1.　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

該当なし。

目次

2.7.2 臨床薬理の概要 6
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験 6
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 7
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 7
2.7.2.2.1.1 分布（血漿蛋白結合） 7
2.7.2.2.1.2 代謝 8
2.7.2.2.1.3 薬物相互作用 8
2.7.2.2.2 臨床薬理試験 8
2.7.2.2.2.1 薬物動態 8
2.7.2.2.2.2 薬力学的な検討 12
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.2.3.1 薬物動態 14
2.7.2.3.2 薬力学的な検討 14
2.7.2.4 特別な試験 14
2.7.2.4.1 免疫原性 15
2.7.2.4.1.1 海外臨床試験（1110-1 試験）における抗 GA 抗体、抗 MBP 抗体の測定及び末梢血単核細胞（PBMC）増殖反応の検討 15
2.7.2.4.1.2 国内臨床試験（MS-GA-402 試験）における抗 GA 抗体の測定及び PBMC 増殖反応の検討 17
2.7.2.4.1.3 抗 GA 抗体の中和活性 17
2.7.2.4.1.4 長期投与試験（01-9001/9001E 試験）における抗 GA 抗体の発現とその有効性に及ぼす影響 18
2.7.2.4.1.5 免疫複合体の形成 22
2.7.2.4.1.6 免疫原性のまとめ 23
2.7.2.4.2 QT/QTc 間隔延長に対する影響 24
2.7.2.4.2.1 非臨床試験 24
2.7.2.4.2.2 臨床試験 28

2.7.2.4.2.3 製造販売後における QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関連する有害事象の発現状況 33
2.7.2.4.2.4 QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関するまとめ 34
2.7.2.5 付録 34

表

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要（分布、代謝） 6
表 2.7.2-2 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要（薬物相互作用：分析法） 6
表 2.7.2-3 臨床薬理試験の概要 7
表 2.7.2-4 試験デザイン 8
表 2.7.2-5 健康被験者での GA 60 mg 皮下投与後の薬物動態学的パラメータ 9
表 2.7.2-6 健康被験者における GA 60 mg 皮下投与後の C_{max} 及び AUC の平均値、SD 及び評価可能であった被験者数 9
表 2.7.2-7 皮膚テスト：GA 誘発反応において陽性が見られた被験者数 12
表 2.7.2-8 皮膚テスト：GA 及びヒスタミン誘発反応に及ぼすテルフェナジン（60 mg）の影響 13
表 2.7.2-9 ヒト好塩基球からのヒスタミン遊離（% ± SD） 13
表 2.7.2-10 免疫原性及び QT/QTc 間隔延長に対する影響の検討に用いた臨床試験の概要 15
表 2.7.2-11 MS 患者の GA 誘発性 PBMC 増殖反応 17
表 2.7.2-12 GA 20 mg/日群における抗 GA 抗体レベルのベースラインからの変化率 18
表 2.7.2-13 再発被験者での抗 GA 抗体レベルのベースラインからの変化率 20
表 2.7.2-14 非再発被験者の抗 GA 抗体レベルのベースラインからの変化率 21
表 2.7.2-15 全身性反応を発現した GA 20 mg/日群の抗 GA 抗体レベルのベースラインからの変化率 22
表 2.7.2-16 GA の安全性薬理試験：心血管系に対する影響 25
表 2.7.2-17 サル 28 日間試験における心電図パラメータ：雄（投与開始前） 26
表 2.7.2-18 サル 28 日間試験における心電図パラメータ：雄（投与第 4 週） 26
表 2.7.2-19 サル 28 日間試験における心電図パラメータ：雌（投与開始前） 26
表 2.7.2-20 サル 28 日間試験における心電図パラメータ：雌（投与第 4 週） 27
表 2.7.2-21 サル 52 週試験における心電図パラメータ：雄（投与第 13 週） 27

表 2.7.2-22 サル 52 週試験における心電図パラメータ：雄（投与第 26 週）..... 27
表 2.7.2-23 サル 52 週試験における心電図パラメータ：雄（投与第 52 週）..... 27
表 2.7.2-24 サル 52 週試験における心電図パラメータ：雌（投与第 13 週）..... 28
表 2.7.2-25 サル 52 週試験における心電図パラメータ：雌（投与第 26 週）..... 28
表 2.7.2-26 サル 52 週試験における心電図パラメータ：雌（投与第 52 週）..... 28
表 2.7.2-27 ICR 012079 試験で計画された投与方法..... 30
表 2.7.2-28 MS-GA-402 試験における心電図の評価..... 31
表 2.7.2-29 01-9001/9001E 試験における心電図の評価..... 32
表 2.7.2-30 調査対象として定義した有害事象..... 32
表 2.7.2-31 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］における調査対象として定義した有害事象の発現状況..... 33

図

図 2.7.2-1 被験者識別コード 103 における血清中 GA 濃度の推移..... 10
図 2.7.2-2 被験者識別コード 105 における血清中 GA 濃度の推移..... 10
図 2.7.2-3 被験者識別コード 108 における血清中 GA 濃度の推移..... 10
図 2.7.2-4 被験者識別コード 111 における血清中 GA 濃度の推移..... 10
図 2.7.2-5 被験者識別コード 112 における血清中 GA 濃度の推移..... 10
図 2.7.2-6 被験者識別コード 113 における血清中 GA 濃度の推移..... 10
図 2.7.2-7 被験者識別コード 116 における 血清中 GA 濃度の推移..... 11
図 2.7.2-8 被験者識別コード 119 における 血清中 GA 濃度の推移..... 11
図 2.7.2-9 被験者識別コード 120 における血清中 GA 濃度の推移..... 11
図 2.7.2-10 血清中 GA 濃度の平均値の推移 （Mean ± SD）..... 11
図 2.7.2-11 GA 20 mg/日投与後の抗 GA 抗体及び抗 MBP 抗体レベル..... 16

略号一覧表

略号	省略していない表現又は説明
AST	Aspartate Amino Transferase〔アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ〕
AUC_{0-6}	Area under the serum concentration versus time-curve from time zero to 6 hours post-dose〔0 時間から 6 時間までの血清中濃度時間曲線下面積〕
BP	Blood Pressure〔血圧〕
BUN	Blood Urea Nitrogen〔血液尿素窒素〕
C_{max}	Maximum Serum Concentration〔最高血清中濃度〕
CPK	Creatine Phosphokinase〔クレアチンホスホキナーゼ〕
ECG	Electrocardiogram〔心電図〕
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay〔酵素免疫測定法〕
fMLP	N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine〔N-ホルミル-メチオニル-ロイシル-フェニルアラニン〕
GA	Glatiramer Acetate〔グラチラマー酢酸塩〕
GLP	Good Laboratory Practice〔医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準〕
hERG	human Ether-a-go-go Related Gene〔ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子〕
HR	Heart Rate〔心拍数〕
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use〔日米 EU 医薬品規制調和国際会議〕
IgG	Immunoglobulin G〔免疫グロブリン G〕
IPIR	Immediate Post-Injection Reaction〔注射直後反応〕
iv	Intravenous〔静脈内〕
LDH	Lactate Dehydrogenase〔乳酸脱水素酵素〕
LLOQ	Lower Limit of Quantification〔定量下限〕
MBP	Myelin Basic Protein〔ミエリン塩基性蛋白質〕
MS	Multiple Sclerosis〔多発性硬化症〕
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect-Level〔無毒性量〕
NOEL	No-Observed-Effect-Level〔無作用量〕
NQ	Not Quantification〔定量不可〕
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells〔末梢血単核細胞〕
QC	Quality Control〔品質管理〕
QT	Time between the start of the Q wave and the end of the T wave〔Q 波の始まりから T 波の終わりに至るまでの時間〕
RPMS	Relapsing-Progressive Multiple Sclerosis〔再発進行型多発性硬化症〕
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis〔再発寛解型多発性硬化症〕
sc	Subcutaneous〔皮下〕

略号一覧表（Continued）

略号	省略していない表現又は説明
SD	Standard Deviation〔標準偏差〕
S.I.	Stimulation Index〔刺激指数〕
TdP	Torsade de pointes〔トルサード　ド　ポアント〕
Th1	T helper1 (cell)〔ヘルパーT1（細胞）〕
Th2	T helper2 (cell)〔ヘルパーT2（細胞）〕
T_{max}	Time to maximum serum concentration〔最高血清中濃度到達時間〕

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験によりグラチラマー酢酸塩（GA）の分布（血漿蛋白結合）、代謝及び薬物相互作用を評価した試験の概要を表2.7.2-1及び表2.7.2-2に示した（詳細は2.6.5参照）。

表2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要（分布、代謝）

試験の種類	試験系 動物種/系統	投与方法	実施施設	試験番号	概要文の参照先	添付資料番号	区分
分布	ヒト血漿蛋白	*In vitro*	[redacted] イスラエル	[redacted]	2.6.4.4.4	4.2.2.3-2	参考
代謝	ヒト組織ホモジネート	*In vitro*	[redacted] イスラエル	[redacted]	2.6.4.5.2	4.2.2.4-2	参考
	ヒト及びラット組織ホモジネート	*In vitro*	[redacted] イスラエル	[redacted]	2.6.4.5.3	4.2.2.3-2	参考

表2.7.2-2 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要（薬物相互作用：分析法）

分析法/核種	動物種	分析対象物質	比放射能	分析施設	試験番号	概要文の参照先	添付資料番号	区分
放射能/^{125}I	ラット及びヒト	総放射能	50,000～150,000 cpm	[redacted] イスラエル	[redacted]	2.6.4.7	4.2.2.3-2	参考

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

GA における臨床薬理試験の多くは臨床開発段階の初期に実施された。臨床薬理試験の概要を表 2.7.2-3 に示した。

表 2.7.2-3　臨床薬理試験の概要

試験番号 （実施国） 実施期間	検討内容	対象被験者数	治験薬の 用法及び用量	添付 資料 番号
健康被験者における薬物動態試験				
EK/PK 01[redacted]試験* （英国） [redacted]年 *ICR 012079 試験の補足的試験	ELISA[1)]を用いた単回投与時の薬物動態（血清中 GA 濃度測定）	健康男性被験者 17 例	単回 （皮下）： GA 60 mg	5.3.3.1-1 5.3.1.4-1
MS[2)]患者における薬力学的試験				
HAP-2 試験* （イスラエル） [redacted]年 *1110-1 試験の補足的試験	GA の全身性有害事象に対する影響：皮膚反応（直径 5 mm を超える腫脹として定義される陽性皮膚反応）	GA 非投与の MS[2)]患者 6 例 GA 投与後に全身性有害事象を発現しなかった MS[2)]患者 9 例 GA 投与後に全身性有害事象を発現した MS[2)]患者 6 例	単回 （皮内）： GA[redacted] mg/mL、 0.02 mg/mL、 0.2 mg/mL、 2.0 mg/mL	5.3.4.2-1
		テルフェナジンを投与した MS[2)]患者 5 例	単回 （皮内）： 2.0 mg/mL、 20.0 mg/mL	
	GA の全身性有害事象に対する影響：好塩基球からの GA 誘発性 *in vitro* ヒスタミン遊離	健康被験者 5 例 GA 投与後に全身性有害事象を発現しなかった MS[2)]患者 5 例 GA 投与後に全身性有害事象を発現した MS[2)]患者 5 例	*in vitro* GA 濃度： [redacted]mg/mL [redacted]mg/mL [redacted]mg/mL [redacted]mg/mL	

1) ELISA：酵素免疫測定法、2) MS：多発性硬化症

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

2.7.2.2.1.1 分布（血漿蛋白結合）

[^{125}I]-GA をヒト血液に添加したとき、GA 投与後の放射能濃度の 70%はヒト血漿中から回収され、5%を超える放射能がバフィーコート分画に分布し、約 25%が赤血球分画に移行していることが確認された。平均白血球中放射能濃度は赤血球中濃度の 10 倍よりも高いことが示された。ヒト血清アルブミンとの結合率は 89%を超え、α_1-酸性糖蛋白とは 83%以上、ヒト血清とは約 97%が結合した（詳細は 2.6.4.4.4 参照）。

2.7.2.2.1.2 代謝

ヒト血漿、皮下組織、及び横紋筋での[^{125}I]-GAの加水分解を検討した（詳細は2.6.4.5.2参照）。[^{125}I]-GAは、ヒト皮下組織及び横紋筋の両方で速やかに加水分解された。ラットを用いた非臨床試験でもGAは皮下組織において速やかに分解され、皮下投与後に全身循環に移行する前に代謝を受けることが確認された（詳細は2.6.4.5.4参照）。よって、GAは皮下投与後に速やかに分解され、血中に到達するのはごく一部であると考えられた。

ヒト皮下組織ホモジネートによるGAの加水分解は、アルブミンの添加により遅延した。[^{125}I]-GAとともにインキュベーションした後のヒト血漿中において、GA及びその由来成分は安定性を示したが、この作用は蛋白質濃度に依存し、ヒト血漿の希釈倍率の上昇に伴って安定化作用は低下した（詳細は2.6.4.5.2及び2.6.4.5.3参照）。

2.7.2.2.1.3 薬物相互作用

GAはシトクロムP-450等の代謝酵素の基質とならない高分子量のポリペプチドである。GA関連ペプチドは投与後速やかに分解されることから、薬物相互作用の可能性は低いことが示唆される。GAの臨床データは豊富であるが、GAの薬物動態学的相互作用は報告されていない。

*in vitro*条件下で[^{125}I]-GAはヒト血清蛋白に対するカルバマゼピン又はフェニトインの血漿蛋白結合率に影響を及ぼさないことが示され、逆の場合も同様であることから、ヒト血清蛋白との結合置換反応に基づく相互作用をGAが引き起こす可能性は低いと考えられた（詳細は2.6.4.7参照）。

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1 薬物動態

(1) 健康被験者における血清中GA濃度測定（ICR 012079試験：EK/PK 01[redacted]試験）

添付資料番号5.3.3.1-1（参考）、5.3.1.4-1

EK/PK 01[redacted]試験は健康男性被験者30例（GA群20例、プラセボ群10例）を対象とした用量漸増忍容性試験（ICR 012079試験）の補足的試験として、[redacted]（英国）で実施された。GA 60 mg（推奨治療用量の3倍）を皮下投与後、血清中GA濃度の測定を酵素免疫測定法（ELISA）を用いて探索的に実施した。試験デザインを表2.7.2-4に示した。

表2.7.2-4　試験デザイン

	試験計画
1日目 （投与前）	各被験者から血液10 mL採取 全被験者にプラセボ（マンニトール40 mg）を皮下投与
2日目	GA 20 mg又はプラセボを皮下投与
3日目	GA 40 mg又はプラセボを皮下投与
4日目	各被験者から血液10 mL採取（クリアランス標準） GA 60 mg又はプラセボを皮下投与 採血及び薬物動態解析用血清検体の調製

GA又はプラセボの初回投与前に各被験者から血液を採取し、ELISAの標準曲線の作成、QCサンプル、内部標準の調整のための血清を調製した。GA 60 mg又はプラセボを皮下投与前、投与5分後、15分後、30分後、60分後、120分後、240分後、及び360分後に薬物動態測定用血液検体を採取した。GA 60 mgを投与された被験者のうちGA濃度が測定され

た 17 例の GA 60 mg 皮下投与後の薬物動態学的パラメータを表 2.7.2-5 に示した。GA 60 mg を投与された被験者のうち、17 例の全血清検体について ELISA で血清中 GA 濃度を測定したところ、9 例の被験者から定量値が得られた。9 例の血清中 GA 濃度はいずれも投与 15～30 分後に最高濃度に達し、そのうち被験者識別コード 116 では投与 240 分後に同程度の第 2 ピークが見られた。被験者識別コード 103 は他の被験者に比べて非常に高い血清中濃度を示した。なお、同被験者の検体のみ測定前に遠心分離操作が実施されていなかった。GA 濃度が定量可能であった被験者間では、Cmax 及び $AUC_{(0-6)}$のばらつきが大きかった。なお、4 日目の GA 60 mg 投与前（40 mg 投与 24 時間後）の血清中 GA 濃度は 17 例中 15 例において定量下限（LLOQ：25～50 ng/mL）未満であった。

表 2.7.2-5　健康被験者での GA 60 mg 皮下投与後の薬物動態学的パラメータ

Experimental stage	被験者識別コード	LLOQ (ng/mL)	T_{max} (min)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-6)}$ [2] (ng·min/mL)
Stage I	103[1]	50	15	605	67532
	105	25	15	69	2325
	106	50	NQ	NQ	NQ
	108	50	15	104	2334
	111	25	30	126	4474
	112	50	15	301	11358
Stage II	113	25	30	76	1719
	114	25	NQ	NQ	NQ
	116	25	15 ; 240	114 ; 114	37267
	119	25	30	77	5758
	120	25	15	88	1644
	121	50	NQ	NQ	NQ
	123	25	NQ	NQ	NQ
	124	50	NQ	NQ	NQ
Stage III	126	25	NQ	NQ	NQ
	127	25	NQ	NQ	NQ
	130	25	NQ	NQ	NQ

LLOQ = 定量下限、NQ = 定量不可、C_{max} = 最高血清中濃度、T_{max} = 最高血清中濃度到達時間、
AUC_{0-6} = 0 時間から 6 時間までの血清中濃度時間曲線下面積
1)　当該被験者の PK 及び QC 検体は測定前に遠心分離機にかけられなかった。
2)　AUC_{0-6} は台形法にて算出した。なお、薬物濃度データの定量下限未満の値は 0 として取り扱った。
Source：Teva 社解析結果

Cmax 及び AUC0-t について、平均値、SD 及び評価可能であった被験者数を表 2.7.2-6 に示した。

表 2.7.2-6　健康被験者における GA 60 mg 皮下投与後の C_{max} 及び AUC の平均値、SD 及び評価可能であった被験者数

	要約統計量	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·min/mL)
Stage I～III	平均値	173.3	14934.6
	SD	176.82	22750.60
	評価可能例数	9	9

Source：Teva 社解析結果

個々の被験者における血清中 GA 濃度の推移及び平均値の推移をそれぞれ図 2.7.2-1 ～図 2.7.2-9 及び図 2.7.2-10 に示した。

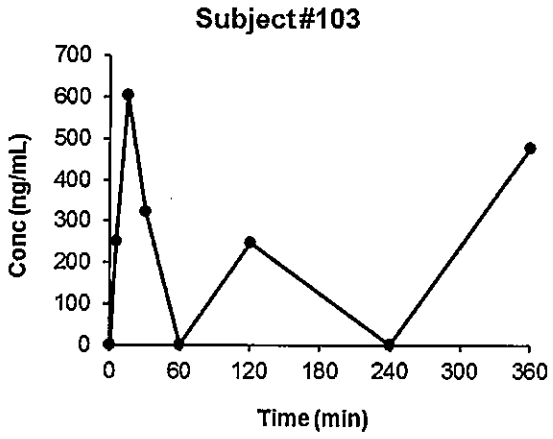


図 2.7.2-1　被験者識別コード 103 における血清中 GA 濃度の推移

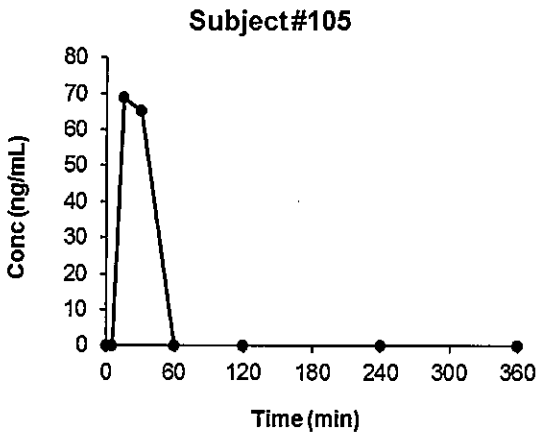


図 2.7.2-2　被験者識別コード 105 における血清中 GA 濃度の推移

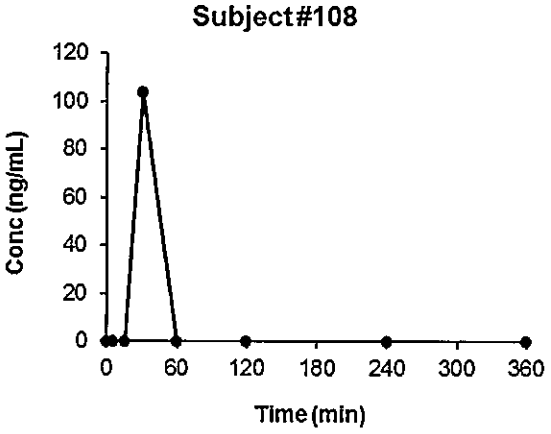


図 2.7.2-3　被験者識別コード 108 における血清中 GA 濃度の推移

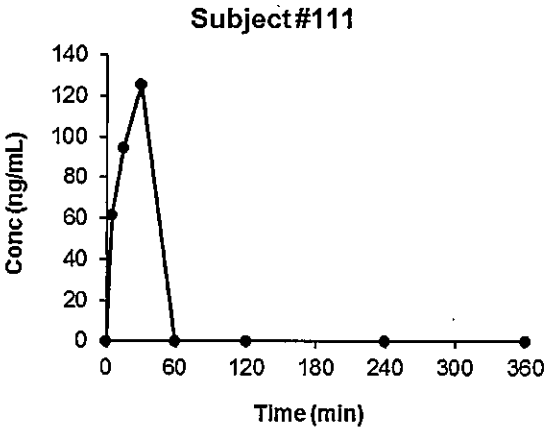


図 2.7.2-4　被験者識別コード 111 における血清中 GA 濃度の推移

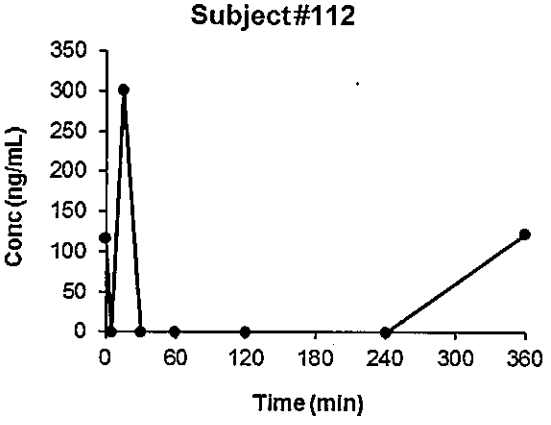


図 2.7.2-5　被験者識別コード 112 における血清中 GA 濃度の推移

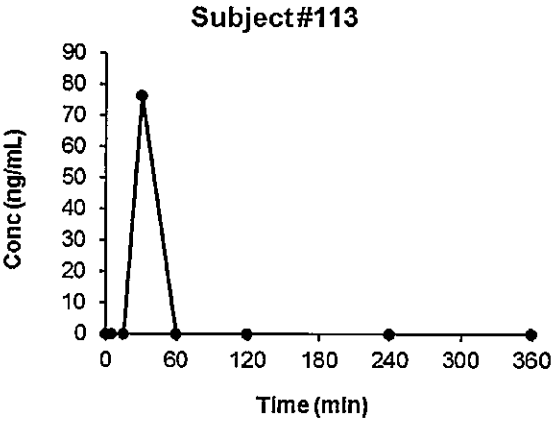


図 2.7.2-6　被験者識別コード 113 における血清中 GA 濃度の推移

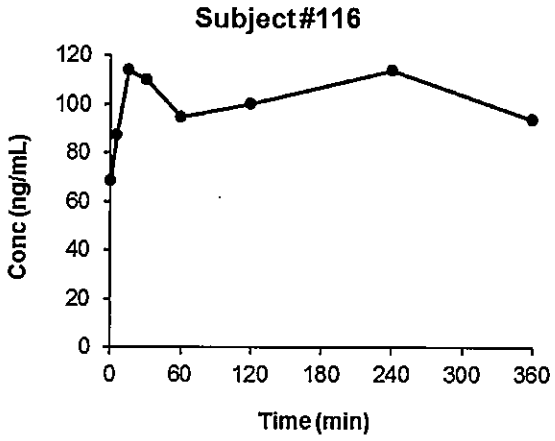


図 2.7.2-7　被験者識別コード 116 における
血清中 GA 濃度の推移

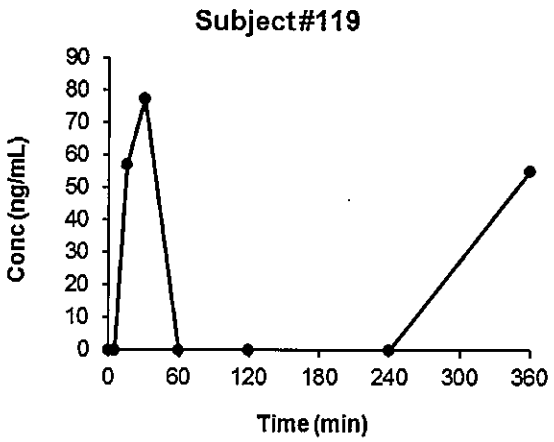


図 2.7.2-8　被験者識別コード 119 における
血清中 GA 濃度の推移

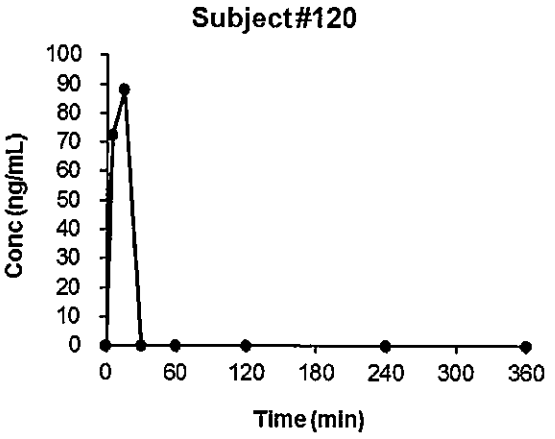


図 2.7.2-9　被験者識別コード 120 における
血清中 GA 濃度の推移

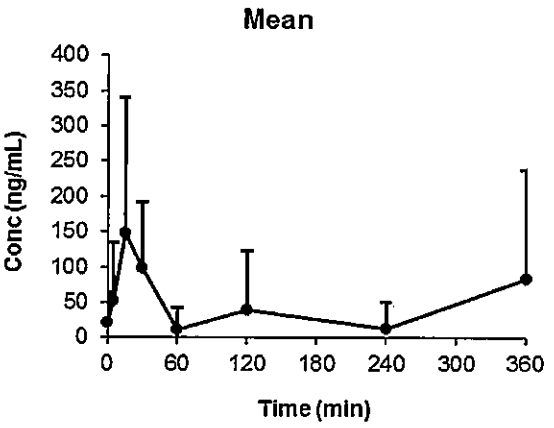


図 2.7.2-10　血清中 GA 濃度の平均値の推移
（Mean ± SD）

本試験で GA の薬物動態解析を試みたが、ELISA の感度及び特異性の低さ、検体採取、血清検体の保存及び輸送に伴う技術的及び方法論的問題から血清中濃度は正確には定量できなかった。

2.7.2.2.2.2 薬力学的な検討

(1) GA による皮膚反応の発現機序に関する試験（HAP-2 試験）

添付資料番号 5.3.4.2-1

GA 非投与の MS 患者 6 例、GA 投与後に全身性有害事象を発現した MS 患者 6 例、及び GA 投与後に全身性有害事象を発現しなかった多発性硬化症（MS）患者 9 例に GA [redacted] ～2.0 mg/mL）を皮内投与した。さらに、MS 患者 5 例を対象として抗ヒスタミン剤であるテルフェナジン（60 mg）の経口投与前後に GA（2.0 及び 20.0 mg/mL）を皮内投与した。陽性対照としてヒスタミン（0.1 mg/mL）を同様に皮内投与した。

GA 誘発反応において陽性が見られた被験者数を表 2.7.2-7 に、GA 及びヒスタミン誘発陽性反応（膨疹径：mm）に及ぼすテルフェナジン（60 mg）の影響を検討した結果を表 2.7.2-8 に示した。

GA 誘発反応において、被験者背景（GA 投与の有無、有害事象の有無、アレルギーの既往歴）に関係なく、すべての被験者で GA に対する顕著な皮膚反応（膨疹及び発赤）が認められた。テルフェナジンの前投与は GA 投与による膨疹径の平均値を約 50%低下させた。

以上の結果から、GA に対する皮膚反応に関与している機序は非免疫性であり、皮膚肥満細胞からの直接的なヒスタミン遊離が関与していると考えられた。注射部位反応（ISR）は同機序によって発現している可能性が考えられた。

表 2.7.2-7　皮膚テスト：GA 誘発反応において陽性が見られた被験者数

	GA 非投与の MS 患者	GA 投与後に全身性有害事象を発現しなかった MS 患者	GA 投与後に全身性有害事象を発現した MS 患者
例数	6	9	6
平均年齢（歳）	29.7	40.7	27.3
男性／女性（例）	2/4	4/5	2/4
アレルギー既往歴ありの被験者（例）	2	3	4
GA [redacted] mg/mL で陽性反応が認められた被験者（例）	0	2	1
GA [redacted] mg/mL で陽性反応が認められた被験者（例）	3	6	1
GA [redacted] mg/mL で陽性反応が認められた被験者（例）	3	1	4

Source：5.3.4.2-1　Table 5

表 2.7.2-8　皮膚テスト：GA 及びヒスタミン誘発反応に及ぼすテルフェナジン（60 mg）の影響

	GA (2.0 mg/mL)		GA (20.0 mg/mL)		ヒスタミン [redacted]mg/mL)	
例数	5					
平均年齢（歳）	30.4					
男性／女性（例）	3/2					
被験者識別コード	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
1	12	6	15	10	15	10
2	9	6	15	8	17	10
3	10	3	12	7	17	10
4	8	0	15	3	20	8
5	8	5	16	10	12	8
平均値 ± SD	9.4 ± 1.5	4.0 ± 2.6	14.5 ± 1.3	7.6 ± 2.8	16.2 ± 2.9	9.2 ± 1.1

膨疹径：mm
直径 5 mm を超える腫脹（膨疹）を皮膚反応陽性とした。
Source：5.3.4.2-1　1.D、Table 6

(2) 好塩基球からの GA 誘発性ヒスタミン遊離に関する試験（HAP-2 試験）

添付資料番号 5.3.4.2-1

健康被験者 5 例、GA 投与後に全身性有害事象を発現した MS 患者 5 例及び GA 投与後に全身性有害事象を発現しなかった MS 患者 5 例から単離した好塩基球を用いて、GA [redacted]～[redacted]mg/mL）によるヒスタミン遊離能を検討した。N-ホルミル-メチオニル-ロイシル-フェニルアラニン（fMLP）を陽性対照として用いた。ヒト好塩基球からのヒスタミン遊離（% ± SD）を表 2.7.2-9 に示した。

GA は高濃度（> 0.1 mg/mL）においてのみ、ヒト好塩基球からのヒスタミン遊離を誘発し、GA 0.1 mg/mL で 9.1～10.8%、GA 1.0 mg/mL で 21.9～24.3%であった。健康被験者と MS 患者の違い、全身性有害事象の有無に関係なく、すべての検体間でヒスタミン遊離量はほぼ同程度であった。

GA の推奨治療用量（20 mg）では到達しえないと推定される高濃度でのみ、ヒト好塩基球からのヒスタミン遊離を引き起こしたこと、さらに GA 投与後に全身性有害事象を発現した MS 患者と発現しなかった MS 患者でヒスタミン遊離が同程度であったことから、GA 投与による全身性有害事象はヒト好塩基球からのヒスタミン遊離作用とは異なる機序で生じていると考えられた。注射直後反応（IPIR）の発現も GA がヒト好塩基球に直接作用してヒスタミンを遊離した可能性は低いと考えられた。

表 2.7.2-9　ヒト好塩基球からのヒスタミン遊離（% ± SD）

刺激剤	健康被験者	GA 投与後に全身性有害事象を発現しなかった MS 患者	GA 投与後に全身性有害事象*を発現した MS 患者
例数	5	5	5
fMLP:10^{-6} M	31.6 ± 6.9	27.1 ± 11.0	40.9 ± 6.5
GA [redacted]mg/mL	24.3 ± 2.9	21.9 ± 7.8	24.1 ± 4.7
GA [redacted]mg/mL	10.8 ± 4.5	10.2 ± 4.2	9.1 ± 2.3
GA [redacted]mg/mL	0	0	0
GA [redacted]mg/mL	0	0	0

fMLP：N-ホルミル-メチオニル-ロイシル-フェニルアラニン
* 悪心、からだのゆれ、潮紅、胸痛、腹部仙痛、呼吸困難
Source：5.3.4.2-1　Table 7

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態

EK/PK 01[redacted]試験において、健康男性被験者を対象に ELISA を用いて GA の薬物動態測定を探索的に実施した。ELISA の感度及び特異性の低さ、検体採取、血清検体の保存及び輸送、さらに遠心分離操作など検体調整上の技術的及び方法論的問題から血中濃度は正確には定量できなかった。一方、非臨床試験成績から GA がヒト皮下組織及び横紋筋中で容易に加水分解され、皮下投与後、循環血中に到達する GA はごく少量であり、血中への蓄積さらに薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。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、さら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 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。

2.7.2.3.2 薬力学的な検討

HAP-2 試験において、抗ヒスタミン剤（テルフェナジン）を前投与することで GA による皮膚反応は抑制された。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可能性が推察された。また、同試験において、GA は 0.1 mg/mL 以上の高濃度でのみ好塩基球からの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。加えて、GA 投与により全身性有害事象を発現した MS 患者と発現しなかった MS 患者の好塩基球からのヒスタミン遊離は同程度であった。以上から、IPIR が好塩基球からの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。

2.7.2.4 特別な試験

免疫原性及び QT/QTc 間隔延長に対する影響の検討に用いた臨床試験一覧を表 2.7.2-10 に示した。なお、QT/QTc 間隔延長に対する影響については、表 2.7.2-10 に記載されている試験成績の他に再発寛解型多発性硬化症（RRMS）を対象とした、MS-GA-402 試験（国内第 II 相試験）、海外プラセボ対照 3 臨床試験及び製造販売後での QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用に関連する有害事象の発現状況を踏まえ評価した。

表 2.7.2-10 免疫原性及び QT/QTc 間隔延長に対する影響の検討に用いた臨床試験の概要

試験番号 (実施国) 実施期間	検討内容	対象被験者数	治験薬の 用法及び用量 投与期間	添付資料 番号
1110-1 試験の補足的試験 (イスラエル) [redacted]年	血清中の抗 GA 抗体及び抗 MBP[1]抗体レベル、GA 誘発性 PBMC[2]増殖反応	第 1 部：MS[3]患者（RRMS[4]患者又は RPMS[5]患者）43 例 第 2 部：試験参加者 271 例から抽出した患者の部分集団	GA 20 mg/日（皮下）： 最長 24 ヵ月間	5.3.1.4-2 (Appendix K)
01-9001/9001E 試験の補足的試験 (米国) 1991～1994 年	GA の長期投与による影響（血清中の抗 GA 抗体レベルと有効性及び全身性反応の発現との関連性、免疫複合体形成）	RRMS[4]患者 251 例（GA 20 mg/日群 125 例、プラセボ群 126 例） GA を投与した全被験者 125 例とプラセボを投与した被験者のうち 25 例から採取した検体を評価した。	GA 20 mg/日 プラセボ (皮下) 24 ヵ月	5.3.5.1-4
MS-GA-402 試験 (日本) [redacted]年	血清中の抗 GA 抗体レベル、GA 誘発性 PBMC[2]増殖反応	RRMS[4]患者 17 例	GA 20 mg/日 (皮下) 52 週間	5.3.5.2-1
ICR 012079 試験 (英国) [redacted]年	忍容性（用量漸増）	健康男性被験者 30 例（GA 群 20 例、プラセボ群 10 例）	単回（皮下）： GA 20、40、60 mg プラセボ	5.3.3.1-1
1300a/1600a 試験 (オーストリア／ドイツ) [redacted]年	ホルター心電図を用いた ECG[6]パラメータ	• GA 投与後に胸部不快感／胸痛を発現したことがある MS[3]患者 24 例 • GA 投与後に胸部不快感／胸痛を発現したことがない MS[3]患者 84 例	GA 20 mg/日 (皮下) 最長 21 日間	5.3.3.2-1

[1] MBP：ミエリン塩基性蛋白質、[2] PBMC：末梢血単核細胞、[3] MS：多発性硬化症、
[4] RRMS：再発寛解型多発性硬化症、[5] RPMS：再発進行型多発性硬化症、[6] ECG：心電図

2.7.2.4.1 免疫原性

2.7.2.4.1.1 海外臨床試験（1110-1 試験）における抗 GA 抗体、抗 MBP 抗体の測定及び末梢血単核細胞（PBMC）増殖反応の検討

(1) 抗 GA 抗体及び抗 MBP 抗体の測定（1110-1 試験の補足的試験）

添付資料番号 5.3.1.4-2

1110-1 試験に参加した MS 患者 43 例を対象として、GA 20 mg/日皮下投与開始から 1 ヵ月後、3 ヵ月後、さらにその後 3 ヵ月ごとに血清中の抗 GA 抗体及び抗ミエリン塩基性蛋白質（MBP）抗体レベルをラジオイムノアッセイ[1]を用いて測定した。24 ヵ月間における GA 20 mg/日投与後の抗 GA 抗体及び抗 MBP 抗体レベルを図 2.7.2-11 に示した。

GA 20 mg/日投与 1 ヵ月後で抗 GA 抗体の産生が見られ、投与 3 ヵ月後にピークに達した。その後、抗 GA 抗体レベルは緩やかに低下し、投与 12 ヵ月後にはピークの約半分にまで低下し、そのレベルは投与 24 ヵ月後まで維持された。投与期間中に抗 MBP 抗体の平均結合指数は 1.7 以下であった。

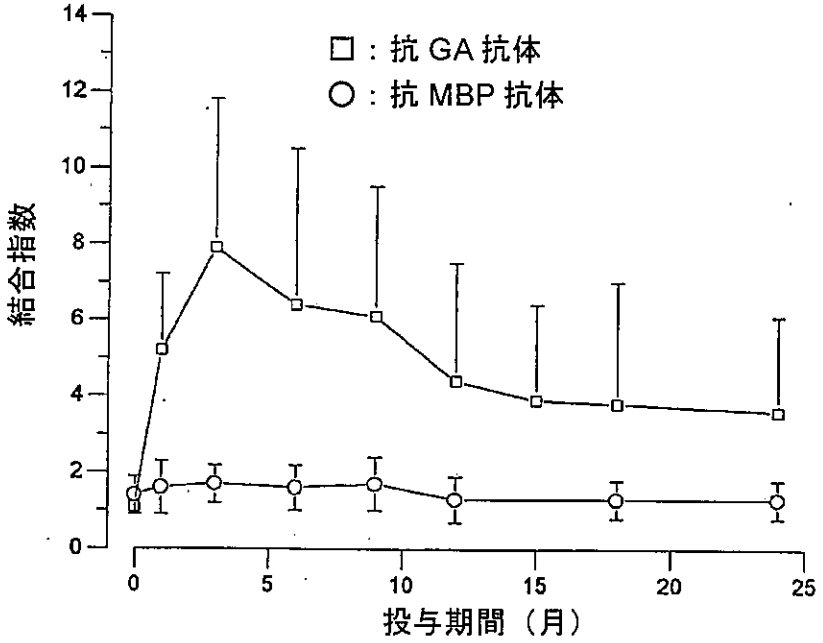


図 2.7.2-11　GA 20 mg/日投与後の抗 GA 抗体及び抗 MBP 抗体レベル

結合指数は、試料の平均カウント毎分（cpm）を対照の cpm で割った値とし、1.7 以上で抗体陽性と判定した。
Source：5.3.1.4-2　Appendix K Study 1 Fig 1

(2) PBMC 増殖反応の検討（1110-1 試験の補足的試験）

添付資料番号：5.3.1.4-2

1110-1 試験に参加した MS 患者を対象として、GA 20 mg/日を皮下投与し、各評価時点で末梢血単核細胞（PBMC）を単離して GA により誘発される増殖活性（[^{3}H]-チミジンの取り込み）を検討した。MS 患者の GA 誘発性 PBMC 増殖反応を表 2.7.2-11 に示した。

増殖活性（平均値 ± SD）は、投与前で 10.5 ± 9.3 と高く、投与初期（投与 1 ヵ月後：13.6 ± 20.6、投与 3 ヵ月後：9.1 ± 8.7）でも高値を示し、その後、投与 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を示していると考えられた。

表 2.7.2-11 MS 患者の GA 誘発性 PBMC 増殖反応

投与期間 (月)	被験者数**	増殖 (S.I.)*	
		平均値	SD
0	92	10.5	9.3
1	16	13.6	20.6
3	21	9.1	8.7
6	65	5.7	7.2
9	26	6.4	4.7
12	53	3.9	3.4
15	16	4.8	5.4
18	13	2.3	1.3
21	15	2.3	1.1
24	26	2.7	1.7

*S.I.：刺激指数（GA 添加後の[^{3}H]-チミジンの取り込み量（cpm）を GA 非添加時の同取り込み量（cpm）で割った値）
**103 例の被験者が本治験に参加したが、測定値が得られた被験者数のみ表示した。
Source：5.3.1.4-2 Appendix K Study 2 Table 2

2.7.2.4.1.2 国内臨床試験（MS-GA-402 試験）における抗 GA 抗体の測定及び PBMC 増殖反応の検討

添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

(1) 血清中抗 GA 抗体の測定

GA 20 mg/日投与前、4、12、24、36 及び 52 週、さらに中止時に採血し、血清中抗 GA 抗体レベルを測定した。

被験者 19 例から採取した血清検体中（合計 93 検体）の抗 GA 抗体レベルを ELISA を用いて測定した。19 例のうち 2 例は投与前の検体（GA の投与前に採取した検体）しか得られなかった。投与前以外の 74 検体のうち、60 検体が抗 GA 抗体陽性と確認された。GA 投与後、すべての被験者で少なくとも 1 回の採血時点で抗 GA 抗体陽性と判定された。

以上の結果は、GA 20 mg/日を投与された患者で抗 GA 抗体が生じることを示した海外での試験のデータと一致していた。

(2) PBMC 増殖反応の検討

GA 20 mg/日投与前、4、12、24、36 及び 52 週、さらに中止時に採血し、GA により誘発される PBMC 増殖反応を検討した。測定機関への規定時間内（24 時間以内）の検体搬送が可能な医療機関において組入れられた被験者（RRMS 患者 7 例）のみを対象とした。対象被験者数が少なく、また反応性にばらつきが大きかったことから、GA により誘発される増殖反応は確認できなかった。

2.7.2.4.1.3 抗 GA 抗体の中和活性

1110-1 試験で抗 GA 抗体レベルが高かった MS 患者から採取した血清が、in vitro において GA の生理活性（主要組織適合複合体への結合、T 細胞の増殖、T 細胞からのサイトカイン放出など）に影響を与えないことが報告されている[2]。

2.7.2.4.1.4 長期投与試験（01-9001/9001E 試験）における抗 GA 抗体の発現とその有効性に及ぼす影響

添付資料番号 5.3.5.1-4（参考）

(1) 抗 GA 抗体レベルの変化

01-9001/9001E 試験において GA 20 mg/日群の全例（125 例）及びプラセボ群の約 20%（25/126 例）を対象として抗 GA 抗体レベルを ELISA にて測定した。GA 20 mg/日群における抗 GA 抗体レベルの投与前からの変化率を表 2.7.2-12 に示した。なお、01-9001/9001E 試験解析時のオリジナルの解析結果は表の脚注に提示し、再解析時の解析結果との相違点に下線を引いて示した。

GA 20 mg/日群で抗体レベルが投与前値から 150%以上上昇した被験者の割合は、投与 3 ヵ月後で 77.9%であり、その後徐々に低下し、投与 12 ヵ月後で 29.4%、投与 24 ヵ月後で 20.8%であった。抗 GA 抗体レベルがピークに到達するまでの平均期間（標準誤差、SEM）は 4（0.3）ヵ月であった。

表 2.7.2-12　GA 20 mg/日群における抗 GA 抗体レベルのベースラインからの変化率

治験開始時からの経過期間[a]（月）	抗体を測定した被験者数		抗体レベルのベースラインからの変化率 (%)									
			≤0		0<50		≥50<100		≥100<150		≥150	
	N[b]	%[c]	N	%[d]	N	%[d]	N	%[d]	N	%[d]	N	%[d]
0≤3	104	83.2	0	0.0	4	3.8	7	6.7	12	11.5	81	77.9
3≤6	110	88.0	3	2.7	9	8.2	16	14.5	20	18.2	62	56.4
6≤9	100	80.0	7	7.0	18	18.0	21	21.0	15	15.0	39	39.0
9≤12	102	81.6	12	11.8	24	23.5	22	21.6	14	13.7	30	29.4
12≤15	100	80.0	9	9.0	32	32.0	16	16.0	15	15.0	28	28.0
15≤18	103	82.4	13	12.6	26	25.2	22	21.4	11	10.7	31	30.1
18≤21	104	83.2	18	17.3	23	22.1	22	21.2	17	16.3	24	23.1
21≤24	96	76.8	17	17.7	26	27.1	20	20.8	13	13.5	20	20.8

a. 試料は各経過期間終了時に採取した。
b. ベースライン時と規定の時点に試料を採取できた被験者のみを含めた。01-9001/9001E 試験解析時と比較して、最大 3 例増加した。
c. ベースライン時と規定の時点に試料を採取できた被験者総数を分子に、GA 群総数（N=125）を分母とした割合。
d. ベースラインからの抗体レベルの変化率が上記に記載の変化率であった被験者数を分子に、ベースライン時と規定の時点に試料を採取できた被験者数を分母とした割合。

*01-9001/9001E 試験実施時の解析結果は下表の通り（下線部が上記解析結果と相違した部分）
01-9001/9001E 試験時の解析結果と比較して、最大で 2.8%増加、最も減少した欄で 1.8%減少した。

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

Source：Teva 社解析結果

MS 患者における GA 長期投与時の抗 GA 抗体サブタイプの評価結果が Karussis ら（2010）[3] により報告されている。同評価では、イスラエルの 11 医療機関で最長 15 年間（平均値 6.6 年間）にわたり GA を投与された患者 153 例を対象としている。その結果、長

期間の投与でも抗GA抗体が検出されたが、そのレベルは経時的に低下すること、このときIgG_4/IgG_2比が上昇することが示された。

Farinaら（2002）[4]が実施した試験で、GAを投与されたMS患者20例、GAを投与していないMS患者20例、対照としての健康被験者20例でGAに対する体液性免疫応答を評価した。GAを投与されたMS患者20例のうち18例で、低抗体価ながらGA反応性IgG_4抗体が見られた。GAを投与していないMS患者又は対照としての健康被験者ではGA反応性IgG_4抗体は見られなかった。

IgG_4へのアイソタイプの変化はヘルパーT2（Th2）細胞由来のサイトカインであるIL-4が誘導することから、上記の結果はGAがヘルパーT1（Th1）からTh2へのT細胞のシフトを引き起こしたことを示している[4,5]。

(2) 抗GA抗体レベルと有効性との関連性

01-9001/9001E試験においてGA 20 mg/日群の被験者を対象として、再発被験者と非再発被験者での抗GA抗体レベルの比較を行った。再発被験者での抗GA抗体レベルのベースラインからの変化率を表2.7.2-13に、非再発被験者の抗GA抗体レベルのベースラインからの変化率を表2.7.2-14に示した。なお、01-9001/9001E試験解析時のオリジナルの解析結果は各表の脚注に提示し、再解析時の解析結果との相違点に下線を引いて示した。

再発被験者の抗体レベルは非再発被験者と同等であった。投与3ヵ月後までに、GAの投与を受けたすべての再発被験者の抗体レベルが上昇し、78.1%の患者では抗体レベルがベースライン値の150%以上に達した。抗体レベルがピークに到達するまでの平均期間は4 ± 0.4ヵ月であった。その後、再発被験者の抗体レベルは徐々に低下したが、この経時変化のパターンはGA 20 mg/日群全体及び非再発被験者と同様であった。再発は抗GA抗体レベルとは無関係と考えられた。

表 2.7.2-13 再発被験者での抗 GA 抗体レベルのベースラインからの変化率

治験開始時からの経過期間[a](月)	再発被験者数		抗体レベルのベースラインからの変化率 (%)									
			≤0		0<50		≥50<100		≥100<150		≥150	
	N[b]	%[c]	N	%[d]	N	%[d]	N	%[d]	N	%[d]	N	%[d]
0≤3	32	25.6	0	0.0	1	3.1	3	9.4	3	9.4	25	78.1
3≤6	17	13.6	1	5.9	1	5.9	3	17.6	5	29.4	7	41.2
6≤9	18	14.4	4	22.2	1	5.6	2	11.1	4	22.2	7	38.9
9≤12	20	16.0	3	15.0	9	45.0	3	15.0	1	5.0	4	20.0
12≤15	17	13.6	2	11.8	7	41.2	2	11.8	0	0.0	6	35.3
15≤18	14	11.2	2	14.3	6	42.9	2	14.3	0	0.0	4	28.6
18≤21	15	12.0	3	20.0	4	26.7	3	20.0	2	13.3	3	20.0
21≤24	10	8.0	5	50.0	2	20.0	2	20.0	0	0.0	1	10.0

a. 試料は各経過期間終了時に採取した。
b. ベースライン時と規定の時点に試料を採取できた再発被験者のみを含めた。01-9001/9001E 試験解析時と比較して、最大 4 例増加した。
c. ベースライン時と規定の時点に試料を採取できた再発被験者総数を分子に、GA 群総数（N=125）を分母とした割合。
d. ベースラインからの抗体レベルの変化率が上記に記載の変化率であった再発被験者数を分子に、ベースライン時と規定の時点に試料を採取できた再発被験者数を分母とした割合。

*01-9001/9001E 試験実施時の解析結果は下表の通り（下線部が上記解析結果と相違した部分）
01-9001/9001E 試験時の解析結果と比較して、最大で 12.5%増加、最も減少した欄で 9.4%減少した。

投与期間(月)[a]	再発被験者数	ベースラインからの各変化率における被験者の割合 (%)				
		≤ 0%	> 0% < 50%	≥ 50% < 100%	≥ 100% < 150%	≥ 150%
0 - 3	31	0.0	3.2	9.7	6.5	80.6
> 3 - 6	21	4.8	9.5	14.3	23.8	47.6
> 6 - 9	15	20.0	13.3	6.7	20.0	40.0
> 9 - 12	20	10.0	45.0	20.0	5.0	20.0
> 12 - 15	16	12.5	37.5	12.5	0.0	37.5
> 15 - 18	13	7.7	46.2	15.4	0.0	30.8
> 18 - 21	17	29.4	23.5	17.6	11.8	17.6
> 21 - 24	8	37.5	25.0	25.0	0.0	12.5

Source：Teva 社解析結果

表 2.7.2-14 非再発被験者の抗 GA 抗体レベルのベースラインからの変化率

治験開始時からの経過期間[a](月)	再発被験者数		抗体レベルのベースラインからの変化率 (%)									
			≤0		0<50		≥50<100		≥100<150		≥150	
	N[b]	%[c]	N	%[d]	N	%[d]	N	%[d]	N	%[d]	N	%[d]
0≤3	72	57.6	0	0.0	3	4.2	4	5.6	9	12.5	56	77.8
3≤6	93	74.4	2	2.2	8	8.6	13	14.0	15	16.1	55	59.1
6≤9	82	65.6	3	3.7	17	20.7	19	23.2	11	13.4	32	39.0
9≤12	82	65.6	9	11.0	15	18.3	19	23.2	13	15.9	26	31.7
12≤15	83	66.4	7	8.4	25	30.1	14	16.9	15	18.1	22	26.5
15≤18	89	71.2	11	12.4	20	22.5	20	22.5	11	12.4	27	30.3
18≤21	89	71.2	15	16.9	19	21.3	19	21.3	15	16.9	21	23.6
21≤24	86	68.8	12	14.0	24	27.9	18	20.9	13	15.1	19	22.1

a. 試料は各経過期間終了時に採取した。
b. ベースライン時と規定の時点に試料を採取できた非再発被験者のみを含めた。01-9001/9001E 試験解析時と比較して、最大 6 例増加した。
c. ベースライン時と規定の時点に試料を採取できた非再発被験者総数を分子に、GA 群総数（N=125）を分母とした割合。
d. ベースラインからの抗体レベルの変化率が上記に記載の変化率であった非再発被験者数を分子に、ベースライン時と規定の時点に試料を採取できた非再発被験者数を分母とした割合。

*01-9001/9001E 試験実施時の解析結果は下表の通り（下線部が上記解析結果と相違した部分）
01-9001/9001E 試験時の解析結果と比較して、最大で 2.6%増加、最も減少した欄で 2.0%減少した。

投与期間(月)[a]	非再発被験者数	ベースラインからの各変化率における被験者の割合 (%)				
		≤ 0%	> 0% < 50%	≥ 50% < 100%	≥ 100% < 150%	≥ 150%
0 - 3	71	0.0	4.2	5.6	11.3	78.9
> 3 - 6	87	2.3	8.0	14.9	14.9	59.8
> 6 - 9	83	4.8	19.3	24.1	10.8	41.0
> 9 - 12	80	11.3	18.8	22.5	15.0	32.5
> 12 - 15	81	7.4	32.1	17.3	17.3	25.9
> 15 - 18	88	11.4	22.7	22.7	12.5	30.7
> 18 - 21	84	14.3	22.6	21.4	16.7	25.0
> 21 - 24	86	15.1	27.9	20.9	14.0	22.1

Source：Teva 社解析結果

(3) 抗 GA 抗体レベルと全身性反応の発現との関連性

01-9001/9001E 試験の GA 20 mg/日群において、GA 20 mg/日群全被験者と血管拡張又は／及び胸痛と動悸、不安又は／及び呼吸困難が併発し、一過性で発現後にまもなく自然消失する反応（全身性反応）を発現した GA 20 mg/日群の被験者で抗 GA 抗体レベルを比較した。全身性反応を発現した GA 20 mg/日群の抗 GA 抗体レベルのベースラインからの変化率を表 2.7.2-15 に示した。GA 20 mg/日群における抗 GA 抗体レベルのベースラインからの変化率は、表 2.7.2-12 に記載した。

全身性反応を発現した GA 20 mg/日群の抗体レベルの変化は、GA 20 mg/日群全体の変化と同様であった。全身性反応の発現と抗体レベルとの間に関連性は見られなかった。

表 2.7.2-15　全身性反応を発現した GA 20 mg/日群の抗 GA 抗体レベルのベースラインからの変化率

治験開始時からの経過期間[a](月)	全身性反応を発現した被験者数**		抗体レベルのベースラインからの変化率 (%)									
			≤0		0<50		≥50<100		≥100<150		≥150	
	N[b]	%[c]	N	%[d]	N	%[d]	N	%[d]	N	%[d]	N	%[d]
0≤3	16	12.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	16	100.0
3≤6	15	12.0	0	0.0	0	0.0	1	6.7	2	13.3	12	80.0
6≤9	15	12.0	0	0.0	3	20.0	2	13.3	3	20.0	7	46.7
9≤12	15	12.0	0	0.0	2	13.3	5	33.3	4	26.7	4	26.7
12≤15	13	10.4	0	0.0	2	15.4	4	30.8	3	23.1	4	30.8
15≤18	16	12.8	2	12.5	1	6.3	3	18.8	4	25.0	6	37.5
18≤21	16	12.8	2	12.5	1	6.3	5	31.3	3	18.8	5	31.3
21≤24	15	12.0	1	6.7	3	20.0	2	13.3	4	26.7	5	33.3

** 全身性反応は、血管拡張又は／及び胸痛と動悸、不安又は／及び呼吸困難が併発し、一過性で発現後にまもなく自然消失する反応と定義した。
a. 試料は各経過期間終了時に採取した。
b. ベースライン時と規定の時点に試料を採取できた全身反応を発現した被験者のみを含めた。
c. ベースライン時と規定の時点に試料を採取できた全身反応を発現した被験者総数を分子に、GA 群総数（N=125）を分母とした割合。
d. ベースラインからの抗体レベルの変化率が上記に記載の変化率であった全身反応を発現した被験者数を分子に、ベースライン時と規定の時点に試料を採取できた全身反応を発現した被験者数を分母とした割合。
Source：Teva 社解析結果

2.7.2.4.1.5 免疫複合体の形成

RRMS 患者を対象とした 01-9001/9001E 試験において、GA 20 mg/日を投与後、抗 GA 抗体レベルが高値を示した 10 例の血清検体を用いて、ELISA により免疫複合体の有無を検討した。免疫複合体は pH 4.0 にて 90 分間処理することで解離する性質があるが、同処理によっても解離は見られず、免疫複合体は見られなかった。

Dr[redacted]（1997）が検討した報告では、GA 投与により免疫複合体介在性疾患のリスクが増大することを示唆した動物又はヒトでの臨床データ、生物学的データ、組織学的データは存在しないと結論されている[6]。

(1) 腎機能に及ぼす影響

9004 試験（01-9001/9001E 試験の継続投与試験）に参加し、GA 20 mg/日を 4 年以上投与された 162 例の RRMS 患者を対象として腎機能を評価した。その結果を以下に要約する。

1) 血漿クレアチニン値及び血液尿素窒素（BUN）値

血漿クレアチニン値及び血液尿素窒素（BUN）値は腎機能の指標としてよく用いられる。RRMS 患者 162 例のうち、ベースライン値と最終測定値の両方が得られた被験者について、血漿クレアチニン値及び BUN 値の最終測定値のベースライン値からの変化を評価した。

血漿クレアチニン値において、ベースライン値及び最終測定値の両方が得られた被験者は 162 例のうち 159 例であった。最終測定値のベースライン値からの変化量の平均値（SD）は 0.02（0.17）mg/dL であった。

同様に、BUN 値において、ベースライン値及び最終測定値の両方が得られた被験者は 162 例のうち 158 例であった。最終測定値のベースライン値からの変化量の平均値（SD）は 3.31（8.01）mg/dL であった。

血漿クレアチニン値及びBUN値の最終測定値とベースライン値に大きな変化は見られなかった。

2) 蛋白尿

腎不全の初期症状は蛋白尿である。162例のうち、ベースライン値及び最終測定値の両方が得られた153例で尿蛋白の測定を行った。4例の被験者においてベースラインで蛋白尿が見られたが、治験中に消失した。また、1例は治験中に軽度の蛋白尿が見られたが、これは尿沈渣の白血球増加によるものと考えられた。結論として、蛋白尿の発現の増加はなかった。

3) 低アルブミン血症

低アルブミン血症は尿中蛋白の増加に伴い二次的に起こることがある。162例のうち、ベースライン値及び最終測定値の両方が得られた158例で血漿アルブミン濃度を評価した。その結果、GAによる低アルブミン血症の発現の増加はなかった。

2.7.2.4.1.6 免疫原性のまとめ

- GA 20 mg/日を投与したほぼすべての被験者で抗GA抗体が生じたことから、GAはヒト免疫系で生物学的に利用されることは明らかである。1110-1試験の補足的試験において、GA投与1ヵ月後より抗GA抗体の産生が見られ、その抗体レベルは3ヵ月後にピークに達した後、抗GA抗体レベルは緩やかに低下し、投与12ヵ月後にはピークの約半分にまで低下し、そのレベルは投与24ヵ月後まで維持された。
- 抗MBP抗体は投与期間を通して検出されなかった。GA 20 mg/日を投与したすべての日本人RRMS患者の血清検体でも抗GA抗体が検出された。
- GA誘発性PBMC増殖反応はGA投与初期で高く、投与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試験では被験者数が少なく、ばらつきが大きかったためGA誘発性PBMC増殖反応は明確には確認できなかった。
- 抗GA抗体はGAの生理活性に影響を与えないことがTeitelbaumにより報告されている[2]。GA投与患者での再発は抗GA抗体の産生と無関係であった。また、抗GA抗体の経時変化のパターン及び抗体レベルは、再発被験者と非再発被験者と同様であった。
- GAを投与した被験者での免疫複合体形成のリスクを直接的（血清検体中の免疫複合体のレベルを測定）及び間接的（腎機能の評価）に評価した。免疫複合体の形成及びそれらの腎糸球体への沈着を示す臨床的エビデンスはなかった。

2.7.2.4.2 QT/QTc 間隔延長に対する影響

海外におけるGAの開発プログラムは、「非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について（薬食審査1023第1号、平成21年10月23日）」が公布以前に実施されていたため、QT/QTc間隔の延長及び催不整脈作用の潜在リスクをQT/QTc評価試験で評価していない。しかし、本剤のQT/QTc間隔延長及び催不整脈作用の潜在リスクは、非臨床試験における安全性薬理試験及び毒性試験、臨床試験における心電図パラメータへの影響、心電図異常の発現状況、国内外の臨床試験及び製造販売後のQT/QTc間隔の延長及び催不整脈作用に関連する有害事象の発現状況により評価できると考えた。以下に各評価結果を示した。

2.7.2.4.2.1 非臨床試験

(1) 安全性薬理試験

添付資料番号4.2.1.3-3（評価）、-4～8（参考）、-9（評価）

安全性薬理試験のうち心血管系に対する影響について、CHO細胞を用いたin vitro試験及びラット、ウサギ、ネコ、イヌを用いた一連の薬理試験により評価した。その結果を、表2.7.2-16に示した。

なお、ラット、ウサギ、ネコ、イヌを用いた薬理試験は、いずれも「安全性薬理試験ガイドラインについて（医薬審発第902号、平成13年6月21日）」の公布以前の[redacted]年から[redacted]年の間に実施されたものであり、主としてGAの血圧に対する作用の評価に重点が置かれており、イヌでのみ心電図波形の観察が行われ、心電図パラメータの計測は実施されていない。

GAのhERG電流に及ぼす影響を検討したところ、6 μg/mLの濃度においてもGAはhERG電流に影響を及ぼさなかった。GAが血圧（BP）及び心拍数（HR）に及ぼす影響を検討する単回投与試験を、ラット、ウサギ、ネコ及びイヌを用いて実施した。ラットに10又は20 mg/kgを単回静脈内投与したところ、いずれの用量でも血圧低下が見られたが、心拍数に対する影響は見られなかった。ウサギに約7 mg/kgを単回静脈内投与したところ、血圧及び心拍数に対する薬剤投与に関連した影響は見られなかった。麻酔下ネコに1、2、5及び10 mg/kgを単回静脈内投与した結果、血圧の低下が見られ、5 mg/kgで平均52.5 mmHg、10 mg/kgで平均61 mmHg低下した。この試験では、心拍数に対する影響は見られなかった。無麻酔イヌでは、0.4～20 mg/kgの静脈内投与後に血圧、心拍数及び心電図（II誘導）評価を実施した。その結果、10 mg/kg以上で、一過性の血圧低下及び心拍数減少、並びに心電図波形の変化として一過性のR、S及びT波の振幅増加及び不整脈が見られた。麻酔下イヌを用いた医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）準拠の単回投与試験では、0.3～6 mg/kgを静脈内投与したところ、6 mg/kg投与により雄4例中2例で血圧低下が引き起こされたが、心拍数、心電図波形、冠動脈血流量及び血清酵素値の変化は見られなかった。また、イヌに皮下投与した場合には、20 mg/kgまで血圧及び心拍数に対する影響は見られなかった。

表 2.7.2-16　GA の安全性薬理試験：心血管系に対する影響

試験系 動物種/系統	投与 方法	用量 (mg/kg)	性別及び 匹数/群	特記すべき所見	GLP 適用	添付資料番号
CHO-K1 細胞	In vitro	6 μg/mL	4 細胞	hERG 電流への影響は見られなかった。	適用	4.2.1.3-3（評価）
ラット/Wistar	i.v.	10、20	NR	無麻酔下で HR 及び呼吸数に対する影響は見られなかった。 20 mg/kg で最大の降圧作用（34 mmHg 低下）が見られた。 降圧作用はヒスタミン拮抗薬により阻害された。 タキフィラキシーは見られなかった。 NOAEL は 10 mg/kg 未満であった。	非適用	4.2.1.3-4（参考）
ネコ/Fec Eur (Tif)	i.v.	1、2、5、10 20、40（ヒスタミン受容体阻害剤併用のみ）	NR	麻酔下ネコで HR に対する影響は見られなかった。 顕著なタキフィラキシーを伴った降圧作用（10 mg/kg で最大、61 mmHg 低下）が見られたが、ヒスタミン拮抗薬投与により降圧作用は消失した。 10 mg/kg の反復投与により血圧上昇反応が見られ、タキフィラキシーは見られなかった。 NOAEL は 1 mg/kg 未満であった。	非適用	4.2.1.3-4（参考）
ウサギ/白色種	i.v.	約 7	雌 4 匹	無麻酔ウサギでは、影響は見られなかった。	非適用	4.2.1.3-5（参考）
イヌ/ ビーグル	s.c.	20	雌雄各 2 匹	無麻酔イヌでは、GA の s.c.投与で影響は見られなかった。	非適用	4.2.1.3-6（参考）
イヌ/ ビーグル	i.v.	0.4、2、5、10	雄 3 匹	無麻酔イヌでは、GA の 10 mg/kg i.v.投与で、BP 及び HR 低下、並びに一過性の不整脈が見られた。 NOEL：2～5 mg/kg.	非適用	4.2.1.3-7（参考）
イヌ/ ビーグル	i.v.	0.4、2、5、10、20	雄 3 匹	無麻酔イヌでは、GA の 10 mg/kg 及び 20 mg/kg i.v.投与で、BP 及び HR 低下、並びに一過性の不整脈が見られた。 NOEL = 5 mg/kg.	非適用	4.2.1.3-8（参考）
イヌ/ ビーグル	i.v.	0.3、1、3、6	雄 4 匹	麻酔下イヌでは、GA の 6 mg/kg i.v.投与で、4 例中 2 例で BP が低下した。いずれの用量でも、HR、ECG、冠動脈血流量及び血清酵素値（LDH、CPK）の変化は見られなかった。	適用	4.2.1.3-9（評価）

BP = 血圧; ECG = 心電図; HR = 心拍数; GLP = 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準; hERG = ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子; i.v. = 静注; s.c. = 皮下; NOAEL = 無毒性量; NOEL = 無作用量; NR = 報告なし; LDH = 乳酸脱水素酵素; CPK = クレアチンホスホキナーゼ

(2) 毒性試験：サル28日間皮下投与毒性試験及びサル52週間皮下投与毒性試験

添付資料番号4.2.3.2-8（評価）、-9（評価）

サル28日間皮下投与毒性試験 [redacted]；[redacted]年[redacted]月～[redacted]月実施）及びサル52週間皮下投与毒性試験 [redacted]；[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月実施）において、投与開始前と投与第4週 [redacted]、あるいは投与第13、26及び52週 [redacted] に心電図検査を実施した。いずれもI、II、III、aVR、aVL、aVF誘導による心電図波形の観察を行い、II誘導による心電図よりRR、PR、QRS及びQT間隔を計測しBazettの補正式に従いQTcを算出した。

サル28日間試験ではGA 0、20、40及び60 mg/kg/日を、サル52週試験ではGA 0、3、10及び30 mg/kg/日を投与したが、いずれの群でも投薬に起因すると考えられる心電図波形及びパラメータの異常は見られなかった。

これらの試験中では血中薬物濃度測定は実施しなかったが、別途^{125}I標識体を単回皮下投与した薬物動態試験 [redacted] では、60 mg/kg投与時のCmax及び$AUC_{0\text{-}24h}$はそれぞれ、141.5（雄）又は138.0（雌）μg/mL及び2323.8（雄）又は2288.7（雌）μg・h/mLであった。

表2.7.2-17～表2.7.2-26に心電図パラメータの成績を示した。

表2.7.2-17 サル28日間試験における心電図パラメータ：雄（投与開始前）

投与量 (mg/kg/日)	心拍数 (拍/分)	間隔（秒）				
		RR	PR	QRS	QT	QTc
0	242	0.25	0.08	0.04	0.16	0.32
20	238	0.25	0.08	0.04	0.18	0.36
40	208	0.29	0.08	0.04	0.20	0.37
60 [a)]	242	0.25	0.08	0.04	0.16	0.32
60 [b)]	246	0.24	0.08	0.04	0.18	0.36

n=1、[a)]：最終投与液は[redacted]、[b)]：最終投与液は[redacted]
Source：4.2.3.2-8 Appendix 5

表2.7.2-18 サル28日間試験における心電図パラメータ：雄（投与第4週）

投与量 (mg/kg/日)	心拍数 (拍/分)	間隔（秒）				
		RR	PR	QRS	QT	QTc
0	242	0.25	0.08	0.04	0.16	0.32
20	238	0.25	0.08	0.04	0.18	0.36
40	221	0.27	0.08	0.04	0.16	0.31
60 [a)]	211	0.28	0.08	0.04	0.20	0.38
60 [b)]	205	0.29	0.08	0.04	0.20	0.37

n=1、[a)]：最終投与液は[redacted]、[b)]：最終投与液は[redacted]
Source：4.2.3.2-8 Appendix 5

表2.7.2-19 サル28日間試験における心電図パラメータ：雌（投与開始前）

投与量 (mg/kg/日)	心拍数 (拍/分)	間隔（秒）				
		RR	PR	QRS	QT	QTc
0	227	0.26	0.08	0.04	0.18	0.35
20	234	0.26	0.08	0.04	0.18	0.36
40	234	0.26	0.08	0.04	0.18	0.36
60 [a)]	268	0.22	0.08	0.04	0.16	0.34
60 [b)]	259	0.23	0.08	0.04	0.16	0.33

n=1、[a)]：最終投与液は[redacted]、[b)]：最終投与液は[redacted]
Source：4.2.3.2-8 Appendix 5

表 2.7.2-20 サル 28 日間試験における心電図パラメータ：雌（投与第 4 週）

投与量 (mg/kg/日)	心拍数 (拍/分)	間隔（秒）				
		RR	PR	QRS	QT	QTc
0	217	0.28	0.08	0.04	0.16	0.31
20	211	0.28	0.08	0.04	0.18	0.34
40	217	0.28	0.08	0.04	0.16	0.31
60 [a)]	224	0.27	0.08	0.04	0.20	0.39
60 [b)]	250	0.24	0.08	0.04	0.16	0.33

n=1、[a)]：最終投与液は[redacted]、[b)]：最終投与液は[redacted]
Source：4.2.3.2-8 Appendix 5

表 2.7.2-21 サル 52 週試験における心電図パラメータ：雄（投与第 13 週）

投与量 (mg/kg/日)	心拍数 (拍/分)	間隔（ミリ秒）				
		RR	PR	QRS	QT	QTc
0	228 ± 17.0	268 ± 22.2	75 ± 19.1	35 ± 10.0	180 ± 0.0	350 ± 14.1
3	240 ± 19.5	250 ± 21.6	65 ± 10.0	40 ± 0.0	170 ± 11.5	330 ± 29.4
10	242 ± 3.3	248 ± 5.0	60 ± 0.0	40 ± 0.0	185 ± 10.0	370 ± 20.0
30	262 ± 2.0	230 ± 0.0	75 ± 10.0	40 ± 0.0	165 ± 10.0	348 ± 15.0

Mean ± SD、n=4
Source：4.2.3.2-9 Table 6

表 2.7.2-22 サル 52 週試験における心電図パラメータ：雄（投与第 26 週）

投与量 (mg/kg/日)	心拍数 (拍/分)	間隔（ミリ秒）				
		RR	PR	QRS	QT	QTc
0	248 ± 12.6	245 ± 12.9	75 ± 10.0	40 ± 0.0	155 ± 10.0	318 ± 26.3
3	228 ± 19.8	265 ± 23.8	65 ± 10.0	40 ± 0.0	170 ± 11.5	333 ± 29.9
10	232 ± 7.3	258 ± 9.6	70 ± 11.5	45 ± 10.0	185 ± 10.0	365 ± 23.8
30	246 ± 10.7	245 ± 12.9	70 ± 11.5	40 ± 0.0	170 ± 11.5	345 ± 17.3

Mean ± SD、n=4
Source：4.2.3.2-9 Table 6

表 2.7.2-23 サル 52 週試験における心電図パラメータ：雄（投与第 52 週）

投与量 (mg/kg/日)	心拍数 (拍/分)	間隔（ミリ秒）				
		RR	PR	QRS	QT	QTc
0	224 ± 45.5	278 ± 68.5	85 ± 10.0	40 ± 0.0	185 ± 30.0	353 ± 42.7
3	239 ± 15.7	250 ± 21.6	70 ± 11.5	35 ± 10.0	170 ± 11.5	350 ± 52.3
10	227 ± 7.6	268 ± 9.6	65 ± 10.0	45 ± 10.0	195 ± 10.0	380 ± 27.1
30	249 ± 7.6	243 ± 5.0	75 ± 10.0	40 ± 0.0	165 ± 10.0	338 ± 15.0

Mean ± SD、n=4
Source：4.2.3.2-9 Table 6

表 2.7.2-24 サル 52 週試験における心電図パラメータ：雄（投与第 13 週）

投与量 (mg/kg/日)	心拍数 (拍/分)	間隔（ミリ秒）				
		RR	PR	QRS	QT	QTc
0	262 ± 17.9	230 ± 14.1	80 ± 16.3	40 ± 0.0	170 ± 11.5	353 ± 15.0
3	249 ± 12.3	243 ± 12.6	65 ± 10.0	40 ± 0.0	170 ± 20.0	348 ± 42.7
10	242 ± 18.9	250 ± 21.6	60 ± 0.0	40 ± 0.0	180 ± 16.3	360 ± 21.6
30	261 ± 4.5	228 ± 5.0	65 ± 10.0	40 ± 0.0	160 ± 23.1	333 ± 43.5

Mean ± SD、n=4
Source：4.2.3.2-9 Table 6

表 2.7.2-25 サル 52 週試験における心電図パラメータ：雄（投与第 26 週）

投与量 (mg/kg/日)	心拍数 (拍/分)	間隔（ミリ秒）				
		RR	PR	QRS	QT	QTc
0	261 ± 30.5	235 ± 23.8	90 ± 25.8	40 ± 0.0	155 ± 19.1	323 ± 28.7
3	254 ± 11.0	238 ± 9.6	65 ± 10.0	35 ± 5.8	170 ± 11.5	350 ± 24.5
10	253 ± 13.4	237 ± 11.5	73 ± 11.5	50 ± 17.3	167 ± 11.5	343 ± 15.3
30	254 ± 11.0	238 ± 9.6	75 ± 19.1	45 ± 10.0	160 ± 16.3	328 ± 28.7

Mean ± SD、n=4
Source：4.2.3.2-9 Table 6

表 2.7.2-26 サル 52 週試験における心電図パラメータ：雄（投与第 52 週）

投与量 (mg/kg/日)	心拍数 (拍/分)	間隔（ミリ秒）				
		RR	PR	QRS	QT	QTc
0	252 ± 12.8	238 ± 12.6	70 ± 11.5	35 ± 10.0	165 ± 10.0	348 ± 42.7
3	255 ± 19.5	238 ± 17.1	70 ± 11.5	40 ± 0.0	180 ± 16.3	368 ± 31.0
10	256 ± 10.4	233 ± 11.5	67 ± 11.5	40 ± 0.0	167 ± 11.5	347 ± 20.8
30	247 ± 6.0	243 ± 5.0	75 ± 10.0	35 ± 10.0	170 ± 25.8	348 ± 55.6

Mean ± SD、n=4
Source：4.2.3.2-9 Table 6

(3) 非臨床試験のまとめ

GA の hERG 電流に及ぼす影響を検討したところ、6 μg/mL の濃度においても GA は hERG 電流に影響を及ぼさなかった。また、無麻酔下イヌの GLP 非適用試験において、静脈内投与では 10 mg/kg 以上で不整脈が見られたが、麻酔下イヌの GLP 適用試験における 6 mg/kg 静脈内投与では異常はなく無毒性量（NOAEL）が確認された点、臨床投与経路である皮下投与では心電図波形に異常はなかった点、GLP 適用のサル皮下投与反復投与試験では最大 60 mg/kg/日又は 30 mg/kg/日まで QTc を含む心電図パラメータに異常はなかった点を考慮すると、臨床使用に際して本剤が不整脈を誘発する懸念は低いと考える。

2.7.2.4.2.2 臨床試験

(1) 心電図パラメータへの影響

1) ホルター心電図パラメータへの影響（海外第 III 相試験：1300a/1600a 試験）

添付資料番号 5.3.3.2-1（参考）

1300a/1600a 試験は 1300 及び 1600 試験に組入れられ、GA 20 mg/日を投与された MS 患者を対象とし、GA のホルター心電図所見に及ぼす影響を評価した、非盲検補足的パイロット試験であ

る。24時間ホルター心電図所見を指標として、以下の2群のMS患者を対象に、GA 20 mg/日を皮下投与したときの心電図への影響を評価した。

- A群 ：本剤投与後に胸部不快感／胸痛が発現したことがある患者
- B群 ：本剤投与後に胸部不快感／胸痛が発現したことがない患者

ホルター心電図検査は、A群では2回、B群では1回実施した。ただし、B群のうち、1日目の本剤投与後のホルター心電図測定中に胸部不快感／胸痛が発現した場合は、7～21日目以内に再測定を行うこととした。

A群24例のうち21例及びB群84例のうち80例で読影可能なホルター心電図記録が得られた。また、B群のうち6例でホルター心電図検査を2回実施した。

心拍数は、A群のすべての被験者及びB群の被験者の80%で24時間の生理学的変動が見られた。ホルター心電図の装着期間を通して、両群ともに洞性頻脈（>100拍/分）が高頻度に見られた。これらのイベントの中にはGA 20 mg/日投与直後に発現した事象もあったがその持続期間はごく短時間で、自然寛解しており、また、その後のホルター心電図の装着期間を通して数回の頻脈が認められた。以上より、ホルター心電図結果を判定した医師によりGA 20 mg/日投与との関連はないと判断された。B群のうち10例で、投与数分後に心拍数増加が見られ、測定中同様の所見が数回見られた。そのうち2例は、GA 20 mg/日投与前から洞性頻脈が見られた。また、B群のうち1例が投与後に意味のある心拍数増加が見られたが、無症候性であった。本被験者は、他にも日中（主に大学での試験時）に頻脈が見られていた。

A群の被験者の17%及びB群の被験者の27%で徐脈（<50拍/分）が夜間に見られたが、生理学的変動と考えられ、GA 20 mg/日投与との関連はなかった。A群の1例及びB群の4例で、2対1房室伝導を呈した間欠的な第二度房室ブロックが夜間に見られたが、GA 20 mg/日投与との関連はなかった。

A群の被験者の75%及びB群の被験者の58%で上室性及び心室性不整脈が単独の期外収縮として見られた。両群の各1例で心室性期外収縮が高頻度に見られたが、複雑な不整脈は見られなかった。B群のうち3例で非持続性上室性頻脈、1例で二連発性の上室性期外収縮が見られた。しかし、複雑又は持続性ではなく、また期外収縮の最大値はいずれもGA 20 mg/日投与との関連はなかった。本治験にて見られた上室性及び心室性不整脈には臨床的重要性はなく、不整脈の発現とGA 20 mg/日投与との間に時間的関連はなかった。

A群の被験者の17%及びB群の被験者の28%で頻脈時に心電図ST部分下降が見られた。いずれもGA 20 mg/日投与との関連はなかった。同時に記録した心電図（ECG）所見と比較した結果、このST変化に臨床的に意味はなく、心筋虚血を表すものではなかった。

また、A群の被験者の38%及びB群の被験者の20%で心電図ST部分上昇が見られた。同時に記録したECG所見との比較した結果、このST変化に臨床的に意味はなく、心筋虚血を表すものではなかった。

以上より、両群のいずれの被験者にも心筋虚血を示す根拠はなかった。臨床的に意味のある変化が数例で見られたが、概してGA 20 mg/日投与との間に時間的関連はなかった。

結論として、24時間ホルター心電図測定の結果、これらのMS患者でGA投与と関連する不整脈や虚血を示すエビデンスはなかった。

(2) 本剤投与開始後に新たに見られた心電図異常の発現状況

1) 健康男性被験者を対象とした GA（20、40 又は 60 mg）の用量漸増忍容性試験（ICR 012079 試験）

添付資料番号 5.3.3.1-1（参考）

ICR 012079 試験は、健康男性被験者を対象とした二重盲検比較、用量漸増試験である。健康男性被験者に GA 20、40 又は 60 mg を投与したときの安全性及び忍容性を評価し、GA 投与後、胸痛又は動悸が発現した場合には、その原因を明らかにすることを目的とした。

被験者は、表 2.7.2-27 に示すように GA 群（20 例）又はプラセボ群（10 例）［GA 製剤の賦形剤であるマンニトール（M）を投与］のいずれかに無作為に割り付けられた。GA 群 20 例のうち 19 例が予定通りの用量を投与された。残りの 1 例（被験者識別コード 101）は 2 日目の投与数分後に発現した有害事象のため、3 日目以降は用量を低減（3 日目：GA 10 mg + M 20 mg、4 日目：GA 20 mg + M 40 mg）した。

表 2.7.2-27 ICR 012079 試験で計画された投与方法

投与日	GA 群（20 例）	プラセボ群（10 例）
1 日目	M 40 mg	M 40 mg
2 日目	GA 20 mg + M 40 mg	M 40 mg
3 日目	GA 40 mg + M 80 mg	M 80 mg
4 日目	GA 60 mg + M 120 mg	M 120 mg

治験期間を通して、バイタルサイン、臨床検査値、有害事象、ECG（12 誘導心電図、投与 4 時間後までのホルター心電図及び投与 2 時間後までの連続的 ECG モニタリング）を含む安全性評価を行った。

生化学的検査において、GA を投与された 6 例に臨床的に意味のあるクレアチンホスホキナーゼ（CPK）及び CPK-MB の上昇が見られた。

CPK 及び CPK-MB の上昇の原因は不明であるが、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。このうち 5 例は同一のグループに属しており、許可を得ずに軽度の運動を行っていた。また、6 例のうち 5 例は注射部位の不随意筋収縮が見られており、本事象に関与していると考えられた。本事象は、治験薬との因果関係は否定できないが、心筋特有の CPK-MB 分画が過度に上昇していないこと、他の心筋逸脱酵素［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）や乳酸脱水素酵素（LDH）］は基準値内であったことより、心筋ではなく骨格筋に起因していると考えられた。

バイタルサイン、ECG 所見で臨床的に意味のある変動又は異常が見られたのは GA 群の 1 例（被験者識別コード 101）のみであった。

以下に被験者識別コード 101 の臨床経過を示す。

1 日目、被験者識別コード 101 に M 40 mg を投与したが、有害事象は見られなかった。

2 日目、GA 20 mg + M 40 mg を投与したところ、投与後 15 分以上経過してから II、III 及び aVF 誘導（下壁誘導）上に T 波逆転が見られた。これは洞性頻脈によるものであった。再度、1 分以内に実施した ECG 検査では、この変化は、III 誘導に T 波逆転が残存しているのを除けば消失していることが確認された。その後、2 日目に記録した ECG 所見はいずれも正常であった。同時に、この ECG の異常所見とともに、投与 15 分後にめまい及び心悸亢進が発現し、3 分間持続した。両有害事象とも治験責任医師により、治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。

3 日目に GA 40 mg + M 80 mg を投与する予定であったが、2 日目に有害事象が発現したため、GA 10 mg + M 20 mg を投与した。この際、投与後 1 分以上経過してから、III 及び aVF 誘導上に

きわめて軽微なT波の平低化が見られたが、正常範囲内と判断された。これに伴う心血管系の有害事象は見られなかった。

4日目には、GA 20 mg + M 40 mg を再投与した。投与11分後にII、III、aVF、V3及びV4誘導上に広範囲のST/T波変化を伴う洞性頻脈が見られた。投与13分後のECG所見は正常となった。ECGの異常所見とともに、めまい及び心悸亢進が見られた。同日、その後に記録したECG所見はいずれも正常であった。

本被験者で見られた仰臥位の心拍数増加とECG検査での異常所見は、心筋のイオン変化又は心筋虚血に関連するものであると思われたが、胸痛は発現しなかった。併発症状（めまい及び心悸亢進）の持続時間は短く、後遺症はなかった。当初、本事象について治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と考えられたが、運動負荷心電図検査による精密検査を実施し、心疾患の可能性や、GA曝露などの一連の追加検査を実施しても、特に問題はなかった。その後、過換気負荷試験を行った結果、GA投与後にECG所見で見られたものとほぼ同様のT波変化が生じた。

以上の結果を踏まえ、専門家の意見を求めたところ、本被験者で見られた上述の事象は過換気によって生じた可能性が高いと解釈された。

なお、他の19例については、推奨治療用量の最高3倍の用量を投与したが、GAが心筋虚血を引き起こしたというエビデンスはなかったという専門家の意見であった。

2) 国内第II相試験：MS-GA-402試験

添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

MS-GA-402試験での心電図の評価を表2.7.2-28に示した。

MS-GA-402試験では、投与後6時点で心電図検査を実施したが、本剤投与開始後に新たな臨床上意味のある心電図異常が見られた被験者はいなかった。

表2.7.2-28 MS-GA-402試験における心電図の評価

		0週	4週	12週	24週	36週/中止時	44週	52週
例数		17	15	14	14	17	13	13
正常	例数 (%)	16 (94.1)	13 (86.7)	11 (78.6)	11 (78.6)	14 (82.4)	11 (84.6)	11 (84.6)
臨床上意味のない程度の異常	例数 (%)	1 (5.9)	2 (13.3)	3 (21.4)	3 (21.4)	3 (17.6)	2 (15.4)	2 (15.4)
臨床上意味のある異常	例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.2-1 表14.3.4-10

3) 海外第III相試験：01-9001/9001E試験

添付資料番号 5.3.5.1-4（参考）

01-9001/9001E試験におけるスクリーニング時（ベースライン値）及び試験終了時での心電図の評価を表2.7.2-29に示した。

ベースライン値では、GA 20 mg/日群106例のうち72例（67.9%）、プラセボ群105例のうち71例（67.6%）で正常であった。残りは心電図異常が見られたものの、試験には適格であった。試験終了時には、GA 20 mg/日群の82例（77.4%）、プラセボ群の75例（71.4%）で正常であった。

ECGの異常には、洞性徐脈、心室伝導遅延、洞性頻脈、心室性期外収縮、非特異性ST波、T波変化及び心室異所性拍動があった。

全体として、GAに起因する臨床的に意味のある心電図の変化はなかった。

表2.7.2-29　01-9001/9001E試験における心電図の評価

		GA 20 mg/日群（106例）		プラセボ群（105例）	
		試験終了時		試験終了時	
		異常	正常	異常	正常
		例数	例数	例数	例数
ベースライン値	異常	15	19	19	15
	正常	9	63	11	60
	合計	24	82	30	75

Source：5.3.5.1-4　Appendix I 11.2.1、Appendix I 11.2.2

(3) 国内外臨床試験におけるQT/QTc間隔の延長及び催不整脈作用に関連する有害事象の発現状況

RRMS患者を対象とした国内臨床試験（MS-GA-402試験）及び海外臨床試験［9003試験（二重盲検期）、01-9001/9001E試験及びBR-1試験）について、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインE14（非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について）の4.1項「臨床試験における有害事象」で発現頻度を比較する必要があると定められている有害事象を参考に有害事象（表2.7.2-30）を定義し、その発現頻度を調査した。

表2.7.2-30　調査対象として定義した有害事象

器官別大分類	基本語（MedDRA/J ver.10.0）
神経系障害	痙攣
	失神
全身障害および投与局所様態[1)]	突然死
心臓障害	トルサード　ド　ポアン[2)]
	心室性頻脈
	心室細動

[1)] MedDRA/J ver.17.0では一般・全身障害および投与部位の状態
[2)] MedDRA/J ver.17.0ではトルサード　ド　ポアント

1) 国内第II相試験（MS-GA-402試験）

添付資料番号5.3.5.2-1（評価）

MS-GA-402試験においては、調査対象として定義した有害事象の報告はなかった。なお、本治験において、心血管系の合併症を有する被験者は組み入れられなかった。

2) 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］

海外プラセボ対照3臨床試験において、調査対象として定義した有害事象の発現状況を表2.7.2-31に示した。

GA 20 mg/日群では、失神11例（4.1%）及び痙攣2例（0.7%）が発現した。このうち、失神についてはプラセボ群では5例（1.9%）であり、GA 20 mg/日群と発現頻度に差が見られた。本剤は非心臓性由来の症状であるIPIRが高い頻度で発現することが報告されている。失神が発現したGA 20 mg/日群の11例のうち7例は呼吸困難、血管拡張、胸痛又は不安などのIPIRを特徴付ける症状が併発していた。なお、両投与群における痙攣の発現頻度は同様であり、基礎疾患

の神経障害に関連していると考えられた。なお、これら有害事象の発現頻度が低かったことから、心血管系の合併症の有無による検討は行われていない。

表 2.7.2-31 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］における調査対象として定義した有害事象の発現状況

器官別分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群（269 例）		プラセボ群（271 例）	
		例数	%	例数	%
神経系障害	痙攣	2	0.7	2	0.7
	失神	11	4.1	5	1.9
全身障害および投与局所様態	突然死	-	-	-	-
心臓障害	トルサード ド ポアン	-	-	-	-
	心室性頻脈	-	-	-	-
	心室細動	-	-	-	-

事象名：MedDRA/J ver.10.0
Source：Teva 社解析結果

以上から、国内外臨床試験における QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関連する有害事象の発現リスクと本剤投与との関連性はないと考える。

2.7.2.4.2.3 製造販売後における QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関連する有害事象の発現状況

本剤の製造販売後の安全性データベースでは 10 年以上にわたり、1,914,846 人・年（2013 年 11 月 30 日現在）に本剤の曝露が確認されている。この広大なデータより本剤の安全性プロファイルは確立されており、定期的に安全性についてモニターと解析が行われている。ICH ガイドライン E14（非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について）の 4.4 項「市販後有害事象」において調査すべき有害事象を参考に以下の有害事象について調査した。

催不整脈作用に関連する事象（トルサード ド ポアン、QT 間隔延長、突然死／心突然死、心室性頻脈、心室細動及び失神）として、これまでに 241 例（10 万人・年あたり 12.58 例）が報告されている。以下に各事象の発現状況を示した。

- トルサード ド ポアン（TdP）：TdP の報告はなかった。
- QT 間隔延長：QT 間隔延長の報告は 2 例であった。これらのうち、1 例は低カリウム血症に起因する発現であり、本剤との関連はないと評価された。また、1 例は、詳細情報がほとんど得られていないため、評価できなかった。
- 突然死：突然死の報告は 6 例であった。

症例 1：4[redacted]歳女性、関連する既往歴の報告はなし。本剤投与 6 ヵ月後に低ナトリウム血症及び敗血症で入院、回復傾向であった。リハビリ中に突然死。その他情報なし。

症例 2：3[redacted]歳女性、偏頭痛、高血圧、不眠症、大動脈拡大及び血管炎の既往歴を有する。本剤投与 1 ヵ月後に原因不明の突然死。剖検により脳卒中及び心イベントは除外されたが、他に原因は見つからなかった。

症例 3：7[redacted]歳女性、既往歴の報告はなし。本剤投与 1 ヵ月後に原因不明の突然死。その他情報なし。

症例 4：5[redacted]歳女性、既往歴の報告はなし。本剤投与 8 年後、原因不明の突然死。その他情報なし。

症例5：[redacted]歳女性、関連する既往歴の報告はなし。本剤投与10年後、自動車内にて突然死。その他情報なし。

症例6：[redacted]歳男性、関連する既往歴はなし。本剤投与3年後、重大な冠動脈イベントにより死亡。医療施設外。その他情報なし。

いずれの症例も本剤との関連なし、又はおそらく関連なしと評価された。

- 心室性頻脈及び心室細動：心室性頻脈3例、心室細動（致死性）1例が報告されている。

症例1：[redacted]歳男性、本剤投与4年後、進行型MSにて介護施設に入居中、胃腸出血、胸痛とともに循環虚脱で死亡。死因はMSと心室細動と報告され、本剤との因果関係は関連なしと評価された。

症例2：[redacted]歳女性、関連する既往歴の報告はなし。本剤投与3年後、非持続性心室性頻脈と診断された。その他情報なし。

症例3：[redacted]歳女性、本剤投与4年後、栄養サプリメント多剤服用。心室性頻脈とともに失神が発現し、アミオダロンの服用開始と、電気生理検査を実施。本剤投与は継続され、本剤との因果関係は関連なしと評価された。

症例4：[redacted]歳男性、関連する既往歴の報告はなし。本剤投与1年後、本剤投与後に失神。救急でのECGの実施により、単一性心室性頻脈が見られた。入院中のホルター心電図で当該事象の再発はなかった。時間的関連のため因果関係はおそらく関連ありと評価された。

- 失神：失神の報告は229例であり、およそ半数が重篤とされた。そのうち7例は投与から短時間内での発現でありIPIRに合致していた。心血管疾患の既往歴を有する患者は3例のみ（冠動脈疾患1例及び高血圧2例）であった。いずれも非致死性であった。

なお、様々な痙攣が報告されているが、無酸素性発作（不整脈の後に起こると考えられる痙攣発作の種類）の報告はなかった。

本剤の製造販売後安全性データベースに基づく使用実績より、本剤と催不整脈作用の関連性を示唆する情報は認められないと考えられた。

なお、本剤は1996年に米国及びイスラエルで承認され、現在までに世界50ヵ国以上で承認されているが、企業中核データシート、米国及び欧州における最新の添付文書において、心突然死等のQT/QTc間隔延長に関連した副作用に関する注意喚起は記載されていない。

2.7.2.4.2.4 QT/QTc間隔の延長及び催不整脈作用に関するまとめ

本剤は生体内において皮下投与後に注射部位で速やかに分解され、血中に達する未変化体はごくわずかであり、QT/QTc間隔延長における用量・濃度依存性の検討のためのQT評価は困難と考えられた。さらに、非臨床における心血管への評価結果から、臨床使用に際して本剤が不整脈を誘発する懸念は低かった。臨床試験での心電図パラメータへの影響、心電図異常の発現状況より、QT/QTc間隔の延長及び催不整脈作用を示すエビデンスはなかった。また、国内外の臨床試験及び製造販売後のQT/QTc間隔の延長及び催不整脈作用に関連する有害事象の発現状況より関連する事象の報告が少数であることを考慮すると、本剤におけるQT/QTc間隔の延長及び催不整脈作用のリスクは低いと考えられた。

2.7.2.5 付録

該当なし。

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要 6
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 有効性の評価項目 6
2.7.3.1.1.1 MRI パラメータ 7
2.7.3.1.1.2 再発 7
2.7.3.1.1.3 機能障害の進行 7
2.7.3.1.2 試験デザイン 8
2.7.3.1.2.1 MS-GA-402 試験（国内第 II 相試験） 8
2.7.3.1.2.2 海外試験 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 17
2.7.3.2.1 国内第 II 相試験_MS-GA-402 試験 17
2.7.3.2.1.1 被験者の内訳及び被験者背景 17
2.7.3.2.1.2 有効性の結果 17
2.7.3.2.2 海外試験 25
2.7.3.2.2.1 9003 試験（二重盲検期） 25
2.7.3.2.2.2 01-9001/9001E 試験 30
2.7.3.3 試験間の結果の比較と解析 32
2.7.3.3.1 試験対象集団 32
2.7.3.3.1.1 対象の選択・除外基準 32
2.7.3.3.1.2 被験者の内訳及び被験者背景 32
2.7.3.3.1.3 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 33
2.7.3.3.1.4 中止・脱落例 33
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 33
2.7.3.3.2.1 MRI パラメータ 33
2.7.3.3.2.2 MS の再発 34
2.7.3.3.2.3 機能障害の進行 35
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 35
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 35
2.7.3.4.1 用法・用量 35
2.7.3.4.1.1 用量設定の参考とされた探索的臨床試験 36
2.7.3.4.1.2 高用量での検討 38
2.7.3.4.2 特別な患者集団における用量の調整 42
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 43
2.7.3.5.1 RRMS 患者への長期投与：9004 試験 [18] 43

2.7.3.5.2 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.....43
2.7.3.6 付録 43

表

表 2.7.3-1 有効性の評価に用いた主要な臨床試験 6
表 2.7.3-2 試験デザインの概要（MS-GA-402 試験） 9
表 2.7.3-3 MS-GA-402 試験における評価項目及びその解析方法 11
表 2.7.3-4 試験デザインの概要［9003 試験（二重盲検期）］ 13
表 2.7.3-5 9003 試験における評価項目及びその解析手法 14
表 2.7.3-6 試験デザインの概要（01-9001/9001E 試験） 15
表 2.7.3-7 01-9001/9001E 試験における評価項目及びその解析手法 16
表 2.7.3-8 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） 18
表 2.7.3-9 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） 18
表 2.7.3-10 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）：中止例を除いた主要評価解析モデル 19
表 2.7.3-11 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）：静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施された MRI スキャンデータ及び 28 週より前に中止した 3 例を含めた主要評価解析モデル 20
表 2.7.3-12 投与前から投与後の T_1Gd 増強病巣の総数の変化（静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施された MRI スキャンデータ及び 28 週よりも前に中止した 3 例を含む） 20
表 2.7.3-13 各観察時点での T_1Gd 増強病巣数（FAS） 21
表 2.7.3-14 投与前から投与後の新規 T_2 病巣の総数の変化率（FAS） 21
表 2.7.3-15 各観察時点における投与前*からの T_1Gd 増強病巣容積の変化量（FAS） 22
表 2.7.3-16 各観察時点における投与前*からの T_2 病巣容積の変化量（FAS） 22
表 2.7.3-17 投与前から投与後の年間再発率の変化率（FAS） 22
表 2.7.3-18 各観察時点における投与前*からの EDSS スコアの変化量（FAS） 23
表 2.7.3-19 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 23
表 2.7.3-20 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） 25
表 2.7.3-21 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） 26
表 2.7.3-22 二重盲検期における T_1Gd 増強病巣の総数の要約統計量 （ITT 解析対象集団、LOCF） 26
表 2.7.3-23 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、LOCF） 27
表 2.7.3-24 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） 28
表 2.7.3-25 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） 29
表 2.7.3-26 投与期間中の再発回数（ITT 解析対象集団） 30

表 2.7.3-27 副次評価項目 再発に関する項目（ITT 解析対象集団）.....31
表 2.7.3-28 副次評価項目 機能障害の進行に関する項目（ITT 解析対象集団）.....32
表 2.7.3-29 探索的臨床試験の概要.....37
表 2.7.3-30 高用量の検討に用いた臨床試験の概要.....38
表 2.7.3-31 試験デザインの概要（9006 試験）.....39
表 2.7.3-32 試験デザインの概要（GA/9016 試験）.....41
表 2.7.3-33 二重盲検期：再発回数の分布（ITT 解析対象集団）.....42

図

図 2.7.3-1 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）.....24
図 2.7.3-2 二重盲検期における 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、ITT 解析対象集団）.....27
図 2.7.3-3 二重盲検期における 1 ヵ月ごとの T_2 病巣の容積のベースラインからの変化量（中央値、ITT 解析対象集団）.....28
図 2.7.3-4 二重盲検期の T_1Gd 増強病巣と再発との関連性（平均値及び SE）.....29

略号一覧表

略号	省略していない表現又は説明
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone〔副腎皮質刺激ホルモン〕
ADE	Acute Disseminated Encephalomyelitis〔急性散在性脳脊髄炎〕
ANCOVA	Analysis of Covariance〔共分散分析〕
CPMS	Chronic Progressive Multiple Sclerosis〔慢性進行型多発性硬化症〕
DSS	Disability Status Scale〔障害度評価尺度〕
EDSS	Expanded Disability Status Scale〔総合障害度評価尺度〕
FAS	Full Analysis Set〔最大の解析対象集団〕
FS	Functional Systems〔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〕
ITT	Intent-to-Treat
IVIG	Intravenous Immunoglobulin Therapy〔免疫グロブリン大量静注療法〕
LOCF	Last Observation Carried Forward
mITT	Modified Intent-to-Treat
MRI	Magnetic Resonance Imaging〔磁気共鳴画像法〕
MS	Multiple Sclerosis〔多発性硬化症〕
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs〔非ステロイド性抗炎症剤〕
OSMS	OpticoSpinal Multiple Sclerosis〔視神経脊髄型多発性硬化症〕
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis〔再発寛解型多発性硬化症〕
SD	Standard Deviation〔標準偏差〕
SE	Standard Error〔標準誤差〕
SPMS	Secondary Progressive Multiple Sclerosis 〔二次進行型多発性硬化症〕
T_1	Relaxation Time T1 (MRI)
T_2	Relaxation Time T2 (MRI)
TNF	Tumor Necrosis Factor〔腫瘍壊死因子〕
TLI	Total Lymphoid Irradiation〔全身リンパ照射法〕

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

有効性の評価に用いた主要な臨床試験一覧を表 2.7.3-1に示した。

コパキソン皮下注 20 mg シリンジ（以下、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、磁気共鳴画像法（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）を用いて評価した。MS-GA-402 試験は、試験実施に先立ち[redacted]年[redacted]月[redacted]日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構と後期第 II 相試験開始前相談において、試験計画及び主要評価項目の妥当性等について相談を行い、当該相談結果等を踏まえ実施した。しかし、希少疾病である本疾患の特性から、MS-GA-402 試験の計画例数 50 例に対し、実際の登録被験者数は 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、二重盲検）も参考資料として同様に検討した。

表 2.7.3-1 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）	有効性評価	治験のデザイン	投与期間	投与群、例数[d]	実施地域	添付資料番号
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	5.3.5.2-1
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	5.3.5.1-3
		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	5.3.5.1-4

[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

2.7.3.1.1 有効性の評価項目

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[1]。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 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[2]。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[3]。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。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。

2.7.3.1.1.1 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、効果的に活動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[4]。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[5]。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。

2.7.3.1.1.2 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、「再発」を以下のとおり定義した。

＜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。

2.7.3.1.1.3 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[6]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。

RRMS に対する有効性の評価に用いた主要な臨床試験の試験デザイン及び有効性の評価方法を以下に示す。

2.7.3.1.2 試験デザイン

2.7.3.1.2.1 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。有効性評価は36週（第一段階終了時）までとし、本剤の有効性は8週間の観察期を対照として治療後と比較し評価した。本治験では、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。本治験の対象は、改訂McDonald診断基準（2005年）[7]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（第一段階終了時）］での変化とした。

MRI画像の読影は集中測定機関で実施した。本治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。

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) 海外で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験（BR-1試験、01-9001/9001E試験及び9003試験）の3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群はGA 20 mg群と比較して、有効性の指標である再発率において有意な差は見られなかった。

(3) GA 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、本治験では、希少疾病用医薬品である本剤の性質を鑑み、52週間の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。

MS-GA-402試験の試験デザイン概要、評価項目及びその解析方法をそれぞれ表2.7.3-2、表2.7.3-3に示した。

表 2.7.3-2 試験デザインの概要（MS-GA-402 試験）

項目	内容
治験の目的	日本人の RRMS 患者に GA 20 mg/日（本剤）を皮下投与したときの安全性、忍容性、MRI パラメータ及び免疫応答に与える効果を評価する。
治験のデザイン	多施設共同、非盲検、非対照、単一群長期第 II 相試験
対象	対象：RRMS 患者［改訂 McDonald 基準（2005 年）］ 主な選択基準 ・ 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 ・ スクリーニングのための来院（-8 週）前 1 年以内に、少なくとも 1 回の MS の再発が確認され、かつ診療録に記載されている者 ・ スクリーニングのための来院（-8 週）前の少なくとも 30 日間、無再発状態にある者 ・ スクリーニングのための来院（-8 週）前の少なくとも 30 日間、コルチコステロイド治療（静脈内、筋肉内、経口）あるいは副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）製剤の服用を行っていない者 ・ 年齢が 18 歳以上 60 歳以下の者 ・ 歩行可能で、EDSS が 0 以上 5 以下の者 主な除外基準 ・ 定義された OSMS と診断された者 ・ スクリーニングのための来院（-8 週）前 6 ヵ月以内に、アザチオプリンを除く免疫抑制治療（例：シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸）を受けた者 ・ スクリーニングのための来院（-8 週）前 90 日以内に、アザチオプリンを使用した者 ・ スクリーニングのための来院（-8 週）前 60 日以内に、インターフェロン（IFN）β 製剤の投与又は免疫グロブリン大量静注療法（IVIG）を受けた者 ・ クラドリビン又はナタリズマブを、以前使用したことのある者 ・ 全身照射又はリンパ照射を以前受けたことのある者 ・ 幹細胞治療を以前受けたことのある者 ・ スクリーニングのための来院（-8 週）前 6 ヵ月以内に、血漿交換療法又はリンパ球除去療法を受けたことのある者 ・ スクリーニングのための来院（-8 週）前 60 日以内に、連続 30 日を超える長期のコルチコステロイド治療（静脈内、筋肉内、経口）を受けたことのある者 ・ スクリーニングのための来院（-8 週）前 6 ヵ月以内に、他の治験に参加し治験薬を使用した者
併用禁止薬及び療法	IFNβ 製剤、フィンゴリモド塩酸塩、GA 製剤（治験薬以外）、非経口投与［ただし、治験実施計画書で定義された再発に対するパルス療法は除く］／経口投与するステロイド剤、ACTH 剤、化学療法剤（シクロホスファミド、メルファラン、クラドリビン、ミトキサントロン等）、免疫抑制剤又は免疫増強剤（アザチオプリン、メトトレキサート等）、4-アミノピリジン又は 3,4-ジアミノピリジン、イブジラスト、ナタリズマブ等の国内未承認薬、IVIG、血漿交換療法又はリンパ球除去療法、その他の治験薬
併用可能薬及び療法	治験実施計画書で定義された再発時には、メチルプレドニゾロンのパルス療法（メチルプレドニゾロン 500～1,000 mg を 1～3 時間で点滴静注し、これを 3～5 日間施行する）のみ許容した（初回のパルス療法で改善が不十分な場合には、再度施行することも可）。局所に作用するステロイド剤（外用剤、点眼剤及び点鼻剤に限る）の短期的な使用は認めた。

表 2.7.3-2 試験デザインの概要（MS-GA-402 試験）(Continued)

項目	内容
用法・用量	GA 20 mg を 1 日 1 回皮下投与した。自己注射に際し、注入補助器を使用した。 ※投与部位：腹部、左右上腕後部、左右大腿部、左右腰部とし、同一部位への連続投与は行わないこととした（原則として、同一部位への投与は 7 日間あけることとした）。
投与・観察期間	スクリーニング期間：8 週間、主要投与期間：52 週間 有効性は主要投与期間 36 週間（第一段階）、安全性は 52 週間（第二段階）の結果で評価した。
計画被験者数	主要評価項目の評価可能症例数として 50 例 【設定根拠】 主要評価項目において、投与前からと投与後［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化が 25%以上であることを負の二項回帰モデルによる反復測定法を用い検証するには、有意水準を片側 2.5%、検出力 80%としたとき、必要な症例数は 50 例と算出した。

表 2.7.3-3　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病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	各観察時点での T_1Gd 増強病巣数 投与前[d]から投与後[e]の新規 T_2 病巣の総数の変化	T_1Gd 増強病巣数について観察時点ごとの要約統計量を算出するとともに、棒グラフを作成した。 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、各観察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ついて、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、各観察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（第一段階終了時）の総数
[c] 静脈内ステロイド投与後 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

2.7.3.1.2.2 海外試験

(1) 9003 試験（二重盲検期：海外第 III 相試験）

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）[8] 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、治験開始前 30 日以内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。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。

9003 試験の試験デザイン概要、評価項目及びその解析方法をそれぞれ表 2.7.3-4、表 2.7.3-5に示した。

表 2.7.3-4 試験デザインの概要［9003 試験（二重盲検期）］

項目	内容
治験の目的	二重盲検期（最初の 36 週間）：MRI を用いて疾患活動性に対する GA の効果を評価する。
治験のデザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、第 III 相試験
対象	対象：RRMS 患者 主な選択基準 ・ Poser らの診断基準（1983 年）による診断確実（臨床的）な MS を有する者 ・ RR 型の MS を有する者 ・ スクリーニング（MRI 検査）前の少なくとも 30 日間、無再発状態にあり、又ステロイド治療を行っていない者 ・ 少なくとも 1 年以上前に MS と診断された者（治験実施計画書の改訂第 5 版以後は 1 年以内も可とした） ・ 年齢が 18 歳以上 50 歳以下の者 ・ 歩行可能で、EDSS スコアが 0 以上 5 以下の者 ・ 治験参加前 2 年以内に、少なくとも 1 回の再発が確認され、かつ診療録に記載されている者 ・ スクリーニング時の MRI 検査において、少なくとも 1 個の T_1Gd 増強病巣を有する者 主な除外基準 ・ 治験参加前 2 年以内に全身リンパ照射法（TLI）を受けたことがある者 ・ 治験参加前 24 ヵ月以内に、免疫抑制剤又は細胞毒性剤（例：シクロホスファミド、2-クロロデオキシアデノシン、クロランブシル、ミトキサントロン、メトトレキサート、又は抗 CD-4 モノクローナル抗体を含む他の分子標的抗体）を使用した者 ・ 治験参加前 6 ヵ月以内に、免疫学的活性を有する物質［例：アザチオプリン、シクロスポリン、インターフェロン、デオキシスペルグアリン、抗サイトカイン剤、腫瘍壊死因子（TNF）-α、スルファサラジン、コルチコステロイド（長期使用）、又は ACTH］を使用した者 ・ スクリーニング来院前 30 日以内に、短期のコルチコステロイド又は ACTH 治療を受けた者 ・ スクリーニング来院とベースライン来院間に再発が見られた者
併用禁止薬及び療法	他の治験薬、インターフェロン治療、全身性の長期ステロイド投与及び ACTH 療法、化学療法、免疫抑制剤、免疫調整剤（アザチオプリン、シクロホスファミド等）
併用可能薬及び療法	治験実施計画書で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。また、治験担当医師の判断により MS 治療（抗コリン剤、鎮痙剤）も可とした。
用法・用量	被験者は GA 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、自己注射により、皮下投与した。
投与・観察期間	合計 18 ヵ月間（72 週間）： 二重盲検期：9 ヵ月間（36 週間）、非盲検期：9 ヵ月間（36 週間）
計画被験者数	両投与群あわせ合計 200 例程度 【計画被験者数の設定の根拠】 二重盲検期における T_1Gd 増強病巣の総数のプラセボ群との差が 30%以上であると仮定し、85%以上の検出力を確保するためには、二重盲検期の解析例数として各投与群 85 例ずつ必要であると算出された。投与中止例が被験者総数の 20%として見積り、登録被験者数としては、両投与群あわせ 200 例程度と設定した。

表 2.7.3-5 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 Intent-to-Treat（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、罹病期間、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] 本治験では、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、各観察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て解析した。 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。
主な臨床効果に関する評価項目	二重盲検期における再発 EDSS スコア	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。 非盲検期終了後、各測定時点におけるベースラインからの EDSS スコアの変化量の要約統計量を算出した。

[a] 2 回目の解析で有意であった。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) 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、本治験は 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）[8] 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。

01-9001/9001E 試験の試験デザインの概要、評価項目及びその解析手法をそれぞれ表 2.7.3-6、表 2.7.3-7 に示した。

表 2.7.3-6　試験デザインの概要（01-9001/9001E 試験）

項目	内容
治験の目的	RRMS 患者を対象に、GA 20 mg/日を最大 35 ヵ月間皮下投与したときの安全性、忍容性、及び有効性について、プラセボを対照として比較する。
治験のデザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、第 III 相長期延長投与試験
対象	対象：RRMS 患者 主な選択基準 ・ 年齢が 18 歳以上 45 歳以下の者 ・ Poser らの診断基準（1983 年）による診断確実（臨床的）又は診断確実（臨床及び検査）な多発性硬化症（MS）を有する者 ・ 治験参加前 2 年以内に、少なくとも 2 回の明確に定義された再発と寛解が確認され、かつ診療録に客観的な神経学的変化として記載されている者 ・ 主に白質（繊維束）損傷を反映する神経疾患の客観的なエビデンスを有する者。症状のみを有するものは除く ・ 徴候及び症状が他の疾患の過程では認められない者 ・ 歩行可能で、EDSS スコアが 0 以上 5 以下の者 ・ 少なくとも治験参加前 30 日間は、神経学的に安定している者 主な除外基準 ・ 過去に細胞毒性化学療法剤（例：アザチオプリン、シクロホスファミド、又はシクロスポリン）又はリンパ照射法を受けた者 ・ 無作為化前 30 日以内に、コルチコステロイド又は ACTH 治療を行った者（漸減療法は無作為化前 30 日以内に実施可能とした） ・ 鬱血性心不全（New York Heart Association 分類において III 又は IV に該当）の者 ・ 治験参加前 30 日以内に MS の再発又は慢性的な進行が見られる者 ・ 治験参加前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた者 ・ 治験期間中にアスピリン又は非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDS）が必要又は使用が予想される者
併用禁止薬及び療法	アスピリン及び NSAIDs、化学療法剤、その他の治験薬 ステロイド長期療法（経口／静脈内投与）、免疫抑制剤（例：アザチオプリン、シクロホスファミド等）、IFN-β 製剤
併用可能薬及び療法	アセトアミノフェンは併用可能とした。臨床的に適切な用量での抗コリン剤や鎮痙剤等の対症療法剤も併用可能とした。コルチコステロイドは、急性の再発に対する短期療法として 28 日までの使用は可能とした。経口プレドニゾロンは最大使用量 2000 mg（最大用量及び漸減用量含む）使用可能とした。静注メチルプレドニゾロンは 1 日最大用量 1000 mg、3～7 日間の投与を可能とした。また、静注メチルプレドニゾロンの 3～7 日間の投与と合わせて、経口プレドニゾロンを用いた漸減投与（投与期間は合計 28 日間を超えないこととした）も可能とした。
投与・観察期間	最大 35 ヵ月間（01-9001 試験の 24 ヵ月間を含む）
計画被験者数	240 例（GA 20 mg/日群 120 例、プラセボ群 120 例） 設定根拠 治験期間中の再発率が、プラセボ群では約 65%、GA 20mg/日群では 44%であると仮定した場合、85%以上の検出力を確保するためには、二重盲検期の解析例数として各投与群 120 例ずつ必要であると算出された。

表 2.7.3-7 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	再発に関する項目 再発が見られなかった被験者の割合	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。
	初回の再発までの期間	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。
	機能障害の進行に関する項目 機能障害の進行[a]が見られなかった被験者の割合	再発が見られなかった被験者の割合と同様の解析を実施した。
	機能障害の進行[a]が発現するまでの期間	ITT解析対象集団を対象として、log rank検定により機能障害の進行が発現するまでの期間を投与群間で比較した。
	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、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時の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。

[a]機能障害の進行の定義：EDSSスコアがベースラインから1以上上昇した状態が3ヵ月以上持続

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本項では、RRMS患者を対象とした国内非盲検試験（MS-GA-402試験）及びRRMS患者にGA 20 mg/日を投与したときの有効性を裏付ける海外プラセボ対照試験［01-9001/9001E試験及び9003試験（二重盲検期）］の結果を以下に示した。

2.7.3.2.1 国内第II相試験_MS-GA-402試験

添付資料番号5.3.5.2-1（評価）

2.7.3.2.1.1 被験者の内訳及び被験者背景

MS-GA-402試験では、被験者40例がスクリーニングされ、スクリーニングの結果が適格であったのは36例であった。そのうち、スクリーニング期間に19例が脱落（除外基準違反又は選択基準からの逸脱による脱落：15例、治験責任医師又は治験分担医師の判断：4例）し、非盲検下で17例にGA 20 mg/日が投与された。GA 20 mg/日を投与された被験者のうち、13例が36週（第一段階終了時）の主要投与期間を完了し、4例が治験を中止した。そのうち3例が28週より前に治験を中止した。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。

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、MSの平均罹病期間（SD）は84.79（83.74）ヵ月、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。

人口統計学的特性において、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[9]。よって、本治験の対象患者は国内におけるRRMS患者の特性と概ね類似していると考えた。

2.7.3.2.1.2 有効性の結果

(1) 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（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2.7.3-8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、GA 20 mg/日投与後の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 2.7.3-8 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（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) 副解析

主要評価解析の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、GA 20 mg/日投与後の 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 日以内に実施された 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 95%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 2.7.3-9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 2.7.3-9 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 増強病巣の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。

3) 追加感度分析

主要評価項目の主要評価解析において、投与後の T_1Gd 増強病巣数について 28 週より前に中止した 3 例 [redacted] のデータを不採用としている。この 3 例のデータの取り扱いが、主要評価項目の主要評価解析の結果として本剤の薬効を評価する上で有利に働いているとも考えられたため、事後的な感度分析として以下の追加解析を実施した。

① 28 週より前に中止した 3 例を除いた主要評価解析モデル（投与前 14 例、投与後 14 例）

28 週より前に中止した 3 例を解析対象から投与前後ともに除き被験者 14 例を対象として、T_1Gd 増強病巣の総数の変化率について主要評価解析と同様の解析を実施した結果を表 2.7.3-10に示した。

T_1Gd 増強病巣の総数の点推定値は、投与前 4.64 個から投与後 1.74 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、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。しかし、Wilcoxon 符号付順位検定では、2) 副解析③に示したように、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 2.7.3-10 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）：中止例を除いた主要評価解析モデル

		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]	(14 例)	4.64 (1.29)	-	-	-
投与後の T_1Gd 増強病巣の総数 (個)[b]	(14 例)	1.74 (1.40)	62.50	24.03	81.49

[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（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 9 及び Teva 社解析結果

② 静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施された MRI スキャンデータ及び 28 週より前に中止した 3 例を含めた主要評価解析モデル（投与前 17 例、投与後 17 例）

T_1Gd 増強病巣の総数の変化率について、主要評価解析モデルに対し、28 週より前に中止した 3 例の投与前値及び中止時データの両方及び静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施された MRI スキャンデータを含めた全 17 例を対象とした結果を表 2.7.3-11に示した。

T_1Gd 増強病巣の点推定値は、投与前 6.54 個、投与後 6.69 個であった。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、-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、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。これは、少数例の解析において[redacted]及び[redacted]の投与後の外れ値が含まれた影響により生じたものと考えられた。

表 2.7.3-11　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）：静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施された MRI スキャンデータ及び 28 週より前に中止した 3 例を含めた主要評価解析モデル

		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)	6.54 (1.33)	-	-	-
投与後の T_1Gd 増強病巣の総数 (個)[b]	(17 例)	6.69 (1.77)	-2.31	-215.18	66.79

[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（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 10 及び Teva 社解析結果

③ 静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施された MRI スキャンデータ及び 28 週より前に中止した 3 例を含めた解析（Wilcoxon の符号付順位検定）（投与前 17 例、投与後 17 例）

投与前値及び投与後値の差についてノンパラメトリック解析を実施した。28 週より前に中止した 3 例の投与前値及び中止時データの両方及び静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施された MRI スキャンデータを含めた T_1Gd 増強病巣の総数の変化を表 2.7.3-12に示した。

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）。

表 2.7.3-12　投与前から投与後の T_1Gd 増強病巣の総数の変化（静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施された MRI スキャンデータ及び 28 週よりも前に中止した 3 例を含む）

		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)	6.6 (7.8)	3.0	1－27	-
投与後の T_1Gd 増強病巣の総数 (個)[b]	(17 例)	5.5 (12.1)	1.0	0－48	-
T_1Gd 増強病巣の総数の投与前から投与後の変化 (個)[a,b]	(17 例)	-1.1 (8.4)	-1.0	-16－21	0.0682

T_1Gd 増強病巣の総数の変化におけるノンパラメトリック検定には MRI スキャンの数は考慮していない。
[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 週の総数
[c] Wilcoxon の符号付順位検定
Source：5.3.5.2-1　表 8

(2) 副次評価項目

1) 各観察時点での T_1Gd 増強病巣数

FAS を対象とした各観察時点での T_1Gd 増強病巣数を表 2.7.3-13に示した。

投与前の T_1Gd 増強病巣数の平均値（SD）は 1.6（1.4）個（-8 週）～2.8（3.6）個（0 週）であり、12 週は 1.1（1.4）個、28 週は 1.0（2.1）個、32 週は 0.8（1.3）個、36 週は 1.4（3.7）個と投与後では投与前と比較し減少した。しかし、36 週／中止時は 4.0（11.8）個であり、再発のため 28 週より前に中止した被験者が含まれていたため、投与前と比較し増加した。

表 2.7.3-13 各観察時点での T_1Gd 増強病巣数（FAS）

	-8 週	-4 週	0 週	12 週	28 週	32 週	36 週	36 週／中止時
例数	17	17	17	14	14	14	14	17
平均値	1.6	2.2	2.8	1.1	1.0	0.8	1.4	4.0
SD	1.4	3.2	3.6	1.4	2.1	1.3	3.7	11.8
最小値	0	0	0	0	0	0	0	0
中央値	1.0	1.0	1.0	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0
最大値	5	10	12	4	7	4	14	48

Source：5.3.5.2-1 表 14.2-12

2) 新規 T_2 病巣

FAS を対象とした投与前［-4 週（スクリーニング）及び 0 週（ベースライン）］と投与後［32 週及び 36 週（第一段階終了時）］の新規 T_2 病巣の総数及び変化率を表 2.7.3-14に示した。なお、新規 T_2 病巣とは治療前の T_2 強調画像比較から新たに発現した病巣と定義した。

新規 T_2 病巣の総数の点推定値は、投与前（-4 週及び 0 週）の 3.28 個から投与後（32 週及び 36 週）の 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。

表 2.7.3-14 投与前から投与後の新規 T_2 病巣の総数の変化率（FAS）

		点推定値	投与前から投与後の変化 [a,b]		
			変化率 [c] (%)	90%信頼区間	
				下限	上限
投与前の T_2 病巣の総数 (個)[a]	(17 例)	3.28	-	-	-
投与後の T_2 病巣の総数 (個)[b]	(14 例)	1.49	54.36	12.81	76.12

[a] 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
[b] 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
[c] 新規 T_2 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 14.2-17

3) T_1Gd 増強病巣の容積

FAS を対象とした各観察時点における投与前からの T_1Gd 増強病巣容積の変化量を表 2.7.3-15 に示した。

各観察時点における投与前からの T_1Gd 増強病巣容積の変化量（中央値）は、-0.0958 mL ～ -0.0428 mL であった。

表 2.7.3-15　各観察時点における投与前*からの T_1Gd 増強病巣容積の変化量（FAS）

単位：mL

	例数	平均値 (SD)	中央値 (最小値 – 最大値)
28 週	14	-0.1999 (0.3707)	-0.0757 (-1.151 – 0.317)
32 週	14	-0.1865 (0.2653)	-0.0428 (-0.783 – 0.083)
36 週	14	-0.1271 (0.6154)	-0.0958 (-1.225 – 1.656)
36 週／中止時	17	0.5878 (2.1115)	-0.0543 (-1.225 – 7.028)

*投与前：投与前（-8 週、-4 週及び 0 週）での平均値
Source：5.3.5.2-1　表 14.2-23

4) T_2 病巣の容積

FAS を対象とした各観察時点における投与前からの T_2 病巣容積の変化量を表 2.7.3-16に示した。

各観察時点における投与前からの T_2 病巣容積の変化量（中央値）は、-0.0373 mL～0.0457 mL であった。

表 2.7.3-16　各観察時点における投与前*からの T_2 病巣容積の変化量（FAS）

単位：mL

	例数	平均値(SD)	中央値（最小値 – 最大値）
28 週	14	-0.0018 (1.2097)	0.0063(-1.887 – 2.686)
32 週	14	-0.2175 (1.0599)	-0.0373(-2.013 – 1.824)
36 週	14	-0.1925 (1.3277)	-0.0282(-2.705 – 3.092)
36 週／中止時	17	0.9942 (3.8352)	0.0457(-2.705 – 14.086)

*投与前（-8 週、-4 週及び 0 週）での平均値
Source：5.3.5.2-1　表 14.2-25

5) 年間再発率

FAS を対象とした投与前から投与後の年間再発率の変化率を表 2.7.3-17に示した。

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 2.7.3-17　投与前から投与後の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

6) EDSS スコア

FAS を対象とした各観察時点における投与前（-8 週及び 0 週）からの EDSS スコアの変化量を表 2.7.3-18に示した。

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

表 2.7.3-18　各観察時点における投与前*からの EDSS スコアの変化量（FAS）

	例数	平均(SD)	中央値（最小値 – 最大値）
12 週	14	-0.07 (0.58)	0.00 (-1.0 – 0.5)
24 週	14	-0.07 (0.77)	0.00 (-2.0 – 1.0)
36 週	14	-0.25 (0.75)	0.00 (-2.0 – 0.5)
36 週／中止時	17	0.04 (1.33)	0.00 (-2.0 – 4.5)

*投与前：ベースライン（-8 週及び 0 週）での平均値
Source：5.3.5.2-1　表 14.2-27

(3) 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 2.7.3-19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 2.7.3-19　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 2.7.3-1及び表 2.7.3-20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。

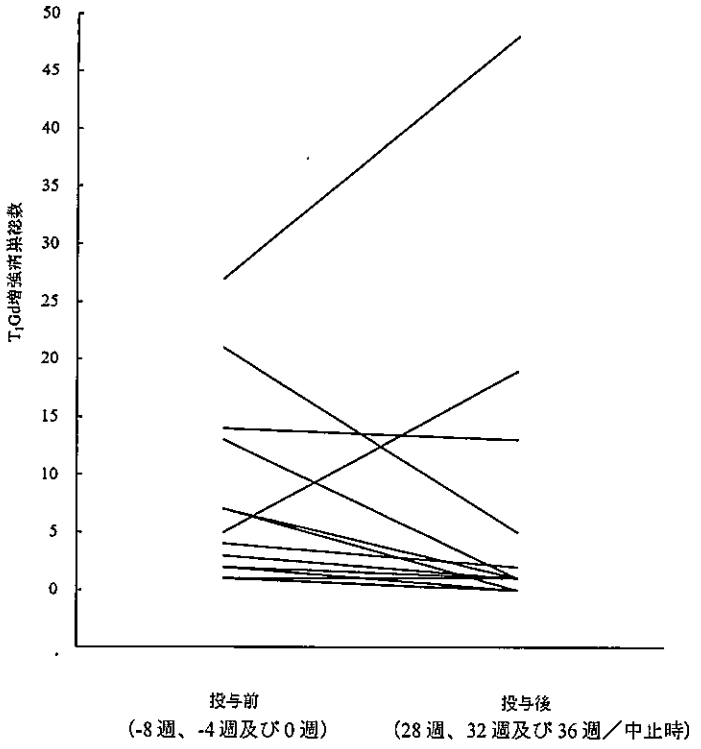


図 2.7.3-1　GA 投与前後の T_1Gd 増強病巣の総数（静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施されたスキャン含む）の推移（17 例）

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 2.7.3-20　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] [redacted] [redacted] は中止時の T_1Gd 増強病巣数のデータを表示した。

2.7.3.2.2　海外試験

2.7.3.2.2.1　9003 試験（二重盲検期）

添付資料番号 5.3.5.1-3（参考）

(1) 被験者の内訳及び被験者背景

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) 有効性の結果

1) 主要評価項目

主要評価項目である二重盲検期におけるITT解析対象集団でのT_1Gd増強病巣の総数の調整済み平均値［Last Observation Carried Forward（LOCF）］を表2.7.3-21に示した。さらに、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ITT解析対象集団でのT_1Gd増強病巣の総数の要約統計量を表2.7.3-22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）。

また、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。

表2.7.3-21　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（個）	(119例)	25.96 (3.03)	-10.84	0.0032	-17.97	-3.71
プラセボ群（個）	(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

表2.7.3-22　二重盲検期におけるT_1Gd増強病巣の総数の要約統計量（ITT解析対象集団、LOCF）

	GA 20 mg/日群 (119例)			プラセボ群 (120例)		
	平均値 (SD)	中央値	最小値 - 最大値	平均値 (SD)	中央値	最小値 - 最大値
ベースライン（個）	4.2 (4.8)	3.0	0 - 23	4.4 (7.1)	2.0	0 - 49
二重盲検期（個）	24.6 (34.6)	11.0	0 - 227	36.3 (53.5)	17.0	0 - 386

Source：5.3.5.1-3　Table 18

二重盲検期における月ごとの累積T_1Gd増強病巣数（調整済み平均値）の推移について、探索的解析を行った。その結果、二重盲検期における累積T_1Gd増強病巣数（調整済み平均値）は、GA 20 mg/日群においてプラセボ群と比較し投与2ヵ月以降より少なく、投与期間が長くなるに従い、両投与群間の差はより大きかった（詳細は2.7.6.5参照）。

2) 主な副次評価項目

① 二重盲検期における新規T_2病巣の総数

ITT解析対象集団での二重盲検期における新規T_2病巣の総数を表2.7.3-23に示した。

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 20 mg/日群で9.4個、プラセボ群13.5個であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較し30%有意に少なかった（ANCOVA：p=0.0029）。

表 2.7.3-23 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、LOCF）

			調整済み平均値	プラセボ群との比較	p 値[a]
新規 T_2 病巣の総数（個）	GA 20mg/日群	119 例	9.4	-30%	0.0029
	プラセボ群	120 例	13.5	-	-

[a] ANCOVA
Source：5.3.5.1-3 8.3.3 及び Figure 14

② 二重盲検期における T_1Gd 増強病巣の容積

ITT 解析対象集団での二重盲検期における 1 ヵ月ごとの T_1Gd 増強病巣の容積（中央値）のベースラインからの変化量を図 2.7.3-2に示した。

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）。

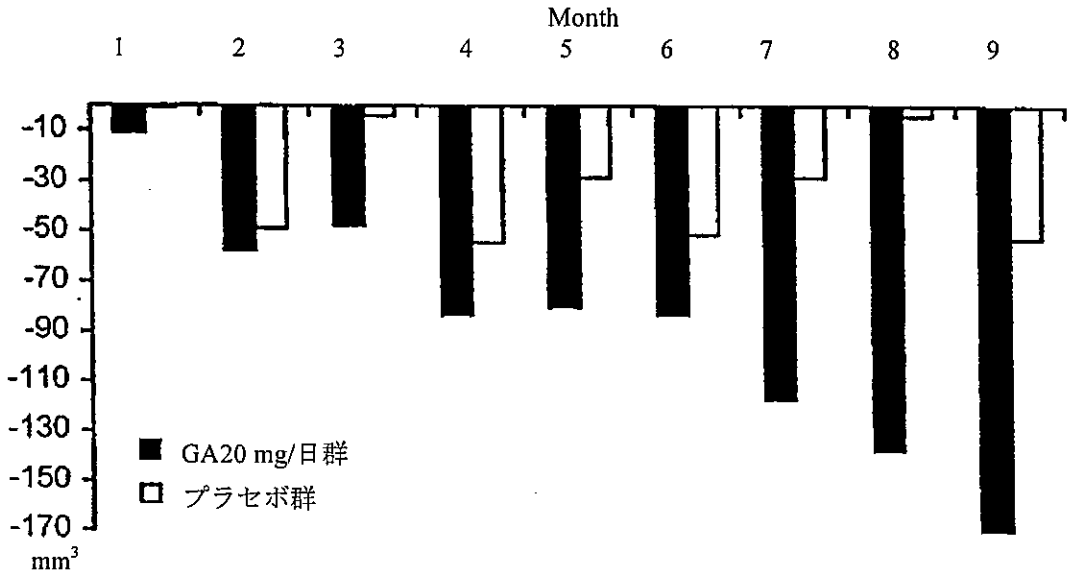


図 2.7.3-2 二重盲検期における 1 ヵ月ごとの T_1Gd 増強病巣の容積のベースラインからの変化量（中央値、ITT 解析対象集団）

順位に基づく継時測定データ解析：薬剤 p=0.0098、時間×群交互作用 p=0.0556
Source：5.3.5.1-3 Figure 16

③ 二重盲検期における T_2 病巣の容積

ITT 解析対象集団での二重盲検期における 1 ヵ月ごとの T_2 病巣の容積（中央値）のベースラインからの変化量を図 2.7.3-3に示した。

T_2 病巣の容積についてはいずれの投与群も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）。

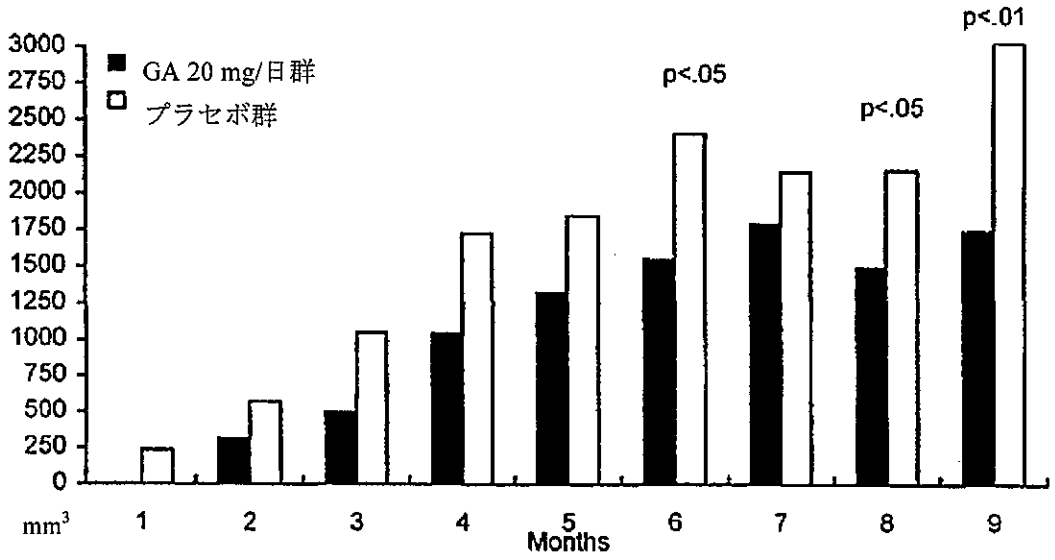


図 2.7.3-3 二重盲検期における 1 ヵ月ごとの T_2 病巣の容積のベースラインからの変化量（中央値、ITT 解析対象集団）

順位に基づく継時測定データ解析：薬剤 p=0.0245、時間×群交互作用 p=0.7916

Source：5.3.5.1-3 Figure 19

3) 臨床効果に関する評価項目：二重盲検期における再発

ITT 解析対象集団での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 2.7.3-24に、3 ヵ月ごとの再発回数を表 2.7.3-25に示した。

ITT 解析対象集団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 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と比較して 33%有意に少なかった（ANCOVA：p=0.0117）。ロジスティック回帰分析を用いた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）。

なお、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 7～9 ヵ月後に再発回数の顕著な減少が見られた。

表 2.7.3-24 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	プラセボ群との比較	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 2.7.3-25 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 0～3 ヵ月後 (回)	33	35
投与 4～6 ヵ月後 (回)	24	25
投与 7～9 ヵ月後 (回)	5	26

Source：5.3.5.1-3 Table 27

4) EDSS スコア

二重盲検期終了時（9 ヵ月時点）における EDSS スコアのベースラインからの変化量の平均値は、GA 20 mg/日群 では 0.02、プラセボ群 0.05 であった。

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関し、二重盲検期中に再発が見られた被験者と見られなかった被験者の割合を図 2.7.3-4に示した。

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。さらに、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。

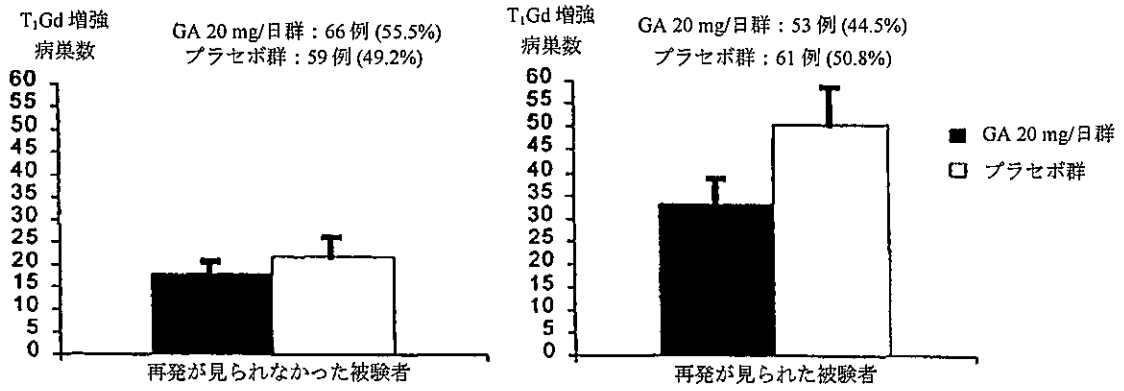


図 2.7.3-4 二重盲検期の T_1Gd 増強病巣と再発との関連性（平均値及び SE）

Source：5.3.5.1-3 Figure 28

2.7.3.2.2.2 01-9001/9001E 試験

添付資料番号 5.3.5.1-4（参考）

(1) 被験者の内訳及び被験者背景

01-9001/9001E 試験では、284 例がスクリーニングされ、251 例（米国の 11 施設）の被験者が組み入れられ、GA 20 mg/日群に 125 例及びプラセボ群に 126 例を無作為に割り付けた。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。中止理由は、いずれの投与群も有害事象及び被験者の意思が多かった。

ITT 解析対象集団は、無作為化したすべての被験者からなる 251 例（GA 20 mg/日群 125 例、プラセボ群 126 例）を採用した。

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、MS の平均罹病期間は GA 20 mg/日群で 7.3 年、プラセボ群で 6.6 年であり、過去 2 年間の再発回数の平均値は GA 20 mg/日群及びプラセボ群ともに 2.9 回であった。EDSS スコアの平均値は GA 20 mg/日群で 2.8、プラセボ群で 2.4 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) 有効性の結果

1) 主要評価項目

投与期間中（最大 35 ヵ月間）の再発回数について、ITT 解析対象集団を対象とした解析結果を表 2.7.3-26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 1.34（0.15）回、プラセボ群で 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%（プラセボ群との差：-0.63 回、95%信頼区間-1.03 ～ -0.24 回）有意に少なかった（p=0.002）。

表 2.7.3-26　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

2) 主な副次評価項目

① 再発に関する項目

再発が見られなかった被験者の割合及び初回の再発までの期間の解析結果を表2.7.3-27に示した。

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、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。

表 2.7.3-27　副次評価項目　再発に関する項目（ITT解析対象集団）

		GA 20 mg/日群 (125例)	プラセボ群 (126例)	p値
再発が見られなかった被験者の割合	例数（%）	42 (33.6)	31 (24.6)	0.082[a] 0.035[b]
再発回数1回	例数（%）	36 (28.8)	34 (27.0)	0.008[c]
再発回数2回	例数（%）	17 (13.6)	17 (13.5)	
再発回数3回	例数（%）	14 (11.2)	17 (13.5)	
再発回数4回	例数（%）	10 (8.0)	15 (11.9)	
再発回数5回	例数（%）	4 (3.2)	6 (4.8)	
再発回数6回	例数（%）	2 (1.6)	3 (2.4)	
再発回数7回	例数（%）	0 (0)	3 (2.4)	
初回の再発までの期間（中央値）	（日）	287	198	0.158[d] 0.057[e] 0.069[f]

[a] Cochran-Mantel-Haenszel検定、[b]ロジスティック回帰分析、[c]累積ロジスティック回帰分析、[d]log rank検定、[e]Weibull分布生存時間解析、[f]コックス回帰分析
Source：5.3.5.1-4　8.2.1、Table 24、8.2.2、Table25、Appendix K4.3.1.1

② 機能障害の進行に関する項目

機能障害の進行が見られなかった被験者の割合及びEDSSスコアのベースラインからの変化量の解析結果を表2.7.3-28に示した。

機能障害の進行が見られなかった被験者の割合は、GA 20 mg/日群で76.8%、プラセボ群で70.6%とGA 20 mg/日群でわずかに高かった（Cochran-Mantel-Haenszel検定：p=0.199）。しかし、機能障害の進行が発現するまでの期間において、投与群間で有意な差はなかった（log rank検定：p=0.3202）。

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）。

表 2.7.3-28　副次評価項目　機能障害の進行に関する項目（ITT解析対象集団）

		GA 20 mg/日群 (N=125)	プラセボ群 (N=126)	p値
進行が見られなかった被験者の割合	例数 (%)	96 (76.8)	89 (70.6)	0.199[a]
投与33ヵ月後におけるEDSSスコアのベースラインからの変化量	平均値 (SD)	-0.11 (1.25)	0.34 (1.06)	0.006[b] (0.020[c])
投与33ヵ月後におけるEDSSスコアの改善度別の被験者の割合	例数 (%)			
改善	(EDSSスコアの変化量が-1以下)	34 (27.2)	15 (12.0)	0.001[a] (0.024[d])
変動なし	(EDSSスコアの変化量が±0.5以内)	68 (54.4)	71 (56.8)	
悪化	(EDSSスコアの変化量が+1以上)	23 (18.4)	39 (31.2)	

[a] Cochran-Mantel-Haenszel検定、[b] ANCOVA、[c] 継時測定データ解析、[d] カテゴリカル継時測定データ解析
Source：5.3.5.1-4　8.2.4、Table 26、8.2.6、Table 27、Table 28

2.7.3.3　試験間の結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　対象の選択・除外基準

RRMSの診断基準は、MS-GA-402試験では改訂McDonald診断基準（2005年）[7]に基づき、9003試験及び01-9001/9001E試験ではPoserによる定義（1983年）[8]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。

2.7.3.3.1.2　被験者の内訳及び被験者背景

ベースライン時の人口統計学的特性について、平均年齢は、MS-GA-402試験では38.8歳であり、9003試験及び01-9001/9001E試験では各投与群で34.0～34.6歳であった。性別は、MS-GA-402試験では女性16例（94.1%）及び男性1例（5.9%）であり、9003試験及び01-9001/9001E試験では、各投与群で女性が70.4～77.3%及び男性が22.7～29.6%であった。国内外3試験いずれも、平均年齢は比較的若く、女性の割合が高く、国内外3試験間で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、MSの平均罹病期間は、MS-GA-402試験では84.79ヵ月（約7年）であり、9003試験ではGA 20 mg/日群で57.4ヵ月（4.8年）及びプラセボ群で59.3ヵ月（4.9年）であり、01-9001/9001E試験ではGA 20 mg/日群で7.3年及びプラセボ群で6.6年であった。治験参加前のMS再発回数の平均値はMS-GA-402試験では過去1年間において2.0回であり、9003試験及び01-9001/9001E試験では過去2年間において各投与群で2.5～2.9回であった。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ておりEDSSスコアの平均値は、MS-GA-402試験では2.47であり、9003試験及び01-9001/9001E試験では各投与群で2.3

～2.8であった。T_1Gd増強病巣数の平均値は、MS-GA-402試験では6.6個であり、9003試験ではGA 20 mg/日群で4.2個及びプラセボ群で4.4個であった。

2.7.3.3.1.3 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）[7]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[10]。

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[9]。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。

2.7.3.3.1.4 中止・脱落例

MS-GA-402試験において、GA 20 mg/日を投与された17例のうち、13例（76.5%）が52週の主要投与期間を完了し、4例（23.5%）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。

9003試験において、239例がGA 20 mg/日群（119例）又はプラセボ群（120例）に無作為割付された。そのうち、225例（GA 20 mg/日群112例、プラセボ群113例）が二重盲検期を完了し、GA 20 mg/日群7例（5.9%）及びプラセボ群7例（5.8%）の合計14例（5.9%）が治験を中止した。中止理由の内訳は、GA 20 mg/日群では3例が「有害事象」、4例が「同意撤回」であり、プラセボ群では2例が「有害事象」、2例が「MRI検査継続の拒否」、1例が「追跡不能」及び2例が「その他」であった。

01-9001/9001E試験において、251例がGA 20 mg/日群（125例）又はプラセボ群（126例）に無作為割付された。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、GA 20 mg/日群28例（22.4%）、プラセボ群29例（23.0%）の合計57例（22.7%）が治験を中止した。中止理由の内訳は、GA 20 mg/日群では9例が「有害事象」、11例が「被験者の意思」、2例が「追跡不能」及び6例が「その他」であり、プラセボ群では2例が「有害事象」、19例が「被験者の意思」、2例が「追跡不能」及び6例が「その他」であった。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 MRIパラメータ

(1) T_1Gd増強病巣数

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、群間で比較検討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（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、本剤投与後のT_1Gd増強病巣の総数は投与前と比較し有意に減少した。

頑健性の確認のため副解析としてあらかじめ設定した、共変量の調整を行わない解析及び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では、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それぞれ65.18%（95%信頼区間：30.82～82.47%）及び50.13%（95%信頼区間：-24.06～79.96%）であった。また、Wilcoxonの符号付順位検定の結果、投与後のT_1Gd増強病巣の総数は、投与前と比較し有意に減少した（p=0.0176）。

さらに、事後的な追加感度分析として①28週よりも前に中止した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スキャンデータ及び28週より前に中止した3例を含めた主要評価解析モデルを用いた解析（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、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。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）。

本剤の疾患活動性の抑制効果については、9003試験において検証されている。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増強病巣数の総数（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）。

(2) その他のMRIパラメータ

新規T_2病巣の総数について、MS-GA-402試験では投与前（-4週及び0週）から投与後（32週及び36週）の変化率は54.36%（90%信頼区間：12.81～76.12%）と減少した。9003試験においても、新規T_2病巣の総数（調整済み平均値）は、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して30%と有意に減少した（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 20 mg/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）。

2.7.3.3.2.2 MSの再発

本剤の再発抑制効果については、01-9001/9001E試験において検証されている。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GA投与は、MSの再発抑制効果が示された。また、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検定での投与群間差の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。

MS-GA-402試験では、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は、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して33%有意に減少し（ANCOVA：p=0.0117）、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。また、9003試験において本剤におけるMRIパラメータとMSの再発との関連性を検討した。その結果、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。

2.7.3.3.2.3 機能障害の進行

試験期間が最も長かった01-9001/9001E試験（最大35ヵ月）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は、ベースラインで調整した継時測定データ解析の結果、GA 20 mg/日群で-0.11、プラセボ群で0.34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試験における、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。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

特定の属性別集団を対象とした対照試験は行わなかった。RRMS患者を対象としたいずれの海外プラセボ対照試験でも、RRMS患者の特定の部分集団における正式な統計解析は行わなかった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 用法・用量

GAの薬効は、局所でGAに感作されたT細胞が循環血中、さらに血液脳関門を通過して中枢神経系に移動して発現するため、血中濃度に依存しないと考えられている。また、IFNβ等の既存薬とは異なり、GAの用量設定に有用なバイオマーカーは見出されていない。本剤に加えて、他にMS再発予防薬がなかった時代にGAは米国でオーファンドラッグに指定され、迅速に開発が進められたため、通常の用量設定試験は実施されていない。

海外において、最初のプラセボ対照試験であるBR-1試験の用法・用量は、GCP施行前の[redacted]年代に実施された4つの探索的臨床試験（BR-OA試験、BR-OB試験、BR-OC試験及びBR-OD試験[11~17]）の結果をもとに、GA 20 mg/日の皮下投与が選択された。BR-1試験の結果、GA 20 mg/日の皮下投与での有効性及び安全性が確認され、続いてプラセボを対照とした海外第III相試験である01-9001/9001E試験及び9003試験でも、20 mg/日の用量が用いられた。01-

9001/9001E 試験及び 9003 試験において GA 20 mg/日が RRMS 患者で MS 再発回数及び疾患活動性を有意に低下させること、また良好な安全性を示すことが確認された。その後、GA を 20 mg/日を対照として高用量（40 mg/日）の安全性及び有効性の検討がされた。その結果、第 III 相試験である GA/9016 試験において、安全性プロファイルは特に問題となる違いはなかったが、40 mg/日において 20 mg/日と比較し高い再発率の抑制効果が示されなかった。これらのデータから、本剤の用法・用量としては 20 mg/日の皮下投与が適切であると考えられた。

国内での臨床試験である MS-GA-402 試験の用法・用量は、上記を踏まえ 1 日 1 回 20 mg の皮下投与が用いられた。主要評価項目である「T_1Gd 増強病巣の総数の、投与前と投与後での変化」において、本剤投与後の T_1Gd 増強病巣数の総数は投与前と比較し減少し、日本人においても本剤の疾患活動性の抑制効果が見られた（投与後の変化率：65.66%、95%信頼区間：33.19～82.35%、Wilcoxon 符号付順位検定：p=0.0176）。

本剤の疾患活動性の抑制効果及び再発抑制効果については、それぞれ 9003 試験及び 01-9001/9001E 試験において検証されている。9003 試験において、ITT 解析対象集団を対象とした主要評価項目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）の主要評価解析において、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して 29%有意に減少した。01-9001/9001E 試験において、主要評価項目である投与期間中の再発回数（調整済み平均値）について、GA 20 mg/日群はプラセボ群と比較して 32%有意に少なかった（p=0.002）。

安全性については、9003 試験（二重盲検期）及び海外併合集計［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］と比較し、問題となるような違いはなく、良好な忍容性を示した。すなわち、本剤の 1 日 1 回 20 mg の皮下投与は国内外の RRMS 患者において整合した安全性を示した。

なお、本剤は現在世界 50 ヵ国以上で承認され、累積曝露量は 1,914,846 人・年に及び、長期にわたる有効性及び安全性は確立されている。

以上の試験成績より、用量・用法を以下の通り設定した。

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

BR-1 試験において用量設定の参考とされた 4 つの探索的臨床試験及び高用量（40 mg/日）での有効性及び安全性の検討として実施された 9006 試験（海外第 II 相試験）及び GA/9016 試験（海外第 III 相試験）の試験概要及び試験成績を以下に示した。

2.7.3.4.1.1 用量設定の参考とされた探索的臨床試験

BR-1 試験において用量設定の参考とされた 4 つの探索的臨床試験の概要を表 2.7.3-29に示す。

表 2.7.3-29 探索的臨床試験の概要

試験デザイン (試験番号)	対象 (例数)	用量・用法	評価項目
非盲検・探索的、第 I 相試験 (BR-OA 試験)	ADE[a] 患者 (3 例) MS[b] 患者 (4 例)	ADE[a] 患者：GA 2 mg/日 (筋注) 2 週間 MS[b] 患者：GA 2～3 mg (筋注) 最初の 3 週間は 2～3 日毎、その後 2～6 ヵ月まで週 1 回	神経学的評価、安全性 (ECG 含む)
非盲検・探索的、第 I 相試験 (BR-OB 試験)	RRMS[d] 患者 (4 例) CPMS[c] 患者 (12 例)	GA 5 mg (筋注) を週 5 回から週 1 回まで漸減 その後、20 mg/日 (筋注) を最大 4 年間	神経学的評価 (DSS[e] 含む)、安全性
非盲検・探索的、第 I 相試験 (BR-OC 試験)	MS 患者 (5 例)	GA 20 mg/日 (筋注) 2 ヵ月 GA 15 mg (皮下注) 1 日 2 回 2 ヵ月	神経学的評価 (DSS[e] 含む)、安全性、血中及び脳脊髄液中 IgG[f]、アルブミン
非盲検・探索的、第 I 相試験 (BR-OD 試験)	RRMS[d] 患者 -GA 2 mg/日 (5 例) -GA 20 mg/日 (1 例) CPMS[c] 患者 -GA 2 mg/日 (5 例) -GA 20 mg/日 (10 例)	GA 2 mg/日 (投与期間及び投与経路不明) 又は GA 20 mg/日を 4 週間 (投与経路不明)	DSS[e]、安全性

[a] ADE：急性散在性脳脊髄炎、[b] MS：多発性硬化症、[c] CPMS：慢性進行型多発性硬化症、
[d] RRMS：再発寛解型多発性硬化症、[e] DSS：障害度評価尺度、[f] IgG：免疫グロブリン G

各試験の成績概要を以下に示した。

＜BR-OA 試験＞[11, 12]

急性散在性脳脊髄炎 (ADE) 患者 (3 例) では GA 2 mg/日 (筋注) により完全回復が報告された。一方、MS 患者 (4 例) では GA (用量は表 2.7.3-29) の投与により、4 例中 2 例では視力及び言語能力の改善が見られた。4 例のうち、1 例は 3 ヵ月間の初回寛解を示した後に再発した。本治験中、ADE 及び MS 患者いずれにおいても、有害事象は発現せず、最大 6 ヵ月間良好な忍容性を示した。

＜BR-OB 試験＞[13, 14]

GA 5 mg (筋注) を週 5 回から週 1 回まで漸減した後、20 mg/日 (筋注) を最大 4 年間投与した。被験者の約 3 分の 1 にあたる 16 例中 5 例 [RRMS 患者 2 例、慢性進行型多発性硬化症 (CPMS) 患者 3 例] で全般的な神経学的評価において改善が報告された。全身性の有害事象が 14 例 (RRMS 患者 4 例、CPMS 患者 10 例) に、局所性の有害事象として注射部位反応は 7 例 (RRMS 患者 2 例、CPMS 患者 5 例) に見られた。重篤及び重度の有害事象は見られなかった。本治験では 6 例の患者に GA 20 mg/日 (筋注) が 2 年間以上投与されたが、忍容性に問題はなかった。

＜BR-OC 試験＞[15, 16]

男性 MS 患者 5 例を対象に、GA 20 mg を 1 日 1 回 (筋注、2 例) 又は GA 15 mg を 1 日 2 回 (皮下注、3 例) 2 ヵ月にわたり投与した。血中及び脳脊髄液中免疫グロブリン G (IgG) を測定

した結果、血液脳関門内でのIgG合成率に対するGAの影響は見られず、神経学的機能の改善も見られなかった。GA（最大30 mg/日）は良好な忍容性を示した。

＜BR-OD試験＞[17]

情報源は治験責任医師の回顧録である。RRMS又はCPMS患者21例が試験に組み入れられ、GA 2 mg/日（10例）は投与期間及び投与経路は不明であり、GA 20 mg/日（11例）は4週間投与（投与経路不明）された。RRMS患者の全例、すなわち2 mg/日（5例）及び20 mg/日（1例）で障害度評価尺度（DSS）の改善が見られた。CPMS患者の5例（2 mg/日の1/5例と20 mg/日の4/10例）でDSSの一部改善が見られた。少数の被験者で軽度の局所反応が見られ、2例（GA 20 mg/日投与）で一過性の発熱が見られた。

2.7.3.4.1.2 高用量での検討

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。

高用量の検討に用いた臨床試験［9006試験（海外第II相試験）、GA/9016試験（第III相試験）］の概要を表2.7.3-30に示す。

表2.7.3-30 高用量の検討に用いた臨床試験の概要

資料区分	開発段階	試験名（実施期間）	有効性評価	試験デザイン	投与期間	投与群、例数[a]	実施地域	添付資料番号
参考資料	第II相	9006試験 （2003年10月～2005年9月）	RRMS患者を対象にMRIの検査結果を指標として、GA40 mg/日皮下投与時の有効性をGA 20 mg/日皮下投与時と比較して評価する。	二重盲検実薬対照	9ヵ月	GA 20 mg/日群、44例 GA 40 mg/日群、46例	米国	5.3.5.1-2
	第III相	GA/9016試験 （2006年9月～2008年5月）	RRMS患者にGA 40 mg又は20 mgを1日1回皮下投与した場合の有効性を、12ヵ月の二重盲検期の再発率で評価し、比較する。	二重盲検実薬対照	12ヵ月[b]	GA 20 mg/日群、586例 GA 40 mg/日群、569例	米国、英国他	5.3.5.1-5

[a] 治験薬投与例数
[b] 二重盲検期

(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、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。実施国は米国であった。9006試験の試験デザインの概要を表2.7.3-31に示す。

表 2.7.3-31 試験デザインの概要（9006 試験）

項目	内容
治験の目的	主要目的は、MRI の検査結果を指標として、GA 40 mg/日皮下投与時の有効性を GA 20 mg/日皮下投与時と比較して評価する。副次目的は、MRI の二次パラメータ、再発率、忍容性及び安全性について GA 40 mg/日皮下投与時と GA 20 mg/日皮下投与時を比較する。
治験のデザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
対象	対象：RRMS 患者 主な選択基準 ・ Poser らの診断基準（1983 年）による診断確実（臨床的）な MS を有する者で、MS と診断されてから少なくとも 6 ヵ月経過している者 ・ 治験参加前 1 年以内に少なくとも 1 回の再発が確認され、かつ診療録に記録されている者 ・ スクリーニング時に実施した MRI 検査で、少なくとも 1 個の T_1Gd 増強病巣を有し、かつ 15 個を上回らない者 ・ スクリーニング前 30 日間、無再発状態であり、コルチコステロイド治療（静脈内、筋肉内又は経口）を行っていない者 ・ スクリーニングからベースラインまでの間にコルチコステロイド治療（静脈内、筋肉内又は経口）を行っていない者 ・ 年齢が 18 歳以上 50 歳以下の者 ・ 歩行可能で、EDSS スコアが 0 以上 5 以下の者 主な除外基準 ・ 治験参加前 6 ヵ月以内に免疫抑制剤を使用した者 ・ 治験参加前 6 ヵ月以内に免疫グロブリン静注療法を含む治験薬投与を受けていた又は何らかの治験に参加していた者 ・ 治験参加前 60 日以内にインターフェロンを使用した者 ・ 治験参加前 6 ヵ月以内に連続 30 日以上の長期のコルチコステロイド治療（静脈内、筋肉内又は経口）を受けていた者 ・ 全身放射線照射又は TLI を受けたことがある者 ・ スクリーニングからベースラインまでの間に再発した者
用法・用量	GA 20 mg 又は 40 mg のいずれかを 1 日 1 回皮下投与した。
投与・観察期間	スクリーニング期間：1 ヵ月間、投与期間：9 ヵ月間
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
主要評価項目の主な解析方法	ITT 解析対象集団を対象とした。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。各評価時点での T_1Gd 増強病巣数が欠測している場合、MRI 検査データの利用可能率（1/3、2/3 又は 3/3）の対数値に基づく「offset」法を適用した。DSCALE オプションを用いて過分散を処理した。スクリーニング時の病巣数を共変量とした。投与群と施設の間の交互作用が尤度比検定で有意（$p<0.10$）であった場合にはこれを解析モデルに含めた。
計画被験者数	主要評価項目の評価可能症例数として約 100 例

1) 被験者の内訳及び被験者背景

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/日群でそれぞれ 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 の平均罹病期間（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。また、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。

2) 有効性：主要評価項目（主要評価解析）

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 解析対象集団における投与 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）、GA 40 mg/日群では GA 20 mg/日群と比較し 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傾向が見られた（詳細は 2.7.6.4 参照）。

(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/日群を対照として比較した、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 ヵ月間及び非盲検期 12 ヵ月間の計 24 ヵ月間であった。GA/9016 試験の試験デザインの概要を表 2.7.3-32に示す。

表 2.7.3-32 試験デザインの概要（GA/9016 試験）

項目	内容
治験の目的	RRMS 患者に GA 40 mg 又は 20 mg を 1 日 1 回皮下投与した場合の有効性を、12 ヵ月の二重盲検期の再発率で評価し、比較する。 GA 40 mg の長期安全性を評価する。
治験のデザイン	国際多施設共同、無作為化、並行群間、二重盲検試験
対象	対象：RRMS 患者 主な選択基準 ・ 改訂 McDonald 基準（2005 年）により定義される MS と確定診断され、かつ診断されたことが診療録に記載されている者 ・ 再発寛解型である者 ・ スクリーニング前の少なくとも 30 日間、無再発状態にあり、神経学的状態が安定している者 ・ 以下のいずれかが認められている者 ✓ スクリーニング前の 12 ヵ月間に 1 回以上再発が確認され、かつ診療録に記載されている ✓ スクリーニング前の 24 ヵ月間に 2 回以上再発が確認され、かつ診療録に記載されている ✓ スクリーニング前の 12～24 ヵ月間に 1 回の再発、及びスクリーニング前 12 ヵ月以内に実施した MRI で T_1Gd 増強病巣が 1 つ以上認められ、かつ診療録に記載されている ・ 罹病期間がスクリーニング前に少なくとも 6 ヵ月ある者 ・ 年齢が 18 歳以上 55 歳以下の者 ・ 歩行可能で、EDSS スコアが 0～5 の者 主な除外基準 ・ スクリーニング前 30 日以内にコルチコステロイド投与を受けている者（静脈内、筋肉内及び／又は経口） ・ −1 ヵ月（スクリーニング）及び 0 ヵ月（ベースライン）の間に再発が認められた又はコルチコステロイドの投与を受けた者（静脈内、筋肉内及び／又は経口） ・ 治験組入れ前の 6 ヵ月間にコルチコステロイドを長期投与（静脈内、筋肉内及び／又は経口での投与を連続 30 日以上）を受けていた者 ・ スクリーニング前 2 年以内にクラドリビンを使用していた者 ・ 放射線の全身照射又はリンパ節照射を受けたことがある者 ・ スクリーニング前 6 ヵ月以内に免疫抑制剤（ミトキサントロンを含む）を使用していた者 ・ スクリーニング前 2 ヵ月以内に免疫調節剤（IFNβ-1a 及び IFNβ-1b 並びに免疫グロブリン静注を含む）による治療を受けていた者 ・ ナタリズマブを以前使用していた者 ・ 幹細胞治療を以前受けていた者
用法・用量	二重盲検期：GA 20 mg 又は 40 mg のいずれかを 1 日 1 回、皮下投与した。 非盲検期：GA 40 mg を 1 日 1 回皮下投与した。
投与・観察期間	全治験期間：24 ヵ月 二重盲検期：12 ヵ月、非盲検期：12 ヵ月
主要評価項目	二重盲検期（12 ヵ月）の再発率* *「再発」の定義は、MS-GA-402 試験と同様の定義を用いた（2.5.4.1.2 参照）。
主要評価項目の主な解析方法	ITT 解析対象集団を対象として、ベースラインで調整した擬似尤度過分散ポアソン回帰分析を用いて、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。ベースライン時の EDSS スコア、治験開始前 2 年間の再発件数の対数値（+1）及び施設を共変量として含めた。
計画被験者数	計画症例数：980 例

1) 被験者の内訳及び被験者背景

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、全例治験薬を投与した。無作為化され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。

2) 有効性：主要評価項目

ITT解析対象集団での、二重盲検期の再発回数の分布を表2.7.3-33に示した。

二重盲検期の再発回数の平均値（SD）は、GA 20 mg/日群で0.28（0.58）回、GA 40 mg/日群で0.27（0.54）回と両投与群で同程度であった。また、年間再発率の平均値（SD）はGA 20 mg/日群で0.33（0.81）回/年、GA 40 mg/日群で0.35（0.99）回/年であった。

表2.7.3-33　二重盲検期：再発回数の分布（ITT解析対象集団）

再発回数（回）	GA 20 mg/日群 (586例)		GA 40 mg/日群 (569例)	
	例数	%	例数	%
0	455	77.6	438	77.0
1	106	18.1	108	19.0
2	17	2.9	21	3.7
3	8	1.4	2	0.4
平均再発回数（SD）	0.28 (0.58)		0.27 (0.54)	

Source：5.3.5.1-5 Table 9及びPost-Text Table 13

主要評価解析（中間解析）において、施設を用いた統計モデルでは収束しなかったため、施設ではなく「国」を共変量として用いた。

ITT解析対象集団を対象に治験開始前2年間の再発件数の対数値（+1）、ベースライン時のEDSSスコア及び国を共変量として含め、二重盲検期の再発率を擬似尤度過分散ポアソン回帰を用いて解析した。その結果、GA 20 mg/日群に対するGA 40 mg/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）。

中間解析の結果から、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2.7.6.7参照）。

2.7.3.4.2　特別な患者集団における用量の調整

本剤において、小児、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。また、MS-GA-402試験及び海外プラセボ対照臨床試験［BR-1試験、01-9001/9001E試験、9003試験（二重盲検期）］において、65歳以上の被験者は組入れられなかった。なお、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。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1 RRMS 患者への長期投与：9004 試験[18]

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 例が移行した。01-9001/9001E 試験で GA 20 mg/日群を投与された 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/日に移行した 107 例の合計 232 例を Modified Intent-to-Treat（mITT）解析対象集団とした。ただし、mITT 解析対象集団を用いて有効性評価する場合は GA 20 mg/日を投与したが神経学的検査を実施する前に中止した 1 例を除いた 231 例を対象とした。

01-9001/9001E 試験からの最長の GA 20 mg/日総投与期間が 15 年間を超えた（2008 年 2 月）時点で、中間解析を実施した。中間解析時点で、治験を中止した被験者は 132 例であり、継続中の被験者は 100 例であった。治験を中止した理由は、有害事象（23 例）、同意撤回／その他（95 例）［治験実施計画書の遵守が困難（32 例）、疾患の進行（29 例）、他剤又は併用療法への変更希望（26 例）、妊娠（8 例）］及び追跡不能（14 例）であった。

15 年の中間解析時点で、治験を継続していた 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。

mITT 解析対象集団において、年間再発率の平均値（SD）は、ベースライン 1.18（0.82）回／年から 0.43（0.58）回／年に減少した。EDSS スコアが安定又は改善した被験者の割合は 54%であり、SPMS に移行しなかった被験者の割合は 75%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 39%、23%、及び 5%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。

2.7.3.5.2 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。

2.7.3.6 付録

該当せず。