目次

2.7.4 臨床的安全性の概要 7
2.7.4.1 医薬品への曝露 7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 7
2.7.4.1.1.2 安全性評価項目 10
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 14
2.7.4.1.2.1 国内第Ⅱ相試験（MS-GA-402 試験） 14
2.7.4.1.2.2 海外プラセボ対照二重盲検試験 14
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 15
2.7.4.1.3.1 国内第Ⅱ相試験（MS-GA-402 試験） 15
2.7.4.1.3.2 海外プラセボ対照二重盲検試験 16
2.7.4.2 有害事象 18
2.7.4.2.1 有害事象の解析 18
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 20
2.7.4.2.1.2 死亡 28
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 28
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 32
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 41
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 44
2.7.4.3 臨床検査値の評価 44
2.7.4.3.1 国内第Ⅱ相試験（MS-GA-402 試験） 44
2.7.4.3.2 海外プラセボ対照二重盲検試験 45
2.7.4.3.2.1 9003 試験（二重盲検期） 45
2.7.4.3.2.2 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計 45
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 45
2.7.4.4.1 バイタルサイン 45
2.7.4.4.1.1 国内第Ⅱ相試験（MS-GA-402 試験） 45
2.7.4.4.1.2 海外プラセボ対照二重盲検試験 45
2.7.4.4.2 心電図 45
2.7.4.4.2.1 国内第Ⅱ相試験（MS-GA-402 試験） 45
2.7.4.4.2.2 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照二重盲検試験 45
2.7.4.4.3 安全性に関連するその他の臨床試験 46
2.7.4.4.3.1 長期投与の安全性：9004 試験[2]（中間解析：2008 年 2 月時点） 46

2.7.4.4.3.2　高用量投与時の安全性 47
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 54
2.7.4.5.1　内因性要因 54
2.7.4.5.1.1　小児患者での使用 54
2.7.4.5.1.2　高齢患者での使用 54
2.7.4.5.1.3　器官障害のある患者での使用 54
2.7.4.5.2　外因性要因 55
2.7.4.5.3　薬物相互作用 55
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 56
2.7.4.5.4.1　妊婦 56
2.7.4.5.4.2　授乳婦 58
2.7.4.5.5　過量投与 58
2.7.4.5.6　薬物乱用 58
2.7.4.5.7　離脱症状及び現象 59
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 59
2.7.4.6　市販後データ 59
2.7.4.6.1　全体の治験薬曝露 59
2.7.4.6.2　副作用 59
2.7.4.6.2.1　注射部位反応（ISR） 59
2.7.4.6.2.2　注射直後反応（IPIR） 60
2.7.4.6.3　過敏症 60
2.7.4.7　付録 62
2.7.4.7.1　有害事象 62
2.7.4.7.1.1　全有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象 62
2.7.4.7.1.2　重篤な有害事象 85
2.7.4.7.1.3　薬物相互作用 123

表

表 2.7.4-1 安全性評価に用いた主要な臨床試験の一覧 9

表 2.7.4-2 有害事象の評価方法［MS-GA-402試験、9003試験（二重盲検期）、01-9001/9001E試験、BR-1試験］ 11

表 2.7.4-3 安全性評価に用いたMS-GA-402試験及び海外プラセボ対照3臨床試験［9003試験（二重盲検期）、01-9001/9001E試験及びBR-1試験］における臨床検査項目 13

表 2.7.4-4 MS-GA-402試験における治験薬投与期間及び累積投与量（安全性評価対象集団） 14

表 2.7.4-5 9003試験（二重盲検期）における治験薬投与期間の概要（ITT解析対象集団） 14

表 2.7.4-6 RRMS患者を対象とした海外プラセボ対照3臨床試験［9003試験（二重盲検期）、01-9001/9001E試験及びBR-1試験］の併合集計における治験薬投与期間 15

表 2.7.4-7 MS-GA-402試験におけるスクリーニング時の人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性の概要（安全性評価対象集団） 16

表 2.7.4-8 9003試験（二重盲検期）におけるベースライン時の人口統計学的及び疾患特性の概要（ITT解析対象集団） 17

表 2.7.4-9 RRMS患者を対象とした海外プラセボ対照3臨床試験［9003試験（二重盲検期）、01-9001/9001E試験及びBR-1試験］の併合集計におけるベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の概要 18

表 2.7.4-10 MS-GA-402試験における有害事象の概要（安全性評価対象集団） 18

表 2.7.4-11 9003試験（二重盲検期）における有害事象の概要（ITT解析対象集団） 19

表 2.7.4-12 RRMS患者を対象とした海外プラセボ対照3臨床試験［9003試験（二重盲検期）、01-9001/9001E試験及びBR-1試験］の併合集計における有害事象の概要 20

表 2.7.4-13 MS-GA-402試験において2例以上発現した有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団） 21

表 2.7.4-14 MS-GA-402試験において2例以上で見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団） 22

表 2.7.4-15 9003試験（二重盲検期）においていずれかの群で発現率が2%以上の有害事象の発現頻度（ITT解析対象集団） 24

表 2.7.4-16 RRMS患者を対象とした海外プラセボ対照3臨床試験［9003試験（二重盲検期）、01-9001/9001E試験及びBR-1試験］の併合集計におけるプラセボ群と比較してGA 20 mg/日群で発現率が2%以上高い有害事象の発現頻度 27

表 2.7.4-17 MS-GA-402試験における重篤な有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団） 28

表 2.7.4-18 9003試験（二重盲検期）における重篤な有害事象の発現頻度（ITT解析対象集団） 30

表 2.7.4-19 RRMS患者を対象とした海外プラセボ対照3臨床試験［9003試験（二重盲検期）、01-9001/9001E試験及びBR-1試験］の併合集計における重篤な有害事象の発現頻度 31

表 2.7.4-20 9003試験（二重盲検期）における治験薬の投与中止に至った有害事象[a]の発現頻度（ITT解析対象集団） 33

表 2.7.4-21 RRMS患者を対象とした海外プラセボ対照2臨床試験［9003試験（二重盲検期）及び01-9001/9001E試験］における治験薬の投与中止に至った有害事象[a]の発現頻度 35

表 2.7.4-22 MS-GA-402試験における注射部位反応の発現頻度（安全評価対象集団） 37

表 2.7.4-23 9003試験（二重盲検期）における注射部位反応の発現頻度（ITT解析対象集団） 38

表 2.7.4-24 RRMS患者を対象とした海外プラセボ対照3臨床試験［9003試験（二重盲検期）、01-9001/9001E試験及びBR-1試験］の併合集計における注射部位反応の発現頻度 39

表 2.7.4-25 9003試験（二重盲検期）における注射直後反応に関連する有害事象の発現頻度（ITT解析対象集団） 40

表 2.7.4-26 RRMS患者を対象とした海外プラセボ対照3臨床試験［9003試験（二重盲検期）、01-9001/9001E試験及びBR-1試験］の併合集計における注射直後反応に関連する有害事象の発現頻度 41

表 2.7.4-27 MS-GA-402試験における器官別大分類別の有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団） 42

表 2.7.4-28 9003試験（二重盲検期）における器官別大分類別の有害事象の発現頻度（ITT解析対象集団） 43

表 2.7.4-29 RRMS患者を対象とした海外プラセボ対照3臨床試験［9003試験（二重盲検期）、01-9001/9001E試験及びBR-1試験］の併合集計における器官別大分類別の有害事象の発現頻度 44

表 2.7.4-30 9004試験におけるベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性（mITT解析対象集団*） 46

表 2.7.4-31 9004試験における治験の中止理由の内訳 47

表 2.7.4-32 高用量投与時の安全性を評価した臨床試験の概要 48

表 2.7.4-33 9006試験におけるベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の概要（ITT解析対象集団） 49

表 2.7.4-34 9006試験における治験薬投与期間及び総投与量（ITT解析対象集団） 49

表 2.7.4-35 GA/9016試験（二重盲検期）におけるベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の概要（ITT解析対象集団） 51

表 2.7.4-36 GA/9016試験（二重盲検期）における治験薬投与期間（ITT解析対象集団） 52

表 2.7.4-37 GAに関する製造販売後における妊娠報告例 58

表 2.7.4-38 MS-GA-402試験における有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（因果関係別、安全性評価対象集団） 62

表 2.7.4-39 9003試験（二重盲検期）における有害事象の発現頻度（ITT解析対象集団） 65

表 2.7.4-40 9003試験（二重盲検期）における治験薬との因果関係が否定できない有害事象[a]の発現頻度（ITT解析対象集団）.....70

表 2.7.4-41 RRMS患者を対象とした海外プラセボ対照3臨床試験［9003試験（二重盲検期）、01-9001/9001E試験及びBR-1試験］の併合集計における有害事象の発現頻度.....73

表 2.7.4-42 RRMS患者を対象とした海外プラセボ対照2臨床試験［9003試験（二重盲検期）及び01-9001/9001E試験］の併合集計における治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度.....81

表 2.7.4-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402試験）.....85

表 2.7.4-44 GA 20mg/日群において重篤な有害事象を発現した症例一覧［9003試験（二重盲検期）］.....115

表 2.7.4-45 01-9001/9001E試験における副腎皮質ホルモン剤の併用投与の有無で層別した有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団）.....123

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
ALP	Alkaline Phosphatase〔アルカリホスファターゼ〕
ALT	Alanine Aminotransferase〔アラニンアミノトランスフェラーゼ〕
AST	Aspartate Aminotransferase〔アスパラギン酸トランスフェラーゼ〕
BL	Baseline〔ベースライン〕
CCDS	Company Core Data Sheet〔企業中核データシート〕
COSTART	Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Types〔有害事象用語集〕
CPK	Creatine Phosphokinase〔クレアチンホスホキナーゼ〕
EDSS	Expanded Disability Status Scale〔総合障害度評価尺度〕
GA	Glatiramer Acetate〔グラチラマー酢酸塩〕
γ-GTP	γ-Glutamyltranspeptidase〔γ-グルタミルトランスペプチダーゼ〕
HDL	High Density Lipoprotein〔高比重リポ蛋白〕
HLT	High Level Term〔高位語〕
IPIR	Immediate Post-Injection Reaction〔注射直後反応〕
ISR	Injection Site Reaction〔注射部位反応〕
ITT	Intent-to-Treat
LDH	Lactate Dehydrogenase〔乳酸脱水素酵素〕
LDL	Low density Lipoprotein〔低比重リポ蛋白〕
LLT	Lower Level Term〔下層語〕
MCA	Medicines Control Agency〔英国医薬品庁〕
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities〔ICH 国際医薬用語集〕
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency〔英国医薬品医療製品規制庁〕
mITT	modified-Intent-to-Treat
MRI	Magnetic Resonance Imaging〔磁気共鳴画像〕
MS	Multiple Sclerosis〔多発性硬化症〕
NOS	Not Otherwide Specified
PK	Pharmacokinetics〔薬物動態〕
PSUR	Periodic Safety Update Report〔定期的安全性最新報告〕
PT	Preferred Term〔基本語〕
RBC	Red Blood Cell Counts (Erythrocyte Counts)〔赤血球数〕
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis〔再発寛解型多発性硬化症〕
SD	Standard Deviation〔標準偏差〕
SmPC	Summary of Product Characteristics〔欧州製品概要〕
SOC	System Organ Class〔器官別大分類〕

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

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

特に、MS-GA-402試験デザインは、海外においてRRMS患者を対象に実施したプラセボ対照二重盲検試験である9003試験（海外第III相試験）を参考として計画したため、9003試験（二重盲検期）の成績を参考資料として臨床試験データパッケージに加え、MS-GA-402試験成績と比較することとした。

さらに、本剤の安全性評価において、MS-GA-402試験と投与期間が異なるものの、対象患者及び投与量が類似する試験を併合して評価対象例数を増やすことによって、包括的な安全性評価が可能となると考え、RRMS患者を対象に実施したプラセボ対照二重盲検試験である9003試験（二重盲検期）、01-9001/9001E試験（海外第III相試験）及びBR-1試験（海外第II相試験）の海外3試験を併合解析した安全性評価データ（添付資料番号：5.3.5.3-1、5.3.5.3-2）も参考資料として評価に用いた。

したがって、安全性データは、RRMS患者を対象としたMS-GA-402試験及び海外第Ⅲ相試験（9003試験）について試験ごとに示し、加えて海外プラセボ対照3臨床試験［9003試験（二重盲検期）、01-9001/9001E試験及びBR-1試験］の併合集計を示した。

RRMS患者におけるグラチラマー酢酸塩（GA）の安全性評価に用いた4試験の試験デザインを以下に示した。

(1) MS-GA-402試験（国内第II相試験）

本治験は、多施設共同、非盲検、非対照、単一群長期試験でGA 20 mgの1日1回皮下投与が日本人RRMS患者の疾患活動性に与える影響を、磁気共鳴画像（MRI）検査結果を指標として評価した。安全性評価は52週（第二段階終了時）までを評価した。

(2) 9003試験（海外第III相試験）

本治験は、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験である。二重盲検期及び非盲検期の2期からなり、GA 20 mg/日の1日1回皮下投与がRRMS患者の疾患活動性に与える効果を、MRI検査結果を指標として評価した。二重盲検期においてGA 20 mg又はプラセボの36週間投与完了後、36週間の非盲検期間に移行し、全例にGA 20 mgを投与した。本項において安全性に関しては、二重盲検期（36週間）を評価対象とした。治験薬の投与量及び投与方法は、GA 20 mg又はプラセボを1日1回皮下注射した。

(3) 01-9001/9001E試験（海外第III相試験）

本治験は、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検長期投与試験であり、投与期間中（最大35ヵ月）に認められた再発の回数を主要評価項目とした。01-9001/9001E試験は、01-9001試験として計画された24ヵ月に加えて、その延長期間として設定された最大11ヵ月の二重盲検投与期間からなる。治験薬の投与量及び投与方法は、GA 20 mg又はプラセボを1日1回

皮下注射した。延長試験完了後、被験者はGA 20 mg/日投与を継続するため、非盲検試験（9004試験）に移行できることとした。

(4) BR-1試験（海外第II相試験）

本治験は、RRMS患者を対象とした無作為化、マッチドペア並行群間、プラセボ対照、二重盲検、固定用量試験であり、2年間の投与期間からなる。GA 20 mgを1日1回皮下投与したときの安全性、忍容性、2年間の投与期間中の再発回数及び再発が見られなかった被験者の割合を指標として、GAの効果を評価した。治験薬の投与量及び投与方法は、GA 20 mg又はプラセボを1日1回皮下注射した。

安全性評価に用いた主要な臨床試験の一覧を表2.7.4-1に示した。

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた主要な臨床試験の一覧

試験番号/ 開発段階	対象 患者	試験デザイン/ 試験期間	安全性評価項目	安全性評価対象集団	試験実施期間/ 実施地域 (施設数)	添付資料番号/ (資料区分)
MS-GA-402 試験 国内第 II 相	RRMS	非盲検 単一群 52 週	有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、バイタルサイン（体温、血圧及び脈拍）、心電図、身体検査	安全性評価対象集団： GA 20 mg/日群 17 例	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月 日本 (17 施設)	5.3.5.2-1 (評価資料)
9003 試験 (二重盲検期) 海外第 III 相	RRMS	二重盲検 プラセボ対照 9 ヵ月間	有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、バイタルサイン（体温、血圧及び脈拍）	ITT 解析対象集団： GA 20 mg/日群 119 例 プラセボ群 120 例	1997 年 3 月～1998 年 8 月 カナダ・欧州 (29 施設)	5.3.5.1-3 (参考資料)
01-9001/9001E 試験 海外第 III 相	RRMS	二重盲検 プラセボ対照 最大 35 ヵ月間	有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍）、心電図	安全性評価対象集団： GA 20 mg/日群 125 例 プラセボ群 126 例	1991 年 10 月～1994 年 11 月 米国 (11 施設)	5.3.5.1-4 (参考資料)
BR-1 試験 海外第 II 相	RRMS	二重盲検 プラセボ対照 2 年間	有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）	ITT 解析対象集団： GA 20 mg/日群 25 例 プラセボ群 25 例	1980 年 2 月～1985 年 2 月 米国 (1 施設)	5.3.5.1-1 (参考資料)

RRMS：再発寛解型多発性硬化症
ITT 解析対象集団：Intent-to-Treat 解析対象集団

2.7.4.1.1.2 安全性評価項目

(1) 有害事象の評価方法

MS-GA-402試験、9003試験（二重盲検期）、01-9001/9001E試験及びBR-1試験における安全性データの評価方法を以下に示した。

MS-GA-402試験及び01-9001/9001E試験では、安全性の評価は「安全性評価対象集団」を対象に解析した。「安全性評価対象集団」は「本剤を少なくとも1回以上投与された全ての症例」と定義した。

9003試験（二重盲検期）及びBR-1試験では安全性の評価は「ITT解析対象集団」を対象に解析した。「ITT解析対象集団」は「無作為化したすべての被験者」と定義した。

1) 有害事象

MS-GA-402試験で収集した有害事象はMedDRA/J ver.17.0を用いて集計した。

RRMS患者を対象とした海外プラセボ対照臨床試験［9003試験（二重盲検期）、01-9001/9001E試験及びBR-1試験］3試験の有害事象の併合集計は、MedDRA/J ver. 10.0を用いて集計した。なお、各試験の有害事象の集計は、それぞれの治験総括報告書作成時には副作用用語集［Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Types（COSTART）（1989年8月版）］を用いて集計したが、その後、3試験の安全性データの併合（併合安全性データ）時に、COSTART Vを用いて再集計した。なお、治験総括報告書作成時にはCOSTARTの用語に制限があったため、いくつかの有害事象はコード化されていなかったが、COSTART Vを用いた再集計時にすべての有害事象についてコード化を行った。また、集計、その結果はIntegrated Summary of Safety（2001年）に纏められた（添付資料番号5.3.5.3-1参照）。さらに、これら集計結果は、単発性脱髄性症候群を対象としたGA/9010試験成績との比較するために、COSTART VからMedDRA ver. 10.0の基本語（PT）に読み替えた（添付資料番号5.3.5.3-2参照）。

9003試験（二重盲検期）を個別に提示するために、さらに本治験の有害事象はMedDRA/J ver. 16.0で読み替えた。

MS-GA-402試験、9003試験（二重盲検期）、01-9001/9001E試験及びBR-1試験における有害事象の評価方法（有害事象の定義、収集時期、因果関係判定等）を表2.7.4-2に要約した。

表 2.7.4-2 有害事象の評価方法［MS-GA-402 試験、9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験、BR-1 試験］

項目	MS-GA-402 試験	9003 試験（二重盲検期）	01-9001/9001E 試験	BR-1 試験
有害事象の定義	有害事象は必ずしも当該治験薬との因果関係は否定できないが、治験薬を投与された被験者に発現した全ての不都合な医学的事象（臨床検査の異常を含む[a]）と定義した[b]。新たに発現した病状又は既存の病状の悪化は有害事象とみなした。治験期間中の疾患の悪化は、MS 再発を示唆する病状の評価又は EDSS 等により測定され、その転帰が当該疾患の一般的な経過から通常予想される状態より重篤である場合のみ、有害事象として取り扱うこととした。	有害事象とは治験薬との因果関係の有無は問わず、治験期間中に現れたあらゆる好ましくない事象（客観又は主観的）である。予期せぬ有害事象とは治験薬の性質又は重症度が一致しないあらゆる事象である。	規定なし	
重篤な有害事象の定義	1. 死亡 2. 死亡につながるおそれ 3. 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされるもの 4. 障害 5. 障害につながるおそれ 6. （1）～（5）までに掲げる症例に準じて重篤であるもの 7. 後世代における先天性の疾病又は異常	1. 死亡 2. 死亡につながるおそれ 3. 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされるもの 4. 障害 5. 後世代における先天性の疾病又は異常	1. 死亡又は死亡につながるおそれ 2. 障害 3. 治療のための入院 4. 先天性異常又は癌 5. 重症度に関わらず治験薬の過量投与に伴う有害事象	規定なし
有害事象の収集時期	安全性は主要投与期間の 52 週（第二段階終了時）まで評価した。	被験者への治験薬投与開始時より開始し、最終診察時あるいは中止時まで継続して実施した。		
重症度の定義	• 軽度：日常生活に支障のないもの。 • 中等度：顕著な症状で日常生活に支障きたすもの。 • 重度：被験者の日常生活が不可能となるもの。	• 軽度：容易に耐えられ、日常生活に支障のないもの。 • 中等度：顕著な症状で日常生活に支障をきたすもの。 • 重度：被験者の日常生活が不可能となるもの。	• 軽度：一過性で特別な治療の必要がなく、日常生活に支障のないもの。 • 中等度：日常生活の支障となるが単純な治療で改善するもの。 • 重度：被験者の日常生活が不可能となり、全身治療や他の治療を必要とするもの。	評価せず

表 2.7.4-2 有害事象の評価方法［MS-GA-402 試験、9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験、BR-1 試験］(Continued)

項目	MS-GA-402 試験	9003 試験（二重盲検期）	01-9001/9001E 試験	BR-1 試験
治験薬との因果関係の定義	• 関連あり：評価時に慎重に医学的検討を行った後に治験薬との関連性が確実に除外できない又は治験薬と関連性が確実に高い又は関連性があると感じられる有害事象に対して適用。 • 関連なし：慎重に考慮した後、明らかに外部からの原因（疾患、環境等）による有害事象又は評価時に慎重に医学的検討を行った後に治験薬に関連がないと判断された有害事象に対して適用。	• Probable（おそらく関連あり）：関連付ける理由と十分な証拠があり、原因として妥当で可能性が考えられるもの。 • Possible（関連あるかもしれない）：関連が不明又は疑わしいが、因果関係が否定できないもの。 • Unclassified（関連なし[c]）：1 つ以上の原因があり、不十分な証拠、データの不一致などにより評価不能なもの。	• Yes（関連あり）：時間的に明白な関連がある。治験薬の中止により事象が改善し、治験薬の再開で事象が再発する場合 • Probably（おそらく関連あり）：時間的関連があり、治験薬の中止により事象が改善する場合 • Possibly（関連あるかもしれない）：関連性は不明だが、他に理由がない場合 • Probably not（おそらく関連なし）：他の理由で説明がつき、治験薬との関連が考えにくい場合 • No（関連なし）：治験薬と事象の関連が否定できる場合	評価せず
使用した有害事象の辞書	個別：MedDRA/J ver.17.0	併合：MedDRA/J ver.10.0 個別：上記を MedDRA/J ver. 16.0 に更新		
有害事象の解析方法	有害事象について器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別の頻度集計を行った。臨床検査及びバイタルサインについて、各項目の計測値及びベースラインからの変化量を要約統計量を算出した。体重について、観察時点ごとに要約統計量を算出した。心電図及び身体検査について、シフト解析を行った。	有害事象について SOC 及び PT 別の頻度集計を投与群別に行った。 臨床検査の各項目の計測値について、評価時点ごとに投与群別の要約統計量を算出した。また、基準値外の値を示した被験者の割合、及び治験薬投与期間の評価時点ごとにベースラインからの変化量の要約統計量を投与群別に算出した。 バイタルサインの各項目の計測値について、ベースライン、最終評価時点及び最終評価時点のベースラインからの変化量についての要約統計量を投与群別に算出した[d]。		

a 治験責任医師又は治験分担医師により治験薬の投与中止に至る異常、重篤な有害事象に関連がある場合、臨床徴候又は症状に関連がある場合、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に重要であるとみなした場合を有害事象とした。
b 有害事象に含まれないもの：内科的又は外科的処置（手術、内視鏡検査、抜歯等）：これらの処置を必要とする元の症状は有害事象とした。好ましくない医学的事象が発現していない場合（美容外科手術のための予定入院、治験参加する前からの予定入院、便宜的な理由による入院等）
c 因果関係の分類において関連なしと扱った。
d 9003 試験及び 01-9001/9001E 試験のみ実施。

本剤の安全性評価に用いた MS-GA-402 試験及び海外プラセボ対照 3 臨床試験における臨床検査項目を表 2.7.4-3 に示した。

表 2.7.4-3 安全性評価に用いた MS-GA-402 試験及び海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］における臨床検査項目

試験名	臨床検査項目
MS-GA-402 試験	**血液学的検査：**ヘモグロビン、ヘマトクリット、RBC 数、白血球数及び白血球分画、血小板数
	血液生化学的検査：グルコース（空腹時）、クレアチニン、LDH、CPK、ビリルビン（総ビリルビン）、尿素窒素、尿酸、AST、ALT、γ - GTP、総蛋白、アルブミン、ALP、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセライド及び電解質（ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、クロール）
	尿検査：pH、比重、蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血反応
9003 試験（二重盲検期）	**血液学的検査：**ヘモグロビン、ヘマトクリット、RBC 数、白血球数及び白血球分画、血小板数
	血液生化学的検査：グルコース、クレアチニン、ビリルビン、尿素窒素、AST、ALT、総蛋白、アルブミン、ALP、コレステロール及び電解質（ナトリウム、カリウム、カルシウム、リン）
	尿検査：pH、蛋白、糖、赤血球
01-9001/9001E 試験	**血液学的検査：**ヘモグロビン、ヘマトクリット、RBC 数、白血球数及び白血球分画、血小板数
	血液生化学的検査：グルコース、クレアチニン、ビリルビン（総ビリルビン）、尿素窒素、AST、ALT、総蛋白、アルブミン、ALP、コレステロール、トリグリセライド、電解質（ナトリウム、カリウム、カルシウム、リン、重炭酸）
	尿検査：pH、蛋白、糖、尿沈査、比重
BR-1 試験	**血液学的検査：**ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数
	血液生化学的検査：グルコース（空腹時）、クレアチニン、CPK、LDH、尿素、尿酸、AST、ALT、総蛋白、アルブミン、ALP、電解質（ナトリウム、カリウム、カルシウム、リン、クロール、重炭酸）
	尿検査：pH、蛋白、糖、尿沈査、比重、尿潜血、尿培養

RBC：赤血球、LDH：乳酸脱水素酵素、CPK：クレアチンホスホキナーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ

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

① 注射部位反応（ISR）

本剤投与による ISR として、注射部位の紅斑、疼痛、腫瘤、そう痒感、浮腫、炎症、過敏反応等の注射部位症状が投与ごとに繰り返し発現することが海外臨床試験及び製造販売後に報告されている。また、発現頻度は低いが注射部位局所の脂肪組織萎縮及び皮膚壊死も報告されており、重度の場合、壊死組織の切除及び皮膚移植などの処置が必要になることがある。

② 注射直後反応（IPIR）

本剤投与後の数分以内に血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈の IPIR の発現が報告されており、投与のたびに散発的に発現することもある。これらの症状は一過性で、ほとんどが軽度又は中等度であり、発現後まもなく自然に消失する。IPIR の発現機序は不明であるが、胸部

症状等については、イヌを用いた試験、健康男性被験者及びMS患者のホルター心電図検査の結果、心筋虚血によるものではないことが確認されている（2.7.2項参照）。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　国内第Ⅱ相試験（MS-GA-402試験）

52週までの治験薬投与期間及び累積投与量を表2.7.4-4に示した。

治験薬投与期間の平均値（SD）は301.8（125.7）日、中央値及びその範囲（最小値～最大値）は363日（28～369日）であった。治験薬の投与遵守率の中央値は99.73%（ベースラインから52週終了時／中止時までの最小値 - 最大値：53.6% - 100.0%）であった。

表2.7.4-4　MS-GA-402試験における治験薬投与期間及び累積投与量（安全性評価対象集団）

項目		GA 20 mg/日群
例数		17
投与期間（日）	平均値（SD）	301.8（125.7）
	最小値	28
	中央値	363
	最大値	369
累積投与量（g）	平均値（SD）	5.874（2.531）
	最小値	0.30
	中央値	7.24
	最大値	7.34

Source：5.3.5.2-1　表14.1-7

2.7.4.1.2.2　海外プラセボ対照二重盲検試験

(1) 9003試験（二重盲検期）

二重盲検期における各投与群の治験薬投与期間の概要を表2.7.4-5に示した。

二重盲検期における治験薬投与期間の平均値は、GA 20 mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ8.1ヵ月及び8.2ヵ月であった。

二重盲検期におけるGAの総曝露量は977人・月であった。

表2.7.4-5　9003試験（二重盲検期）における治験薬投与期間の概要（ITT解析対象集団）

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

Source：Teva社解析結果

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

海外プラセボ対照3臨床試験の併合集計における治験薬投与期間を表2.7.4-6に示した。

治験薬投与期間の平均値はGA 20 mg/日群で18.4ヵ月、プラセボ群で18.8ヵ月であった。RRMS併合集団の約半数を9003試験で9ヵ月間の二重盲検期に参加した被験者が占めたため、

投与期間 6 ヵ月以上 12 ヵ月未満の割合が高かった。投与期間が 24 ヵ月以上 30 ヵ月未満及び 30 ヵ月以上 36 ヵ月未満の被験者は、01-9001/9001E 試験に参加した被験者であった。

表 2.7.4-6 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計における治験薬投与期間

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

Source : 5.3.5.3-1 Table 7、Table 8

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

MS-GA-402 試験、9003 試験（二重盲検期）及び RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験の併合集計における人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を以下に示した。

2.7.4.1.3.1 国内第Ⅱ相試験（MS-GA-402 試験）

MS-GA-402 試験では、RRMS 患者 17 例が組み入れられ、全例に対し GA 20 mg/日が投与された。そのうち、13 例が 52 週（第二段階終了時）の主要投与期間を完了し、4 例が治験薬の投与を中止した。中止した理由の内訳は、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及びベースライン時の疾患特性の概要を表 2.7.4-7 に示した。

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

スクリーニング時の人口統計学的特性について、性別は女性が 16 例（94.1%）、男性が 1 例（5.9%）であり、女性の割合が高かった。被験者の平均年齢（最小値～最大値）は、38.8（29～55）歳であった。なお、65 歳以上の高齢者の組み入れはなかった。

ベースライン時の疾患特性について、MS の診断日からの期間（罹病期間）の平均値（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）回であった。ベースライン時の総合障害度評価尺度（EDSS）スコアの平均値（SD）は、2.47（1.22）であった。

表 2.7.4-7 MS-GA-402 試験におけるスクリーニング時の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性の概要（安全性評価対象集団）

項目			GA 20 mg/日群
例数			17
人口統計学的特性	性別	女性 例数 (%)	16 (94.1)
		男性 例数 (%)	1 (5.9)
	年齢 (歳)	平均値 (SD)	38.8 (7.5)
		中央値 (最小値 - 最大値)	40.0 (29 - 55)
	身長 (cm)	平均値 (SD)	160.03 (5.18)
		中央値 (最小値 - 最大値)	160.80 (151.5 - 167.2)
	体重 (kg)	平均値 (SD)	59.63 (9.51)
		中央値 (最小値 - 最大値)	59.00 (46.5 - 81.5)
疾患特性	最初の症状発現後の経過時間 (月)	平均値 (SD)	133.78 (112.26)
		中央値 (最小値 - 最大値)	116.93 (4.0 - 317.9)
	MS の診断日からの期間（罹病期間）(月)	平均値 (SD)	84.79 (83.74)
		中央値 (最小値 - 最大値)	85.70 (0.6 - 281.1)
	過去 1 年間の MS 再発回数 (回)	平均値 (SD)	2.0 (2.2)
		中央値 (最小値 - 最大値)	1.0 (1 - 10)
	EDSS スコア	平均値 (SD)	2.47 (1.22)
		中央値 (最小値 - 最大値)	2.00 (1.0 - 5.0)

Source : 5.3.5.2-1 表 14.1-6

2.7.4.1.3.2 海外プラセボ対照二重盲検試験

(1) 9003 試験（二重盲検期）

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

ベースライン時の人口統計学的及び疾患特性の概要を表 2.7.4-8 に示した。

ベースライン時の人口統計学的特性について、性別は GA 20 mg/日群及びプラセボ群で、女性がそれぞれ 77.3%（92/119 例）及び 72.5%（87/120 例）、男性がそれぞれ 22.7%（27/119 例）及び 27.5%（33/120 例）であり、女性の割合が高かった。年齢の平均値（SD）は GA 20 mg/日群及びプラセボ群で、それぞれ 34.1（7.4）歳及び 34.0（7.5）歳であった。なお、65 歳以上の高齢者の組み入れはなかった。

ベースライン時の疾患特性について、罹病期間の平均値は GA 20 mg/日群で 57.4 ヵ月、プラセボ群で 59.3 ヵ月であり、過去 2 年間の再発回数の平均値は GA 20 mg/日群で 2.8 回、プラセボ群で 2.5 回、EDSS スコアの平均値は GA 20 mg/日群で 2.3、プラセボ群で 2.4 であった。

いずれの被験者背景も、投与群間で大きな違いは見られなかった。

表 2.7.4-8 9003 試験（二重盲検期）におけるベースライン時の人口統計学的及び疾患特性の概要（ITT 解析対象集団）

項目			GA 20 mg/日群	プラセボ群
例数			119	120
人口統計学的特性	性別 例数 (%)	女性	92 (77.3)	87 (72.5)
		男性	27 (22.7)	33 (27.5)
	年齢 (歳)	平均値 (SD)	34.1 (7.4)	34.0 (7.5)
		最小値 - 最大値	19 - 50	18 - 48
	実施国 例数 (%)	ベルギー	9 (7.6)	8 (6.7)
		カナダ	17 (14.3)	17 (14.2)
		フランス	11 (9.2)	11 (9.2)
		ドイツ	6 (5.0)	4 (3.3)
		オランダ	5 (4.2)	6 (5.0)
		イタリア	36 (30.3)	36 (30.0)
		イギリス	35 (29.4)	38 (31.7)
疾患特性	最初の症状発現後の経過時間 (月)	平均値 (SD)	95.1 (65.5)	99.5 (65.5)
		最小値 - 最大値	16 - 394	15 - 418
	罹病期間 (月)	平均値 (SD)	57.4 (46.7)	59.3 (45.6)
		最小値 - 最大値	3 - 250	4 - 274
	過去 2 年間の再発回数 (回)	平均値 (SD)	2.8 (1.8)	2.5 (1.4)
		最小値 - 最大値	1 - 12	1 - 8
	EDSS スコア	平均値 (SD)	2.3 (1.1)	2.4 (1.2)
		最小値 - 最大値	0 - 5	0 - 5

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

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

海外プラセボ対照 3 臨床試験には合計 540 例の被験者が組み入れられた。このうち、269 例が GA 20 mg/日の投与を受け、271 例がプラセボの投与を受けた。

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の概要を表 2.7.4-9 に示した。

ベースライン時の人口統計学的特性について、性別は GA 20 mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ女性が 72.1%（194/269 例）及び 73.1%（198/271 例）、男性が 27.9%（75/269 例）及び 26.9%（73/271 例）と女性が多かった。年齢の平均値（SD）は GA 20 mg/日群及びプラセボ群で、それぞれ 34.0（6.6）歳及び 33.9（6.8）歳であった。

ベースライン時の疾患特性について、MS の特性（最初の症状発現後の経過時間、過去 2 年間の再発回数及び EDSS スコア）は、投与群間で同程度であった。

表 2.7.4-9 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計におけるベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の概要

項目			GA 20 mg/日群	プラセボ群
例数			269	271
人口統計学的特性	性別	女性 例数 (%)	194 (72.1)	198 (73.1)
		男性 例数 (%)	75 (27.9)	73 (26.9)
	年齢 (歳)	平均値 (SD)	34.0 (6.6)	33.9 (6.8)
		最小値 - 最大値	19 - 50	18 - 48
疾患特性	最初の症状発現後の経過時間 (月)	平均値 (SD)	71.3 (53.3)	70.1 (54.1)
		最小値 - 最大値	3.0 - 254.0	4.0 - 276.0
	過去 2 年間の再発回数 (回)	平均値 (SD)	2.9 (1.6)	2.8 (1.3)
		最小値 - 最大値	1.0 - 12.0	0.0 - 8.0
	EDSS スコア	平均値 (SD)	2.6 (1.3)	2.5 (1.3)
		最小値 - 最大値	0.0 - 6.0	0.0 - 6.0

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

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

(1) 国内第Ⅱ相試験（MS-GA-402 試験）

52 週までに発現した有害事象の概要を表 2.7.4-10 に示した。

有害事象は全 17 例（100.0%）に 951 件発現した。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全 17 例（100.0%）に 888 件発現した。

表 2.7.4-10 MS-GA-402 試験における有害事象の概要（安全性評価対象集団）

	GA 20 mg/日群		
	発現件数	発現例数	発現率 (%)
例数	17		
すべての有害事象	951	17	100.0
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[a]	888	17	100.0
注射部位反応（ISR）[b]	809	16	94.1
注射直後反応（IPIR）に関連する有害事象[c]	18	5	29.4
重篤な有害事象	4	3	17.6
治験薬の投与中止に至った有害事象	4	4	23.5
死亡	0	0	0

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

(2) 海外プラセボ対照二重盲検試験

1) 9003 試験（二重盲検期）

二重盲検期における有害事象の概要を表 2.7.4-11 に示した。

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

表2.7.4-11 9003試験（二重盲検期）における有害事象の概要（ITT解析対象集団）

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

例数 (%)

[a] 有害事象の治験薬との因果関係は、3分類（「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」及び「関連なし」）で判定した。「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象を、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。

[b] 有害事象のうち、HLTが「注射部位反応（MedDRA/J ver.16.0）」である有害事象をISRと定義した。

[c] 有害事象のうち、以下の有害事象（PT）をIPIRに関連する有害事象と定義した。
血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈（MedDRA/J ver.16.0）

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

Source：2.7.6.5

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

海外プラセボ対照3臨床試験の併合集計における有害事象の概要を表2.7.4-12に示した。

有害事象の発現率は、GA 20 mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ96.3%（259/269例）及び88.9%（241/271例）であった。有害事象と治験薬との因果関係を判定した01-9001/9001E試験及び9003試験（二重盲検期）において、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、GA 20 mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ87.7%（214/244例）及び54.1%（133/246例）であった。

表 2.7.4-12 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計における有害事象の概要

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

例数(%)

[a] 例数：GA 20 mg/日群 244 例、プラセボ群 246 例
BR-1 試験において有害事象の治験薬との因果関係の分類を行っていないため、本集計から除いた。
9003 試験において有害事象の治験薬との因果関係判定については、3 分類（「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」及び「関連なし」）で判定した。「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象を、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。
01-9001/9001E 試験において有害事象の治験薬との因果関係判定については、5 分類（「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」及び「おそらく関連なし」）で判定した。「関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象を、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。

[b] 有害事象のうち、HLT が「注射部位反応（MedDRA/J ver.10.0）」に該当する有害事象及び PT で皮膚萎縮［器官別大分類（SOC）が「皮膚および皮下組織障害」］を ISR と定義した。

[c] 有害事象のうち、以下の有害事象（PT）を IPIR に関連する有害事象と定義した。
血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈（MedDRA/J ver.10.0）

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

Source：Teva 社解析結果

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

(1) 国内第Ⅱ相試験（MS-GA-402 試験）

52 週までに 2 例以上発現した有害事象の発現頻度を表 2.7.4-13 に示した。

また、52 週までに発現した全有害事象の発現頻度を付録表 2.7.4-38 に示した。

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

表 2.7.4-13 MS-GA-402 試験において 2 例以上発現した有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団）

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (17 例)	
		発現例数	発現率 (%)
心臓障害	動悸	3	17.6
胃腸障害	下痢	2	11.8
	悪心	2	11.8
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	3	17.6
	発熱	4	23.5
	注射部位内出血	7	41.2
	注射部位紅斑	15	88.2
	注射部位硬結	13	76.5
	注射部位刺激感	7	41.2
	注射部位疼痛	15	88.2
	注射部位そう痒感	12	70.6
	注射部位熱感	6	35.3
	注射部位変色	2	11.8
	注射部位腫脹	11	64.7
感染症および寄生虫症	口腔ヘルペス	2	11.8
	鼻咽頭炎	8	47.1
臨床検査	好酸球数増加	2	11.8
	白血球数増加	2	11.8
代謝および栄養障害	食欲減退	2	11.8
神経系障害	多発性硬化症	2	11.8
精神障害	不眠症	2	11.8
生殖系および乳房障害	不規則月経	2	11.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	2	11.8
皮膚および皮下組織障害	皮下出血	2	11.8
	蕁麻疹	2	11.8

事象名：MedDRA/J ver. 17.0
Source：5.3.5.2-1 表 14.3.1-1

2 例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度を表 2.7.4-14 に示した。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度を付録表 2.7.4-38 に示した。

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

表 2.7.4-14 MS-GA-402 試験において 2 例以上で見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団）

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (17 例)	
		発現例数	発現率 (%)
心臓障害	動悸	3	17.6
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	2	11.8
	発熱	3	17.6
	注射部位内出血	6	35.3
	注射部位紅斑	15	88.2
	注射部位硬結	13	76.5
	注射部位刺激感	7	41.2
	注射部位疼痛	15	88.2
	注射部位そう痒感	12	70.6
	注射部位熱感	6	35.3
	注射部位変色	2	11.8
	注射部位腫脹	11	64.7
臨床検査	好酸球数増加	2	11.8
神経系障害	多発性硬化症	2	11.8
生殖系および乳房障害	不規則月経	2	11.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	2	11.8
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	2	11.8

事象名：MedDRA/J ver. 17.0
Source：5.3.5.2.1 表 14.3.1-2

重症度別の有害事象を表 2.7.6.8-20 に示した。

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

(2) 海外プラセボ対照二重盲検試験

1) 9003 試験（二重盲検期）

二重盲検期において GA 20 mg/日群及びプラセボ群のいずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象の発現頻度を表 2.7.4-15 に示した。

また、二重盲検期に発現した全有害事象の発現頻度を付録表 2.7.4-39 に示した。

GA 20 mg/日群において比較的よく見られる有害事象（発現率 10%以上）のうち、プラセボ群と比べ発現率が 2%以上高かったものは、注射部位紅斑 57.1%（68/119 例）、注射部位疼痛 35.3%（42/119 例）、注射部位腫瘤 28.6%（34/119 例）、注射部位そう痒感 23.5%（28/119 例）、血管拡張 21.8%（26/119 例）、注射部位浮腫 20.2%（24/119 例）、呼吸困難 20.2%（24/119 例）、頭痛 18.5%（22/119 例）、悪心 14.3%（17/119 例）、浮動性めまい 13.4%（16/119 例）、疼痛 11.8%（14/119 例）、胸痛 10.1%（12/119 例）及び不安 10.1%（12/119 例）であった。そのうち、GA 20 mg/日群においてプラセボ群と比べ 10%以上発現率が高かった有害事象は注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位腫瘤、注射部位そう痒感、注射部位浮腫、血管拡張及び呼吸困難であり、いずれも ISR 又は IPIR に関連する有害事象であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度を付録表 2.7.4-40 に示した。

二重盲検期における因果関係が否定できない有害事象の発現率は、GA 20 mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ 84.9%（101/119 例）及び 43.3%（52/120 例）であった。GA 20 mg/日群において比較的よく見られる有害事象（発現率 10%以上）のうちプラセボ群と比べ 2%以上発現率が高かったものは、注射部位紅斑が 57.1%（68/119 例）、注射部位疼痛が 34.5%（41/119 例）、注射部位腫瘤が 28.6%（34/119 例）、注射部位そう痒感が 23.5%（28/119 例）、血管拡張が 21.0%（25/119 例）、注射部位浮腫が 20.2%（24/119 例）、呼吸困難が 18.5%（22/119 例）及び悪心が 10.1%（12/119 例）であった。悪心を除き、いずれも ISR 又は IPIR に関連する有害事象であった。

二重盲検期において発現した有害事象の重症度別の発現率を表 2.7.6.5-18 に示した。

二重盲検期において発現した有害事象の重症度別の発現率は、GA 20 mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ、軽度が 84.0%（100/119 例）及び 70.8%（85/120 例）、中等度が 54.6%（65/119 例）及び 40.8%（49/120 例）、重度が 8.4%（10/119 例）及び 7.5%（9/120 例）であり、GA 20 mg/日群及びプラセボ群のいずれも、ほとんどが軽度又は中等度であった。GA 20 mg/日群で重度と判定された有害事象のうちプラセボ群と比較して 2 例以上多く発現した有害事象は、呼吸困難が 2.5%（3/119 例）及び顔面浮腫が 1.7%（2/119 例）であった。

表 2.7.4-15 9003 試験（二重盲検期）においていずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象の発現頻度（ITT 解析対象集団）

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (119 例)		プラセボ群 (120 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
心臓障害	動悸	11	9.2	6	5.0
	頻脈	8	6.7	0	0
耳および迷路障害	回転性めまい	2	1.7	4	3.3
眼障害	複視	4	3.4	1	0.8
	眼の障害	3	2.5	1	0.8
	眼痛	2	1.7	3	2.5
	視力障害	4	3.4	2	1.7
胃腸障害	腹痛	1	0.8	5	4.2
	齲歯	1	0.8	4	3.3
	下痢	6	5.0	6	5.0
	消化不良	2	1.7	7	5.8
	悪心	17	14.3	11	9.2
	嘔吐	4	3.4	3	2.5
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	17	14.3	18	15.0
	胸痛	12	10.1	6	5.0
	悪寒	4	3.4	0	0
	顔面浮腫	4	3.4	0	0
	注射部位紅斑	68	57.1	11	9.2
	注射部位出血	12	10.1	23	19.2
	注射部位過敏反応	8	6.7	0	0
	注射部位炎症	5	4.2	0	0
	注射部位腫瘤	34	28.6	4	3.3
	注射部位浮腫	24	20.2	6	5.0
	注射部位疼痛	42	35.3	14	11.7
	注射部位そう痒感	28	23.5	1	0.8
	注射部位反応	5	4.2	0	0
	疼痛	14	11.8	10	8.3
	発熱	4	3.4	3	2.5
	評価不能の事象	4	3.4	2	1.7
免疫系障害	過敏症	5	4.2	0	0
感染症および寄生虫症	気管支炎	3	2.5	7	5.8
	単純ヘルペス	4	3.4	0	0
	感染	29	24.4	34	28.3
	インフルエンザ	8	6.7	7	5.8
	咽頭炎	13	10.9	11	9.2
	鼻炎	4	3.4	4	3.3
	尿路感染	7	5.9	9	7.5
	外陰部腟カンジダ症	3	2.5	0	0
傷害、中毒および処置合併症	損傷	5	4.2	8	6.7
臨床検査	体重減少	2	1.7	3	2.5
代謝および栄養障害	食欲減退	0	0	3	2.5

表 2.7.4-15 9003 試験（二重盲検期）においていずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象の発現頻度（ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (119 例)		プラセボ群 (120 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	3	2.5	6	5.0
	背部痛	8	6.7	9	7.5
	筋力低下	9	7.6	7	5.8
	筋肉痛	1	0.8	6	5.0
	頚部痛	3	2.5	5	4.2
神経系障害	運動失調	3	2.5	0	0
	浮動性めまい	16	13.4	9	7.5
	異常感覚	6	5.0	5	4.2
	味覚異常	4	3.4	0	0
	頭痛	22	18.5	18	15.0
	筋緊張亢進	5	4.2	7	5.8
	多発性硬化症再発	14	11.8	15	12.5
	錯感覚	12	10.1	16	13.3
	失神	3	2.5	0	0
	振戦	3	2.5	2	1.7
精神障害	不安	12	10.1	4	3.3
	うつ病	13	10.9	12	10.0
	睡眠障害	3	2.5	8	6.7
腎および尿路障害	尿意切迫	1	0.8	3	2.5
	頻尿	4	3.4	1	0.8
生殖系および乳房障害	月経困難症	2	1.7	3	2.5
	月経障害	5	4.2	4	3.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	5	4.2	2	1.7
	呼吸困難	24	20.2	4	3.3
皮膚および皮下組織障害	湿疹	0	0	3	2.5
	多汗症	5	4.2	4	3.3
	そう痒症	1	0.8	3	2.5
	発疹	9	7.6	4	3.3
	蕁麻疹	3	2.5	1	0.8
血管障害	血管拡張	26	21.8	5	4.2

事象名：MedDRA/J ver.16.0
Source：5.3.5.3-4 Appendix 2 及び Teva 社解析結果

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

海外プラセボ対照 3 臨床試験の併合集計におけるプラセボ群と比較して GA 20 mg/日群で発現率が 2%以上高い有害事象の発現頻度を表 2.7.4-16 に示した。

海外プラセボ対照 3 臨床試験の併合集計における有害事象の発現頻度を付録表 2.7.4-41 に示した。

GA 20 mg/日群において比較的よく見られる有害事象（発現率 10%以上）のうちプラセボ群と比べ 2%以上高かったものは ISR に該当するものが多く見られ、その他に、疼痛が 30.1%（81/269 例）、血管拡張が 23.8%（64/269 例）、悪心が 21.6%（58/269 例）、呼吸困難が 18.6%（50/269 例）、胸痛が 17.8%（48/269 例）、発疹が 17.8%（48/269 例）、インフルエンザが

17.1%（46/269 例）、不安が 15.6%（42/269 例）、動悸が 11.9%（32/269 例）、多汗症が 10.4%（28/269 例）に見られた。また、GA 20 mg/日群においてプラセボ群に比べ 10%以上発現率が高かった有害事象は ISR に該当するもの以外は、血管拡張、呼吸困難及び胸痛でありいずれも IPIR に関連する有害事象であった。

なお、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率については、海外プラセボ対照 3 臨床試験のうち、BR-1 試験では治験薬との因果関係を判定していないため、海外プラセボ対照 2 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）及び 01-9001/9001E 試験］の併合集計における治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度を付録表 2.7.4-42 に示した。

治験薬と因果関係が否定できない有害事象は GA 20 mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ 214 例（87.7%）及び 133 例（54.1%）で見られた。

表 2.7.4-16 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計におけるプラセボ群と比較して GA 20 mg/日群で発現率が 2%以上高い有害事象の発現頻度

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (269 例)		プラセボ群 (271 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
感染症および寄生虫症	単純ヘルペス	11	4.1	5	1.9
	インフルエンザ	46	17.1	41	15.1
	膣カンジダ症	20	7.4	5	1.9
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	皮膚良性新生物	7	2.6	1	0.4
血液およびリンパ系障害	リンパ節症	23	8.6	14	5.2
精神障害	不安	42	15.6	32	11.8
	神経過敏	11	4.1	3	1.1
神経系障害	失神	11	4.1	5	1.9
	振戦	18	6.7	9	3.3
眼障害	眼の障害	12	4.5	3	1.1
心臓障害	動悸	32	11.9	16	5.9
	頻脈	15	5.6	8	3.0
血管障害	血管拡張	64	23.8	17	6.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	50	18.6	11	4.1
胃腸障害	悪心	58	21.6	43	15.9
	嘔吐	24	8.9	17	6.3
皮膚および皮下組織障害	多汗症	28	10.4	20	7.4
	発疹	48	17.8	36	13.3
全身障害および投与局所様態	胸痛	48	17.8	21	7.8
	悪寒	10	3.7	1	0.4
	顔面浮腫	14	5.2	3	1.1
	注射部位紅斑	161	59.9	40	14.8
	注射部位過敏反応	18	6.7	0	0
	注射部位炎症	23	8.6	3	1.1
	注射部位腫瘤	96	35.7	22	8.1
	注射部位浮腫	81	30.1	18	6.6
	注射部位疼痛	143	53.2	71	26.2
	注射部位そう痒感	95	35.3	13	4.8
	注射部位反応	14	5.2	1	0.4
	局所反応	19	7.1	7	2.6
	浮腫	7	2.6	1	0.4
	疼痛	81	30.1	67	24.7
	評価不能の事象	20	7.4	10	3.7
臨床検査	体重増加	9	3.4	1	0.4

事象名：MedDRA/J ver.10.0
Source：5.3.5.3-1 及び Teva 社解析結果

2.7.4.2.1.2 死亡

(1) 国内第Ⅱ相試験（MS-GA-402 試験）

52 週までに死亡例はなかった。

(2) 海外プラセボ対照二重盲検試験

1) 9003 試験（二重盲検期）

二重盲検期において、死亡例はなかった。

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

3 試験いずれも死亡例はなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

(1) 国内第Ⅱ相試験（MS-GA-402 試験）

52 週までに発現した重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.4-17 に示した。

重篤な有害事象は 3 例（17.6%）で 4 件見られ、その内訳は多発性硬化症 2 例（被験者識別コード：[redacted]及び[redacted]、多発性硬化症再発 1 例（被験者識別コード：[redacted]、洞性徐脈 1 例（被験者識別コード：[redacted]であった。このうち洞性徐脈 1 例は、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

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

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

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

重篤な有害事象を発現した 3 例の症例一覧を付録表 2.7.4-43 に示した。

表 2.7.4-17 MS-GA-402 試験における重篤な有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団）

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群（17 例）		
		発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	全体	3	17.6	4
心臓障害	全体	1	5.9	1
	洞性徐脈	1	5.9	1
神経系障害	全体	2	11.8	3
	多発性硬化症	2	11.8	2
	多発性硬化症再発	1	5.9	1

事象名：MedDRA/J ver.17.0
Source：5.3.5.2-1 表 14.3.2-3

(2) 海外プラセボ対照二重盲検試験

1) 9003 試験（二重盲検期）

二重盲検期に発現した重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.4-18 に示した。

二重盲検期に発現した重篤な有害事象は GA 20 mg/日群 10 例（8.4%）に 15 件、プラセボ群 6 例（5.0%）に 9 件見られた。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はいずれも GA 20 mg/日群の 2 例（被験者識別コード 4507：多汗症及び動悸、被験者識別コード 5208：疼痛、無力症及び失神）に見られた。被験者識別コード 4507 は治験薬の休薬により回復し、その後、治験薬の投与を再開した。被験者識別コード 5208 は治験薬の投与継続下で回復した。プラセボ群において、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はなかった。

GA 20 mg/日群において重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4-44 に示した。

表 2.7.4-18 9003 試験（二重盲検期）における重篤な有害事象の発現頻度（ITT 解析対象集団）

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (119 例)		プラセボ群 (120 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率(%)
全体		10	8.4	6	5.0
心臓障害	全体	1	0.8	0	0
	動悸	1	0.8	0	0
耳および迷路障害	全体	1	0.8	1	0.8
	耳の障害	1	0.8	1	0.8
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	1	0.8	1	0.8
	無力症	1	0.8	0	0
	胸痛	0	0	1	0.8
	疼痛	1	0.8	0	0
感染症および寄生虫症	全体	2	1.7	0	0
	感染	1	0.8	0	0
	肺炎	1	0.8	0	0
傷害、中毒および処置合併症	全体	2	1.7	1	0.8
	損傷	2	1.7	1	0.8
筋骨格系および結合組織障害	全体	0	0	1	0.8
	関節障害	0	0	1	0.8
神経系障害	全体	2	1.7	0	0
	痙攣	1	0.8	0	0
	失神	1	0.8	0	0
精神障害	全体	2	1.7	1	0.8
	不安	1	0.8	0	0
	うつ病	1	0.8	1	0.8
生殖系および乳房障害	全体	1	0.8	1	0.8
	子宮頸部障害	0	0	1	0.8
	月経障害	1	0.8	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	1	0.8	0	0
	呼吸困難	1	0.8	0	0
皮膚および皮下組織障害	全体	1	0.8	1	0.8
	水疱性皮膚炎	0	0	1	0.8
	多汗症	1	0.8	0	0
	そう痒症	0	0	1	0.8
	発疹	0	0	1	0.8

事象名：MedDRA/J ver.16.0
Source：5.3.5.3-4 Appendix 3 及び Teva 社解析結果

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

海外プラセボ対照 3 臨床試験の併合集計における重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.4-19 に示した。

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

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、有害事象と治験薬との因果関係を判定した 01-9001/9001E 試験及び 9003 試験（二重盲検期）において、GA 20 mg/日群の 5 例［9003

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

表 2.7.4-19 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計における重篤な有害事象の発現頻度

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (269 例)		プラセボ群 (271 例)	
		発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体		25	9.3	18	6.6
感染症および寄生虫症	全体	4	1.5	1	0.4
	気管支炎	2	0.7	0	0
	感染	1	0.4	0	0
	肺炎	1	0.4	0	0
	尿路感染	0	0	1	0.4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全体	1	0.4	0	0
	皮膚癌	1	0.4	0	0
血液およびリンパ系障害	全体	1	0.4	0	0
	リンパ節症	1	0.4	0	0
精神障害	全体	5	1.9	2	0.7
	不安	2	0.7	0	0
	うつ病	3	1.1	2	0.7
	自殺企図	1	0.4	0	0
神経系障害	全体	7	2.6	5	1.9
	痙攣	1	0.4	0	0
	頭痛	1	0.4	0	0
	多発性硬化症	0	0	1	0.4
	多発性硬化症再発	3	1.1	4	1.5
	失神	2	0.7	0	0
	振戦	0	0	1	0.4
耳および迷路障害	全体	1	0.4	1	0.4
	耳の障害	1	0.4	1	0.4
心臓障害	全体	2	0.7	1	0.4
	心房細動	1	0.4	1	0.4
	動悸	1	0.4	0	0
血管障害	全体	1	0.4	1	0.4
	深部静脈血栓症	0	0	1	0.4
	血管拡張	1	0.4	0	0
呼吸器、胸部および縦隔障害	全体	3	1.1	0	0
	無呼吸	1	0.4	0	0
	呼吸困難	2	0.7	0	0
	肺障害	1	0.4	0	0
胃腸障害	全体	2	0.7	0	0
	腹痛	1	0.4	0	0
	下痢	1	0.4	0	0
	消化不良	1	0.4	0	0
	悪心	1	0.4	0	0
	嘔吐	2	0.7	0	0

表 2.7.4-19 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計における重篤な有害事象の発現頻度 (Continued)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (269 例)		プラセボ群 (271 例)	
		発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
皮膚および皮下組織障害	全体	2	0.7	1	0.4
	水疱性皮膚炎	0	0	1	0.4
	多汗症	1	0.4	0	0
	そう痒症	0	0	1	0.4
	発疹	1	0.4	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害	全体	2	0.7	3	1.1
	関節障害	1	0.4	1	0.4
	背部痛	1	0.4	1	0.4
	項部硬直	0	0	1	0.4
腎および尿路障害	全体	1	0.4	0	0
	尿失禁	1	0.4	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	全体	3	1.1	0	0
	妊娠	3	1.1	0	0
生殖系および乳房障害	全体	1	0.4	1	0.4
	子宮頚部障害	0	0	1	0.4
	月経障害	1	0.4	0	0
全身障害および投与局所様態	全体	3	1.1	2	0.7
	無力症	1	0.4	0	0
	胸痛	1	0.4	1	0.4
	顔面浮腫	1	0.4	0	0
	疼痛	1	0.4	0	0
	発熱	0	0	1	0.4
臨床検査	全体	0	0	1	0.4
	肝機能検査異常	0	0	1	0.4
傷害、中毒および処置合併症	全体	2	0.7	3	1.1
	損傷	2	0.7	3	1.1

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

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

(1) 治験薬の投与中止に至った有害事象

1) 国内第Ⅱ相試験（MS-GA-402 試験）

52 週までに治験薬の投与中止に至った有害事象は、4 例（23.5%）に 4 件見られ、その内訳は多発性硬化症再発 1 例（被験者識別コード：[redacted]、多発性硬化症 1 例（被験者識別コード：[redacted]、注射部位腫脹 1 例（被験者識別コード：[redacted] 及び脳核磁気共鳴画像異常 1 例（被験者識別コード：[redacted] であった。いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。このうち、多発性硬化症再発及び多発性硬化症は重篤な有害事象であり、重症度は中等度であった。注射部位腫脹及び脳核磁気共鳴画像異常の重症度は軽度であった。4 例のいずれの被験者も、有害事象による治験薬の投与中止は 36 週以前であった。

転帰は多発性硬化症及び注射部位腫脹が回復、多発性硬化症再発が後遺症ありであった。脳核磁気共鳴画像異常は、処置等はなかったが、回復には長期間を要することから治験としての追跡調査を終了したため、転帰は未回復となった。

2) 海外プラセボ対照二重盲検試験

① 9003 試験（二重盲検期）

二重盲検期において治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-20 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、GA 20 mg/日群で 3 例（2.5%）、プラセボ群で 2 例（1.7%）に見られた。そのうち、GA 20 mg/日群で 2 例以上発現したものは、呼吸困難であった。

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

表 2.7.4-20 9003 試験（二重盲検期）における治験薬の投与中止に至った有害事象[a]の発現頻度（ITT 解析対象集団）

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (119 例)		プラセボ群 (120 例)	
		発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体		3	2.5	2	1.7
胃腸障害	全体	1	0.8	0	0
	悪心	1	0.8	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	2	1.7	2	1.7
	悪寒	1	0.8	0	0
	顔面浮腫	1	0.8	0	0
	注射部位紅斑	0	0	1	0.8
	注射部位過敏反応	1	0.8	0	0
	注射部位腫瘤	1	0.8	0	0
	注射部位疼痛	1	0.8	1	0.8
	注射部位そう痒感	1	0.8	0	0
	倦怠感	0	0	1	0.8
免疫系障害	全体	1	0.8	0	0
	過敏症	1	0.8	0	0
神経系障害	全体	1	0.8	0	0
	失神	1	0.8	0	0
精神障害	全体	0	0	1	0.8
	感情不安定	0	0	1	0.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	2	1.7	0	0
	呼吸困難	2	1.7	0	0
皮膚および皮下組織障害	全体	1	0.8	0	0
	蕁麻疹	1	0.8	0	0
血管障害	全体	1	0.8	0	0
	血管拡張	1	0.8	0	0

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

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

Source：5.3.5.3-4 Appendix 4 及び Teva 社解析結果

② RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計

海外プラセボ対照 3 臨床試験の併合集計における治験薬の投与中止に至った有害事象において、海外プラセボ対照 3 臨床試験のうち BR-1 試験では、有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者で発現した有害事象のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象が特定できないため、海外プラセボ対照 2 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）及び 01-9001/9001E 試験］の併合集計を行った。BR-1 試験では、GA 20 mg/日群 2 例、プラセボ群 1 例が有害事象により治験薬の投与中止に至った。

海外プラセボ対照 2 臨床試験の併合集計における治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-21 に示した。

海外プラセボ対照 2 臨床試験の併合集計において治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、GA 20 mg/日群及びプラセボ群で、それぞれ 4.9%（12/244 例）及び 1.6%（4/246 例）であった。そのうち、GA 20 mg/日群でプラセボ群と比べ 2 例以上多かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、呼吸困難が 5 例、蕁麻疹が 4 例、血管拡張が 4 例、悪心、顔面浮腫及び失神がそれぞれ各 2 例であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、ISR に該当する事象は、GA 20 mg/日群及びプラセボ群で、それぞれ 8 例及び 4 例であり、GA 20 mg/日群で多かった。

表 2.7.4-21 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 2 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）及び 01-9001/9001E 試験］の併合集計における治験薬の投与中止に至った有害事象[a]の発現頻度

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (244 例)		プラセボ群 (246 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	全体	12	4.9	4	1.6
血液およびリンパ系障害	全体	1	0.4	0	0
	リンパ節症	1	0.4	0	0
胃腸障害	全体	3	1.2	1	0.4
	嚥下障害	1	0.4	1	0.4
	悪心	2	0.8	0	0
	流涎過多	0	0	1	0.4
	嘔吐	1	0.4	0	0
全身障害および投与局所様態	全体	7	2.9	3	1.2
	胸痛	1	0.4	0	0
	悪寒	1	0.4	0	0
	顔面浮腫	2	0.8	0	0
	注射部位萎縮	1	0.4	0	0
	注射部位紅斑	1	0.4	1	0.4
	注射部位過敏反応	1	0.4	0	0
	注射部位腫瘤	1	0.4	0	0
	注射部位浮腫	1	0.4	0	0
	注射部位疼痛	2	0.8	2	0.8
	注射部位そう痒感	1	0.4	1	0.4
	倦怠感	0	0	1	0.4
	発熱	1	0.4	0	0
臨床検査	全体	0	0	1	0.4
	肝機能検査異常	0	0	1	0.4
免疫系障害	全体	1	0.4	0	0
	過敏症	1	0.4	0	0
神経系障害	全体	3	1.2	1	0.4
	浮動性めまい	1	0.4	1	0.4
	味覚異常	0	0	1	0.4
	失神	2	0.8	0	0
精神障害	全体	1	0.4	2	0.8
	感情不安定	0	0	1	0.4
	不安	0	0	1	0.4
	うつ病	1	0.4	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	5	2.1	1	0.4
	無呼吸	1	0.4	0	0
	呼吸困難	5	2.1	1	0.4
皮膚および皮下組織障害	全体	5	2.1	1	0.4
	多汗症	0	0	1	0.4
	発疹	1	0.4	0	0
	蕁麻疹	4	1.6	0	0

表 2.7.4-21 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 2 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）及び 01-9001/9001E 試験］の併合集計における治験薬の投与中止に至った有害事象[a]の発現頻度 (Continued)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (244 例)		プラセボ群 (246 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
血管障害	全体	4	1.6	1	0.4
	血管拡張	4	1.6	1	0.4

事象名：MedDRA/J ver. 10.0
[a] 01-9001/9001E 及び 9003 試験では、有害事象の処置が治験薬の投与中止、かつ該当被験者の症例報告書の中止理由が有害事象の場合のみ治験薬の投与中止に至った有害事象に含めた。
Source：Teva 社解析結果

(2) 注射部位反応（ISR）

ISR は RRMS 患者を対象とした MS-GA-402 試験及び海外プラセボ対照 3 臨床試験で最も多く報告された有害事象であり、GA 20 mg/日を投与した多くの被験者で見られた。

国内第Ⅱ相試験（MS-GA-402 試験）、9003 試験（二重盲検期）及び RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計での ISR の結果を以下に示した。

1) 国内第Ⅱ相試験（MS-GA-402 試験）

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

52 週までに見られた ISR の発現頻度を PT 別に表 2.7.4-22 に示した。

52 週までに ISR は、全 17 例中 16 例（94.1%）に 809 件見られた。このうち治験薬との因果関係が否定できない ISR は 799 件であった。

10 例以上に見られた ISR は注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位そう痒感、及び注射部位腫脹であった。注射部位腫脹を発現した 1 例が治験薬の投与中止に至った。ISR として報告された有害事象のうち、注射部位内出血の 9 件及び注射部位出血の 1 件を除き、すべての ISR が治験薬との因果関係は否定できないと判定された。

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

表 2.7.4-22 MS-GA-402 試験における注射部位反応の発現頻度（安全評価対象集団）

基本語 (PT)	有害事象 (17 例)			因果関係が否定できない有害事象 (17 例)		
	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)
全体	809	16	94.1	799	16	94.1
注射部位紅斑	221	15	88.2	221	15	88.2
注射部位疼痛	87	15	88.2	87	15	88.2
注射部位硬結	118	13	76.5	118	13	76.5
注射部位そう痒感	107	12	70.6	107	12	70.6
注射部位腫脹	125	11	64.7	125	11	64.7
注射部位刺激感	97	7	41.2	97	7	41.2
注射部位内出血	15	7	41.2	6	6	35.3
注射部位熱感	29	6	35.3	29	6	35.3
注射部位変色	2	2	11.8	2	2	11.8
注射部位蕁麻疹	4	1	5.9	4	1	5.9
注射部位知覚低下	1	1	5.9	1	1	5.9
注射部位出血	1	1	5.9	0	0	0
注射部位小水疱	1	1	5.9	1	1	5.9
注射部位不快感	1	1	5.9	1	1	5.9

事象名：MedDRA/J ver. 17.0
Source：5.3.5.2-1 表 20

2) 海外プラセボ対照二重盲検試験

① 9003 試験（二重盲検期）

9003 試験において、有害事象の HLT が「注射部位反応（MedDRA/J ver.16.0）」に該当する有害事象を ISR と定義し集計した。二重盲検期に発現した ISR の発現頻度を表 2.7.4-23 に示した。

二重盲検期における ISR の発現率は、GA 20 mg/日群 70.6%（84/119 例）及びプラセボ群 29.2%（35/120 例）であった。GA 20 mg/日群における ISR の発現率がプラセボ群と比べて 10%以上高かった事象は、注射部位紅斑 57.1%（68/119 例）、注射部位疼痛 35.3%（42/119 例）、注射部位腫瘤 28.6%（34/119 例）、注射部位そう痒感 23.5%（28/119 例）及び注射部位浮腫 20.2%（24/119 例）であった。

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

表 2.7.4-23 9003 試験（二重盲検期）における注射部位反応の発現頻度（ITT 解析対象集団）

基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (119 例)		プラセボ群 (120 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	84	70.6	35	29.2
注射部位紅斑	68	57.1	11	9.2
注射部位疼痛	42	35.3	14	11.7
注射部位腫瘤	34	28.6	4	3.3
注射部位そう痒感	28	23.5	1	0.8
注射部位浮腫	24	20.2	6	5.0
注射部位出血	12	10.1	23	19.2
注射部位過敏反応	8	6.7	0	0
注射部位炎症	5	4.2	0	0
注射部位反応	5	4.2	0	0
注射部位線維症	2	1.7	1	0.8

事象名：MedDRA/J ver.16.0
Source：5.3.5.3-4 及び Teva 社解析結果

② RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計

海外プラセボ対照 3 臨床試験の併合集計において、有害事象の HLT が「注射部位反応（MedDRA/J ver.10.0）」に該当する有害事象及び PT で皮膚萎縮［器官別大分類（SOC）が「皮膚および皮下組織障害」］を ISR と定義した。

海外プラセボ対照 3 臨床試験の併合集計における ISR の発現頻度を表 2.7.4-24 に示した。

ISR の発現率は GA 20 mg/日群及びプラセボ群で、それぞれ 82.5%（222/269 例）及び 48.0%（130/271 例）であった。そのうち GA 20 mg/日群での発現率が 10%以上かつプラセボ群と比べ 2%以上高かった ISR の発現率は、GA 20 mg/日群で、注射部位紅斑が 59.9%（161/269 例）、注射部位疼痛が 53.2%（143/269 例）、注射部位腫瘤が 35.7%（96/269 例）、注射部位そう痒感が 35.3%（95/269 例）、注射部位浮腫が 30.1%（81/269 例）であった。重症度判定を行った 01-9001/9001E 試験及び 9003 試験（二重盲検期）において ISR の多くは軽度又は中等度であった。重篤な有害事象として報告された ISR はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、ISR によるものが最も多かった。GA 20 mg/日群において、注射部位萎縮が 3 例（1.1%）、皮膚萎縮が 2 例（0.7%）に見られた。注射部位壊死はなかった。

表 2.7.4-24 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計における注射部位反応の発現頻度

基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (269 例)		プラセボ群 (271 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	222	82.5	130	48.0
注射部位紅斑	161	59.9	40	14.8
注射部位疼痛	143	53.2	71	26.2
注射部位腫瘤	96	35.7	22	8.1
注射部位そう痒感	95	35.3	13	4.8
注射部位浮腫	81	30.1	18	6.6
注射部位出血	48	17.8	75	27.7
注射部位炎症	23	8.6	3	1.1
注射部位過敏反応	18	6.7	0	0
注射部位反応	14	5.2	1	0.4
注射部位線維症	7	2.6	3	1.1
注射部位萎縮	3	1.1	0	0
皮膚萎縮	2	0.7	0	0

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

(3) 注射直後反応（IPIR）に関連する有害事象

BR-1 試験において、プラセボ群の被験者を含む一部の被験者で注射直後に潮紅、発汗、胸部の圧迫感、呼吸困難及びそれに伴う不安が見られた。当該治験を主導した Bornstein 医師はこの症状群について、「GA 投与に対して一定の傾向のある、一過性の反応である。これらは 5～15 分間持続し、後遺症を伴わずに消失した。」と述べた[1]。

[redacted]年[redacted]月に英国医薬品庁（MCA）［現、医薬品・医療製品規制庁（MHRA）］に提出した文書の原本で、この症状群は血管拡張、胸痛、動悸、不安又は呼吸困難を伴う「一過性、自然治癒性の全身反応」と称した。その後、臨床試験により得られた安全性データを分析し、[redacted]、本剤投与から数分以内に胸痛、血管拡張、動悸、頻脈及び呼吸困難の症状が 1 つ以上見られた場合を IPIR と定義した。

IPIR に関連する有害事象について、国内第Ⅱ相試験（MS-GA-402 試験）、9003 試験（二重盲検期）及び RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計での発現頻度を以下に示した。

1) 国内第Ⅱ相試験（MS-GA-402 試験）

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

52 週までに IPIR に関連する有害事象は 5 例（29.4%）に 18 件見られた。その内訳は、動悸が 3 例（17.6%）に 15 件、呼吸困難が 2 例（11.8%）に 2 件、胸痛が 1 例（5.9%）に 1 件見られ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

発現した IPIR に関連する有害事象のうち、中等度と判定された呼吸困難 1 件及び胸痛 1 件を除いて、重症度は軽度であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った IPIR に関連する有害事象はなかった。

2) 海外プラセボ対照二重盲検試験

① 9003 試験（二重盲検期）

9003 試験において、血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈（PT：MedDRA/J ver.16.0）を IPIR に関連する有害事象として定義し、集計した。

二重盲検期における IPIR に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4-25 に示した。

二重盲検期での IPIR に関連する有害事象の発現率は、GA 20 mg/日群 32.8%（39/119 例）及びプラセボ群 12.5%（15/120 例）であり、いずれの事象も GA 20 mg/日群で発現率が高かった。GA 20 mg/日群での発現率がプラセボ群と比べ 5%以上高かった事象は、血管拡張 21.8%（26/119 例）、呼吸困難 20.2%（24/119 例）、胸痛 10.1%（12/119 例）及び頻脈 6.7%（8/119 例）であった。

重篤な有害事象と判定された IPIR に関連する有害事象が発現した被験者は、GA 20 mg/日群で 1 例（被験者識別コード 4507：呼吸困難及び動悸）、プラセボ群で 1 例（被験者識別コード 2608：胸痛）であった。

IPIR に関連する有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は、GA 20 mg/日群 2 例（被験者識別コード 2204：呼吸困難、被験者識別コード 5504：呼吸困難及び血管拡張）であった。プラセボ群で IPIR に関連する有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。

表 2.7.4-25 9003 試験（二重盲検期）における注射直後反応に関連する有害事象の発現頻度（ITT 解析対象集団）

基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (119 例)		プラセボ群 (120 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	39	32.8	15	12.5
胸痛	12	10.1	6	5.0
呼吸困難	24	20.2	4	3.3
動悸	11	9.2	6	5.0
頻脈	8	6.7	0	0
血管拡張	26	21.8	5	4.2

事象名：MedDRA/J ver.16.0
Source：5.3.5.3-4 及び Teva 社解析結果

② RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計

海外プラセボ対照 3 臨床試験の併合集計において、血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈（PT：MedDRA/J ver.10.0）に該当する有害事象を IPIR に関連する有害事象として定義し、集計した。

海外プラセボ対照 3 臨床試験の併合集計における IPIR に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4-26 に示した。

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

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

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

例）及び 0.4%（1/246 例）、血管拡張が 1.6%（4/244 例）及び 0.4%（1/246 例）、胸痛が GA 20 mg/日群で 0.4%（1/244 例）であった。

表 2.7.4-26 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計における注射直後反応に関連する有害事象の発現頻度

	GA 20 mg/日群 (269 例)		プラセボ群 (271 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	111	41.3	55	20.3
血管拡張	64	23.8	17	6.3
呼吸困難	50	18.6	11	4.1
胸痛	48	17.8	21	7.8
動悸	32	11.9	16	5.9
頻脈	15	5.6	8	3.0

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

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

国内第Ⅱ相試験（MS-GA-402 試験）、9003 試験（二重盲検期）及び海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］で見られた、SOC 別の有害事象の解析を以下に示した。

(1) 国内第Ⅱ相試験（MS-GA-402 試験）

52 週までの SOC 別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4-27 に示した。

よく見られた有害事象（40%以上）の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」が 16 例（94.1%）、「感染症および寄生虫症」が 10 例（58.8%）、「臨床検査」及び「皮膚および皮下組織障害」が各 9 例（52.9%）であった。よく見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（6 例以上）の SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 16 例（94.1%）、「臨床検査」及び「皮膚および皮下組織障害」が各 6 例（35.3%）であった。

表 2.7.4-27 MS-GA-402 試験における器官別大分類別の有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団）

器官別大分類 (SOC)	GA 20 mg/日群 (17 例)					
	有害事象			治験薬との因果関係を否定できない有害事象		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	17	100.0	951	17	100.0	888
血液およびリンパ系障害	1	5.9	1	1	5.9	1
心臓障害	4	23.5	16	3	17.6	15
眼障害	2	11.8	2	0	0	0
胃腸障害	5	29.4	33	3	17.6	25
一般・全身障害および投与部位の状態	16	94.1	828	16	94.1	815
感染症および寄生虫症	10	58.8	15	1	5.9	2
傷害、中毒および処置合併症	3	17.6	5	0	0	0
臨床検査	9	52.9	13	6	35.3	7
代謝および栄養障害	2	11.8	2	1	5.9	1
筋骨格系および結合組織障害	2	11.8	2	0	0	0
神経系障害	5	29.4	8	4	23.5	6
精神障害	2	11.8	2	0	0	0
生殖系および乳房障害	3	17.6	3	2	11.8	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	17.6	6	3	17.6	4
皮膚および皮下組織障害	9	52.9	15	6	35.3	10

事象名：MedDRA/J ver.17.0
Source：5.3.5.2-1 表 14.3.1-1、表 14.3.1-2

(2) 海外プラセボ対照二重盲検試験

1) 9003 試験（二重盲検期）

二重盲検期における SOC 別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4-28 に示した。

GA 20 mg/日群でよく見られた有害事象（40%以上）の SOC は、GA 20 mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ「一般・全身障害および投与部位の状態」が 78.2%及び 44.2%、「神経系障害」が 44.5%及び 40.8%、「感染症および寄生虫症」が 43.7%及び 46.7%であった。

表 2.7.4-28 9003 試験（二重盲検期）における器官別大分類別の有害事象の発現頻度（ITT 解析対象集団）

器官別大分類 (SOC)	GA 20 mg/日群 (119 例)		プラセボ群 (120 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	109	91.6	93	77.5
血液およびリンパ系障害	2	1.7	3	2.5
心臓障害	19	16.0	6	5.0
耳および迷路障害	5	4.2	6	5.0
眼障害	12	10.1	9	7.5
胃腸障害	29	24.4	26	21.7
一般・全身障害および投与部位の状態	93	78.2	53	44.2
免疫系障害	5	4.2	0	0
感染症および寄生虫症	52	43.7	56	46.7
傷害、中毒および処置合併症	6	5.0	8	6.7
臨床検査	4	3.4	4	3.3
代謝および栄養障害	0	0	3	2.5
筋骨格系および結合組織障害	27	22.7	27	22.5
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	1.7	1	0.8
神経系障害	53	44.5	49	40.8
精神障害	29	24.4	23	19.2
腎および尿路障害	7	5.9	8	6.7
生殖系および乳房障害	9	7.6	9	7.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29	24.4	8	6.7
皮膚および皮下組織障害	20	16.8	15	12.5
血管障害	28	23.5	6	5.0

事象名：MedDRA/J ver.16.0
Source：Teva 社解析結果

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

海外プラセボ対照 3 臨床試験の併合集計における SOC 別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4-29 に示した。

GA 20 mg/日群でよく見られた有害事象（40%以上）の SOC は、「全身障害および投与局所様態」が 88.5%、「神経系障害」が 68.4%、「感染症および寄生虫症」が 62.5%、「胃腸障害」が 46.8%、「筋骨格系および結合組織障害」が 46.1%及び「精神障害」が 40.5%であった。

表 2.7.4-29 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計における器官別大分類別の有害事象の発現頻度

器官別大分類 (SOC)	GA 20 mg/日群 (269 例)		プラセボ群 (271 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	259	96.3	241	88.9
感染症および寄生虫症	168	62.5	175	64.6
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	10	3.7	5	1.9
血液およびリンパ系障害	25	9.3	17	6.3
免疫系障害	8	3.0	3	1.1
内分泌障害	3	1.1	3	1.1
代謝および栄養障害	15	5.6	17	6.3
精神障害	109	40.5	101	37.3
神経系障害	184	68.4	174	64.2
眼障害	70	26.0	74	27.3
耳および迷路障害	42	15.6	42	15.5
心臓障害	47	17.5	27	10.0
血管障害	72	26.8	28	10.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	76	28.3	34	12.6
胃腸障害	126	46.8	112	41.3
肝胆道系障害	1	0.4	1	0.4
皮膚および皮下組織障害	106	39.4	91	33.6
筋骨格系および結合組織障害	124	46.1	126	46.5
腎および尿路障害	50	18.6	62	22.9
妊娠、産褥および周産期の状態	5	1.9	1	0.4
生殖系および乳房障害	45	16.7	37	13.7
全身障害および投与局所様態	238	88.5	186	68.6
臨床検査	15	5.6	12	4.4
傷害、中毒および処置合併症	51	19.0	55	20.3

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

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

国内第Ⅱ相試験（MS-GA-402 試験）及び RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］では、死亡例はなかった。

その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象等の個別報告は、第 5 部の個々の治験総括報告書に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 国内第Ⅱ相試験（MS-GA-402 試験）

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

SOC で「臨床検査」に分類される有害事象のうち、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査に該当する有害事象としては、好酸球数増加及び白血球数増加が各 2 例（11.8%）、血中コレステロール減少、低比重リポ蛋白減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血小板数増加及び白血球百分率数異常が各 1 例

（5.9%）に見られた。いずれも有害事象の重症度は軽度であり、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

2.7.4.3.2　海外プラセボ対照二重盲検試験

2.7.4.3.2.1　9003 試験（二重盲検期）

血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査の各項目において、両投与群間とも投与後にスクリーニング時と比較し、大きな変動は見られなかった。血液生化学的検査及び血液学的検査の結果、GA 20 mg/日投与に起因すると考えられる臨床的に重要な変動は見られなかった。

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

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

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン

2.7.4.4.1.1　国内第Ⅱ相試験（MS-GA-402 試験）

52 週までのバイタルサイン（体温、血圧及び脈拍）の平均値は治験期間中ほぼ一定であった。軽度の収縮期血圧低下が 1 例（5.9%）に発現した。治験薬との因果関係は否定されなかったが、治験薬投与中に回復した。重篤な有害事象として洞性徐脈 1 例（5.9%）が見られたが、本剤の休薬により回復し、投与再開後に本事象の再発はなかったため、治験薬の投与中止には至らなかった。治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.4.1.2　海外プラセボ対照二重盲検試験

(1) 9003 試験（二重盲検期）

二重盲検期のバイタルサイン（体温、脈拍及び血圧）において、両投与群間とも投与後にスクリーニング時と比較し、大きな変動は見られなかった。

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

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

2.7.4.4.2　心電図

2.7.4.4.2.1　国内第Ⅱ相試験（MS-GA-402 試験）

52 週までの心電図検査において、臨床的に重要な変動は見られなかった。

2.7.4.4.2.2　RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照二重盲検試験

(1) 9003 試験（二重盲検期）

心電図検査はスクリーニング時のみの実施であり、治験薬投与後のデータは検討していない。

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

スクリーニング時及び投与24ヵ月後／中止時に心電図検査を実施した01-9001/9001E試験において、本剤に起因した臨床的に意味のある心電図所見の変動はなかった。

2.7.4.4.3　安全性に関連するその他の臨床試験

2.7.4.4.3.1　長期投与の安全性：9004 試験[2]（中間解析：2008 年 2 月時点）

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

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

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性を表2.7.4-30に示した。

性別の割合は女性が73%、男性が27%であり女性の割合が高かった。被験者の年齢の平均値（SD）は35.5（6.4）歳であった。ベースラインのEDSSスコアの平均値（SD）は、2.8（1.50）であった。

表 2.7.4-30　9004 試験におけるベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性（mITT 解析対象集団*）

			GA 20 mg/日群 (232例)
人口統計学的特性	性別	女性 (%)	73
		男性 (%)	27
	年齢（歳）	平均値 (SD)	35.5 (6.4)
疾患特性	罹病期間（年）	平均値 (SD)	8.3 (5.12)
	EDSSスコア	平均値 (SD)	2.8 (1.50)
	過去1年間のMS再発回数（回）	平均値 (SD)	1.18 (0.82)

*modified intent-to-treat（mITT）解析対象集団：GAを少なくとも1回は投与した被験者を対象とした（二重盲検期にてプラセボ群に割付けられ、非盲検期に移行しなかった被験者19例を除く）。
Source：5.4-44　Table 1

01-9001/9001E試験からのGA 20 mg/日総投与期間の最大値が15年間を超えた（2008年2月）時点で、中間解析を実施した。中間解析時点で治験を中止した被験者は132例であった。

治験を中止した理由を表2.7.4-31に示した。

治験を中止した理由のほとんどは同意撤回／その他72.0%（95/132例）であり、有害事象が理由で治験薬の投与を中止した被験者は17.4%（23/132例）と少数であった。

表 2.7.4-31 9004 試験における治験の中止理由の内訳

治験の中止理由	例数
全体	132
追跡不能	14
有害事象	23
同意撤回／その他	95
疾患の進行*	29
他剤又は併用療法への変更希望	26
治験実施計画書の遵守が困難	32
妊娠	8

* 被験者の判断による
Source：5.4-44 Table 2

01-9001/9001E 試験からの GA 20 mg/日総投与期間の平均値（SD）は 8.6（5.2）年（最小値～最大値：0.2 年～15.3 年）であった。

9004 試験において、よく見られた有害事象（MedDRA ver.16.0）は、損傷、筋力低下、背部痛、浮動性めまい、うつ病、感覚鈍麻、錯感覚、不眠症、上気道感染、尿路感染、頭痛及び疼痛であった。本剤と因果関係の否定できない有害事象は、他の臨床試験と同様に ISR（紅斑、疼痛、小結節、浮腫）と IPIR に関連する有害事象（血管拡張、胸痛、動悸、頻脈及び呼吸困難）が多く、投与期間に依存して増加する有害事象は見られなかった。死亡は肺炎による呼吸器不全が 1 例見られたが、治験薬との因果関係はなしと判定された。また、GA 20 mg/日に起因する血液学的異常、肝機能異常、腎機能異常、免疫機能異常、悪性腫瘍及び他の自己免疫疾患の誘発を示す事象は見られなかった。

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

2.7.4.4.3.2 高用量投与時の安全性

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

高用量投与時の安全性を評価した臨床試験の概要を表 2.7.4-32 に示した。

表 2.7.4-32 高用量投与時の安全性を評価した臨床試験の概要

試験名/開発段階	対象患者	試験デザイン/試験期間	安全性評価項目	安全性評価対象集団	実施期間/実施国	添付資料番号/資料区分
9006 第 II 相	RRMS	二重盲検 実薬対照 9 ヵ月	有害事象、臨床検査、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍）、身体検査、心電図	ITT 解析対象集団： GA 20 mg/日群 44 例 GA 40 mg/日群 46 例	2003 年 10 月～2005 年 9 月 米国	5.3.5.1-2 （参考）
GA/9016 第 III 相	RRMS	二重盲検 実薬対照 二重盲検期： 12 ヵ月 非盲検期*： 12 ヵ月	有害事象、臨床検査、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍）、身体検査、心電図	ITT 解析対象集団： GA 20 mg/日群 586 例 GA 40 mg/日群 569 例	二重盲検期： 2006 年 9 月～2008 年 5 月 非盲検期：～[redacted]年[redacted]月 欧州・米国他 20 カ国	5.3.5.1-5 （参考）

RRMS：再発寛解型多発性硬化症
ITT 解析対象集団：Intent-to-Treat 解析対象集団
* 中間解析後、非盲検期は途中終了した。

(1) 9006 試験（海外第 II 相試験）

9006 試験は、RRMS 患者を対象として、GA 20 mg/日又は GA 40 mg/日を二重盲検下で 9 ヵ月間投与したときの、有効性、忍容性及び安全性について、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間試験により検討した。被験者の内訳は、GA 20 mg/日群 44 例及び GA 40 mg/日群 46 例であった。

1) 人口統計学的及びその他の基準値の特性

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の概要を表 2.7.4-33 に示した。

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。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。被験者のほとんど（GA 20 mg/日群 86.4%、GA 40 mg/日群 95.7%）が白人であった。

罹病期間の平均値（SD）は、GA 20 mg/日群で 3.2（3.7）年、GA 40 mg/日群で 3.8（4.8）年であり、過去 1 年間の多発性硬化症（MS）再発回数の平均値（SD）は、GA 20 mg/日群及び GA 40 mg/日群ともに 1.5（0.8）回であった。ベースライン時の EDSS スコアの実測値での平均値（SD）は、GA 20 mg/日群で 2.0（1.2）、GA 40 mg/日群で 2.1（1.0）であった。

表 2.7.4-33 9006 試験におけるベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の概要（ITT 解析対象集団）

項目			GA 20 mg/日群	GA 40 mg/日群
例数			44	46
人口統計学的特性	性別	男性 例数 (%)	13 (29.5)	9 (19.6)
		女性 例数 (%)	31 (70.5)	37 (80.4)
	年齢（歳）	平均値 (SD)	37.1 (7.0)	37.4 (6.5)
	人種			
	白人	例数 (%)	38 (86.4)	44 (95.7)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	例数 (%)	5 (11.4)	0 (0)
	ヒスパニック系	例数 (%)	1 (2.3)	1 (2.2)
	アメリカインディアン又はアラスカ人	例数 (%)	0 (0)	1 (2.2)
疾患特性	罹病期間（年）	平均値 (SD)	3.2 (3.7)	3.8 (4.8)
	過去 1 年間の MS 再発回数（回）	平均値 (SD)	1.5 (0.8)	1.5 (0.8)
	EDSS スコア（実測値）	平均値 (SD)	2.0 (1.2)	2.1 (1.0)

ITT 解析対象集団：無作為化されたすべての被験者
Source：5.3.5.1-2 Table 5、Table 6

2) 治験薬の曝露状況

治験薬投与期間及び総投与量を表 2.7.4-34 に示した。

治験薬投与期間の平均値（SD）は、GA 20 mg/日群及び GA 40 mg/日群ではそれぞれ、240.7（51.3）日及び 238.3（54.1）日と同程度であった。治験薬総投与量は、GA 40 mg/日群（平均値：9532.2 mg）が GA 20 mg/日群（平均値：4814.5 mg）の約 2 倍であった。

表 2.7.4-34 9006 試験における治験薬投与期間及び総投与量（ITT 解析対象集団）

項目		GA 20 mg/日群	GA 40 mg/日群
治験薬投与期間 (日)	例数	44	46
	平均値 (SD)	240.7 (51.3)	238.3 (54.1)
	最小値	16	44
	中央値	253.0	253.0
	最大値	315	282
治験薬総投与量 (mg)	例数	44	46
	平均値 (SD)	4814.5 (1026)	9532.2 (2166)
	最小値	320	1760
	中央値	5060.0	10120.0
	最大値	6300	11280

ITT 解析対象集団：無作為化されたすべての被験者
Source：5.3.5.1-2 Table 11

3) 全有害事象

安全性の評価は、ITT 解析対象集団（無作為化されたすべての被験者）を対象に実施した。有害事象は MedDRA/J ver.8.1 を用いて、SOC 及び PT 別に頻度集計を行った。9006 試験で発現した有害事象を表 2.7.6.4-8 に示した。

有害事象の発現率は、GA 20 mg/日群及び GA 40 mg/日群でそれぞれ 100%（44/44 例）及び 97.8%（45/46 例）であった。両投与群ともに最もよく見られた有害事象（20%以上で発現）はいずれも ISR（定義は 2.7.6.4.2.5 参照）に該当する有害事象であった。

GA 20 mg/日群と比較して GA 40 mg/日群で 5%以上高かった有害事象は、動悸、注射部位灼熱感、注射部位腫瘤、注射部位疼痛、注射部位蕁麻疹、感情不安定、筋痙攣、咽頭炎、頭痛及び感覚減退であった。感情不安定は GA 20 mg/日群では報告されなかったが、GA 40 mg/日群の 13.0%（6/46 例）で報告された。感情不安定は、治験薬との因果関係において「関連なし」が 5 例、「おそらく関連なし」が 1 例と判定され、治験薬の投与中止に至った被験者はなかった。

4) 死亡及びその他の重篤な有害事象

治験期間中に死亡例はなかった。

9006 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.4-11 に示した。

重篤な有害事象は、GA 20 mg/日群で 1 例（2.3%）、GA 40 mg/日群で 1 例（2.2%）に発現した。GA 20 mg/日群の 1 例は、自動車事故による頭蓋底骨折、硬膜下血腫、多発性骨折、挫傷及び痙攣を発現し、入院した。治験責任医師は治験薬との因果関係なしと判断し、治験の中止に至らなかった。GA 40 mg/日群の 1 例で発現した動悸と呼吸困難（いずれも治験薬投与直後に発現）は治験担当医師により治験薬との因果関係「おそらく関連あり」と判断された。その後、当該事象は消失したものの、治験薬の投与を中止した。

5) 治験薬の投与中止に至った有害事象

GA 20 mg/日群で 1 例及び GA 40 mg/日群で 4 例が有害事象により治験薬の投与を中止した。このうち、3 例［GA 20 mg/日群 1 例（被験者識別コード 2511）、GA 40 mg/日群 2 例（被験者識別コード 1404、2104）］が IPIR に関連する有害事象により治験薬の投与を中止し、GA 40 mg/日群の 1 例（被験者識別コード 1102）が ISR により治験薬の投与を中止した。また、GA 40 mg/日群の 1 例（被験者識別コード 1903）が疲労のために治験薬の投与を中止した。

6) 注射部位反応（ISR）

有害事象のうち、HLT が「注射部位反応（MedDRA/J ver.8.1）」に該当する有害事象を ISR と定義し、集計した。9006 試験で発現した ISR を表 2.7.6.4-12 に示した。

ISR の発現率は、GA 20.mg/日群及び GA 40 mg/日群でそれぞれ 86.4%（38/44 例）及び 84.8%（39/46 例）と同程度であった。重度の ISR は、GA 20 mg/日群 1 例（被験者識別コード 2506）の注射部位灼熱感及び GA 40 mg/日群 1 例（被験者識別コード 2513）の注射部位紅斑であった。注射部位壊死又は脂肪組織萎縮症の報告はなかった。

ISR により治験薬の投与中止に至った有害事象は、GA 40 mg/日群の 1 例（被験者識別コード 1102）で見られ、注射部位灼熱感、注射部位そう痒感、注射部位腫瘤及び注射部位疼痛を初回投与日に発現し、その後、QOL に影響が見られたため投与 44 日後に治験薬の投与を中止した。

GA 20 mg/日群と比較して GA 40 mg/日群で発現率が 5%以上高かった ISR は、注射部位灼熱感、注射部位腫瘤、注射部位疼痛及び注射部位蕁麻疹であった。

7) 注射直後反応（IPIR）

IPIR に関連する有害事象として、動悸、潮紅、ほてり、熱感、頻脈、呼吸困難、胸部不快感、胸痛及び非心臓性胸痛（PT：MedDRA/J ver.8.1）に該当する有害事象と定義した。

9006 試験で発現した IPIR に関連する有害事象を表 2.7.6.4-13 に示した。

IPIR に関連する有害事象の発現率は、GA 20 mg/日群及び GA 40 mg/日群でそれぞれ、22.7%（10/44 例）及び 32.6%（15/46 例）であり、GA 20 mg/日群と比較して GA 40 mg/日群の方が高かったが、いずれも後遺症を残さず回復した。IPIR に関連する有害事象のうち、投与群間で最

も大きな差が見られた事象は動悸であり、GA 40 mg/日群及びGA 20 mg/日群ではそれぞれ、10.9%及び2.3%であった。

(2) GA/9016試験（海外第Ⅲ相試験）

GA/9016試験は、RRMS患者を対象として、GA 40 mg/日又はGA 20 mg/日を皮下投与したときの、有効性、忍容性及び安全性について、国際多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間試験により検討した。治験期間は、12ヵ月間の二重盲検期及びそれに続く12ヵ月間の非盲検延長期からなる。二重盲検期では、被験者をGA 20 mg/日群又はGA 40 mg/日群のいずれかに無作為に割り付け、非盲検期では全例にGA 40 mg/日を投与した。なお、主要評価項目である再発率に関し、二重盲検期間の結果、GA 40 mg/日投与はGA 20 mg/日と比較して高い効果が得られなかったため、非盲検期間は早期に終了した。二重盲検期の被験者の内訳は、GA 20 mg/日群586例及びGA 40 mg/日群569例であった。

1) 人口統計学的及びその他の基準値の特性

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の概要を表2.7.4-35に示した。

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。平均年齢（SD）はGA 20 mg/日群及びGA 40 mg/日群でそれぞれ、36.35（8.99）歳及び36.32（9.01）歳であった。なお、65歳以上の高齢者の組入れはなかった。

罹病期間の平均値（SD）はGA 20 mg/日群及びGA 40 mg/日群では、それぞれ3.0（4.0）年及び3.3（4.8）年であった。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/日群ともに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。

表2.7.4-35 GA/9016試験（二重盲検期）におけるベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の概要（ITT解析対象集団）

			GA 20 mg/日群	GA 40 mg/日群
例数			586	569
人口統計学的特性	性別	女性 例数 (%)	421 (71.8)	407 (71.5)
		男性 例数 (%)	165 (28.2)	162 (28.5)
	年齢（歳）	平均値 (SD)	36.35 (8.99)	36.32 (9.01)
		中央値 (最小値 - 最大値)	35.97 (18.11 - 56.07)	36.33 (18.55 - 55.90)
	人種 アメリカ先住民又はアラスカ先住民	例数 (%)	0 (0.0)	1 (0.2)
	アジア人／東洋人	例数 (%)	1 (0.2)	2 (0.4)
	アフリカ系黒人	例数 (%)	2 (0.3)	0 (0.0)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	例数 (%)	14 (2.4)	11 (1.9)
	白人	例数 (%)	561 (95.7)	539 (94.7)
	ヒスパニック	例数 (%)	6 (1.0)	11 (1.9)
	その他	例数 (%)	2 (0.3)	5 (0.9)
	BMI (kg/m^2)	平均 (SD)	25.3 (5.9)	25.2 (5.1)
		中央値 (最小値 - 最大値)	24.0 (15.6 - 55.2)	24.3 (16.1 - 51.9)

表 2.7.4-35 GA/9016 試験（二重盲検期）におけるベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の概要（ITT 解析対象集団）(Continued)

			GA 20 mg/日群	GA 40 mg/日群
疾患特性	最初の症状発現後の経過時間 (年)	平均値 (SD)	6.5 (6.3)	6.7 (6.5)
		最小値 - 最大値	0.5 - 38.1	0.5 - 35.7
	罹病期間 (年)	平均値 (SD)	3.0 (4.0)	3.3 (4.8)
		最小値 - 最大値	0.0 - 24.1	0.0 - 25.3
	例数		585	569
	過去 2 年間の再発回数 (回)[a]	平均値 (SD)	2.0 (1.0)	2.0 (1.0)
		最小値 - 最大値	1.0 - 7.0	1.0 - 12.0
	例数		586	568
	EDSS スコア [b]	平均値 (SD)	2.16 (1.18)	2.14 (1.13)
		最小値 - 最大値	0.00 - 6.00	0.00 - 5.50

[a] 例数：GA 20 mg/日群 585 例、GA 40 mg/日群 569 例
[b] 例数：GA 20 mg/日群 586 例、GA 40 mg/日群 568 例
Source：5.3.5.1-5 Table 8、Post-Text Table 7、Post-Text Table 19

2) 治験薬の投薬状況

治験薬投与期間を表 2.7.4-36 に示した。

二重盲検期における治験薬総投与期間の平均値（SD）は GA 20 mg/日群及び GA 40 mg/日群でそれぞれ、11.2（2.3）ヵ月及び 10.8（2.9）ヵ月であった。

表 2.7.4-36 GA/9016 試験（二重盲検期）における治験薬投与期間（ITT 解析対象集団）

		GA 20 mg/日群	GA 40 mg/日群
総投与期間（月）	例数	586	569
	平均値	11.2	10.8
	SD	2.3	2.9
	最小値	0.2	0.1
	中央値	11.8	11.8
	最大値	13*	13*

*GA 20 mg/日群の 1 例及び GA 40 mg/日群の 2 例はスケジュールの問題による範囲外の来院のため二重盲検期が 13 ヵ月であった。
Source：5.3.5.1-5 Table 21

3) 全有害事象

安全性の評価は、ITT 解析対象集団（無作為化され、GA 20 mg/日又は 40 mg/日を 1 回以上投与されたすべての被験者）を対象に実施した。

有害事象は MedDRA ver.11.0 を用いて、SOC 及び PT 別に頻度集計を行った。

GA/9016 試験の二重盲検期で発現した有害事象の発現頻度を表 2.7.6.7-10 に示した。

二重盲検期において、有害事象の発現率は GA 20 mg/日群が 85.2%（499/586 例）及び GA 40 mg/日群が 86.1%（490/569 例）であり、両投与群で同程度であった。両投与群ともに高頻度に見られた有害事象（15%以上で発現）は ISR に該当する有害事象であった。GA 20 mg/日群と比較して GA 40 mg/日群で 5%以上高かった有害事象はなかった。

4) 死亡及びその他の重篤な有害事象

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

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

5) 治験薬の投与中止に至った有害事象

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

6) 注射部位反応（ISR）

二重盲検期におけるISRの発現頻度を表2.7.6.7-13に示した（ISRはCategory Termごとに、表2.7.6.7-13脚注に記載するPTを定義し、集計した）。

二重盲検期におけるISRの発現率は、GA 20 mg/日群が55.6%（326/586例）、GA 40 mg/日群が58.0%（330/569例）であり、両投与群で同程度であった。投与量に依存してISRの発現率が増加する傾向はなかった。Category Termで発現率が10%以上であったISRは、GA 20 mg/日群では注射部位紅斑32.4%（190/586例）、注射部位腫瘤20.0%（117/586例）、注射部位疼痛18.8%（110/586例）、注射部位そう痒感15.5%（91/586例）、注射部位浮腫11.1%（65/586例）及び注射部位炎症10.9%（64/586例）であった。GA 40 mg/日群では注射部位紅斑35.3%（201/569例）、注射部位腫瘤23.7%（135/569例）、注射部位疼痛17.9%（102/569例）、注射部位そう痒感16.3%（93/569例）及び注射部位浮腫13.7%（78/569例）であった。いずれの投与群も最も多かったものは、注射部位紅斑であった。

7) 注射直後反応（IPIR）

IPIRに関連する有害事象として、胸部不快感、胸痛、筋骨格系胸痛、呼吸困難、動悸、心拍数増加、洞性頻脈、頻脈、熱感、体温変動感、潮紅、ほてり及び血管拡張（PT：MedDRA ver.11.0）に該当する有害事象を集計した結果を表2.7.6.7-14に示した。

二重盲検期において、IPIRに関連する有害事象の発現率は、GA 20 mg/日群で19.6%（115/586例）及びGA 40 mg/日群で20.6%（117/569例）と両投与群で同程度であり、投与量に依存して発現率が増加する傾向は見られなかった。このうち、GA 20 mg/日群及びGA 40 mg/日群で最も多かった治験薬の投与中止に至ったIPIRに関連する有害事象はいずれも呼吸困難であり、GA 20 mg/日群で4例（0.7%）及びGA 40 mg/日群で6例（1.1%）であった。

以上より、9006試験及びGA/9016試験においてGA 40 mg/日投与時の安全性成績は、GA 20 mg/日投与時の安全性成績と比較し、有害事象の発現頻度及びその内容はほぼ同様の傾向が見られ、特に問題となる違いはなかった。GA/9016試験は治験を早期終了したが、有効性に関しGA 40 mg/日投与時がGA 20 mg/日投与時と比較して高いRRMSの再発率の抑制効果が示されなかったためであり、安全性に関する問題によるものではなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 小児患者での使用

小児を対象とした臨床試験は実施していない。

少数の公表データ及び海外の製造販売後の情報から、GA 20 mg/日を皮下投与された12～18歳の青少年集団での安全性プロファイルは、成人集団と同様であった[3,4,5,6,7]。

最新の定期的安全性最新報告（PSUR）（調査期間：2011年12月1日～2014年11月30日）に基づいた海外製造販売後の報告において、本剤が投与された18歳未満の患者に発現した副作用の報告は159例であった。その内訳は12歳以上の患者が117例、12歳未満が42例であった。重篤性の内訳は重篤80例（12歳以上で85件、12歳未満で30件）、非重篤79例（12歳以上で203件、12歳未満で48件）であった。用量別での報告は、GA 20 mg投与が149例、GA 40 mg投与が8例、用量不明が2例であった。本集団で致死的な副作用の報告はなく、12歳以上の小児で最もよく見られた副作用はISRであった。12歳未満の小児で最もよく見られた副作用は、適応外使用であった。12歳以上18歳未満での報告された有害事象の内容は成人集団と同様であった。

しかしながら、小児での本剤の使用については安全性に関する十分な検討が行われていない（小児等を対象とした臨床試験は実施していない）ため、本剤の投与は推奨されない。

2.7.4.5.1.2 高齢患者での使用

国内第II相試験（MS-GA-402試験）及び海外プラセボ対照3臨床試験［9003試験（二重盲検期）、01-9001/9001E試験及びBR-1試験］において、65歳以上の高齢被験者の組み入れはなかった。

2013年以降のIMSデータ[a]によれば、米国における本剤使用者の6%が高齢患者であった。2013年11月30日までのTeva社の海外製造販売後安全性データベースで、米国の高齢患者における全症例（自発的及び非自発的情報源）を検索したところ、高齢患者での報告は約5.5%であった。

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

2.7.4.5.1.3 器官障害のある患者での使用

(1) 肝機能障害又は腎機能障害

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

[a] ©2014 IMSヘルス　無断転載禁止

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

なお、ラット及びサルの反復投与毒性試験において、腎糸球体に補体を伴うGAの沈着が認められた。しかし、2年間がん原性試験では、電子顕微鏡検査及び免疫染色において糸球体の免疫複合体沈着を示す証拠は得られなかった。臨床試験及び海外製造販売後において、免疫複合体の腎糸球体沈着が見られたとの報告はない。（2.7.2.4.1.5項参照）

(2) 心機能障害

本剤投与後の数分以内にIPIR（血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈）が一過性であるが散発的に発現することが報告されている。IPIRの発現機序は不明であるが、胸部症状について、イヌを用いた試験、健康被験者及びRRMS患者のホルター心電図検査より、心筋虚血によるものではないことが確認されている。（2.7.2.4.2.2項参照）本剤において、心機能障害がある患者を対象とした試験は実施していないが、心機能障害のある患者に対して本剤を投与する際には注意することが推奨される。

2.7.4.5.2　外因性要因

国内外のMS患者における本剤の安全性に関して、外因性要因（例えば、食事、運動、喫煙、飲酒など）の系統的な評価は行われなかった。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

本剤と他の薬剤との相互作用は、十分に評価されていない。

GAの薬物動態（PK）プロファイルから、その他の薬剤とのPK相互作用が起こる可能性は低いことが示されている。非臨床試験では、GAは注射部位から吸収された後、速やかに分解されることが確認されている。

*In vitro*で、^{125}I-GA（10 μg/mL）はカルバマゼピン（10 μg/mL）又はフェニトイン（20 μg/mL）の血漿蛋白結合に対して有意に影響しないことが判明している。反対に、これらの蛋白結合率が高い薬剤は、いずれも^{125}I-GAとヒト血清蛋白との結合に影響しなかった。

本剤と他剤を併用した際の安全性として、RRMS患者は再発時に副腎皮質ホルモン剤が投与されることがあり本剤と比較的併用が多いと考えられたため、9011試験において本剤とメチルプレドニゾロン併用時の安全性について検討した。

(1) 9011試験：GA 20 mg/日とメチルプレドニゾロンの併用投与試験[8,9]

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

有害事象の発現率は、GA+メチルプレドニゾロン併用投与期間（6ヵ月）で51.7%（46例）、GA単独投与期間（6ヵ月）で46.1%（41例）であり、治験期間（12ヵ月）全体では68.5%（61例）であった。治験期間全体で発現率が5%以上の有害事象は、注射部位紅斑及び頭痛が10.1%（各9例）、疲労及び発熱が7.9%（各7例）、発疹、注射部位腫脹及び咽喉頭疼痛が6.7%（各6例）、無力症、尿路感染及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が5.6%（各5例）であった。

死亡例はなかった。重篤な有害事象はGA+メチルプレドニゾロン併用投与期間に2例に5件見られた。その内訳は1例に心房細動、1例に急性気管支炎、間質性肺疾患、腟炎、気管支肺炎が見られた。GAとの因果関係において、急性気管支炎、間質性肺疾患はおそらく関連なし、心房細動、腟炎、気管支肺炎は関連なしと判定された。

GA+メチルプレドニゾロン併用投与期間に 3 例が有害事象により治験薬の投与を中止した。このうち 2 例は GA との因果関係が否定されなかった。

ISR は 21.3%の被験者で見られた。中等度の 1 例以外はすべて軽度であった。ISR は主に GA+メチルプレドニゾロン併用投与期間で見られた。

有害事象のうち血管拡張（ほてり、潮紅、熱感を含む）、胸痛（非心臓性胸痛、胸部不快感を含む）、呼吸困難、動悸及び頻脈の有害事象（PT）を IPIR に関連する有害事象と定義した。

IPIR に関連する有害事象は、6 例（6.7%）で見られた。GA+メチルプレドニゾロン併用投与期間では 4 例（1 例で軽度の胸部不快感、1 例で重度の呼吸困難、2 例で軽度の潮紅）で IPIR の症状が見られた。重度の呼吸困難を発現した被験者は治験薬の投与中止に至った。GA 単独投与期間では 2 例（1 例で中等度及び重度の 2 件の胸痛、1 例で軽度の呼吸困難と頻脈）で IPIR の症状が見られた。いずれの事象も発現日に消失し、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。

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

(2) 01-9001/9001E 試験安全性データの解析：GA 20 mg/日と副腎皮質ホルモン剤の併用投与

01-9001/9001E 試験の安全性データを副腎皮質ホルモン剤の併用投与の有無で層別した有害事象の発現頻度を付録表 2.7.4-45 に示した。

本治験の有害事象は COSTART V で集計し、その後、MedDRA ver.14.1 で読み替えた。

GA 20 mg/日と副腎皮質ホルモン剤の併用投与有りの被験者では、併用投与無しの被験者と比較して局所の注射部位出血の発現率が高かった。注射部位出血の発現率は、副腎皮質ホルモン剤の投与有り及び無しの被験者でそれぞれ、GA 20 mg/日群で 31.5%（28/89 例）及び 16.7%（6/36 例）、プラセボ群では 36.3%（33/91 例）及び 37.1%（13/35 例）であった。

以上より、非臨床試験、9011 試験及び 01-9001/9001E 試験の安全性データの解析において薬物-薬物相互作用を示す非臨床又は臨床的エビデンスは存在しなかった。しかし理論上、GA は蛋白結合する薬剤の分布に影響する可能性があるため、欧州製品概要（SmPC）では注意喚起が行われている。また、01-9001/9001E 試験において、副腎皮質ホルモン剤の併用時は、副腎皮質ホルモン剤非併用時と比較して、注射部位出血の発現頻度高かったこと、またその他の ISR の発現頻度も副腎皮質ホルモン剤併用時に発現頻度の高い傾向が見られたため、SmPC（他の医薬品との相互作用）において注意喚起が行われている。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.5.4.1　妊婦

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

本剤の妊婦に対する安全性は確立されていない。期待される治療上の有益性が、本剤による治療に伴うリスクを上回ると判断される場合にのみ、妊婦もしくは妊娠の可能性がある女性に使用する必要があると考える。

FDA 薬剤胎児危険度分類基準は、本剤の生殖発生毒性試験の結果に基づき、カテゴリーB（動物生殖試験では胎児への危険性は否定されているが、妊婦における適切な比較対照臨床試験は実施されていない）に分類され、米国添付文書では以下の注意喚起が行われている。

（日本語訳）

8.1 妊婦

妊娠カテゴリーB

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

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

8.2 分娩出産

妊婦の分娩出産について本剤による影響があるか否かは不明である。

欧州添付文書（SmPC）では、妊娠中の本剤の投与は禁忌に設定されている。これは、本剤の欧州承認申請におけるMutual Recognition Procedure（相互認証審査）の過程において、欧州当局より添付文書（案）での妊婦への使用に関する記載について、「第4.3項の禁忌においては、非臨床試験データ及び患者集団に関する情報が不足していることを考慮すると、妊婦は禁忌に設定すべき」と指摘されたための措置である。

海外の製造販売後の妊娠報告例の転帰を表2.7.4-37に示した。

妊娠報告例は製造販売後安全性データベース（MedDRA version 17.0）において以下に示した定義を用いて検索した。

- 妊娠の有無＝あり（Teva社データ入力規定により、妊娠中に投薬を受けた症例はすべて「妊娠あり」とデータベースに記録されている）
- 調査期間：初回報告受領日が本剤の国際誕生日から2013年11月30日
- 報告種別＝自発報告又は非自発報告

その結果、計6,383例が抽出された。精査したところ本剤を投与された母が親であった子が個別の症例としてカウントされていた症例が111例含まれていたため、実際に妊娠中に本剤が投与された症例数は111例を差し引いた6,272例であった。妊娠中の本剤投与期間については、本剤曝露が妊娠のどの段階で起きたか、又は曝露期間はどれくらいだったか等の情報がない症例も含まれていた。患者が妊娠に気付いた段階で本剤投与が中止された症例も複数あり、その多くは妊娠第一期中に中止されていた。他の症例では本剤投与は妊娠期間終了まで継続されていた。

表 2.7.4-37 GAに関する製造販売後における妊娠報告例

妊娠転帰		N=6273*
生児出生	正常	2097
	先天異常	92
	異常（周産期疾患）	4
	NOS**	1359
流産／妊娠中絶	選択的***	105
	自然発生的***	647
胎児死亡	死産***	31
	子宮内死亡／胎児死亡	17
その他	胞状奇胎	4
	子宮外妊娠***	47
不明 （妊娠継続中症例を含む）***		1870

* 双子の妊娠でも1症例として計上。ただし1例の双子で2人の間の妊娠結果が異なっていたため（1人は自然流産、もう1人は正常な生児出生）、妊娠症例数は6,272例であるが妊娠結果の合計例数は6,273となった。
** NOS＝結果不明の生児出生
***先天異常を含む妊娠結果。製造販売後の報告において、先天異常は合計125例報告された。そのうち、生児出生は92例、妊娠中絶が16例、自然流産が1例、子宮外妊娠が1例、死産が7例、結果不明（妊娠継続中を含む）が8例であった。
Source：Teva社解析結果

2.7.4.5.4.2 授乳婦

本剤、本剤の代謝物又は抗体の母乳中への移行に関しては、不明である。

GAをラットの周産期及び授乳期に投与した生殖発生毒性試験において、母動物の分娩・哺育状態及び哺育児の生存性に影響は見られなかったものの、哺育児の軽度な発育抑制が見られた。また、臨床でGAの母乳への移行は調べられておらず、授乳婦及び乳児への評価も確立されていない。したがって、授乳婦への投与は避ける必要があると考える。

最新のPSURに基づいた海外製造販売後の報告において、授乳関連の事象として「母乳保育時の曝露、母乳栄養法（PT：MedDRA ver.17.1）」で抽出した結果、報告例数は153例であった。このうち、63例は本剤使用に関連した妊娠報告例でもあった。本剤使用に関連した妊娠報告例を除いた90例のほとんどは、母乳保育時の曝露、母乳栄養法の報告であった。

2.7.4.5.5 過量投与

最新のPSURに基づいた海外製造販売後の報告の調査期間（2011年12月1日～2014年11月30日）において、安全性データベースで過量投与に関連する事象として「過量投与、偶発的過量投与、企図的過量投与（PT：MedDRA ver.17.1）」で抽出した結果、過量投与に関する報告は27例であった。過量投与に関する報告27例のうち、10例は重篤、17例は非重篤であった。11例の報告は本剤に起因、14例の報告は他の薬剤とおそらく関連あり、4例の報告は情報不十分により評価不能であった。本剤の多数回投与としては1例で6回/日、1例で15回/日投与されていた。

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

2.7.4.5.6 薬物乱用

GAは、乱用の可能性があることで知られるいずれの薬剤とも、薬理学的又は構造的に関連していない。依存リスクの体系的な評価は行っていないが、GAの身体的依存が起こる可能性は極めて低いと考えられる。

2.7.4.5.7 離脱症状及び現象

GA投与中止後の影響（有効性及び安全性）を評価する試験は実施していない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

患者の自動車の運転又は機械操作能力に対するGA投与の影響を評価する試験は実施していない。

2.7.4.6 市販後データ

最新のGAのPSUR（調査期間：2011年12月1日～2014年11月30日）に基づき、本剤の海外製造販売後の安全性情報を要約した。

海外においては、GA含有製剤は20 mg/mL製剤及び40 mg/mL製剤があり、成人に対する推奨用量はGA 20 mgは「1日1回皮下投与」及びGA 40 mgは「週3回皮下投与」である。2014年11月時点において、GA 20 mg/mL製剤は57ヵ国及びGA 40 mg/mL製剤は17ヵ国で承認されている。

最新のPSURによると、Teva社の安全性データベースに登録されている製造販売後の安全性に関する報告例数は累積67,824例であり、そのうちPSURの調査期間に20,696例が報告された。これら安全性情報を評価・分析した結果、最新の企業中核データシート（CCDS）に示されている内容を上回る新たな安全性情報はなかった。したがって、CCDSの改訂等の対応は不要と判断された。

2.7.4.6.1 全体の治験薬曝露

最新のPSURに基づいた海外製造販売後の報告において、本剤の各国での販売推定値からGAの推定曝露量は約501,427人・年（GA 20 mg）及び約27,963人・年（GA 40 mg）であり、推定累積曝露量は2014年11月30日時点で、2,060,165人・年（GA 20 mg）であった。また、臨床試験での推定累積曝露量は、約19,391人・年であった。

2.7.4.6.2 副作用

製造販売後報告では、医薬品安全性監視プログラム及び調査プログラムから集積された安全性データの評価では、GAの製造販売後安全性プロファイルは、臨床試験の安全性プロファイルと概ね一致していた。

製造販売後に報告された本剤の副作用における重篤性の分類は最新のPSURに示した（5.3.6-2 Appendix 3 Table 106参照）。

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

また、本剤投与において、最も発現頻度の高い副作用であるISR及びIPIRの海外製造販売後の発現状況について以下に示した。

2.7.4.6.2.1 注射部位反応（ISR）

SOCの「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」及び「傷害、中毒および処置合併症」（MedDRA ver.17.1）において注射及び適用部位で発現したすべての事象及び脂肪組織萎縮症をISRと定義し、集計した。

最新のPSURに基づいた海外製造販売後の報告によると、調査期間中にGAの推定曝露量529,390人・年（GA 20 mg及びGA 40 mg）に対し、ISR（注射部位萎縮、脂肪組織萎縮症及び注

射部位壊死を除く）の報告数は 5,775 例 13,617 件であった。調査期間中の推定曝露量に対する ISR 報告率は、1.09%、注射部位萎縮／脂肪組織萎縮症は 0.09%及び注射部位壊死は 0.09%であった。用量別での報告は、GA 20 mg 投与が 5,397 例、GA 40 mg 投与が 157 例、GA 20 mg 及び 40 mg 投与（切替え）が 31 例、用量不明が 190 例であった。報告された ISR 13,617 件のうち最も多く報告された事象（ISR 報告全体の内訳）は注射部位疼痛が 3,372 件（24.8%）が最も多くを占め、次いで注射部位紅斑が 1,701 件（12.5%）、注射部位腫脹が 1,043 件（7.7%）、注射部位そう痒感が 1,006 件（7.4%）であった。これらの事象は報告されたすべての ISR の 52.3%であった。重篤例は 767 件（5.6%）であり、その他の 12,850 件（94.4%）は非重篤であった。いずれの事象も致死的ではなかった。転帰の内訳は、回復／軽快が 4,704 件（35%）、後遺症ありが 44 件（0%）、未回復が 4,308 件（32%）、不明が 4,561 件（33%）であった。

また、注射部位萎縮及び脂肪組織萎縮症の報告数は 482 例 501 件（注射部位萎縮が 406 件及び脂肪組織萎縮症が 95 件）であった。用量別での報告は、GA 20 mg 投与が 461 例、GA 40 mg 投与が 3 例、GA 20 mg 及び 40 mg 投与（切替え）が 1 例、用量不明が 17 例であった。報告された 501 件のうち 27 件（5.4%）は重篤であり、474 件（94.6%）は非重篤であった。いずれの事象も致死的ではなかった。転帰の内訳は、回復／軽快が 33 件（7%）、後遺症ありが 6 件（1%）、未回復が 317 件（63%）、不明が 145 件（29%）であった。

注射部位壊死の報告数は 470 例 475 件であった。用量別での報告は、GA 20 mg 投与が 448 例、GA 40 mg 投与が 17 例、GA 20 mg 及び 40 mg 投与（切替え）が 3 例、用量不明が 2 例であった。いずれも重篤であったが、致死的な転帰には至らなかった。転帰の内訳は、回復／軽快が 194 件（41%）、後遺症ありが 32 件（7%）、未回復が 108 件（23%）、不明が 141 件（29%）であった。

2.7.4.6.2.2　注射直後反応（IPIR）

IPIR に関連する症状として、「注射直後反応、注射に伴う反応、胸部不快感、胸痛、筋骨格系胸痛、非心臓性胸痛*、呼吸困難、呼吸窮迫*、頻脈、洞性頻脈*、心拍数増加、上腕動脈脈拍増加*、頚動脈脈拍増加*、大腿動脈脈拍増加*、膝窩動脈脈拍増加*、橈骨動脈脈拍増加*、潮紅、熱感、ほてり、体温変動感*、充血、動悸、血管拡張（PT：MedDRA ver.17.1）」を抽出した。

最新の PSUR に基づいた海外製造販売後の報告において、IPIR に関連する副作用の報告数は 2,336 例 3,998 件であった。GA の推定曝露量 529,390 人・年（GA 20 mg 及び GA 40 mg）に対し、IPIR に関連する事象の報告は 0.44%であった。

用量別での報告は、GA 20 mg 投与が 2,195 例、GA 40 mg 投与が 87 例、GA 20 mg 及び 40 mg 投与（切替え）が 15 例、用量不明が 39 例であった。IPIR 報告全体の内訳（IPIR 報告全体の内訳）は、呼吸困難が 1,034 件（25.9%）、IPIR が 660 件（16.5%）、潮紅が 454 件（11.4%）、胸部不快感が 426 件（10.7%）、動悸が 337 件（8.4%）、熱感が 319 件（8.0%）、胸痛が 261 件（6.5%）であった。報告された 3,998 件のうち 1,226 件（30.7%）は重篤、2,772 件（69.3%）は非重篤であった。転帰の内訳は、回復／軽快が 2,645 件（66%）、後遺症ありが 7 件（0%）、未回復が 266 件（7%）、死亡が 1 件（0%）、不明が 1,079 件（27%）であった。

2.7.4.6.3　過敏症

他のペプチド同様、本剤でもアナフィラキシーを誘発する可能性がある。

最新の PSUR に基づいた海外製造販売後の報告によると、調査期間中の GA の推定曝露量 529,390 人・年（GA 20 mg 及び GA 40 mg）に対し、過敏症の関連事象［過敏症 SMQ（狭域）：

* IPIR に関連する症状の定義に新たに含めた PT である。IPIR と関連するかどうかの判断が困難な症例も報告されているため、本文中に示した IPIR に関連する症状の報告例数及び件数より実際は少ない可能性がある。

MedDRA ver.17.1］の報告は2,693例3,541件であった。調査対象期間中のGAの推定曝露量529,390人・年（GA 20 mg及びGA 40 mg）に対し、過敏症の関連事象の報告は0.67%[b]であった。

用量別での報告は、GA 20 mg投与が2,417例、GA 40 mg投与が140例、GA 20 mg及び40 mg投与（切替え）が32例、用量不明が104例であった。報告された3,541件のうち1,633件は重篤であり、1,908件は非重篤であった。過敏症の関連事象3,541件のうち、IPIR報告全体の内訳は、IPIRが660件（18.6%）、蕁麻疹が437件（12.3%）、過敏症が323件（9.1%）、発疹が269件（7.6%）、薬物過敏症が233件（6.6%）、注射部位蕁麻疹が217件（6.1%）、顔面腫脹が191件（5.4%）であった。転帰の内訳は、回復／軽快が1,675件（47%）、後遺症ありが13件（1%）、未回復が400件（11%）、死亡が1件（0%）、不明が1,452件（41%）であった。転帰が死亡（PT：循環虚脱）であった症例は心筋症、再発寛解型MS、John Cunninghamウィルス陽性、うつ病、排尿困難、種々の家族性危険因子、脳血管発作及び循環虚脱の既往を有しており、脳血管発作及び循環虚脱が死因と考えられた。

なお、MS-GA-402試験においては、過敏性反応に関連すると考えられる有害事象として、蕁麻疹2例（11.8%）、薬疹1例（5.9%）、発疹1例（5.9%）及び全身性そう痒症1例（5.9%）が報告されているが、これらの事象による治験薬の投与中止及び重篤な症例はなかった。

MS-GA-402試験及び海外プラセボ対照3臨床試験［9003試験（二重盲検期）、01-9001/9001E試験及びBR-1試験］において、アナフィラキシー等の重篤な過敏性反応は見られなかった。

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

2.7.4.7 付録

2.7.4.7.1 有害事象

2.7.4.7.1.1 全有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象

表 2.7.4-38 MS-GA-402 試験における有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（因果関係別、安全性評価対象集団）

器官別大分類(SOC)	基本語(PT)	17 例					
		因果関係を問わない			因果関係を否定できない		
		発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
全体	全体	17	100.0	951	17	100.0	888
血液およびリンパ系障害	全体	1	5.9	1	1	5.9	1
	鉄欠乏性貧血	1	5.9	1	1	5.9	1
心臓障害	全体	4	23.5	16	3	17.6	15
	動悸	3	17.6	15	3	17.6	15
	洞性徐脈	1	5.9	1	0	0.0	0
眼障害	全体	2	11.8	2	0	0.0	0
	眼瞼炎	1	5.9	1	0	0.0	0
	瞼板腺炎	1	5.9	1	0	0.0	0
胃腸障害	全体	5	29.4	33	3	17.6	25
	下痢	2	11.8	8	1	5.9	2
	軟便	1	5.9	1	1	5.9	1
	腹痛	1	5.9	1	1	5.9	1
	便秘	1	5.9	1	1	5.9	1
	悪心	2	11.8	21	1	5.9	20
	口内炎	1	5.9	1	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	16	94.1	828	16	94.1	815
	倦怠感	3	17.6	5	2	11.8	4
	発熱	4	23.5	8	3	17.6	7
	歩行障害	1	5.9	1	1	5.9	1
	インフルエンザ様疾患	1	5.9	2	1	5.9	2
	注射部位内出血	7	41.2	15	6	35.3	6
	注射部位紅斑	15	88.2	221	15	88.2	221
	注射部位出血	1	5.9	1	0	0.0	0
	注射部位硬結	13	76.5	118	13	76.5	118
	注射部位刺激感	7	41.2	97	7	41.2	97
	注射部位疼痛	15	88.2	87	15	88.2	87
	注射部位そう痒感	12	70.6	107	12	70.6	107
	注射部位蕁麻疹	1	5.9	4	1	5.9	4
	注射部位小水疱	1	5.9	1	1	5.9	1
	注射部位熱感	6	35.3	29	6	35.3	29
	注射部位変色	2	11.8	2	2	11.8	2
	注射部位腫脹	11	64.7	125	11	64.7	125
	注射部位不快感	1	5.9	1	1	5.9	1
	注射部位知覚低下	1	5.9	1	1	5.9	1
	胸部不快感	1	5.9	1	1	5.9	1
	胸痛	1	5.9	1	1	5.9	1
	顔面痛	1	5.9	1	0	0.0	0

表 2.7.4-38 MS-GA-402 試験における有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（因果関係別、安全性評価対象集団）(Continued)

器官別大分類(SOC)	基本語(PT)	17例					
		因果関係を問わない			因果関係を否定できない		
		発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
感染症および寄生虫症	全体	10	58.8	15	1	5.9	2
	外陰部腟カンジダ症	1	5.9	1	0	0.0	0
	帯状疱疹	1	5.9	1	1	5.9	1
	口腔ヘルペス	2	11.8	2	0	0.0	0
	インフルエンザ	1	5.9	1	0	0.0	0
	鼻咽頭炎	8	47.1	10	1	5.9	1
傷害、中毒および処置合併症	全体	3	17.6	5	0	0.0	0
	挫傷	1	5.9	1	0	0.0	0
	節足動物刺傷	1	5.9	2	0	0.0	0
	肋骨骨折	1	5.9	1	0	0.0	0
	関節損傷	1	5.9	1	0	0.0	0
臨床検査	全体	9	52.9	13	6	35.3	7
	脳核磁気共鳴画像異常	1	5.9	1	1	5.9	1
	血中コレステロール減少	1	5.9	1	1	5.9	1
	低比重リポ蛋白減少	1	5.9	1	1	5.9	1
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	5.9	2	0	0.0	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	5.9	1	0	0.0	0
	血小板数増加	1	5.9	1	0	0.0	0
	収縮期血圧低下	1	5.9	1	1	5.9	1
	白血球百分率数異常	1	5.9	1	0	0.0	0
	好酸球数増加	2	11.8	2	2	11.8	2
	白血球数増加	2	11.8	2	1	5.9	1
代謝および栄養障害	全体	2	11.8	2	1	5.9	1
	食欲減退	2	11.8	2	1	5.9	1
筋骨格系および結合組織障害	全体	2	11.8	2	0	0.0	0
	関節痛	1	5.9	1	0	0.0	0
	背部痛	1	5.9	1	0	0.0	0
神経系障害	全体	5	29.4	8	4	23.5	6
	自律神経失調	1	5.9	2	1	5.9	2
	体位性めまい	1	5.9	1	1	5.9	1
	味覚異常	1	5.9	1	0	0.0	0
	ヘルペス後神経痛	1	5.9	1	0	0.0	0
	多発性硬化症	2	11.8	2	2	11.8	2
	多発性硬化症再発	1	5.9	1	1	5.9	1
精神障害	全体	2	11.8	2	0	0.0	0
	不眠症	2	11.8	2	0	0.0	0
生殖系および乳房障害	全体	3	17.6	3	2	11.8	2
	不規則月経	2	11.8	2	2	11.8	2
	陰茎痛	1	5.9	1	0	0.0	0

表 2.7.4-38 MS-GA-402 試験における有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（因果関係別、安全性評価対象集団）(Continued)

器官別大分類 (SOC)	基本語(PT)	17 例					
		因果関係を問わない			因果関係を否定できない		
		発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	3	17.6	6	3	17.6	4
	呼吸困難	2	11.8	2	2	11.8	2
	喘息	1	5.9	1	1	5.9	1
	上気道の炎症	1	5.9	2	0	0.0	0
	口腔咽頭不快感	1	5.9	1	1	5.9	1
皮膚および皮下組織障害	全体	9	52.9	15	6	35.3	10
	ざ瘡	1	5.9	1	0	0.0	0
	脱毛症	1	5.9	1	1	5.9	1
	皮膚炎	1	5.9	2	1	5.9	2
	接触性皮膚炎	1	5.9	1	0	0.0	0
	湿疹	1	5.9	1	0	0.0	0
	薬疹	1	5.9	1	1	5.9	1
	皮下出血	2	11.8	3	1	5.9	1
	蕁麻疹	2	11.8	2	2	11.8	2
	全身性そう痒症	1	5.9	1	1	5.9	1
	発疹	1	5.9	1	1	5.9	1
	乾癬	1	5.9	1	1	5.9	1

事象名：MedDRA/J ver.17.0
有害事象の治験薬との因果関係の分類については、2分類（「関連あり」、「関連なし」）で判定した。「関連あり」と判定された有害事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。
Source：5.3.5.2-1 表 14.3.1-1、表 14.3.1-2

表 2.7.4-39 9003 試験（二重盲検期）における有害事象の発現頻度（ITT 解析対象集団）

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (119 例)		プラセボ群 (120 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体		109	91.6	93*	77.5
血液およびリンパ系障害	全体	2	1.7	3	2.5
	鉄欠乏性貧血	0	0	1	0.8
	リンパ節症	2	1.7	2	1.7
心臓障害	全体	19	16.0	6	5.0
	動悸	11	9.2	6	5.0
	頻脈	8	6.7	0	0
耳および迷路障害	全体	5	4.2	6	5.0
	耳の障害	2	1.7	1	0.8
	耳鳴	1	0.8	1	0.8
	回転性めまい	2	1.7	4	3.3
眼障害	全体	12	10.1	9	7.5
	結膜炎	1	0.8	1	0.8
	複視	4	3.4	1	0.8
	眼乾燥	1	0.8	1	0.8
	眼の障害	3	2.5	1	0.8
	眼痛	2	1.7	3	2.5
	視力障害	4	3.4	2	1.7
胃腸障害	全体	29	24.4	26	21.7
	腹痛	1	0.8	5	4.2
	便秘	1	0.8	1	0.8
	齲歯	1	0.8	4	3.3
	下痢	6	5.0	6	5.0
	口内乾燥	1	0.8	1	0.8
	消化不良	2	1.7	7	5.8
	嚥下障害	2	1.7	0	0
	口腔内潰瘍形成	0	0	1	0.8
	悪心	17	14.3	11	9.2
	口の錯感覚	0	0	1	0.8
	口内炎	1	0.8	0	0
	嘔吐	4	3.4	3	2.5
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	93	78.2	53	44.2
	無力症	17	14.3	18	15.0
	胸痛	12	10.1	6	5.0
	悪寒	4	3.4	0	0
	顔面浮腫	4	3.4	0	0
	歩行障害	1	0.8	1	0.8
	宿酔	1	0.8	0	0
	ヘルニア	0	0	1	0.8
	低体温	1	0.8	0	0
	注入部位反応	1	0.8	1	0.8
	注射部位紅斑	68	57.1	11	9.2
	注射部位線維症	2	1.7	1	0.8
	注射部位出血	12	10.1	23	19.2
	注射部位過敏反応	8	6.7	0	0

表 2.7.4-39 9003 試験（二重盲検期）における有害事象の発現頻度（ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (119 例)		プラセボ群 (120 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）	注射部位炎症	5	4.2	0	0
	注射部位腫瘤	34	28.6	4	3.3
	注射部位浮腫	24	20.2	6	5.0
	注射部位疼痛	42	35.3	14	11.7
	注射部位そう痒感	28	23.5	1	0.8
	注射部位反応	5	4.2	0	0
	倦怠感	1	0.8	1	0.8
	末梢性浮腫	1	0.8	1	0.8
	疼痛	14	11.8	10	8.3
	発熱	4	3.4	3	2.5
	口渇	1	0.8	0	0
	評価不能の事象	4	3.4	2	1.7
免疫系障害	全体	5	4.2	0	0
	過敏症	5	4.2	0	0
感染症および寄生虫症	全体	52	43.7	56	46.7
	気管支炎	3	2.5	7	5.8
	膀胱炎	1	0.8	0	0
	胃腸炎	2	1.7	1	0.8
	歯肉炎	1	0.8	0	0
	単純ヘルペス	4	3.4	0	0
	帯状疱疹	0	0	1	0.8
	感染	29	24.4	34	28.3
	インフルエンザ	8	6.7	7	5.8
	喉頭炎	0	0	2	1.7
	中耳炎	1	0.8	0	0
	咽頭炎	13	10.9	11	9.2
	肺炎	1	0.8	0	0
	鼻炎	4	3.4	4	3.3
	副鼻腔炎	1	0.8	2	1.7
	歯膿瘍	2	1.7	1	0.8
	尿路感染	7	5.9	9	7.5
	腟感染	0	0	1	0.8
	外陰部腟カンジダ症	3	2.5	0	0
傷害、中毒および処置合併症	全体	6	5.0	8	6.7
	損傷	5	4.2	8	6.7
	ワクチン接種後症候群	1	0.8	0	0
臨床検査	全体	4	3.4	4	3.3
	体重減少	2	1.7	3	2.5
	体重増加	2	1.7	1	0.8
代謝および栄養障害	全体	0	0	3	2.5
	食欲減退	0	0	3	2.5

表 2.7.4-39 9003 試験（二重盲検期）における有害事象の発現頻度（ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (119 例)		プラセボ群 (120 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	27	22.7	27	22.5
	関節痛	3	2.5	6	5.0
	関節炎	1	0.8	0	0
	関節障害	1	0.8	2	1.7
	背部痛	8	6.7	9	7.5
	滑液包炎	1	0.8	1	0.8
	側腹部痛	1	0.8	0	0
	筋痙縮	2	1.7	2	1.7
	筋攣縮	0	0	1	0.8
	筋力低下	9	7.6	7	5.8
	筋肉痛	1	0.8	6	5.0
	頚部痛	3	2.5	5	4.2
	項部硬直	1	0.8	1	0.8
	腱障害	1	0.8	0	0
	腱鞘炎	1	0.8	0	0
	斜頚	1	0.8	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全体	2	1.7	1	0.8
	皮膚良性新生物	1	0.8	0	0
	子宮平滑筋腫	1	0.8	1	0.8
神経系障害	全体	53	44.5	49	40.8
	失語症	1	0.8	0	0
	運動失調	3	2.5	0	0
	痙攣	1	0.8	0	0
	協調運動異常	0	0	2	1.7
	浮動性めまい	16	13.4	9	7.5
	異常感覚	6	5.0	5	4.2
	構語障害	0	0	1	0.8
	味覚異常	4	3.4	0	0
	頭痛	22	18.5	18	15.0
	知覚過敏	0	0	1	0.8
	筋緊張亢進	5	4.2	7	5.8
	感覚鈍麻	1	0.8	1	0.8
	片頭痛	2	1.7	1	0.8
	多発性硬化症再発	14	11.8	15	12.5
	神経痛	1	0.8	0	0
	錯感覚	12	10.1	16	13.3
	麻痺	1	0.8	0	0
	傾眠	1	0.8	0	0
	会話障害	2	1.7	0	0
	失神	3	2.5	0	0
	振戦	3	2.5	2	1.7
	視野欠損	2	1.7	0	0

表 2.7.4-39　9003 試験（二重盲検期）における有害事象の発現頻度（ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (119 例)		プラセボ群 (120 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
精神障害	全体	29	24.4	23	19.2
	感情不安定	2	1.7	1	0.8
	激越	1	0.8	1	0.8
	不安	12	10.1	4	3.3
	うつ病	13	10.9	12	10.0
	敵意	1	0.8	0	0
	神経過敏	2	1.7	0	0
	睡眠障害	3	2.5	8	6.7
	思考異常	0	0	1	0.8
腎および尿路障害	全体	7	5.9	8	6.7
	排尿困難	1	0.8	1	0.8
	尿意切迫	1	0.8	3	2.5
	腎結石症	0	0	1	0.8
	頻尿	4	3.4	1	0.8
	腎臓痛	1	0.8	0	0
	尿失禁	1	0.8	1	0.8
	尿閉	0	0	2	1.7
	尿路障害	2	1.7	1	0.8
	尿異常	1	0.8	0	0
生殖系および乳房障害	全体	9	7.6	9	7.5
	無月経	0	0	1	0.8
	子宮頚部障害	0	0	1	0.8
	月経困難症	2	1.7	3	2.5
	月経障害	5	4.2	4	3.3
	卵巣障害	1	0.8	0	0
	骨盤痛	1	0.8	1	0.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	29	24.4	8	6.7
	喘息	1	0.8	0	0
	咳嗽	5	4.2	2	1.7
	呼吸困難	24	20.2	4	3.3
	アレルギー性鼻炎	1	0.8	1	0.8
	季節性鼻炎	2	1.7	1	0.8
皮膚および皮下組織障害	全体	20	16.8	15	12.5
	ざ瘡	2	1.7	1	0.8
	水疱性皮膚炎	0	0	1	0.8
	接触性皮膚炎	1	0.8	0	0
	皮膚乾燥	0	0	1	0.8
	斑状出血	1	0.8	0	0
	湿疹	0	0	3	2.5
	多汗症	5	4.2	4	3.3
	そう痒症	1	0.8	3	2.5
	乾癬	0	0	1	0.8
	発疹	9	7.6	4	3.3
	蕁麻疹	3	2.5	1	0.8

表 2.7.4-39　9003 試験（二重盲検期）における有害事象の発現頻度（ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (119 例)		プラセボ群 (120 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
血管障害	全体	28	23.5	6	5.0
	血管障害	2	1.7	0	0
	高血圧	2	1.7	0	0
	蒼白	1	0.8	1	0.8
	血管拡張	26	21.8	5	4.2

[redacted]年[redacted]月に作成された二重盲検期の治験総括報告書作成時は、非盲検期実施中であった。プラセボ群で二重盲検期に有害事象を発現した例数は、二重盲検期の治験総括報告書では 92 例と表示されていたが、非盲検期のデータクリーニングの過程で新たに 1 例（被験者識別コード 4503、複視）が二重盲検期に有害事象を発現していたことが判明した。
事象名：MedDRA/J ver. 16.0
Source：5.3.5.3-4 及び Teva 社解析結果

表 2.7.4-40 9003 試験（二重盲検期）における治験薬との因果関係が否定できない有害事象[a]の発現頻度（ITT 解析対象集団）

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (119 例)		プラセボ群 (120 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
有害事象全体		101	84.9	52	43.3
血液およびリンパ系障害	全体	2	1.7	1	0.8
	鉄欠乏性貧血	0	0	1	0.8
	リンパ節症	2	1.7	0	0
心臓障害	全体	17	14.3	2	1.7
	動悸	10	8.4	2	1.7
	頻脈	7	5.9	0	0
耳および迷路障害	全体	2	1.7	1	0.8
	耳の障害	1	0.8	0	0
	回転性めまい	1	0.8	1	0.8
眼障害	全体	6	5.0	2	1.7
	結膜炎	0	0	1	0.8
	複視	2	1.7	0	0
	眼乾燥	1	0.8	0	0
	眼の障害	3	2.5	0	0
	眼痛	0	0	1	0.8
	視力障害	1	0.8	0	0
胃腸障害	全体	13	10.9	5	4.2
	腹痛	0	0	1	0.8
	消化不良	0	0	1	0.8
	悪心	12	10.1	4	3.3
	嘔吐	1	0.8	1	0.8
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	90	75.6	41	34.2
	無力症	7	5.9	6	5.0
	胸痛	11	9.2	3	2.5
	悪寒	3	2.5	0	0
	顔面浮腫	4	3.4	0	0
	注射部位紅斑	68	57.1	10	8.3
	注射部位線維症	2	1.7	1	0.8
	注射部位出血	10	8.4	21	17.5
	注射部位過敏反応	8	6.7	0	0
	注射部位炎症	5	4.2	0	0
	注射部位腫瘤	34	28.6	4	3.3
	注射部位浮腫	24	20.2	6	5.0
	注射部位疼痛	41	34.5	14	11.7
	注射部位そう痒感	28	23.5	1	0.8
	注射部位反応	5	4.2	0	0
	末梢性浮腫	1	0.8	0	0
	疼痛	7	5.9	2	1.7
	発熱	3	2.5	0	0

表 2.7.4-40 9003 試験（二重盲検期）における治験薬との因果関係が否定できない有害事象[a]の発現頻度（ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (119 例)		プラセボ群 (120 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
免疫系障害	全体	3	2.5	0	0
	過敏症	3	2.5	0	0
感染症および寄生虫症	全体	9	7.6	9	7.5
	気管支炎	0	0	1	0.8
	単純ヘルペス	1	0.8	0	0
	感染	5	4.2	7	5.8
	インフルエンザ	0	0	1	0.8
	中耳炎	1	0.8	0	0
	咽頭炎	1	0.8	0	0
	鼻炎	1	0.8	0	0
	尿路感染	1	0.8	1	0.8
臨床検査	全体	4	3.4	3	2.5
	体重減少	2	1.7	2	1.7
	体重増加	2	1.7	1	0.8
代謝および栄養障害	全体	0	0	1	0.8
	食欲減退	0	0	1	0.8
筋骨格系および結合組織障害	全体	14	11.8	8	6.7
	関節痛	2	1.7	1	0.8
	背部痛	5	4.2	2	1.7
	滑液包炎	1	0.8	1	0.8
	筋痙縮	1	0.8	0	0
	筋力低下	2	1.7	2	1.7
	筋肉痛	1	0.8	2	1.7
	頚部痛	1	0.8	1	0.8
	項部硬直	1	0.8	0	0
神経系障害	全体	22	18.5	10	8.3
	運動失調	2	1.7	0	0
	浮動性めまい	11	9.2	5	4.2
	異常感覚	2	1.7	0	0
	味覚異常	3	2.5	0	0
	頭痛	7	5.9	2	1.7
	筋緊張亢進	2	1.7	3	2.5
	多発性硬化症再発	1	0.8	1	0.8
	錯感覚	5	4.2	1	0.8
	失神	3	2.5	0	0
	振戦	2	1.7	0	0
精神障害	全体	8	6.7	7	5.8
	感情不安定	1	0.8	1	0.8
	激越	0	0	1	0.8
	不安	4	3.4	1	0.8
	うつ病	3	2.5	3	2.5
	敵意	1	0.8	0	0
	神経過敏	1	0.8	0	0
	睡眠障害	0	0	2	1.7

表 2.7.4-40 9003 試験（二重盲検期）における治験薬との因果関係が否定できない有害事象[a]の発現頻度（ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (119 例)		プラセボ群 (120 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
腎および尿路障害	全体	1	0.8	0	0
	排尿困難	1	0.8	0	0
	頻尿	1	0.8	0	0
	尿異常	1	0.8	0	0
生殖系および乳房障害	全体	4	3.4	3	2.5
	月経障害	4	3.4	2	1.7
	骨盤痛	0	0	1	0.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	23	19.3	3	2.5
	咳嗽	1	0.8	0	0
	呼吸困難	22	18.5	3	2.5
皮膚および皮下組織障害	全体	15	12.6	5	4.2
	ざ瘡	2	1.7	0	0
	接触性皮膚炎	1	0.8	0	0
	湿疹	0	0	1	0.8
	多汗症	4	3.4	3	2.5
	そう痒症	0	0	1	0.8
	発疹	6	5.0	0	0
	蕁麻疹	2	1.7	0	0
血管障害	全体	25	21.0	3	2.5
	高血圧	1	0.8	0	0
	蒼白	1	0.8	0	0
	血管拡張	25	21.0	3	2.5

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

[a] 有害事象の治験薬との因果関係は、3 分類（「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」及び「関連なし」）で判定した。「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象を、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。

Source：5.3.5.3-4 及び Teva 社解析結果

表 2.7.4-41 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計における有害事象の発現頻度

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (269 例)			プラセボ群 (271 例)		
		発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	全体	259	96.3	22422	241	88.9	5695
感染症および寄生虫症	全体	168	62.5	805	175	64.6	873
	膿瘍	2	0.7	2	0	0	0
	気管支炎	21	7.8	38	19	7.0	24
	蜂巣炎	1	0.4	1	0	0	0
	膀胱炎	5	1.9	5	5	1.9	14
	真菌感染	7	2.6	7	8	3.0	9
	せつ	1	0.4	2	0	0	0
	胃腸炎	18	6.7	24	13	4.8	17
	単純ヘルペス	11	4.1	16	5	1.9	11
	帯状疱疹	2	0.7	2	2	0.7	5
	感染	132	49.1	341	133	49.1	366
	インフルエンザ	46	17.1	60	41	15.1	57
	喉頭炎	2	0.7	2	4	1.5	4
	外耳炎	1	0.4	1	0	0	0
	中耳炎	8	3.0	8	7	2.6	9
	咽頭炎	50	18.6	76	55	20.3	80
	肺炎	1	0.4	1	4	1.5	5
	腎盂腎炎	1	0.4	1	0	0	0
	鼻炎	25	9.3	35	22	8.1	29
	副鼻腔炎	29	10.8	53	40	14.8	75
	歯膿瘍	5	1.9	7	7	2.6	8
	尿路感染	51	19.0	94	55	20.3	139
	腟カンジダ症	20	7.4	27	5	1.9	10
	腟感染	2	0.7	2	9	3.3	11
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全体	10	3.7	20	5	1.9	5
	皮膚良性新生物	7	2.6	11	1	0.4	1
	乳房新生物	0	0	0	1	0.4	1
	新生物	4	1.5	5	2	0.7	2
	皮膚癌	1	0.4	3	0	0	0
	子宮平滑筋腫	1	0.4	1	1	0.4	1
血液およびリンパ系障害	全体	25	9.3	68	17	6.3	25
	貧血	1	0.4	1	2	0.7	2
	好酸球増加症	1	0.4	1	0	0	0
	鉄欠乏性貧血	0	0	0	1	0.4	1
	リンパ節症	23	8.6	63	14	5.2	22
	脾腫	1	0.4	3	0	0	0
免疫系障害	全体	8	3.0	9	3	1.1	3
	過敏症	8	3.0	9	3	1.1	3

表 2.7.4-41 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計における有害事象の発現頻度 (Continued)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (269 例)			プラセボ群 (271 例)		
		発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
内分泌障害	全体	3	1.1	3	3	1.1	4
	甲状腺腫	1	0.4	1	0	0	0
	甲状腺機能亢進症	1	0.4	1	0	0	0
	甲状腺機能低下症	1	0.4	1	1	0.4	1
	甲状腺障害	0	0	0	2	0.7	2
	甲状腺炎	0	0	0	1	0.4	1
代謝および栄養障害	全体	15	5.6	26	17	6.3	19
	アルコール不耐性	1	0.4	1	0	0	0
	食欲不振	12	4.5	23	11	4.1	12
	脱水	0	0	0	1	0.4	1
	痛風	1	0.4	1	0	0	0
	高脂血症	0	0	0	1	0.4	1
	低カルシウム血症	0	0	0	1	0.4	1
	低カリウム血症	0	0	0	1	0.4	1
	食欲亢進	1	0.4	1	2	0.7	3
精神障害	全体	109	40.5	252	101	37.3	237
	異常な夢	3	1.1	3	2	0.7	3
	感情不安定	6	2.2	7	14	5.2	14
	激越	4	1.5	6	4	1.5	6
	不安	42	15.6	62	32	11.8	47
	無感情	0	0	0	1	0.4	1
	錯乱状態	5	1.9	5	1	0.4	1
	離人症	0	0	0	1	0.4	1
	うつ病	50	18.6	63	47	17.3	61
	多幸気分	2	0.7	2	1	0.4	1
	幻覚	1	0.4	1	0	0	0
	敵意	2	0.7	2	1	0.4	1
	リビドー減退	0	0	0	1	0.4	1
	躁病	1	0.4	1	0	0	0
	神経過敏	11	4.1	14	3	1.1	3
	人格障害	1	0.4	1	0	0	0
	睡眠障害	42	15.6	78	51	18.8	89
	自殺企図	1	0.4	1	0	0	0
	思考異常	5	1.9	6	7	2.6	8

表 2.7.4-41 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計における有害事象の発現頻度 (Continued)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (269 例)			プラセボ群 (271 例)		
		発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
神経系障害	全体	184	68.4	968	174	64.2	973
	味覚消失	1	0.4	1	1	0.4	1
	健忘	8	3.0	8	8	3.0	11
	失語症	1	0.4	1	2	0.7	2
	痙攣	2	0.7	2	2	0.7	3
	協調運動異常	28	10.4	49	33	12.2	64
	浮動性めまい	63	23.4	127	60	22.1	84
	異常感覚	23	8.6	42	33	12.2	36
	構語障害	0	0	0	1	0.4	1
	味覚異常	7	2.6	7	4	1.5	4
	顔面神経麻痺	1	0.4	1	4	1.5	4
	頭痛	110	40.9	346	106	39.1	399
	片麻痺	0	0	0	1	0.4	1
	知覚過敏	2	0.7	2	5	1.9	6
	筋緊張亢進	37	13.8	72	33	12.2	47
	感覚鈍麻	3	1.1	3	6	2.2	8
	片頭痛	11	4.1	18	6	2.2	9
	運動障害	1	0.4	1	1	0.4	1
	多発性硬化症	0	0	0	1	0.4	1
	多発性硬化症再発	17	6.3	20	19	7.0	23
	ミオクローヌス	2	0.7	2	1	0.4	1
	神経痛	1	0.4	1	2	0.7	2
	神経炎	1	0.4	1	0	0	0
	眼振	5	1.9	5	3	1.1	4
	錯感覚	77	28.6	173	90	33.2	217
	麻痺	1	0.4	1	1	0.4	2
	腓骨神経麻痺	3	1.1	3	0	0	0
	傾眠	11	4.1	28	11	4.1	22
	会話障害	7	2.6	7	3	1.1	3
	昏迷	3	1.1	3	0	0	0
	失神	11	4.1	12	5	1.9	5
	振戦	18	6.7	26	9	3.3	11
	視野欠損	3	1.1	6	1	0.4	1

表 2.7.4-41 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計における有害事象の発現頻度 (Continued)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (269 例)			プラセボ群 (271 例)		
		発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
眼障害	全体	70	26.0	155	74	27.3	157
	白内障	1	0.4	1	0	0	0
	結膜炎	6	2.2	7	13	4.8	18
	角膜病変	2	0.7	2	0	0	0
	複視	14	5.2	21	9	3.3	10
	眼乾燥	2	0.7	3	2	0.7	2
	眼の障害	12	4.5	17	3	1.1	4
	眼出血	1	0.4	1	0	0	0
	眼痛	16	6.0	31	25	9.2	36
	眼瞼下垂	1	0.4	1	0	0	0
	緑内障	0	0	0	1	0.4	1
	虹彩炎	0	0	0	1	0.4	1
	角膜炎	0	0	0	1	0.4	1
	涙器障害	1	0.4	1	3	1.1	4
	散瞳	1	0.4	1	0	0	0
	羞明	1	0.4	2	2	0.7	2
	視覚障害	35	13.0	67	47	17.3	78
耳および迷路障害	全体	42	15.6	64	42	15.5	55
	難聴	2	0.7	2	2	0.7	2
	耳の障害	7	2.6	7	5	1.9	5
	耳痛	15	5.6	21	12	4.4	15
	耳鳴	6	2.2	10	10	3.7	12
	回転性めまい	16	6.0	24	18	6.6	21
心臓障害	全体	47	17.5	72	27	10.0	35
	不整脈	0	0	0	2	0.7	6
	心房細動	1	0.4	1	1	0.4	1
	期外収縮	1	0.4	1	0	0	0
	動悸	32	11.9	51	16	5.9	20
	頻脈	15	5.6	19	8	3.0	8
血管障害	全体	72	26.8	136	28	10.3	44
	血管障害	3	1.1	3	3	1.1	6
	深部静脈血栓症	0	0	0	1	0.4	2
	出血	0	0	0	1	0.4	1
	高血圧	5	1.9	8	1	0.4	1
	低血圧	0	0	0	1	0.4	1
	起立性低血圧	1	0.4	1	2	0.7	3
	蒼白	2	0.7	4	1	0.4	1
	末梢血管障害	2	0.7	2	3	1.1	3
	静脈炎	0	0	0	1	0.4	1
	静脈瘤	1	0.4	1	0	0	0
	血管拡張	64	23.8	117	17	6.3	25

表 2.7.4-41 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計における有害事象の発現頻度 (Continued)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (269 例)			プラセボ群 (271 例)		
		発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	76	28.3	135	34	12.6	43
	無呼吸	1	0.4	1	0	0	0
	喘息	2	0.7	2	3	1.1	3
	咳嗽	17	6.3	21	14	5.2	16
	発声障害	1	0.4	1	0	0	0
	呼吸困難	50	18.6	90	11	4.1	14
	鼻出血	1	0.4	2	0	0	0
	過換気	1	0.4	1	1	0.4	1
	喉頭痙攣	2	0.7	2	0	0	0
	肺障害	2	0.7	3	0	0	0
	アレルギー性鼻炎	4	1.5	4	3	1.1	4
	季節性鼻炎	7	2.6	8	5	1.9	5
胃腸障害	全体	126	46.8	367	112	41.3	349
	腹痛	22	8.2	31	29	10.7	42
	肛門直腸障害	5	1.9	6	3	1.1	3
	アフタ性口内炎	0	0	0	1	0.4	1
	大腸炎	1	0.4	1	1	0.4	1
	便秘	30	11.2	67	30	11.1	62
	齲歯	5	1.9	5	4	1.5	5
	下痢	30	11.2	43	28	10.3	38
	口内乾燥	2	0.7	2	7	2.6	7
	消化不良	27	10.0	29	28	10.3	40
	嚥下障害	8	3.0	9	6	2.2	6
	腸炎	1	0.4	1	0	0	0
	便失禁	11	4.1	17	10	3.7	12
	鼓腸	6	2.2	7	7	2.6	10
	胃炎	0	0	0	3	1.1	3
	胃腸障害	2	0.7	2	5	1.9	5
	歯肉出血	1	0.4	1	1	0.4	1
	歯肉炎	3	1.1	4	5	1.9	6
	イレウス	0	0	0	1	0.4	1
	メレナ	1	0.4	1	4	1.5	7
	口腔内潰瘍形成	0	0	0	1	0.4	3
	悪心	58	21.6	89	43	15.9	58
	食道潰瘍	1	0.4	1	0	0	0
	食道炎	0	0	0	1	0.4	1
	口の錯感覚	2	0.7	2	4	1.5	4
	歯周炎	1	0.4	1	3	1.1	3
	直腸出血	2	0.7	3	1	0.4	2
	唾液腺腫大	2	0.7	2	0	0	0
	流涎過多	0	0	0	1	0.4	1
	口内炎	3	1.1	3	3	1.1	3

表 2.7.4-41 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計における有害事象の発現頻度 (Continued)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (269 例)			プラセボ群 (271 例)		
		発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
胃腸障害（続き）	舌障害	0	0	0	1	0.4	1
	歯の障害	4	1.5	4	3	1.1	3
	嘔吐	24	8.9	36	17	6.3	20
肝胆道系障害	全体	1	0.4	3	1	0.4	1
	肝腫大	1	0.4	3	0	0	0
	黄疸	0	0	0	1	0.4	1
皮膚および皮下組織障害	全体	106	39.4	300	91	33.6	193
	ざ瘡	8	3.0	8	9	3.3	10
	脱毛症	4	1.5	4	6	2.2	6
	血管浮腫	1	0.4	1	0	0	0
	水疱性皮膚炎	1	0.4	1	1	0.4	1
	接触性皮膚炎	2	0.7	3	0	0	0
	剥脱性皮膚炎	0	0	0	1	0.4	1
	皮膚乾燥	2	0.7	2	5	1.9	6
	斑状出血	17	6.3	19	15	5.5	17
	湿疹	3	1.1	7	5	1.9	7
	結節性紅斑	1	0.4	1	0	0	0
	多汗症	28	10.4	44	20	7.4	31
	爪の障害	4	1.5	15	5	1.9	5
	点状出血	0	0	0	1	0.4	1
	光線過敏性反応	1	0.4	1	1	0.4	1
	そう痒症	17	6.3	24	19	7.0	27
	乾癬	0	0	0	2	0.7	2
	発疹	48	17.8	138	36	13.3	63
	脂漏	0	0	0	2	0.7	3
	皮膚萎縮	2	0.7	2	0	0	0
	皮膚障害	9	3.4	12	4	1.5	5
	皮膚小結節	2	0.7	2	0	0	0
	蕁麻疹	10	3.7	16	7	2.6	7
筋骨格系および結合組織障害	全体	124	46.1	327	126	46.5	365
	関節痛	44	16.4	85	41	15.1	73
	関節炎	4	1.5	4	0	0	0
	関節障害	7	2.6	8	10	3.7	11
	背部痛	44	16.4	63	40	14.8	81
	滑液包炎	1	0.4	1	1	0.4	1
	側腹部痛	4	1.5	4	3	1.1	4
	筋痙縮	6	2.2	8	11	4.1	16
	筋攣縮	3	1.1	3	14	5.2	17
	筋力低下	48	17.8	79	53	19.6	101
	筋痛	7	2.6	17	16	5.9	20
	頚部痛	19	7.1	41	15	5.5	28
	項部硬直	9	3.4	9	11	4.1	12

表 2.7.4-41 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計における有害事象の発現頻度 (Continued)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (269 例)			プラセボ群 (271 例)		
		発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
筋骨格系および結合組織障害（続き）	腱障害	2	0.7	2	0	0	0
	腱鞘炎	2	0.7	2	1	0.4	1
	斜頸	1	0.4	1	0	0	0
腎および尿路障害	全体	50	18.6	116	62	22.9	124
	排尿困難	12	4.5	15	20	7.4	32
	血尿	2	0.7	2	1	0.4	1
	尿意切迫	22	8.2	30	21	7.8	24
	腎結石症	1	0.4	1	1	0.4	1
	夜間頻尿	1	0.4	2	2	0.7	3
	頻尿	20	7.4	29	22	8.1	28
	腎臓痛	1	0.4	1	0	0	0
	尿失禁	13	4.8	20	20	7.4	23
	尿閉	5	1.9	6	4	1.5	5
	尿路障害	4	1.5	8	4	1.5	6
	尿異常	2	0.7	2	1	0.4	1
妊娠、産褥および周産期の状態	全体	5	1.9	5	1	0.4	1
	流産	1	0.4	1	0	0	0
	妊娠	4	1.5	4	1	0.4	1
生殖系および乳房障害	全体	45	16.7	72	37	13.7	73
	無月経	2	0.7	3	2	0.7	3
	乳房うっ滞	1	0.4	1	0	0	0
	乳房腫大	0	0	0	1	0.4	1
	乳房痛	2	0.7	6	3	1.1	3
	子宮頚部障害	1	0.4	1	1	0.4	1
	月経困難症	15	5.6	21	11	4.1	23
	射精障害	0	0	0	1	0.4	1
	子宮内膜障害	1	0.4	1	1	0.4	1
	勃起不全	4	1.5	8	0	0	0
	性器分泌物	0	0	0	1	0.4	1
	月経障害	14	5.2	17	14	5.2	32
	卵巣障害	2	0.7	2	0	0	0
	骨盤痛	2	0.7	2	4	1.5	4
	持続勃起症	1	0.4	1	0	0	0
	前立腺障害	2	0.7	2	0	0	0
	性機能不全	2	0.7	2	2	0.7	3
	精巣障害	1	0.4	1	0	0	0
	腟出血	2	0.7	3	0	0	0
	外陰腟障害	1	0.4	1	0	0	0
全身障害および投与局所様態	全体	238	88.5	18431	186	68.6	2018
	医薬品副作用	0	0	0	1	0.4	1
	無力症	98	36.4	196	96	35.4	164
	胸痛	48	17.8	143	21	7.8	41

表 2.7.4-41 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 3 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験］の併合集計における有害事象の発現頻度 (Continued)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (269 例)			プラセボ群 (271 例)		
		発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全身障害および投与局所様態（続き）	悪寒	10	3.7	10	1	0.4	1
	嚢胞	5	1.9	6	1	0.4	1
	顔面浮腫	14	5.2	17	3	1.1	3
	歩行障害	19	7.1	22	20	7.4	27
	宿酔	1	0.4	1	0	0	0
	ヘルニア	2	0.7	3	1	0.4	1
	低体温	1	0.4	1	0	0	0
	炎症	2	0.7	2	0	0	0
	注入部位反応	1	0.4	1	1	0.4	1
	注射部位萎縮	3	1.1	5	0	0	0
	注射部位紅斑	161	59.9	6689	40	14.8	269
	注射部位線維症	7	2.6	27	3	1.1	17
	注射部位出血	48	17.8	464	75	27.7	645
	注射部位過敏反応	18	6.7	318	0	0	0
	注射部位炎症	23	8.6	277	3	1.1	8
	注射部位腫瘤	96	35.7	2725	22	8.1	73
	注射部位浮腫	81	30.1	1382	18	6.6	135
	注射部位疼痛	143	53.2	3751	71	26.2	330
	注射部位そう痒感	95	35.3	1979	13	4.8	105
	注射部位反応	14	5.2	136	1	0.4	2
	局所反応	19	7.1	38	7	2.6	11
	倦怠感	4	1.5	4	4	1.5	4
	粘膜障害	1	0.4	1	0	0	0
	浮腫	7	2.6	7	1	0.4	2
	末梢性浮腫	15	5.6	26	12	4.4	13
	疼痛	81	30.1	144	67	24.7	128
	発熱	21	7.8	29	16	5.9	21
	口渇	1	0.4	2	1	0.4	1
	評価不能の事象	20	7.4	25	10	3.7	14
臨床検査	全体	15	5.6	17	12	4.4	23
	肝機能検査異常	0	0	0	1	0.4	1
	子宮頚部スミア異常	3	1.1	3	1	0.4	1
	体重減少	3	1.1	3	9	3.3	20
	体重増加	9	3.4	11	1	0.4	1
傷害、中毒および処置合併症	全体	51	19.0	71	55	20.3	75
	損傷	50	18.6	70	55	20.3	75
	ワクチン接種後症候群	1	0.4	1	0	0	0

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

表 2.7.4-42 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 2 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）及び 01-9001/9001E 試験］の併合集計における治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (244 例)		プラセボ群 (246 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体		214	87.7	133	54.1
感染症および寄生虫症	全体	18	7.4	13	5.3
	気管支炎	1	0.4	1	0.4
	単純ヘルペス	1	0.4	0	0
	感染	11	4.5	8	3.3
	インフルエンザ	0	0	1	0.4
	中耳炎	1	0.4	0	0
	咽頭炎	4	1.6	0	0
	鼻炎	1	0.4	1	0.4
	副鼻腔炎	1	0.4	0	0
	尿路感染	2	0.8	2	0.8
	腟感染	0	0	1	0.4
血液およびリンパ系障害	全体	14	5.7	7	2.9
	鉄欠乏性貧血	0	0	1	0.4
	リンパ節症	14	5.7	6	2.4
	脾腫	1	0.4	0	0
免疫系障害	全体	3	1.2	0	0
	過敏症	3	1.2	0	0
代謝および栄養障害	全体	1	0.4	2	0.8
	アルコール不耐性	1	0.4	0	0
	食欲不振	0	0	2	0.8
精神障害	全体	18	7.4	14	5.7
	感情不安定	2	0.8	1	0.4
	激越	0	0	1	0.4
	不安	10	4.1	4	1.6
	錯乱状態	3	1.2	0	0
	うつ病	5	2.1	3	1.2
	敵意	1	0.4	1	0.4
	リビドー減退	0	0	1	0.4
	神経過敏	2	0.8	0	0
	睡眠障害	1	0.4	4	1.6
神経系障害	全体	61	25.0	36	14.6
	健忘	0	0	1	0.4
	協調運動異常	3	1.2	4	1.6
	浮動性めまい	27	11.1	13	5.3
	異常感覚	4	1.6	2	0.8
	味覚異常	5	2.1	3	1.2
	頭痛	18	7.4	10	4.1
	知覚過敏	0	0	1	0.4
	筋緊張亢進	5	2.1	6	2.4
	感覚鈍麻	1	0.4	0	0
	片頭痛	1	0.4	0	0
	多発性硬化症再発	1	0.4	1	0.4

表 2.7.4-42 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 2 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）及び 01-9001/9001E 試験］の併合集計における治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度 (Continued)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (244 例)		プラセボ群 (246 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
神経系障害（続き）	錯感覚	13	5.3	10	4.1
	腓骨神経麻痺	1	0.4	0	0
	昏迷	1	0.4	0	0
	失神	5	2.1	1	0.4
	振戦	7	2.9	0	0
眼障害	全体	12	4.9	10	4.1
	結膜炎	0	0	1	0.4
	複視	3	1.2	0	0
	眼乾燥	1	0.4	1	0.4
	眼の障害	4	1.6	0	0
	眼痛	4	1.6	4	1.6
	視覚障害	5	2.1	5	2.0
耳および迷路障害	全体	6	2.5	2	0.8
	耳の障害	1	0.4	0	0
	耳痛	1	0.4	0	0
	耳鳴	1	0.4	1	0.4
	回転性めまい	3	1.2	1	0.4
心臓障害	全体	33	13.5	3	1.2
	動悸	22	9.0	3	1.2
	頻脈	11	4.5	0	0
血管障害	全体	54	22.1	5	2.0
	高血圧	1	0.4	0	0
	蒼白	2	0.8	0	0
	血管拡張	54	22.1	5	2.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	45	18.4	7	2.9
	無呼吸	1	0.4	0	0
	咳嗽	1	0.4	0	0
	呼吸困難	43	17.6	7	2.9
	喉頭痙攣	2	0.8	0	0
	肺障害	1	0.4	0	0
胃腸障害	全体	35	14.3	13	5.3
	腹痛	6	2.5	3	1.2
	便秘	1	0.4	3	1.2
	下痢	2	0.8	1	0.4
	消化不良	2	0.8	2	0.8
	嚥下障害	3	1.2	2	0.8
	便失禁	0	0	1	0.4
	鼓腸	1	0.4	0	0
	悪心	27	11.1	4	1.6
	食道潰瘍	1	0.4	0	0
	口の錯感覚	1	0.4	0	0
	流涎過多	0	0	1	0.4
	嘔吐	8	3.3	1	0.4

表 2.7.4-42 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 2 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）及び 01-9001/9001E 試験］の併合集計における治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度 (Continued)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (244 例)		プラセボ群 (246 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
肝胆道系障害	全体	1	0.4	0	0
	肝腫大	1	0.4	0	0
皮膚および皮下組織障害	全体	48	19.7	23	9.4
	ざ瘡	2	0.8	1	0.4
	脱毛症	4	1.6	1	0.4
	血管浮腫	1	0.4	0	0
	水疱性皮膚炎	1	0.4	0	0
	接触性皮膚炎	1	0.4	0	0
	皮膚乾燥	0	0	1	0.4
	斑状出血	1	0.4	3	1.2
	湿疹	0	0	1	0.4
	多汗症	14	5.7	5	2.0
	爪の障害	1	0.4	0	0
	そう痒症	5	2.1	2	0.8
	発疹	19	7.8	9	3.7
	脂漏	0	0	1	0.4
	皮膚萎縮	2	0.8	0	0
	皮膚障害	5	2.1	1	0.4
	蕁麻疹	8	3.3	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害	全体	21	8.6	13	5.3
	関節痛	4	1.6	3	1.2
	背部痛	7	2.9	2	0.8
	滑液包炎	1	0.4	1	0.4
	筋痙縮	1	0.4	0	0
	筋力低下	6	2.5	5	2.0
	筋痛	1	0.4	2	0.8
	頚部痛	3	1.2	1	0.4
	項部硬直	1	0.4	0	0
腎および尿路障害	全体	4	1.6	6	2.4
	排尿困難	1	0.4	2	0.8
	尿意切迫	2	0.8	3	1.2
	頻尿	2	0.8	1	0.4
	尿失禁	2	0.8	2	0.8
	尿異常	1	0.4	0	0
生殖系および乳房障害	全体	10	4.1	6	2.4
	無月経	2	0.8	1	0.4
	乳房痛	1	0.4	0	0
	月経困難症	1	0.4	0	0
	月経障害	6	2.5	4	1.6
	骨盤痛	0	0	1	0.4
	外陰腟障害	1	0.4	0	0
全身障害および投与局所様態	全体	199	81.6	106	43.1
	無力症	14	5.7	14	5.7

表 2.7.4-42 RRMS 患者を対象とした海外プラセボ対照 2 臨床試験［9003 試験（二重盲検期）及び 01-9001/9001E 試験］の併合集計における治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度 (Continued)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	GA 20 mg/日群 (244 例)		プラセボ群 (246 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全身障害および投与局所様態（続き）	胸痛	34	13.9	6	2.4
	悪寒	6	2.5	0	0
	顔面浮腫	10	4.1	0	0
	歩行障害	0	0	3	1.2
	注射部位萎縮	3	1.2	0	0
	注射部位紅斑	142	58.2	26	10.6
	注射部位線維症	7	2.9	2	0.8
	注射部位出血	38	15.6	52	21.1
	注射部位過敏反応	18	7.4	0	0
	注射部位炎症	21	8.6	3	1.2
	注射部位腫瘤	92	37.7	20	8.1
	注射部位浮腫	59	24.2	13	5.3
	注射部位疼痛	111	45.5	48	19.5
	注射部位そう痒感	76	31.2	7	2.9
	注射部位反応	13	5.3	1	0.4
	局所反応	8	3.3	0	0
	末梢性浮腫	4	1.6	2	0.8
	疼痛	23	9.4	4	1.6
	発熱	6	2.5	0	0
	口渇	0	0	1	0.4
	評価不能の事象	2	0.8	0	0
臨床検査	全体	6	2.5	4	1.6
	体重減少	2	0.8	3	1.2
	体重増加	4	1.6	1	0.4
傷害、中毒および処置合併症	全体	2	0.8	0	0
	損傷	2	0.8	0	0

事象名：MedDRA/J ver. 10.0

[a] 9003 試験において有害事象の治験薬との因果関係は、3 分類（「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」及び「関連なし」）で判定した。「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象を、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。01-9001/9001E 試験において有害事象の治験薬との因果関係の分類については、5 分類（「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」及び「おそらく関連なし」）で判定した。「関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象を、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。

Source：Teva 社解析結果

2.7.4.7.1.2 重篤な有害事象

表 2.7.4-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験）

症例 1

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢（歳） 性別 体重（kg）	既往歴 合併症	有害事象名 基本語 (PT)	器官別大分類 (SOC)	発現日 初回投与からの日数	重症度 治験薬との関連性	重篤度 重篤性*	転帰 転帰日 持続期間	治験薬の処置 その他の処置 併用薬使用の有無	コメント
[redacted]	[redacted]	[redacted]	不眠症	不眠症	精神障害	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	[redacted]
		男	[redacted]			5 日	関連なし		[redacted]	有	
		[redacted]		不眠症					36 日	有	
				再発の増強	神経系障害	[redacted]	中等度	重篤	後遺症あり	休薬	[redacted]
						6 日	関連あり	3	[redacted]	有	[redacted]
				多発性硬化症					114 日	有	[redacted]
				陰茎部痛	生殖系および乳房障害	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	[redacted]
						7 日	関連なし		[redacted]	有	[redacted]
				陰茎痛					6 日	有	
				ステロイドざ瘡	皮膚および皮下組織障害	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	[redacted]
						22 日	関連なし		[redacted]	有	
				ざ瘡					15 日	有	
				再発の誘発	神経系障害	[redacted]	中等度	重篤	後遺症あり	投与中止	[redacted]
						28 日	関連あり	3	[redacted]	有	[redacted]
				多発性硬化症再発					92 日	有	[redacted]
				白血球分画の異常	臨床検査	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	[redacted]
						29 日	関連なし		[redacted]	無	[redacted]
				白血球百分率数異常					27 日		[redacted]
				白血球数増多	臨床検査	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	[redacted]
						29 日	関連なし		[redacted]	無	[redacted]
				白血球数増加					55 日		[redacted]

表 2.7.4-43　重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験）(Continued)

症例 2（その 1）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢(歳) 性別 体重(kg)	既往歴 合併症	有害事象名 基本語 (PT)	器官別大分類 (SOC)	発現日 初回投与からの日数	重症度 治験薬との関連性	重篤度 重篤性*	転帰 転帰日 持続期間	治験薬の処置 その他の処置 併用薬使用の有無	コメント
[redacted]	[redacted]	4	なし	注射部位刺激感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
		女	[redacted]			1 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位刺激感					3 日		
				注射部位疼痛	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	中等度	非重篤	回復	なし	
						3 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位疼痛					61 日		
				注射部位刺激感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						7 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位刺激感					1 日		
				注射部位硬結	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						15 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位硬結					18 日		
				注射部位紅斑	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	中等度	非重篤	回復	なし	
						16 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位紅斑					2 日		

表 2.7.4-43　重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験）(Continued)

症例 2（その 2）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢（歳） 性別 体重（kg）	既往歴 合併症	有害事象名	器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現日 初回投与からの日数	重症度 治験薬との関連性	重篤度 重篤性*	転帰 転帰日 持続期間	治験薬の処置 その他の処置 併用薬使用の有無	コメント
[redacted]	[redacted]	4[redacted]		注射部位そう痒感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
（続き）		女	[redacted]			16 日	関連あり		[redacted]	無	
		[redacted]			注射部位そう痒感				36 日		
				注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						16 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位腫脹				5 日		
				注射部位熱感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						16 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位熱感				2 日		
				注射部位紅斑	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	中等度	非重篤	回復	なし	
						19 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位紅斑				11 日		
				軟便	胃腸障害	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						21 日	関連あり		[redacted]	無	
					軟便				72 日		

表 2.7.4-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験） (Continued)

症例 2（その 3）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢（歳） 性別 体重（kg）	既往歴 合併症	有害事象名	器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現日 初回投与からの日数	重症度 治験薬との関連性	重篤度 重篤性*	転帰 転帰日 持続期間	治験薬の処置 その他の処置 併用薬使用の有無	コメント
[redacted]	[redacted]	[redacted]		注射部位熱感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
（続き）		女	[redacted]			21 日	関連あり		[redacted]	無	
		[redacted]		注射部位熱感					7 日		
				注射部位熱感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						29 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位熱感					6 日		
				注射部位紅斑	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	中等度	非重篤	回復	なし	
						32 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位紅斑					1 日		
				皮膚炎	皮膚および皮下組織障害	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						32 日	関連あり		[redacted]	無	
				皮膚炎					1 日		
				感冒	感染症および寄生虫症	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	[redacted]
						32 日	関連なし		[redacted]	有	
				鼻咽頭炎					3 日	有	
				注射部位紅斑	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	中等度	非重篤	回復	なし	
						34 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位紅斑					5 日		

表 2.7.4-43　重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験）(Continued)

症例 2（その 4）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢(歳) 性別 体重(kg)	既往歴 合併症	有害事象名	器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現日 初回投与からの日数	重症度 治験薬との関連性	重篤度 重篤性*	転帰 転帰日 持続期間	治験薬の処置 その他の処置 併用薬使用の有無	コメント
[redacted]	[redacted]	[redacted]		注射部位硬結	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
(続き)		女	[redacted]			34 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位硬結					8 日		
				皮膚炎	皮膚および皮下組織障害	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						39 日	関連あり		[redacted]	無	
				皮膚炎					4 日		
				注射部位熱感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						39 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位熱感					11 日		
				注射部位紅斑	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	中等度	非重篤	回復	なし	
						40 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位紅斑					1 日		
				注射部位紅斑	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	中等度	非重篤	回復	なし	
						42 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位紅斑					5 日		

表 2.7.4-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験） (Continued)

症例 2（その 5）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢（歳） 性別 体重（kg）	既往歴 合併症	有害事象名 基本語 (PT)	器官別大分類 (SOC)	発現日 初回投与からの日数	重症度 治験薬との関連性	重篤度 重篤性*	転帰 転帰日 持続期間	治験薬の処置 その他の処置 併用薬使用の有無	コメント
[redacted]	[redacted]	[redacted]		注射部位硬結	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
（続き）		女	[redacted]			43 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位硬結					5 日		
				注射部位紅斑	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	中等度	非重篤	回復	なし	
						50 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位紅斑					5 日		
				注射部位硬結	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						50 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位硬結					5 日		
				呼吸困難	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]	中等度	非重篤	回復	なし	
						52 日	関連あり		[redacted]	無	
				呼吸困難					1 日		
				胸痛	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	中等度	非重篤	回復	なし	
						52 日	関連あり		[redacted]	無	
				胸痛					1 日		

表 2.7.4-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験） (Continued)

症例 2（その 6）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢（歳） 性別 体重（kg）	既往歴 合併症	有害事象名	器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現日 初回投与からの日数	重症度 治験薬との関連性	重篤度 重篤性*	転帰 転帰日 持続期間	治験薬の処置 その他の処置 併用薬使用の有無	コメント
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	注射部位そう痒感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
（続き）		女				56 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位そう痒感				5 日		
				注射部位硬結	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						57 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位硬結				4 日		
				注射部位疼痛	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	中等度	非重篤	回復	なし	
						65 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位疼痛				8 日		
				注射部位そう痒感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						67 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位そう痒感				15 日		
				注射部位硬結	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						69 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位硬結				13 日		

表 2.7.4-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験） (Continued)

症例 2（その 7）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢（歳） 性別 体重（kg）	既往歴 合併症	有害事象名	器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現日 初回投与からの日数	重症度 治験薬との関連性	重篤度 重篤性*	転帰 転帰日 持続期間	治験薬の処置 その他の処置 併用薬使用の有無	コメント
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	注射部位熱感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
（続き）		女				70 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位熱感				1 日		
				注射部位疼痛	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	中等度	非重篤	回復	なし	
						74 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位疼痛				8 日		
				注射部位紅斑	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	中等度	非重篤	回復	なし	
						75 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位紅斑				5 日		
				注射部位色素沈着	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	中等度	非重篤	回復	なし	
						82 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位変色				22 日		
				多発性硬化症の悪化	神経系障害	[redacted]	中等度	重篤	回復	投与中止	
						82 日	関連あり	6	[redacted]	有	
					多発性硬化症				250 日	有	

表 2.7.4-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験） (Continued)

症例 2（その 8）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢（歳） 性別 体重（kg）	既往歴 合併症	有害事象名	器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現日 初回投与からの日数	重症度 治験薬との関連性	重篤度 重篤性*	転帰 転帰日 持続期間	治験薬の処置 その他の処置 併用薬使用の有無	コメント
[redacted]	[redacted]	[redacted]		咳嗽息	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]	軽度	非重篤	軽快	なし	[redacted]
（続き）		女	[redacted]			167 日	関連あり		[redacted]	有	
		[redacted]			喘息				165 日	有	

表 2.7.4-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験） (Continued)

症例 3（その 1）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢(歳) / 性別 / 体重(kg)	既往歴 / 合併症	有害事象名	器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現日 / 初回投与からの日数	重症度 / 治験薬との関連性	重篤度 / 重篤性*	転帰 / 転帰日 / 持続期間	治験薬の処置 / その他の処置 / 併用薬使用の有無	コメント
[redacted]	[redacted]	[redacted]	なし	注射部位疼痛	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
		女	[redacted]		注射部位疼痛	1 日	関連あり		[redacted] 123 日	無	
				注射部位紅斑	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
					注射部位紅斑	1 日	関連あり		[redacted] 2 日	無	
				注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
					注射部位腫脹	1 日	関連あり		[redacted] 1 日	無	
				注射部位熱感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
					注射部位熱感	1 日	関連あり		[redacted] 1 日	無	

表 2.7.4-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験） (Continued)

症例 3（その 2）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢（歳） 性別 体重（kg）	既往歴 合併症	有害事象名	器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現日 初回投与からの日数	重症度 治験薬との関連性	重篤度 重篤性*	転帰 転帰日 持続期間	治験薬の処置 その他の処置 併用薬使用の有無	コメント
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	注射部位紅斑	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
（続き）		女				6 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位紅斑				54 日		
				注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						7 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位腫脹				6 日		
				注射部位熱感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						7 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位熱感				2 日		
				咽頭部不快感	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						15 日	関連あり		[redacted]	有	
					口腔咽頭不快感				127 日	有	

表 2.7.4-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験） (Continued)

症例 3（その 3）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢(歳) / 性別 / 体重(kg)	既往歴 / 合併症	有害事象名	器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現日 / 初回投与からの日数	重症度 / 治験薬との関連性	重篤度 / 重篤性*	転帰 / 転帰日 / 持続期間	治験薬の処置 / その他の処置 / 併用薬使用の有無	コメント
[redacted]	[redacted]	[redacted]		注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
（続き）		女	[redacted]			15 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位腫脹				4 日		
				注射部位そう痒感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						15 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位そう痒感				107 日		
				注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						22 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位腫脹				23 日		
				注射部位硬結	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						24 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位硬結				11 日		
				注射部位硬結	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						37 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位硬結				24 日		

表 2.7.4-43　重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験）（Continued）

症例 3（その 4）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢（歳） 性別 体重（kg）	既往歴 合併症	有害事象名 基本語（PT）	器官別大分類（SOC）	発現日 初回投与からの日数	重症度 治験薬との関連性	重篤度 重篤性*	転帰 転帰日 持続期間	治験薬の処置 その他の処置 併用薬使用の有無	コメント
（続き）		女		注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	47 日	軽度 関連あり	非重篤	回復 6 日	なし 無	
				注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	55 日	軽度 関連あり	非重篤	回復 5 日	なし 無	
				注射部位紅斑	一般・全身障害および投与部位の状態	61 日	軽度 関連あり	非重篤	回復 47 日	なし 無	
				注射部位硬結	一般・全身障害および投与部位の状態	63 日	軽度 関連あり	非重篤	回復 9 日	なし 無	

表 2.7.4-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験） (Continued)

症例 3（その 5）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢（歳） 性別 体重（kg）	既往歴 合併症	有害事象名	器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現日 初回投与からの日数	重症度 治験薬との関連性	重篤度 重篤性*	転帰 転帰日 持続期間	治験薬の処置 その他の処置 併用薬使用の有無	コメント
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
（続き）		女				64 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位腫脹				4 日		
				注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						69 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位腫脹				39 日		
				注射部位硬結	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						79 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位硬結				19 日		
				AST 上昇	臨床検査	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	[redacted]
						82 日	関連なし		[redacted]	無	
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				20 日		
				ALT 上昇	臨床検査	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	[redacted]
						82 日	関連なし		[redacted]	無	
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加				47 日		

表 2.7.4-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験） (Continued)

症例 3（その 6）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢(歳) / 性別 / 体重(kg)	既往歴 / 合併症	有害事象名	器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現日 / 初回投与からの日数	重症度 / 治験薬との関連性	重篤度 / 重篤性*	転帰 / 転帰日 / 持続期間	治験薬の処置 / その他の処置 / 併用薬使用の有無	コメント
[redacted]	[redacted]	[redacted]		全身そう痒感	皮膚および皮下組織障害	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
（続き）		女	[redacted]			96 日	関連あり		[redacted]	無	
					全身性そう痒症				8 日		
				右腕倦怠感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						96 日	関連あり		[redacted]	無	
					倦怠感				2 日		
				注射部位硬結	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						104 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位硬結				8 日		
				注射部位紅斑	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						109 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位紅斑				12 日		

表 2.7.4-43　重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験）（Continued）

症例 3（その 7）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢（歳） 性別 体重（kg）	既往歴 合併症	有害事象名 基本語（PT）	器官別大分類（SOC）	発現日 初回投与からの日数	重症度 治験薬との関連性	重篤度 重篤性*	転帰 転帰日 持続期間	治験薬の処置 その他の処置 併用薬使用の有無 コメント
（続き）				注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態		軽度	非重篤	回復	なし
		女				109 日	関連あり			無
				注射部位腫脹					12 日	
				食欲不振	代謝および栄養障害		中等度	非重篤	回復	なし
				食欲減退		121 日	関連なし		7 日	無
				注射部位紅斑	一般・全身障害および投与部位の状態		軽度	非重篤	回復	なし
				注射部位紅斑		123 日	関連あり		1 日	無
				注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態		軽度	非重篤	回復	なし
				注射部位腫脹		123 日	関連あり		1 日	無

表 2.7.4-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験）(Continued)

症例 3（その 8）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢（歳）	性別	体重（kg）	既往歴	有害事象名	器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	発現日	初回投与からの日数	重症度	治験薬との関連性	重篤度	重篤性*	転帰	転帰日	特徴期間	治験薬の処置	その他の処置	併用薬使用の有無	コメント
(続き)			女		合併症	注射部位疼痛	一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位疼痛		132 日	軽度	関連あり	非重篤		回復		134 日	(0-36w) なし (36w-52w) なし		(0-36w) 無 (36w-52w) 無	
						注射部位紅斑	一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位紅斑		135 日	軽度	関連あり	非重篤		回復		10 日	(0-36w) (36w-52w) なし		無	
						注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位腫脹		136 日	軽度	関連あり	非重篤		回復		2 日	なし		無	
						注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位腫脹		140 日	軽度	関連あり	非重篤		回復		5 日	なし		無	

表 2.7.4-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験） (Continued)

症例 3（その 9）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢（歳） 性別 体重（kg）	既往歴 合併症	有害事象名	器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現日 初回投与からの日数	重症度 治験薬との関連性	重篤度 重篤性*	転帰 転帰日 持続期間	治験薬の処置 その他の処置 併用薬使用の有無	コメント
[redacted]	[redacted]	[redacted]		注射部位そう痒感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
（続き）		女	[redacted]			144 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位そう痒感					38 日		
				注射部位硬結	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						145 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位硬結					4 日		
				注射部位紅斑	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						146 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位紅斑					94 日		
				注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						146 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位腫脹					6 日		
				注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						154 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位腫脹					6 日		

表 2.7.4-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験） (Continued)

症例 3（その 10）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢（歳） 性別 体重（kg）	既往歴 合併症	有害事象名	器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現日 初回投与からの日数	重症度 治験薬との関連性	重篤度 重篤性*	転帰 転帰日 持続期間	治験薬の処置 その他の処置 併用薬使用の有無	コメント
[redacted]	[redacted]	[redacted]		注射部位（右大腿）以下の痒れ	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
（続き）		女	[redacted]			156 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位知覚低下				1 日		
				注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						161 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位腫脹				7 日		
				注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						169 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位腫脹				6 日		
				注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						177 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位腫脹				7 日		

表 2.7.4-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験）(Continued)

症例 3（その 11）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢（歳） 性別 体重（kg）	既往歴 合併症	有害事象名	器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現日 初回投与からの日数	重症度 治験薬との関連性	重篤度 重篤性*	転帰 転帰日 持続期間	治験薬の処置 その他の処置 併用薬使用の有無	コメント
[redacted]	[redacted]	[redacted]		注射部位そう痒感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
（続き）		女	[redacted]			184 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位そう痒感				3 日		
				注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						187 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位腫脹				13 日		
				注射部位そう痒感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						190 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位そう痒感				29 日		
				注射部位硬結	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						190 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位硬結				4 日		
				注射部位硬結	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						199 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位硬結				11 日		

表 2.7.4-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験）(Continued)

症例 3（その 12）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢（歳） 性別 体重（kg）	既往歴 合併症	有害事象名	器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現日 初回投与からの日数	重症度 治験薬との関連性	重篤度 重篤性*	転帰 転帰日 持続期間	治験薬の処置 その他の処置 併用薬使用の有無	コメント
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
（続き）		女				201 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位腫脹				7 日		
				注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						209 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位腫脹				7 日		
				注射部位硬結	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						211 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位硬結				19 日		
				注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						217 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位腫脹				7 日		
				注射部位そう痒感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						220 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位そう痒感				5 日		

表 2.7.4-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験） (Continued)

症例 3（その 13）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢（歳） 性別 体重（kg）	既往歴 合併症	有害事象名	器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現日 初回投与からの日数	重症度 治験薬との関連性	重篤度 重篤性*	転帰 転帰日 持続期間	治験薬の処置 その他の処置 併用薬使用の有無	コメント
[redacted]	[redacted]	[redacted]		注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
（続き）		女	[redacted]			225 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位腫脹				7 日		
				尋常性乾癬	皮膚および皮下組織障害	[redacted]	軽度	非重篤	回復	(0-36w) なし (36w-52w) なし	[redacted]
						230 日	関連あり		[redacted]	(0-36w) 無 (36w-52w) 無	
					乾癬				85 日	(0-36w) (36w-52w)	
				注射部位そう痒感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						230 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位そう痒感				5 日		
				注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						233 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位腫脹				7 日		

表 2.7.4-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験） (Continued)

症例 3（その 14）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢(歳) / 性別 / 体重(kg)	既往歴 / 合併症	有害事象名	器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現日 / 初回投与からの日数	重症度 / 治験薬との関連性	重篤度 / 重篤性*	転帰 / 転帰日 / 持続期間	治験薬の処置 / その他の処置 / 併用薬使用の有無	コメント
[redacted]	[redacted]	[redacted]		注射部位硬結	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
(続き)		女	[redacted]			233 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位硬結				12 日		
				注射部位そう痒感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						238 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位そう痒感				8 日		
				注射部位紅斑	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	(0-36w) なし (36w-52w) なし	[redacted]
						241 日	関連あり		[redacted]	(0-36w) 無 (36w-52w) 無	
					注射部位紅斑				23 日	(0-36w) (36w-52w)	

表 2.7.4-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験） (Continued)

症例 3（その 15）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢(歳) / 性別 / 体重(kg)	既往歴 / 合併症	有害事象名	器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現日 / 初回投与からの日数	重症度 / 治験薬との関連性	重篤度 / 重篤性*	転帰 / 転帰日 / 持続期間	治験薬の処置 / その他の処置 / 併用薬使用の有無	コメント
[redacted]	[redacted]	[redacted]		注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	(0-36w) なし (36w-52w) なし	[redacted]
（続き）		女	[redacted]			241 日	関連あり		[redacted]	(0-36w) 無 (36w-52w) 無	
		[redacted]			注射部位腫脹				21 日	(0-36w) (36w-52w)	
				注射部位そう痒感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
					注射部位そう痒感	247 日	関連あり		[redacted] 3 日	無	
				注射部位そう痒感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
					注射部位そう痒感	253 日	関連あり		[redacted] 12 日	無	
				注射部位硬結	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
					注射部位硬結	256 日	関連あり		[redacted] 9 日	無	

表 2.7.4-43　重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験）(Continued)

症例 3（その 16）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢（歳） 性別 体重（kg）	既往歴 合併症	有害事象名 基本語 (PT)	器官別大分類 (SOC)	発現日 初回投与からの日数	重症度 治験薬との関連性	重篤度 重篤性*	転帰 転帰日 持続期間	治験薬の処置 その他の処置 併用薬使用の有無	コメント
[redacted]	[redacted]	[redacted]		洞性徐脈	心臓障害	[redacted]	軽度	重篤	回復	休薬	[redacted]
（続き）		女	[redacted]			265 日	関連なし	3	[redacted]	無	
				洞性徐脈					12 日		
				注射部位疼痛	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	未回復	なし	[redacted]
						276 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位疼痛					87 日		
				注射部位紅斑	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						276 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位紅斑					2 日		
				注射部位紅斑	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	未回復	なし	[redacted]
						281 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位紅斑					82 日		
				注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						281 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位腫脹					4 日		

表 2.7.4-43　重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験）(Continued)

症例 3（その 17）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢(歳) / 性別 / 体重(kg)	既往歴 / 合併症	有害事象名	器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現日 / 初回投与からの日数	重症度 / 治験薬との関連性	重篤度 / 重篤性*	転帰 / 転帰日 / 持続期間	治験薬の処置 / その他の処置 / 併用薬使用の有無	コメント
[redacted]	[redacted]	[redacted]		注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
（続き）		女	[redacted]			286 日	関連あり		[redacted]	無	
		[redacted]			注射部位腫脹				4 日		
				注射部位そう痒感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						290 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位そう痒感				4 日		
				注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						292 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位腫脹				15 日		
				注射部位そう痒感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						295 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位そう痒感				1 日		

表 2.7.4-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験） (Continued)

症例 3（その 18）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢（歳） 性別 体重（kg）	既往歴 合併症	有害事象名	器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現日 初回投与からの日数	重症度 治験薬との関連性	重篤度 重篤性*	転帰 転帰日 持続期間	治験薬の処置 その他の処置 併用薬使用の有無	コメント
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	注射部位そう痒感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
（続き）		女	[redacted]			302 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位そう痒感					13 日		
				注射部位硬結	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						304 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位硬結					7 日		
				注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						308 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位腫脹					9 日		
				注射部位そう痒感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						316 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位そう痒感					7 日		
				注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						318 日	関連あり		[redacted]	無	
				注射部位腫脹					7 日		

表 2.7.4-43　重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験）(Continued)

症例 3（その 19）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢（歳） 性別 体重（kg） 既往歴 合併症	有害事象名	器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現日 初回投与からの日数	重症度 治験薬との関連性	重篤度 重篤性*	転帰 転帰日 持続期間	治験薬の処置 その他の処置 併用薬使用の有無	コメント
[redacted]	[redacted]	[redacted]	注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態 注射部位腫脹	[redacted] 326 日	軽度 関連あり	非重篤	回復 [redacted] 9 日	なし 無	
（続き）		女 [redacted]	注射部位そう痒感	一般・全身障害および投与部位の状態 注射部位そう痒感	[redacted] 328 日	軽度 関連あり	非重篤	回復 [redacted] 3 日	なし 無	
			注射部位そう痒感	一般・全身障害および投与部位の状態 注射部位そう痒感	[redacted] 335 日	軽度 関連あり	非重篤	回復 [redacted] 4 日	なし 無	
			注射部位硬結	一般・全身障害および投与部位の状態 注射部位硬結	[redacted] 335 日	軽度 関連あり	非重篤	回復 [redacted] 4 日	なし 無	

表 2.7.4-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験） (Continued)

症例 3（その 20）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢(歳) / 性別 / 体重(kg)	既往歴 / 合併症	有害事象名	器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現日 / 初回投与からの日数	重症度 / 治験薬との関連性	重篤度 / 重篤性*	転帰 / 転帰日 / 持続期間	治験薬の処置 / その他の処置 / 併用薬使用の有無	コメント
[redacted]	[redacted]	[redacted]		注射部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	未回復	なし	追跡中
（続き）		女	[redacted]			336 日	関連あり		[redacted]	無	
		[redacted]			注射部位腫脹				27 日		
				注射部位そう痒感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						340 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位そう痒感				6 日		
				注射部位硬結	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						341 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位硬結				5 日		
				注射部位そう痒感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						347 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位そう痒感				8 日		
				注射部位そう痒感	一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
						359 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位そう痒感				2 日		

表 2.7.4-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧（MS-GA-402 試験） (Continued)

症例 3（その 21）

治験実施医療機関	被験者識別コード	年齢(歳) 性別 体重(kg)	既往歴 合併症	有害事象名	器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現日 初回投与からの日数	重症度 治験薬との関連性	重篤度 重篤性*	転帰 転帰日 持続期間	治験薬の処置 その他の処置 併用薬使用の有無	コメント
[redacted]	[redacted]	[redacted]		ALT 上昇	臨床検査	[redacted]	軽度	非重篤	未回復	なし	[redacted]
(続き)		女	[redacted]			362 日	関連なし		[redacted]	無	
		[redacted]			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加				1 日		

事象名：MedDRA/J ver.17.0
*1.死亡、2.生命を脅かすもの、3.治療のための入院または入院期間の延長が必要なもの、4.永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの、
5.後世代における先天性の疾病または異常を来すもの、6.その他の医学的に重要な状態
Source：5.3.5.2-1 14.3.3

表 2.7.4-44 GA 20mg/日群において重篤な有害事象を発現した症例一覧 [9003 試験（二重盲検期）]

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
GA 20 mg/日群（119 例）	3402[a]	白人	女性	[redacted]	肺炎	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	11 日	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
					注射部位紅斑	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	4 日	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位紅斑	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	4 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位紅斑	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位紅斑	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位紅斑	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位紅斑	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位紅斑	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	4 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位紅斑	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	4 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位腫瘤	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	4 日	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位腫瘤	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	4 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位腫瘤	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位腫瘤	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位腫瘤	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位腫瘤	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位腫瘤	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	4 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位腫瘤	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	4 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					関節障害	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	14 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					筋力低下	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	5 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					頭痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	12 時間	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復

表 2.7.4-44　GA 20mg/日群において重篤な有害事象を発現した症例一覧 [9003 試験（二重盲検期）] (Continued)

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
GA 20 mg/日群（119 例）	3402[a]（続き）	白人	女性	[redacted]	筋力低下	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	不明	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					注射部位疼痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	5 日	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					関節障害	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	6 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					注射部位疼痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	5 日	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位疼痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	4 日	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位疼痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	4 日	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					筋緊張亢進	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	8 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					筋緊張亢進	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	5 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					筋緊張亢進	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	7 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					筋緊張亢進	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	21 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					筋緊張亢進	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	10 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					注射部位疼痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	4 日	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位疼痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	4 日	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					筋力低下	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	10 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					疼痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	4 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					錯感覚	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	7 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					頭痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	12 時間	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					筋力低下	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	7 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					頭痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	10 時間	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復

表 2.7.4-44　GA 20mg/日群において重篤な有害事象を発現した症例一覧［9003 試験（二重盲検期）］ (Continued)

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
GA 20 mg/日群（119 例）	3402[a]（続き）	白人	女性	2[redacted]	多発性硬化症再発	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	19 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					注射部位疼痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	4 日	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					筋力低下	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	6 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					疼痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	6 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					筋力低下	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	8 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					頭痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					注射部位疼痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	4 日	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					歩行障害	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	4 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					疼痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	4 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					疼痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	不明	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					歩行障害	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	不明	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					疼痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	4 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
	3404	白人	女性	3[redacted]	月経障害	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	5 日	関連なし	中等度	重篤	不明	不明
					注射部位紅斑	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	4 日	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					月経障害	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	5 日	関連なし	中等度	非重篤	不明	不明
					錯感覚	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	不明	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	不明	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					錯感覚	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	5 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					筋痙縮	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	3 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復

表 2.7.4-44　GA 20mg/日群において重篤な有害事象を発現した症例一覧［9003 試験（二重盲検期）］ (Continued)

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
GA 20 mg/日群（119 例）	3404（続き）	白人	女性	[redacted]	無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	8 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					筋力低下	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	8 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					錯感覚	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	7 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					錯感覚	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	8 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					疼痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	6 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					側腹部痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	190 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
	3410[b]	アジア人	女性	[redacted]	うつ病	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 日	関連なし	重度	重篤	投与中断	回復
					注射部位紅斑	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	6 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位疼痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	不明	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位反応	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	6 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					眼痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	4 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					注射部位反応	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	6 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位紅斑	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	6 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					高血圧	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	不明	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
	3903[c]	白人	女性	[redacted]	耳の障害	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	不明	関連なし	軽度	重篤	なし	回復
					注射部位紅斑	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位そう痒感	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位そう痒感	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					多発性硬化症再発	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	不明	関連なし	不明	非重篤	なし	回復

表 2.7.4-44　GA 20mg/日群において重篤な有害事象を発現した症例一覧［9003 試験（二重盲検期）］(Continued)

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
GA 20 mg/日群 (119 例)	4304	白人	女性	[redacted]	損傷	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	3 日	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
					痙攣	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	30 分	関連なし	重度	重篤	なし	回復
					損傷	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	4 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
	4406	白人	男性	[redacted]	損傷	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	6 日	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
					損傷	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	不明	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					発疹	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	15 分	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復
					頻脈	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	15 分	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復
	4507	白人	男性	[redacted]	呼吸困難	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	30 分	関連なし	重度	重篤	投与中断	回復
					呼吸困難	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	30 分	関連なし	重度	重篤	投与中断	回復
					多汗症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	30 分	おそらく関連あり	重度	重篤	投与中断	回復
					動悸	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	30 分	おそらく関連あり	重度	重篤	投与中断	回復
	5207[d]	白人	女性	[redacted]	感染	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	16 日	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
					頭痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	不明	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	なし	回復
					注射部位紅斑	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位浮腫	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					胸痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	10 分	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復
					浮動性めまい	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2 分	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復
					動悸	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	10 分	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復
					注射部位腫瘤	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2 日	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明

表 2.7.4-44　GA 20mg/日群において重篤な有害事象を発現した症例一覧［9003 試験（二重盲検期）］ (Continued)

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
GA 20 mg/日群（119 例）	5207[d]（続き）	白人	女性	[redacted]	無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	30 日	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	なし	回復
					接触性皮膚炎	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	11 日	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	なし	回復
					浮動性めまい	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 分	おそらく関連あり	中等度	非重篤	なし	回復
					呼吸困難	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 分	おそらく関連あり	中等度	非重篤	なし	回復
					血管拡張	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 分	おそらく関連あり	中等度	非重篤	なし	回復
					異常感覚	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	29 日	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	なし	回復
					注射部位紅斑	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	12 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位そう痒感	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	12 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					感染	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	6 日	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復
					注射部位紅斑	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 日	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位腫瘤	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 日	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位そう痒感	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 日	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					胸痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	5 分	おそらく関連あり	中等度	非重篤	なし	回復
					呼吸困難	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	5 分	おそらく関連あり	中等度	非重篤	なし	回復
					注射部位紅斑	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 日	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位出血	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	3 日	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					感染	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	16 日	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復
					中耳炎	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	28 日	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復
					注射部位紅斑	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	12 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明

表 2.7.4-44　GA 20mg/日群において重篤な有害事象を発現した症例一覧［9003 試験（二重盲検期）］（Continued）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
GA 20 mg/日群（119 例）	5207[d]（続き）	白人	女性	[redacted]	注射部位腫瘤	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	12 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位紅斑	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	12 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位そう痒感	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	3 分	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					接触性皮膚炎	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	不明	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復
					頭痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 日	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復
					注射部位紅斑	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	12 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位そう痒感	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	3 分	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					滑液包炎	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	31 日	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復
					過敏症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	17 日	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復
	5208[e]	白人	女性	[redacted]	疼痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	28 日	関連あるかもしれない	中等度	重篤	なし	回復
					無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	6 時間	おそらく関連あり	重度	重篤	なし	回復
					失神	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	15 分	おそらく関連あり	重度	重篤	なし	回復
					無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	不明	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	なし	回復
					うつ病	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	180 日	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	なし	回復
					発疹	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	17 日	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	なし	回復
					呼吸困難	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 時間	おそらく関連あり	重度	非重篤	なし	回復
					注射部位紅斑	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	10 時間	おそらく関連あり	重度	非重篤	なし	不明
					注射部位炎症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	10 時間	おそらく関連あり	重度	非重篤	なし	不明
					血管拡張	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 時間	おそらく関連あり	中等度	非重篤	なし	回復

表 2.7.4-44　GA 20mg/日群において重篤な有害事象を発現した症例一覧［9003 試験（二重盲検期）］ (Continued)

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
GA 20 mg/日群（119 例）	5208[e]（続き）	白人	女性	[redacted]	嘔吐	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 分	おそらく関連あり	中等度	非重篤	なし	回復
					感染	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	11 日	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	なし	回復
					注射部位紅斑	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 日	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					感染	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	12 日	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復
					頭痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	22 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					眼痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	22 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
	5501	黒人	女性	[redacted]	不安	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	14 日	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
					注射部位紅斑	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	14 日	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					注射部位腫瘤	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	14 日	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明

事象名：MedDRA/J ver.16.0
下記の有害事象の持続期間は、最大期間として以下の可能性がある。
a. 3402：注射部位紅斑 200 日、注射部位腫瘤 205 日、注射部位疼痛 126 日
b. 3410：注射部位紅斑 63 日、注射部位疼痛 1 日、注射部位反応 12 日
c. 3903：注射部位紅斑 10 日、注射部位そう痒感 13 日
d. 5207：注射部位紅斑 196 日、注射部位腫瘤 30 日、注射部位そう痒感 108 日、注射部位出血 8 日
e. 5208：注射部位紅斑 5 日
Source：5.3.5.3-4　Appendix 2、5.3.5.1-3　Appendix C2.4、Appendix C4.1.1 及び Appendix C4.1.2、5.3.5.2-2　Appendix C4.1.1 及び Appendix C4.1.2

2.7.4.7.1.3 薬物相互作用

表 2.7.4-45 01-9001/9001E 試験における副腎皮質ホルモン剤の併用投与の有無で層別した有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団）

基本語（PT）	副腎皮質ホルモン剤との併用の有無							
	GA 20 mg/日群（併用有り）(89 例)		GA 20 mg/日群（併用無し）(36 例)		プラセボ群（併用有り）(91 例)		プラセボ群（併用無し）(35 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	89	100.0	36	100.0	90	98.9	34	97.1
感染	73	82.0	29	80.6	71	78.0	27	77.1
無力症	64	71.9	17	47.2	52	57.1	25	71.4
注射部位疼痛	57	64.0	21	58.3	37	40.7	11	31.4
頭痛	56	62.9	21	58.3	57	62.6	21	60.0
注射部位紅斑	53	59.6	21	58.3	10	11.0	6	17.1
疼痛	46	51.7	18	50.0	38	41.8	16	45.7
注射部位腫瘤	46	51.7	14	38.9	13	14.3	4	11.4
錯感覚	43	48.3	20	55.6	51	56.0	22	62.9
注射部位そう痒感	36	40.4	12	33.3	5	5.5	1	2.9
筋力低下	33	37.1	6	16.7	34	37.4	12	34.3
尿路感染	32	36.0	12	33.3	35	38.5	11	31.4
咽頭炎	30	33.7	7	19.4	34	37.4	10	28.6
損傷	28	31.5	16	44.4	33	36.3	14	40.0
睡眠障害	28	31.5	9	25.0	35	38.5	8	22.9
注射部位出血	28	31.5	6	16.7	33	36.3	13	37.1
インフルエンザ	27	30.3	11	30.6	26	28.6	8	22.9
背部痛	26	29.2	10	27.8	19	20.9	12	34.3
視力障害	26	29.2	4	11.1	33	36.3	12	34.3
胸痛	25	28.1	10	27.8	8	8.8	7	20.0
関節痛	25	28.1	5	13.9	16	17.6	9	25.7
発疹	24	27.0	9	25.0	22	24.2	4	11.4
筋緊張亢進	24	27.0	7	19.4	19	20.9	7	20.0
うつ病	23	25.8	11	30.6	26	28.6	6	17.1
副鼻腔炎	23	25.8	5	13.9	31	34.1	6	17.1
血管拡張	22	24.7	13	36.1	11	12.1	1	2.9
浮動性めまい	22	24.7	12	33.3	31	34.1	12	34.3
悪心	22	24.7	7	19.4	17	18.7	6	17.1
下痢	21	23.6	3	8.3	20	22.0	2	5.7
不安	20	22.5	10	27.8	22	24.2	6	17.1
消化不良	20	22.5	5	13.9	18	19.8	3	8.6
注射部位浮腫	19	21.3	16	44.4	5	5.5	3	8.6
尿意切迫	19	21.3	2	5.6	13	14.3	5	14.3
運動失調	17	19.1	5	13.9	16	17.6	6	17.1
鼻炎	17	19.1	4	11.1	14	15.4	4	11.4
便秘	16	18.0	3	8.3	20	22.0	2	5.7
歩行障害	16	18.0	2	5.6	16	17.6	3	8.6
腹痛	15	16.9	2	5.6	12	13.2	6	17.1

表 2.7.4-45 01-9001/9001E 試験における副腎皮質ホルモン剤の併用投与の有無で層別した有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団） (Continued)

基本語（PT）	副腎皮質ホルモン剤との併用の有無							
	GA 20 mg/日群（併用有り）(89 例)		GA 20 mg/日群（併用無し）(36 例)		プラセボ群（併用有り）(91 例)		プラセボ群（併用無し）(35 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
呼吸困難	14	15.7	9	25.0	4	4.4	3	8.6
外陰部腟カンジダ症	14	15.7	3	8.3	3	3.3	2	5.7
リンパ節症	13	14.6	8	22.2	11	12.1	1	2.9
気管支炎	13	14.6	5	13.9	10	11.0	2	5.7
異常感覚	13	14.6	4	11.1	17	18.7	9	25.7
頻尿	13	14.6	3	8.3	15	16.5	6	17.1
回転性めまい	13	14.6	1	2.8	10	11.0	3	8.6
頚部痛	12	13.5	4	11.1	8	8.8	2	5.7
発熱	12	13.5	3	8.3	10	11.0	3	8.6
耳痛	12	13.5	3	8.3	10	11.0	2	5.7
眼痛	12	13.5	2	5.6	17	18.7	5	14.3
胃腸炎	11	12.4	5	13.9	10	11.0	2	5.7
そう痒症	11	12.4	3	8.3	9	9.9	6	17.1
振戦	11	12.4	3	8.3	6	6.6	1	2.9
嘔吐	11	12.4	2	5.6	6	6.6	1	2.9
斑状出血	10	11.2	4	11.1	9	9.9	4	11.4
末梢性浮腫	10	11.2	3	8.3	9	9.9	2	5.7
咳嗽	10	11.2	2	5.6	6	6.6	6	17.1
注射部位炎症	9	10.1	7	19.4	3	3.3	0	0
多汗症	9	10.1	6	16.7	9	9.9	1	2.9
月経困難症	9	10.1	4	11.1	6	6.6	2	5.7
便失禁	9	10.1	2	5.6	8	8.8	2	5.7
片頭痛	9	10.1	0	0	4	4.4	1	2.9
顔面浮腫	8	9.0	2	5.6	3	3.3	0	0
注射部位過敏反応	8	9.0	2	5.6	0	0	0	0
月経障害	8	9.0	1	2.8	9	9.9	1	2.9
動悸	7	7.9	7	19.4	6	6.6	0	0
尿失禁	7	7.9	5	13.9	12	13.2	7	20.0
皮膚障害	7	7.9	2	5.6	2	2.2	1	2.9
真菌感染	7	7.9	0	0	8	8.8	0	0
健忘	7	7.9	0	0	7	7.7	0	0
中耳炎	7	7.9	0	0	6	6.6	1	2.9
複視	6	6.7	4	11.1	5	5.5	3	8.6
眼の障害	6	6.7	3	8.3	2	2.2	0	0
項部硬直	6	6.7	2	5.6	8	8.8	2	5.7
神経過敏	6	6.7	2	5.6	2	2.2	1	2.9
頻脈	6	6.7	1	2.8	6	6.6	2	5.7
排尿障害*	6	6.7	0	0	6	6.6	4	11.4
関節障害	6	6.7	0	0	6	6.6	1	2.9

表 2.7.4-45 01-9001/9001E 試験における副腎皮質ホルモン剤の併用投与の有無で層別した有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団） (Continued)

基本語（PT）	副腎皮質ホルモン剤との併用の有無							
	GA 20 mg/日群（併用有り）(89 例)		GA 20 mg/日群（併用無し）(36 例)		プラセボ群（併用有り）(91 例)		プラセボ群（併用無し）(35 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
浮腫	6	6.7	0	0	1	1.1	0	0
注射部位反応	5	5.6	3	8.3	0	0	1	2.9
局所反応	5	5.6	3	8.3	0	0	0	0
単純ヘルペス	5	5.6	2	5.6	3	3.3	2	5.7
体重増加	5	5.6	2	5.6	0	0	0	0
筋肉痛	5	5.6	1	2.8	8	8.8	2	5.7
鼓腸	5	5.6	1	2.8	7	7.7	0	0
食欲減退	5	5.6	1	2.8	3	3.3	0	0
結膜炎	5	5.6	0	0	9	9.9	3	8.6
排尿困難	5	5.6	0	0	8	8.8	5	14.3
思考異常	5	5.6	0	0	4	4.4	2	5.7
悪寒	5	5.6	0	0	0	0	1	2.9
失神	4	4.5	4	11.1	4	4.4	0	0
蕁麻疹	4	4.5	3	8.3	4	4.4	0	0
ざ瘡	4	4.5	2	5.6	7	7.7	0	0
嚥下障害	4	4.5	2	5.6	5	5.5	1	2.9
皮膚良性新生物	4	4.5	2	5.6	0	0	1	2.9
耳鳴	4	4.5	1	2.8	7	7.7	2	5.7
評価不能の事象	4	4.5	1	2.8	3	3.3	1	2.9
肛門直腸障害	4	4.5	1	2.8	3	3.3	0	0
会話障害	4	4.5	1	2.8	3	3.3	0	0
耳の障害	4	4.5	1	2.8	2	2.2	2	5.7
尿閉	4	4.5	1	2.8	2	2.2	0	0
嚢胞	4	4.5	1	2.8	0	0	1	2.9
歯の障害	4	4.5	0	0	3	3.3	0	0
膀胱炎	4	4.5	0	0	2	2.2	2	5.7
新生物	4	4.5	0	0	2	2.2	0	0
齲歯	4	4.5	0	0	0	0	0	0
悪心・嘔吐	3	3.4	3	8.3	5	5.5	2	5.7
注射部位線維症	3	3.4	2	5.6	2	2.2	0	0
感情不安定	3	3.4	1	2.8	13	14.3	0	0
筋痙縮	3	3.4	1	2.8	6	6.6	2	5.7
脱毛症	3	3.4	1	2.8	5	5.5	1	2.9
傾眠	3	3.4	1	2.8	5	5.5	0	0
季節性鼻炎	3	3.4	1	2.8	3	3.3	1	2.9
錯乱状態	3	3.4	1	2.8	1	1.1	0	0
勃起不全	3	3.4	1	2.8	0	0	0	0
協調運動異常	3	3.4	0	0	11	12.1	5	14.3
歯膿瘍	3	3.4	0	0	5	5.5	1	2.9

表 2.7.4-45 01-9001/9001E 試験における副腎皮質ホルモン剤の併用投与の有無で層別した有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団） (Continued)

基本語（PT）	副腎皮質ホルモン剤との併用の有無							
	GA 20 mg/日群（併用有り）(89 例)		GA 20 mg/日群（併用無し）(36 例)		プラセボ群（併用有り）(91 例)		プラセボ群（併用無し）(35 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
多発性硬化症再発	3	3.4	0	0	4	4.4	0	0
過敏症	3	3.4	0	0	2	2.2	1	2.9
側腹部痛	3	3.4	0	0	2	2.2	0	0
激越	3	3.4	0	0	1	1.1	2	5.7
湿疹	3	3.4	0	0	1	1.1	1	2.9
注射部位萎縮	3	3.4	0	0	0	0	0	0
腓骨神経麻痺	3	3.4	0	0	0	0	0	0
眼振	2	2.2	3	8.3	3	3.3	0	0
爪の障害	2	2.2	2	5.6	4	4.4	1	2.9
妊娠	2	2.2	2	5.6	0	0	0	0
筋攣縮	2	2.2	1	2.8	10	11.0	3	8.6
味覚異常	2	2.2	1	2.8	3	3.3	1	2.9
高血圧	2	2.2	1	2.8	1	1.1	0	0
子宮頚部スミア異常	2	2.2	1	2.8	1	1.1	0	0
関節炎	2	2.2	1	2.8	0	0	0	0
昏迷	2	2.2	1	2.8	0	0	0	0
膣感染	2	2.2	0	0	7	7.7	1	2.9
胃腸障害	2	2.2	0	0	5	5.5	0	0
歯肉炎	2	2.2	0	0	5	5.5	0	0
感覚鈍麻	2	2.2	0	0	4	4.4	1	2.9
皮膚乾燥	2	2.2	0	0	3	3.3	1	2.9
口内炎	2	2.2	0	0	3	3.3	0	0
乳房痛	2	2.2	0	0	2	2.2	1	2.9
尿路障害	2	2.2	0	0	2	2.2	1	2.9
喉頭炎	2	2.2	0	0	2	2.2	0	0
難聴	2	2.2	0	0	1	1.1	1	2.9
直腸出血	2	2.2	0	0	1	1.1	0	0
多幸気分	2	2.2	0	0	1	1.1	0	0
知覚過敏	2	2.2	0	0	0	0	4	11.4
無月経	2	2.2	0	0	0	0	1	2.9
血尿	2	2.2	0	0	0	0	1	2.9
膿瘍	2	2.2	0	0	0	0	0	0
ヘルニア	2	2.2	0	0	0	0	0	0
炎症	2	2.2	0	0	0	0	0	0
肺障害	2	2.2	0	0	0	0	0	0
角膜病変	2	2.2	0	0	0	0	0	0
前立腺障害	2	2.2	0	0	0	0	0	0
膣出血	2	2.2	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-45 01-9001/9001E 試験における副腎皮質ホルモン剤の併用投与の有無で層別した有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団） (Continued)

基本語（PT）	副腎皮質ホルモン剤との併用の有無							
	GA 20 mg/日群（併用有り）(89 例)		GA 20 mg/日群（併用無し）(36 例)		プラセボ群（併用有り）(91 例)		プラセボ群（併用無し）(35 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
異常な夢	1	1.1	2	5.6	2	2.2	0	0
アレルギー性鼻炎	1	1.1	2	5.6	1	1.1	1	2.9
倦怠感	1	1.1	1	2.8	2	2.2	1	2.9
口の錯感覚	1	1.1	1	2.8	1	1.1	2	5.7
ミオクローヌス	1	1.1	1	2.8	1	1.1	0	0
帯状疱疹	1	1.1	1	2.8	1	1.1	0	0
性機能不全	1	1.1	1	2.8	0	0	2	5.7
唾液腺腫大	1	1.1	1	2.8	0	0	0	0
喉頭痙攣	1	1.1	1	2.8	0	0	0	0
皮膚萎縮	1	1.1	1	2.8	0	0	0	0
皮膚腫瘤	1	1.1	1	2.8	0	0	0	0
口内乾燥	1	1.1	0	0	6	6.6	0	0
メレナ	1	1.1	0	0	3	3.3	1	2.9
血管障害	1	1.1	0	0	3	3.3	0	0
歯周炎	1	1.1	0	0	3	3.3	0	0
第 7 脳神経麻痺	1	1.1	0	0	2	2.2	2	5.7
末梢血管障害	1	1.1	0	0	2	2.2	1	2.9
涙器障害	1	1.1	0	0	2	2.2	1	2.9
食欲亢進	1	1.1	0	0	2	2.2	0	0
羞明	1	1.1	0	0	2	2.2	0	0
夜間頻尿	1	1.1	0	0	2	2.2	0	0
骨盤痛	1	1.1	0	0	1	1.1	2	5.7
起立性低血圧	1	1.1	0	0	1	1.1	1	2.9
貧血	1	1.1	0	0	1	1.1	1	2.9
大腸炎	1	1.1	0	0	1	1.1	0	0
歯肉出血	1	1.1	0	0	1	1.1	0	0
腱鞘炎	1	1.1	0	0	1	1.1	0	0
運動障害	1	1.1	0	0	1	1.1	0	0
味覚消失	1	1.1	0	0	1	1.1	0	0
視野欠損	1	1.1	0	0	1	1.1	0	0
甲状腺機能低下症	1	1.1	0	0	0	0	1	2.9
過換気	1	1.1	0	0	0	0	1	2.9
眼乾燥	1	1.1	0	0	0	0	1	2.9
粘膜障害	1	1.1	0	0	0	0	0	0
自殺企図	1	1.1	0	0	0	0	0	0
期外収縮	1	1.1	0	0	0	0	0	0
蒼白	1	1.1	0	0	0	0	0	0
静脈瘤	1	1.1	0	0	0	0	0	0
腸炎	1	1.1	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-45 01-9001/9001E 試験における副腎皮質ホルモン剤の併用投与の有無で層別した有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団） (Continued)

基本語（PT）	副腎皮質ホルモン剤との併用の有無							
	GA 20 mg/日群（併用有り）(89 例)		GA 20 mg/日群（併用無し）(36 例)		プラセボ群（併用有り）(91 例)		プラセボ群（併用無し）(35 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
食道潰瘍	1	1.1	0	0	0	0	0	0
甲状腺腫	1	1.1	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	1	1.1	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症	1	1.1	0	0	0	0	0	0
腱障害	1	1.1	0	0	0	0	0	0
幻覚	1	1.1	0	0	0	0	0	0
躁病	1	1.1	0	0	0	0	0	0
人格障害	1	1.1	0	0	0	0	0	0
鼻出血	1	1.1	0	0	0	0	0	0
発声障害	1	1.1	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	1	1.1	0	0	0	0	0	0
結節性紅斑	1	1.1	0	0	0	0	0	0
せつ	1	1.1	0	0	0	0	0	0
皮膚癌	1	1.1	0	0	0	0	0	0
水泡性皮膚炎	1	1.1	0	0	0	0	0	0
白内障	1	1.1	0	0	0	0	0	0
眼出血	1	1.1	0	0	0	0	0	0
散瞳	1	1.1	0	0	0	0	0	0
眼瞼下垂	1	1.1	0	0	0	0	0	0
流産	1	1.1	0	0	0	0	0	0
腎結石症	1	1.1	0	0	0	0	0	0
卵巣障害	1	1.1	0	0	0	0	0	0
持続勃起症	1	1.1	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	1	1.1	0	0	0	0	0	0
精巣障害	1	1.1	0	0	0	0	0	0
外陰腟障害	1	1.1	0	0	0	0	0	0
体重減少	0	0	1	2.8	4	4.4	1	2.9
痙攣	0	0	1	2.8	1	1.1	1	2.9
光線過敏性反応	0	0	1	2.8	1	1.1	0	0
心房細動	0	0	1	2.8	1	1.1	0	0
敵意	0	0	1	2.8	0	0	1	2.9
尿異常	0	0	1	2.8	0	0	1	2.9
蜂巣炎	0	0	1	2.8	0	0	0	0
肝腫大	0	0	1	2.8	0	0	0	0
脾腫	0	0	1	2.8	0	0	0	0
アルコール不耐性	0	0	1	2.8	0	0	0	0
痛風	0	0	1	2.8	0	0	0	0
神経炎	0	0	1	2.8	0	0	0	0
無呼吸	0	0	1	2.8	0	0	0	0

表 2.7.4-45 01-9001/9001E 試験における副腎皮質ホルモン剤の併用投与の有無で層別した有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団） (Continued)

基本語（PT）	副腎皮質ホルモン剤との併用の有無							
	GA 20 mg/日群（併用有り）(89 例)		GA 20 mg/日群（併用無し）(36 例)		プラセボ群（併用有り）(91 例)		プラセボ群（併用無し）(35 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
血管浮腫	0	0	1	2.8	0	0	0	0
外耳炎	0	0	1	2.8	0	0	0	0
乳房うっ滞	0	0	1	2.8	0	0	0	0
子宮頚部障害	0	0	1	2.8	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	4	4.4	0	0
胃炎	0	0	0	0	2	2.2	1	2.9
喘息	0	0	0	0	2	2.2	1	2.9
甲状腺障害	0	0	0	0	2	2.2	0	0
神経痛	0	0	0	0	2	2.2	0	0
不整脈	0	0	0	0	1	1.1	1	2.9
失語症	0	0	0	0	1	1.1	1	2.9
脂漏	0	0	0	0	1	1.1	1	2.9
有害事象なし	0	0	0	0	1	1.1	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1	1.1	0	0
低血圧	0	0	0	0	1	1.1	0	0
静脈炎	0	0	0	0	1	1.1	0	0
イレウス	0	0	0	0	1	1.1	0	0
流涎過多	0	0	0	0	1	1.1	0	0
黄疸	0	0	0	0	1	1.1	0	0
舌障害	0	0	0	0	1	1.1	0	0
甲状腺炎	0	0	0	0	1	1.1	0	0
脱水	0	0	0	0	1	1.1	0	0
高脂血症	0	0	0	0	1	1.1	0	0
低カルシウム血症	0	0	0	0	1	1.1	0	0
低カリウム血症	0	0	0	0	1	1.1	0	0
口渇	0	0	0	0	1	1.1	0	0
無感情	0	0	0	0	1	1.1	0	0
片麻痺	0	0	0	0	1	1.1	0	0
リビドー減退	0	0	0	0	1	1.1	0	0
多発性硬化症	0	0	0	0	1	1.1	0	0
麻痺	0	0	0	0	1	1.1	0	0
緑内障	0	0	0	0	1	1.1	0	0
虹彩炎	0	0	0	0	1	1.1	0	0
射精障害	0	0	0	0	1	1.1	0	0
乳房新生物	0	0	0	0	1	1.1	0	0
子宮内膜障害	0	0	0	0	1	1.1	0	0
性器分泌物	0	0	0	0	1	1.1	0	0
予想外の治療反応	0	0	0	0	0	0	1	2.9
アフタ性口内炎	0	0	0	0	0	0	1	2.9

表 2.7.4-45 01-9001/9001E 試験における副腎皮質ホルモン剤の併用投与の有無で層別した有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団） (Continued)

基本語（PT）	副腎皮質ホルモン剤との併用の有無							
	GA 20 mg/日群（併用有り）(89 例)		GA 20 mg/日群（併用無し）(36 例)		プラセボ群（併用有り）(91 例)		プラセボ群（併用無し）(35 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
食道炎	0	0	0	0	0	0	1	2.9
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0	1	2.9
離人症	0	0	0	0	0	0	1	2.9
剥脱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1	2.9
角膜炎	0	0	0	0	0	0	1	2.9
乳房腫大	0	0	0	0	0	0	1	2.9

事象名：MedDRA/J ver.14.1
*下層語（LLT）
Source：5.3.5.3-1 Post-Text Supplement 4.11.2

2.7.5 参考文献

<2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法>

該当なし

<2.7.2 臨床薬理の概要>

1. Brenner T, Lisak RP, Rostami A, McMorris FA, Silberberg DH. A monoclonal antibody raised to corpus callosum extract reacts with 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphohydrolase. J Neurochem. 1986;46:54-60.
2. Teitelbaum D, Brenner T, Abramsky O, Aharoni R, Sela M, Arnon R. Antibodies to glatiramer acetate do not interfere with its biological functions and therapeutic efficacy. Mult Scler. 2003;9:592-9.
3. Karussis D, Teitelbaum D, Sicsic C, Brenner T. Long-term treatment of multiple sclerosis with glatiramer acetate: natural history of the subtypes of anti-glatiramer acetate antibodies and their correlation with clinical efficacy. J Neuroimmunol. 2010;220:125-30.
4. Farina C, Vargas V, Heydari N, Kümpfel T, Meinl E, Hohlfeld R. Treatment with glatiramer acetate induces specific IgG4 antibodies in multiple sclerosis patients. J Neuroimmunol. 2002;123:188-192.
5. Farina C, Weber MS, Meinl E, Wekerle H, Hohlfeld R. Glatiramer acetate in multiple sclerosis: update on potential mechanisms of action. Lancet Neurol. 2005;4:567-75.
6. [redacted]

<2.7.3 臨床的有効性の概要>

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis. CPMP/EWP/561/98 Rev. 1. London, 2006 Nov.
2. 藤原一男. MS の診断基準の変遷と進歩. "多発性硬化症（MS）と視神経脊髄炎（NMO）の基礎と臨床", 藤原一男編, 医薬ジャーナル社 (2012) p. 161-73.
3. McFarland HF, Barkhof F, Antel J, Miller DH. The role of MRI as a surrogate outcome measure in multiple sclerosis. Mult Scler. 2002 Feb;8(1):40-51.
4. Miller D, McDonald I, Smith K. The diagnosis of multiple sclerosis. In: Compston A, editor. McAlpine's Multiple Sclerosis, 4th edition. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2006. p. 351-73.

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

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

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

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

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

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

11. Abramsky O, Teitelbaum D, Arnon R. Effect of a synthetic polypeptide (COP I) on patients with multiple sclerosis and with acute disseminated encephalomyelitis. J Neurol Sci. 1977;31:433-8.

12. Report number BR-OA, LEMMON Company (Subsidiary of TEVA Pharmaceutical Industries, Ltd.). May 18, 1995.

13. Bornstein MB, Miller AI, Teitelbaum D, Arnon R, Sela M. Multiple Sclerosis: Trial of a synthetic polypeptide. Ann Neurol. 1982;11:317-9.

14. Report number BR-OB, LEMMON Company (Subsidiary of TEVA Pharmaceutical Industries, Ltd.). March 22, 1995.

15. Baumhefner RW, Tourtellotte WW, Syndulko K, Shapshak P, Osborne M, Rubinshtein G. Copolymer 1 as therapy for multiple sclerosis: The cons. Neurology. 1988;38(suppl 2):69-71.

16. Report number BR-OC, LEMMON Company (Subsidiary of TEVA Pharmaceutical Industries, Ltd.). May 18,1995.

17. Report number BR-OD, LEMMON Company (Subsidiary of TEVA Pharmaceutical Industries, Ltd.). May 18, 1995.

18. Ford C, Goodman AD, Johnson K, Kachuck N, Lindsey JW, Lisak R, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. Mult Scler. 2010 Mar;16(3):342-50.

<2.7.4 臨床的安全性の概要>

1. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Crystal H, Drexler E, et al. A pilot trial of Cop-1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med. 1987;317:408-14.

2. Ford C, Goodman AD, Johnson K, Kachuck N, Lindsey JW, Lisak R, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. Mult Scler. 2010 Mar;16(3):342-50.

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

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

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

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

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

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

9. De Stefano N, Filippi M, Hawkins C, 9011 study group. Short-term combination of glatiramer acetate with IV steroid treatment preceding treatment with GA alone assessed by MRI-disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2008 Mar;266(1-2):44-50. Epub 2007 Sep 25.