボ対照	最大 35 ヵ月	GA 20 mg/日群、125 例 プラセボ群、126 例	米国

[a] 被験者自らを対照とし、各被験者において観察期と治療期を比較
[b] 9003 試験の二重盲検期のみの実施期間を記載
[c] 01-9001/9001E 試験の継続投与試験として、9004 試験（非盲検試験）を継続中
[d] 治験薬投与例数

2.5.4.1 有効性の評価項目

本剤の有効性評価では MRI パラメータ、MS の再発、機能障害の進行を評価項目として設定した。以下に本剤の有効性評価に用いた各指標の設定意義は以下のとおり。

2.5.4.1.1 MRI パラメータ

T_1Gd 増強画像は病態組織学的変化を反映することが知られており、MS の疾患評価においては病巣数及び容積を定量化することで、その疾患活動性を評価することができる。造影剤である Gd は、急性期の病変部位でのみ血液脳関門を通過し、効果的に活性病変と慢性病変を区別することができるため、MS 病巣の評価に用いられる[39]。T_1Gd 増強画像は通常 4～6 週間で所見が見られな

くなる。T_1Gd 増強病巣数の発現頻度は再発率と関連が見られることから、疾患活動性の増大は臨床的再発リスクの増大と関連していることが示唆されている。

T_2 強調画像は組織の含有水分の増加に対して非常に感度が高いため、浮腫、炎症、再ミエリン化、グリオーシス及び軸索消失等の病理学的変化が評価できる[40]。T_2 強調画像は既に確立された病巣をその新旧にかかわらず示す画像として一般に受け入れられており、T_2 強調病巣の総容積は疾患の総負荷又は総病変体積と等しいと考えられている。また、新規 T_2 強調病巣数は疾患活動性の評価に用いられる。

MS-GA-402 試験及び 9003 試験では MRI パラメータとして、炎症の疾患活動性に関する指標である T_1Gd 増強病巣数及びその容積、新規 T_2 病巣数を用いた。また、病巣容積（疾患の負荷）に関連する指標として、T_2 病巣の容積を用いた。

2.5.4.1.2 再発

MS の再発は臨床的な転帰を反映する重要な指標である。

MS-GA-402 試験、9003 試験及び 01-9001/9001E 試験においては、MS の再発回数及び再発率を以下の「再発」の定義に基づき評価した。

＜再発の定義＞

神経学的異常*の 1 回以上の発現又は以前に観察された 1 回以上の神経学的異常の再発現と定義した。なお、偽再発を除外するため「神経学的異常」が少なくとも 48 時間持続し、かつ前回の再発の発現後に少なくとも 30 日間の神経状態の安定（又は改善**）が継続していなければならないとした。

*神経学的異常とは、神経学的検査で前回検査時と比較して次の客観的変化が少なくとも 1 つ該当する場合とし、その事象を 1 回の再発とみなした。
- 総合障害度評価尺度（EDSS スコア）が少なくとも 0.5 上昇
- 機能別障害度（FS）2 項目以上でグレードが 1 上昇
- FS1 項目でグレードが 2 上昇

**MS-GA-402 試験では「改善」は含まれていない。

2.5.4.1.3 機能障害の進行

MS における機能障害の進行の評価尺度として、EDSS[41]が最も一般的に用いられている。EDSS は 0 から 10 までの 11 段階の評価システムであり、0.5 単位で評価する（0=神経学的検査正常、10=MS による死亡）。EDSS スコアが 1.0～4.5 の患者は高度の歩行運動が可能であり、それ以上（5.0～9.5）の患者では歩行運動の低下が認められる。ただし、MS の障害の進行は緩徐かつ潜行性であり、評価には長期間の観察が必要である。

MS-GA-402 試験及び 01-9001/9001E 試験では、機能障害の進行に関する評価指標としていずれも EDSS 等を設定した。9003 試験では EDSS 等を測定したが、二重盲検期が短期間（9 ヵ月）であったため、二重盲検期における主要な評価項目としては機能障害の進行を評価する指標を設定しなかった。

2.5.4.2 試験デザイン

2.5.4.2.1 MS-GA-402 試験（国内第 II 相試験）

添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

MS-GA-402 試験は、日本人 RRMS 患者を対象とした、非盲検、単一群の第 II 相試験である。本試験は 8 週間のスクリーニング期間及び 52 週間の主要投与期間からなる。選択基準を満たし除外基準に抵触しない被験者に対し、主要投与期間の 52 週間にわたって GA 20 mg を 1 日 1 回皮下投与した。有効性は、主要投与期間の 36 週（第一段階終了時）までとし、8 週間の観察期を対

照として治療後と比較し評価した。本試験では、国内では集積可能な症例数が限られていることから、対照となるプラセボ群を設定せず、非盲検試験とした。

対象は、改訂 McDonald 診断基準（2005 年）[42]で RRMS と診断され、スクリーニング前 1 年以内に少なくとも 1 回の MS の再発の記録があり、スクリーニング前少なくとも 30 日間は無再発状態である者、投与前に実施したいずれか 1 回の MRI スキャンにおいて、少なくとも 1 個の T_1Gd 増強病巣を有し、かつ、3 回の MRI スキャンのいずれにおいても 15 個を上回らない者、EDSS スコアが 0 以上 5 以下の歩行可能な 18 歳～60 歳の者、これらをすべて満たす者とした。視神経脊髄型 MS（OSMS）は除外した。

主要評価項目は、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 週目［第一段階終了時］）での変化とした。設定した評価項目及びその解析手法を表 2.5-9 に示した。

MRI 画像の読影は集中測定機関で実施した。本試験は非盲検試験であることから、MRI 読影時のバイアスを最小限に抑えるため、MRI 画像に関する有効性評価は、投与前の適格性を判定した読影者とは異なる読影者が実施した。MRI 画像に関する有効性評価では、評価時点（投与前又は投与後）を盲検化した。

定義された再発に対し、倫理的観点からメチルプレドニゾロンによるパルス療法（メチルプレドニゾロン 500～1000 mg を 1～3 時間で点滴静注し、これを 3～5 日間施行する）を実施できることとした。

治験薬の用法・用量（GA 20 mg の 1 日 1 回の皮下投与）については、以下の 3 点を設定根拠とした。

(1) 海外で実施した 3 件の二重盲検プラセボ対照試験（BR-1 試験、01-9001/9001E 試験及び 9003 試験）の再発評価において、GA 20 mg/日の皮下投与で忍容性及び有効性が示された。また、9003 試験では MRI 所見においても有効性が示された。

(2) 海外で実施した GA/9016 試験（海外第 III 相試験）において、GA 40 mg/日群は GA 20 mg/日群と比較して、安全性上特に問題となる違いはなかったが、有効性の指標である再発率において統計学的な有意な差は見られなかった。

(3) 1 日 1 回 20 mg の皮下投与は、当時、世界各国で使用されている治療用量であり、既に十分な有効性及び忍容性が裏づけられている。

なお、本試験では、希少疾病用医薬品である本剤の性質を鑑み、主要投与期間終了後に継続投与期間として特別投与期間を設定した。特別投与期間は、製造販売承認を取得し販売又は治験依頼者が治験の中止を決定するまでとし、現在継続中である。

表 2.5-9 MS-GA-402 試験における評価項目及びその解析方法

	評価項目	主な解析方法
主要評価項目	T_1Gd 増強病巣の総数の、投与前[a]と投与後[b]での変化	解析対象集団 最大の解析対象集団（FAS）： Coplymer-1を少なくとも1回以上投与され、かつ28、32もしくは36週／中止時でMRIスキャンを1回以上実施したすべての症例。なお、主要評価解析では、静脈内ステロイド投与後30日以内に測定されたMRIの結果を除くデータを用いた。 主要評価解析 FAS を対象として、各評価時期の T_1Gd 増強病巣の総数を解析するために、負の二項回帰モデルを用いた。また、評価時期以外にスクリーニング時の年齢及び罹患期間を共変量としてモデルに含めた。T_1Gd 増強病巣の総数の変化率(1−投与後の推定値/投与前の推定値)×100 における 95%信頼区間の下限が 25%を上回る場合は、以下の帰無仮説を棄却し、対立仮説を採択した。ただし、ステロイド剤静脈内投与後 30 日以内に測定された MRI の結果は除外した。 帰無仮説（H_0）：投与前から投与後［28 週、32 週及び 36 週（第一段階終了時）］までの T_1Gd 増強病巣の総数の変動は 25%未満である。 対立仮説（H_1）：投与前から投与後［28 週、32 週及び 36 週（第一段階終了時）］までの T_1Gd 増強病巣の総数の変動は 25%以上である。 MRI スキャンの欠測（ステロイド投与のため除外したスキャン、またはその他の理由で欠落したスキャン）を認めた場合は、欠測したスキャンデータを補正するために、各評価時期での利用可能なスキャンの回数を予定されたスキャンの回数で除した値の対数を用いた「offset」法を適用した。 主な副解析（頑健性の確認） 共変量の調整を行わない、主要評価解析と同様の解析を実施した。主要評価解析で除外された MRI スキャン・データ[c]を含め、主要評価解析と同様の解析を実施した。 Wilcoxon の符号付順位検定を実施した（両側、有意水準 5%）。
主な副次評価項目	投与前[d]から投与後[e]の新規 T_2 病巣の総数の変化	FAS を対象として、新規 T_2 病巣数の変化率について、主要評価解析と同様に解析した。
	T_1Gd 増強病巣及び T_2 病巣の容積の変化量	FAS を対象として、T_1Gd 増強病巣及び T_2 病巣の容積について、各測定時及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。
	治験期間中の年間再発率	FAS を対象として、治験期間中の年間再発率に対し、疑似尤度過分散 Poisson 回帰モデル（SAS® PROC GENMOD）を用い、投与前に対する投与後の変化の割合とともに年間再発率（推定値）とその 90%信頼区間を算出した。なお、年間再発率は以下のように算出した。 治験薬投与前の年間再発率：（過去 1 年以内の再発回数＋スクリーニング期間中の再発回数）／（1 年+スクリーニング期間（年）） 治験薬投与後の年間再発率：投与開始後の再発回数／投与期間（年）
	EDSS スコア	FAS を対象として、EDSS スコアについて、各測定時点及びベースラインから各時点までの変化の要約統計量を算出した。

[a] 投与前の T_1Gd 増強病巣の総数：−8 週、−4 週（スクリーニング）及び 0 週（ベースライン）の総数
[b] 投与後の T_1Gd 増強病巣の総数：28 週、32 週及び 36 週目（第一段階終了時）の総数
[c] ステロイド剤静脈内投与後 30 日以内に撮影された MRI スキャン・データ
[d] 投与前の T_2 病巣の総数：−4 週（スクリーニング）及び 0 週（ベースライン）の総数
[e] 投与後の T_2 病巣の総数：32 週及び 36 週（第一段階終了時）の総数

2.5.4.2.2 海外試験

2.5.4.2.2.1 9003 試験（二重盲検期）

添付資料番号 5.3.5.1-3（参考）

9003 試験は、カナダ及び欧州諸国で実施した、プラセボ対照、二重盲検試験である。本治験は、36 週間の二重盲検期及びそれに続く 36 週間の非盲検期からなる。選択基準を満たし除外基準に抵触しない被験者を GA 20 mg/日群とプラセボ群に 1:1 の割合で無作為に割り付け、治験薬を二重盲検期の 36 週間にわたり 1 日 1 回皮下投与した。有効性はプラセボを対照とした二重盲検期で評価した。

対象は、Poser らの診断基準（1983 年）[43]で MS と診断され、再発寛解（RR）型の MS を有し、治験参加前 2 年以内に 1 回以上の再発の記録があり、スクリーニングの MRI 検査前少なくとも 30 日間は無再発状態である者、スクリーニング時の MRI 検査で T_1Gd 増強病巣が 1 つ以上認められ、EDSS スコアが 0 以上 5 以下の歩行可能な 18 歳～50 歳の者、これらをすべて満たす者とした。

主要評価項目は、二重盲検期における T_1Gd 増強病巣の総数とした。本試験で設定した評価項目及びその解析手法を表 2.5-10 に示した。

MRI 画像の読影は集中測定機関で実施した。MRI 画像は被験者が特定できないよう盲検化した。

定義された再発に対し、倫理的観点からコルチコステロイド（メチルプレドニゾロンを最大 1 g/日を静脈内投与）を最長 3 日間投与できることとした。

表 2.5-10 9003 試験における評価項目及びその解析手法

	評価項目	主な解析方法
主要評価項目	二重盲検期における T_1Gd 増強病巣の総数	解析対象集団 ITT 解析対象集団：無作為化されたすべての被験者 主要評価解析 二重盲検期の被験者ごとの T_1Gd 増強病巣数の総数について、投与群及び施設を因子としベースラインで調整した共分散分析（ANCOVA）で解析した。解析モデルには、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、治験参加前 2 年間の再発回数、罹患期間、年齢及び性別を共変量として含めた。 有意水準（中間解析）[a] 本試験では、試験の早期中止の可能性を考慮し、治験実施計画時に 2 回の中間解析を設定し、主要評価項目の解析を実施した。解析にあたっては O'Brien-Fleming 法により第一種の過誤を調整し、以下の p 値が得られた場合に統計学的有意とした。 1 回目の解析（80 例対象）：$p \leq 0.00052334$ 2 回目の解析（160 例対象）：$p \leq 0.014182$ 最終解析（全被験者対象）：$p \leq 0.045226$
主な副次評価項目	二重盲検期における T_1Gd 増強病巣の容積 二重盲検期における T_2 病巣の容積 二重盲検期における新規 T_2 病巣の総数	ITT 解析対象集団を対象として、T_1Gd 増強病巣及び T_2 病巣の容積について、各測定時のベースラインからの変化量をベースラインで調整した継時測定データ解析を用い解析した。 ITT 解析対象集団を対象として、新規 T_2 病巣数の総数について、主要評価解析と同様に解析した。
臨床効果に関する評価項目	二重盲検期における再発	ITT 解析対象集団を対象として、再発回数を算出した。群間比較についてはベースラインで調整した ANCOVA 及びロジスティック回帰分析を用い解析した。

[a] 2 回目の解析で統計学的に有意な差が認められた。しかしその時点で、2-3 週後に全被験者が二重盲検期完了予定だったため、第三者委員会の勧告により、全被験者の二重盲検期を完了した後に更に最終解析を実施した。

2.5.4.2.2.2 01-9001/9001E 試験

添付資料番号 5.3.5.1-4（参考）

01-9001/9001E 試験は、米国で実施した、プラセボ対照、二重盲検試験である。当初、本試験は24 ヵ月間の 01-9001 試験として計画され、開始した。その後、[redacted]、早期中止した被験者を除く全被験者が 24 ヵ月の投与期間を完全に終了し、全症例報告書が受領及び内容が確認されるまで、二重盲検期を 11 ヵ月間延長することにした。この延長期間（最大投与期間 35 ヵ月間）を含めた試験を 01-9001E 試験とした。なお、盲検性は全被験者の二重盲検期間が終了するまで解除しなかった。延長期間を含めた二重盲検期間を完了した被験者は、非盲検の継続投与試験として 9004 試験に移行した。9004 試験は継続中である。

対象は、Poser らの診断基準（1983 年）[43] で MS と診断され、治験開始前 2 年以内に 2 回以上の再発と寛解の記録があり、治験開始前 30 日以内は無再発状態である者、かつ主に白質（繊維束）損傷に反映される神経疾患の客観的な根拠があり（症状のみを有する被験者は除外した）、EDSS スコアが 0 以上 5 以下の歩行可能な 18 歳～45 歳の者、これらをすべて満たす者とした。

本試験で設定した評価項目及びその解析手法を表 2.5-11 に示した。

定義された再発に対し、倫理的観点から最長 28 日間の総投与量として 2,000 mg までのプレドニゾロン経口投与又はメチルプレドニゾロン最高 1g/日を 3～7 日間静脈内投与［必要な場合はこれに次いでプレドニゾロン経口剤の漸減投与（投与期間は合計 28 日間を超えないこととした）］を実施できることとした。

表 2.5-11 01-9001/9001E 試験における評価項目及びその解析手法

	評価項目	主な解析方法
主要評価項目	投与期間中の再発回数	解析対象集団 ITT 解析対象集団：無作為化されたすべての被験者 主要評価解析 投与期間中の再発回数を、投与群、施設及び投与群と施設の交互作用を因子とした ANCOVA を用いて解析した。解析モデルには、性別、罹病期間（年）、治験開始前 2 年間の再発率、及びベースライン時の EDSS スコアを共変量として含めた。欠測値の補完にあたっては LOCF を用いた。 有意水準 統計学的検定はすべて有意水準 α=0.05 の両側検定で実施した。多重性の調整は実施しなかった。
主な副次評価項目	再発が見られなかった被験者の割合 初回の再発までの期間 EDSS スコアのベースラインからの変化量	ITT 解析対象集団を対象として、再発が見られなかった被験者の割合について、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。 ITT 解析対象集団を対象として、log rank 検定により初回の再発までの期間を投与群間で比較した。さらに、主要評価項目の ANCOVA で用いた共変量を用いて Weibull 分布生存時間解析及びコックス回帰分析により解析した。 ITT 解析対象集団を対象として、EDSS スコアのベースラインからの変化量について、投与群、施設、投与群と施設の交互作用を因子としベースラインの EDSS スコアを共変量とした継時測定データ解析及び最終評価時（投与 33 ヵ月後）における ANCOVA を用いて解析した。EDSS スコアのベースラインからの変化量が①1 以上低下した被験者を改善、②0.5 以内の変動であった被験者を変動なし、③1 以上上昇した被験者を悪化として、カテゴリカル継時測定データ解析及び最終評価時（投与 33 ヵ月後）におけるカテゴリカル解析を行った。

2.5.4.3 被験者背景及び有効性

2.5.4.3.1 国内試験：MS-GA-402 試験

2.5.4.3.1.1 被験者背景

(1) 対象となった患者集団の特性

MS-GA-402 試験では、GA 20 mg/日を投与された17例の被験者のうち、主要投与期間36週（第一段階終了時）を13例（76.5%）が完了し、4例（23.5%）が完了前に治験を中止した。そのうち3例が28週より前に治験を中止した。

スクリーニング時の人口統計学的特性について、平均年齢（SD）は38.8（7.5）歳、性別は女性16例（94.1%）、男性1例（5.9%）であった。

ベースライン時の疾患特性について、罹病期間の平均値（SD）は84.79（83.74）月、過去1年間のMS再発回数の平均値（SD）は2.0（2.2）回、EDSSスコアの平均値（SD）は2.47（1.22）、T_1Gd増強病巣数の平均値（SD）は6.6（7.8）個であった。

(2) 試験対象集団と製造販売後に使用が予想される患者集団との差

MS-GA-402 試験の試験対象集団は、改訂McDonald診断基準（2005年）[42]でRRMSと診断された患者とした。現在、国内では同様に、診断基準として改訂McDonald診断基準（2005年）が用いられている[22]。

MS-GA-402 試験の対象集団の特性について、平均年齢（SD）は38.8（7.5）歳と比較的若く、性別は男性1例（5.9%）、女性16例（94.1%）と女性が多かった。小副川らは2004年時点での、日本人MS患者の平均発症年齢は32歳であり、男女比は1:2.9と女性の比率が高いことを報告している[18]。よって、MS-GA-402 試験の対象患者は国内でのMS患者の特性と概ね類似していると考えた。

以上より、MS-GA-402 試験の試験対象集団と製造販売後に使用が予想される患者集団との間に大きな差異はないと考えた。

2.5.4.3.1.2 主要評価項目：T_1Gd増強病巣の総数の、投与前と投与後での変化

(1) 主要評価解析

主要評価解析の解析対象集団としてFASの17例を用いた。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（−8週、−4週［スクリーニング］及び0週［ベースライン］）から投与後（28週、32週及び36週目［第一段階終了時］）のT_1Gd増強病巣の総数の変化率（推定値）を表2.5-12に示した。

T_1Gd増強病巣の総数の点推定値（SE）は、投与前5.66（1.31）個から投与後1.94（1.38）個に減少した。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。

表 2.5-12 投与前から投与後の T_1Gd 増強病巣の総数の変化率（推定値）（FAS）

		点推定値 (SE)	投与前から投与後の変化 [a,b]		
			変化率 (%)[c]	95%信頼区間	
				下限	上限
投与前の T_1Gd 増強病巣の総数 (個)[a]	(17 例)	5.66 (1.31)	-	-	-
投与後の T_1Gd 増強病巣の総数 (個)[b]	(14 例)	1.94 (1.38)	65.66	33.19	82.35

[a] 投与前の T_1Gd 増強病巣の総数：−8 週、−4 週（スクリーニング）、及び 0 週（ベースライン）の総数
[b] 投与後の T_1Gd 増強病巣の総数：28 週、32 週、及び 36 週目（第一段階終了時）の総数
[c] T_1Gd 増強病巣の総数の変化率：（1-投与後の推定値/投与前の推定値）×100（%）
Source：5.3.5.2-1 表 14.2-2、図 14.2-2

(2) 主な副解析

主要評価解析結果に対する頑健性の確認のため以下の副解析を実施した。副解析の解析対象は主要評価解析と同様 FAS を用いた。

1) 共変量の調整を行わない解析

T_1Gd 増強病巣の総数の点推定値は、投与前 6.22 個から投与後 2.17 個に減少した。投与前から投与後の T_1Gd 増強病巣の総数の変化率は 65.18%（95%信頼区間：30.82%～82.47%）であり、95%信頼区間の下限値はあらかじめ規定した 25%を上回っていることから、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。

2) 静脈内ステロイド投与後 30 日以内の MRI スキャンデータを含めた解析

T_1Gd 増強病巣の総数の点推定値は、投与前 5.70 個から投与後 2.84 個に減少した。投与前から投与後の T_1Gd 増強病巣の総数の変化率は 50.13%（95%信頼区間：-24.06%～79.96%）と信頼区間の幅が 100%を超えており、95%信頼区間の下限値はあらかじめ規定した 25%を下回った。

3) Wilcoxon の符号付順位検定

投与前から投与後までの T_1Gd 増強病巣の総数の変化について、Wilcoxon の符号付順位検定を行った結果を表 2.5-13 に示した。

投与前から投与後までの T_1Gd 増強病巣の総数は、有意に減少した（p=0.0176）。

表 2.5-13 T_1Gd 増強病巣の総数の変化：Wilcoxon の符号付順位検定による副解析（FAS）

		平均値(SD)	中央値	最小値 – 最大値	p 値[c]
投与前の T_1Gd 増強病巣の総数 (個)[a]	(17 例)	5.6 (7.4)	3.0	1 – 27	-
投与後の T_1Gd 増強病巣の総数 (個)[b]	(14 例)	1.6 (2.0)	1.0	0 – 6	-
T_1Gd 増強病巣総数の投与前から投与後の変化 (個)[a,b]	(14 例)	-2.8 (4.6)	-1.5	-16 – 3	0.0176

[a] 投与前の病巣数：−8 週、−4 週（スクリーニング）及び 0 週（ベースライン）の総数
[b] 投与後の病巣数：28 週、32 週、及び 36 週の総数
[c] Wilcoxon の符号付順位検定
Source：5.3.5.2-1 表 14.2-8

以上の結果より、副解析において主要評価解析と整合していると解釈できる結果が得られた。

なお、事後的な感度分析として、①28 週より前に中止した 3 例を除いた主要評価解析のモデルを用いた解析（投与前 14 例、投与後 14 例）及び②静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施された MRI スキャン及び 28 週より前に中止した 3 例を含めた解析（投与前 17 例、投与後 17 例）を実施した。①においては、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、62.50%（95%信頼区間：24.03%～81.49%）であり、95%信頼区間の下限値はあらかじめ規定した

25%をわずかに下回った。②においては、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、-2.31%（95%信頼区間：-215.18%～66.79%）と95%信頼区間の幅が極端に広く、その下限値はあらかじめ規定した25%を下回った。しかし、分布の対称性を前提としない中央値では、投与前3.0個から投与後1.0個へと減少しており、主要評価解析の対象データにおける中央値（投与前3.0個から投与後1.0個）での減少と同じであった。さらに、Wilcoxonの符号付順位検定の結果、投与後の T_1Gd 増強病巣の総数を投与前と比較したp値は有意水準に近かった（p=0.0682）。

2.5.4.3.1.3 主な副次評価項目

FASを対象とした新規 T_2 病巣の総数の点推定値は、投与前（−4週及び0週）3.28個から投与後（32週及び36週）1.49個に減少した。投与前から投与後の新規 T_2 病巣の総数の変化率は、54.36%（90%信頼区間：12.81%～76.12%）であった。

FASを対象とした各観察時点（28週、32週、36週及び36週/中止時）における投与前（−8週、−4週、及び0週）からの T_1Gd 増強病巣容積の変化量（中央値）は、-0.0958 mL～-0.0428 mLの範囲であった。

FASを対象とした各観察時点（28週、32週、36週及び36週/中止時）における投与前（−8週、−4週、及び0週）からの T_2 病巣容積の変化量（中央値）は、-0.0373 mL～0.0457 mLの範囲であった。

FASを対象とした年間再発率の点推定値は、投与前1.84回/年、投与後1.07回/年と、投与後では投与前と比較し41.93%（90%信頼区間：6.50%～63.94%）減少した（表2.5-14）。

表2.5-14 年間再発率の変化率（FAS）

	例数	点推定値	90%信頼区間	
			下限	上限
投与前の年間再発率 (回/年)	17	1.84	1.15	2.96
投与後の年間再発率 (回/年)	17	1.07	0.63	1.80
年間再発率の投与前から投与後の変化率 (%)	17	41.93	6.50	63.94

Source：5.3.5.2-1 表14.2-21

EDSSスコアについて、36週での投与前（-8週及び0週の平均値）からの変化量の平均値（SD）は-0.25（0.75）であった。

2.5.4.3.1.4 個々の被験者の有効性

すべての被験者の T_1Gd 増強病巣数の時期別推移を表2.5-15に示した。

T_1Gd 増強病巣の総数について、GA投与前（-8週、-4週及び0週）は17例、投与後（28週、32週及び36週）は14例及び28週より前に中止した3例（被験者識別コード：[redacted] [redacted] [redacted] ）のデータが得られた。

表 2.5-15 各被験者における T_1Gd 増強病巣数（静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施されたスキャン含む）の時期別推移

被験者識別コード	-8 週	-4 週	0 週	12 週	28 週	32 週	36 週／中止時	52 週
[redacted]	0	0	7	-	-	-	1	-
[redacted]	1	1	0	0	0	1	0	1
[redacted]	3	5	5	3	0	0	1	5
[redacted]	2	0	2	0	0	1	1	5
[redacted]	1	1	0	0	0	0	0	0
[redacted]	2	2	3	0	0	0	0	0
[redacted]	5	10	12	-	-	-	48	-
[redacted]	2	1	0	0	0	0	1	0
[redacted]	3	7	4	4	7	4	2	2
[redacted]	1	0	0	-	-	-	0	-
[redacted]	1	0	0	1	0	1	0	1
[redacted]	0	1	1	1	0	0	0	1
[redacted]	1	0	0	2	1	0	0	0
[redacted]	1	0	0	0	0	0	0	0
[redacted]	0	0	1	0	0	0	0	0
[redacted]	1	1	3	3	4	1	14	-
[redacted]	4	8	9	2	2	3	0	0

Source：5.3.5.2-1 16.2.6.8

すべての被験者における GA 投与前後の T_1Gd 増強病巣の総数の推移を図 2.5-1 及び表 2.5-16 に示した。

28 週より前に中止した 3 例を除いた 14 例において、投与前と比較して投与後に T_1Gd 増強病巣の総数が減少した被験者は 11 例であった。投与前後で T_1Gd 増強病巣の総数が不変であった被験者は 2 例（被験者識別コード：[redacted]、[redacted]各 1 個）であり、投与後に T_1Gd 増強病巣の総数が増加した被験者は 1 例［被験者識別コード：[redacted]5 個から 19 個］であった。

なお、28 週より前に中止した 3 例については、投与前後に T_1Gd 増強病巣の総数が減少した被験者が 2 例、増加した被験者が 1 例であった。

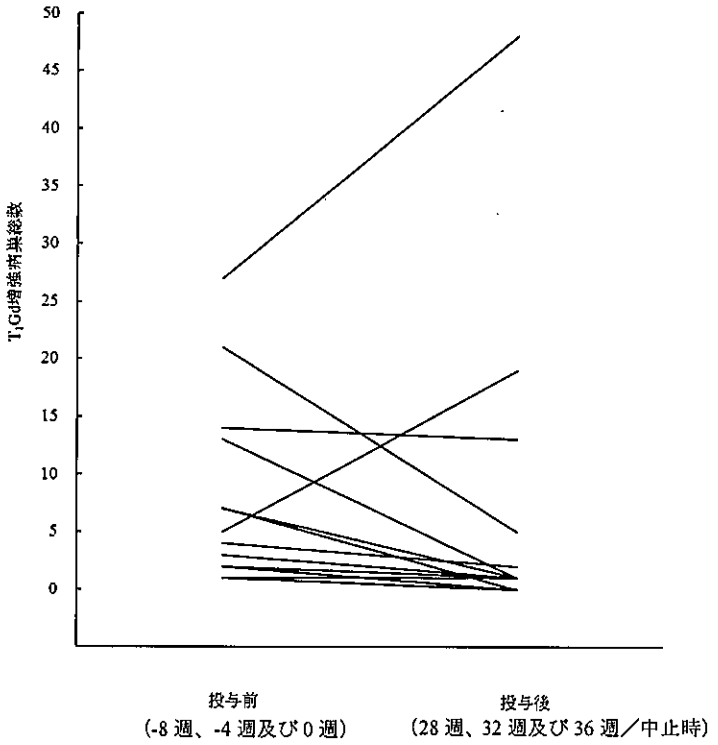


図 2.5-1　GA 投与前後の T_1Gd 増強病巣の総数（静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施されたスキャン含む）の推移（17 例）

Source：Teva 社解析結果
28 週より前に中止した 3 例（被験者識別コード：[redacted]、[redacted]、[redacted]）は中止時の T_1Gd 増強病巣数のデータを表示した。

表 2.5-16 各被験者における GA 投与前後の T_1Gd 増強病巣の総数（静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施されたスキャン含む）

被験者識別コード	投与前（-8 週、-4 週及び 0 週）	投与後(28 週、32 週及び 36 週／中止時)
[redacted]	7	1[a]
[redacted]	2	1
[redacted]	13	1
[redacted]	4	2
[redacted]	2	0
[redacted]	7	0
[redacted]	27	48[a]
[redacted]	3	1
[redacted]	14	13
[redacted]	1	0[a]
[redacted]	1	1
[redacted]	2	0
[redacted]	1	1
[redacted]	1	0
[redacted]	1	0
[redacted]	5	19
[redacted]	21	5

Source：5.3.5.2-1 16.2.6.8

[a] 28 週より前に中止した 3 例（被験者識別コード：[redacted] は中止時の T_1Gd 増強病巣数のデータを表示した。

2.5.4.3.2 海外試験

2.5.4.3.2.1 9003 試験

(1) 対象となった患者集団の特性

9003 試験では、無作為化された 239 例の被験者（GA 20 mg/日群 119 例、プラセボ群 120 例）を Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団とした。そのうち、225 例（GA 20 mg/日群 112 例、プラセボ群 113 例）が二重盲検期を完了し、14 例（GA 20 mg/日群 7 例、プラセボ群 7 例）が中止した。

ベースライン時の人口統計学的特性について、平均年齢（SD）は GA 20 mg/日群で 34.1（7.4）歳、プラセボ群で 34.0（7.5）歳であり、性別は GA 20 mg/日群で女性 92 例（77.3%）、男性 27 例（22.7%）、プラセボ群で女性 87 例（72.5%）、男性 33 例（27.5%）であった。

また、ベースライン時の疾患特性について、罹病期間の平均値（SD）は GA 20 mg/日群で 57.4（46.7）ヵ月、プラセボ群で 59.3（45.6）ヵ月であり、過去 2 年間の再発回数の平均値（SD）は GA 20 mg/日群で 2.8（1.8）回、プラセボ群で 2.5（1.4）回、EDSS スコアの平均値（SD）は GA 20 mg/日群で 2.3（1.1）、プラセボ群で 2.4（1.2）であった。加えて、T_1Gd 増強病巣数の平均値（SD）は GA 20 mg/日群で 4.2（4.8）個、プラセボ群で 4.4（7.1）個であった。T_1Gd 増強病巣の容積は、投与群間でわずかな違いが見られたが、有意ではなかった。

(2) 主要評価項目：主要評価解析

主要評価項目の主要評価解析には ITT 解析対象集団を用いた。

ITT 解析対象集団での二重盲検期における T_1Gd 増強病巣の総数（調整済み平均値、LOCF）を表 2.5-17 に示した。

二重盲検期における T_1Gd 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（ANCOVA：p=0.0032）。

表 2.5-17 二重盲検期における T_1Gd 増強病巣の総数：主要評価解析（ITT 解析対象集団、LOCF）

		調整済み平均値 (SE)	プラセボ群との差			
			点推定値	p 値[a]	95%信頼区間	
					下限	上限
GA 20 mg/日群	(119 例)	25.96 (3.03)	-10.84	0.0032	-17.97	-3.71
プラセボ群	(120 例)	36.80 (2.94)	-	-	-	-

[a]ANCOVA
Source：5.3.5.1-3 8.1、8.2 及び Teva 社解析結果

主要評価項目における解析は、調整済み平均値を用い検討することを計画していたが、両投与群ともに非対称分布であったことから、中央値をあわせて示すこととした。

二重盲検期における T_1Gd 増強病巣の総数の中央値（LOCF）は GA 20 mg/日群で 11 個、プラセボ群で 17 個であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して 35%少なかった。

(3) 主な副次評価項目

ITT 解析対象集団を対象とした二重盲検期における新規 T_2 病巣の総数（調整済み平均値、LOCF）は GA 20mg/日群で 9.4 個、プラセボ群で 13.5 個であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して 30%有意に少なかった（ANCOVA：p=0.0029）。

ITT 解析対象集団を対象とした二重盲検期における T_1Gd 増強病巣の容積については、順位に基づく継時測定データ解析の結果、1 ヵ月ごとの T_1Gd 増強病巣の容積のベースラインからの変化量（中央値）は、GA 20mg/日群ではプラセボ群と比較して有意に減少の幅が大きかった（p=0.0098）。

ITT 解析対象集団を対象とした二重盲検期における T_2 病巣の容積については、GA20 mg/日群及びプラセボ群の両投与群で経時的な増加が見られたが、順位に基づく継時測定データ解析の結果、ベースラインからの 1 ヵ月あたりの変化量（中央値）は、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して有意に小さかった（p=0.0245）。

(4) 臨床効果に関する評価項目

ITT 解析対象集団を対象とした二重盲検期における再発回数及び予測される年間再発率を表 2.5-18 に、二重盲検期における 3 ヵ月ごとの再発回数を表 2.5-19 に示した。

ITT 解析対象集団を対象とした二重盲検期における再発回数（調整済み平均値）は、GA 20 mg/日群で 0.51 回、プラセボ群で 0.76 回であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群より 33%有意に少なかった（ANCOVA：p=0.0117）。二重盲検期における再発率については、ロジスティック回帰分析で、治療効果に対する尤度比検定の p 値は 0.0224 であった。この二重盲検期の効果が維持されたと仮定した場合、予測される年間再発率（調整済み平均値）は GA 20 mg/日群で 0.81 回/年、プラセボ群で 1.21 回/年であった（ANCOVA：p=0.0099）。

二重盲検期を通じ再発回数は、プラセボ群ではほぼ一定していたが、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して投与開始後 7～9 ヵ月後に再発回数の顕著な減少が見られた。

表 2.5-18 二重盲検期における再発回数及び予測される年間再発率（ITT 解析対象集団）

			調整済み平均値	プラセボ群との差	
				比率	p 値[a]
二重盲検期における再発回数 (回)	GA 20 mg/日群	(119 例)	0.51	-33%	0.0117
	プラセボ群	(120 例)	0.76	-	-
予測される年間再発率 (回/年)	GA 20 mg/日群	(119 例)	0.81	-33%	0.0099
	プラセボ群	(120 例)	1.21	-	-

[a] ANCOVA
Source：5.3.5.1-3 8.4

表 2.5-19 二重盲検期における 3 ヵ月ごとの再発回数（ITT 解析対象集団）

	GA 20 mg/日群 (119 例)	プラセボ群 (120 例)
投与開始後 0～3 ヵ月 (回)	33	35
投与開始後 4～6 ヵ月 (回)	24	25
投与開始後 7～9 ヵ月 (回)	5	26

Source：5.3.5.1-3 Table 27

(5) MRI パラメータと臨床効果の関連性

本剤における MRI パラメータと MS の再発との関連性について検討した。二重盲検期中に再発が見られた被験者では、再発が見られなかった被験者と比較して、投与群に関わらず、T_1Gd 増強病巣数は多かった。更に、二重盲検期中に再発が見られた被験者において、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して、再発回数は少なく、T_1Gd 増強病巣数も少なかった。よって、本剤において疾患活動性を示す T_1Gd 増強病巣数と MS の再発には関連があることが示された。

2.5.4.3.2.2 01-9001/9001E 試験

(1) 対象となった患者集団の特性

01-9001/9001E 試験では、無作為化された 251 例の被験者（GA 20 mg/日群 125 例、プラセボ群 126 例）を ITT 解析対象集団とした。そのうち、194 例（GA 20 mg/日群 97 例、プラセボ群 97 例）が最大 35 ヵ月の投与期間を完了し、57 例（GA 20 mg/日群 28 例、プラセボ群 29 例）が中止した。

ベースライン時の人口統計学的特性について、平均年齢（SD）は GA 20 mg/日群で 34.6（6.0）歳、プラセボ群で 34.3（6.5）歳であり、性別は GA 20 mg/日群で女性 88 例（70.4%）、男性 37 例（29.6%）、プラセボ群で女性 96 例（76.2%）、男性 30 例（23.8%）であった。人種は、白人が 236 例（94.0%）と最も多く、黒人／その他が 15 例であった。

また、ベースライン時の疾患特性について、平均罹患期間（SD）は GA 20 mg/日群で 7.3（4.9）年、プラセボ群で 6.6（5.1）年であり、過去 2 年間の再発平均回数は GA 20 mg/日群で 2.9（1.3）回、プラセボ群で 2.9（1.1）回であった。EDSS スコアの平均値は GA 20 mg/日群で 2.8（1.2）、プラセボ群で 2.4（1.3）であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較し有意に大きかった（2 標本 t 検定：p=0.011）。

(2) 主要評価項目

ITT 解析対象集団を対象とした投与期間中（最大 35 ヵ月間）の再発回数（調整済み平均値）を表 2.5-20 に示した。

ANCOVA の結果、投与期間中の再発回数の調整済み平均値（SE）は、GA 20 mg/日群では 1.34 (0.15) 回、プラセボ群では 1.98 (0.14) 回であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して 32%（プラセボとの差：-0.63 回、95%信頼区間-1.03 回～ -0.24 回）有意に少なかった（p=0.002）。

表 2.5-20 投与期間中の再発回数（ITT 解析対象集団）

	調整済み平均値 (SE) (回)	プラセボ群との差			
		点推定値	p 値[a]	95%信頼区間	
				下限	上限
GA 20 mg/日群 (125 例)	1.34 (0.15)	-0.63	0.0019	-1.03	-0.24
プラセボ群 (126 例)	1.98 (0.14)	-	-	-	-

[a] ANCOVA
Source：5.3.5.1-4 Supplement2 Appendix 8 Table 1

(3) 主な副次評価項目

投与期間中に再発が見られなかった被験者の割合は、GA 20 mg/日群で 33.6%、プラセボ群で 24.6%であり、Cochran-Mantel-Haenszel 検定では、投与群間で有意な差はなかった（p=0.082）。しかし、ベースライン時に投与群間で分布の偏りの見られた EDSS スコアを含めてロジスティック回帰分析で調整解析を行ったところ、再発が見られなかった被験者の割合は GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して有意に高かった（p=0.035）。

初回の再発までの期間（中央値）については、GA 20 mg/日群では 287 日、プラセボ群では 198 日であった。log rank 検定では、投与群間差の p 値は 0.158 であったが、再発のデータがよく適合した Weibull 分布生存時間解析での p 値は 0.057 と有意水準に近かった。

最終評価時（投与 33 ヵ月後）の EDSS スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、GA 20 mg/日群で-0.11（1.25）、プラセボ群で 0.34（1.06）であった。ベースラインで調整した継時測定データ解析及び最終評価時（投与 33 ヵ月後）における ANCOVA の結果、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較してそれぞれ有意に低下した（p=0.020 及び 0.006）。さらに、EDSS スコアのベースラインからの変化量が①1 以上低下した被験者を改善、②0.5 以内の変動であった被験者を変動なし、③1 以上上昇した被験者を悪化として、カテゴリカル継時測定データ解析及び最終評価時（投与 33 ヵ月後）におけるカテゴリカル解析を行った結果、それぞれ投与群間で有意であった（p=0.024 及び p=0.001）。

2.5.4.3.3 有効性に関する MS-GA-402 試験（国内第 II 相試験）成績と海外臨床試験〔9003 試験（二重盲検期）及び 01-9001/9001E 試験〕の比較

2.5.4.3.3.1 対象となった患者集団の特性

RRMS の診断基準は、MS-GA-402 試験では改訂 McDonald 診断基準（2005 年）[42] に基づき、9003 試験及び 01-9001/9001E 試験では Poser らの診断基準（1983 年）[43] に基づいた。いずれの試験においても、MS の診断として特異的な「時間的多発性」と「空間的多発性」を満たす選択条件として、各試験で MS の再発回数及び前回の再発からの期間を規定した。更に MS-GA-402 試験及び 9003 試験では、スクリーニング時に MRI スキャン画像で病巣を特定し疾患活動性を確認した。また、いずれの試験の被験者も RRMS に限定し、MS-GA-402 試験においては海外と病型の統一を図るため、日本人に多く見られる病型の OSMS 患者を除外した。EDSS スコアはいずれの試験も 0 以上 5 以下の歩行可能な者を対象とした。

ベースライン時の人口統計学的特性について、MS-GA-402 試験、9003 試験及び 01-9001/9001E 試験の国内外 3 試験の被験者の平均年齢は 34.0～38.8 歳といずれも比較的若く、海外試験（9003 試験及び 01-9001/9001E 試験）では男性 1：女性 3 の男女比であった。MS-GA-402 試験において男性 1 例、女性 16 例と女性が多かった。よって、国内外 3 試験間での被験者の人口統計学的特性に大きな違いはないと考えた。

ベースライン時の疾患特性について、3 試験いずれの試験も EDSS スコアが 0～5 の歩行可能な RRMS 患者を対象としており、試験間で特に差異は見られなかった。

2.5.4.3.3.2 有効性の結果

(1) MRI パラメータ

MS-GA-402 試験及び 9003 試験では MRI パラメータを用い、GA20 mg を 1 日 1 回 9 ヵ月皮下投与後の炎症性の疾患活動性及び病巣容積（疾患の負荷）を評価した。MS-GA-402 試験では、17 例の被験者を対象として、投与前後で比較し有効性を評価した。9003 試験では GA 20 mg/日群（119 例）とプラセボ群（120 例）を対象として、投与群間で比較し有効性を評価した。

主要評価項目である T_1Gd 増強病巣の総数について、MS-GA-402 試験の主要評価解析（FAS：投与前 17 例、投与後 14 例）の結果、投与前（-8 週、-4 週及び 0 週）から投与後（28 週、32 週及び 36 週）の変化率の点推定値は 65.66%（95%信頼区間：33.19%～82.35%）であり、投与後は

投与前と比較し有意に減少した。なお、事後的な感度分析として、①28週より前に中止した3例を除いた主要評価解析のモデルを用いた解析（投与前14例、投与後14例）及び②静脈内ステロイド投与後30日以内に実施されたMRIスキャン及び28週よりも前に中止した3例を含めた解析（投与前17例、投与後17例）を実施した。①においては、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、62.50%（95%信頼区間：24.03%～81.49%）であり、95%信頼区間の下限値はあらかじめ規定した25%をわずかに下回った。②においては、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、-2.31%（95%信頼区間：-215.18%～66.79%）と95%信頼区間の幅が極端に広く、その下限値はあらかじめ規定した25%を下回った。しかし、分布の対称性を前提としない中央値では、投与前3.0個から投与後1.0個へと減少しており、主要評価解析の対象データにおける中央値（投与前3.0個から投与後1.0個）での減少と同じであった。さらに、Wilcoxonの符号付順位検定の結果、投与後のT_1Gd増強病巣の総数を投与前と比較したp値は有意水準に近かった（p=0.0682）。

9003試験において、主要評価項目の主要評価解析の結果、ITT解析対象集団を対象とした二重盲検期におけるT_1Gd増強病巣の総数（調整済み平均値）は、GA 20 mg/日群ではプラセボ群に対して29%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（p=0.0032）。

また、新規T_2病巣数について、MS-GA-402試験ではFASを対象とした投与前から投与後の変化率の点推定値は、54.36%（90%信頼区間：12.81%～76.12%）であった。9003試験においても、新規T_2病巣の総数（調整済み平均値、LOCF）は、GA 20 mg/日群でプラセボ群に対して30%有意に減少した（ANCOVA：p=0.0029）。

T_1Gd増強病巣の容積について、MS-GA-402試験において、各観察時点（28週、32週、36週及び36週/中止時）における投与前（−8週、−4週、及び0週）からの変化量（中央値）は、-0.0958 mL～-0.0428 mLの範囲であった。9003試験において、順位に基づく継時測定データ解析の結果、1ヵ月ごとのT_1Gd増強病巣の容積のベースラインからの変化量（中央値）は、GA 20mg/日群ではプラセボ群と比較して有意に減少の幅が大きかった（p=0.0098）。

T_2病巣の容積について、MS-GA-402試験において、各観察時点（28週、32週、36週及び36週/中止時）における投与前（−8週、−4週、及び0週）からの変化量（中央値）は、-0.0373 mL～0.0457 mLの範囲であった。9003試験において、GA 20 mg/日群及びプラセボ群の両投与群で経時的な増加が見られたが、順位に基づく継時測定データ解析の結果、ベースラインからの1ヵ月あたりの変化量（中央値）はGA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して有意に小さかった（p=0.0245）。

(2) MSの再発

01-9001/9001E試験において、主要評価項目である投与期間中（最大35ヵ月間）の再発回数（調整済み平均値）について、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して32%（プラセボとの差：-0.63回、95%信頼区間-1.03回～ -0.24回）有意に少なかった（p=0.002）。これにより、RRMS患者における本剤のMSの再発抑制効果が示された。また、投与期間中に再発が見られなかった被験者の割合は、GA 20 mg/日群で33.6%、プラセボ群で24.6%であり、Cochran-Mantel-Haenszel検定では、投与群間で有意な差はなかった（p=0.082）。しかし、ベースライン時に投与群間で分布の偏りの見られたEDSSスコアを含めてロジスティック回帰分析で調整解析を行ったところ、再発が見られなかった被験者の割合はGA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して有意に高かった（p=0.035）。MS-GA-402試験において、年間再発率の点推定値は、投与前1.84回/年、投与後1.07回/年であり、投与後では投与前と比較して41.93%（90%信頼区間：6.50%～63.94%）減少した。9003試験での二重盲検期における再発回数（調整済み平均値）は、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して33%有意に少なかった（ANCOVA：p=0.0117）。また、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して投与7～9ヵ月後に再発回数の顕著な減少が見られた。

(3) 機能障害の進行

試験期間が最も長かった01-9001/9001E試験において、投与33ヵ月後のEDSSスコアのベースラインからの変化量の平均値(SD)は、GA 20 mg/日群で-0.11(1.25)及びプラセボ群で0.34(1.06)であった。ベースラインで調整した継時測定データ解析及び最終評価時(投与33ヵ月後)におけるANCOVAの結果、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較してそれぞれ有意に低下した(p=0.020及び0.006)。MS-GA-402試験において、36週でのEDSSスコアのベースライン(-8週及び0週の平均値)からの変化量の平均値(SD)は-0.25(0.75)であった。

2.5.4.4 高用量での検討(GA 40 mg/日投与)

高用量(GA 40 mg/日)での有効性について、GA 20 mg/日を対照として実施された9006試験(海外第II相試験)及びGA/9016試験(海外第III相試験)成績を用い検討した。

GA/9016試験の結果から、高用量(GA 40 mg/日)がGA 20 mg/日と比較して、高い再発率の抑制効果が示されなかったため、MSの再発抑制を目的とした本剤の治療においては、GA 20 mg/日が至適用量と考えられた。

2.5.4.4.1 9006試験(海外第II相試験)

添付資料番号5.3.5.1-2(参考)

9006試験は、RRMS患者を対象とした高用量のGA 40 mg/日群の有効性及び安全性をGA 20 mg/日群を対照として比較した、多施設共同、実薬対照、二重盲検試験である。投与期間は、9ヵ月間で、被験者をGA 20 mg/日群又はGA 40 mg/日群いずれかに無作為に割り付け、皮下投与した。主要評価項目は、投与7、8及び9ヵ月後のT_1Gd増強病巣の総数とした。実施国は米国であった。

無作為化された被験者は90例(GA 20 mg/日群44例、GA 40 mg/日群46例)で、全例治験薬を投与した。無作為化されたすべての被験者をITT解析対象集団とした。治験を中止した被験者は、GA 20 mg/日群及びGA 40 mg/日群いずれもそれぞれ6例であった。

ベースライン時の人口統計学的特性について、平均年齢(SD)はGA 20 mg/日群で37.1(7.0)歳、GA 40 mg/日群で37.4(6.5)歳であった。性別はGA 20 mg/日群で女性31例(70.5%)及び男性13例(29.5%)、GA 40 mg/日群で女性37例(80.4%)及び男性9例(19.6%)であった。また、ベースライン時の疾患特性について、MSの罹患期間の平均値(SD)はGA 20 mg/日群で3.2(3.7)年、GA 40 mg/日群で3.8(4.8)年であり、過去1年間の再発回数の平均値(SD)はGA 20 mg/日群及びGA 40 mg/日群でいずれも1.5(0.8)回であった。ベースライン時のEDSSスコアの実数での平均値(SD)はGA 20 mg/日群で2.0(1.2)、GA 40 mg/日群で2.1(1.0)であった。T_1Gd増強病巣数の平均値(SD)は、GA 20 mg/日群で3.4(3.3)個、GA 40 mg/日群で3.4(3.1)個であった。

主要評価項目(投与7、8及び9ヵ月後のT_1Gd増強病巣の総数)の主要評価解析では、擬似尤度ポアソン回帰モデルを用い、投与群及び施設を因子として調整した。また、投与群と施設の間で交互作用がある場合は、投与群と施設の交互作用も含めることとした。さらに、各評価時点でのT_1Gd増強病巣数が欠測している場合、オフセット法に基づいた補正を行った。

ITT解析対象集団における主要評価項目の主要評価解析では、治験完了前3ヵ月間にMRI検査を1度も実施しなかった9例(GA 20 mg/日群5例、GA 40 mg/日群4例)を除外した。ITT解析対象集団において、投与7、8及び9ヵ月後のT_1Gd増強病巣の総数(平均値)は、GA 20 mg/日群で3.62個、GA 40 mg/日群で2.26個であった。擬似尤度ポアソン回帰モデルを用いて解析した結果、投与7、8及び9ヵ月後のT_1Gd増強病巣の総数のGA 20 mg/日群に対するGA 40 mg/日群の率比は0.62(95%信頼区間:0.36～1.08)であり(p=0.0898)、T_1Gd増強病巣の総数は38%減少した。本治験の検出力が不足しており有意ではなかったが、GA 40 mg/日群ではGA 20 mg/日群と比較して減少している傾向が見られた(詳細は2.7.3参照)。

2.5.4.4.2 GA/9016 試験（海外第 III 相試験）

添付資料番号 5.3.5.1-5（参考）

GA/9016 試験は、RRMS 患者を対象とした高用量の GA 40 mg/日群の有効性及び安全性を GA 20 mg/日群を対照して比較した、国際多施設共同、実薬対照、二重盲検試験である。投与期間は、二重盲検期 12 ヵ月間及び非盲検延長期 12 ヵ月間の計 24 ヵ月間であった。二重盲検期は、被験者を GA 20 mg/日群又は GA 40 mg/日群いずれかに無作為に割り付け、非盲検期では全例に GA 40 mg/日を皮下投与した。主要評価項目は、二重盲検期（12 ヵ月）の再発率とした。なお、「再発」の定義は、MS-GA-402 試験と同じ定義を用いた（2.5.4.1.2 参照）。

無作為化された被験者は 1155 例（GA 20 mg/日群 586 例、GA 40 mg/日群 569 例）で、全例治験薬が投与された。治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた被験者を ITT 解析対象集団とした。二重盲検期を完了する前に治験を中止した被験者は、131 例（GA 20 mg/日群 52 例、GA 40 mg/日群 79 例）であった。

ベースライン時の人口統計学的特性について、平均年齢（SD）は GA 20 mg/日群で 36.35（8.99）歳、GA 40 mg/日群で 36.32（9.01）歳であった。性別は GA 20 mg/日群で女性 421 例（71.8%）、男性 165 例（28.2%）、GA 40 mg/日群で女性 407 例（71.5%）、男性 162 例（28.5%）であった。また、ベースライン時の疾患特性について、罹患期間の平均値（SD）は GA 20 mg/日群で 3.0（4.0）年、GA 40 mg/日群で 3.3（4.8）年であり、過去 2 年間の再発回数の平均値（SD）は GA 20 mg/日群及び GA 40 mg/日群でいずれも 2.0（1.0）回であった。ベースライン時の EDSS スコアの平均値（SD）は GA 20 mg/日群で 2.16（1.18）、GA 40 mg/日群で 2.14（1.13）であった。

主要評価項目（二重盲検期の再発率）の主要評価解析にはベースラインで調整した擬似尤度過分散ポアソン回帰モデルを用いて、二重盲検期の曝露量で調整した比較結果（GA 40 mg vs. GA 20 mg）に基づき解析した。解析モデルには、ベースライン時の EDSS スコア、治験開始前 2 年間の再発回数の対数値（+1）、国を共変量として含めた。

ITT 解析対象集団における二重盲検期の再発率は、GA 20mg/日群に対する GA 40mg/日群の二重盲検期の再発率の率比は 1.0732（95%信頼区間：0.8799～1.3090）であり、有意でなかった（p=0.4859）。

GA 40 mg/日投与において GA 20 mg/日と比較して、高い再発率の抑制効果が示されなかったため、非盲検期は早期に終了した（詳細は 2.7.3 参照）。

2.5.4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性

2.5.4.5.1 長期投与時の有効性に関する検討：9004 試験[44]

9004 試験は 01-9001/9001E 試験（1991 年開始）の継続投与試験であり、非盲検試験として現在もなお継続中である。現時点で、治験薬投与開始後 15 年時点（01-9001/9001E 試験のプラセボを対照とした二重盲検期の最大 35 ヵ月を含む）の中間解析データとして、100 例の被験者（継続被験者で平均 MS 罹患期間：22 年、平均 GA 曝露期間：13.6 年）のデータが参照可能となっている。

これら 100 例の被験者において、年間再発率の平均値（SD）は、ベースライン 1.12（0.82）回／年から 0.25（0.34）回／年に減少した。EDSS スコアが安定又は改善した（安定の定義：EDSS スコアの変化量が 0.5 以内の変動、改善の定義：EDSS スコアの変化量が 0.5 以上低下）被験者の割合は 57%であり、二次進行型 MS（SPMS）に移行しなかった被験者の割合は 65%であった。EDSS スコアが 4、6、及び 8 に達した被験者の割合はそれぞれ 38%、18%及び 3%であった。

以上より、本剤 20 mg/日を最大 15 年間投与した被験者では MS の再発率が低下し、また、障害の進行が遅くなり SPMS への移行が抑制されることが示された。

2.5.4.5.2 耐薬性に関する検討：長期投与に伴う抗 GA 抗体の産生とその中和活性

本剤の投与により抗GA抗体が産生されるが、中和活性は認められていない(詳細は2.7.2参照)。よって、GA の長期投与に伴い有効性が低減することはなく、耐薬性が生じる可能性は低いと考えられた。

2.5.4.6 有効性の結論

本剤 20 mg/日投与による炎症性の疾患活動性の抑制効果及び MS の再発抑制効果は、海外で実施された臨床試験（9003 試験及び 01-9001/9001E 試験）で検証されている。また、本剤は欧米はじめ世界 50 ヵ国以上で承認されており、世界各国で本剤の有効性が示されている。

日本人患者を対象とした MS-GA-402 試験では、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。主要評価解析（FAS：投与前 17 例、投与後 14 例）の結果、投与前（-8 週、-4 週及び 0 週）から投与後（28 週、32 週及び 36 週）の変化率の点推定値は 65.66%（95%信頼区間：33.19%～82.35%）であり、投与後は投与前と比較し有意に減少した。なお、事後的な感度分析として、①28 週より前に中止した 3 例を除いた主要評価解析のモデルを用いた解析（投与前 14 例、投与後 14 例）及び②静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施された MRI スキャン及び 28 週よりも前に中止した 3 例を含めた解析（投与前 17 例、投与後 17 例）を実施した。①においては、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、62.50%（95%信頼区間：24.03%～81.49%）であり、95%信頼区間の下限値はあらかじめ規定した 25%をわずかに下回った。②においては、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、-2.31%（95%信頼区間：-215.18%～66.79%）と 95%信頼区間の幅が極端に広く、その下限値はあらかじめ規定した 25%を下回った。しかし、分布の対称性を前提としない中央値では、投与前 3.0 個から投与後 1.0 個へと減少しており、主要評価解析の対象データにおける中央値（投与前 3.0 個から投与後 1.0 個）での減少と同じであった。さらに、Wilcoxon の符号付順位検定の結果、投与後の T_1Gd 増強病巣の総数を投与前と比較した p 値は有意水準に近かった（p=0.0682）。

個々の被験者の有効性については、28 週より前に中止した 3 例を除いた 14 例において、投与前と比較して投与後に T_1Gd 増強病巣の総数が減少した被験者は 11 例であった。投与前後で T_1Gd 増強病巣の総数が不変であった被験者は 2 例であり、投与後に T_1Gd 増強病巣の総数が増加した被験者は 1 例であった。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 臨床試験から得られた安全性データ

本剤の安全性は、国内において日本人の再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者を対象に実施した非盲検、単一群の国内第 II 相試験（MS-GA-402 試験）成績を用い評価した。しかし、国内において RRMS は希少疾患であり、MS-GA-402 試験での被験者数は 17 例と少数であった。そこで、本剤の安全性の検討について、日本人と外国人間の多発性硬化症（MS）の病態は類似していると考えられたことから、海外で実施した本剤の臨床試験の成績を、日本人での安全性評価に利用できると考えた（詳細は 2.5.1.4.4 参照）。

特に、MS-GA-402 試験デザインは、海外において 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（海外第 III 相試験）を参考として計画したため、9003 試験（二重盲検期）の成績を参考資料として臨床試験データパッケージに加え、MS-GA-402 試験成績と比較することとした。

さらに、本剤の安全性評価において、MS-GA-402 試験と投与期間が異なるものの、対象患者及び投与量が類似する試験を併合して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（海外第 III 相試験）及び BR-1 試験（海外第 II 相試験）の海外 3 試験を併合解析した安全性評価データ（添付資料番号：5.3.5.3-1、5.3.5.3-2）も参考資料として評価に用いた。

本剤の安全性評価については、「有害事象」、「比較的よく見られる有害事象」、「死亡及びその他の重篤な有害事象」、「治験薬の投与中止に至った有害事象」について検討した。また、これらの評価に加えて、本剤投与の海外臨床試験及び製造販売後に報告されている注目すべき有害事象として、「注射部位反応（ISR）」及び「注射直後反応（IPIR）」についても検討した。

本剤の注意すべき有害事象「ISR」及び「IPIR」については以下のとおりである。

・注射部位反応（Injection Site Reaction; ISR）

本剤投与による ISR として、注射部位の紅斑、疼痛、腫瘤、そう痒感、浮腫、炎症、過敏反応等の注射部位症状が投与ごとに繰り返し発現することが海外臨床試験及び製造販売後に報告されている。また、発現頻度は低いが注射部位局所の脂肪組織萎縮又は皮膚壊死も報告されており、重度の場合、壊死組織の切除及び皮膚移植などの処置が必要になることがある。なお、最新の定期安全性最新報告（PSUR：調査期間：2011 年 12 月 1 日～2014 年 11 月 30 日）によると、対象期間中に本剤の推定投与量 529,390 人・年（GA 20 mg 及び GA 40 mg）に対し、ISR（注射部位萎縮、脂肪組織萎縮症及び注射部位壊死を除く）の報告数は 5,775 例 13,617 件であった。このうち、重篤例は 767 件（5.6%）であり、非重篤例は 12,850 件（94.4%）であった。また、注射部位萎縮（脂肪組織萎縮症を含む）の報告数は 482 例 501 件（注射部位萎縮が 406 件及び脂肪組織萎縮症が 95 件）であった。このうち 27 件（5.4%）は重篤であり、474 件（94.6%）は非重篤であった。注射部位壊死の報告数は 470 例 475 件であった。いずれも重篤であったが、致死的な転帰には至らなかった。

・注射直後反応（Immdiate Post-injection Reaction; IPIR）

本剤投与後の数分以内に血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈の IPIR の発現が報告されており、投与のたびに散発的に発現することもある。これらの症状は一過性で、ほとんどが軽度又は中等度であり、発現後まもなく自然に消失する。IPIR の発現機序は不明であるが、胸部症状等については、イヌを用いた試験、健康男性被験者及び MS 患者のホルター心電図モニタリングより心筋虚血によるものではないことが確認されている。なお、最新の PSUR（調査期間：2011 年 12 月 1 日～2014 年 11 月 30 日）によると、対象期間中の本剤の推定投与量 529,390 人・年（GA 20 mg 及び GA 40 mg）に対し、IPIR に関連する副作用の報告数は 2,336 例 3,998 件であった。報告された 3,998 件のうち 1,226 件（30.7%）は重篤、2,772 件（69.3%）は非重篤であった。

国内試験及び海外試験の安全性評価に用いた主要なデータの要約を表 2.5-21 に示した。

表 2.5-21 安全性の評価に用いた主要な臨床試験

開発段階	試験番号	試験デザイン	投与群、例数[a]	治験薬投与期間	実施地域	安全性データ提示方法	本 CTD MedDRA Ver.
第 II 相	MS-GA-402 試験	非盲検 単一群	GA 20 mg/日群、17 例	52 週間	日本	個別	MedDRA/J ver.17.0
第 III 相	9003 試験（二重盲検期）	二重盲検 プラセボ対照	GA 20 mg/日群、119 例 プラセボ群、120 例	9 ヵ月間	カナダ 欧州	個別	MedDRA /J ver.16.0
						併合	MedDRA/J ver.10.0
第 III 相	01-9001/9001E 試験	二重盲検 プラセボ対照	GA 20 mg/日群、125 例 プラセボ群、126 例	最大 35 ヵ月間	米国		
第 II 相	BR-1 試験	二重盲検 プラセボ対照	GA 20 mg/日群、25 例 プラセボ群、25 例	2 年間	米国		

[a] 治験薬投与例数

2.5.5.1.1 MS-GA-402 試験（国内第 II 相試験）

添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

2.5.5.1.1.1 被験者の内訳、ベースライン時の人口統計学的特性、疾患特性及び治験薬の投与期間

MS-GA-402 試験では、RRMS 患者 17 例が組み入れられ、全例に対し GA 20 mg/日が投与された。そのうち、13 例が 52 週（第二段階終了時）の主要投与期間を完了し、4 例が治験を中止した。中止理由の内訳は、3 例が「投与継続困難な有害事象が発現」、1 例が「治験責任医師、治験分担医師の判断」であった。

MS-GA-402 試験における、スクリーニング時の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性の概要を表 2.5-22 に、治験薬投与期間を表 2.5-23 に示した。

治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性評価対象集団とし、安全性評価に用いた。安全性評価対象集団は 17 例であった。

性別は女性が 16 例（94.1%）、男性が 1 例（5.9%）であり、女性の割合が高く、被験者の平均年齢（SD）は、38.8（7.5）歳であった。なお、65 歳以上の高齢者の組入れはなかった。

52 週までの治験薬投与期間の平均値（SD）は 301.8（125.7）日、中央値は 363 日、投与期間の範囲（最小値～最大値）は 28～369 日であった。

表 2.5-22 MS-GA-402 試験におけるスクリーニング時の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性の概要－安全性評価対象集団

			GA 20 mg/日群
例数			17
人口統計学的特性	性別	女性 n (%)	16 (94.1)
		男性 n (%)	1 (5.9)
	年齢 (歳)	平均値 (SD)	38.8 (7.5)
		最小値 - 最大値	29 - 55
疾患特性	最初の MS の発現日からの経過時間 (月)	平均値 (SD)	133.78 (112.26)
	罹病期間 (月)	平均値 (SD)	84.79 (83.74)
	過去 1 年間の MS 再発回数 (回)	平均値 (SD)	2.0 (2.2)
	EDSS スコア	平均値 (SD)	2.47 (1.22)

Source : 5.3.5.2-1 表 14.1-6

表 2.5-23 MS-GA-402 試験における治験薬投与期間の概要－安全性評価対象集団

		GA 20 mg/日群
例数		17
治験薬投与期間（日）	平均 (SD)	301.8 (125.7)
	最小値	28
	中央値	363.0
	最大値	369

Source : 5.3.5.2-1 表 14.1-7

2.5.5.1.1.2 有害事象

有害事象として、治験薬投与後に被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない症状、若しくはその徴候を収集した。安全性は主要投与期間の 52 週（第二段階終了時）まで評価し、安全性評価対象集団 17 例を解析対象とした。

MS-GA-402 試験における有害事象の概要を表 2.5-24 に示した。

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。

表 2.5-24 MS-GA-402 試験における有害事象の概要—安全性評価対象集団

	GA 20 mg/日群
例数	17
すべての有害事象	17 (100) 951
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[a]	17 (100) 888
注射部位反応（ISR）[b]	16 (94.1) 809
注射直後反応（IPIR）に関連する有害事象[c]	5 (29.4) 18
重篤な有害事象	3 (17.6) 4
治験薬の投与中止に至った有害事象	4 (23.5) 4
死亡	0 (0.0) 0

例数 (%) 件数
[a] 有害事象の治験薬との因果関係の分類については、2分類（「関連あり」、「関連なし」）で判定した。「関連あり」と判定された有害事象を、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。
[b] 有害事象のうち、高位語が「注射部位反応（MedDRA/J ver.17.0）」である有害事象をISRと定義した。
[c] 有害事象のうち、以下の有害事象（基本語）をIPIRに関連する有害事象と定義した。
血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈（MedDRA/J ver.17.0）
Source：2.7.6.8

(1) 比較的よく見られる有害事象

52週までに発現した比較的よく見られる有害事象（3例以上に発現）は、注射部位紅斑及び注射部位疼痛が各15例（88.2%）、注射部位硬結13例（76.5%）、注射部位そう痒感12例（70.6%）、注射部位腫脹11例（64.7%）、鼻咽頭炎8例（47.1%）、注射部位刺激感及び注射部位内出血が各7例（41.2%）、注射部位熱感6例（35.3%）、発熱4例（23.5%）、動悸及び倦怠感が各3例（17.6%）であり、ISR及びIPIRに関連する有害事象が多かった。

因果関係が否定できない有害事象（3例以上に発現）は、注射部位紅斑及び注射部位疼痛が各15例（88.2%）、注射部位硬結13例（76.5%）、注射部位そう痒感12例（70.6%）、注射部位腫脹11例（64.7%）、注射部位刺激感7例（41.2%）、注射部位内出血及び注射部位熱感が各6例（35.3%）、動悸及び発熱が各3例（17.6%）であり、有害事象と同様にISR及びIPIRに関連する有害事象が多かった。

有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であり、重度の有害事象はなかった。中等度の有害事象は8例（47.1%）に見られ、そのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象は6例（35.3%）に見られた。3例以上で発現した中等度の有害事象は、注射部位紅斑4例（23.5%）であった。

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

52週までに死亡例はなかった。

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（被験者識別コード：[redacted]及び[redacted]）、多発性硬化症再発1例（被験者識別コード：[redacted]）、洞性徐脈1例（被験者識別コード：[redacted]）であった。このうち、洞性徐脈1例は治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象が発現した3例のうち、被験者識別コード[redacted]は、多発性硬化症の再発症状が悪化したため、重篤な有害事象「多発性硬化症（中等度）」と診断され、一時的に本剤の投与を中断した。ステロイドのパルス療法を施行後に、本剤投与を再開したが、再び、症状の再発が見られ、重篤な有害事象「多発性硬化症再発（中等度）」として治験薬の投与中止となった。

被験者識別コード[redacted]は、多発性硬化症の悪化が見られ、重篤な有害事象「多発性硬化症（中等度）」と診断され、治験薬の投与中止となった。

被験者識別コード[redacted]は、重篤な有害事象として「洞性徐脈（軽度）」が発現し、本剤投与を一時的に中断したが、事象が回復したため、本剤投与を再開した。投与再開後に徐脈の発現はなく、治験薬の投与中止には至らなかった。

(3) 治験薬の投与中止に至った有害事象

52週までに治験薬の投与中止に至った有害事象は4例に4件見られ、その内訳は多発性硬化症再発1例（被験者識別コード：[redacted]）、多発性硬化症1例（被験者識別コード：[redacted]）、注射部位腫脹1例（被験者識別コード：[redacted]）及び脳核磁気共鳴画像異常1例（被験者識別コード：[redacted]）であった。このうち、多発性硬化症再発及び多発性硬化症は重篤な有害事象であり、重症度は中等度であった。注射部位腫脹及び脳核磁気共鳴画像異常の重症度は軽度であった。

(4) 注射部位反応（ISR）

MS-GA-402試験において、ISRは有害事象の器官別大分類（SOC）が「一般・全身障害および投与部位の状態」のうち、高位語（HLT）が［注射部位反応（MedDRA/J ver.17.0）］に分類される有害事象と定義し、集計した。

52週までにISRは16例（94.1%）に809件見られた。このうち治験薬との因果関係が否定できないISRは16例（94.1%）に799件見られた。

10例以上に見られたISRは注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位そう痒感及び注射部位腫脹であった。注射部位腫脹を発現した1例が治験薬の投与中止に至った。

ISRのうち、重篤な有害事象又は重症度が重度と判定されたものはなかった。また、注射部位萎縮又は注射部位壊死は見られなかった。

(5) 注射直後反応（IPIR）

MS-GA-402試験において、IPIRに関連する有害事象は、血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈（基本語：PT）（MedDRA/J ver.17.0）と定義し、集計した。

52週までにIPIRに関連する有害事象は、5例（29.4%）に18件見られた。その内訳は、動悸が3例（17.6%）に15件、呼吸困難が2例（11.8%）に2件、胸痛が1例（5.9%）に1件見られ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。発現したIPIRに関連する有害事象のうち、中等度の呼吸困難1件及び胸痛1件を除いて、重症度は軽度であった。なお、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至ったIPIRに関連する有害事象はなかった。

(6) 臨床検査及びバイタルサイン

52週までの各臨床検査項目の平均値に臨床的に重要な変動は見られず、治験期間を通じて安定していた。

SOCで「臨床検査」に分類される有害事象のうち、血液学的検査及び生化学的検査に該当する有害事象としては、好酸球数増加及び白血球数増加が各2例（11.8%）、血中コレステロール減少、低比重リポ蛋白減少、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、血小板数増加及び白血球百分率数異常が各1例（5.9%）に見られた。いずれも有害事象の重症度は軽度であり、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

尿検査において、有害事象と判定された変動はなかった。

軽度の収縮期血圧低下が1例（5.9%）に発現した。重篤な有害事象として洞性徐脈1例（5.9%）が見られたが、本剤投与の休薬により回復し、投与再開後に本事象の再発はなかったため、治験薬の投与中止に至らなかった。

心電図（ECG）検査において、臨床的に重要な変動は見られなかった。

身体検査（体重）に関連する有害事象はなかった。

2.5.5.1.2 9003 試験（海外第 III 相試験、二重盲検期間）

添付資料番号 5.3.5.1-3（参考）

2.5.5.1.2.1 被験者の内訳、ベースライン時の人口統計学的特性、疾患特性及び治験薬の投与期間

9003 試験では、239 例が GA 20 mg/日群（119 例）又はプラセボ群（120 例）に無作為に割付けられ、全例が二重盲検下で治験薬を投与された。そのうち、225 例（GA 20 mg/日群 112 例、プラセボ群 113 例）が二重盲検期（9 ヵ月間）を完了し、14 例（GA 20 mg/日群及びプラセボ群各 7 例）が治験を中止した。中止理由の内訳は、GA 20 mg/日群で「有害事象」が 3 例、「同意撤回」が 4 例、プラセボ群では「有害事象」、「MRI 検査継続の拒否」及び「その他」が 2 例、「追跡不能」が 1 例であった。

9003 試験における、ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の概要を表 2.5-25 に、治験薬投与期間を表 2.5-26 に示した。

無作為化されたすべての被験者を Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団とし、安全性評価に用いた。ITT 解析対象集団は、239 例（GA 20 mg/日群 119 例、プラセボ群 120 例）とした。

性別は GA 20 mg/日群で女性が 77.3%（92/119 例）、男性が 22.7%（27/119 例）、プラセボ群で女性が 72.5%（87/120 例）、男性が 27.5%（33/120 例）であり、女性の割合が高かった。

平均年齢（SD）は GA 20 mg/日群及びプラセボ群で、それぞれ 34.1（7.4）歳及び 34.0（7.5）歳であった。なお、65 歳以上の高齢者の組み入れはなかった。

治験薬投与期間の平均値は、GA 20 mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ 8.1 ヵ月及び 8.2 ヵ月であった。

表 2.5-25 9003 試験におけるベースライン時の人口統計学的特性、疾患特性の概要
－ITT 解析対象集団

			GA 20 mg/日群	プラセボ群
例数			119	120
人口統計学的特性	性別 例数 (%)	女性	92 (77.3)	87 (72.5)
		男性	27 (22.7)	33 (27.5)
	年齢 (歳)	平均値 (SD)	34.1 (7.4)	34.0 (7.5)
		最小値 - 最大値	19 - 50	18 - 48
	実施国 例数 (%)	ベルギー	9 (7.6)	8 (6.7)
		カナダ	17 (14.3)	17 (14.2)
		フランス	11 (9.2)	11 (9.2)
		ドイツ	6 (5.0)	4 (3.3)
		オランダ	5 (4.2)	6 (5.0)
		イタリア	36 (30.3)	36 (30.0)
		イギリス	35 (29.4)	38 (31.7)
疾患特性	最初の症状発現後の経過時間 (月)	平均値 (SD)	95.1 (65.5)	99.5 (65.5)
	罹病期間 (月)	平均値 (SD)	57.4 (46.7)	59.3 (45.6)
	過去 2 年間の再発回数 (回)	平均値 (SD)	2.8 (1.8)	2.5 (1.4)
	EDSS スコア	平均値 (SD)	2.3 (1.1)	2.4 (1.2)

Source：5.3.5.1-3 Table 4、Table 7、Table 8

表 2.5-26 9003 試験における治験薬投与期間の概要 －ITT 解析対象集団

		GA 20 mg/日群	プラセボ群
例数		119	120
治験薬投与期間（月）	被験者全体の累計投与期間	967.0	982.6
	平均値	8.1	8.2
	最小値	0.9	2.4
	最大値	9.1	9.2

Source：Teva 社解析結果

2.5.5.1.2.2 有害事象

9003 試験の二重盲検期（9 ヵ月間）における有害事象の概要を表 2.5-27 に示した。

9003 試験の二重盲検期（9 ヵ月間）における有害事象の発現率は、GA 20 mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ 91.6%（109/119 例）及び 77.5%（93/120 例）であった。そのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、GA 20 mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ 84.9%（101/119 例）及び 43.3%（52/120 例）であり、GA20 mg/日群で高かった。

表 2.5-27 9003 試験の二重盲検期（9 ヵ月間）における有害事象の概要－ITT 解析対象集団

	GA 20 mg/日群	プラセボ群
例数	119	120
すべての有害事象	109 (91.6)	93 (77.5)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[a]	101 (84.9)	52 (43.3)
注射部位反応（ISR）[b]	84 (70.6)	35 (29.2)
注射直後反応（IPIR）に関連する有害事象[c]	39 (32.8)	15 (12.5)
重篤な有害事象	10 (8.4)	6 (5.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象[d]	3 (2.5)	2 (1.7)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)

例数(%)

[a] 有害事象の治験薬との因果関係の分類については、3 分類（「probable（おそらく関連あり）」、「possible（関連あるかもしれない）」及び「unclassified（関連なし：因果関係の分類において関連なしと扱った」）で判定した。「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象を、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。

[b] 有害事象のうち、高位語が注射部位反応［MedDRA/J ver.16.0：有害事象用語集（COSTART V）で集計された結果を、CIS を対象とした GA/9010 試験成績との比較のために MedDRA ver.10.0 に読み替え、更に MedDRA ver.16.0 に更新した］である有害事象を ISR と定義した。

[c] 有害事象のうち、以下の有害事象（PT）を IPIR に関連する有害事象と定義した。
血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈（MedDRA/J ver.16.0：COSTART V で集計された結果を、CIS を対象とした GA/9010 試験成績との比較のために MedDRA ver.10.0 に読み替え、更に MedDRA ver.16.0 に更新した。）

[d] 有害事象の処置が治験薬の投与中止、かつ当該被験者の症例報告書の中止理由が有害事象の場合のみ治験薬の投与中止に至った有害事象に含めた。

Source：2.7.6.5

(1) 比較的よく見られる有害事象

二重盲検期における、GA 20 mg/日群において比較的よく見られる有害事象（発現率 10%以上）のうち、プラセボ群と比べ 2%以上発現率が高かったものは、GA 20 mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ、注射部位紅斑が 57.1%（68/119 例）及び 9.2%（11/120 例）、注射部位疼痛が 35.3%（42/119 例）及び 11.7%（14/120 例）、注射部位腫瘤が 28.6%（34/119 例）及び 3.3%（4/120 例）、注射部位そう痒感が 23.5%（28/119 例）及び 0.8%（1/120 例）、血管拡張が 21.8%（26/119 例）及び 4.2%（5/120 例）、注射部位浮腫が 20.2%（24/119 例）及び 5.0%（6/120 例）、呼吸困難が 20.2%（24/119 例）及び 3.3%（4/120 例）、頭痛が 18.5%（22/119 例）及び 15.0%（18/120 例）、悪心が 14.3%（17/119 例）及び 9.2%（11/120 例）、浮動性めまいが 13.4%（16/119 例）及び 7.5%（9/120

例）、疼痛が 11.8%（14/119 例）及び 8.3%（10/120 例）、胸痛が 10.1%（12/119 例）及び 5.0%（6/120 例）、不安が 10.1%（12/119 例）及び 3.3%（4/120 例）であった。そのうち、GA 20 mg/日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紅斑、注射部位疼痛、注射部位腫瘤、注射部位そう痒感、注射部位浮腫、血管拡張及び呼吸困難であり、いずれも ISR 又は IPIR に関連する有害事象であった。有害事象の重症度は GA 20 mg/日群及びプラセボ群のいずれも、ほとんどが軽度又は中等度であった。

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

二重盲検期において、死亡例はなかった。

二重盲検期において、重篤な有害事象は GA 20 mg/日群 10 例（8.4%）に 15 件及びプラセボ群 6 例（5.0%）に 9 件見られた。その内訳は、GA 20 mg/日群で損傷が 2 例、動悸、耳の障害、無力症、疼痛、感染、肺炎、痙攣、失神、不安、うつ病、月経障害、呼吸困難及び多汗症が各 1 例、プラセボ群では耳の障害、胸痛、損傷、関節障害、うつ病、子宮頚部障害、水疱性皮膚炎、そう痒症及び発疹が各 1 例であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は GA 20 mg/日群の 2 例（被験者識別コード 4507：多汗症及び動悸、被験者識別コード 5208：疼痛、無力症及び失神）で見られた。被験者識別コード 4507 は治験薬の休薬により回復し、その後、治験薬の投与を再開した。被験者識別コード 5208 は治験薬の投与継続下で回復した。プラセボ群において、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はなかった。

(3) 治験薬の投与中止に至った有害事象

二重盲検期において、治験薬の投与中止に至った有害事象は、GA 20 mg/日群で 3 例（2.5%）、プラセボ群で 2 例（1.7%）に見られた。有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は、GA 20 mg/日群では被験者識別コード 2204（注射部位そう痒感、注射部位過敏反応、注射部位腫瘤、注射部位疼痛、呼吸困難、顔面浮腫及び蕁麻疹）、被験者識別コード 4405（過敏症）、被験者識別コード 5504（呼吸困難、悪心、悪寒、失神及び血管拡張）であり、プラセボ群では被験者識別コード 3302（倦怠感）、被験者識別コード 5203（注射部位紅斑、注射部位疼痛及び感情不安定）であった。

(4) 注射部位反応（ISR）

9003 試験において、ISR は有害事象の高位語が注射部位反応［MedDRA/J ver.16.0：有害事象用語集 V（COSTART V）で集計された結果を、CIS を対象とした GA/9010 試験成績との比較のために MedDRA ver.10.0 に読み替え、更に MedDRA ver.16.0 に更新した］である有害事象と定義し、集計した。

二重盲検期において、ISR の発現率は、GA 20 mg/日群 70.6%（84/119 例）及びプラセボ群 29.2%（35/120 例）であった。GA 20 mg/日群における ISR の発現率がプラセボ群と比べて 10%以上高かった事象は、GA 20 mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ、注射部位紅斑が 57.1%（68/119 例）及び 9.2%（11/120 例）、注射部位疼痛が 35.3%（42/119 例）及び 11.7%（14/120 例）、注射部位腫瘤が 28.6%（34/119 例）及び 3.3%（4/120 例）、注射部位そう痒感が 23.5%（28/119 例）及び 0.8%（1/120 例）、注射部位浮腫が 20.2%（24/119 例）及び 5.0%（6/120 例）であった。

これら ISR の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。発現した ISR のうち、重篤な有害事象と判定された事象はなかった。ISR により治験薬の投与中止に至った被験者は、GA 20 mg/日群 1 例（被験者識別コード 2204：注射部位過敏反応、注射部位腫瘤、注射部位疼痛及び注射部位そう痒感）、プラセボ群 1 例（被験者識別コード 5203：注射部位紅斑及び注射部位疼痛）であった。

(5) 注射直後反応（IPIR）

9003 試験において、基本語で血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈（MedDRA/J ver.16.0：COSTART V で集計された結果を、CIS を対象とした GA/9010 試験成績との比較のために MedDRA

ver.10.0 に読み替え、更に MedDRA ver.16.0 に更新した）を IPIR に関連する有害事象と定義し、集計した。

二重盲検期において、IPIR に関連する有害事象の発現率は、GA 20 mg/日群 32.8%（39/119 例）及びプラセボ群 12.5%（15/120 例）であり、いずれの事象も GA 20 mg/日群で発現率が高かった。GA 20 mg/日群における IPIR に関連する有害事象の発現率がプラセボ群と比べ 5%以上高かった事象は、GA 20 mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ、血管拡張が 21.8%（26/119 例）及び 4.2%（5/120 例）、呼吸困難が 20.2%（24/119 例）及び 3.3%（4/120 例）、胸痛が 10.1%（12/119 例）及び 5.0%（6/120 例）、頻脈が 6.7%（8/119 例）及び 0%（0/120 例）であった。IPIR に関連する有害事象のうち重篤な有害事象が発現した被験者は、GA 20 mg/日群で 1 例（被験者識別コード 4507：呼吸困難及び動悸）、プラセボ群で 1 例（被験者識別コード 2608：胸痛）であった。IPIR に関連する有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は、GA 20 mg/日群 2 例（被験者識別コード 2204：呼吸困難、被験者識別コード 5504：呼吸困難及び血管拡張）であった。プラセボ群で IPIR に関連する有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者はなかった。

(6) 臨床検査及びバイタルサイン

二重盲検期の血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査の各項目において、両投与群間とも投与後にスクリーニング時と比較し大きな変動は見られなかった。血液生化学的検査及び血液学的検査の結果、GA 20 mg/日投与に起因すると考えられる臨床的に重要な変動は見られなかった。また、バイタルサイン（体温、脈拍及び血圧）において、両投与群ともに投与後にスクリーニング時と比較して大きな変動は見られなかった。

2.5.5.1.3 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計

2.5.5.1.3.1 被験者の内訳、ベースライン時の人口統計学的特性、疾患特性及び治験薬の投与期間

海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］には合計 540 例の被験者が組入れられた。このうち、269 例が GA 20 mg/日の投与を受け、271 例がプラセボの投与を受けた。

RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験を併合したベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の概要を表 2.5-28 に、治験薬投与期間を表 2.5-29 に示した。

性別は GA 20 mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ女性が 72.1%（194/269 例）及び 73.1%（198/271 例）、男性が 27.9%（75/269 例）及び 26.9%（73/271 例）と女性が多かった。年齢の平均値（SD）は GA 20 mg/日群及びプラセボ群で、それぞれ 34.0（6.6）歳及び 33.9（6.8）歳であった。

治験薬投与期間の平均値は GA 20 mg/日群で 18.4 ヵ月、プラセボ群で 18.8 ヵ月であった。RRMS 併合集団の約半数を 9003 試験で 9 ヵ月間の二重盲検期に参加した被験者が占めたため、投与期間 6 ヵ月以上 12 ヵ月未満の割合が高かった。投与期間が 24 ヵ月以上 30 ヵ月未満及び 30 ヵ月以上 36 ヵ月未満の被験者は、01-9001/9001E 試験に参加した被験者であった。

表 2.5-28 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計におけるベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の概要

			GA 20 mg/日群	プラセボ群
例数			269	271
人口統計学的特性	性別	女性 n (%)	194 (72.1)	198 (73.1)
		男性 n (%)	75 (27.9)	73 (26.9)
	年齢	平均値 (SD)	34.0 (6.6)	33.9 (6.8)
		最小値 - 最大値	19 - 50	18 - 48
疾患特性	最初の症状発現後の経過時間（月）平均値（SD）		71.3 (53.3)	70.1 (54.1)
	過去 2 年間の再発回数 (回)		2.9 (1.6)	2.8 (1.3)
	EDSS スコア平均値(SD)		2.6 (1.3)	2.5 (1.3)

n：例数
Source：5.3.5.3-1 Table 4、Table 5、Post-Text Supplement 4.3

表 2.5-29 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計における治験薬投与期間

		GA 20 mg/日群	プラセボ群
例数		269	271
治験薬投与期間（月）	被験者全体の累計投与期間	4958.8	5105.9
	平均値	18.4	18.8
	最小値	0.9	0.2
	最大値	35.6	34.5
投与期間別の被験者数 例数 (%)	0<-<6 カ月	13 (4.8)	14 (5.2)
	6≤-<12 カ月	120 (44.6)	118 (43.5)
	12≤-<18 カ月	3 (1.1)	6 (2.2)
	18≤-<24 カ月	15 (5.6)	11 (4.1)
	24≤-<30 カ月	47 (17.5)	38 (14.0)
	30≤-<36 カ月	71 (26.4)	84 (31.0)

Source：5.3.5.3-1 Table 7、Table 8

2.5.5.1.3.2 有害事象

海外プラセボ対照 3 臨床試験の併合集計における有害事象の概要を表 2.5-30 に示した。

海外プラセボ対照 3 臨床試験の併合集計での有害事象の発現率は、GA 20 mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ 96.3%（259/269 例）及び 88.9%（241/271 例）であった。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の発現率は、GA 20 mg/日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。

表 2.5-30 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計における有害事象の概要

	GA 20 mg/日群	プラセボ群
例数	269	271
すべての有害事象	259 (96.3)	241 (88.9)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[a]	214 (87.7)	133 (54.1)
注射部位反応（ISR）[b]	222 (82.5)	130 (48.0)
注射直後反応（IPIR）に関連する有害事象[c]	111 (41.3)	55 (20.3)
重篤な有害事象	25 (9.3)	18 (6.6)
治験薬の投与中止に至った有害事象[d]	12 (4.9)	4 (1.6)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)

例数(%)

[a] 例数：GA 20 mg/日群 244 例、プラセボ群 246 例
BR-1 試験において有害事象の治験薬との因果関係の分類を行っていないため、本集計から除いた。
9003 試験において有害事象の治験薬との因果関係の分類については、3 分類（「probable（おそらく関連あり）」、「possible（関連あるかもしれない）」及び「unclassified（関連なし）」）で判定し、「probable（おそらく関連あり）」又は「possible（関連あるかもしれない）」と判定された有害事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。01-9001/9001E 試験において有害事象の治験薬との因果関係の分類については、5 分類（「yes（関連あり）」、「probably（おそらく関連あり）」、「possibly（関連あるかもしれない）」、「No（関連なし）」及び「probably not（おそらく関連なし）」）で判定した。「yes（関連あり）」、「probably（おそらく関連あり）」又は「possibly（関連あるかもしれない）」と判定された有害事象を、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。

[b] 有害事象のうち、高位語が「注射部位反応（MedDRA/J ver.10.0：COSTART V で併合集計した結果を、CIS を対象とした GA/9010 試験成績との比較のために MedDRA ver.10.0 で読み替えた）」に該当する有害事象及び基本語で皮膚萎縮（器官別大分類が「皮膚および皮下組織障害」）を ISR と定義した。

[c] 有害事象のうち、以下の有害事象（基本語）を IPIR に関連する有害事象と定義した。
血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈（MedDRA/J ver.10.0：COSTART V で併合集計した結果を、CIS を対象とした GA/9010 試験成績との比較のために MedDRA ver.10.0 で読み替えた）

[d] 例数：GA 20 mg/日群 244 例、プラセボ群 246 例
BR-1 試験では、有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者で発現した有害事象のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象が特定できないため、本集計から除いた。9003 試験及び 01-9001/9001E 試験では有害事象の処置が治験薬の投与中止、かつ該当被験者の症例報告書の中止理由が有害事象の場合のみ治験薬の投与中止に至った有害事象に含めた。

Source：2.7.4

(1) 比較的よく見られる有害事象

GA 20 mg/日群において比較的よく見られる有害事象（発現率 10%以上）のうちプラセボ群と比べ 2%以上高かったものの発現率は、ISR が GA 20 mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ、82.5%（222/269 例）及び 48.0%（130/271 例）であった。ISR 以外で、GA 20 mg/日群での有害事象発現率が 10%以上かつプラセボ群と比べ 2%以上高かった有害事象は、GA 20 mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ、疼痛が 30.1%（81/269 例）及び 24.7%（67/271 例）、血管拡張が 23.8%（64/269 例）及び 6.3%（17/271 例）、悪心が 21.6%（58/269 例）及び 15.9%（43/271 例）、呼吸困難が 18.6%（50/269 例）及び 4.1%（11/271 例）、胸痛が 17.8%（48/269 例）及び 7.8%（21/271 例）、発疹が 17.8%（48/269 例）及び 13.3%（36/271 例）、インフルエンザが 17.1%（46/269 例）及び 15.1%（41/271 例）、不安が 15.6%（42/269 例）及び 11.8%（32/271 例）、動悸が 11.9%（32/269 例）及び 5.9%（16/271 例）、多汗症が 10.4%（28/269 例）及び 7.4%（20/271 例）であった。そのうち、GA 20 mg/日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で ISR に該当するもの以外では、血管拡張、呼吸困難及び胸痛であり、いずれも IPIR に関連する有害事象であった。

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

3 試験いずれも死亡例はなかった。

重篤な有害事象は、GA 20 mg/日群で25例（9.3%）に37件及びプラセボ群で18例（6.6%）に22件見られた。このうち、GA 20 mg/日群でプラセボ群と比べ2例以上多かった重篤な有害事象は、気管支炎、不安、失神、呼吸困難、嘔吐がGA 20 mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ、2例及び0例、妊娠が3例及び0例であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はGA 20 mg/日群の5例〔9003試験（二重盲検期）で2例、01-9001/9001E試験で3例〕に見られた。プラセボ群において、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はなかった。

(3) 治験薬の投与中止に至った有害事象

海外プラセボ対照3臨床試験のうちBR-1試験では、有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者で発現した有害事象のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象が特定できないため、海外プラセボ対照2臨床試験［9003試験（二重盲検期）及び01-9001/9001E試験］の併合集計を行った。BR-1試験では、GA 20 mg/日群で2例、プラセボ群で1例が有害事象により治験薬の投与中止に至った。海外プラセボ対照2臨床試験の併合集計において治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、GA 20 mg/日群及びプラセボ群で、それぞれ4.9%（12/244例）及び1.6%（4/246例）であった。そのうち、GA 20 mg/日群でプラセボ群と比べ2例以上多かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、GA 20 mg/日群及びプラセボ群で、それぞれ呼吸困難が5例及び1例、蕁麻疹が4例及び0例、血管拡張が4例及び1例、悪心、顔面浮腫及び失神がそれぞれ各2例及び各0例であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、ISRに該当する事象は、GA 20 mg/日群及びプラセボ群で、それぞれ8例及び4例とGA 20 mg/日群で多かった。

(4) 注射部位反応（ISR）

海外プラセボ対照3臨床試験の併合集計においては、ISRは、有害事象の高位語が「注射部位反応（MedDRA/J ver.10.0：COSTART Vで併合集計した結果を、CISを対象としたGA/9010試験成績との比較のためにMedDRA ver.10.0に読み替えた。）」に該当する有害事象及び基本語で皮膚萎縮（器官別大分類が「皮膚および皮下組織障害」）と定義し、集計した。

ISRの発現率はGA 20 mg/日群及びプラセボ群で、それぞれ82.5%（222/269例）及び48.0%（130/271例）であった。そのうちGA 20 mg/日群での発現率が10%以上かつプラセボ群と比べ2%以上高かったISRの発現率は、GA 20 mg/日群及びプラセボ群で、それぞれ注射部位紅斑が59.9%（161/269例）及び14.8%（40/271例）、注射部位疼痛が53.2%（143/269例）及び26.2%（71/271例）、注射部位腫瘤が35.7%（96/269例）及び8.1%（22/271例）、注射部位そう痒感が35.3%（95/269例）及び4.8%（13/271例）、注射部位浮腫が30.1%（81/269例）及び6.6%（18/271例）であった。重症度判定を行った01-9001/9001E試験及び9003試験（二重盲検期）においてISRの多くは軽度又は中等度であった。重篤な有害事象として報告されたISRはなかった。

(5) 注射直後反応（IPIR）

海外プラセボ対照3臨床試験の併合集計においては、IPIRに関連する有害事象は、基本語で血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈（MedDRA/J ver.10.0：COSTART Vで併合集計した結果を、CISを対象としたGA/9010試験成績との比較のためにMedDRA ver.10.0に読み替えた。）に該当する有害事象と定義した。

IPIRに関連する有害事象の発現率はGA 20 mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ、41.3%（111/269例）及び20.3%（55/271例）であった。そのうち、GA 20 mg/日群での発現率がプラセボ群と比べ10%以上多かったIPIRの発現率は、GA 20 mg/日群及びプラセボ群で、それぞれ血管拡張が23.8%（64/269例）及び6.3%（17/271例）、呼吸困難が18.6%（50/269例）及び4.1%（11/271例）及び胸痛が17.8%（48/269例）及び7.8%（21/271例）であった。

IPIRに関連する有害事象のうち重篤な有害事象の発現率は、胸痛がGA 20 mg/日群で0.7%（2/269例）、動悸がGA 20 mg/日群で0.4%（1/269例）であった。

9003 試験（二重盲検期）及び 01-9001/9001E 試験における IPIR のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は GA 20 mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ、呼吸困難が 2.1%（5/244 例）及び 0.4%（1/246 例）、血管拡張が 1.6%（4/244 例）及び 0.4%（1/246 例）、胸痛が GA 20 mg/日群で 0.4%（1/244 例）であった。

(6) 臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査）において、臨床的に意味があると思われる異常値を示した被験者の割合は、両投与群とも概ね同程度であった。また、臨床検査の結果、GA 20 mg/日投与に起因すると考えられる臨床的に重要な変動は見られなかった。

01-9001/9001E 試験及び 9003 試験（二重盲検期）に参加した被験者のうち、ベースライン値及び治験薬投与後少なくとも 1 回以上の測定値の両方が得られた 488 例（GA 20 mg/日群 244 例、プラセボ群 244 例）において、両投与群ともにバイタルサイン（脈拍及び血圧）に大きな変動は見られなかった。BR-1 試験はバイタルサインを測定しなかった。

2.5.5.1.4 安全性に関する MS-GA-402 試験（国内第 II 相試験）と 9003 試験（海外第 III 相試験、二重盲検期）及び海外併合集計との比較

人口統計学的特性及びその他の特性について、GA 20 mg/日群での平均年齢は、MS-GA-402 試験で 38.8 歳、9003 試験で 34.1 歳であった。また、女性の割合は MS-GA-402 試験で 94.1%、9003 試験で 77.3%といずれも女性が多かった。また、ベースライン時の GA 20 mg/日群での総合障害度評価尺度（EDSS）スコアは、MS-GA-402 試験で 2.47、9003 試験で 2.3 と両試験で同程度であった。よって、ベースライン時の人口統計学的特性及びその他の特性について両試験で大きな違いはないと考えられた。

MS-GA-402 試験及び 9003 試験で発現した GA 20 mg/日群の有害事象の発現頻度はそれぞれ 100%及び 91.6%と同程度であり、有害事象の重症度は、いずれの試験もほとんどが軽度又は中等度であった。また、両試験ともに、発現した有害事象は ISR 及び IPIR に関連する有害事象が多かった。また、両試験とも死亡例は見られなかった。

MS-GA-402 試験では、重篤な有害事象は 3 例（17.6%）に 4 件報告された。このうち、洞性徐脈と判定された 1 例は治験薬との因果関係が否定され、治験薬の投与中止に至らなかった。残りの 2 例は多発性硬化症再発又は多発性硬化症により治験薬の投与を中止した。

9003 試験では重篤な有害事象は、GA 20 mg/日群で 10 例（8.4%）及びプラセボ群で 6 例（5.0%）に見られた。このうち、治験薬との因果関係が否定できないと判定された重篤な有害事象は GA 20 mg/日群の 2 例に見られた。1 例は一時的に治験薬の投与は中断したものの、回復後に治験薬の投与を再開し、その他の 1 例は治験薬の投与継続下で回復した。

臨床検査に関して、MS-GA-402 試験では SOC で臨床検査に分類される有害事象が見られたが、いずれの事象も有害事象の重症度は軽度であり、治験薬の投与中止に至らなかった。9003 試験では、血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査の各項目において、臨床的に意味があると思われる異常値を示した被験者の割合は GA 20 mg/日群及びプラセボ群で概ね同程度であった。

バイタルサインに関して、MS-GA-402 試験において収縮期血圧低下が 1 例（5.9%）、重篤な有害事象として洞性徐脈が 1 例（5.9%）に見られたが、因果関係は否定され、治験薬の投与中止に至らなかった。9003 試験では、GA 20 mg/日投与に起因すると考えられる臨床的に重要な変動は見られなかった。

9003 試験と海外 3 臨床試験の併合集計を比較した場合、試験デザインの違いにより、一部の人口統計学的特性、疾患特性及び治験薬の投与期間に違いはあるものの、発現した有害事象はいずれも ISR 及び IPIR に関連する有害事象が多く、安全性成績はいずれも良好な忍容性を示していた。

よって、MS-GA-402 試験の安全性成績は 17 例と少数ではあるが、9003 試験及び海外 3 臨床試験の併合集計でのいずれの安全性成績と比較しても、問題となるような違いはなく、良好な忍容性を示した。

2.5.5.1.5 長期投与時の安全性[44]

本剤の長期投与時の安全性について、9004 試験の中間解析の結果（2008 年 2 月時点）を基に検討した。

9004 試験は、01-9001/9001E 試験（1991 年開始）の継続投与試験であり、現在も非盲検試験として米国で継続中である。9004 試験には、01-9001/9001E 試験に組入れられた 251 例のうち、208 例が登録された。安全性評価の解析対象は、01-9001/9001E 試験で GA 20 mg/日を投与された 125 例（9004 試験へ移行しなかった被験者 24 例を含む）、01-9001/9001E 試験でプラセボを投与され 9004 試験で GA 20 mg/日投与に移行した 107 例の合計 232 例とした。

01-9001/9001E 試験からの GA 20 mg/日総投与期間の最大値が 15 年間を超えた（2008 年 2 月）時点で、中間解析を実施した。01-9001/9001E 試験からの GA 20 mg/日総投与期間の平均値（SD）は 8.6（5.2）年（最小値～最大値：0.2 年～15.3 年）であった。中間解析時点で、治験を中止した被験者は 132 例であった。治験を中止した理由のほとんどは同意撤回／その他 72.0%（95/132 例）であり、有害事象が理由で治験薬の投与を中止した被験者は 17.4%（23/132 例）と少数であった。

9004 試験において、よく見られた有害事象（MedDRA ver.16.0）は、損傷、筋力低下、背部痛、浮動性めまい、うつ病、感覚鈍麻、錯感覚、不眠症、上気道感染、尿路感染、頭痛及び疼痛であった。本剤と因果関係の否定できない有害事象は、他の臨床試験と同様に ISR（紅斑、疼痛、小結節、浮腫）と IPIR に関連する有害事象（血管拡張、胸痛、動悸、頻脈及び呼吸困難）が多く、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。死亡は肺炎による呼吸器不全が 1 例見られたが、治験薬との因果関係はなしと判定された。また、GA 20 mg/日に起因する血液学的異常、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。

以上より、9004 試験の中間報告の結果から、GA 20 mg/日長期投与によって、新たに問題となる有害事象の発現又は発現頻度が高くなったと考えられる有害事象は見られなかった。よって、GA 20 mg/日の長期投与時の忍容性は良好であり、GA 20 mg/日の長期投与は可能であると考えられた。

2.5.5.1.6 GA と他剤との併用療法

本剤と他剤を併用した際の安全性として、RRMS 患者は再発時に副腎皮質ホルモン剤が投与されることがあり本剤と比較的併用が多いと考えられたため、副腎皮質ホルモン剤との併用時の安全性について検討した。その結果、副腎皮質ホルモン剤であるメチルプレドニゾロン併用投与時の安全性成績は、本剤単独投与時と同様であり、本剤の安全性成績に悪影響を及ぼさず、良好な忍容性を示した。しかし、01-9001/9001E 試験の安全性データを副腎皮質ホルモンの併用投与の有無で層別したところ、GA 20 mg/日と副腎皮質ホルモンの併用投与有りの被験者で局所の注射部位出血の発現率が高かった。

2.5.5.1.6.1 9011 試験：GA 20 mg/日とメチルプレドニゾロンの併用投与試験[45,46]

9011 試験では海外 RRMS 患者を対象として、GA 20 mg/日とメチルプレドニゾロンを併用投与した時の安全性について非盲検下で検討した。GA 20 mg/日（皮下投与）とメチルプレドニゾロン 1 ヵ月あたり 1 g を、6 ヵ月間（静脈内投与）併用投与した後、GA 20 mg/日を 6 ヵ月間単独投与した。治験薬の投与を受けた被験者は 89 例であった。

有害事象の発現率は、治験期間（12 ヵ月）全体では 68.5%であり、GA+メチルプレドニゾロン併用投与期間（6 ヵ月）で 51.7%、GA 単独投与期間（6 ヵ月）で 46.1%であった。治験期間全体で発現率が 5%以上の有害事象は、頭痛、注射部位紅斑、疲労、発熱、注射部位腫脹、発疹、咽喉頭疼痛、無力症、尿路感染及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加であった。注射部位反応は 21.3%の被験者で見られた。注射直後反応の症状は、GA+メチルプレドニゾロン併用投与期間に 4 例及び GA 単独投与期間に 2 例、合計 6 例で見られた。いずれも発現日に消失した。死

亡例はなかった。重篤な有害事象は2例に5件見られた。GAとの因果関係において、このうち2件はおそらく関連なし、3件は関連なしであった。

以上より、GA 20 mg/日とメチルプレドニゾロン併用投与時の安全性成績は、GA 20 mg/日を単独投与時と同様であり、既知のGA 20 mg/日の安全性成績に悪影響を及ぼさず、良好な忍容性を示した。

2.5.5.1.6.2 01-9001/9001E試験安全性データの解析：GA 20 mg/日と副腎皮質ホルモン剤の併用投与

01-9001/9001E試験の安全性データを副腎皮質ホルモン剤の併用投与の有無で層別したところ、GA 20 mg/日と副腎皮質ホルモン剤の併用投与有りの被験者では、局所の注射部位出血の発現率が高かった。注射部位出血の発現率は、副腎皮質ホルモン剤の投与有り及び無しの被験者でそれぞれ、GA 20 mg/日群で31.5%及び16.7%、プラセボ群では36.3%及び37.1%であった（詳細は2.7.4.5.3 (2)参照）。

2.5.5.1.7 高用量投与時の安全性（GA 40 mg/日）

海外2試験（9006試験及びGA/9016試験）において、RRMS患者を対象にGA 20 mg/日群を対照として、高用量のGA 40 mg/日群の安全性を検討した。

いずれの試験においても、GA 40 mg/日群の安全性成績は、GA 20 mg/日群と同様であり、両試験で問題となる違いはなかった。

2.5.5.1.7.1 9006試験（海外第II相試験）

添付資料番号5.3.5.1-2（参考）

9006試験では、RRMS患者を対象として、GA 20 mg/日又はGA 40 mg/日に無作為に割り付け、二重盲検下で9ヵ月間投与した。被験者の内訳は、GA 20 mg/日群44例及びGA 40 mg/日群46例であった。

有害事象の発現率は、GA 20 mg/日群及びGA 40 mg/日群でそれぞれ100%（44/44例）及び97.8%（45/46例）であった。両投与群ともに最も多く認められた有害事象はISR及びIPIRであった。

ISR（定義は2.7.6.4.2.5参照）の発現率はGA 20 mg/日群及びGA 40 mg/日群でそれぞれ86.4%（38/44例）及び84.8%（39/46例）であった。IPIRに関連する有害事象（定義は2.7.6.4.2.5参照）の発現率は、GA 20 mg/日群及びGA 40 mg/日群で22.7%（10/44例）及び32.6%（15/46例）であり、GA 20 mg/日群と比較してGA 40 mg/日群の方が高かったが、いずれも後遺症を残さず回復した。ISR及びIPIRに関連する有害事象以外にGA 20 mg/日群と比較してGA 40 mg/日群で発現率が5%以上高かった有害事象は、感情不安定、筋痙攣、咽頭炎、頭痛及び感覚減退であった。

治験期間中、死亡例はなかった。重篤な有害事象は2例（GA 20 mg/日群1例に5件、GA 40 mg/日群1例に2件）に見られた。GA 20 mg/日群の1例は、自動車事故による頭蓋底骨折、硬膜下血腫、多発性骨折、挫傷及び痙攣を発現し、入院した。治験薬との因果関係は関連なしと判断され、治験薬の投与中止に至らなかった。GA 40 mg/日群の1例に発現した重篤な有害事象は動悸及び呼吸困難（いずれも治験薬投与直後に発現）が見られ、治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判断された。その後、当該事象は消失したものの治験薬の投与を中止した。

治験薬の投与を中止した被験者は、GA 20 mg/日群でIPIRに関連する有害事象により1例が治験薬の投与を中止した。GA 40 mg/日群では上記の重篤な有害事象で治験薬の投与を中止した1例の他に3例が、それぞれISR、IPIRに関連する有害事象及び疲労により治験薬の投与を中止した。

以上より、GA 40 mg/日投与時の安全性成績は、GA 20 mg/日投与時の安全性成績と比較し、特に問題となる違いはなかった。

2.5.5.1.7.2 GA/9016 試験（海外第 III 相試験）

添付資料番号 5.3.5.1-5（参考）

GA/9016 試験は、12 ヵ月間の二重盲検期及びそれに続く 12 ヵ月間の非盲検延長期からなる。二重盲検期は、被験者を GA 20 mg/日又は GA 40 mg/日いずれかに無作為に割り付け、非盲検期では全例に GA 40 mg/日を投与した。

被験者の内訳は、GA 20 mg/日群 586 例、GA 40 mg/日群 569 例であった。

二重盲検期において、有害事象の発現率は GA 20 mg/日群が 85.2%（499/586 例）、GA 40 mg/日群が 86.1%（490/569 例）であり、両投与群で同程度であった。このうち、ISR（定義は 2.7.6.7.2.5 参照）は GA 20 mg/日群が 55.6%（326/586 例）、GA 40 mg/日群が 58.0%（330/569 例）に見られた。IPIR に関連する有害事象（定義は 2.7.6.7.2.5 参照）は、GA 20 mg/日群で 19.6%（115/586 例）及び GA 40 mg/日群で 20.6%（117/569 例）に見られた。GA 20 mg/日群と比較して GA 40 mg/日群で 5%以上高かった有害事象はなかった。

二重盲検期において、GA 40 mg/日群でバイク事故による死亡例（被験者識別コード 550101）が 1 例あった。死因は、挫滅であった。偶発的な事故であり、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

二重盲検期において、重篤な有害事象は GA 20 mg/日群 25 例（4.3%）及び GA 40 mg/日群 24 例（4.2%）で見られた。アナフィラキシー反応が GA 20 mg/日群 1 例に、アナフィラキシーショック及び過敏症が GA 40 mg/日群に各 1 例見られ、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判定され、治験薬の投与を中止した。

二重盲検期において、治験薬の投与中止に至った有害事象は、GA 20 mg/日群で 28 例（4.8%）、GA 40 mg/日群で 51 例（9.0%）に見られ、GA 40 mg/日群で多かった。このうち、よく見られた事象は、ISR、IPIR に関連する有害事象、皮膚反応及び浮腫であった。

以上より、GA 40 mg/日投与時の安全性成績は、GA 20 mg/日投与時の安全性成績と比較し、特に問題となる違いはなかった。しかし、GA 40 mg/日投与時の有効性成績は、GA 20 mg/日投与時と比較して高い RRMS の再発率の抑制効果が示されなかったため、非盲検期は早期に終了した。

2.5.5.2 特別な患者集団及び特別な状況下での安全性

2.5.5.2.1 小児患者での使用

小児を対象とした臨床試験は実施していない。

少数の公表データ及び海外の製造販売後の情報から、GA 20 mg/日を皮下投与された 12～18 歳の青少年集団での安全性プロファイルは、成人集団と同様であった[47, 48, 49, 50, 51]。しかしながら、小児での本剤の使用については安全性に関する十分な検討は行われていない（小児等を対象とした臨床試験は実施していない）ため、本剤の投与は推奨されない。

2.5.5.2.2 高齢患者での使用

国内 MS-GA-402 試験及び海外プラセボ対照 3 臨床試験（9003 試験、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験）において、65 歳以上の高齢被験者の組み入れはなかった。

高齢患者は 65 歳以上の患者と定義した。2013 年以降の IMS のデータ[a]によれば、米国における本剤使用者の 6%が高齢患者であった。

2013 年 11 月 30 日までの Teva 社の海外製造販売後安全性データベースで、米国の高齢患者における全症例（自発的及び非自発的情報源）を検索したところ、高齢患者での報告は約 5.5%であった。

[a] ©2014 IMS ヘルス　無断転載禁止

最新のPSUR（調査期間：2011年12月1日～2014年11月30日）に基づいた海外製造販売後の報告において、65歳以上の高齢患者に発現した副作用の報告は合計505例（GA 20 mg投与が444例、GA 40 mg投与が43例、GA 20 mg及び40 mg投与（切替え）が9例、用量不明が9例）であった。本集団において最もよく見られた副作用はISRであった。ISR以外に比較的よく見られた副作用は、MS再発、適応外使用、呼吸困難、死亡、胸痛、浮動性めまい、転倒、MS、意識消失、振戦、疲労及び歩行障害であり、そのほとんどは原疾患又は基礎疾患であるMSに関連した事象、若しくはGA投与で予測される範囲の有害事象であった。505例のうち38例（GA 20 mg投与が34例、GA 40 mg投与が3例、用量不明が1例）の転帰は死亡であった。このうち20例の死因は不明であり、その他については十分な情報がないため評価不能又はTeva社により本剤との因果関係はなしと判定された。なお、高齢者において特に懸念される有害事象は特定されていない。

2.5.5.2.3 器官障害のある患者での使用

2.5.5.2.3.1 肝機能障害又は腎機能障害

本剤において、肝機能障害患者又は腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

本剤は肝臓では代謝されない。また腎臓からは排泄されないため、肝臓又は腎臓に障害をもつ患者の投与において、安全性に関連する特定のリスクはないと考えられている。

なお、ラット及びサルの反復投与毒性試験において、腎糸球体に補体を伴うGAの沈着が認められた。しかし、2年間がん原性試験では、電子顕微鏡検査及び免疫染色において糸球体の免疫複合体沈着を示す証拠は得られなかった。臨床試験及び製造販売後において、免疫複合体の腎糸球体沈着が見られたとの報告はない。

2.5.5.2.3.2 心機能障害

本剤投与後の数分以内にIPIR（血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈）が一過性であるが散発的に発現することが報告されている。IPIRの発現機序は不明であるが、胸部症状について、イヌを用いた試験、健康被験者及びRRMS患者のホルター心電図モニタリングより、心筋虚血によるものではないことが確認されている。本剤において、心機能障害がある患者を対象とした試験は実施していないが、心機能障害のある患者に対して本剤を投与する際には注意することが推奨される。

2.5.5.2.4 妊娠及び授乳患者での使用

妊婦及び授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。また、非臨床試験として、妊娠、胚発生／胎児発生、分娩および生後発育に対する影響の評価について十分な試験は行われていないが、本剤投与は親動物に最大耐容量より高用量を投与しても催奇形性を示さず、雄又は雌動物の生殖機能にも影響を示さなかった。更に出生前及び出生後の発生に対する影響は認められなかった。

本剤の妊婦に対する安全性は確立されていない。期待される治療上の有用性が、本剤による治療に伴うリスクを上回ると判断される場合にのみ、妊婦もしくは妊娠の可能性がある女性に使用する必要があると考える。また、本剤、本剤の代謝物又は抗体の母乳中への移行に関しては、不明である。授乳中の女性に投与することは避ける必要があると考えられる。

なお、FDA薬剤胎児危険度分類基準はカテゴリーB（NO EVIDENCE OF RISK IN HUMANS：人での危険性の証拠はない）である。

2.5.5.2.5 過量投与

最新のPSURに基づいた海外製造販売後の報告の調査期間（2011年12月1日～2014年11月30日）において、安全性データベースで過量投与に関連する事象として「過量投与、偶発的過量

投与、企図的過量投与（PT：MedDRA ver.17.1）」で抽出した結果、過量投与に関する報告は27例［GA 20 mg投与24例、GA 40 mg投与2例、GA 20 mg及び40 mg投与（切替え）1例］であった。過量投与に関する報告27例のうち、10例は重篤、17例は非重篤であった。11例の報告は本剤に起因、14例の報告は他の薬剤とおそらく関連あり、4例の報告は情報不十分により評価不能であった。本剤の多数回投与としては1例で6回/日、1例で15回/日投与されていた。

転帰は、19例（70%）が不明、6例（22%）が回復／軽快、1例（4%）が未回復、1例（4%）が死亡であった。転帰が死亡であった1例は本剤投与中にバクロフェン（180錠）、ヒドロコドン／パラセタモール及びミルタザピンを意図的に過量に使用した。この過量投与は本剤と関連ありとは判断されなかった。

2.5.5.2.6 薬物乱用

本剤は、薬理学的にも、構造的にも、乱用の可能性のある既知の薬物と関連がない。依存症のリスクは体系的に評価していないが、本薬への物質的依存が起こる可能性は低いと考えられる。

2.5.5.2.7 離脱症状及び反跳現象

本剤の投与中止後の影響（有効性と安全性）を評価する試験は実施していない。

2.5.5.2.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤が患者の自動車運転及び機械操作に及ぼす影響を評価する試験は実施していない。

2.5.5.3 製造販売後使用経験

最新のPSUR（調査期間：2011年12月1日～2014年11月30日）に基づいた海外製造販売後の報告において、本剤の各国での販売推定値からGAの推定曝露量は約501,427人・年（GA 20 mg）及び約27,963人・年（GA 40 mg）であり、推定累積曝露量は2014年11月30日時点で、2,060,165人・年（GA 20 mg）であった。本報告の集積データの評価において、GAの製造販売後における安全性成績と、臨床試験での安全性成績で特に問題となる違いは見られなかった。

製造販売後における、本剤で報告された副作用［血小板減少症、心筋梗塞、心筋症、膵炎、新生物（特に乳がん及び白血病）、肺塞栓症／深部静脈血栓症、ネフローゼ症候群］について調査した。その結果、血小板減少症は現行の企業中核安全性情報に示されている以上の新たな安全性情報はなく、その他のいずれの事象についても本剤投与によるリスク増加のシグナルは示されなかった。

2.5.5.3.1 過敏症

他のペプチド同様、本剤でもアナフィラキシーを誘発する可能性がある。

最新のPSURに基づいた海外製造販売後の報告によると、調査期間中（2011年12月1日～2014年11月30日）のGAの推定曝露量529,390人・年（GA 20 mg及びGA 40 mg）に対し、過敏症の関連事象［過敏症SMQ（狭域）：MedDRA ver.17.1］の報告は2,693例3,541件（調査期間中の報告率0.67%[b]）であった。用量別での報告は、GA 20 mg投与が2,417例、GA 40 mg投与が140例、GA 20 mg及び40 mg投与（切替え）が32例、用量不明が104例であった。報告された過敏症3,541件のうち1,633件は重篤であり、1,908件は非重篤であった。また、過敏症の関連事象3,541件の内訳はIPIRが660件（18.6%）、蕁麻疹が437件（12.3%）、過敏症が323件（9.1%）、発疹が269件（7.6%）、薬物過敏症が233件（6.6%）、注射部位蕁麻疹が217件（6.1%）、顔面腫脹が191件（5.4%）であった。転帰の内訳は、回復／軽快が1,675件（47%）、後遺症ありが13件（1%）、未回復が400件（11%）、死亡が1件（0%）、不明が1,452件（41%）であった。転帰が死亡（PT：循環虚脱）であった症例は心筋症、再発寛解型MS、John Cunningham ウィルス陽

[b] 海外製造販売後の曝露量に対する割合。ただし、件数に臨床試験からの報告8件を含む。

性、うつ病、排尿困難、種々の家族性危険因子、脳血管発作及び循環虚脱の既往を有しており、脳血管発作及び循環虚脱が死因と考えられた。

MS-GA-402 試験及び海外プラセボ対照3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及びBR-1 試験］において、重篤な過敏性関連事象（アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応等）は見られなかった。

なお、MS-GA-402 試験では過敏性反応に関連した有害事象として、蕁麻疹2 例（11.8%）、薬疹1 例（5.9%）、発疹1 例（5.9%）、全身性そう痒症1 例（5.9%）が報告されているが、これらの事象による治験薬の投与中止はなかった。

2.5.5.4 リスク管理計画

本剤におけるリスク管理計画（RMP）の概要を表2.5-31 に示した（詳細は1.11 参照）。

表2.5-31 リスク管理計画の概要

重要な特定されたリスク	・注射直後反応 ・注射部位反応 ・過敏性反応
重要な潜在的リスク	該当なし
重要な不足情報	該当なし

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

再発寛解型多発性硬化症（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10種類以上承認されている。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、ノンレスポンダーの存在（約30%）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[27,28]。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[27,28]。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[30]。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、あるい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[30]。

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[52, 53, 54]。

以下に本剤の主な臨床的ベネフィットを記載する。

RRMS患者での疾患活動性の抑制効果

- 本剤は9003試験（海外第Ⅲ相試験）において、二重盲検期におけるT_1Gd増強病巣数の総数をプラセボ群に対して29%有意に減少させた（p=0.0032）。
- 本剤はMS-GA-402試験（国内第Ⅱ相試験）において、被験者数が17例と少なかった。主要評価項目であるT_1Gd増強病巣の総数について、MS-GA-402試験の主要評価解析（FAS：投与前17例、投与後14例）の結果、投与前（-8週、-4週及び0週）から投与後（28週、32週及び36週）の変化率の点推定値は65.66%（95%信頼区間：33.19%～82.35%）であり、投与後は投与前と比較し有意に減少した。なお、事後的な感度分析として、①28週より前に中止した3例を除いた主要評価解析のモデルを用いた解析（投与前14例、投与後14例）及び②静脈内ステロイド投与後30日以内に実施されたMRIスキャン及び28週よりも前に中止した3例を含めた解析（投与前17例、投与後17例）を実施した。①においては、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、62.50%（95%信頼区間：24.03%～81.49%）であり、95%信頼区間の下限値はあらかじめ規定した25%をわずかに下回った。②においては、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、-2.31%（95%信頼区間：-215.18%～66.79%）と95%信頼区間の幅が極端に広く、その下限値はあらかじめ規定した25%を下回った。しかし、分布の対称性を前提としない中央値では、投与前3.0個から投与後1.0個へと減少しており、主要評価解析の対象データにおける中央値（投与前3.0個から投与後1.0個）での減少と同じであった。さらに、Wilcoxonの符号付順位検定の結果、投与後のT_1Gd増強病巣の総数を投与前と比較したp値は有意水準に近かった（p=0.0682）。個々の被験者の有効性については、28週より前に中止した3例を除いた14例において、投与前と比較して投与後にT_1Gd増強病巣の総数が減少した被験者は11例であった。投与前後でT_1Gd増強病巣の総数が不変であった被験者は2例であり、投与前後でT_1Gd増強病巣の総数が増加した被験者は1例であった。

RRMS 患者での MS 再発抑制効果

- 本剤は 01-9001/9001E 試験（海外第Ⅲ相試験）において、最長 35 ヵ月の投与期間内の MS 再発回数をプラセボ群に対して 32%有意に減少させた（p=0.002）。
- 本剤は 9003 試験（海外第Ⅲ相試験）において、9 ヵ月の投与期間内の再発率をプラセボ群に対して 33%有意に減少させた（p=0.0117）。

既存の病態修飾薬と比較して安全性上の懸念が少ない

- 国内及び海外の MS 患者で本剤投与後に多く認められた副作用は注射部位反応（ISR）及び注射直後反応（IPIR）であり、その重症度は大部分が軽度又は中等度であった。

  IFNβ 及びフィンゴリモドとは作用機序や副作用のプロファイルが異なるため、有効性又は安全性の問題からこれらの薬剤を使用できない RRMS 患者にも本剤は使用できる。海外では IFNβ から本剤に切り替えた患者での有用性が確認されている[55, 56, 57]。

RRMS 患者での長期有効性・忍容性が確認されている

- 本剤投与後、血液中に抗 GA 抗体（非中和抗体）が産生されるが、01-9001/9001E 試験（海外第Ⅲ相試験）において、抗 GA 抗体は本剤の再発抑制効果に影響を与えないことが示されている。
- 9004 試験（海外第Ⅲ相試験）において、本剤を最長 15 年間（平均曝露期間 13.6 年間）投与された被験者で、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（SPMS）への移行の抑制が確認された。
- 9004 試験（海外第Ⅲ相試験）において、GA の副作用で離脱した被験者は全離脱被験者の 17.4%（23/132 例）と少なかった。更に、同試験では ISR と IPIR が主な副作用であり、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。

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

- 神経症状を発症している患者、更に利き手と反対の手を用いた場合でも、より安全かつ正確に自己注射ができる。

2.5.6.2 リスク

日本人での使用経験は 17 例と少ないが、海外での使用経験から、本剤の重篤な副作用発現リスクは比較的少ないと想定される。しかし、本剤は医師の指導・管理の下、自己投与される薬剤であり、その適用については、医師がその妥当性を検討し、患者及び家族又はその介護者に対し、以下に示すような本剤のリスク及び対処方法を十分に指導することが重要である。

- **注射部位反応（ISR）**

ISR は本剤投与において最も発現頻度の高い副作用である。注射部位症状としては、注射部位の紅斑、疼痛、腫瘤、そう痒感、浮腫、炎症、過敏反応等であり、これらは投与ごとに繰り返し発現することが報告されている。

国内で実施した RRMS 患者を対象とした MS-GA-402 試験において、ISR は 94.1%（16/17 例）809 件に見られ、その内容は注射部位の紅斑 15 例、疼痛 15 例、硬結 13 例、そう痒感 12 例、腫脹 11 例、刺激感 7 例、内出血 7 例、熱感 6 例等であり、注射部位腫脹により治験薬の投与中止に至った症例が 1 例報告されている。

海外で実施した RRMS 患者を対象としたプラセボ対照比較試験（BR-1 試験、01-9001/9001E 試験及び 9003 試験）3 試験においては、ISR は 82.5%（222/269 例）に見られ、主な注射部位反応（発

現率 10%以上）は注射部位の紅斑 59.9%、疼痛 53.2%、腫瘤 35.7%、そう痒感 35.3%、浮腫 30.1%、出血 17.8%等であった。

また、海外の製造販売後においても ISR は高頻度に発現することが確認されている。注射部位局所の脂肪組織萎縮や皮膚壊死も報告されており、重症度が重度である場合には、壊死組織の切除及び皮膚移植などの処置が必要になることがある。

以上から、国内の製造販売後においても ISR は高頻度に発現されることが予想される。本剤は医師の指導・管理の下、自己投与されることを考慮し、投与開始に際しては、患者に対しては適切な投与方法を指導する。重症度の高い注射部位の脂肪組織萎縮及び皮膚壊死については特に注意する必要があり、添付文書の「使用上の注意」の「重大な副作用」の項において注意喚起を促すこととした。また、01-9001/9001E 試験（海外第Ⅲ相試験）安全性データの解析より、副腎皮質ホルモン剤との併用時に注射部位出血の発現頻度の上昇が見られたため、「相互作用」の「併用注意」の項において注意喚起を行うこととした。

- **注射直後反応（IPIR）**

IPIR は本剤投与後の数分以内に発現する副作用であり、血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈が報告されている。これらの症状は一過性で、ほとんどが軽度又は中等度であり、発現後まもなく自然に消失する。また、投与継続中に散発的に発現することもある。IPIR の発現機序は不明であるが、胸痛等の胸部症状は、イヌを用いた試験、並びに健康男性被験者及び RRMS 患者における心電図検査から心筋虚血によるものではないことが確認されている。

国内で実施した RRMS 患者を対象とした MS-GA-402 試験において、IPIR に関連する有害事象は 29.4%（5/17 例 18 件）に見られ、その内容は動悸 3 例、呼吸困難 2 例、胸痛 1 例であった。なお、IPIR に関連する有害事象で重篤な症例はなかった。

海外で実施した RRMS 患者を対象としたプラセボ対照比較試験（BR-1 試験、01-9001/9001E 試験及び 9003 試験）において、IPIR に関連する有害事象は 41.3%（111/269 例）に見られ、その内容は血管拡張 23.8%、呼吸困難 18.6%、胸痛 17.8%、動悸 11.9%及び頻脈 5.6%であった。また、海外の製造販売後においても IPIR は高頻度に発現することが確認されており、国内の製造販売後においても同様に発現することが考えられる。

以上から、本剤は医師の指導・管理の下、自己投与されることを考慮し、投与開始に際しては、患者に対する十分な注意喚起が必要であり、添付文書の「使用上の注意」の「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行なうこととした。

- **過敏性反応**

国内で実施した MS-GA-402 試験においては、過敏性反応に関連すると考えられる事象として蕁麻疹 2 例（11.8%）、薬疹 1 例（5.9%）、発疹 1 例（5.9%）、全身性そう痒症 1 例（5.9%）が報告されている。これら事象による治験薬の投与中止及び重篤な症例は見られなかった。

海外の製造販売後報告等において、重篤な過敏性反応（気管支痙攣、アナフィラキシー、蕁麻疹等）が報告されており、重篤な過敏性反応については米国及び英国の「使用上の注意」において、重要な注意（Warning and Precautions）として注意喚起が行われている。

以上から、過敏性反応については、「使用上の注意」の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行なうこととした。

2.5.6.3 ベネフィット/リスクの結論

現在、国内で RRMS に使用可能な病態修飾薬は非常に限られているのが現状である[58]。また、副作用発現や既往症から IFNβ 及びフィンゴリモドなどの薬剤を使用できない患者も存在している。近年、国内でも新たな RRMS に対する病態修飾薬の開発が活発に行われているが、海外で承認済みの新薬の例からも明らかであるように、その安全性プロファイルが確定するまでには製造販売後かなりの時間を必要とする[59]。そのような状況下、本剤は世界 50 ヵ国以上で承認され、

RRMS 治療の第一選択薬として広く使われている[2,3]。その累積曝露量は、206 万人・年（2014 年 11 月 30 日時点）に及んでおり、また、海外では 4000 例を超える患者が本剤の臨床試験に参加し、RRMS に対する長期にわたる有効性及び安全性は確立されている。したがって、本剤は国内の RRMS 患者にとって有望な治療選択肢となる。

2.5.7 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 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.

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

4 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.

5 Lauer K. Environmental risk factors in multiple sclerosis. Expert Rev Neurother. 2010 Mar;10(3):421-40.

6 Disanto G, Morahan JM, Ramagopalan SV. Multiple sclerosis: risk factors and their interactions. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2012 Aug;11(5):545-55.

7 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.

8 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.

9 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.

10 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]

11 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.

12 Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. N Engl J Med. 2000 Sep;343(13):938-52.

13 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.

14 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.

15 Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. Neurology. 2003 Dec;61(11):1528-32.

16 斎田孝彦, Qi Hao, 松井真, 小沢恭子, 斎田恭子. 多発性硬化症の疫学. Clinical Neuroscience. 2004 Jul;22(7):791-3.

17 Shibasaki H, McDonald WI, Kuroiwa Y. Racial modification of clinical picture of multiple sclerosis: comparison between British and Japanese patients. J Neurol Sci. 1981 Feb;49(2):253-71.

18 Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, Fujihara K, Kikuchi S, Matsui M, et al. Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. Mult Scler. 2009 Feb;15(2):159-73.

19 Ishizu T, Kira J, Osoegawa M, Fukazawa T, Kikuchi S, Fujihara K, et al. Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis phenotypes in Japanese according to the results of the fourth nationwide survey. J Neurol Sci. 2009 May;280(1-2):22-8.

20 Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Lancet. 2004 Dec;364(9451):2106-12.

21 藤原一男. MS の診断基準の変遷と進歩. "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. 161-73.

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 (2010) p.xvii-xx.

23 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.

24 松井大. 副腎皮質ステロイド薬. / 野村恭一. 血液浄化療法（アフェレシス）. "多発性硬化症と視神経脊髄炎"，辻省次ら編，中山書店 (2012) p. 178-93.

25 Perumal J, Khan O. Emerging disease-modifying therapies in Multiple Sclerosis. Curr Treat Options Neurol. 2012 Jun;14(3):256-63.

26 Markowitz CE. Interferon-beta: mechanism of action and dosing issues. Neurology. 2007 Jun;68(24 Suppl 4):S8-11.

27 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.

28 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.

29 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.

30 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: 2013 年 4 月 8 日; 情報取得日: 2013 年 9 月 15 日]

31 菊地誠志. 環境因子からみた病因・病態. "多発性硬化症と視神経脊髄炎"，辻省次ら編，中山書店 (2012) p. 137-45.

32 Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. Lancet Neurol. 2003 Feb;2(2):117-27.

33 Fridkis-Hareli M, Strominger JL. Promiscuous binding of synthetic Copolymer 1 to purified HLA-DR molecules. J Immunol. 1998, 160: 4386-4397.

34 Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2000 Nov;343(20):1430-8.

35 吉良潤一. フィンゴリモド. "多発性硬化症と視神経脊髄炎"，辻省次ら編，中山書店 (2012) p. 205-16.

36 Teitelbaum D, Brenner T, Abramsky O, Aharoni R, Sela M, Arnon R. Antibodies to glatiramer acetate do not interfere with its biological functions and therapeutic efficacy. Mult Scler. 2003 Dec;9(6):592-9.

37 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis. CPMP/EWP/561/98 Rev. 1. London, 2006 Nov.

38 McFarland HF, Barkhof F, Antel J, Miller DH. The role of MRI as a surrogate outcome measure in multiple sclerosis. Mult Scler. 2002 Feb;8(1):40-51.

39 Miller D, McDonald I, Smith K. The diagnosis of multiple sclerosis. In: Compston A, editor. McAlpine's Multiple Sclerosis, 4th edition. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2006. p. 351-373.

40 Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, Reingold SC. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. Nat Rev Neurol. 2009 May;5(5):256-66.

41 Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983 Nov;33(11):1444-52.

42 Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol. 2005 Dec;58(6):840-6.

43 Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol. 1983 Mar;13(3):227-31.

44 Ford C, Goodman AD, Johnson K, Kachuck N, Lindsey JW, Lisak R, 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. 2010 Mar;16(3):342-50.

45 Teva Pharmaceutical Industries Ltd. Protocol GA/9011. Summary of Clinical Efficacy and Safety Results. 2007 May.

46 De Stefano N, Filippi M, Hawkins C, 9011 study group. 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. J Neurol Sci. 2008 Mar;266(1-2):44-50. Epub 2007 Sep 25.

47 Krupp L, Banwell B, Picone M, Dunn J, Weinstock-Guttman B, Pardo L. Safety and tolerability of glatiramer acetate (Copaxone®) in pediatric patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Abstract presented at ECTRIMS 2005Sep 28-Oct 1, Thessaloniki, Greece.

48 Tenembaum SN, Segura MJ. Clinical effects of disease-modifying therapies in early-onset multiple sclerosis. Abstract presented at the 56th Annual Meeting of the American Academy of Neurology; 2004 Apr 24-May 1, San Francisco, California.

49 Kornek B, Bernert G, Balassy C, Geldner J, Prayer D, Feucht M. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. Neuropediatrics. 2003 Jun;34(3):120-6.

50 Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, Gallo P, Marrosu G, Martinelli V, et al. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. Mult Scler. 2005 Aug;11(4):420-4.

51 Ghezzi A, Immunomodulatory Treatment of Early onset MS (ITEMS) Group. Immunomodulatory treatment of early onset multiple sclerosis: results of an Italian Co-operative Study. Neurol Sci. 2005 Dec;26 Suppl 4:S183-6.

52 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.

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

54 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.

55 Caon C, Din M, Ching W, Tselis A, Lisak R, Khan O. Clinical course after change of immunomodulating therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2006 May;13(5):471-4.

56 Zwibel HL. Glatiramer acetate in treatment-naïve and prior interferon-β-1b-treated multiple sclerosis patients. Acta Neurol Scand. 2006 Jun;113(6):378-86.

57 Carrá A, Onaha P, Luetic G, Burgos M, Crespo E, Deri N, et al. Therapeutic outcome 3 years after switching of immunomodulatory therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Argentina. Eur J Neurol. 2008 Apr;15(4):386-93.

58 山村隆. 海外における治療の現状. "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.190-1.

59 Major EO, Douek DC. Risk factors for rare diseases can be risky to define: PML and natalizumab. Neurology. 2013 Sep;81(10):858-9. Epub 2013 Aug 7.