目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 海外第 I 相試験_ICR012079 5
2.7.6.2 海外第 III 相試験_1300a/1600a 21
2.7.6.3 海外第 II 相試験_BR-1 試験 26
2.7.6.4 海外第 II 相試験_9006 試験 40
2.7.6.5 海外第 III 相試験_9003 試験 65
2.7.6.6 海外第 III 相試験_01-9001/9001E 試験 114
2.7.6.7 海外第 III 相試験_GA/9016 試験 155
2.7.6.8 国内第 II 相試験_MS-GA-402 試験 208
2.7.6.9 海外第 III 相試験_GA/9010 試験 293

略語一覧表

略号	省略していない表現又は説明
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone〔副腎皮質刺激ホルモン〕
AI	Ambulation Index〔歩行指数〕
ALT	Alanine Aminotransferase〔アラニンアミノトランスフェラーゼ〕
AST	Aspartate Aminotransferase〔アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ〕
ANCOVA	Analysis of Covariance〔共分散分析〕
AQP4	Aquaporin-4〔アクアポリン 4〕
AUC_{0-6}	Area under the serum concentration versus time-curve from time zero to 6 hours post-dose〔0 時間から 6 時間までの血清中濃度時間曲線下面積〕
BMI	Body Mass Index〔—〕
CDMS	Clinically Definite Multiple Sclerosis〔診断確実（臨床的）な多発性硬化症〕
CIS	Clinically Isolated Syndrome〔単発性脱髄性症候群〕
C_{max}	Maximum Serum Concentration〔最高血清中濃度〕
CO	Completers Cohort〔試験完了解析対象集団〕
COSTART	Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms〔有害事象用語集〕
CPK	Creatine Phosphokinase〔クレアチンホスホキナーゼ〕
CRF	Case Report Form〔症例報告書〕
DMC	Data Monitoring Committee〔データモニタリング委員会〕
DSS	Disability Status Scale〔障害度評価尺度〕
ECG	Electrocardiogram〔心電図〕
EDSS	Expanded Disability Status Scale〔総合障害度評価尺度〕
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay〔酵素免疫測定法〕
FAS	Full Analysis Set〔最大の解析対象集団〕
FS	Functional Systems〔機能別障害度〕
GA	Glatiramer Acetate〔グラチラマー酢酸塩〕
Gd	Gadolinium〔ガドリニウム〕
βhCG	β-Human chorionic gonadotropin〔ヒト絨毛性ゴナドトロピン、βサブユニット〕
HIV	Human Immunodeficiency Virus〔ヒト免疫不全ウイルス〕
HLA	Human Leukocyte Antigen〔ヒト白血球抗原〕
HTLV	Human T-lymphotropic Virus〔ヒトTリンパ好性ウイルス〕
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use〔日米 EU 医薬品規制調和国際会議〕
IFN	Interferon〔インターフェロン〕
IPIR	Immediate Post-Injection Reaction〔注射直後反応〕
ISR	Injection Site Reaction〔注射部位反応〕
ISS	Integrated Summary of Safety〔統合安全性概要〕

略語一覧表（つづき）

略号	省略していない表現又は説明
ITT	Intent-to-Treat〔—〕
IVIG	Intravenous Immunoglobulin Therapy〔免疫グロブリン大量静注療法〕
LDH	Lactate Dehydrogenase〔乳酸脱水素酵素〕
LLT	Lower Level Term〔下層語〕
LLOQ	Lower Limit of Quantification〔定量下限〕
LOCF	Last Observation Carried Forward〔—〕
M	Mannitol〔マンニトール〕
MedDRA（/J）	Medical Dictionary for Regulatory Activities〔ICH 国際医薬用語集（日本語版）〕
MRI	Magnetic Resonance Imaging〔磁気共鳴画像法〕
MRS	Magnetic Resonance Spectroscopy〔MR スペクトロスコピー〕
MS	Multiple Sclerosis〔多発性硬化症〕
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite〔多発性硬化症機能評価〕
MT	Magnetic Transfer〔磁気転写〕
NQ	Not quantification〔定量不可〕
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs〔非ステロイド性抗炎症剤〕
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells〔末梢血単核細胞〕
PPS	Per Protcol Set〔—〕
PT	Preferred Term〔基本語〕
QC	Quality Control〔品質管理〕
QOL	Quality of Life〔生活の質〕
RR	Relapsing-Remitting〔再発寛解型〕
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis〔再発寛解型多発性硬化症〕
SD	Standard Deviation〔標準偏差〕
SE	Standard Error〔標準誤差〕
SIENA	Structural Image Evaluation using Normalization of Atrophy〔—〕
SOC	System Organ Class〔器官別大分類〕
T_1	Relaxation Time T1 (MRI)〔—〕
T_2	Relaxation Time T2 (MRI)〔—〕
T_{max}	Time to maximum serum concentration〔最高血清中濃度到達時間〕
TNF	Tumor Necrosis Factor〔腫瘍壊死因子〕
TLI	Total Lymphoid Irradiation〔全身リンパ節照射法〕
USP	The United States Pharmacopeia〔米国薬局方〕
V	Visit〔来院〕
WHO	World Health Organization〔世界保健機関〕

2.7.6 個々の試験のまとめ

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

[1] ICR 012079 試験では、治験完了例数。その他は、治験薬投与例数
[2] RRMS:再発寛解型多発性硬化症
[3] MS:多発性硬化症
[4] 中間解析後、非盲検期は途中終了した。
[5] CIS:単発性脱髄性症候群

2.7.6.1 海外第 I 相試験_ICR 012079

：添付資料番号 5.3.3.1-1（参考）

本治験は探索的臨床試験である。本治験のグラチラマー酢酸塩（GA）60 mg 投与において、酵素免疫測定法（ELISA）によるヒト血清中 GA 濃度の測定可能性を評価するためのパイロット試験（EK/PK 01[redacted]試験）を実施した。

2.7.6.1.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	健康男性被験者 30 例を対象とした GA（20、40 又は 60 mg）の用量漸増忍容性試験
治験の目的	健康男性被験者を対象に GA 20、40 又は 60 mg を投与したときの安全性及び忍容性を評価する。GA 投与後、胸痛又は動悸が発現した場合には、その原因を明らかにする。 プラセボ群には GA 群に対応する用量の賦形剤（マンニトール）を投与し、GA 群に見られた副作用がマンニトール（M）に起因するものであるかどうかを検討する。
治験デザイン	単一施設、二重盲検、無作為化、用量漸増、プラセボ対照試験
対象	対象：健康男性被験者 選択基準 (1) 年齢 18～45 歳の者 (2) スクリーニング時の診察で臨床的に重要な身体的異常所見がない者 (3) スクリーニング時の臨床検査で臨床的に重要な異常がない者 (4) 心電図（ECG）が基準値内である者 (5) 仰臥位で 3 分間の安静後に測定した血圧、心拍数及び呼吸数が基準値内である者（基準値：収縮期血圧 100～150 mmHg、拡張期血圧 50～90 mmHg、心拍数 50～90 bpm、呼吸数 10～29 回/分）。 (6) 体重 50～100 kg で、かつ Metropolitan Life Insurance の Height and Weight Standards による理想体重の±15%以内の者 (7) 治験担当医師と十分なコミュニケーションを取ることができ、治験の要件を遵守できる者 (8) 治験参加について書面による同意が得られた者 除外基準 (1) 治験参加前 3 ヵ月以内に他の治験薬を投与された者（治験薬が新規化学物質である場合には 4 ヵ月以内） (2) 治験参加前 5 日以内に何らかの投薬を受ける必要があった者 (3) 治験参加前 28 日以内にステロイド、抗ヒスタミン薬又は免疫抑制薬を使用した者 (4) 治験担当医師が、薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄を阻害するおそれがあると判断した外科的又は内科的疾患がある者 (5) 喘息又は気管支痙攣の既往歴がある者 (6) 治療を要するアレルギーの現病歴又は既往歴がある者 (7) 治験参加前 12 週以内に 400 mL 超の失血があった者 (8) 薬剤に対する重篤な副作用又は過敏症がある者 (9) GA 又は M に対する過敏症の既往歴がある者 (10) 心筋虚血の症状の既往歴がある者 (11) 言語の問題、精神発達が不十分又は脳機能障害により、治験担当医師とコ

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要(Continue)

<table>
<tr><td></td><td>ミュニケーションが取ることができない又は協力できない者
(12)主治医から試験への参加を反対されている者
(13)1 日 10 本超の喫煙をしている者
(14)女性
(15)注射部位（両腕の三角筋、腹部又は両大腿など）に刺青や傷がある者</td></tr>
<tr><td>併用禁止薬及び療法</td><td>治験薬投与開始前 48 時間及び治験期間中のビタミン、ミネラル以外の一般用医薬品の使用（パラセタモールの頓服を除く）</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>治験薬
被験薬：1 バイアルあたり GA 20 mg 及び M 40 mg を含有する凍結乾燥製剤
対照薬：1 バイアルあたり M 40 mg を含有する凍結乾燥製剤
用法・用量
<table>
<tr><th>投与日</th><th>GA 群</th><th>プラセボ群</th></tr>
<tr><td>1 日目</td><td>M 40 mg</td><td>M 40 mg</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>GA 20 mg + M 40 mg</td><td>M 40 mg</td></tr>
<tr><td>3 日目</td><td>GA 40 mg + M 80 mg</td><td>M 80 mg</td></tr>
<tr><td>4 日目</td><td>GA 60 mg + M 120 mg</td><td>M 120 mg</td></tr>
</table>
投与方法
両剤とも投与前に 1 mL の注射用水で調製し、皮下投与した。</td></tr>
<tr><td>投与・観察期間</td><td>スクリーニング期間：1 日間
投与期間：4 日間（単回投与×4 回）
後観察期間：最終投与後 24 時間
追跡調査期間：7 日間</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目及び実施時期</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>スクリーニング</th><th colspan="14">1～4 日目の投与後時間</th><th>試験後[a]</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th>投与前</th><th>1 min</th><th>3 min</th><th>5 min</th><th>10 min</th><th>15 min</th><th>30 min</th><th>1 hr</th><th>2 hr</th><th>3 hr</th><th>4 hr</th><th>6 hr</th><th>8 hr</th><th>12 hr</th><th>24 hr</th><th></th></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>既往歴</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>診察</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>肺機能検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血液学的検査</td><td>X</td><td>X[b]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X[c]</td><td></td></tr>
<tr><td>生化学的検査</td><td>X</td><td>X[b]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X[d]</td><td>X[c]</td><td></td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X[c]</td><td></td></tr>
<tr><td>ECG（12 誘導及び II 誘導）[e]</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>バイタルサイン</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>血清中薬物動態[f]</td><td></td><td>X[g]</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>連続 ECG モニター</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>ホルター心電図</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
min＝分、hr＝時間
a. 試験終了から 7 日後の追跡調査来院、b. 1 日目のみ、c. 最終投与のみ
d.クレアチニンホスホキナーゼ-MB アイソザイム（CPK-MB）、乳酸脱水素酵素（LDH）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（全投与日）
e. 胸痛等の心血管症状が見られた場合は、治験担当医師の判断により追加の ECG 検査を実施
f. 4 日目のみ。薬物動態解析のための血液検体は、GA 60 mg/日又はプラセボ投与前、投与 5 分後、15 分後、30 分後、1 時間後、2 時間後、4 時間後及び 6 時間後に採取した。
g. 1 日目及び 4 日目のみ</td></tr>
</table>

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要(Continue)

評価方法（項目）及び評価基準	主要評価項目：GA の用量漸増における安全性の評価 安全性評価項目 有害事象、バイタルサイン、ECG（12 誘導心電図、ホルター心電図、連続 ECG モニター）、血液学的検査、生化学的検査、尿検査 その他の評価項目：薬物動態（EK/PK 01[redacted]試験） GA 60 mg 単回皮下投与後の血清中 GA 濃度（ELISA）
解析方法	本治験では、正式な仮説検定は実施しなかった。安全性の解析には、要約統計量を用いて用量ごとの傾向を分析した。 SAS（Ver.6.07）を用いて一覧表、頻度表及びシフト表を作成した。 有害事象は WHO Adverse Reaction Terminology (1989)を用いて集計され、医薬品副作用用語集 1996（厚生省薬務局安全課監修）を用いて読み替えた。
計画被験者数	予定症例数：30 例（GA 群：プラセボ群 =2：1 に無作為化割付） 本治験は GA 及び M の心血管系に与える影響を検討するパイロット試験であったため、統計手法を用いた症例数の算出は行わなかった。
治験責任医師名	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（英国）
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳

本治験には被験者 30 例が組み入れられ、GA 群に 20 例、プラセボ群に 10 例が無作為に割り付けられた。1 日目に、2 例が同意撤回、1 例が治験担当医師の判断により治験を中止したため、3 例が追加で組入れられた。最終的に 30 例（GA 群 20 例、プラセボ群 10 例）が治験を完了した。

2.7.6.1.2.2 解析対象集団

2 日目以降は治験を完了した被験者 30 例を対象に安全性を評価した。

2.7.6.1.2.3 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.1-2 に示した。

GA 群 20 例の平均年齢（SD）は 28.1（5.7）歳、平均身長（SD）は 173.3（8.3）cm、平均体重（SD）は 70.49（8.16）kg であった。プラセボ群 10 例の平均年齢（SD）は 28.0（5.3）歳、平均身長（SD）は 177.0（7.0）cm、平均体重（SD）は 71.69（6.72）kg であった。

表 2.7.6.1-2 人口統計学的特性

項目	GA 群に組み入れられた被験者（23 例）	GA 群[a]（20 例）	プラセボ群（10 例）
年齢（歳）			
平均値（SD）	27.5 (5.7)	28.1 (5.7)	28.0 (5.3)
最小値	20	20	21
最大値	41	41	38
身長（cm）			
平均値（SD）	174.2 (8.2)	173.3 (8.3)	177.0 (7.0)
最小値	158	158	165
最大値	193	193	189
体重（kg）			
平均値（SD）	71.39 (8.55)	70.49 (8.16)	71.69 (6.72)
最小値	54.7	54.7	57.3
最大値	91.1	91.1	80.9

[a] GA 群に割り付けられ、治験を完了した被験者
Source：5.3.3.1-1 AppendixH Table H1.1 及び Table H 1.2

2.7.6.1.2.4 安全性評価項目

(1) 治験薬の投薬状況

治験薬の投薬状況を表 2.7.6.1-3 に示した。

1 日目に中止した 3 例を含まない GA 群 20 例中 19 例が予定どおりの用量を投与された。残りの 1 例（被験者識別コード 101）は 2 日目に発現した有害事象のため、3 日目以降は用量を低減（3 日目：GA 10 mg + M 20 mg、4 日目：GA 20 mg + M 40 mg）した。

表 2.7.6.1-3 治験薬の投薬状況

投与群		GA群に組み入れられた被験者				プラセボ群		
投与量		M 40 mg	GA 20 mg + M 40 mg	GA 40 mg + M 80 mg	GA 60 mg + M 120 mg	M 40 mg	M 80 mg	M 120 mg
投与日	投与部位							
1日目	右三角筋	23				10		
2日目	左三角筋		20			10		
3日目	腹部			20*			10	
4日目	左大腿				19*			10
	右大腿				1			

例数
* 有害事象のため3日目以降の用量を低減した1例（被験者識別コード101、3日目：GA 10 mg + M 20 mg投与、4日目：GA 20 mg + M 40 mg投与）を含む。
Source：5.3.3.1-1 AppendixG Table G 1及びTable G 2

(2) 有害事象

有害事象はWHO Adverse Reaction Terminology (1989)を用いて集計され、医薬品副作用用語集1996（厚生省薬務局安全課監修）を用いて読み替えた。

1) 全有害事象

GA群に組み入れられた被験者及びプラセボ群での有害事象の発現例数をそれぞれ表2.7.6.1-4及び表2.7.6.1-5に示した。

GA群に組み入れられた被験者で有害事象を発現した被験者は、1日目にはM 40 mg投与で23例中3例（13%）、2日目にはGA 20 mg + M 40 mg投与で20例中19例（95%）、3日目にはGA 40 mg + M 80 mg投与で20例中20例（100%）、4日目にはGA 60 mg + M 120 mg投与で20例中19例（95%）であった。プラセボ群で有害事象を発現した被験者は、1日目には10例中2例（20%）、2日目には10例中0例（0%）、3日目には10例中3例（30%）、4日目には10例中3例（30%）であった。

表 2.7.6.1-4 有害事象の発現例数（GA 群に組み入れられた被験者）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	1 日目 M 40 mg	2 日目 GA 20 mg + M 40 mg	3 日目 GA 40 mg + M 80 mg	4 日目 GA 60 mg + M 120 mg
例数		23	20	20	20
有害事象発現例数		3	19	20*	19*
適用部位障害	全体	-	-	-	-
	局所的知覚脱失	0	0	0	1
	注射部線維症	0	0	2	0
	注射部炎症	0	11	8	11
	注射部疼痛	0	12	9	13
	注射部反応	0	4	8	3
	紅斑性発疹	0	1	0	0
一般的全身障害	全体	-	-	-	-
	腹痛	0	0	1	0
	頭痛	1	0	0	0
中枢・末梢神経系障害	全体	-	-	-	-
	めまい	0	1	0	1
	不随意筋収縮	0	4	0	4
	異常感覚	0	1	0	1
消化管障害	全体	-	-	-	-
	消化不良	0	0	1	0
聴覚・前庭障害	全体	-	-	-	-
	聴力低下	0	1	0	0
心拍数・心リズム障害	全体	-	-	-	-
	特異的 ECG 異常	0	1	0	1
	心悸亢進	0	1	0	1
代謝・栄養障害	全体	-	-	-	-
	クレアチンフォスフォキナーゼ上昇	0	1	1	4
筋・骨格系障害	全体	-	-	-	-
	不随意筋収縮	0	0	0	1
皮膚・皮膚付属器障害	全体	-	-	-	-
	瘙痒（症）	0	1	0	0
	紅斑性発疹	3	18	19	12

例数
事象名：医薬品副作用用語集 1996（厚生省薬務局安全課監修）
1 回の投与で同一の被験者に複数回同じ有害事象が見られた場合は 1 回のみカウントした。
SOC ごとの全体の例数は不明のため「-」とした。
* 有害事象のため 3 日目以降の用量を低減した 1 例（被験者識別コード 101、3 日目：GA 10 mg + M 20 mg 投与、4 日目：GA 20 mg + M 40 mg 投与）を含む。
Source：5.3.3.1-1 Appendix O Table O1.1 及び Table O1.2

表 2.7.6.1-5 有害事象の発現例数（プラセボ群）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	1 日目	3 日目	4 日目
		M 40 mg	M 80 mg	M 120 mg
例数		10	10	10
有害事象発現例数		2	3	3
適用部位障害	全体	-	-	-
	注射部炎症	1	1	0
	注射部疼痛	0	0	1
一般的全身障害	全体	-	-	-
	頭痛	1	1	1
血小板・出血凝血障害	全体	-	-	-
	紫斑（病）	0	0	1
皮膚・皮膚付属器障害	全体	-	-	-
	紅斑性発疹	1	2	1
視覚障害	全体	-	-	-
	結膜炎	0	0	1

例数
事象名：医薬品副作用用語集 1996（厚生省薬務局安全課監修）
SOC ごとの全体の例数は不明のため「-」とした。
プラセボ群では、2 日目に有害事象は発現しなかった。
1 回の投与で同一の被験者に複数回同じ有害事象が見られた場合は 1 回のみカウントした。
Source：5.3.3.1-1 Appendix O Table O1.1 及び Table O1.2

2) 因果関係及び程度別集計

有害事象について、治験薬との因果関係及び程度別に集計した結果を表 2.7.6.1-6 に示した。

治験薬との因果関係は、「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連なし」、「関連なし」の 5 段階で判定された。

有害事象の程度は GA 群で軽度又は中等度、プラセボ群でいずれも軽度であり、重度の有害事象は見られなかった。GA 群で中等度の有害事象は、2 日目で注射部疼痛及び紅斑性発疹（皮膚・皮膚付属器障害）が各 5 例、注射部炎症 4 例、注射部反応、紅斑性発疹（適用部位障害）及び特異的 ECG 異常が各 1 例、3 日目で注射部疼痛、注射部反応及び紅斑性発疹（皮膚・皮膚付属器障害）が各 4 例、注射部炎症 2 例、4 日目で注射部疼痛 6 例、紅斑性発疹（皮膚・皮膚付属器障害）3 例、注射部炎症及びクレアチンフォスフォキナーゼ上昇が各 2 例、注射部反応、不随意筋収縮、異常感覚及び特異的 ECG 異常が各 1 例であり、適用部位障害（注射部位）に関する有害事象が多かった。

表 2.7.6.1-6　有害事象の発現例数（因果関係別及び程度別）

1 日目

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 群*（M 40 mg）							プラセボ群（M 40 mg）						
		程度	治験薬との因果関係					全体	程度	治験薬との因果関係					全体
		軽度	関連なし	おそらく関連なし	関連あるかもしれない	おそらく関連あり	明らかに関連あり		軽度	関連なし	おそらく関連なし	関連あるかもしれない	おそらく関連あり	明らかに関連あり	
適用部位障害	全体	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	注射部炎症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1
一般的全身障害	全体	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	頭痛	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1
皮膚・皮膚付属器障害	全体	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	紅斑性発疹	3	0	0	0	3	0	3	1	0	0	0	1	0	1

例数
事象名：医薬品副作用用語集 1996（厚生省薬務局安全課監修）
同一の被験者に複数回同じ有害事象が見られた場合、程度が高いもの 1 回のみ記録した。
SOC ごとの全体の例数は不明のため「-」とした。
*1 日目に中止した 3 例（被験者識別コード 107、907 及び 128）は、いずれも有害事象の発現なし。
Source：5.3.3.1-1　Appendix O Table O1,4

表 2.7.6.1-6　有害事象の発現例数（因果関係別及び程度別）(Continued)

2 日目*

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 群（GA 20 mg + M 40 mg）							
		程度		治験薬との因果関係					全体
		軽度	中等度	関連なし	おそらく関連なし	関連あるかもしれない	おそらく関連あり	明らかに関連あり	
適用部位障害	全体	-	-	-	-	-	-	-	-
	注射部炎症	7	4	0	0	0	11	0	11
	注射部疼痛	7	5	0	0	0	12	0	12
	注射部反応	3	1	0	0	0	4	0	4
	紅斑性発疹	0	1	0	0	0	1	0	1
中枢・末梢神経系障害	全体	-	-	-	-	-	-	-	-
	めまい	1	0	0	0	0	1	0	1
	不随意筋収縮	4	0	0	0	0	4	0	4
	異常感覚	1	0	0	0	0	1	0	1
聴覚・前庭障害	全体	-	-	-	-	-	-	-	-
	聴力低下	1	0	1	0	0	0	0	1
心拍数・心リズム障害	全体	-	-	-	-	-	-	-	-
	特異的 ECG 異常	0	1	0	0	0	1	0	1
	心悸亢進	1	0	0	0	0	1	0	1
代謝・栄養障害	全体	-	-	-	-	-	-	-	-
	クレアチンフォスフォキナーゼ上昇	1	0	0	0	1	0	0	1
皮膚・皮膚付属器障害	全体	-	-	-	-	-	-	-	-
	瘙痒（症）	1	0	0	0	0	1	0	1
	紅斑性発疹	13	5	0	0	0	18	0	18

例数
事象名：医薬品副作用用語集 1996（厚生省薬務局安全課監修）
同一の被験者に複数回同じ有害事象が見られた場合、程度が高いもの 1 回のみ記録した。.
SOC ごとの全体の例数は不明のため「-」とした。
*プラセボ群では、2 日目に有害事象は発現しなかった。
Source：5.3.3.1-1　Appendix O Table O1.4

表 2.7.6.1-6 有害事象の発現例数（因果関係別及び程度別）(Continued)

3 日目

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 群*（GA 40 mg + M 80 mg）								プラセボ群（M 80 mg）						
		程度		治験薬との因果関係					全体	程度	治験薬との因果関係					全体
		軽度	中等度	関連なし	おそらく関連なし	関連あるかもしれない	おそらく関連あり	明らかに関連あり		軽度	関連なし	おそらく関連なし	関連あるかもしれない	おそらく関連あり	明らかに関連あり	
適用部位障害	全体	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	注射部線維症	2	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	注射部炎症	6	2	0	0	0	8	0	8	1	0	0	0	1	0	1
	注射部疼痛	5	4	0	0	0	9	0	9	0	0	0	0	0	0	0
	注射部反応	4	4	0	0	0	8	0	8	0	0	0	0	0	0	0
一般的全身障害	全体	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1
	腹痛	1	0	0		1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
消化管障害	全体	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	消化不良	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
代謝・栄養障害	全体	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	クレアチンフォスフォキナーゼ上昇	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚・皮膚付属器障害	全体	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	紅斑性発疹	15	4	0	0	0	19	0	19	2	0	0	0	2	0	2

例数
事象名：医薬品副作用用語集 1996（厚生省薬務局安全課監修）
同一の被験者に複数回同じ有害事象が見られた場合、程度が高いもの 1 回のみ記録した。
SOC ごとの全体の例数は不明のため「-」とした。
* 有害事象のため 3 日目以降の用量を低減した 1 例（被験者識別コード 101、3 日目：GA 10 mg + M 20 mg 投与、4 日目：GA 20 mg + M 40 mg 投与）を含む。
Source：5.3.3.1-1 Appendix O Table O1.4

表 2.7.6.1-6 有害事象の発現例数（因果関係別及び程度別）(Continued)

4 日目

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 群*（GA 60 mg + M 120 mg）								プラセボ群（M 120 mg）						
		程度		治験薬との因果関係					全体	程度	治験薬との因果関係					全体
		軽度	中等度	関連なし	おそらく関連なし	関連あるかもしれない	おそらく関連あり	明らかに関連あり		軽度	関連なし	おそらく関連なし	関連あるかもしれない	おそらく関連あり	明らかに関連あり	
適用部位障害	全体	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	局所的知覚脱失	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	注射部炎症	9	2	0	0	0	11	0	11	0	0	0	0	0	0	0
	注射部疼痛	7	6	0	0	0	13	0	13	1	0	0	0	1	0	1
	注射部反応	2	1	0	0	0	3	0	3	0	0	0	0	0	0	0
一般的全身障害	全体	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1
血小板・出血凝血障害	全体	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	紫斑（病）	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1
中枢・末梢神経系障害	全体	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	めまい	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	不随意筋収縮	3	1	0	0	0	4	0	4	0	0	0	0	0	0	0
	異常感覚	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
心拍数・心リズム障害	全体	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	特異的 ECG 異常	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	心悸亢進	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.1-6 有害事象の発現例数（因果関係別及び程度別）(Continued)

4日目

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA群*（GA 60 mg + M 120 mg）								プラセボ群（M 120 mg）						
		程度		治験薬との因果関係					全体	程度	治験薬との因果関係					全体
		軽度	中等度	関連なし	おそらく関連なし	関連あるかもしれない	おそらく関連あり	明らかに関連あり		軽度	関連なし	おそらく関連なし	関連あるかもしれない	おそらく関連あり	明らかに関連あり	
代謝・栄養障害	全体	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	クレアチンフォスフォキナーゼ上昇	2	2	0	0	4	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0
筋・骨格系障害	全体	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	不随意筋収縮	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚・皮膚付属器障害	全体	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	紅斑性発疹	9	3	0	0	0	12	0	12	1	0	0	0	1	0	1
視覚障害	全体	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1

例数
事象名：医薬品副作用用語集 1996（厚生省薬務局安全課監修）
同一の被験者に複数回同じ有害事象が見られた場合、程度が高いもの1回のみ記録した。
SOCごとの全体の例数は不明のため「-」とした。
* 有害事象のため3日目以降の用量を低減した1例（被験者識別コード101、3日目：GA 10 mg + M 20 mg投与、4日目：GA 20 mg + M 40 mg投与）を含む。
Source：5.3.3.1-1 Appendix O Table O1.4

3) 死亡

死亡例はなかった。

4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は報告されなかった。

5) 治験薬の投与中止に至った有害事象

GA を投与された被験者及びプラセボ群で有害事象の発現により治験薬の投与を中止した被験者はなかった。

6) 注射部位反応（ISR）

GA を投与された被験者で発現した有害事象のうち 158 件は治験担当医師により注射部位反応（ISR）と判定された。ISR は GA を投与した 20 例全例に見られた。治験薬との因果関係はすべて「おそらく関連あり」と判定され、程度は軽度又は中等度であった。

プラセボ群で発現した有害事象のうち 8 件は治験担当医師により ISR と判定された。治験薬との因果関係はすべて「おそらく関連あり」と判定され、程度はいずれも軽度であった。

7) 臨床検査値及びバイタルサイン等

① 生化学的検査

生化学的検査において、GA を投与された 6 例（被験者識別コード 113、114、116、119、124 及び 928）に臨床的に意味のある CPK 及び CPK-MB の上昇が見られた。

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

② 血液学的検査

血液学的検査において、用量依存性の傾向、投与前から投与後の顕著な変化、臨床的に意味のある変化は見られなかった。

③ 尿検査

尿検査において、臨床的に意味のある変化は見られなかった。

④ バイタルサイン及び心電図

治験実施計画書で規定した異常が数件見られたが、明らかな用量依存性の傾向はなかった。バイタルサイン、ECG 所見で臨床的に意味のある変動又は異常所見が見られたのは GA 群の 1 例（被験者識別コード 101）のみであった。なお、GA 群に組み入れられたが GA の投与に至らなかった 1 例（被験者識別コード 907）が連続心電図モニターにより、多発性異所性心室期外収縮が見られたため、治験担当医師の判断により 1 日目に中止した。

以下に被験者識別コード 101 の臨床経過を示す。

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

2 日目、GA 20 mg + M 40 mg を投与したところ、投与後 15 分以上経過してから II、III 及び aVF 誘導（下壁誘導）上に T 波逆転が見られた。これは洞性頻脈によるものであった。再度、1

分以内に実施したECG検査では、この変化は、III誘導にT波逆転が残存しているのを除けば消失していることが確認された。その後、2日目に記録したECG所見はいずれも正常であった。同時に、このECGの異常所見とともに、投与15分後にめまい及び心悸亢進が発現し、3分間持続した。両有害事象とも治験担当医師により、治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。

3日目にGA 40 mg + M 80 mgを投与する予定であったが、2日目に有害事象が発現したため、GA 10 mg + M 20 mgを投与した。この際、投与後1分以上経過してから、III及びaVF誘導にきわめて軽微なT波の平低化が見られたが、正常範囲内と判断された。これに伴う心血管系の有害事象は見られなかった。

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

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

以上の結果を踏まえ、被験者識別コード101に関する上述の事象について、専門家の意見を求めたところ、本被験者で見られた変化は過換気によって生じた可能性が高いと解釈された。

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

2.7.6.1.2.5 薬物動態（EK/PK 01[redacted]試験）

本治験の4日目に、GA 60 mg（推奨治療用量の3倍）単回皮下投与後のELISAによるヒト血清中GA濃度の測定可能性を評価した。

薬物濃度測定のための採血は、初回投与前（ELISAの標準曲線の作成、QCサンプル、内部標準の調整に用いた）、4日目の投与前、投与5分後、15分後、30分後、1時間後、2時間後、4時間後及び6時間後に実施した。薬物濃度測定用の全血清検体は、薬物濃度測定のため[redacted]に送付されたが、ほとんどの検体では血餅を含んでいた。そのため、血餅を含んだ検体は、遠心分離で血餅を沈殿させ、上清を採取したものを薬物濃度測定に用いた。

GA 60 mg単回皮下投与後における血清中GA濃度の薬物動態学的パラメータを表2.7.6.1-7に示した。

血清中GA濃度は、GA 60 mgを投与された被験者のうち、17例で測定された。17例のうち9例の被験者から定量値が得られた。9例の血清中GA濃度は、いずれも投与15～30分後に最高血清中濃度に達した。そのうち1例（被験者識別コード116）において、投与6時間後に同程度の第2ピークが見られた。定量可能であった被験者間で、$AUC_{0\text{-}6}$のばらつきが大きかった。なお、[redacted]遠心分離が必要でなかった被験者103の血清中GA曝露量は、他の被験者に比べて高かった。

4日目の投与前の血清中GA濃度は、17例のうち15例で検出不可であった。よって、GA 40 mg投与後24時間で免疫認識可能GAの血清中濃度が概ね定量限界（25～50 ng/mL）を下回ることが示唆された。

表 2.7.6.1-7 GA 60 mg 単回皮下投与後の薬物動態学的パラメータ（EK/PK 01[redacted]試験）

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

LLOQ = 定量下限、NQ = 定量不可、C_{max} = 最高血清中濃度、T_{max} = 最高血清中濃度到達時間、
AUC_{0-6} = 0 時間から 6 時間までの血清中濃度時間曲線下面積
*[redacted]この方法を用いて、11 例の LLOQ を 25 ng/mL、6 例の LLOQ を 50 ng/mL とした。
Source：Teva 社解析結果

以上より、EK/PK 01[redacted]試験として GA の薬物動態解析を試みたが、ELISA の感度及び特異性の低さ、検体採取、血清検体の保存及び輸送に伴う技術的問題、及び方法論的問題のため、血清中濃度は正確には定量できなかった。

2.7.6.1.3 結論

健康男性被験者 30 例を対象として、GA（20、40 又は 60 mg）の用量漸増による忍容性を評価した。

治験期間中、GA を投与された被験者で報告された有害事象の程度は軽度又は中等度であり、重度の有害事象はなかった。また、GA を投与されたすべての被験者で ISR が見られた。いずれも、治験薬との因果関係は否定されなかった。

GA を投与された 1 例の被験者に ECG 検査で臨床的に意味のある異常所見が見られた。ECG の異常所見とともに見られためまい及び心悸亢進について、治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。しかし、この変化は一時的で自然に消失し、CPK-MB を含む心筋逸脱酵素の上昇を併発しなかった。また、追加検査にて過換気負荷試験を行った結果、GA 投与後

に ECG 所見で見られたものとほぼ同様の T 波変化が生じたため、当該被験者で見られた変化は過換気によって生じた可能性が高いと専門家により解釈された。

GA を投与された 6 例で CPK 及び CPK-MB の上昇が見られ、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。上昇の原因は不明だが、骨格筋に起因していると考えられた。

以上より、健康男性被験者を対象に GA を 20、40 又は 60 mg の用量で皮下投与した結果、GA の忍容性は良好であると考えられた。

なお、EK/PK 01[redacted]試験として、推奨治療用量の 3 倍の用量である GA 60 mg 単回皮下投与後でヒト血清中 GA 濃度の測定可能性を検討したが、ELISA の感度及び特異性の低さ、技術的問題及び方法論的問題のため、血清中濃度は正確には測定できなかった。

2.7.6.2 海外第Ⅲ相試験_1300a/1600a

：添付資料番号 5.3.3.2-1（参考）

2.7.6.2.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

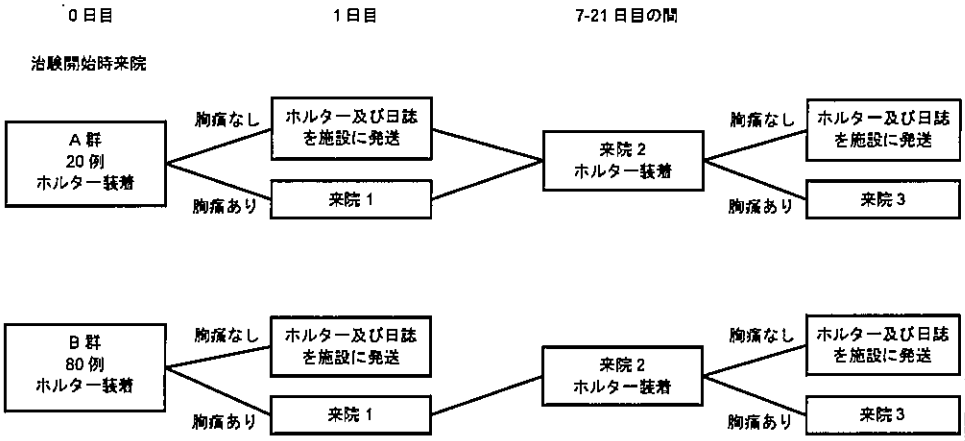
表 2.7.6.2-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	1300 及び 1600 試験に組み入れられ、グラチラマー酢酸塩（GA）を投与された患者を対象とした、GA のホルター心電図所見に及ぼす影響を評価する非盲検パイロット試験（補足的試験）
治験の目的	24 時間ホルター心電図所見を指標として、以下の 2 群の多発性硬化症（MS）患者を対象に、GA 20 mg/日（本剤）を皮下投与したときの心電図（ECG）所見への影響を評価する。 本剤投与後に胸部不快感／胸痛が発現したことがある患者 本剤投与後に胸部不快感／胸痛が発現したことがない患者
治験デザイン	本治験は、非盲検、固定用量、多施設共同、2 群並行群間試験であった。1300 及び 1600 試験（第 III 相非盲検試験）に組み入れられた被験者を対象とし、以下の 2 群に分け、24 時間ホルター心電図所見を比較した。ホルター心電図検査は本剤投与 15 分前から開始した。 A 群 ：本剤投与後に胸部不快感／胸痛が発現したことがある患者 B 群 ：本剤投与後に胸部不快感／胸痛が発現したことがない患者 ホルター心電図検査は、A 群では 2 回［来院 1（1 日目）及び来院 2（7～21 日目以内）］、B 群では 1 回［来院 1（1 日目）］実施した。ただし、B 群のうち、来院 1 の本剤投与後のホルター心電図測定中に胸部不快感／胸痛が発現した場合は、来院 2（7～21 日目以内）に 2 回目のホルター心電図検査を実施することとした。 すべてのホルター心電図は、心臓専門医による中央判定委員会によって評価された。
対象	対象：MS 患者 本治験に組み入れられたすべての被験者は、1300 試験（オーストリアで実施）又は 1600 試験（ドイツで実施）のいずれかに参加していた。いずれの試験も、GA の安全性及び MS の神経学的所見を観察することを目的とした非盲検試験であった。 選択基準 (1) 1300 及び 1600 試験に組み入れられており、本補足的試験について書面による同意が得られた者 (2) 1300 及び 1600 試験で GA を投与された以下のいずれかの者 本剤投与後に 1 回以上胸痛が発現したことがある者 本剤投与後に胸痛が発現したことがない者 除外基準 (1) 本治験の要件を遵守する能力に影響を及ぼすおそれのある医学的又は心理社会的状態にある者 (2) ECG 所見に及ぼす GA の影響について、評価を妨げるおそれのある医学的状態にある者 (3) ECG 所見に及ぼす GA の影響について、評価を妨げるおそれのある併用薬を用いた治療を受けている者

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要 (Continued)

	(4) 治験担当医師が、本治験への参加が患者にとって最善の利益とはならないと判断する者
併用禁止薬及び療法	1300 及び 1600 試験に準じる [a] GA の ECG 所見への影響の評価を妨げると治験責任医師により判断される薬剤 [a] 1300 及び 1600 試験の併用禁止・制限薬 ・本剤以外の治験薬及び試験療法 ・インターフェロン ・ステロイド長期療法 ・免疫抑制剤及び免疫調整剤（アザチオプリン、シクロホスファミド） ・29 日を超えるコルチコステロイドの長期療法、又は再発治療として総投与量が 7g を超える及び/又は治療あたり 2000 mg を超えるソルメドロールの静脈注射又は経口プレドニゾン治療 抗コリン剤、鎮痙剤などの臨床用量における対症療法は併用可能とした。 再発 [b] に対する短期間（最大 28 日間）のコルチコステロイド療法は併用可能とした。 [b] 再発の定義：神経学的異常*の 1 回以上の発現又は以前に観察された 1 回以上の神経学的異常の再発現とする。この病態の変化は 24 時間以上持続し、かつ、前回の発作の発現後に少なくとも 30 日間の神経状態の安定期が存在してなければならないとした。 *神経学的異常とは神経学的検査で前回検査時と比較して次の客観的変化が少なくとも 1 つ該当する場合とし、その事象を 1 回の再発とみなした。 ・総合障害度評価尺度（EDSS）スコアが少なくとも 0.5 上昇 ・機能別障害度（FS）2 項目以上で 1 グレード上昇 ・FS1 項目で 2 グレード上昇 重症度による治療は以下のとおり 軽度の再発：併用治療不可 入院を伴わないの中等度の再発：経口プレドニゾン 60～80 mg/日から開始し、漸減。28 日間の総投与量が 2000 mg を超えないこと。 入院を伴う中等度及び重度の再発：ソルメドロール最大 1 g/日、3～7 日間の静脈注射とそれに続く経口プレドニゾンの漸減療法。28 日間の総投与量が 2000 mg を超えないこと。
治験薬	治験薬 1 バイアルあたり GA 20 mg 及びマンニトール 40 mg を含有する凍結乾燥製剤 用法・用量 GA 20 mg を 1 日 1 回皮下投与した。
投与・観察期間	最大 22 日間

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要 (Continued)

検査・観察項目及び実施時期	治験スケジュールを以下に示す。  ※ホルター心電図測定中、被験者は起こった事象を日誌に記録した。 予定外の来院 再発と考えられる新たな症状が発現した場合、又はフォローアップのための来院や治療を要する状態の変化があった場合、被験者に対して神経科医に連絡のうえ来院するよう指導した。また、予定外の来院の理由について、症例報告書の適切な箇所に記録することとした。
評価項目	安全性評価項目 ECG 所見 ※統計学的有意性に関する正式な検定は実施しなかった。
計画被験者数	予定症例数：100 例（A 群：20 例、B 群：80 例）
治験責任医師名	[redacted] 他　計 13 名
治験実施施設	[redacted] 他 計 2 ヵ国 13 施設［ドイツ（1600 試験に参加した 28 施設中 12 施設）、オーストリア（1300 試験に参加した 1 施設）］
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

1300 及び 1600 試験に参加していた被験者のうち、108 例が本治験に組み入れられた。その内訳は本剤投与後に胸部不快感／胸痛が発現したことがある患者を A 群（24 例）、本剤投与後に胸部不快感／胸痛が発現したことがない患者を B 群（84 例）とした。

A 群 24 例のうち 21 例で読影可能なホルター心電図記録が得られた。B 群では、84 例のうち 80 例でホルター心電図記録が得られた。B 群で 2 回目のホルター心電図検査を実施した被験者は 6 例であった。

2.7.6.2.2.2 安全性評価項目

本試験の有害事象名は、治験総括報告書（5.3.3.2-1）作成時には有害事象用語集（COSTART）を用いて集計した。本項では、COSTART の用語と同様の用語を MedDRA ver. 14.1 の下層語（LLT）から選択し、さらに LLT に紐づく基本語（PT）を用いて読み替えた。

(1) ホルター心電図所見

A 群

被験者 24 例のうち 21 例で読影可能なホルター心電図記録が得られた。

心拍数は、いずれの被験者も日中に正常な生理学的変動を示し、夜間は減少した。ホルター心電図の装着期間を通して、洞性頻脈（>100 拍/分）が高頻度に見られたが、GA 20 mg/日投与との関連はなかった。

被験者の 17%で徐脈（<50 拍/分）が見られた。これらの所見は夜間に見られ、生理学的変動と考えられた。GA 20 mg/日投与との関連はなかった。1 例で 2 対 1 房室伝導を呈した間欠的な第二度房室ブロックが夜間に見られたが、本所見も GA 20 mg/日投与との関連はなかった。

被験者の 75%で上室性及び心室性不整脈が単独の期外収縮として見られた。

被験者の 74%で上室性期外収縮が見られた。複雑又は持続性の上室性不整脈は見られなかった。

被験者の 75%で心室性不整脈が見られた。1 例で心室性期外収縮の多発が見られたが、複雑な不整脈は見られなかった。いずれの心室性不整脈も GA 20 mg/日投与との関連はなかった。

B 群

被験者 84 例のうち 80 例で読影可能なホルター心電図記録が得られた。また、6 例の被験者でホルター心電図検査を 2 回実施した。

心拍変動スペクトル解析により、B 群の被験者の 80%で、24 時間の生理学的変動が見られた。測定中、被験者の 95%で洞性頻脈（>100 拍/分）が高頻度に見られた。これらのイベントの中には GA 20 mg/日投与直後に発現した事象もあったがその持続期間はごく短時間で、自然寛解しており、また、その後のホルター心電図の装着期間を通して数回の頻脈が認められた。以上より、ホルター心電図結果を判定した医師により GA 20 mg/日投与との関連はないと判断された。10 例で投与数分後に心拍数増加が見られ、測定中に同様の所見が数回見られた。そのうち 2 例は、GA 20 mg/日投与前から洞性頻脈が見られていた。また、1 例が投与後に心拍数増加が見られたが無症候性であった。本被験者は、他にも日中（主に大学での試験時）に頻脈が見られていた。

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

被験者の58%で上室性及び心室性不整脈が単独の期外収縮として見られた。

被験者の58%で上室性期外収縮が見られた。そのうち3例で非持続性上室性頻脈、1例で二連発性の上室性期外収縮が見られた。しかし、複雑又は持続性ではなく、期外収縮の最大値はいずれもGA 20 mg/日投与との関連はなかった。

被験者の58%で心室性不整脈が見られた。測定中、1例で心室性期外収縮が高頻度に見られたが、複雑な不整脈は見られなかった。

よって、本治験にて見られた上室性及び心室性不整脈に臨床的重要性はなく、不整脈の発現とGA 20 mg/日投与との間に時間的関連はなかった。

(2) 虚血性変化の有無

A群

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

被験者の38%で心電図ST部分上昇が見られた。ECG所見と比較した結果、このST変化に臨床的な意味はなく、心筋虚血を表すものではなかった。

A群で見られたST変化とGA 20 mg/日投与との間に時間的関連はなかった。また、いずれの被験者にも心筋虚血を示す根拠はなかった。1例でその他の臨床的に意味のある変化が見られたが、GA 20 mg/日投与とは関連はなかった。

B群

被験者の28%で主に頻脈時に心電図ST部分下降が見られたが、いずれもGA 20 mg/日投与との関連はなかった。同時に記録したECG所見と比較した結果、このST変化に臨床的な意味はなく、心筋虚血を示すものではなかった。このST変化は、頻脈時に生理学的に生じるものであった。

被験者の20%で心電図ST部分上昇が見られた。同時に記録したECG所見と比較した結果、このST変化に臨床的な意味はなく、心筋虚血を示すものではなかった。

B群のいずれの被験者において、心筋虚血を示す根拠は見られなかった。その他、臨床的に意味のある変化が数例で見られたが、概してGA 20 mg/日投与との時間的関連は見られなかった。

2.7.6.2.3 結論

MS患者108例を対象とした24時間ホルター心電図所見を指標とした本治験では、いずれの被験者でもGA 20 mg/日投与に関連する不整脈又は虚血を示すエビデンスは認められなかった。

2.7.6.3 海外第 II 相試験_BR-1 試験

：添付資料番号 5.3.5.1-1（参考）

本治験は 1980 年代に実施され、オリジナルの解析結果は 1987 年に Bornstein MB らが *New England Journal of Medicine* にて発表した。その後、[redacted]年[redacted]月のアメリカ食品医薬品局に対する承認申請にあたって、CRF 及び原資料を用いて改めてデータベースを構築のうえ再解析を実施し、治験総括報告書を作成した。さらに、[redacted]年[redacted]月に、再び解析され、治験総括報告書 Supplement 1 及び 2 が追加された。

本項では[redacted]年に再解析されたデータを有効性の結果として記載した（治験総括報告書 Supplement 2 参照）。

2.7.6.3.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-I 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	グラチラマー酢酸塩（GA）の再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者を対象としたパイロット試験
治験の目的	1. 主要目的 • RRMS 患者を対象に、GA 20 mg を 1 日 1 回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 • 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 の効果を評価する。 2. 副次目的 • 機能障害の進行が見られなかった被験者の割合、機能障害の進行までの期間及び機能障害の進行［障害度評価尺度（DSS）スコアのベースラインからの変化量］を指標として疾患の進行を評価する。
治験デザイン	本治験は、RRMS 患者を対象とした二重盲検、無作為化、マッチドペア並行群間、プラセボ対照、固定用量試験であり、2 年間の投与期間からなる。 被験者の無作為化にあたってはマッチドペア法を用い、性別、年間の再発回数（±1）、DSS スコア分類（0～2、3～4、5～6）で被験者をマッチングし、無作為に両投与群に割り付けた。
対象	1. 対象：RRMS 患者 2. 選択基準 (1) RRMS 患者であって、無作為化前 2 年以内に少なくとも 2 回の再発が確認され、記録されている者 (2) 年齢が 20 歳以上 35 歳以下の者 (3) 治験エントリー時の DSS が 6 を超えない者 (4) 社会心理学的診断の定義に基づく情動不安定が見られない者 3. 除外基準 (1) 選択基準に示した臨床的診断を満たさない者 (2) 治験期間中、観察及び追跡が適切に実施できないことが予想される者 (3) 本治験に対する理解と協力を得るための十分な知的機能に欠ける者 (4) 多発性硬化症（MS）に似た症状を呈する又は評価不可能な以下の疾患を有する者 1) 慢性神経変性疾患 2) 脳腫瘍、脊髄腫瘍、ニューロパチー、ミオパチー、症候性頭蓋・脊髄外傷、神経梅毒など他の神経障害を伴う一次性神経疾患 3) 膠原病、血液学的疾患、塞栓症、進行性血管疾患、糖尿病など二次的に神経系に影響を与える疾患

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要 (Continued)

<table>
<tr><td></td><td>4) 症候性肺・心疾患、切断術、強直症、重度の関節症、活動性の精神病、重度の神経症、腰椎穿刺後反応など神経学的評価に影響を与える疾患</td></tr>
<tr><td>併用禁止薬及び療法</td><td>MS 症状に対する治療薬はすべて併用不可とした。よって、免疫抑制剤、ステロイド剤、鎮痙剤、抗コリン剤の慢性使用は不可とした。</td></tr>
<tr><td>併用可能薬及び療法</td><td>再発に対しては、臨床的に必要と判断された場合に適切な身体的療法、ステロイド剤を含む薬物治療及び対症療法を実施可能とした。MS 以外の疾患に対する医学的処置は併用可能とした。</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>治験薬
本剤は凍結乾燥製剤である GA 20 mg を 1 mL の生理食塩水で溶解した後に凍結させた凍結注射剤として、プラセボは 1 mL の生理食塩水を凍結させた凍結注射剤として、ともにゴム栓付バイアル瓶で被験者に提供した。被験者には、バイアル瓶を凍結したまま保存し、注射前に室温で解凍するよう指示した。
用法・用量：
GA 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回自己注射した。</td></tr>
<tr><td>投与・観察期間</td><td>投与期間：2 年間</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目及び実施時期</td><td>
<table>
<tr><td></td><td>スクリーニング</td><td>ベースライン</td><td colspan="9">月 [a]</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>1</td><td>3</td><td>6</td><td>9</td><td>12</td><td>15</td><td>18</td><td>21</td><td>24</td></tr>
<tr><td>神経学的検査及び状態 [b]</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>既往歴</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>副作用及び神経学的状態変化</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>社会心理学的診断</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血液学的検査</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>生化学的検査</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>HLA[c]のタイピング</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
[a]再発の疑いがあるときは随時評価した。
[b]機能別障害度（FS）及び DSS による評価
[c]HLA ヒト白血球抗原</td></tr>
<tr><td>評価方法（項目）及び評価基準</td><td>1. 有効性評価項目
主要評価項目
• 再発[a]が見られなかった被験者の割合
その他の評価項目
• 治験期間中の再発[a]頻度
• 過去 2 年間と比較した再発[a]回数の変化量
• 最初の再発[a]までの期間
• DSS スコアのベースラインからの変化量
• DSS スコアのベースラインからのカテゴリー分類別[b]変化量
• 機能障害の進行[c]が見られなかった被験者の割合
• 機能障害の進行[c]までの期間
[a] 再発の定義：客観的神経学的変化（DSS スコア又は FS 8 項目のうち 1 項目が 1 以上上昇）が 48 時間持続した状態
[b] 最終評価時点で DSS スコアがベースラインから 1 以上の上昇を悪化、それ以外を変動なし又は改善と定義する。
[c] 進行の定義：DSS スコアがベースラインから 1 以上上昇した状態が 3 ヵ月間以上持続した状態
2. 安全性評価項目
有害事象、臨床検査</td></tr>
</table>

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要 (Continued)

解析方法	1. 解析対象集団 (1) Intent-to-treat（ITT）解析対象集団：無作為化されたすべての被験者 (2) Bornstein 解析集団（有効性評価対象集団）：無作為化されたすべての被験者のうち、治験責任医師の判断で治験を早期に中止したプラセボ群の2例を除いた被験者 2. 有意水準 統計学的検定はすべて有意水準 α=0.05 の両側検定で実施した。多重性の調整は実施しなかった。 3. 有効性 (1) 主要評価項目の解析 ITT 解析対象集団を対象として、再発が見られなかった被験者の割合について、ベースライン共変量で調整したロジスティック回帰分析を用いて解析した。また、Bornstein 解析集団を対象として、ペアの特性を考慮した（マッチドペア解析）マクネマー検定を用いて解析した。 (2) その他の評価項目の解析 いずれも ITT 解析対象集団を対象とした。 1) 治験期間中の再発頻度 ベースライン共変量で調整した累積ロジスティック回帰分析を用いて解析した。 2) 過去2年間と比較した再発回数の変化量 治験期間中の再発頻度と同様の解析を行った。 3)最初の再発までの期間 ベースライン共変量で調整したコックス回帰分析を用いて解析した。 4) DSS スコアのベースラインからの変化量 ベースライン共変量で調整した共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。 5) DSS スコアのベースラインからのカテゴリー分類別変化量 DSS スコアが悪化した被験者の割合について、ベースライン共変量で調整したロジスティック回帰分析を用いて解析した。 6) 機能障害の進行が見られなかった被験者の割合 ベースライン共変量で調整したロジスティック回帰分析を用いて解析した。 7) 機能障害の進行までの期間 ベースライン共変量で調整したコックス回帰分析を用いて解析した。 4. 安全性 ITT 解析対象集団を対象として以下の解析を行った。 有害事象は器官別大分類及び基本語別の頻度集計を投与群別に行った。 臨床検査の各項目の測定値について、ベースライン及び最終評価時点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最終評価時点の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。
計画被験者数	50 例（GA 20 mg/日群 25 例、プラセボ群 25 例）
治験責任医師名	Prof. [redacted] M.D.
治験実施施設	[redacted]（米国）
公表文献	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.
治験期間	1980 年 2 月 [redacted] 日～1985 年 2 月 [redacted] 日

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を表 2.7.6.3-2 に示した。

マッチしたペア 24 組（48 例）及びマッチしていないペア 1 組（2 例）からなる計 50 例の被験者を無作為化した。マッチしていない 2 例の被験者は、各投与群に無作為に割り付けた。このうち GA 20 mg/日群の 3 例及びプラセボ群の 4 例が治験を早期に中止した。

表 2.7.6.3-2 被験者の内訳（ITT 解析対象集団）

	GA 20 mg/日群 (25 例)		プラセボ群 (25 例)	
	例数	%	例数	%
無作為化症例	25	100.0	25	100.0
マッチした症例	24	96.0	24	96.0
マッチしていない症例	1	4.0	1	4.0
中止症例	3	12.0	4	16.0
中止の理由				
再発による入院	0	0	1	4.0
注射時の反応	2	8.0	0	0
治験責任医師の判断による中止	0	0	2*	8.0
被験者による中止	0	0	1	4.0
理由不明	1	4.0	0	0

* いずれも心因性の症状を有しており、治療効果の評価を妨げる可能性があると判断された。
Source：5.3.5.1-1 Table 9、7.5、Table 13

2.7.6.3.2.2 解析対象集団

本治験における解析対象集団を表 2.7.6.3-3 に示した。

ITT 解析対象集団（無作為化されたすべての被験者）は、マッチしたペア 24 組及びマッチしていないペア 1 組を採用した。評価可能解析対象集団である Bornstein 解析集団では、治験責任医師の判断で治験を早期に中止したプラセボ群の 2 例を除いた、GA 20 mg/日群 25 例、プラセボ群 23 例を採用した。

表 2.7.6.3-3 解析対象集団

	GA 20 mg/日群 (25 例)	プラセボ群 (25 例)
ITT 解析対象集団	25	25
マッチした症例	24	24
マッチしていない症例	1	1
Bornstein 解析集団	25	23
マッチした症例	22	22
マッチしていない症例	3	1
Bornstein 解析集団から除外された症例	0	2
除外された理由		
治験責任医師の判断による中止	0	2[a]

a. いずれも心因性の症状を有しており、治療効果の評価を妨げる可能性があると判断された。
Source：5.3.5.1-1 7.5、Table 9

2.7.6.3.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT 解析対象集団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それぞれ表 2.7.6.3-4 及び表 2.7.6.3-5 に示した。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性に関し、いずれの項目も GA 20 mg/日群及びプラセボ群に大きな違いはなかった。

表 2.7.6.3-4 人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

		GA 20 mg/日群 (25 例)	プラセボ群 (25 例)
性別			
女性	例数 (%)	14 (56.0)	15 (60.0)
男性	例数 (%)	11 (44.0)	10 (40.0)
年齢（歳）	平均値 (SD)	30.0 (3.2)	31.0 (3.5)
	最小値 - 最大値	20 - 33	25 - 35
人種			
白人	例数 (%)	23 (92.0)	25 (100.0)
黒人／その他	例数 (%)	2 (8.0)	0

Source : 5.3.5.1-1 Table 10

表 2.7.6.3-5 ベースライン時の疾患特性 （ITT 解析対象集団）

			GA 20 mg/日群 (25 例)	プラセボ群 (25 例)
罹病期間（年）		平均値（SD）	4.9 (2.7)	6.1 (3.9)
		最小値 - 最大値	2-10	1-13
過去 2 年間の再発率（回／2 年）		平均値（SD）	3.8 (1.4)	4.0 (1.2)
		最小値 - 最大値	2-8	2-7
DSS スコア		平均値（SD）	2.8 (1.9)	3.2 (2.0)
		最小値 - 最大値	1-6	0-6
DSS スコアの被験者分布	0～2	例数	13	11
	3～4	例数	5	7
	5～6	例数	7	7

Source : 5.3.5.1-1 Table 10

2.7.6.3.2.4 有効性評価項目

(1) 主要評価項目

主要評価項目である再発が見られなかった被験者の割合について、ITT 解析対象集団を対象とした解析結果を表 2.7.6.3-6 に、Bornstein 解析集団を対象とした解析結果を表 2.7.6.3-7 に示した。

ITT 解析対象集団を対象としたロジスティック回帰分析では、再発が見られなかった被験者の割合は、GA 20 mg/日群で 56.0%及びプラセボ群で 32.0%であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して高かったが、有意でなかった（p=0.1305）。

p 値が有意水準を上回った原因として、症例数が少ないことが影響したと考えられた。ITT 解析対象集団に採用された症例のうち、プラセボ群の 2 例は再発する前に中止した（治療開始 58 日目に 1 例、225 日目に 1 例）。この 2 例は心因性の症状を有しており、神経学的評価が正当に実施できなかった可能性があった。

心因性の症状を有していたプラセボ群の 2 例が含まれていない Bornstein 解析集団を対象としたマッチドペア解析では、再発が見られなかった被験者の割合は、GA 20 mg/日群で 63.6%及びプラセボ群で 27.3%であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して有意に高かった（p=0.0210）。

表 2.7.6.3-6　主要評価項目（ITT 解析対象集団、ベースライン共変量による調整解析）

評価項目	GA 20 mg/日群 (25 例)	プラセボ群 (25 例)	p 値 [a]
再発が見られなかった被験者の割合 (%)	56.0	32.0	0.1305

a. ベースライン共変量で調整したロジスティック回帰分析を用いた解析
Source：5.3.5.1-1　Supplement 2 Table 2

表 2.7.6.3-7　主要評価項目（Bornstein 解析集団、マッチドペア解析）

評価項目	GA 20 mg/日群 (22 例) [a]	プラセボ群 (22 例) [a]	p 値 [b]
再発が見られなかった被験者の割合 (%)	63.6	27.3	0.0210

a. マッチした症例のみを採用して解析
b. ペアの特性を考慮したマクネマー検定を用いた解析
Source：5.3.5.1-1　Supplement 2　Table 2

(2) その他の評価項目

再発に関するその他の評価項目について、ITT 解析対象集団を対象として、ベースライン共変量による調整解析の結果を表 2.7.6.3-8 に示した。

治験期間中の再発回数の平均値（SD）は、GA 20 mg/日群で 0.64（0.86）回及びプラセボ群で 2.36（2.41）回であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して有意に少なかった（累積ロジスティック回帰分析：p=0.0104）。

過去 2 年間と比較した再発回数の変化量について、治験期間中の再発回数の平均値（SD）は、治験参加前の過去 2 年間と比較して GA 20 mg/日群で-3.12（1.54）回及びプラセボ群で-1.60（2.63）回と、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して有意に減少した（累積ロジスティック回帰分析：p=0.0117）。

最初の再発までの期間（中央値）は、GA 20 mg/日群で 156 日超及びプラセボ群で 156 日であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して長かったが、有意でなかった（コックス回帰分析：p=0.0556）。

表 2.7.6.3-8 再発に関するその他の評価項目（ITT 解析対象集団、ベースライン共変量による調整解析）

評価項目		GA 20 mg/日群 (25 例)	プラセボ群 (25 例)	p 値
治験期間中の再発回数（回）	平均値 (SD)	0.64 (0.86)	2.36 (2.41)	-
被験者分布（例数）	0 回	14	8	0.0104 [a]
	1～2 回	10	6	
	3 回以上	1	11	
過去 2 年間と比較した再発回数の変化量（回） 平均値 (SD)		-3.12 (1.54)	-1.60 (2.63)	0.0117 [a]
最初の再発までの期間（中央値）	（日）	(>156) [b]	156	0.0556 [c]

a. ベースライン共変量で調整した累積ロジスティック回帰分析を用いた解析
b. 再発が見られた被験者の割合が 50%未満のため、中央値は算出できず
c. ベースライン共変量で調整したコックス回帰分析を用いた解析
Source：5.3.5.1-1 Supplement 2 Table 3、Table 4、Table 5、Table 6 及び Teva 社解析結果

機能障害の進行に関するその他の評価項目について、ITT 解析対象集団を対象として、ベースライン共変量による調整解析の結果を表 2.7.6.3-9 に示した。

最終評価時点の DSS スコアのベースラインからの変化量の平均値は、GA 20 mg/日群で-0.08 及びプラセボ群で 0.80 であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して DSS スコアが有意に減少した（ANCOVA：p=0.0269）。

DSS スコアが悪化した被験者の割合は、GA 20 mg/日群で 20.0%及びプラセボ群 44.0%であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群に比べて低かったが、有意でなかった（ロジスティック回帰分析：p=0.0559）。

機能障害の進行が見られなかった被験者の割合は、GA 20 mg/日群で 80.0%及びプラセボ群で 52.0%であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に高かった（ロジスティック回帰分析：p=0.0300）。

機能障害の進行までの期間の中央値は、GA 20 mg/日群で 656 日超え、プラセボ群で 656 日であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して有意に長かった（コックス回帰分析：p=0.0317）。

表 2.7.6.3-9 機能障害の進行に関する評価項目（ITT 解析対象集団、ベースライン共変量による調整解析）

評価項目	GA 20 mg/日群 (25 例)	プラセボ群 (25 例)	p 値
DSS スコアのベースラインからの変化量	-0.08	0.80	0.0269[d]
DSS スコアのベースラインからのカテゴリー分類別変化量 DSS スコアが悪化した [a] 被験者の割合 例数 (%)	5 (20.0)	11 (44.0)	0.0559[e]
機能障害の進行が見られなかった被験者の割合 [b] 例数 (%)	20 (80.0)	13 (52.0)	0.0300[e]
機能障害の進行までの期間（日） 中央値	(>656) [c]	656	0.0317[f]

a. 最終評価時点の DSS スコアがベースラインから 1 以上の上昇を悪化、それ以外を変動なし又は改善と定義する。
b. DSS スコアのベースラインから 1 以上の上昇が 3 ヵ月間以上持続した被験者
c. 再発が見られた被験者の割合が 50%未満のため、中央値は算出できず
d. ベースライン共変量で調整した ANCOVA を用いた解析
e. ベースライン共変量で調整したロジスティック回帰分析を用いた解析
f. ベースライン共変量で調整したコックス回帰分析を用いた解析
Source：5.3.5.1-1 Supplement 2 Table 7、Table 8、Table 9、Table 10 及び Teva 社解析結果

2.7.6.3.2.5 安全性評価項目

(1) 治験薬の投薬状況

治験薬の投薬状況を表 2.7.6.3-10 に示した。

投与期間は、GA 20 mg/日群及びプラセボ群で同程度であった。

累積曝露量（人・月）は、GA 20 mg/日群で 586.0 人・月、プラセボ群で 558.8 人・月であった。

表 2.7.6.3-10 治験薬の投薬状況（ITT 解析対象集団）

投与期間 (月)	GA 20 mg/日群 (25 例)				プラセボ群 (25 例)		
	例数	(%)	累積曝露量 (人・月)	累積投与量[a] (mg)	例数	(%)	累積曝露量 (人・月)
0～3	1	(4)	1.4	860	1	(4)	1.9
>3～6	0	0	0	0	0	0	0
>6～9	0	0	0	0	1	(4)	7.4
>9～12	0	0	0	0	0	0	0
>12～15	0	0	0	0	0	0	0
>15～18	0	0	0	0	1	(4)	16.0
>18～21	0	0	0	0	0	0	0
>21	24	(96)	584.6	355,820	22	(88)	533.5
合計	25	(100)	586.0	356,680	25	(100)	558.8

a 服薬率を 100%と想定した。
Source：5.3.5.1-1 Table 12

(2) 有害事象

安全性の解析は ITT 解析対象集団を対象として実施した。

本治験の有害事象は、治験総括報告書（5.3.5.1-1）作成時には有害事象用語集［COSTART（1989 年 8 月版）］を用いて集計された。その後、他の海外プラセボ対照二重盲検試験（01-9001/9001E 試験、9003 試験）と安全性データを併合（併合安全性データ）するために、COSTART V を用いて再集計された。集計結果は Integrated Summary of Safety（ISS、2001 年）に纏められた。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。その後、集計結果は単発性脱髄性症候群（CIS）を対象とした GA/9010 試験成績との比較のため、COSTART V の用語から MedDRA ver.10.0 の基本語に読み替えた。本項の有害事象名は MedDRA/J ver.10.0 を用いた。

1) 全有害事象

本治験で発現した有害事象の発現頻度を表 2.7.6.3-11 に示した。

本治験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 100%（25/25 例）及び 96.0%（24/25 例）であった。GA 20 mg/日群で 5 例（20%）以上に発現した有害事象のうち、プラセボ群と比較して発現率が高かった有害事象は（評価不能の事象を除く）、注射部位疼痛 92.0%（23/25 例）、注射部位浮腫 88%（22/25 例）、注射部位そう痒感及び注射部位紅斑 76.0%（19/25 例）、浮動性めまい 52.0%（13/25 例）、頭痛、関節痛及び局所反応（注射部位ではない）44.0%（11/25 例）、便秘 40.0%（10/25 例）、悪心及び多汗症 32.0%（8/25 例）、動悸 28.0%（7/25 例）及び食欲不振 24.0%（6/25 例）であった。

表 2.7.6.3-11 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 (25 例)		プラセボ群 (25 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体		25	100	24	96.0
感染症および寄生虫症	全体	1	4.0	3	12.0
	膀胱炎	0	0	1	4.0
	感染	1	4.0	1	4.0
	副鼻腔炎	0	0	1	4.0
代謝および栄養障害	全体	6	24.0	5	20.0
	食欲不振	6	24.0	5	20.0
精神障害	全体	7	28.0	3	12.0
	錯乱状態	1	4.0	0	0
	うつ病	3	12.0	3	12.0
	神経過敏	1	4.0	0	0
	睡眠障害	2	8.0	0	0
神経系障害	全体	18	72.0	14	56.0
	健忘	1	4.0	1	4.0
	浮動性めまい	13	52.0	8	32.0
	異常感覚	0	0	2	8.0
	頭痛	11	44.0	10	40.0
	筋緊張亢進	1	4.0	0	0
	錯感覚	2	8.0	1	4.0
	傾眠	6	24.0	6	24.0
	失神	0	0	1	4.0
	振戦	1	4.0	0	0
眼障害	全体	1	4.0	0	0
	視覚障害	1	4.0	0	0
耳および迷路障害	全体	0	0	1	4.0
	回転性めまい	0	0	1	4.0
心臓障害	全体	7	28.0	4	16.0
	動悸	7	28.0	4	16.0
血管障害	全体	4	16.0	1	4.0
	出血	0	0	1	4.0
	末梢血管障害	1	4.0	0	0
	血管拡張	3	12.0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	5	20.0	0	0
	喘息	1	4.0	0	0
	呼吸困難	3	12.0	0	0
	季節性鼻炎	1	4.0	0	0
胃腸障害	全体	16	64.0	11	44.0
	腹痛	4	16.0	6	24.0
	便秘	10	40.0	7	28.0
	悪心	8	32.0	4	16.0
	嘔吐	2	8.0	1	4.0

表 2.7.6.3-11 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 (25 例)		プラセボ群 (25 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	15	60.0	13	52.0
	ざ瘡	0	0	1	4.0
	斑状出血	2	8.0	2	8.0
	多汗症	8	32.0	6	24.0
	点状出血	0	0	1	4.0
	そう痒症	2	8.0	1	4.0
	乾癬	0	0	1	4.0
	発疹	6	24.0	6	24.0
	皮膚障害	0	0	1	4.0
	蕁麻疹	0	0	2	8.0
筋骨格系および結合組織障害	全体	11	44.0	11	44.0
	関節痛	11	44.0	10	40.0
	関節障害	0	0	1	4.0
	側腹部痛	0	0	1	4.0
	筋痙縮	0	0	1	4.0
妊娠、産褥および周産期の状態	全体	0	0	1	4.0
	妊娠	0	0	1	4.0
生殖系および乳房障害	全体	1	4.0	0	0
	子宮内膜障害	1	4.0	0	0
全身障害および投与局所様態	全体	25	100	19	76.0
	無力症	0	0	1	4.0
	胸痛	1	4.0	0	0
	悪寒	1	4.0	0	0
	注射部位紅斑	19	76.0	13	52.0
	注射部位出血	2	8.0	6	24.0
	注射部位炎症	2	8.0	0	0
	注射部位腫瘤	2	8.0	1	4.0
	注射部位浮腫	22	88.0	4	16.0
	注射部位疼痛	23	92.0	9	36.0
	注射部位そう痒感	19	76.0	6	24.0
	注射部位反応	1	4.0	0	0
	局所反応	11	44.0	7	28.0
	倦怠感	1	4.0	0	0
	浮腫	1	4.0	0	0
	末梢性浮腫	1	4.0	0	0
	疼痛	3	12.0	3	12.0
	発熱	2	8.0	0	0
	評価不能の事象	11	44.0	4	16.0
臨床検査	全体	0	0	1	4.0
	体重減少	0	0	1	4.0

表 2.7.6.3-11　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 (25 例)		プラセボ群 (25 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	1	4.0	0	0
	損傷	1	4.0	0	0

事象名：MedDRA/J ver.10.0
Source：5.3.5.3-3 及び Teva 社解析結果

2) 因果関係別集計

本治験において治験薬との因果関係は判定しなかった。

3) 程度別集計

本治験において有害事象の程度は判定しなかった。

4) 死亡

本治験で死亡例はなかった。

5) 重篤な有害事象

本治験で重篤な有害事象はなかった。

6) 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度を表 2.7.6.3-12 に示した。

注射時の反応により GA 20 mg/日群の 2 例、再発による入院によりプラセボ群の 1 例が治験薬の投与を中止した。

表 2.7.6.3-12 治験薬の投与中止に至った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 (25 例)		プラセボ群 (25 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体		2	8.0	1	4.0
代謝および栄養障害	全体	1	4.0	0	0
	食欲不振	1	4.0	0	0
精神障害	全体	1	4.0	0	0
	うつ病	1	4.0	0	0
神経系障害	全体	2	8.0	1	4.0
	浮動性めまい	2	8.0	0	0
	頭痛	0	0	1	4.0
	筋緊張亢進	1	4.0	0	0
心臓障害	全体	1	4.0	0	0
	動悸	1	4.0	0	0
血管障害	全体	2	8.0	0	0
	末梢血管障害	1	4.0	0	0
	血管拡張	1	4.0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	2	8.0	0	0
	呼吸困難	2	8.0	0	0
胃腸障害	全体	2	8.0	0	0
	腹痛	2	8.0	0	0
	便秘	1	4.0	0	0
	悪心	1	4.0	0	0
皮膚および皮下組織障害	全体	2	8.0	1	4.0
	多汗症	2	8.0	0	0
	発疹	0	0	1	4.0
全身障害および投与局所様態	全体	2	8.0	1	4.0
	胸痛	1	4.0	0	0
	悪寒	1	4.0	0	0
	注射部位紅斑	2	8.0	1	4.0
	注射部位炎症	1	4.0	0	0
	注射部位浮腫	2	8.0	0	0
	注射部位疼痛	2	8.0	1	4.0
	注射部位そう痒感	2	8.0	0	0
	局所反応	2	8.0	0	0
	疼痛	1	4.0	0	0
	評価不能の事象	2	8.0	0	0
臨床検査	全体	0	0	1	4.0
	体重減少	0	0	1	4.0

事象名：MedDRA/J ver.10.0
* 各被験者において、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、当該被験者に発現したすべての有害事象を含めた。
Source：5.3.5.3-3 及び Teva 社解析結果

7) 注射部位反応（ISR）

本治験で発現した注射部位反応（ISR）の発現頻度を表 2.7.6.3-13 に示した。

MedDRA/J ver.10.0 において、高位語が「注射部位反応」である有害事象を ISR と定義した。

ISR は GA 20 mg/日群でのすべての被験者（25 例）及びプラセボ群の 76%（19/25 例）で見られた。ISR のうち、注射部位出血以外の発現率は、GA 20 mg/日群においてプラセボ群と比較して高かった。

表 2.7.6.3-13 ISR の発現頻度（ITT 解析対象集団）

基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (25 例)		プラセボ群 (25 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	25	100.0	19	76.0
注射部位疼痛	23	92.0	9	36.0
注射部位浮腫	22	88.0	4	16.0
注射部位紅斑	19	76.0	13	52.0
注射部位そう痒感	19	76.0	6	24.0
注射部位出血	2	8.0	6	24.0
注射部位炎症	2	8.0	0	0
注射部位腫瘤	2	8.0	1	4.0
注射部位反応	1	4.0	0	0

事象名：MedDRA/J ver.10.0
Source：5.3.5.3-3 及び Teva 社解析結果

8) 注射直後反応（IPIR）

本治験において、基本語で胸痛、血管拡張、呼吸困難、動悸又は頻脈（MedDRA/J ver.10.0）を IPIR に関連する有害事象と定義し、集計した。

本治験で発現した IPIR に関連する有害事象を表 2.7.6.3-14 に示した。

IPIR に関連する有害事象の発現率は、GA 20 mg/日群 44.0%（11/25 例）及びプラセボ群 16.0%（4/25 例）であり、GA 20 mg/日群でプラセボ群と比較して高かった。

表 2.7.6.3-14 IPIR 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 (25 例)		プラセボ群 (25 例)	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
全体	11	44.0	4	16.0
動悸	7	28.0	4	16.0
呼吸困難	3	12.0	0	0
血管拡張	3	12.0	0	0
胸痛	1	4.0	0	0

事象名：MedDRA/J ver.10.0
Source：5.3.5.3-3 及び Teva 社解析結果

9) 臨床検査値

臨床検査値（血液学的検査、生化学的検査及び尿検査）において、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。

2.7.6.3.3 結論

主要評価項目である再発が見られなかった被験者の割合について、ITT 解析対象集団を対象としたロジスティック回帰分析では GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して高かったが、有意でなかった（p=0.1305）。しかし、神経学的評価が正当に実施できなかった可能性があった心因性の症状を有していたプラセボ群の 2 例が含まれていない Bornstein 解析集団を対象としたマッチドペア解析では、再発が見られなかった被験者の割合は、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して有意に高かった（p=0.0210）。

再発に関するその他の評価項目において、治験期間中の再発回数の平均値は GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して有意に少なかった（累積ロジスティック回帰分析、p=0.0104）。過去 2 年間と比較した再発回数の変化量について、治験期間中の再発回数の平均値は治験参加前の過去 2 年間と比較して、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して有意に減少した（累積ロジスティック回帰分析、p=0.0117）。また、最初の再発までの期間では、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して長かった（コックス回帰分析：p=0.0556）。

機能障害の進行に関する評価項目において、最終評価時点の DSS スコアのベースラインからの変化量の平均値は、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して DSS スコアが有意に減少した（ANCOVA：p=0.0269）。DSS スコアが悪化した被験者の割合は、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して低かったが、有意でなかった（ロジスティック回帰分析：p=0.0559）。機能障害の進行が見られなかった被験者の割合は、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に高かった（ロジスティック回帰分析：p=0.0300）。また、機能障害の進行までの期間は、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して有意に長かった（コックス回帰分析：p=0.0317）。

安全性について、GA 20 mg/日群で見られた有害事象は主に ISR であった。臨床検査値（血液学的検査、生化学的検査及び尿検査）において、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。

以上より、本治験において、RRMS 患者に対する本剤 20 mg/日皮下投与により、再発回数の減少、機能障害進行の遅延が見られた。また、本剤の忍容性は良好であった。よって、GA のベネフィット／リスク比は良好であることが示された。

2.7.6.4 海外第II相試験_9006

：添付資料番号 5.3.5.1-2（参考）

2.7.6.4.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者を対象としたグラチラマー酢酸塩（GA）40 mg の有効性、忍容性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
治験の目的	主要目的は、磁気共鳴画像法（MRI）の検査結果を指標として、GA40 mg/日皮下投与時の有効性を GA 20 mg/日皮下投与時と比較して評価する。副次目的は、MRI の二次パラメータ、再発率、忍容性及び安全性について GA 40 mg/日皮下投与時と GA 20 mg/日皮下投与時を比較する。
治験デザイン	RRMS 患者を対象に、高用量である GA 40 mg/日投与と 20 mg/日投与を比較する多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
対象	1. 対象：RRMS 患者 2. 選択基準 (1) Poser らの診断基準（1983 年）による診断確実（臨床的）な多発性硬化症（MS）を有する者で、MS と診断されてから少なくとも 6 ヵ月経過している者 (2) 治験参加前 1 年以内に少なくとも 1 回の再発が確認され、かつ診療録に記載されている者 (3) スクリーニング時に実施した MRI 検査で、少なくとも 1 個の T_1Gd 増強病巣を有し、かつ 15 個を上回らない者 (4) スクリーニング前 30 日間、無再発状態であり、コルチコステロイド治療（静脈内、筋肉内又は経口）を行っていない者 (5) スクリーニングからベースラインまでの間にコルチコステロイド治療（静脈内、筋肉内又は経口）を行っていない者 (6) 性別は男女とも可とし、妊娠可能な女性の場合、医学的に適切な避妊法（経口避妊剤、避妊パッチ、コンドーム又は子宮内避妊具と殺精子剤による二重バリア法）を実施することができる者 (7) 年齢が 18 歳以上 50 歳以下の者 (8) 歩行可能で、総合障害度評価スケール（EDSS）が 0 以上 5 以下の者 (9) 治験参加に先立ち、署名入りの同意説明文書を自らの意思により提出し、またそれが可能である者 3. 除外基準 (1) GA 製剤（経口又は注射）を以前に使用したことのある者 (2) クラドリビンを以前に使用したことのある者 (3) 治験参加前 6 ヵ月以内に免疫抑制剤を使用した者 (4) 治験参加前 6 ヵ月以内に免疫グロブリン静注療法を含む治験薬投与を受けていた又は何らかの治験に参加していた者 (5) スクリーニング前 60 日以内にインターフェロンを使用した者 (6) 治験参加前 6 ヵ月以内に連続 30 日以上の長期のコルチコステロイド治療（静脈内、筋肉内又は経口）を受けていた者 (7) 全身照射又はリンパ照射を以前に受けたことがある者 (8) 妊娠中又は授乳中の者 (9) スクリーニングからベースラインまでの間に再発した者 (10) アルコール依存又は薬物乱用など、治験担当医師が本治験の被験者候補としてふさわしくないと判断する者

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要 (Continued)

	(11)マンニトールに対し過敏症の既往がある者 (12)ガドリニウム（Gd）に対し過敏症の既往がある者 (13)MRI 検査を適切に実施することが困難な者
併用禁止薬及び療法	• インターフェロン • 非経口ステロイド剤（ただし、治験実施計画書で定義された再発[a]に対して用いる場合を除く） • 経口ステロイド剤 • 化学療法剤 • 免疫抑制剤又は免疫調整剤 • 4-アミノピリジン • 免疫グロブリン静注療法及びその他の治験薬 [a] 再発の定義：神経学的異常*の 1 回以上の発現又は以前に観察された 1 回以上の神経学的異常の再発現と定義した。なお、「神経学的異常」が少なくとも 48 時間持続し、かつ前回の再発の発現後に少なくとも 30 日間の神経状態の安定又は改善が継続していなければならないとした。 * 神経学的異常とは、神経学的検査で前回検査時と比較して次の客観的変化が少なくとも 1 つ該当する場合とし、その事象を 1 回の再発とみなした。 ・EDSS スコアが少なくとも 0.5 上昇 ・機能別障害度（FS）2 項目以上でグレードが 1 上昇 ・FS1 項目でグレードが 2 上昇
併用可能薬及び療法	臨床的に適切な用量での抗コリン剤や鎮痙剤等の対症療法剤は併用可能とした。急性の再発に対する短期的なコルチコステロイドの使用は可能とした。静注ソルメドロール（メチルプレドニゾロン）は最大 1g/日 3 日間の投与を可能とした。ただし、漸減療法は不可とした。経口及び筋肉注射のステロイド剤も不可とした。
治験薬	治験薬 GA は、米国薬局方（USP）／ヨーロッパ薬局方適合の GA 20 mg 又は 40 mg 及びマンニトール 40 mg を含有する無菌の凍結乾燥製剤として供給。USP タイプ 1 アンバーガラス製の単回使用バイアル（1 バイアル 2 mL）に包装した。各バイアルに対して、1.1 mL の希釈剤／溶剤［注射用滅菌水］を含有する別のバイアル／アンプルを同梱した。 用法・用量 GA 20 mg 又は 40 mg のいずれかを 1 日 1 回皮下投与した。
投与・観察期間	スクリーニング期間：1 ヵ月間（1 ヵ月を 28±4 日と定義） 投与期間：9 ヵ月間

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要 (Continued)

検査・観察項目及び実施時期

本治験では以下の評価を実施した。

	スクリーニング	ベースライン	来院月						予定外の来院
来院日（月）*	-1	0	1	3	6	7	8	9/中止時	-
同意書	X								
適格性	X	X[a]							
既往歴	X								
前治療薬及び併用薬	X	X[a]	X	X	X	X	X	X	
身体検査	X							X	
バイタルサイン	X	X[c]	X	X	X	X	X	X	X**
心電図検査	X	X	X	X	X			X	
胸部 X 線検査	X								
神経学的検査及び Timed 25-ft Walk 検査	X	X		X	X			X	X**
再発評価	X[a]	X[a]	X	X	X	X	X	X	X**
臨床検査	X	X	X	X	X			X	X**
血清中 βhCG	X[d]	X[d]							
MRI 検査	X			X		X	X	X***	
治験薬の交付		X[b]		X	X				X**
有害事象		X[b]	X	X	X	X	X	X	X**

a. 無作為化前に実施
b. 無作為化後に実施
c. 投与前及び投与後のバイタルサイン（投与後 30 分及び 60 分）
d. 妊娠可能な女性を対象に実施
*1 ヵ月は 28±4 日と定義した。
**治験担当医師が必要と判断した場合、予定外の来院時に評価を実施した。ただし、バイタルサインは来院ごとに測定し、被験者が再発の可能性を申し出たことによる予定外の来院であった場合は再発を評価した。
***MRI 検査は、治験参加期間が 3 ヵ月以上の場合のみ中止時に実施した。
βhCG＝ヒト絨毛性ゴナドトロピン、βサブユニット

評価方法（項目）及び評価基準

1.有効性評価項目

主要評価項目

投与 7、8 及び 9 ヵ月後の T_1Gd 増強病巣の総数

副次評価項目

・投与 8 及び 9 ヵ月後の新規 T_1Gd 増強病巣の総数
・投与 8 及び 9 ヵ月後の新規 T_2病巣の総数
・T_2病巣の総容積 - ベースラインから最終評価値までの変化量
・再発回数
・Timed 25-ft Walk 検査 - ベースラインから各来院日までの変化量

2. 安全性評価項目

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体検査、胸部 X 線検査、心電図（ECG）

解析方法

1. 解析対象集団

(1) Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団：無作為化されたすべての被験者。

(2) 試験完了（CO）解析対象集団：9 ヵ月間の投与期間を完了したすべての被験者。

(3) 治験実施計画書に適合した集団（PPS）：9 ヵ月間の投与期間を完了し、重大な治験実施計画書からの逸脱がなかった被験者。

2.有効性

(1) 主要評価項目の解析

1) 主要評価解析：ITT 解析対象集団を対象に以下の解析を行った。

主要評価項目は、擬似尤度ポアソン回帰モデルを用い、投与群及び施設を因子として調整した。各評価時点での T_1Gd 増強病巣数が欠測している場合、MRI 検査データの利用可能率（1/3、2/3 又は 3/3）の対数値に基づく「offset」法を適用した。DSCALE オプションを用いて過分散を処理した。スクリーニング時の病巣数を共変量とした。投与群と施設の間の交互作用が尤度比検定で有意（$p<0.10$）であった場合にはこれを解析モデルに含めた。

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要 (Continued)

	2) 副解析：CO 解析対象集団及び PPS を対象として、主要評価解析と同様の解析を実施した。 (2) 副次評価項目の解析 主要評価項目の解析で、ITT 解析対象集団、CO 解析対象集団及び PPS いずれの解析対象集団でも同様の薬剤効果が示された場合、あるいは各解析対象集団で脱落傾向に差がなかった場合には、副次評価項目の解析対象集団は ITT 解析対象集団に限定した。 第一種の過誤を制御するため、有意水準を 5%とした下降閉検定手順を用い、主要評価項目と同様の方法で以下の 5 項目の順で解析した。 1) 投与 8 及び 9 ヵ月後の新規 T_1Gd 増強病巣の総数 主要評価項目と同様の解析を実施した。 2) 投与 8 及び 9 ヵ月後の新規 T_2病巣の総数 主要評価項目と同様の解析を実施した。 3) T_2病巣の容積 - ベースラインから最終評価値までの変化量 共分散分析（ANCOVA）により、投与群間で変化量の調整済み平均値を比較した。投与群及び施設を固定効果とし、ベースラインの容積を共変量とした。投与群と施設の間の交互作用が統計学的に有意（$p<0.10$）であった場合にはこれを解析モデルに含めた。正規性からの乖離が有意（Shapiro-Wilk 検定、$p<0.001$）であった場合には、容積の変化量を順位変換し、共変量を無視した。 4) 再発回数 曝露量の対数値に基づく「offset」法を適用した擬似尤度ポアソン回帰モデルを用い、施設を因子として、ベースライン値で調整した。ベースラインの EDSS スコア及び過去 1 年間の再発回数（+1）の対数値を共変量とした。投与群と施設の間の交互作用が尤度比検定で有意（$p<0.10$）であった場合にはこれを解析モデルに含めた。 5) Timed 25-ft Walk 検査 - ベースラインから各来院日までの変化量 継時測定データ解析により解析した。投与群、時間、投与群と時間との交互作用、施設を固定効果とした。スクリーニング時の測定値を共変量とした。また、各被験者の切片及び時間の効果を変量効果とした。投与群に対する検定は、投与群及び投与群と時間との交互作用の両方の統計学的な有意性に従った。投与群と施設の間の交互作用は、統計学的に有意（$p<0.10$）であった場合に解析モデルに含めた。 3.安全性 安全性の評価は、ITT 解析対象集団を対象とした。また、安全性パラメータは要約統計量を算出した。 有害事象は MedDRA ver. 8.1 を用いて、器官別大分類及び基本語別に頻度集計を行った。 臨床検査、バイタルサイン及び ECG について一覧表、頻度表及びシフト表を作成した。
計画被験者数	主要評価項目の評価可能症例数として約 100 例（GA 20 mg/日群及び GA 40 mg/日群の各投与群に均等に無作為化割付を実施）。 【設定根拠】 投与を実施しない集団における MRI 検査での T_1Gd 増強病巣数の割合を 3.68 個/スキャンと想定した。投与 7、8 及び 9 ヵ月後の T_1Gd 増強病巣数の割合を GA 20 mg/日群が 1.84 個/スキャン（減少率 50%）、GA 40 mg/日群が 0.736 個/スキャン（減少率 80%）と想定した。このとき、有意水準 5%（両側）のもと主要評価項目に関し GA 20 mg/日群に対する GA 40 mg/日群の優越性が 60%と想定した場合、検出力 90%を確保するためには、各群 50 例必要となる。よって、主要評価項目の評価可能症例数として約 100 例と設定した。
治験責任医師名	[redacted] 他　計 18 名
治験実施施設	[redacted] 他　計 18 施設（米国）
治験期間	2003 年 10 月～2005 年 9 月

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

本治験は米国18施設で実施された。被験者の内訳を表2.7.6.4-2に示した。

被験者229例をスクリーニングし、このうち139例がスクリーニング不適格症例であった。不適格症例のほとんど（97%）が、スクリーニング時の磁気共鳴画像法（MRI）検査でT_1Gd増強病巣数が1個以上15個以下の選択／除外基準を満たしていなかった。選択基準を満たす被験者の登録が容易ではなかったため、本治験への登録は90例に到達した時点で中止した。

本治験に登録され、無作為化された被験者は90例であり、その内訳はGA 20 mg/日群で44例及びGA 40 mg/日群で46例であり、全例治験薬を投与した。そのうち、78例（GA 20 mg/日群38例、GA 40 mg/日群40例）が本治験を完了し、12例（GA 20 mg/日群6例、GA 40 mg/日群6例）が本治験を中止した。

表2.7.6.4-2 被験者の内訳

	GA 20 mg/日群 (44例)		GA 40 mg/日群 (46例)		全体 (90例)	
	例数	%	例数	%	例数	%
無作為化された被験者	44	100.0	46	100.0	90	100.0
治験を完了した被験者	38	86.4	40	87.0	78	86.7
治験を中止した被験者	6	13.6	6	13.0	12	13.3
中止理由						
有害事象	1	2.3	4	8.7	5	5.6
追跡不能／来院せず	1	2.3	2	4.3	3	3.3
同意撤回	3	6.8	0	0	3	3.3
その他	1	2.3	0	0	1	1.1

Source：5.3.5.1-2 Table 4

2.7.6.4.2.2 解析対象集団

「Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団」には、無作為化された90例（GA 20 mg/日群44例、GA 40 mg/日群46例）を採用した。ただし、主要評価解析では、治験完了前3ヵ月間にMRI検査を少なくとも1回実施することを追加の条件としたため、81例（GA 20 mg/日群39例、GA 40 mg/日群42例）が対象となった。

「試験完了（CO）解析対象集団」には、9ヵ月間の投与期間を完了した78例（GA 20 mg/日群38例、GA 40 mg/日群40例）を採用した。ただし主要評価項目の解析では、治験完了前3ヵ月間にMRI検査を少なくとも1回実施することを追加の条件としたため、77例（GA 20 mg/日群37例、GA 40 mg/日群40例）が対象となった。

「治験実施計画書に適合した集団（PPS）」には、9ヵ月間の投与期間を完了し、重大な治験実施計画書からの逸脱がなかった50例（GA 20 mg/日群23例、GA 40 mg/日群27例）を採用した。

2.7.6.4.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表2.7.6.4-3に、ベースライン時の疾患特性を表2.7.6.4-4に示した。

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。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。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。T_1Gd増強病巣数の平均値（SD）は、GA 20 mg/日群で3.4（3.3）個、GA 40 mg/日群で3.4（3.1）個であった。

表 2.7.6.4-3　人口統計学的特性（ITT解析対象集団）

項目		GA 20 mg/日群	GA 40 mg/日群	全体
例数		44	46	90
性別				
女	例数 (%)	31 (70.5)	37 (80.4)	68 (75.6)
男	例数 (%)	13 (29.5)	9 (19.6)	22 (22.4)
年齢（歳）	平均値 (SD)	37.1 (7.0)	37.4 (6.5)	37.2 (6.7)
BMI	平均値 (SD)	26.7 (5.7)	26.1 (4.7)	26.4 (5.2)
人種				
白人	例数 (%)	38 (86.4)	44 (95.7)	82 (91.1)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	例数 (%)	5 (11.4)	0 (0.0)	5 (5.6)
ヒスパニック系	例数 (%)	1 (2.3)	1 (2.2)	2 (2.2)
アメリカインディアン又はアラスカ人	例数 (%)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)

BMI=体格指数［体重 kg/(身長 m)^2］
Source：5.3.5.1-2　Table 5

表 2.7.6.4-4　ベースライン時の疾患特性（ITT解析対象集団）

項目		GA 20 mg/日群	GA 40 mg/日群	全体
例数		44	46	90
罹病期間（年）	平均値 (SD)	3.2 (3.7)	3.8 (4.8)	3.5 (4.3)
過去1年間のMS再発回数（回）	平均値 (SD)	1.5 (0.8)	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)	2.0 (1.1)
EDSSスコア（変換値）	平均値 (SD)	2.0 (1.2)	2.0 (0.9)	2.0 (1.0)
T_1Gd増強病巣数（個）	平均値 (SD)	3.4 (3.3)	3.4 (3.1)	3.4 (3.2)
T_1Gd増強病巣容積 (mm^3)	平均値 (SD)	588.7 (686.3)	1174.4 (3738.2)	891.4 (2730.8)
T_2病巣容積 (mm^3)	平均値 (SD)	16972 (15830)	18891 (14714)	17964 (15207)
T_1低信号病巣容積 (mm^3)	平均値 (SD)	3650.8 (6382.9)	4388.9 (4965.2)	4032.3 (5673.5)

Source：5.3.5.1-2　Table 6

2.7.6.4.2.4　有効性評価項目

(1) 主要評価項目

1) 主要評価解析

ITT解析対象集団における主要評価項目の主要評価解析では、治験完了前3ヵ月間にMRI検査を1度も実施しなかった9例（GA 20 mg/日群5例、GA 40 mg/日群4例）を除外した。ITT解析対象集団における投与7、8及び9ヵ月後のT_1Gd増強病巣の総数を表2.7.6.4-5に示した。

ITT解析対象集団における投与7、8及び9ヵ月後のT_1Gd増強病巣の総数（平均値）は、GA 20 mg/日群で3.62個、GA 40 mg/日群で2.26個であった。擬似尤度ポアソン回帰モデルを用いて解析した結果、投与7、8及び9ヵ月後のT_1Gd増強病巣の総数のGA 20 mg/日群に対するGA 40 mg/日群の率比は0.62（95%信頼区間：0.36～1.08）であり（p=0.0898）、GA 40 mg/日群

ではGA 20 mg/日群と比較して、T_1Gd増強病巣の総数は38%減少した。本治験の検出力が不足しており有意ではなかったが、GA 40 mg/日群ではGA 20 mg/日群と比較して減少傾向が見られた。

表2.7.6.4-5　投与7、8及び9ヵ月後のT_1Gd増強病巣の総数（ITT解析対象集団）

		GA 20 mg/日群 (44例)	GA 40 mg/日群 (46例)
投与7、8及び9ヵ月後のT_1Gd増強病巣の総数	例数	39	42
	平均値	3.62	2.26
	SD	4.06	4.06
	最小値	0	0
	中央値	2.00	0.00
	最大値	14	17

Source：5.3.5.1-2　Post-Text Table 12

2)　副解析

CO解析対象集団及びPPSを対象として、ITT解析対象集団を対象とした解析と同様の解析を実施した。その結果、CO解析対象集団を対象とした解析では、投与7、8及び9ヵ月後のT_1Gd増強病巣の総数のGA 20 mg/日群に対するGA 40 mg/日群の率比は、0.65（95%信頼区間：0.37～1.14）であり（p=0.1269）、GA 40 mg/日群ではGA 20 mg/日群と比較して35%減少し、ITT解析対象集団を対象とした解析結果と同様の傾向が見られた。PPSを対象とした解析では、投与7、8及び9ヵ月後のT_1Gd増強病巣の総数のGA 20 mg/日群に対するGA 40 mg/日群の率比は、0.78（95%信頼区間：0.36～1.68）であった（p=0.5243）。

事後解析として、投与3ヵ月後でのT_1Gd増強病巣数の平均値（SD）は、GA 20 mg/日群で2.61（4.22）個、GA 40 mg/日群で1.33（1.58）個であり、投与の早い段階ではGA 40 mg/日群の効果が高いと考えられた。そのため、事後解析として投与3ヵ月後にMRI検査を実施した被験者（GA 20 mg/日群41例、GA 40 mg/日群43例）を対象に、ポアソン回帰モデルを用いてT_1Gd増強病巣数をGA 20 mg/日群及びGA 40 mg/日群で比較した。その結果、GA 20 mg/日群に対するGA 40 mg/日群の投与3ヵ月後でのT_1Gd増強病巣数の率比は、0.48（95%信頼区間：0.29～0.82）であり（p=0.0051）、GA 40 mg/日群ではGA 20 mg/日群と比較して52%減少した。

(2) 副次評価項目

1) 投与8及び9ヵ月後の新規T_1Gd増強病巣の総数

ITT解析対象集団を対象として、投与8及び9ヵ月後の新規T_1Gd増強病巣の総数について擬似尤度ポアソン回帰モデルを用いて解析したところ、GA 20 mg/日群に対するGA 40 mg/日群の率比は0.73（95%信頼区間：0.39～1.35）であり（p=0.3110）、GA 40 mg/日群ではGA 20 mg/日群と比較して新規T_1Gd増強病巣の総数は27%減少した。

2) 投与8及び9ヵ月後の新規T_2病巣の総数

ITT解析対象集団を対象として、投与8及び9ヵ月後の新規T_2病巣の総数について擬似尤度ポアソン回帰モデルを用いて解析したところ、GA 20 mg/日群に対するGA 40 mg/日群の率比は0.70（95%信頼区間：0.38～1.30）であり（p=0.2562）、GA 40 mg/日群ではGA 20 mg/日群と比較して新規T_2病巣の総数は30%減少した。

3) T_2病巣の総容積 - ベースラインから最終評価値までの変化量

ベースラインから最終評価値までのT_2病巣の総容積の変化量の調整済み平均値（SE）は、GA 20 mg/日群及びGA 40 mg/日群でそれぞれ800.94（1144.39）mm^3及び1516.23（1095.01）mm^3であり、両投与群ともに増加した。ANCOVAの結果、変化量の群間差（GA 20 mg/日群 -

GA 40 mg/日群）の調整済み平均値は-715.29（95%信頼区間：-3678.49～2247.91）であった（p=0.6313）。

4) 再発回数

治験期間中の再発回数の分布を表 2.7.6.4-6 に示した。

ITT 解析対象集団における治験期間中の再発回数の平均値（SD）は、GA 20 mg/日群及び GA 40 mg/日群でそれぞれ 0.52（0.59）回及び 0.30（0.59）回であり、再発しなかった被験者の割合は、それぞれ 52.3%及び 76.1%であった。過去 1 年間の再発率及びベースラインの EDSS スコアを共変量とした擬似尤度ポアソン回帰モデルを用いて解析したところ、GA 20 mg/日群に対する GA 40 mg/日群の再発回数の率比は 0.59（95%信頼区間：0.31～1.16）であり（p=0.1202）、GA 40 mg/日群では GA 20 mg/日群と比較して 41%減少した。

表 2.7.6.4-6　治験薬投与中の再発回数の分布（ITT 解析対象集団）

再発回数（回）	GA 20 mg/日群 (44 例)		GA 40 mg/日群 (46 例)	
	例数	%	例数	%
0	23	52.3	35	76.1
1	19	43.2	8	17.4
2	2	4.5	3	6.5

Source：5.3.5.1-2　Table 8

事後解析にて、初回の再発までの期間に関して、Kaplan-Meier 法を用いて検討した。その結果を図 2.7.6.4-1 に示した。

初回の再発までの期間は、GA 20 mg/日群では GA 40 mg/日群と比較して有意に短かった（log-rank 検定、p=0.0367）。

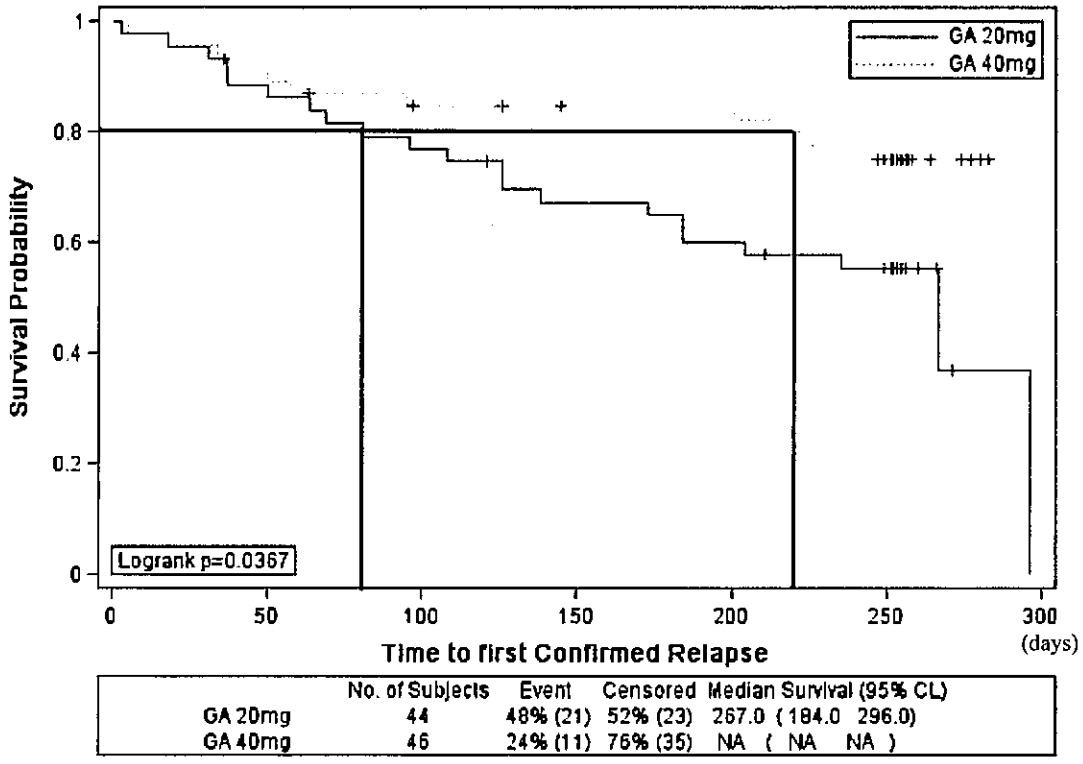


図 2.7.6.4-1　初回の再発までの期間（log-rank 検定、ITT 解析対象集団）

Source：5.3.5.1-2　Appendix 16.1.9.4.9

5) Timed 25-ft Walk 検査 - ベースラインから各来院日までの変化量

継時測定データ解析の結果、Timed 25-ft Walk 検査でのベースラインからの変化量の調整済み平均値（SE）は、GA 20 mg/日群及び GA 40 mg/日群でそれぞれ 0.07336（0.08820）秒及び 0.01759（0.08706）秒であり、投与群間に有意差はなかった（p=0.6347）。

2.7.6.4.2.5 安全性評価項目

本治験での安全性の評価は、ITT 解析対象集団を対象とした。

有害事象は MedDRA ver. 8.1 を用いて集計した。

(1) 治験薬の投薬状況

治験薬投与期間及び総曝露量を表 2.7.6.4-7 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。治験薬総曝露量は、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 2.7.6.4-7 治験薬投与期間及び総曝露量（ITT 解析対象集団）

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

Source：5.3.5.1-2 Table 11

(2) 有害事象

1) 全有害事象

本治験での有害事象の発現頻度を表 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。両投与群ともに高頻度に見られた（20%以上で発現）有害事象はいずれも注射部位反応［ISR、7）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、治験薬の投与を中止した被験者はなかった。

表 2.7.6.4-8 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 (44 例)		GA 40 mg/日群 (46 例)	
		発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体		44	100	45	97.8
血液およびリンパ系障害	全体	2	4.5	2	4.3
	貧血	1	2.3	0	0
	白血球増加症	0	0	1	2.2
	リンパ節症	1	2.3	0	0
	好中球増加症	0	0	2	4.3
心臓障害	全体	1	2.3	7	15.2
	動悸	1	2.3	5	10.9
	頻脈	0	0	2	4.3
耳および迷路障害	全体	3	6.8	3	6.5
	外耳道紅斑	0	0	1	2.2
	耳閉	1	2.3	0	0
	耳痛	1	2.3	1	2.2
	耳鳴	2	4.5	0	0
	回転性めまい	0	0	1	2.2
眼障害	全体	5	11.4	4	8.7
	結膜炎	0	0	1	2.2
	眼出血	1	2.3	0	0
	眼の炎症	0	0	1	2.2
	眼痛	1	2.3	1	2.2
	眼の赤み*	1	2.3	0	0
	眼部腫脹	0	0	1	2.2
	眼瞼下垂	0	0	1	2.2
	霧視	2	4.5	0	0
	視力低下	0	0	1	2.2
	硝子体浮遊物	1	2.3	0	0
胃腸障害	全体	11	25.0	12	26.1
	腹痛	0	0	1	2.2
	上腹部痛	2	4.5	1	2.2
	便秘	0	0	1	2.2
	切迫排便	1	2.3	0	0
	下痢	3	6.8	5	10.9
	口内乾燥	1	2.3	0	0
	消化不良	0	0	1	2.2
	嚥下障害	0	0	1	2.2
	胃食道逆流性疾患	1	2.3	0	0
	口の感覚鈍麻	1	2.3	1	2.2
	過敏性腸症候群	0	0	1	2.2
	悪心	5	11.4	3	6.5
	口腔そう痒症	0	0	1	2.2
	唾液管の炎症	0	0	1	2.2
	歯痛	1	2.3	1	2.2
	嘔吐	1	2.3	1	2.2

表 2.7.6.4-8 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 (44 例)		GA 40 mg/日群 (46 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	全体	39	88.6	40	87.0
	無力症	2	4.5	1	2.2
	胸部不快感	4	9.1	3	6.5
	胸痛	3	6.8	1	2.2
	悪寒	3	6.8	1	2.2
	疲労	5	11.4	3	6.5
	熱感	1	2.3	0	0
	注射部位灼熱感*	6	13.6	13	28.3
	注射部位不快感	4	9.1	1	2.2
	注射部位紅斑	25	56.8	26	56.5
	注射部位出血	13	29.5	15	32.6
	注射部位硬結	0	0	1	2.2
	注射部位腫瘤	9	20.5	16	34.8
	注射部位疼痛	9	20.5	14	30.4
	注射部位そう痒感	18	40.9	19	41.3
	注射部位発疹	2	4.5	0	0
	注射部位刺痛感*	4	9.1	2	4.3
	注射部位腫脹	12	27.3	9	19.6
	注射部位蕁麻疹	1	2.3	5	10.9
	注射部位熱感	3	6.8	1	2.2
	下肢腫瘤	0	0	1	2.2
	非心臓性胸痛	1	2.3	0	0
	末梢性浮腫	0	0	1	2.2
	疼痛	0	0	2	4.3
	発熱	2	4.5	0	0
	上肢腫瘤	0	0	1	2.2
肝胆道系障害	全体	0	0	1	2.2
	胆石症	0	0	1	2.2
免疫系障害	全体	3	6.8	0	0
	季節性アレルギー	3	6.8	0	0
感染症および寄生虫症	全体	22	50.0	22	47.8
	体部白癬	0	0	1	2.2
	気管支炎	1	2.3	2	4.3
	膀胱炎	0	0	1	2.2
	齲歯	1	2.3	1	2.2
	真菌性皮疹	0	0	1	2.2
	せつ	1	2.3	0	0
	胃腸炎	1	2.3	1	2.2
	胃腸感染	1	2.3	1	2.2
	インフルエンザ	2	4.5	3	6.5
	鼻咽頭炎	5	11.4	4	8.7
	爪真菌症	0	0	1	2.2
	中耳炎	1	2.3	1	2.2
	歯根膜感染	0	0	1	2.2
	咽頭炎	0	0	3	6.5

表 2.7.6.4-8 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 (44 例)		GA 40 mg/日群 (46 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（続き）	レンサ球菌性咽頭炎	1	2.3	0	0
	鼻炎	0	0	1	2.2
	副鼻腔炎	3	6.8	5	10.9
	歯膿瘍	0	0	1	2.2
	上気道感染	9	20.5	7	15.2
	尿路感染	6	13.6	1	2.2
	膣真菌症*	0	0	1	2.2
	ウイルス感染	0	0	1	2.2
傷害、中毒および処置合併症	全体	6	13.6	7	15.2
	動物咬傷	1	2.3	0	0
	節足動物咬傷	0	0	1	2.2
	血性水疱	1	2.3	0	0
	挫傷	1	2.3	1	2.2
	角膜擦過傷	0	0	1	2.2
	転倒	1	2.3	1	2.2
	足骨折	0	0	1	2.2
	靭帯損傷	1	2.3	0	0
	多発性骨折	1	2.3	0	0
	筋挫傷	0	0	1	2.2
	処置後痛*	0	0	1	2.2
	皮膚裂傷	1	2.3	0	0
	頭蓋底骨折	1	2.3	0	0
	軟部組織損傷	1	2.3	0	0
	硬膜下血腫	1	2.3	0	0
	サンバーン	1	2.3	0	0
	歯牙損傷	0	0	1	2.2
臨床検査	全体	7	15.9	2	4.3
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1	2.2
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1	2.2
	血中ブドウ糖増加	0	0	1	2.2
	血圧上昇	1	2.3	0	0
	尿中血陽性	1	2.3	0	0
	ヘマトクリット増加	1	2.3	0	0
	ヘモグロビン増加	1	2.3	0	0
	心拍数不整	1	2.3	0	0
	好中球数増加	2	4.5	0	0
	血小板数増加	1	2.3	0	0
	白血球数増加	2	4.5	0	0
代謝および栄養障害	全体	1	2.3	1	2.2
	食欲減退	0	0	1	2.2
	低カリウム血症	1	2.3	0	0

表 2.7.6.4-8 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 (44 例)		GA 40 mg/日群 (46 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	12	27.3	12	26.1
	関節痛	3	6.8	5	10.9
	背部痛	2	4.5	2	4.3
	関節硬直	1	2.3	0	0
	関節腫脹	0	0	1	2.2
	中足骨痛	0	0	1	2.2
	筋痙攣*	0	0	3	6.5
	筋痙縮	2	4.5	2	4.3
	筋緊張	0	0	1	2.2
	筋骨格系胸痛	1	2.3	0	0
	筋骨格不快感	0	0	1	2.2
	筋骨格硬直	2	4.5	1	2.2
	筋痛	0	0	1	2.2
	頚部痛	2	4.5	2	4.3
	四肢痛	3	6.8	4	8.7
	重感	1	2.3	0	0
神経系障害	全体	20	45.5	18	39.1
	健忘	1	2.3	0	0
	平衡障害	1	2.3	0	0
	灼熱感	1	2.3	3	6.5
	痙攣	1	2.3	0	0
	協調運動異常	0	0	1	2.2
	浮動性めまい	3	6.8	5	10.9
	異常感覚	0	0	2	4.3
	味覚異常	1	2.3	0	0
	本態性振戦	1	2.3	0	0
	頭痛	4	9.1	7	15.2
	感覚減退	4	9.1	7	15.2
	片頭痛	3	6.8	0	0
	筋痙直	0	0	1	2.2
	錯感覚	6	13.6	1	2.2
	口の錯感覚	1	2.3	0	0
	副鼻腔炎に伴う頭痛	3	6.8	0	0
	会話障害	1	2.3	0	0
	振戦	3	6.8	0	0
精神障害	全体	9	20.5	13	28.3
	感情不安定	0	0	6	13.0
	不安	2	4.5	4	8.7
	注意欠陥多動性障害	0	0	1	2.2
	転換性障害	1	2.3	0	0
	うつ病	2	4.5	3	6.5
	不快気分	0	0	1	2.2
	全般性不安障害	1	2.3	0	0
	不眠症	2	4.5	2	4.3
	パニック反応	1	2.3	0	0

表 2.7.6.4-8 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 (44 例)		GA 40 mg/日群 (46 例)	
		発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
精神障害（続き）	ストレス症状*	1	2.3	0	0
腎および尿路障害	全体	4	9.1	4	8.7
	自動膀胱	0	0	1	2.2
	排尿困難	0	0	1	2.2
	尿意切迫	1	2.3	0	0
	排尿躊躇	1	2.3	0	0
	尿失禁	1	2.3	1	2.2
	尿閉	1	2.3	1	2.2
	尿異常	0	0	1	2.2
生殖系および乳房障害	全体	2	4.5	4	8.7
	腺筋症	0	0	1	2.2
	子宮頚管ポリープ	0	0	1	2.2
	月経困難症	0	0	1	2.2
	乳房肥大	0	0	1	2.2
	不正子宮出血	0	0	1	2.2
	卵巣嚢胞	0	0	1	2.2
	骨盤痛	1	2.3	1	2.2
	頻発月経	1	2.3	0	0
	腟出血	0	0	1	2.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	12	27.3	13	28.3
	咳嗽	1	2.3	1	2.2
	呼吸困難	6	13.6	7	15.2
	肺気腫	0	0	1	2.2
	鼻出血	1	2.3	0	0
	鼻閉	1	2.3	2	4.3
	咽喉頭疼痛	3	6.8	0	0
	気道うっ血	0	0	1	2.2
	副鼻腔うっ血	2	4.5	1	2.2
	副鼻腔痛*	1	2.3	0	0
	くしゃみ	0	0	1	2.2
	窒息感	1	2.3	0	0
皮膚および皮下組織障害	全体	9	20.5	11	23.9
	ざ瘡	1	2.3	0	0
	頭部粃糠疹	0	0	1	2.2
	斑状出血	1	2.3	2	4.3
	湿疹	1	2.3	1	2.2
	顔面浮腫	1	2.3	0	0
	多汗症	2	4.5	2	4.3
	爪床出血	1	2.3	0	0
	寝汗	0	0	1	2.2
	そう痒症	1	2.3	2	4.3
	全身性そう痒症	0	0	1	2.2
	発疹	1	2.3	1	2.2
	酒さ	0	0	1	2.2
	皮膚熱感	0	0	1	2.2

表 2.7.6.4-8 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 (44 例)		GA 40 mg/日群 (46 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（続き）	顔面腫脹	1	2.3	1	2.2
	蕁麻疹	0	0	1	2.2
外科および内科処置	全体	1	2.3	2	4.3
	抜歯	0	0	2	4.3
	智歯抜歯	1	2.3	0	0
血管障害	全体	5	11.4	10	21.7
	潮紅	5	11.4	7	15.2
	ほてり	0	0	2	4.3
	表在性血栓性静脈炎	0	0	1	2.2

事象名：MedDRA/J ver.8.1
*下層語（LLT）
Source：5.3.5.1-2 Post-Text Table 40

2)　因果関係別集計

本治験において、有害事象と治験薬との因果関係は「Unrelated（関連なし）」、「Unlikely（おそらく関連なし）」、「Possibly（関連あるかもしれない）」及び「Probably（おそらく関連あり）」の 4 段階で評価した。治験薬との因果関係が「関連なし」、「おそらく関連なし」、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」と判定された有害事象の発現率は、GA 20 mg/日群及び GA 40 mg/日群で、それぞれで 6.8%（3/44 例）、4.5%（2/44 例）、2.3%（1/44 例）、86.4%（38/44 例）及び 4.3%（2/46 例）、2.2%（1/46 例）、2.2%（1/46 例）、89.1%（41/46 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を「関連あるかもしれない」及び「おそらく関連あり」とした。治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.4-9 に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、いずれかの投与群で 5 例以上に発現したものは、GA 20 mg/日群では注射部位灼熱感、注射部位紅斑、注射部位出血、注射部位腫瘤、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、呼吸困難及び潮紅であり、GA 40 mg/日群では動悸、注射部位灼熱感、注射部位紅斑、注射部位出血、注射部位腫瘤、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹、呼吸困難及び潮紅であった。

表 2.7.6.4-9　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（ITT 解析対象集団）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (44 例)				GA 40 mg/日群 (46 例)			
		関連あるかもしれない		おそらく関連あり		関連あるかもしれない		おそらく関連あり	
		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		1	2.3	38	86.4	1	2.2	41	89.1
血液およびリンパ系障害	全体	0	0	1	2.3	0	0	0	0
	リンパ節症	0	0	1	2.3	0	0	0	0
心臓障害	全体	0	0	1	2.3	1	2.2	6	13.0
	動悸	0	0	1	2.3	1	2.2	4	8.7
	頻脈	0	0	0	0	0	0	2	4.3
眼障害	全体	0	0	0	0	1	2.2	1	2.2
	眼の炎症	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	眼部腫脹	0	0	0	0	0	0	1	2.2
胃腸障害	全体	2	4.5	4	9.1	1	2.2	2	4.3
	腹痛	0	0	0	0	0	0	1	2.2
	上腹部痛	0	0	1	2.3	1	2.2	0	0
	切迫排便	0	0	1	2.3	0	0	0	0
	下痢	1	2.3	0	0	1	2.2	0	0
	口内乾燥	0	0	1	2.3	0	0	0	0
	嚥下障害	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	口の感覚鈍麻	0	0	1	2.3	0	0	0	0
	悪心	1	2.3	3	6.8	1	2.2	1	2.2
	口腔そう痒症	0	0	0	0	0	0	1	2.2
	嘔吐	0	0	1	2.3	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	全体	0	0	38	86.4	0	0	40	87.0
	無力症	0	0	1	2.3	0	0	0	0
	胸部不快感	0	0	3	6.8	1	2.2	2	4.3
	胸痛	0	0	2	4.5	1	2.2	0	0
	悪寒	0	0	3	6.8	0	0	1	2.2
	疲労	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	熱感	0	0	1	2.3	0	0	0	0
	注射部位灼熱感*	0	0	6	13.6	0	0	13	28.3
	注射部位不快感	0	0	4	9.1	0	0	1	2.2
	注射部位紅斑	0	0	25	56.8	1	2.2	25	54.3
	注射部位出血	0	0	13	29.5	0	0	15	32.6
	注射部位硬結	0	0	0	0	0	0	1	2.2
	注射部位腫瘤	0	0	9	20.5	0	0	16	34.8
	注射部位疼痛	0	0	9	20.5	2	4.3	12	26.1
	注射部位そう痒感	0	0	18	40.9	0	0	19	41.3
	注射部位発疹	0	0	2	4.5	0	0	0	0
	注射部位刺痛感*	0	0	4	9.1	0	0	2	4.3
	注射部位腫脹	0	0	12	27.3	0	0	9	19.6
	注射部位蕁麻疹	0	0	1	2.3	0	0	5	10.9
	注射部位熱感	0	0	3	6.8	0	0	1	2.2
感染症および寄生虫症	全体	1	2.3	0	0	0	0	0	0
	せつ	1	2.3	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.4-9 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（ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (44 例)				GA 40 mg/日群 (46 例)			
		関連あるかもしれない		おそらく関連あり		関連あるかもしれない		おそらく関連あり	
		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 (%)
代謝および栄養障害	全体	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	食欲減退	0	0	0	0	1	2.2	0	0
筋骨格系および結合組織障害	全体	1	2.3	1	2.3	3	6.5	0	0
	背部痛	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	筋痙攣*	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	筋痙縮	1	2.3	1	2.3	0	0	0	0
	筋痛	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	頚部痛	0	0	0	0	1	2.2	0	0
神経系障害	全体	3	6.8	5	11.4	3	6.5	3	6.5
	灼熱感	0	0	1	2.3	0	0	0	0
	浮動性めまい	0	0	3	6.8	1	2.2	2	4.3
	味覚異常	0	0	1	2.3	0	0	0	0
	頭痛	1	2.3	1	2.3	2	4.3	0	0
	感覚減退	0	0	1	2.3	0	0	1	2.2
	片頭痛	1	2.3	0	0	0	0	0	0
	錯感覚	1	2.3	1	2.3	0	0	1	2.2
	口の錯感覚	0	0	1	2.3	0	0	0	0
	会話障害	0	0	1	2.3	0	0	0	0
	振戦	1	2.3	2	4.5	0	0	0	0
精神障害	全体	0	0	3	6.8	1	2.2	1	2.2
	不安	0	0	1	2.3	1	2.2	1	2.2
	転換性障害	0	0	1	2.3	0	0	0	0
	うつ病	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	不眠症	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	パニック反応	0	0	1	2.3	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	0	0	5	11.4	0	0	7	15.2
	呼吸困難	0	0	5	11.4	0	0	7	15.2
	窒息感	0	0	1	2.3	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	全体	0	0	3	6.8	2	4.3	2	4.3
	顔面浮腫	0	0	1	2.3	0	0	0	0
	多汗症	0	0	2	4.5	1	2.2	1	2.2
	全身性そう痒症	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	発疹	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	顔面腫脹	0	0	1	2.3	0	0	1	2.2
	蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1	2.2
血管障害	全体	0	0	5	11.4	1	2.2	8	17.4
	潮紅	0	0	5	11.4	0	0	7	15.2
	ほてり	0	0	0	0	1	2.2	1	2.2

事象名：MedDRA/J Ver.8.1
*下層語（LLT）
Source：5.3.5.1-2 Post-Text Table 45

3) 程度別集計

本治験で程度が軽度、中等度、重度と判定された有害事象は、GA 20 mg/日群及び GA 40 mg/日群でそれぞれ、40.9%（18/44 例）、47.7%（21/44 例）、11.4%（5/44 例）及び 26.1%（12/46 例）、56.5%（26/46 例）、15.2%（7/46 例）であった。

程度が中等度及び重度と判定された有害事象の発現頻度を表 2.7.6.4-10 に示した。

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重度の有害事象は、GA 20 mg/日群で背部痛及び呼吸困難（各 2 例）、GA 40 mg/日群で呼吸困難（2 例）であった。両投与群で各 1 例に発現した重度の有害事象は、動悸、浮動性めまい及び潮紅であった。

表 2.7.6.4-10　中等度及び重度と判定された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 (44 例)				GA 40 mg/日群 (46 例)			
		中等度		重度		中等度		重度	
		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		21	47.7	5	11.4	26	56.5	7	15.2
血液およびリンパ系障害	全体	1	2.3	0	0	2	4.3	0	0
	白血球増加症	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	リンパ節症	1	2.3	0	0	0	0	0	0
	好中球増加症	0	0	0	0	2	4.3	0	0
心臓障害	全体	0	0	1	2.3	5	10.9	1	2.2
	動悸	0	0	1	2.3	3	6.5	1	2.2
	頻脈	0	0	0	0	2	4.3	0	0
耳および迷路障害	全体	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	回転性めまい	0	0	0	0	1	2.2	0	0
眼障害	全体	2	4.5	0	0	3	6.5	1	2.2
	眼出血	1	2.3	0	0	0	0	0	0
	眼の炎症	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	眼痛	1	2.3	0	0	1	2.2	0	0
	眼の赤み*	1	2.3	0	0	0	0	0	0
	眼部腫脹	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	眼瞼下垂	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	視力低下	0	0	0	0	0	0	1	2.2
胃腸障害	全体	3	6.8	2	4.5	5	10.9	0	0
	腹痛	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	上腹部痛	0	0	1	2.3	1	2.2	0	0
	下痢	1	2.3	0	0	1	2.2	0	0
	口内乾燥	1	2.3	0	0	0	0	0	0
	胃食道逆流性疾患	1	2.3	0	0	0	0	0	0
	口の感覚鈍麻	0	0	1	2.3	0	0	0	0
	悪心	1	2.3	1	2.3	2	4.3	0	0
	唾液管の炎症	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	嘔吐	1	2.3	0	0	1	2.2	0	0

表 2.7.6.4-10 中等度及び重度と判定された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 (44 例)				GA 40 mg/日群 (46 例)			
		中等度		重度		中等度		重度	
		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 (%)
全身障害および投与局所様態	全体	9	20.5	4	9.1	18	39.1	1	2.2
	無力症	0	0	1	2.3	0	0	0	0
	胸部不快感	0	0	1	2.3	1	2.2	0	0
	胸痛	0	0	1	2.3	0	0	0	0
	悪寒	1	2.3	1	2.3	1	2.2	0	0
	疲労	1	2.3	1	2.3	3	6.5	0	0
	熱感	0	0	1	2.3	0	0	0	0
	注射部位灼熱感*	0	0	1	2.3	3	6.5	0	0
	注射部位不快感	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	注射部位紅斑	3	6.8	0	0	5	10.9	1	2.2
	注射部位出血	3	6.8	0	0	4	8.7	0	0
	注射部位腫瘤	0	0	0	0	2	4.3	0	0
	注射部位疼痛	2	4.5	0	0	5	10.9	0	0
	注射部位そう痒感	4	9.1	0	0	5	10.9	0	0
	注射部位発疹	1	2.3	0	0	0	0	0	0
	注射部位刺痛感*	1	2.3	0	0	0	0	0	0
	注射部位腫脹	6	13.6	0	0	3	6.5	0	0
	注射部位蕁麻疹	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	非心臓性胸痛	0	0	1	2.3	0	0	0	0
	疼痛	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	発熱	1	2.3	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	全体	12	27.3	0	0	12	26.1	0	0
	体部白癬	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	気管支炎	0	0	0	0	2	4.3	0	0
	膀胱炎	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	齲歯	1	2.3	0	0	1	2.2	0	0
	せつ	1	2.3	0	0	0	0	0	0
	胃腸炎	1	2.3	0	0	0	0	0	0
	胃腸感染	1	2.3	0	0	1	2.2	0	0
	インフルエンザ	2	4.5	0	0	1	2.2	0	0
	鼻咽頭炎	2	4.5	0	0	3	6.5	0	0
	歯根膜感染	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	咽頭炎	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	レンサ球菌性咽頭炎	1	2.3	0	0	0	0	0	0
	副鼻腔炎	2	4.5	0	0	5	10.9	0	0
	上気道感染	2	4.5	0	0	1	2.2	0	0
	尿路感染	4	9.1	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.4-10 中等度及び重度と判定された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 (44 例)				GA 40 mg/日群 (46 例)			
		中等度		重度		中等度		重度	
		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 (%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	2	4.5	1	2.3	3	6.5	0	0
	挫傷	0	0	1	2.3	0	0	0	0
	角膜擦過傷	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	靭帯損傷	1	2.3	0	0	0	0	0	0
	多発性骨折	0	0	1	2.3	0	0	0	0
	筋挫傷	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	頭蓋底骨折	0	0	1	2.3	0	0	0	0
	軟部組織損傷	1	2.3	0	0	0	0	0	0
	硬膜下血腫	0	0	1	2.3	0	0	0	0
	歯牙損傷	0	0	0	0	1	2.2	0	0
臨床検査	全体	1	2.3	0	0	1	2.2	1	2.2
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	1	2.2
	好中球数増加	1	2.3	0	0	0	0	0	0
	白血球数増加	1	2.3	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	全体	5	11.4	2	4.5	5	10.9	2	4.3
	関節痛	2	4.5	0	0	3	6.5	1	2.2
	背部痛	0	0	2	4.5	1	2.2	1	2.2
	関節腫脹	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	筋痙攣*	0	0	0	0	0	0	1	2.2
	筋痙縮	1	2.3	0	0	0	0	0	0
	筋緊張	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	筋骨格硬直	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	筋痛	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	頚部痛	1	2.3	0	0	2	4.3	0	0
	四肢痛	3	6.8	0	0	2	4.3	0	0
	重感	1	2.3	0	0	0	0	0	0
神経系障害	全体	7	15.9	3	6.8	6	13.0	2	4.3
	灼熱感	1	2.3	0	0	0	0	0	0
	痙攣	0	0	1	2.3	0	0	0	0
	浮動性めまい	2	4.5	1	2.3	1	2.2	1	2.2
	異常感覚	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	味覚異常	0	0	1	2.3	0	0	0	0
	頭痛	0	0	1	2.3	4	8.7	0	0
	感覚減退	1	2.3	1	2.3	2	4.3	0	0
	片頭痛	2	4.5	0	0	0	0	0	0
	筋痙直	0	0	0	0	0	0	1	2.2
	錯感覚	2	4.5	0	0	0	0	1	2.2
	口の錯感覚	1	2.3	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.4-10 中等度及び重度と判定された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 (44 例)				GA 40 mg/日群 (46 例)			
		中等度		重度		中等度		重度	
		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 (%)
神経系障害（続き）	会話障害	0	0	1	2.3	0	0	0	0
	振戦	1	2.3	1	2.3	0	0	0	0
精神障害	全体	5	11.4	2	4.5	10	21.7	1	2.2
	感情不安定	0	0	0	0	6	13.0	0	0
	不安	1	2.3	0	0	4	8.7	0	0
	転換性障害	0	0	1	2.3	0	0	0	0
	うつ病	2	4.5	0	0	2	4.3	0	0
	不快気分	0	0	0	0	0	0	1	2.2
	全般性不安障害	1	2.3	0	0	0	0	0	0
	不眠症	1	2.3	0	0	2	4.3	0	0
	パニック反応	0	0	1	2.3	0	0	0	0
	ストレス症状*	1	2.3	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	全体	2	4.5	0	0	2	4.3	0	0
	自動膀胱	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	尿意切迫	1	2.3	0	0	0	0	0	0
	尿閉	1	2.3	0	0	1	2.2	0	0
生殖系および乳房障害	全体	1	2.3	0	0	2	4.3	0	0
	腺筋症	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	不正子宮出血	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	骨盤痛	1	2.3	0	0	1	2.2	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	3	6.8	2	4.5	3	6.5	2	4.3
	呼吸困難	2	4.5	2	4.5	3	6.5	2	4.3
	咽喉頭疼痛	1	2.3	0	0	0	0	0	0
	副鼻腔うっ血	1	2.3	0	0	0	0	0	0
	窒息感	0	0	1	2.3	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	全体	2	4.5	1	2.3	5	10.9	1	2.2
	ざ瘡	1	2.3	0	0	0	0	0	0
	斑状出血	0	0	0	0	2	4.3	0	0
	湿疹	0	0	0	0	0	0	1	2.2
	多汗症	0	0	1	2.3	1	2.2	0	0
	そう痒症	1	2.3	0	0	0	0	0	0
	酒さ	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	皮膚熱感	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	顔面腫脹	0	0	0	0	1	2.2	0	0
	蕁麻疹	0	0	0	0	1	2.2	0	0
外科および内科処置	全体	1	2.3	0	0	0	0	0	0
	智歯抜歯	1	2.3	0	0	0	0	0	0
血管障害	全体	1	2.3	1	2.3	5	10.9	1	2.2
	潮紅	1	2.3	1	2.3	5	10.9	1	2.2

事象名：MedDRA/J Ver.8.1
*下層語（LLT）
Source：5.3.5.1-2 Post-Text Table 44

4) 死亡

治験期間中に死亡例はなかった。

5) 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度を表 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 5 件、GA 40 mg/日群で 1 例 2 件に発現した。

表 2.7.6.4-11 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（44 例）		GA 40 mg/日群（46 例）	
		発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体		1	2.3	1	2.2
心臓障害	全体	0	0	1	2.2
	動悸	0	0	1	2.2
傷害、中毒および処置合併症	全体	1	2.3	0	0
	挫傷	1	2.3	0	0
	多発性骨折	1	2.3	0	0
	頭蓋底骨折	1	2.3	0	0
	硬膜下血腫	1	2.3	0	0
神経系障害	全体	1	2.3	0	0
	痙攣	1	2.3	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	0	0	1	2.2
	呼吸困難	0	0	1	2.2

事象名：MedDRA/J Ver.8.1
Source：5.3.5.1-2 Post-Text Table 42

GA 20 mg/日群及び GA 40 mg/日群で重篤な有害事象を発現したそれぞれ 1 例の臨床経過は次のとおり。

- GA 20 mg/日群の 4[redacted]歳女性（被験者番号 1403）が、自動車事故による頭蓋底骨折、硬膜下血腫、多発性骨折、挫傷及び痙攣を発現し、入院した。治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、治験薬の投与中止に至らず治験を完了した。
- GA 40 mg/日群の 3[redacted]歳女性（被験者番号 1404）が、注射直後に発現した中等度の動悸、呼吸困難、及び不安のため投与 135 日目に入院した。動悸及び呼吸困難は重篤な有害事象として報告された。治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断された。翌朝、これらの事象は消失し、本被験者は退院したが、治験薬の投与を中止した。

6) 治験薬の投与中止に至った有害事象

GA 20 mg/日群及び GA 40 mg/日群でそれぞれ 1 例及び 4 例の被験者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（被験者番号 2511）、GA 40 mg/日群 2 例（被験者番号 1404、2104）］が注射直後反応（IPIR）のために治験薬の投与を中止し、GA 40 mg/日群の 1 例（被験者番号 1102）が注射部位反応（ISR）のために治験薬の投与を中止した。また、GA 40 mg/日群の 1 例（被験者番号 1903）が疲労のために治験薬の投与を中止した。重篤な有害事象により治験薬の投与を中止した 1 例（被験者番号 1404）以外の 4 例における、臨床経過は次のとおり。

- GA 40 mg/日群の 3[redacted]歳の男性（被験者番号 1102）が治験薬投与初日、注射部位反応である灼熱感、そう痒症、腫瘤及び疼痛を発現。当該事象は治験薬と「関連あり」

と判断された。被験者の生活の質（QOL）に影響が見られ、被験者は投与 44 日後に治験薬の投与を中止した。

- GA 40 mg/日群の 2[redacted]歳の女性（被験者番号 2104）は、投与 110 日目の注射直後に潮紅と不安が発現した。当該事象は治験薬と「関連あり」と判断された。
- GA 40 mg/日群の 3[redacted]歳の女性（被験者番号 1903）は、投与 24 日目に疲労の増強を訴えた。当該事象は治験薬と「関連なし」と判断された。被験者は GA を 49 日間投与された。
- GA 20 mg/日群の 4[redacted]歳の女性（被験者番号 2511）は、投与 89 日目の注射直後に重度の呼吸困難、会話障害及びパニック反応が発現したため、同日に治験薬の投与を中止した。当該事象は治験薬と「関連あり」と判断された。

7) 注射部位反応（ISR）

MedDRA/J ver.8.1 において、高位語が「注射部位反応」に該当する有害事象を ISR と定義した。ISR の発現頻度を表 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/日群で注射部位灼熱感 1 例及び GA 40 mg/日群で注射部位紅斑 1 例であった。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（被験者番号 1102）が、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 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。

表 2.7.6.4-12 注射部位反応の発現頻度（ITT 解析対象集団）

基本語（PT） *一部 LLT にて表示	GA 20 mg/日群 (44 例)			GA 40 mg/日群 (46 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	113	38	86.4	126	39	84.8
注射部位灼熱感*	6	6	13.6	13	13	28.3
注射部位不快感	4	4	9.1	1	1	2.2
注射部位紅斑	25	25	56.8	27	26	56.5
注射部位出血	15	13	29.5	15	15	32.6
注射部位硬結	0	0	0	1	1	2.2
注射部位腫瘤	12	9	20.5	17	16	34.8
注射部位疼痛	9	9	20.5	14	14	30.4
注射部位そう痒感	19	18	40.9	21	19	41.3
注射部位発疹	2	2	4.5	0	0	0
注射部位刺痛感*	4	4	9.1	2	2	4.3
注射部位腫脹	13	12	27.3	9	9	19.6
注射部位蕁麻疹	1	1	2.3	5	5	10.9
注射部位熱感	3	3	6.8	1	1	2.2

事象名：MedDRA/J Ver.8.1
Source：5.3.5.1-2 Post-Text Table 41

8) 注射直後反応（IPIR）

IPIR に関連する有害事象として、基本語で動悸、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（MedDRA/J ver.8.1）に該当する有害事象と定義した。IPIR に関連する有害事象の発現頻度を表 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/日群で高かったが、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、投与群間で最も差が大きかっ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。

表 2.7.6.4-13 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 (44 例)			GA 40 mg/日群 (46 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	39	10	22.7	52	15	32.6
動悸	1	1	2.3	10	5	10.9
潮紅/ほてり/熱感	13	6	13.6	16	9	19.6
頻脈	0	0	0	3	2	4.3
呼吸困難	10	6	13.6	17	7	15.2
胸部不快感/胸痛/非心臓性胸痛	15	6	13.6	6	4	8.7

事象名：MedDRA/J ver.8.1
Source：5.3.5.1-2 Table 13

9) その他の安全性評価項目

白血球、血小板、好酸球、グルコース、コレステロール、及び肝酵素をはじめとするいくつかのパラメータで、投与後に臨床検査値の異常変動が見られた。多くは一過性かつ軽度であり、投与群間に大きな違いは見られなかった。臨床的に意味のある臨床検査値異常の多くは、合併症に関連するものと考えられた。

GA 20 mg/日及び GA 40 mg/日の投与により、バイタルサインに臨床的に重要な影響を及ぼしたと考えられる所見は見られず、投与群間に大きな違いは見られなかった。両投与群とも数例には、注射後に臨床的に意味のあるバイタルサインの異常変動が見られたが、いずれの被験者からも、複数の IPIR に関連する有害事象が同時に報告されることはなかった。

臨床的に重要と考えられる臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査）、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数）、及び ECG の変動で、GA 40 mg/日に起因すると考えられるものはなかった。

2.7.6.4.3 結論

RRMS を対象とした本治験の有効性において、ITT 解析対象集団における投与 7、8 及び 9 ヵ月後の T_1Gd 増強病巣の総数は、GA 40 mg/日群では GA 20 mg/日群と比較して 38%減少した（擬似尤度ポアソン回帰モデル：p=0.0898）。本治験の検出力が不足しており有意でなかったが、GA 40 mg/日群では GA 20 mg/日群と比較して減少傾向が見られた。

安全性に関し、GA 40 mg/日群では GA 20 mg/日群及び海外における製造販売後に蓄積された 420,000 人・年以上に相当する広範な安全性データと比較し、特に問題となる違いはなかった。

以上より、本剤の高用量 40 mg/日投与では、本剤 20 mg/日と比較し、リスクベネフィットが優れていることが示された。

2.7.6.5 海外第 III 相試験_9003 試験

：添付資料番号 5.3.5.1-3（参考）、5.3.5.2-2（参考）

2.7.6.5.1 試験方法の概略

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者を対象とし、疾患活動性に対するグラチラマー酢酸塩（GA）の効果を磁気共鳴画像法（MRI）結果に照らして評価する国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験及び非盲検継続投与試験
治験の目的	二重盲検期（最初の 36 週間）：MRI を用いて疾患活動性に対する GA の効果を評価する。 非盲検期（二重盲検期に続く 36 週間）：二重盲検期で見られた GA の効果の持続を評価する。
治験デザイン	本治験は国際共同（日本を含まない）、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、二重盲検期及び非盲検期の 2 期からなり 1 日 1 回の GA 20 mg 投与が RRMS 患者の疾患活動性に与える効果を、MRI 検査結果に照らして評価した。有効性評価は、プラセボを対象とした二重盲検期（36 週間）における T_1 ガドリニウム（Gd）増強病巣の総数を主要評価項目として評価し、それに続く非盲検期（36 週間）において二重盲検期に見られた GA の効果の持続を評価した。安全性評価は二重盲検期（36 週間）及び治験終了時［二重盲検期（36 週間）及び非盲検期（36 週間）を合わせた計 72 週間］で評価した。
対象	1. 対象：RRMS 患者 2. 選択基準 (1) Poser らの診断基準（1983 年）による診断確実（臨床的）な多発性硬化症（MS）を有する者 (2) 再発寛解（RR）型の MS を有する者 (3) スクリーニング（MRI 検査）前の少なくとも 30 日間、無再発状態にあり、ステロイド治療を行っていない者 (4) 少なくとも 1 年以上前に MS と診断された者（治験実施計画書の改訂第 5 版以後は 1 年以内も可とした） (5) 性別は男女とも可とし、妊娠可能な女性の場合、適切な避妊法を実施することができる者 (6) 年齢が 18 歳以上 50 歳以下の者 (7) 歩行可能で、総合障害度評価尺度（EDSS）が 0 以上 5 以下の者 (8) 治験参加前 2 年以内に、少なくとも 1 回の再発が確認され、かつ診療録に記載されている者 (9) スクリーニング時の MRI 検査において、少なくとも 1 個の T_1Gd 増強病巣を有する者 (10) 治験開始前に、署名入りの同意文書を自らの意思により提出し、またそれが可能である者 3. 除外基準 (1) 妊娠中又は授乳中の者 (2) GA 製剤又はミエリン経口剤を以前に使用したことのある者 (3) 治験参加前 2 年以内に全身リンパ照射法（TLI）を受けたことがある者 (4) 治験参加前 24 ヵ月以内に、免疫抑制剤又は細胞毒性剤（例：シクロホスファミド、2-クロロデオキシアデノシン、クロランブシル、ミトキサントロン、メトトレキサート、又は抗 CD4 モノクローナル抗体を含む他の特異的抗体）を使用し

表 2.7.6.5-1 試験方法の概要 (Continued)

	た者 (5) 治験参加前6ヵ月以内に、免疫学的活性を有する物質［例：アザチオプリン、シクロスポリン、インターフェロン、デオキシスペルグアリン、抗サイトカイン剤、腫瘍壊死因子（TNF）-α、スルファサラジン、コルチコステロイド（長期使用）、又は副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）］を使用した者 (6) スクリーニング来院前30日以内に、短期のコルチコステロイド又はACTH治療を受けた者 (7) スクリーニング来院とベースライン来院間に再発が見られた者 (8) 生命を脅かす又は臨床的に重大な疾患を有する者 (9) 同意能力又は治験を完了する能力に影響を及ぼす何らかの内科的若しくは精神的状態、又は担当の神経科医が、その他の理由で本治験の被験者候補としてふさわしくないと判断する者 (10) ガドペンテト酸ジメグルミン又はマンニトールに対し過敏症の既往がある者 (11) 以下の理由により一連のMRIスキャンを適切に実施することが困難な者 - 制御されない又は制御不可能な、頭の動作（振戦、チック等）、筋肉の痙攣、膀胱の制御（尿意切迫、失禁）及び閉所恐怖症 - その他禁忌（金属人工補綴物、その他金属インプラント、補聴器、ペースメーカー、薬物注入のための皮下ポンプ等の着脱不可能な電子デバイス）
併用禁止薬及び療法	• 他の治験薬 • インターフェロン治療 • 全身性の長期ステロイド投与又はACTH療法 • 化学療法 • 免疫抑制剤、免疫調整剤（アザチオプリン、シクロホスファミド等）
併用可能薬及び療法	定義された再発*に対し、倫理的観点からコルチコステロイド（メチルプレドニゾロンを最大1 g/日を静脈内投与）を最長3日間投与できることとした。また、担当医師の判断による多発性硬化症治療（抗コリン剤、鎮痙剤）も可とした。 * 再発の定義：神経学的異常**の1回以上の発現又は以前に観察された1回以上の神経学的異常の再発現と定義した。なお、偽再発を除外するため「神経学的異常」が少なくとも48時間持続し、かつ前回の再発の発現後に少なくとも30日間の神経状態の安定又は改善が継続していなければならないとした。 **神経学的異常とは、神経学的検査で前回検査時と比較して次の客観的変化が少なくとも1つ該当する場合とし、その事象を1回の再発とみなした。 ・EDSSスコアが少なくとも0.5上昇 ・機能別障害度（FS）2項目以上でグレードが1上昇 ・FS1項目でグレードが2上昇
治験薬	治験薬 GA 20 mg/日群：無菌凍結乾燥製剤としたGA 20 mg及びマンニトール40 mgを含有。 プラセボ群：マンニトール40 mgを含有。 いずれの投与群も茶色のガラス容器で提供した。また、注射用無菌水をガラス製アンプル（欧州）又は透明なバイアル（カナダ）で提供した。 用法・用量 被験者はGA 20 mg又はプラセボを1日1回、自己注射により、皮下投与した。
投与・観察期間	合計18ヵ月間（72週間） 二重盲検期：9ヵ月間（36週間） 非盲検期：9ヵ月間（36週間）

表 2.7.6.5-1 試験方法の概要 (Continued)

検査・観察項目及び実施時期	本治験では、以下の項目を評価した。

			月[b]											
			二重盲検期									非盲検期		
治験実施項目 – パラメータ	スクリーニング	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	12	15	18 終了
身体検査	X													X
バイタルサイン	X	X[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X[e]	X	X	X
治験薬初回投与前の MS & 非 MS に対する治療	X	X												
心電図	X													X
既往歴、合併症	X													
血液学的検査、生化学的検査、尿検査	X	X			X			X			X	X	X	X
βhCG	X										X			
評価用採血	X	X			X			X			X			
胸部 X 線	X													
人口統計的特性	X													
神経学的検査	X	X			X			X			X	X	X	X
再発の有無	X	X[c]	治験期間を通じて記録した											
選択／除外基準	X													
MRI 検査[d]	X[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MRI 選択基準		X												
無作為化		X												
初回注射指導		X												
併用薬		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象 (AE)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
終了／結果／理由											X[f]			X
治験薬管理記録		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

βhCG=ヒト絨毛性ゴナドトロピンβ分画、MRI=磁気共鳴画像、MS=多発性硬化症

[a] 治験参加前 28 日以内に実施した。
[b] 1 ヵ月は 28±7 日間とした。
[c] 治験開始前 1 ヵ月から治験開始時 (0) までに再発が認められた患者は、本治験の組入れから除外した。
[d] 神経学的検査と同日に実施した。
[e] 治験薬投与直前、投与後 30 及び 60 分に実施した。
[f] 二重盲検期の結果

評価方法（項目）及び評価基準	1.有効性評価項目 主要評価項目 二重盲検期における T_1Gd 増強病巣の総数 副次評価項目 • 二重盲検期における T_1Gd 増強病巣が見られた被験者の割合 • 二重盲検期における新規 T_1Gd 増強病巣の総数 • 二重盲検期における新規 T_2 病巣の総数 • 二重盲検期における T_1Gd 増強病巣の容積 • 二重盲検期における T_2 病巣の容積 • 二重盲検期における T_1 低信号病巣の容積 主な臨床効果に関する評価項目 • 二重盲検期における再発 非盲検期の主な有効性評価項目 • T_1Gd 増強病巣の総数 • 再発回数 • EDSS スコア 2. 安全性評価項目 有害事象、臨床検査、バイタルサイン
解析方法	1. 解析対象集団 (1) Intent–to–Treat (ITT) 解析対象集団：無作為化されたすべての被験者 (2) 試験完了解析対象集団：二重盲検期を完了したすべての被験者 (3) 有効性評価対象集団：治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかった被

表 2.7.6.5-1 試験方法の概要 (Continued)

	験者 (4) GA 解析対象集団：二重盲検期及び非盲検期（18 ヵ月間）の GA 20 mg/日群及び非盲検期（9 ヵ月間）でプラセボから GA 20 mg/日投与に移行した被験者 2. 有意水準（中間解析）* 本治験では、治験の早期中止の可能性を考慮し、治験実施計画時に 2 回の中間解析を設定し、主要評価項目である T_1Gd 増強病巣数の総数についてのみ解析を実施した。解析にあたっては O'Brien-Fleming 法により第一種の過誤を調整し、以下の p 値が得られた場合に統計学的有意とした。 1 回目の解析（80 例対象）：$p \leq 0.00052334$ 2 回目の解析（160 例対象）：$p \leq 0.014182$ 最終解析（全被験者対象）：$p \leq 0.045226$ *2 回目の解析で有意な差が認められた。しかしその時点で、2～3 週後に全被験者が二重盲検期完了予定だったため、第三者委員会の勧告により、全被験者の二重盲検期を完了した後に更に最終解析を実施した。 3. 主要評価項目の解析 (1) 主要評価解析 ITT 解析対象集団を対象として、二重盲検期の被験者ごとの T_1Gd 増強病巣数の総数について投与群及び施設を因子とし、ベースラインで調整した共分散分析（ANCOVA）で解析した。解析モデルには、ベースライン時の T_1Gd 増強病巣数、ベースライン時の EDSS スコア、治験参加前 2 年間の再発回数、罹病期間、年齢及び性別を共変量として含めた。試験完了解析対象集団及び有効性評価対象集団を対象として、上記と同様の解析を実施した。 (2) 感度分析（As Is 分析） ITT 解析対象集団を対象として、二重盲検期の T_1Gd 増強病巣数の総数の対数変換値（+1）、順位和変換値、及び実測値（As Is）を適用し、上述と同様の ANCOVA モデルを用いて解析した。同様に、1 ヵ月あたりの T_1Gd 増強病巣数の調整済み平均値を算出した。 (3) 探索的解析 ITT 解析対象集団を対象として、月ごとの累積 T_1Gd 増強病巣数の調整済み平均値を、主要評価解析の解析手法に従って算出した。 4. 副次評価項目の解析 副次評価項目の解析は、いずれも ITT 解析対象集団を対象として実施した。 (1) 二重盲検期における T_1Gd 増強病巣が見られた被験者の割合 T_1Gd 増強病巣のない被験者の割合は、それが見られた被験者の割合と相補的であるため、両者の統計学的評価は同等とみなすことができる。T_1Gd 増強病巣のない被験者の割合を二重盲検期を 3 ヵ月ごとに区切り、前述の共変量を用いてベースラインで調整したロジスティック回帰分析を用いて解析した。 (2) 二重盲検期における新規 T_1Gd 増強病巣の総数 主要評価解析と同様に解析した。 (3) 二重盲検期における新規 T_2病巣の総数 主要評価解析と同様に解析した。 (4) 二重盲検期における T_1Gd 増強病巣の容積 各測定時のベースラインからの変化量をベースラインで調整した継時測定データ解析を用い解析した。 (5) 二重盲検期における T_2病巣の容積 T_1Gd 増強病巣の容積と同様に解析した。 (6) 二重盲検期における T_1低信号病巣の容積 T_1Gd 増強病巣の容積と同様に解析した。 5. 臨床効果に関する評価項目の解析 (1) 二重盲検期における再発 ITT 解析対象集団を対象として、再発回数を算出した。群間比較についてはベースラインで調整した共分散分析（ANCOVA）及びロジスティック回帰分析を用い解析し

表 2.7.6.5-1 試験方法の概要 (Continued)

	た。 6. 非盲検期の有効性評価項目の解析 (1) T_1Gd 増強病巣の総数 ITT 解析対象集団を対象として、二重盲検期（投与 3、6 及び 9 ヵ月後）及び非盲検期（投与 12、15 及び 18 ヵ月後）での T_1Gd 増強病巣の総数の要約統計量を投与群別に算出した。 (2) 再発回数 ITT 解析対象集団を対象として、二重盲検期及び非盲検期を 3 ヵ月ごとに区切り、再発回数を投与群別に算出した。 (3) EDSS スコア ITT 解析対象集団を対象として、評価時点ごとの EDSS スコアのベースラインからの変化量を投与群別に算出した。 7. 安全性の解析 二重盲検期における安全性の解析は ITT 解析対象集団を対象として実施した。 非盲検期における安全性の解析は、GA 解析対象集団を対象として実施した。 有害事象名について器官別大分類及び基本語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。
計画被験者数	両投与群合わせ合計 200 例程度 【計画被験者数の設定の根拠】 二重盲検期における GA 20 mg/日群における T_1Gd 増強病巣の総数のプラセボ群との差が 30%以上であると仮定し、85%以上の検出力を確保するためには、二重盲検期の解析例数として各投与群 85 例ずつ必要であると算出された。投与中止例が被験者総数の 20%として見積り、登録被験者数としては、両投与群合わせ 200 例程度と設定した。
治験責任医師名	[redacted] 他 29 名
治験実施施設（実施国）	29 施設（ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、オランダ、イタリア、及びイギリス）
治験依頼者	Teva Pharmaceutical Industries, Ltd.
公表文献	Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. The European/Canadian Glatiramer Acetate study group. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging—measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol 2001; 49(3):290-97. Wolinsky JS, Comi G, Filippi M, Ladkani D, Kadosh S, Shifroni G. The European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Copaxone's effect on MRI-monitored disease in relapsing MS is reproducible and sustained. Neurology 2002; 59:1284-86.
治験期間	二重盲検期：1997 年 3 月[redacted]日～1998 年 8 月[redacted]日 非盲検期：二重盲検期終了後～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳

本治験は、29 施設（ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、オランダ、イタリア、及びイギリス）で実施された。被験者の内訳を表 2.7.6.5-2 に示した。

スクリーニングを実施した被験者は 485 例であり、そのうち 239 例が GA 20 mg/日群（119 例）又はプラセボ群（120 例）に無作為に割り付けられ、全例が二重盲検下で治験薬を投与された。そのうち、225 例（GA 20 mg/日群 112 例、プラセボ群 113 例）が二重盲検期を完了し、14 例（GA 20 mg/日群 7 例、プラセボ群 7 例）が治験を中止した。中止理由の内訳は、GA 20 mg/日群で「有害事象」が 3 例、「同意撤回」が 4 例、プラセボ群では「有害事象」、「MRI 検査継続の拒否」及び「その他」が各 2 例、「追跡不能」が 1 例であった。

非盲検期には、二重盲検期を完了した 225 例のうち、GA 20 mg/日群の 1 例を除く、224 例（GA 20 mg/日群 111 例、プラセボ群 113 例）が移行した。そのうち、215 例が非盲検期を完了し、10 例が中止した。

表 2.7.6.5-2 被験者の内訳

	GA 20 mg/日群 例数	プラセボ／GA 20 mg/日群 [a] 例数
二重盲検期		
無作為化症例	119	120
中止症例	7	7
完了症例	112	113
中止の理由		
有害事象	3	2
MRI 検査継続の拒否	0	2
同意撤回	4	0
追跡不能	0	1
その他	0	2
非盲検期		
登録症例	111[b]	113
中止症例	3[c]	7
完了症例	109	106
中止の理由		
有害事象	1[b]	5
妊娠	0	1
同意撤回	1	1
その他	1	0

a 二重盲検期にプラセボ群に割り付けられ、非盲検期に GA 投与へ移行した被験者。
b 1 例は二重盲検期を完了したが、非盲検期開始前に有害事象により治験を中止した。
c 二重盲検期を完了したが、非盲検期開始前に有害事象により治験を中止した 1 例を含む。
Source：5.3.5.2-2 Table 3、Table 4

2.7.6.5.2.2 解析対象集団

ITT解析対象集団として、無作為化された239例の被験者（GA 20 mg群119例及びプラセボ群120例）を採用した。試験完了解析対象集団は、二重盲検期を完了したすべての被験者からなる225例（GA 20 mg/日群112例及びプラセボ群113例）を採用した。有効性評価対象集団は、ITT解析対象集団より、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた26例（GA 20 mg/日群15例及びプラセボ群11例）を除いた213例（GA 20 mg/日群104例及びプラセボ群109例）を採用した。

2.7.6.5.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

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2.7.6.5-3に、ベースライン時のMRIパラメータを表2.7.6.5-4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/日群で女性が77.3%（92/119例）、男性が22.7%（27/119例）、プラセボ群で女性が72.5%（87/120例）、男性が27.5%（33/120例）であり、女性の割合が高かった。平均年齢（SD）はGA 20 mg/日群及びプラセボ群で、それぞれ34.1（7.4）歳及び34.0（7.5）歳であった。なお、65歳以上の高齢者の組み入れはなかった。

ベースライン時の疾患特性について、罹病期間の平均値（SD）はGA 20 mg/日群で57.4（46.7）ヵ月、プラセボ群で59.3（45.6）ヵ月であり、過去2年間の再発回数の平均値（SD）はGA 20 mg/日群で2.8（1.8）回、プラセボ群で2.5（1.4）回、EDSSスコアの平均値（SD）はGA 20 mg/日群で2.3（1.1）、プラセボ群で2.4（1.2）であった。

ベースライン時のMRIパラメータについて、T_1Gd増強病巣数の平均値（SD）はGA 20 mg/日群で4.2（4.8）個、プラセボ群で4.4（7.1）個であった。T_1Gd増強病巣の容積は、投与群間でわずかな違いが見られたが、有意でなかった。

表2.7.6.5-3 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	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MS症状発現からの経過期間(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

表 2.7.6.5-4　ベースライン時の MRI パラメータ（ITT 解析対象集団）

	GA 20 mg/日群				プラセボ群			
	例数	平均値 (SD)	中央値	最小値-最大値	例数	平均値 (SD)	中央値	最小値-最大値
T_1Gd 増強病巣数(個)	119	4.2 (4.8)	3.0	0-23	120	4.4 (7.1)	2.0	0-49
新規 T_2 病巣数(個)	115	1.0 (1.5)	1.0	0-8	118	1.2 (1.7)	1.0	0-11
T_1Gd 増強病巣の容積(mm^3)	119	569.4 (705.8)	329.0	0-2784	120	732.9 (2201.4)	230.0	0-22747
T_2 病巣の容積(mm^3)	119	20004.3 (17239.0)	14133.0	1895-89357	120	20535.9 (18760.5)	16318.5	967-143432

Source：5.3.5.1-3　Table 10

2.7.6.5.2.4　有効性評価項目

(1)　主要評価項目

1)　主要評価解析

主要評価項目である二重盲検期における ITT 解析対象集団での T_1Gd 増強病巣の総数［調整済み平均値、Last Observation Carried Forward（LOCF）］を表 2.7.6.5-5 に示した。さらに、両投与群ともに非対称分布であったことから、中央値をあわせて示すこととした。二重盲検期における ITT 解析対象集団での T_1Gd 増強病巣の総数の要約統計量を表 2.7.6.5-6 に示した。

二重盲検期における T_1Gd 増強病巣の総数（調整済み平均値）は、GA 20 mg/日群で 25.96 個、プラセボ群で 36.80 個であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して 29%（プラセボ群との差：-10.84 個、95%信頼区間：-17.97～-3.71 個）有意に少なかった（ANCOVA：p=0.0032）。

また、二重盲検期における T_1Gd 増強病巣の総数の中央値（LOCF）は GA 20 mg/日群で 11.0 個、プラセボ群で 17.0 個であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して 35%少なかった。

表 2.7.6.5-5　二重盲検期における T_1Gd 増強病巣の総数：主要評価解析（ITT 解析対象集団、LOCF）

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

[a]ANCOVA
Source：5.3.5.1-3　8.1、8.2、Figure 2 及び Teva 社解析結果

表 2.7.6.5-6　二重盲検期における T_1Gd 増強病巣の総数の要約統計量（ITT 解析対象集団、LOCF）

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

Source：5.3.5.1-3　Table 18

試験完了解析対象集団及び有効性評価対象集団を対象として、主要評価解析と同様の解析を行った。その結果、試験完了解析対象集団での二重盲検期における T_1Gd 増強病巣の総数（調整済み平均値）は、GA 20 mg/日群で 22.1 個、プラセボ群で 37.2 個であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して有意に少なかった（ANCOVA：p=0.0006）。有効性評価対象集団での二重盲検期における T_1Gd 増強病巣の総数（調整済み平均値）は、GA 20 mg/日群で 20.8 個、プラセボ群で 36.4 個であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して有意に少なかった（ANCOVA：p=0.0018）。

2） As Is データを用いた解析（感度分析）

実測値（As Is データ）を用いて主要評価解析の解析手法に従い、二重盲検期における ITT 解析対象集団での T_1Gd 増強病巣の総数を表 2.7.6.5-7 に示した。

その結果、二重盲検期における T_1Gd 増強病巣の総数（調整済み平均値）は、GA 20 mg/日群で 21.80 個、プラセボ群で 33.74 個であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して 35%（プラセボ群との差：−11.94 個、95%信頼区間：−18.72 ～ −5.16 個）有意に少なかった（ANCOVA：p=0.0007）。

表 2.7.6.5-7　二重盲検期における T_1Gd 増強病巣の総数（ITT 解析対象集団、As Is データ）

		調整済み平均値	プラセボ群との差			
			点推定値	p 値[a]	95%信頼区間	
					下限	上限
GA 20 mg/日群 (個)	(118 例)	21.80	−11.94	0.0007	−18.72	−5.16
プラセボ群 (個)	(120 例)	33.74	-	-	-	-

[a]ANCOVA
Source：5.3.5.1-3　8.1、8.2、Figure 4

二重盲検期における 1 ヵ月あたりの T_1Gd 増強病巣数を表 2.7.6.5-8 に示した。

1 ヵ月あたりの T_1Gd 増強病巣数（調整済み平均値）は、GA 20 mg/日群では 2.89 個、プラセボ群では 4.07 個であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して 33%（プラセボ群との差：−1.18 個、95%信頼区間：−1.97～−0.39 個）有意に少なかった（ANCOVA：p=0.0039）。

表 2.7.6.5-8　二重盲検期における 1 ヵ月あたりの T_1Gd 増強病巣数（ITT 解析対象集団、As Is データ）

		調整済み平均値	プラセボ群との差			
			点推定値	p 値[a]	95%信頼区間	
					下限	上限
GA 20 mg/日群 (個)	(118 例)	2.89	−1.18	0.0039	−1.97	−0.39
プラセボ群 (個)	(120 例)	4.07	-	-	-	-

[a]ANCOVA
Source：5.3.5.1-3　8.1、8.2、Figure 6

3） 探索的解析

二重盲検期における月ごとの累積 T_1Gd 増強病巣数（調整済み平均値）の推移を図 2.7.6.5-1 に示した。

二重盲検期における累積 T_1Gd 増強病巣数（調整済み平均値）は、GA 20 mg/日群においてプラセボ群と比較し投与 2 ヵ月以降より少なくなり、投与期間が長くなるに従い、両投与群間の差はより大きかった。

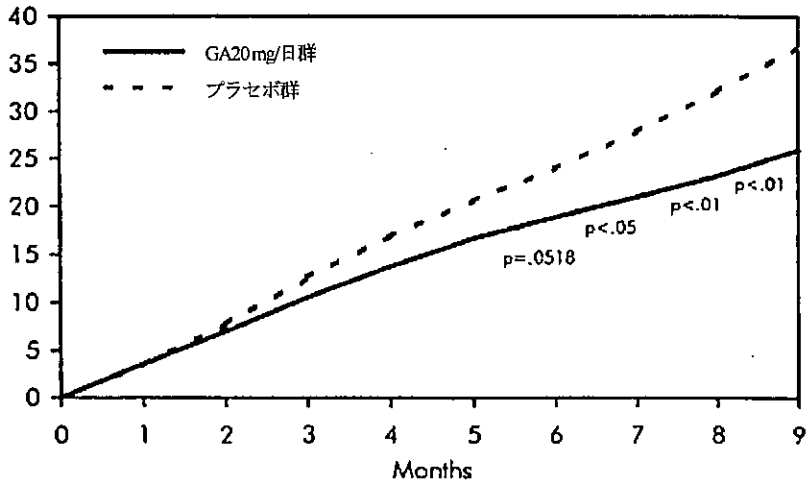


図 2.7.6.5-1 二重盲検期における累積 T_1Gd 増強病巣数（調整済み平均値）の推移（ITT 解析対象集団、LOCF）

Source：5.3.5.1-3 Figure 8

以上より、主要評価解析において、T_1Gd 増強病巣の総数は GA 20 mg/日群でプラセボ群と比較して少なく、本剤の疾患活動性の抑制効果が確認された。また、主要評価項目に用いた T_1Gd 増強病巣の総数について、異なる解析対象集団、又は異なる統計手法を用いて検討したが、いずれも主要評価解析の結果と整合する解釈が可能であり、その結果の頑健性が確認された。

(2) 副次評価項目

1) 二重盲検期における T_1Gd 増強病巣が見られた被験者の割合

T_1Gd 増強病巣のない被験者の割合は、それが見られた被験者の割合と相補的であるため、両者の統計学的評価は同等とみなすことができる。

ITT 解析対象集団での二重盲検期における 3 ヵ月ごとの T_1Gd 増強病巣のない被験者の割合を図 2.7.6.5-2 に示した。

投与 7～9 ヵ月後における T_1Gd 増強病巣のない被験者の割合は、GA 20 mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ 27.7%及び 12.5%で、そのオッズ比は 3.86（95%信頼区間：1.76～8.48）であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して有意に高かった（ロジスティック回帰分析：p=0.0008）。

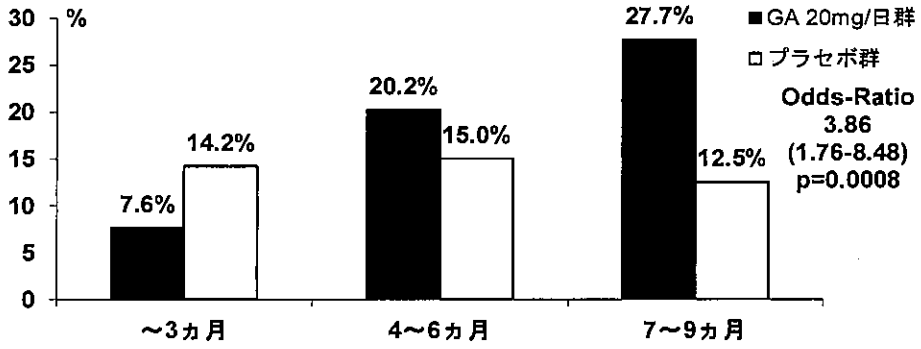


図 2.7.6.5-2 二重盲検期における 3 ヵ月ごとの T_1Gd 増強病巣のない被験者の割合（ITT 解析対象集団、ロジスティック回帰分析、LOCF）

Source：5.3.5.1-3 Figure 9

2) 二重盲検期における新規 T_1Gd 増強病巣の総数

ITT 解析対象集団での二重盲検期における新規 T_1Gd 増強病巣の総数を表 2.7.6.5-9 に示した。

二重盲検期における新規 T_1Gd 増強病巣の総数（調整済み平均値、LOCF）は GA 20 mg/日群で 18.19 個、プラセボ群で 26.07 個であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して 30%有意に少なかった（ANCOVA：p=0.0029）。

表 2.7.6.5-9 二重盲検期における新規 T_1Gd 増強病巣の総数（ITT 解析対象集団、LOCF）

パラメータ			調整済み平均値	プラセボ群との比較	p 値[a]
新規 T_1Gd 増強病巣の総数 (個)	GA 20 mg/日群	(119 例)	18.19	−30%	0.0029
	プラセボ群	(120 例)	26.07	-	-

[a]ANCOVA
Source：5.3.5.1-3 8.3.2、Figure 11

3) 二重盲検期における新規 T_2 病巣の総数

ITT 解析対象集団での二重盲検期における新規 T_2 病巣の総数を表 2.7.6.5-10 に示した。

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

表 2.7.6.5-10 二重盲検期における新規 T_2 病巣の総数（ITT 解析対象集団、LOCF）

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

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

4) 二重盲検期における T_1Gd 増強病巣の容積

ITT解析対象集団での二重盲検期における1ヵ月ごとの T_1Gd 増強病巣の容積（中央値）のベースラインからの変化量を図2.7.6.5-3に示した。

順位に基づく継時測定データ解析の結果、1ヵ月ごとの T_1Gd 増強病巣の容積のベースラインからの変化量（中央値）は、GA 20mg/日群ではプラセボ群と比較して有意に減少の幅が大きかった（p=0.0098）。

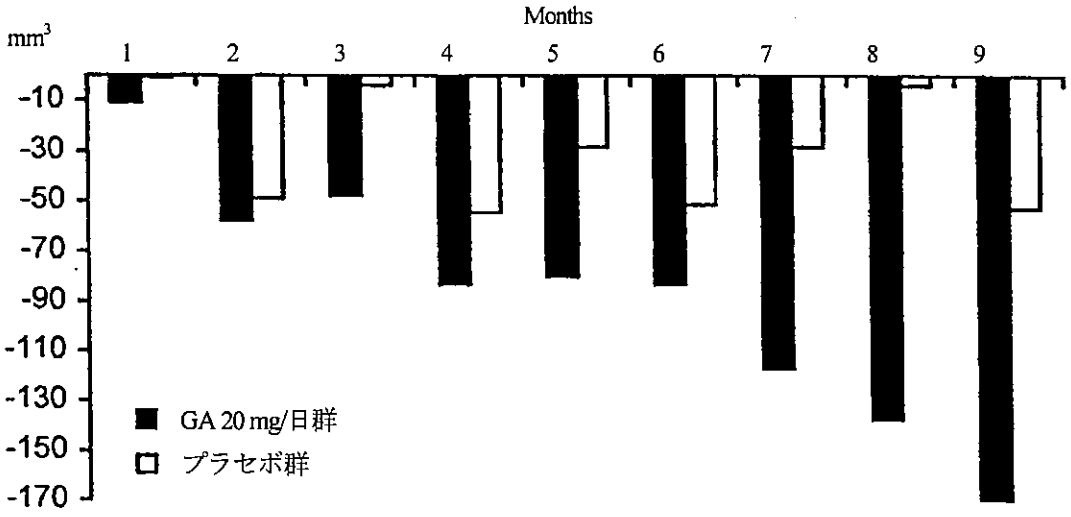


図 2.7.6.5-3 二重盲検期における1ヵ月ごとの T_1Gd 増強病巣の容積のベースラインからの変化量（中央値、ITT 解析対象集団）

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

Source：5.3.5.1-3 Figure 16

5) 二重盲検期における T_2 病巣の容積

ITT解析対象集団での二重盲検期における1ヵ月ごとの T_2病巣の容積（中央値）のベースラインからの変化量を図2.7.6.5-4に示した。

T_2病巣の容積については、いずれの投与群も経時的な増加が見られたが、順位に基づく継時測定データ解析の結果、ベースラインからの1ヵ月あたりの変化量（中央値）は、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して有意に小さかった（p=0.0245）。

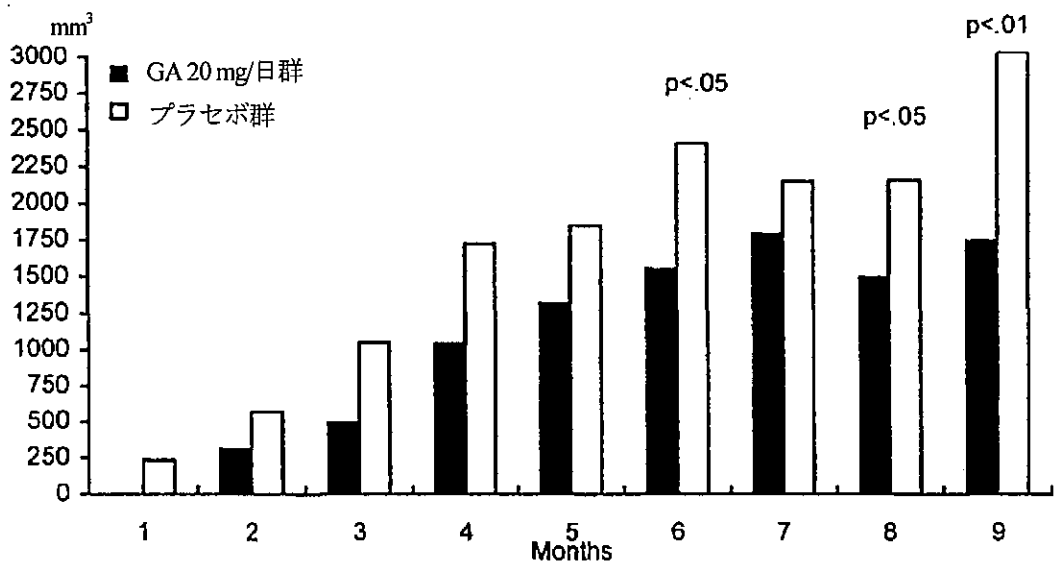


図 2.7.6.5-4 二重盲検期における 1 ヵ月ごとの T_2 病巣の容積のベースラインからの変化量（中央値、ITT 解析対象集団）

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

Source：5.3.5.1-3 Figure 19

6) 二重盲検期における T_1 低信号病巣の容積

ITT 解析対象集団での二重盲検期における T_1 低信号病巣の容積のベースラインからの変化量の結果を図 2.7.6.5-5 に示した。

T_1 低信号病巣の容積については、解釈が困難な結果であった。

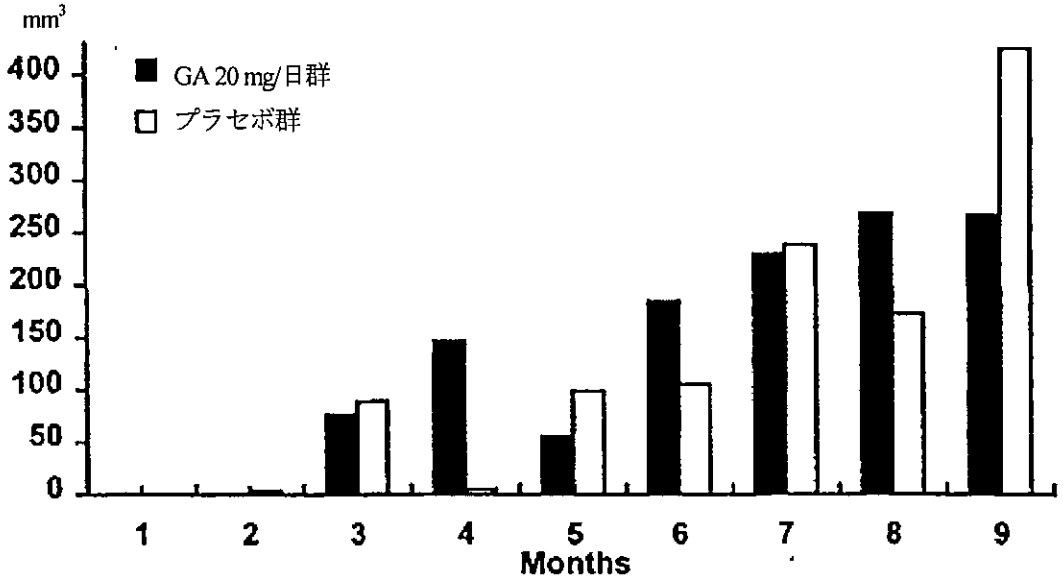


図 2.7.6.5-5 二重盲検期における T_1 低信号病巣の容積のベースラインからの変化量（中央値、ITT 解析対象集団）

Source：5.3.5.1-3 Figure 22

(3) 臨床効果に関する評価項目

1) 二重盲検期における再発

ITT解析対象集団を対象とした、二重盲検期における再発回数及び予測される年間再発率を表2.7.6.5-11に、二重盲検期における3ヵ月ごとの再発回数を表2.7.6.5-12に示した。

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

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

表2.7.6.5-11 二重盲検期における再発回数及び予測される年間再発率（ITT解析対象集団）

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

[a]ANCOVA
Source：5.3.5.1-3 8.4、Figure 23及びFigure 24

表2.7.6.5-12 二重盲検期における3ヵ月ごとの再発回数（ITT解析対象集団）

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

Source：5.3.5.1-3 Table 27

2) MRIパラメータと臨床効果の関連性

本剤におけるMRIパラメータとMSの再発との関連性に関して、二重盲検期中に再発が見られた被験者と見られなかった被験者の割合を図2.7.6.5-6に示した。

二重盲検期中に再発が見られた被験者では、再発が見られなかった被験者と比較して、投与群に関わらず、T_1Gd増強病巣数は多かった。さらに、二重盲検期中に再発が見られた被験者において、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して、再発回数は少なく、T_1Gd増強病巣数も少なかった。よって、本剤において疾患活性を示すT_1Gd増強病巣数とMSの再発には関連があることが示された。

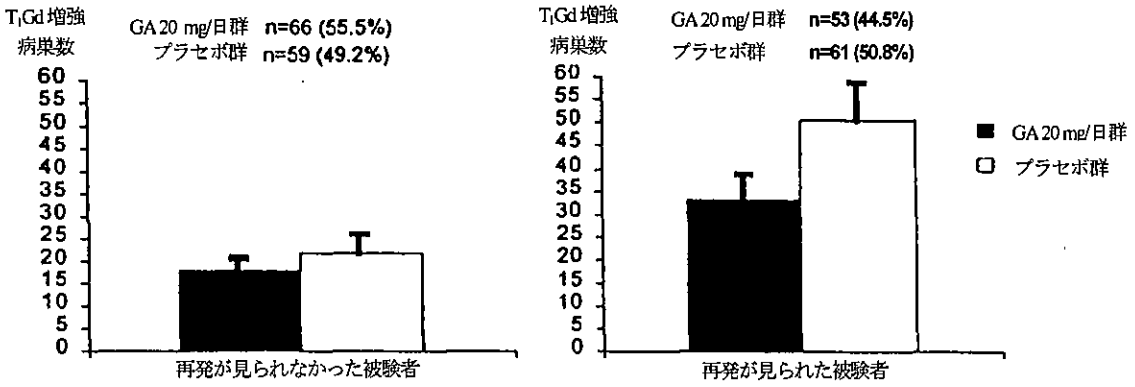


図 2.7.6.5-6 二重盲検期の T_1Gd 増強病巣と再発との関連性（平均値及び SE）

Source：5.3.5.1-3 Figure 28

3) 非盲検期の有効性

① T_1Gd 増強病巣の総数

二重盲検期（投与 3、6 及び 9 ヵ月後）及び非盲検期（投与 12、15 及び 18 ヵ月後）での T_1Gd 増強病巣の総数の要約統計量（ITT 解析対象集団、LOCF）を表 2.7.6.5-13 に示した。

GA 20 mg/日群での二重盲検期（投与 3、6 及び 9 ヵ月後）及び非盲検期（投与 12、15 及び 18 ヵ月後）での T_1Gd 増強病巣の総数（LOCF）の平均値（SD）は、それぞれ 7.7（12.4）個及び 6.2（13.0）個であり、本剤の効果は、二重盲検期から非盲検期を通して維持された。また、非盲検期にプラセボから GA 20 mg/日に移行した群での T_1Gd 増強病巣の総数（LOCF）の平均値（SD）は、二重盲検期（投与 3、6 及び 9 ヵ月後）12.6（19.8）個から非盲検期（投与 12、15 及び 18 ヵ月後）5.9（10.9）個に減少した。

表 2.7.6.5-13 二重盲検期及び非盲検期での T_1Gd 増強病巣の総数の要約統計量（ITT 解析対象集団、LOCF）

	GA 20 mg/日群 (119 例)			プラセボ（GA 20 mg/日移行）群 (120 例)		
	平均値 (SD)	中央値	最小値-最大値	平均値 (SD)	中央値	最小値-最大値
ベースライン(個)	4.2 (4.8)	3.0	0 - 23	4.4 (7.1)	2.0	0 - 49
二重盲検期(個)（投与 3、6 及び 9 ヵ月後）	7.7 (12.4)	3.0	0 - 89	12.6 (19.8)	6.0	0 - 147
非盲検期(個)（投与 12、15 及び 18 ヵ月後）	6.2 (13.0)	1.0	0 - 81	5.9 (10.9)	2.0	0 - 87
非盲検期－二重盲検期(個)	－			−6.7 (14.9)	-2.0	−72 - 20

Source：5.3.5.2-2 Appendix C1.4

② 再発回数

本治験期間中（18 ヵ月）の再発回数を表 2.7.6.5-14 に示した。

非盲検期における再発回数は、GA 20 mg/日群及びプラセボから GA 20 mg/日に移行した群でそれぞれ 31 回及び 40 回であった。本治験期間（18 ヵ月間）を通した再発回数は GA 20 mg/日群及びプラセボから GA 20 mg/日に移行した群で、それぞれ 93 回及び 126 回と GA 20 mg/日群のほうが 26%再発回数が少なかった。

表 2.7.6.5-14 治験期間中の再発回数（ITT 解析対象集団）

		GA 20 mg/日群	プラセボ（GA 20 mg/日移行）群
二重盲検期における再発回数(回)	投与 0～3 ヵ月後	33	35
	投与 4～6 ヵ月後	24	25
	投与 7～9 ヵ月後	5	26
非盲検期における再発回数(回)	投与 10～12 ヵ月後	13	17
	投与 13～15 ヵ月後	8	13
	投与 16～18 ヵ月後	10	10
二重盲検期を通した再発回数(回)		62	86
非盲検期を通した再発回数(回)		31	40
治験期間を通した総再発回数(回)		93	126

Source：5.3.5.2-2 Table 7

③EDSS スコア

ITT 解析対象集団における評価時点ごとのベースラインからの EDSS スコアの変化量を表 2.7.6.5-15 に示した。

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

表 2.7.6.5-15 評価時点ごとのベースラインからの EDSS スコアの変化量

	GA 20 mg/日群 平均値（SD）	プラセボ（GA 20 mg/日移行）群 平均値（SD）
例数	119	120
投与 3 ヵ月後	-0.03 (0.53)	-0.02 (0.68)
投与 6 ヵ月後	0 (0.67)	0.03 (0.78)
投与 9 ヵ月後	0.02 (0.80)	0.05 (0.84)
投与 12 ヵ月後	-0.07 (0.92)	0.03 (0.84)
投与 15 ヵ月後	-0.03 (0.92)	0.03 (0.91)
投与 18 ヵ月後	-0.03 (0.94)	0.03 (0.90)

Source：5.3.5.2-2 Appendix C1.12

2.7.6.5.2.5 安全性評価項目

(1) 治験薬の投薬状況

二重盲検期における各投与群の治験薬投与期間を表2.7.6.5-16に示した。

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

表2.7.6.5-16 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）

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

Source：Teva社解析結果

二重盲検期におけるGAの総曝露量は977人・月であった。

非盲検期を含めた本治験全体におけるGAの総曝露量は234人・年であった。

(2) 有害事象

二重盲検期における安全性の解析はITT解析対象集団を対象として実施した。

非盲検期における安全性の解析は、二重盲検期及び非盲検期（18ヵ月間）のGA 20 mg/日群及び非盲検期（9ヵ月間）のプラセボからGA 20 mg/日投与に移行した被験者を含めたGA解析対象集団を対象として実施した。

本治験の有害事象は、二重盲検期及び非盲検期の治験総括報告書（それぞれ5.3.5.1-3及び5.3.5.2-2）作成時には有害事象用語集［COSTART（1989年8月版）］を用いて集計された。二重盲検期のデータについては、その後、他の海外二重盲検試験（BR-1試験、01-9001/9001E試験）と安全性データを併合（併合安全性データ）するために、COSTART Vを用いて再集計され、集計結果はIntegrated Summary of Safety（ISS、2001年）に纏められた。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はコード化された。その後、集計結果は単発性脱髄性症候群（CIS）を対象としたGA/9010試験成績との比較のため、COSTART Vの用語からMedDRA ver.10.0の基本語に読み替えた。さらに、二重盲検期の有害事象名は、MedDRA/J ver.16.0を用いた。

非盲検期については、治験総括報告書（5.3.5.2-2）がCOSTARTを用いて記載されているため、治験総括報告書に記載されている有害事象名をMedDRA ver.14.1で読み替えた。

1) 二重盲検期

①全有害事象（二重盲検期）

二重盲検期における有害事象及び重症度別の有害事象の発現頻度を、それぞれ表2.7.6.5-17及び表2.7.6.5-18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。GA 20 mg/日群において比較的よく見られた有害事象（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35.3%（42/119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 21.8%（26/119 例）、注射部位浮腫が 20.2%（24/119 例）、呼吸困難が 20.2%（24/119 例）、頭痛が 18.5%（22/119 例）、悪心が 14.3%（17/119 例）、浮動性めまいが 13.4%（16/119 例）、疼痛が 11.8%（14/119 例）、胸痛が 10.1%（12/119 例）及び不安が 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に比べ 10%以上発現率が高かった有害事象は注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位腫瘤、注射部位そう痒感、注射部位浮腫、血管拡張及び呼吸困難であり、いずれも注射部位反応（ISR）又は注射直後反応（IPIR）に関連する有害事象であった。

二重盲検期に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 2.7.6.5-17　有害事象の発現頻度（二重盲検期、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
	注射部位炎症	5	4.2	0	0

表 2.7.6.5-17 有害事象の発現頻度（二重盲検期、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
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

表 2.7.6.5-17 有害事象の発現頻度（二重盲検期、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（続き）	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
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

表 2.7.6.5-17 有害事象の発現頻度（二重盲検期、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	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
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]月における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 Appendix 2 及び Teva 社解析結果

表 2.7.6.5-18 重症度別の有害事象の発現頻度（二重盲検期、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）					
		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
		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 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体		100	84.0	65	54.6	10	8.4	85	70.8	49	40.8	9	7.5
血液およびリンパ系障害	全体	1	0.8	1	0.8	0	0	2	1.7	1	0.8	0	0
	鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0
	リンパ節症	1	0.8	1	0.8	0	0	2	1.7	0	0	0	0
心臓障害	全体	14	11.8	4	3.4	1	0.8	4	3.3	3	2.5	0	0
	動悸	8	6.7	2	1.7	1	0.8	4	3.3	3	2.5	0	0
	頻脈	6	5.0	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	全体	3	2.5	2	1.7	0	0	4	3.3	1	0.8	1	0.8
	耳の障害	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.8
	耳鳴	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	回転性めまい	0	0	2	1.7	0	0	3	2.5	1	0.8	0	0
眼障害	全体	11	9.2	2	1.7	0	0	8	6.7	0	0	1	0.8
	結膜炎	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	複視	4	3.4	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	眼乾燥	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	眼の障害	2	1.7	1	0.8	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	眼痛	2	1.7	0	0	0	0	2	1.7	0	0	1	0.8
	視力障害	3	2.5	1	0.8	0	0	2	1.7	0	0	0	0
胃腸障害	全体	22	18.5	9	7.6	1	0.8	19	15.8	8	6.7	2	1.7
	腹痛	1	0.8	0	0	0	0	3	2.5	2	1.7	0	0
	便秘	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	齲歯	0	0	1	0.8	0	0	3	2.5	1	0.8	0	0
	下痢	4	3.4	2	1.7	0	0	3	2.5	2	1.7	1	0.8
	口内乾燥	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	消化不良	2	1.7	0	0	0	0	5	4.2	1	0.8	1	0.8
	嚥下障害	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0

表 2.7.6.5-18　重症度別の有害事象の発現頻度（二重盲検期、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）					
		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
		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(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
胃腸障害（続き）	悪心	12	10.1	5	4.2	1	0.8	8	6.7	4	3.3	0	0
	口内炎	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	口の錯感覚	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	嘔吐	3	2.5	1	0.8	0	0	3	2.5	1	0.8	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	86	72.3	34	28.6	6	5.0	49	40.8	15	12.5	2	1.7
	無力症	11	9.2	5	4.2	2	1.7	12	10.0	7	5.8	1	0.8
	胸痛	8	6.7	9	7.6	0	0	3	2.5	3	2.5	0	0
	悪寒	2	1.7	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0
	顔面浮腫	2	1.7	0	0	2	1.7	0	0	0	0	0	0
	歩行障害	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	1	0.8	0	0
	宿酔	0	0	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	低体温	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ヘルニア	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	注入部位反応	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	注射部位紅斑	65	54.6	10	8.4	1	0.8	11	9.2	2	1.7	0	0
	注射部位線維症	2	1.7	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	注射部位出血	11	9.2	1	0.8	0	0	23	19.2	2	1.7	0	0
	注射部位過敏反応	6	5.0	2	1.7	1	0.8	0	0	0	0	0	0
	注射部位炎症	4	3.4	0	0	1	0.8	0	0	0	0	0	0
	注射部位腫瘤	33	27.7	5	4.2	0	0	4	3.3	0	0	0	0
	注射部位浮腫	22	18.5	4	3.4	1	0.8	6	5.0	0	0	0	0
	注射部位疼痛	34	28.6	15	12.6	1	0.8	13	10.8	4	3.3	1	0.8
	注射部位そう痒感	26	21.8	5	4.2	1	0.8	1	0.8	0	0	0	0
	注射部位反応	4	3.4	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	倦怠感	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	末梢性浮腫	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0

表 2.7.6.5-18　重症度別の有害事象の発現頻度（二重盲検期、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）					
		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
		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 (%)	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）	疼痛	11	9.2	4	3.4	0	0	9	7.5	1	0.8	0	0
	発熱	3	2.5	0	0	1	0.8	2	1.7	0	0	1	0.8
	口渇	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	評価不能の事象	4	3.4	0	0	0	0	2	1.7	0	0	0	0
免疫系障害	全体	3	2.5	1	0.8	1	0.8	0	0	0	0	0	0
	過敏症	3	2.5	1	0.8	1	0.8	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	全体	43	36.1	21	17.6	0	0	45	37.5	16	13.3	2	1.7
	気管支炎	3	2.5	0	0	0	0	5	4.2	2	1.7	0	0
	膀胱炎	0	0	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	胃腸炎	1	0.8	1	0.8	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	歯肉炎	0	0	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	単純ヘルペス	3	2.5	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	感染	25	21.0	8	6.7	0	0	29	24.2	7	5.8	1	0.8
	インフルエンザ	4	3.4	4	3.4	0	0	3	2.5	4	3.3	0	0
	中耳炎	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	喉頭炎	0	0	0	0	0	0	1	0.8	1	0.8	0	0
	咽頭炎	11	9.2	2	1.7	0	0	8	6.7	3	2.5	0	0
	肺炎	0	0	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	鼻炎	4	3.4	1	0.8	0	0	4	3.3	0	0	0	0
	副鼻腔炎	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	1	0.8	0	0
	歯膿瘍	0	0	2	1.7	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	尿路感染	7	5.9	0	0	0	0	7	5.8	3	2.5	1	0.8
	外陰部腟カンジダ症	2	1.7	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	腟感染	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0

表 2.7.6.5-18　重症度別の有害事象の発現頻度（二重盲検期、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）					
		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
		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 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	3	2.5	3	2.5	0	0	3	2.5	5	4.2	0	0
	損傷	2	1.7	3	2.5	0	0	3	2.5	5	4.2	0	0
	ワクチン接種後症候群	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	全体	4	3.4	0	0	0	0	3	2.5	1	0.8	0	0
	体重減少	2	1.7	0	0	0	0	2	1.7	1	0.8	0	0
	体重増加	2	1.7	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
代謝および栄養障害	全体	0	0	0	0	0	0	2	1.7	1	0.8	0	0
	食欲減退	0	0	0	0	0	0	2	1.7	1	0.8	0	0
筋骨格系および結合組織障害	全体	20	16.8	7	5.9	1	0.8	17	14.2	10	8.3	2	1.7
	関節痛	3	2.5	0	0	0	0	3	2.5	3	2.5	0	0
	関節炎	0	0	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	関節障害	1	0.8	0	0	0	0	0	0	1	0.8	1	0.8
	背部痛	5	4.2	2	1.7	1	0.8	4	3.3	4	3.3	1	0.8
	滑液包炎	1	0.8	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0
	側腹部痛	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	筋痙縮	2	1.7	0	0	0	0	2	1.7	0	0	0	0
	筋攣縮	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	筋力低下	7	5.9	3	2.5	0	0	7	5.8	0	0	0	0
	筋肉痛	1	0.8	0	0	0	0	3	2.5	3	2.5	0	0
	頚部痛	3	2.5	0	0	0	0	5	4.2	1	0.8	0	0
	項部硬直	0	0	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	腱障害	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腱鞘炎	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	斜頚	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	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	1	0.8	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0
	皮膚良性新生物	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	子宮平滑筋腫	0	0	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0

表 2.7.6.5-18　重症度別の有害事象の発現頻度（二重盲検期、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）					
		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
		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 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
神経系障害	全体	47	39.5	18	15.1	4	3.4	41	34.2	13	10.8	0	0
	失語症	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	運動失調	3	2.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	痙攣	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0	0	0
	協調運動異常	0	0	0	0	0	0	2	1.7	0	0	0	0
	浮動性めまい	11	9.2	8	6.7	1	0.8	8	6.7	2	1.7	0	0
	異常感覚	5	4.2	1	0.8	0	0	5	4.2	0	0	0	0
	味覚異常	3	2.5	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	構語障害	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	頭痛	18	15.1	7	5.9	0	0	13	10.8	5	4.2	0	0
	知覚過敏	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0
	筋緊張亢進	3	2.5	2	1.7	0	0	6	5.0	1	0.8	0	0
	感覚鈍麻	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	片頭痛	2	1.7	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0
	多発性硬化症再発	12	10.1	2	1.7	0	0	13	10.8	3	2.5	0	0
	神経痛	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	錯感覚	11	9.2	1	0.8	1	0.8	16	13.3	0	0	0	0
	麻痺	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	傾眠	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	会話障害	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	失神	0	0	2	1.7	1	0.8	0	0	0	0	0	0
	振戦	1	0.8	1	0.8	1	0.8	0	0	2	1.7	0	0
	視野欠損	1	0.8	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	全体	19	16.0	11	9.2	1	0.8	16	13.3	8	6.7	1	0.8
	感情不安定	1	0.8	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0
	激越	0	0	1	0.8	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	不安	7	5.9	6	5.0	0	0	1	0.8	3	2.5	0	0

表 2.7.6.5-18　重症度別の有害事象の発現頻度（二重盲検期、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）					
		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
		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 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
精神障害（続き）	うつ病	8	6.7	4	3.4	1	0.8	9	7.5	3	2.5	1	0.8
	敵意	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	神経過敏	1	0.8	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	睡眠障害	3	2.5	0	0	0	0	6	5.0	2	1.7	0	0
	思考異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0
腎および尿路障害	全体	4	3.4	2	1.7	1	0.8	3	2.5	4	3.3	0	0
	排尿困難	0	0	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0
	尿意切迫	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	2	1.7	0	0
	頻尿	2	1.7	2	1.7	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	腎臓痛	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0	0	0
	尿失禁	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	尿閉	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.7	0	0
	尿路障害	2	1.7	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	尿異常	0	0	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	全体	8	6.7	1	0.8	0	0	6	5.0	3	2.5	0	0
	無月経	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0
	子宮頚部障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0
	月経困難症	2	1.7	0	0	0	0	3	2.5	0	0	0	0
	月経障害	4	3.4	1	0.8	0	0	2	1.7	2	1.7	0	0
	卵巣障害	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨盤痛	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	17	14.3	14	11.8	3	2.5	4	3.3	4	3.3	0	0
	喘息	0	0	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	咳嗽	3	2.5	2	1.7	0	0	1	0.8	1	0.8	0	0
	呼吸困難	14	11.8	11	9.2	3	2.5	1	0.8	3	2.5	0	0
	アレルギー性鼻炎	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	季節性鼻炎	2	1.7	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0

表 2.7.6.5-18　重症度別の有害事象の発現頻度（二重盲検期、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）					
		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
		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(%)	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	17	14.3	3	2.5	2	1.7	11	9.2	4	3.3	0	0
	ざ瘡	2	1.7	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	接触性皮膚炎	1	0.8	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	斑状出血	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	水疱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0
	皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0
	湿疹	0	0	0	0	0	0	3	2.5	0	0	0	0
	多汗症	4	3.4	0	0	1	0.8	2	1.7	2	1.7	0	0
	そう痒症	1	0.8	0	0	0	0	2	1.7	1	0.8	0	0
	乾癬	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	発疹	8	6.7	2	1.7	0	0	2	1.7	2	1.7	0	0
	蕁麻疹	2	1.7	0	0	1	0.8	1	0.8	0	0	0	0
血管障害	全体	16	13.4	15	12.6	2	1.7	5	4.2	1	0.8	0	0
	血管障害	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	高血圧	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	蒼白	0	0	1	0.8	1	0.8	1	0.8	0	0	0	0
	血管拡張	13	10.9	15	12.6	1	0.8	4	3.3	1	0.8	0	0

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

Source：5.3.5.3-4　Appendix 2及びTeva社解析結果

有害事象の治験薬との因果関係判定については、3分類［「probable（おそらく関連あり）」、「possible（関連あるかもしれない）」及び「unclassified（関連なし[1]）」］で判定した。「probable（おそらく関連あり）」又は「possible（関連あるかもしれない）」と判定された有害事象を、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。

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を表 2.7.6.5-19 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た有害事象（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に該当する有害事象であった。

[1] Unclassified は 1 つ以上の他要因、評価不能（たとえば根拠が不十分、データ不一致又は情報不足）のものと定義した。

表 2.7.6.5-19 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
（二重盲検期、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		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
免疫系障害	全体	3	2.5	0	0
	過敏症	3	2.5	0	0

表 2.7.6.5-19 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
（二重盲検期、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(%)
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 2.7.6.5-19 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
（二重盲検期、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
Source：5.3.5.3-4 Appendix 2 及び Teva 社解析結果

②死亡（二重盲検期）

二重盲検期において、死亡例はなかった。

③重篤な有害事象（SAE）（二重盲検期）

二重盲検期における重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.5-20 に、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 2.7.6.5-21 に示した。

二重盲検期における重篤な有害事象は GA 20 mg/日群 10 例（8.4%）に 15 件及びプラセボ群 6 例（5.0%）に 9 件が見られた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は GA 20 mg/日群の 2 例（被験者識別コード 4507：多汗症及び動悸、被験者識別コード 5208：疼痛、無力症及び失神）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、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。

表 2.7.6.5-20　重篤な有害事象の発現頻度（二重盲検期、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
	子宮頚部障害	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

表 2.7.6.5-21　重篤な有害事象を発現した症例一覧（二重盲検期）

投与群	被験者識別コード	人種	性別	年齢	有害事象(PT)	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	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
					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

表 2.7.6.5-21　重篤な有害事象を発現した症例一覧（二重盲検期）（Continued）

投与群	被験者識別コード	人種	性別	年齢	有害事象(PT)	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	3402[a]（続き）	白人	女性	[redacted]	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
					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

表 2.7.6.5-21 重篤な有害事象を発現した症例一覧（二重盲検期）(Continued)

投与群	被験者識別コード	人種	性別	年齢	有害事象(PT)	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	3404	白人	女性	[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
					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 2.7.6.5-21　重篤な有害事象を発現した症例一覧（二重盲検期）(Continued)

投与群	被験者識別コード	人種	性別	年齢	有害事象(PT)	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	4304	白人	女性	[redacted]	損傷	[redacted]	3 日	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
					痙攣		30分	関連なし	重度	重篤	なし	回復
					損傷		4 日	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
	4406	白人	男性	[redacted]	損傷		6 日	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
					損傷		不明	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
					発疹		15分	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復
					顔脈		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		30分	関連なし	重度	重篤	投与中断	回復
					呼吸困難		30分	関連なし	重度	重篤	投与中断	回復
					多汗症		30分	おそらく関連あり	重度	重篤	投与中断	回復
					動悸		30分	おそらく関連あり	重度	重篤	投与中断	回復
	5207	白人	女性	[redacted]	感染		16 日	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
					頭痛		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		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		2 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					胸痛		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		2分	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復
					動悸		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		2 日	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					無力症		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		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		1分	おそらく関連あり	中等度	非重篤	なし	回復
					呼吸困難		1分	おそらく関連あり	中等度	非重篤	なし	回復
					血管拡張		1分	おそらく関連あり	中等度	非重篤	なし	回復
					異常感覚		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		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		12 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	不明
					感染		6 日	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復

表 2.7.6.5-21 重篤な有害事象を発現した症例一覧（二重盲検期）(Continued)

投与群	被験者識別コード	人種	性別	年齢	有害事象(PT)	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
GA20 mg/日群	5207[d]（続き）	白人	女性	[redacted]	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
					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

表 2.7.6.5-21　重篤な有害事象を発現した症例一覧（二重盲検期）(Continued)

投与群	被験者識別コード	人種	性別	年齢	有害事象(PT)	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	5208[e]（続き）	白人	女性	[redacted]	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
					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

④治験薬の投与中止に至った有害事象（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2.7.6.5-22に示した。

二重盲検期において、治験薬の投与中止に至った有害事象は、GA 20 mg/日群で3例（2.5%）、プラセボ群で2例（1.7%）に見られた。

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

表2.7.6.5-22　治験薬の投与中止に至った有害事象[a]の発現頻度（二重盲検期、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、Teva社解析結果

⑤注射部位反応（ISR）（二重盲検期）

MedDRA ver.16.0 において、高位語が「注射部位反応」である有害事象を 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 2.7.6.5-23 に示した。

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 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。

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 では、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 では、注射部位紅斑及び注射部位疼痛）であった。

表 2.7.6.5-23 注射部位反応の発現頻度（二重盲検期、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 Appendix 2 及び Teva 社解析結果

⑥注射直後反応（IPIR）（二重盲検期）

本治験において、基本語（MedDRA ver.16.0）で血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈に該当する事象を IPIR に関連する有害事象と定義し、集計した。

二重盲検期に発現した IPIR に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.6.5-24 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。

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

IPIR に関連する有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は、GA 20 mg/日群 2 例（被験者識別コード 2204：呼吸困難、被験者識別コード 5504：呼吸困難及び血管拡張）で見られた。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 2.7.6.5-24 注射直後反応に関連する有害事象の発現頻度（二重盲検期、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 Appendix 2 及び Teva 社解析結果

⑦その他の安全性評価項目（二重盲検期）

二重盲検期の血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査の各項目において、両投与群間とも投与後において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。生化学的検査及び血液学検査の結果、GA 20 mg/日投与に起因すると考えられる臨床的に重要な変動は見られなかった。また、バイタルサイン（体温、脈拍及び血圧）において、両投与群とも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）非盲検期を含めた全治験期間の安全性

非盲検期を含め本剤を投与した期間［GA 20 mg/日投与群は二重盲検期及び非盲検期を含めた 18 ヵ月間、プラセボから GA 20 mg/日に移行した群（プラセボ-GA 20 mg/日群）は非盲検期の 9 ヵ月間］に発現した有害事象を GA 20 mg/日群で発現頻度順に付録の表 2.7.6.5-25 に示した。

非盲検期を含め本剤を投与した期間に発現した有害事象の発現率は、GA 20 mg/日投与群及びプラセボ-GA 20 mg/日群でそれぞれ 95.0%（113/119 例）及び 80.5%（91/113 例）であった。この期間に発現した有害事象は ISR 及び IPIR に関連する有害事象に該当するものが多かった。

非盲検期において、重篤な有害事象は 3 例報告された。その内訳は、GA 20 mg/日投与群で 1 例（被験者識別コード 4507：損傷）及びプラセボ- GA 20 mg/日群で 2 例（被験者識別コード 3807：失神、被験者識別コード 5403：月経過多）であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与は継続された。

臨床検査値、バイタルサイン及び ECG の評価において、本剤に起因したと考えられる臨床的に意味のある変化はなかった。

2.7.6.5.3 結論

有効性の主要評価項目の主要評価解析である二重盲検期における T_1Gd 増強病巣の総数（調整済み平均値）は、GA 20 mg/日群でプラセボ群と比較して 29%（プラセボ群との差：−10.84 個、95%信頼区間：−17.97〜 −3.71 個）有意に少なく、本剤の疾患活動性に対する抑制効果が確認された（p=0.0032）。二重盲検期における再発率（調整済み平均値）は、GA 20 mg/日群でプラセボ群と比較し 33%有意に低かった（p=0.0117）。GA 20 mg/日群での二重盲検期（投与 3、6 及び 9 ヵ月後）及び非盲検期（投与 12、15 及び 18 ヵ月後）での T_1Gd 増強病巣の総数（LOCF）の平均値は、それぞれ 7.7 個及び 6.2 個であり、本剤の効果は、非盲検期を通して維持された。

安全性について、二重盲検査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。GA 20 mg/日群でプラセボ群と比較し GA 20 mg/日群において 10%以上多く発現した有害事象はいずれも ISR 及び IPIR に関連する有害事象に該当する有害事象であった。また、二重盲検期及び非盲検期を通し、本剤 20 mg を投与した被験者 12

例において重篤な有害事象が見られた。このうち2例は本剤との因果関係が否定されなかったが、重篤な有害事象が見られたいずれの被験者も治験薬の投与中止には至らなかった。

以上より、本剤1日1回20mg皮下投与のRRMSに対する疾患活動性の抑制効果が確認され、安全性及び忍容性は良好であった。

付録

表 2.7.6.5-25 非盲検期を含め本治験を通して発現した有害事象の発現頻度 (GA 解析対象集団)

基本語 (PT)	GA 20 mg/日投与群 (119 例)		プラセボ-GA 20 mg/日群 (113 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	113	95.0	91	80.5
注射部位紅斑	74	62.2	64	56.6
注射部位疼痛	45	37.8	49	43.4
注射部位腫瘤	36	30.3	26	23.0
感染	33	27.7	20	17.7
注射部位浮腫	32	26.9	22	19.5
注射部位そう痒感	32	26.9	16	14.2
血管拡張	29	24.4	18	15.9
頭痛	27	22.7	10	8.8
呼吸困難	25	21.0	9	8.0
無力症	21	17.6	7	6.2
錯感覚	21	17.6	10	8.8
動悸	20	16.8	6	5.3
浮動性めまい	20	16.8	9	8.0
胸痛	19	16.0	11	9.7
悪心	19	16.0	5	4.4
疼痛	18	15.1	8	7.1
再発 [1)]	17	14.3	9	8.0
咽頭炎	17	14.3	6	5.3
インフルエンザ	15	12.6	5	4.4
注射部位出血	14	11.8	7	6.2
背部痛	12	10.1	4	3.5
不安	12	10.1	1	0.9
うつ病	11	9.2	2	1.8
尿路感染	11	9.2	3	2.7
筋力低下	10	8.4	4	3.5
筋緊張亢進	10	8.4	4	3.5
注射部位過敏反応	9	7.6	0	0
上気道感染	9	7.6	4	3.5
頻脈	8	6.7	2	1.8
感情不安定	8	6.7	1	0.9
過敏症	7	5.9	2	1.8
下痢	7	5.9	2	1.8
発疹	7	5.9	2	1.8
悪寒	6	5.0	1	0.9
注射部位炎症	6	5.0	6	5.3
注射部位反応	6	5.0	4	3.5
嘔吐	6	5.0	4	3.5
振戦	6	5.0	1	0.9
咳嗽	6	5.0	1	0.9

表 2.7.6.5-25 非盲検期を含め本治験を通して発現した有害事象の発現頻度

(GA 解析対象集団) (Continued)

基本語	GA 20 mg/日投与群 (119 例)		プラセボ-GA 20 mg/日群 (113 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
鼻炎	6	5.0	0	0
損傷	5	4.2	3	2.7
顔面浮腫	5	4.2	2	1.8
発熱	5	4.2	1	0.9
頚部痛	5	4.2	1	0.9
ウイルス感染	5	4.2	0	0
運動失調	5	4.2	1	0.9
気管支炎	5	4.2	1	0.9
多汗症	5	4.2	2	1.8
複視	5	4.2	0	0
消化不良	4	3.4	2	1.8
不眠症	4	3.4	2	1.8
単純ヘルペス	4	3.4	1	0.9
眼痛	4	3.4	1	0.9
味覚異常	4	3.4	3	2.7
月経過多	4	3.4	3	2.7
頻尿	4	3.4	0	0
感覚鈍麻	4	3.4	0	0
腹痛	3	2.5	2	1.8
高血圧	3	2.5	1	0.9
失神	3	2.5	3	2.7
便秘	3	2.5	1	0.9
胃腸炎	3	2.5	2	1.8
リンパ節症	3	2.5	0	0
体重増加	3	2.5	1	0.9
関節痛	3	2.5	1	0.9
神経過敏	3	2.5	0	0
回転性めまい	3	2.5	3	2.7
肺炎	3	2.5	0	0
ざ瘡	3	2.5	1	0.9
蕁麻疹	3	2.5	2	1.8
視力障害	3	2.5	1	0.9
弱視	3	2.5	1	0.9
不正子宮出血	3	2.5	0	0
外陰部腟カンジダ症	3	2.5	0	0
蜂巣炎	2	1.7	0	0
倦怠感	2	1.7	1	0.9
項部硬直	2	1.7	0	0
片頭痛	2	1.7	2	1.8
血管障害	2	1.7	0	0
嚥下障害	2	1.7	0	0
歯膿瘍	2	1.7	1	0.9

表 2.7.6.5-25 非盲検期を含め本治験を通して発現した有害事象の発現頻度

(GA 解析対象集団) (Continued)

基本語	GA 20 mg/日投与群 (119 例)		プラセボ-GA 20 mg/日群 (113 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
体重減少	2	1.7	0	0
関節炎	2	1.7	0	0
筋痙縮	2	1.7	0	0
歩行障害	2	1.7	2	1.8
神経痛	2	1.7	0	0
会話障害	2	1.7	1	0.9
喘息	2	1.7	1	0.9
接触性皮膚炎	2	1.7	0	0
結膜炎	2	1.7	0	0
耳の障害	2	1.7	0	0
眼の障害	2	1.7	0	0
中耳炎	2	1.7	1	0.9
視野欠損	2	1.7	0	0
膀胱炎	2	1.7	1	0.9
月経困難症	2	1.7	1	0.9
月経障害	2	1.7	0	0
尿失禁	2	1.7	2	1.8
腹部膨満	1	0.8	0	0
嚢胞	1	0.8	0	0
側腹部痛	1	0.8	0	0
注射部位出血 [2)]	1	0.8	0	0
注射部位腫脹	1	0.8	0	0
宿酔	1	0.8	0	0
低体温	1	0.8	0	0
真菌感染	1	0.8	0	0
有害事象なし	1	0.8	0	0
骨盤痛	1	0.8	0	0
ワクチン接種後症候群	1	0.8	0	0
薬物耐性低下	1	0.8	0	0
出血	1	0.8	0	0
蒼白	1	0.8	0	0
末梢血管障害	1	0.8	0	0
食欲減退	1	0.8	0	0
口内乾燥	1	0.8	1	0.9
胃炎	1	0.8	2	1.8
歯肉炎	1	0.8	0	0
メレナ	1	0.8	0	0
歯周感染	1	0.8	0	0
口内炎	1	0.8	0	0
齲歯	1	0.8	0	0
斑状出血	1	0.8	0	0
末梢性浮腫	1	0.8	0	0

表 2.7.6.5-25 非盲検期を含め本治験を通して発現した有害事象の発現頻度

(GA 解析対象集団) (Continued)

基本語	GA 20 mg/日投与群 (119 例)		プラセボ-GA 20 mg/日群 (113 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
口渇	1	0.8	0	0
滑液包炎	1	0.8	0	0
関節障害	1	0.8	1	0.9
筋肉痛	1	0.8	1	0.9
腱障害	1	0.8	0	0
腱鞘炎	1	0.8	0	0
激越	1	0.8	0	0
失語症	1	0.8	0	0
痙攣	1	0.8	0	0
敵意	1	0.8	0	0
運動過多	1	0.8	0	0
協調運動異常	1	0.8	1	0.9
傾眠	1	0.8	0	0
副鼻腔炎	1	0.8	1	0.9
帯状疱疹	1	0.8	0	0
そう痒症	1	0.8	0	0
乾癬	1	0.8	0	0
皮膚良性新生物	1	0.8	0	0
眼乾燥	1	0.8	0	0
外耳炎	1	0.8	0	0
耳鳴	1	0.8	0	0
ブドウ膜炎	1	0.8	0	0
排尿困難	1	0.8	0	0
腎臓痛	1	0.8	0	0
尿道炎	1	0.8	0	0
尿意切迫	1	0.8	0	0
尿異常	1	0.8	0	0
子宮平滑筋腫	1	0.8	0	0
多発性硬化症再発	1	0.8	0	0
痛覚鈍麻 [3)]	1	0.8	0	0
注射部位線維症	0	0	2	1.8
注射部位反応 [4)]	0	0	1	0.9
光線過敏性反応	0	0	1	0.9
胆石症	0	0	1	0.9
肝腫大	0	0	1	0.9
口腔内潰瘍形成	0	0	2	1.8
肛門直腸障害	0	0	1	0.9
歯の障害	0	0	1	0.9
貧血	0	0	1	0.9
鉄欠乏性貧血	0	0	1	0.9
白血球増加症	0	0	1	0.9
骨痛	0	0	1	0.9

表 2.7.6.5-25 非盲検期を含め本治験を通して発現した有害事象の発現頻度

(GA 解析対象集団) (Continued)

基本語	GA 20 mg/日投与群 (119 例)		プラセボ-GA 20 mg/日群 (113 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
多発性硬化症	0	0	1	0.9
眼球回転発作	0	0	1	0.9
睡眠障害	0	0	1	0.9
発声障害	0	0	1	0.9
湿疹	0	0	2	1.8
皮膚腫瘤	0	0	1	0.9
無月経	0	0	1	0.9
妊娠	0	0	1	0.9
腟感染	0	0	1	0.9

事象名：MedDRA/J ver.14.1

1) 治験総括報告書の表記は「UNCONFIRMED EXACERBATION」

2) Gd による注射部位出血

3) 下層語 (LLT)

4) 治験薬によらない注射部位反応

Source：5.3.5.2-2 Appendix C1.14.1

2.7.6.6 海外第 III 相試験_01-9001/9001E 試験

：添付資料番号 5.3.5.1-4（参考）

本治験は当初、24 ヵ月間の 01-9001 試験として計画され、開始した。その後、[redacted]、早期中止した被験者を除く全被験者が 24 ヵ月の投与期間を完全に終了し、全症例報告書が受領及び内容が確認されるまで、二重盲検期を 11 ヵ月間延長することにした。この延長期間（最大投与期間 35 ヵ月間）を含めた試験を 01-9001E 試験とした。

01-9001E 試験は、01-9001 試験成績も含まれるため、本項目は 01-9001E 試験の治験総括報告書（5.3.5.1-4）をもとに作成した。

2.7.6.6.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要

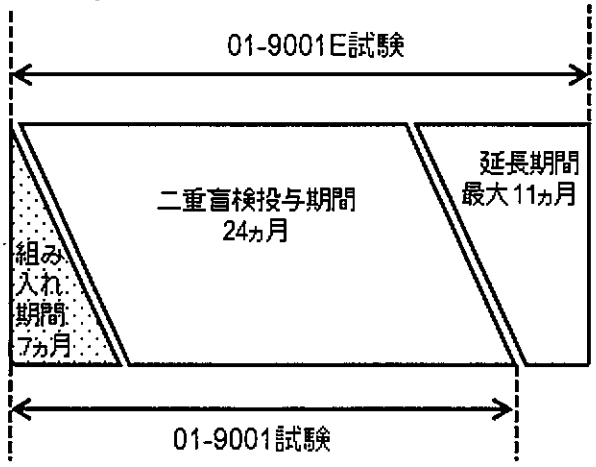
項目	内容
治験の標題	再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者を対象とし、グラチラマー酢酸塩（GA）20 mg/日（本剤）を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、第 III 相、長期延長投与試験
治験の目的	RRMS 患者を対象に、GA 20 mg/日を最大 35 ヵ月間皮下投与したときの安全性、忍容性、及び有効性について、プラセボを対照として比較する。
治験デザイン	01-9001/9001E 試験は、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、第 III 相、長期延長投与試験であり、投与期間中（最大 35 ヵ月間）に認められた再発の回数を主要評価項目として評価した。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。

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要 (Continued)

項目	内容
対象	1. 対象：RRMS 患者 2. 選択基準 (1) 年齢が 18 歳以上 45 歳以下の者 (2) 性別は男女とも可とした。ただし、妊娠可能な女性の場合、適切な避妊法を実施することができる者 (3) Poser らの診断基準（1983 年）による診断確実（臨床的）又は診断確実（臨床及び検査）な多発性硬化症（MS）を有する者 (4) 治験参加前 2 年以内に、少なくとも 2 回の明確に定義された再発と寛解が確認され、かつ診療録に客観的な神経学的変化として記載されている者 (5) 主に白質（繊維束）損傷を反映する神経疾患の客観的なエビデンスを有する者。症状のみを有するものは除く (6) 徴候及び症状が他の疾患の過程では認められない者 (7) 歩行可能で、総合障害度評価尺度（EDSS）が 0 以上 5 以下の者 (8) 少なくとも治験参加前 30 日間は、神経学的に安定している者 (9) スクリーニング開始時に、被験者が今後治験実施計画書を遵守できるように理解し補佐可能な友人又は家族が同伴できる者 (10) 治験参加に先立ち、同意文書に署名可能である者 3. 除外基準 (1) 妊娠中又は授乳中の者 (2) 妊娠可能な女性の場合、適切な避妊法（避妊リング、経口避妊剤、適切なバリア式避妊法）の実施に同意しない者 (3) 過去に GA の投与を受けた者 (4) 過去に細胞毒性化学療法剤を用いた免疫抑制治療（例：アザチオプリン、シクロホスファミド又はシクロスポリン）又はリンパ照射法を受けた者 (5) 無作為化前 30 日以内に、コルチコステロイド又は副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）治療を行った者（漸減療法は無作為化前 30 日以内は実施可能とした） (6) 同意能力又は治験を完了する能力に影響を及ぼす何らかの内科的又は精神的状態にある者 (7) 鬱血性心不全（New York Heart Association 分類において III 又は IV に該当）の者 (8) 治験中に治験を実施している地域からの引越しを予定している者 (9) 皮下自己注射が不可能又はそれができる代理人を有さない者 (10) 治験参加前 30 日以内に MS の再発又は慢性的な進行が見られる者 (11) 治験参加前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた者 (12) インスリン依存性の糖尿病を有する者 (13) HIV-I 又は HTLV-I 陽性の者 (14) ライム病の徴候のある者 (15) 治験期間中にアスピリン又は非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）の使用が必要又は長期使用が予想される者 (16) 神経科医に被験者候補として精神的に不適当と判断された者
併用禁止薬及び療法	• アスピリン及び NSAIDs • 化学療法剤 • 他の治験薬 • ステロイド長期療法（経口／静脈内投与） • 免疫抑制剤（例：アザチオプリン、シクロホスファミド等） • インターフェロンβ

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要 (Continued)

項目	内容
併用可能薬及び療法	アセトアミノフェンは併用可能とした。臨床的に適切な用量での抗コリン剤や鎮痙剤等の対症療法剤も併用可能とした。コルチコステロイドは、急性の再発[a]に対する短期療法として 28 日までの使用は可能とした。経口プレドニゾロンは最大使用量 2000 mg（最大用量及び漸減用量含む）使用可能とした。静注メチルプレドニゾロンは 1 日最大用量 1000 mg、3～7 日間の投与を可能とした。また、静注メチルプレドニゾロンの 3～7 日間の投与と合わせて、経口プレドニゾロンを用いた漸減投与（投与期間は合計 28 日間を超えないこととした）も可能とした。 [a] 再発の定義：神経学的異常*の 1 回以上の発現又は以前に観察された 1 回以上の神経学的異常の再発現と定義した。なお、偽再発を除外するため「神経学的異常」が少なくとも 48 時間持続し、かつ前回の再発の発現後に少なくとも 30 日間の神経状態の安定又は改善が継続していなければならないとした。 * 神経学的異常とは、神経学的検査で前回検査時と比較して次の客観的変化が少なくとも 1 つ該当する場合とし、その事象を 1 回の再発とみなした。 ・EDSS スコアが少なくとも 0.5 上昇 ・機能別障害度（FS）2 項目以上でグレードが 1 上昇 ・FS1 項目でグレードが 2 上昇
治験薬	治験薬 本剤は GA 20 mg 及びマンニトール 40 mg を含有し、プラセボはマンニトール 40 mg を含有する無菌凍結乾燥製剤として、皮下注射用の単回投与用バイアルで提供した。製剤の溶解のため、保存剤を含有しない注射用無菌水の単回投与用バイアルも同時に提供した。 用法・用量 GA 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、皮下注射した。
投与・観察期間	最大 35 ヵ月間（01-9001 試験の 24 ヵ月間を含む）

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要 (Continued)

項目	内容
検査・観察項目及び実施時期	本治験では以下の項目を実施した。01-9001 試験及び 01-9001E 試験のいずれも Month 0 をベースラインとした。

	01-9001E試験（最大35カ月）															
	01-9001試験（24カ月間）											延長期間（最大11カ月）				規定外
Study Month / 実施項目	スクリーニング	0	1	3	6	9	12	15	18	21	24[a]	27	30	33	35[b]	
有害事象	:	毎月実施														x
併用薬	:															x
服薬状況	:															x
身体検査	x	x									x			x	x	
神経学的検査[c]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
神経心理学的検査	x						x				x				x	
既往歴	x															
胸部X線	x															
心電図	x										x					
尿検査	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
血液学的検査	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
血液生化学的検査	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
妊娠検査	x										x				x	
保管用血清	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
バイタルサイン	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
再発の有無																x

[a]01-9001 試験の終了時。01-9001 試験中に中止する場合もこれらの検査を実施した。
[b]延長試験の最大期間。延長期間中に中止する場合もこれらの検査を実施した。
[c]機能別障害度、歩行指数、EDSS 評価を含む。

評価方法（項目）及び評価基準	1. 有効性評価項目 主要評価項目 投与期間中の再発回数 主な副次評価項目 • 再発が見られなかった被験者の割合 • 初回の再発までの期間 • 機能障害の進行[a]が見られなかった被験者の割合 • 機能障害の進行[a]が発現するまでの期間 • EDSS スコアのベースラインからの変化量 [a]機能障害の進行の定義：EDSS スコアがベースラインから 1 以上上昇した状態が 3 ヵ月以上持続 2. 安全性評価項目 有害事象、臨床検査、バイタルサイン

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要 (Continued)

項目	内容
解析方法	1. 解析対象集団：以下の 3 つの集団を定義した。 (1) ITT 解析対象集団： 無作為化されたすべての被験者 (2) 有効性評価対象集団： 01-9001/9001E 試験で治験実施計画書からの逸脱が認められなかった被験者 (3) 安全性評価対象集団： 治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者 2. 有意水準 中間解析は実施しなかった。統計学的検定はすべて有意水準 α=0.05 の両側検定で実施した。必要により予備検定を行い、連続測定及び離散測定の両者について、施設と投与群間の交互作用の性質及び程度を検討した。多重性の調整は行わなかった。 3. ベースライン（Month 0 時点）特性の比較 連続変数に対して二標本 t 検定を、離散変数に対してはフィッシャーの正確検定又は χ^2 検定を用いた。 4. 有効性の解析 (1) 主要評価項目の解析 ITT 解析対象集団を対象として、投与期間中の再発回数を、投与群、施設及び投与群と施設の交互作用を因子とした共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。解析モデルには、性別、罹病期間（年）、治験開始前 2 年間の再発率、及びベースライン時の EDSS スコアを共変量として含めた。欠測値の補完にあたっては LOCF を用いた。また、副解析として、有効性評価対象集団を対象とした同様の解析も実施した。 (2) 副次評価項目の解析 いずれも ITT 解析対象集団を対象とした。 1) 再発が見られなかった被験者の割合 施設間を一括して評価できるかどうかの予備検定を含めた Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。さらに、主要評価項目の ANCOVA で用いた共変量を用いたロジスティック回帰分析及び累積ロジスティック回帰分析により解析した。 2) 初回の再発までの期間 ITT 解析対象集団を対象として、log rank 検定により初回の再発までの期間を投与群間で比較した。さらに、主要評価項目の ANCOVA で用いた共変量を用いて Weibull 分布生存時間解析及びコックス回帰分析により解析した。 3) 機能障害の進行が見られなかった被験者の割合 再発が見られなかった被験者の割合と同様の解析を実施した。 4) 機能障害の進行が発現するまでの期間 log rank 検定により機能障害の進行が発現するまでの期間を投与群間で比較した。 5) EDSS スコアのベースラインからの変化量 投与群、施設、投与群と施設の交互作用を因子としベースラインの EDSS スコアを共変量とした継時測定データ解析及び最終評価時（投与 33 ヵ月後）における ANCOVA を用いて解析した。EDSS スコアのベースラインからの変化量が①1 以上低下した被験者を改善、②0.5 以内の変動であった被験者を変動なし、③1 以上上昇した被験者を悪化として、カテゴリカル継時測定データ解析及び最終評価時（投与 33 ヵ月後）におけるカテゴリカル解析を行った。 5. 安全性の解析 安全性評価には、安全性評価対象集団を用いた。 有害事象名について頻度集計を投与群別に行った。 臨床検査の各項目の測定値について、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

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要 (Continued)

項目	内容
	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測定値について、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。
計画被験者数	240 例（GA 20 mg/日群 120 例、プラセボ群 120 例） 設定根拠 治験期間中の再発率が、プラセボ群では約 65%、GA 20 mg/日群では 44%であると仮定した場合、85%以上の検出力を確保するためには、二重盲検期の解析例数として各投与群 120 例ずつ必要であると算出された。
治験責任医師名	[redacted]他
治験実施施設（実施国）	計 11 施設（米国）
治験依頼者	LEMMON COMPANY Subsidiary of Teva Pharmaceutical Industries, Ltd.
公表文献	Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al; and the Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Neurology 1998; 50:701-8.
治験期間	1991 年 10 月[redacted]日～1994 年 11 月[redacted]日 （01-9001 試験の開始から 01-9001E 試験の終了まで）

2.7.6.6.2 試験成績

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表2.7.6.6-2に示した。

284例がスクリーニングされ、251例（米国の11施設）の被験者が組み入れられた。GA 20 mg/日群に125例及びプラセボ群に126例を無作為に割り付けた。そのうち、194例（GA 20 mg/日群97例、プラセボ群97例）が最大35ヵ月の投与期間を完了し、57例（GA 20 mg/日群28例、プラセボ群29例）が中止した。中止の理由は、いずれの投与群も有害事象及び被験者の意思が多かった。

表2.7.6.6-2 被験者の内訳

	GA 20 mg/日群		プラセボ群	
	例数	%	例数	%
無作為化された被験者	125	100.0	126	100.0
01-9001試験を完了した被験者	106	84.8	109	86.5
01-9001E試験に移行した被験者	99	79.2	104	82.5
01-9001E試験を完了した被験者	97	77.6	97	77.0
01-9001/9001E試験を中止した被験者[a]	28	22.4	29	23.0
中止の理由				
有害事象	9	7.2	2	1.6
被験者の意思	11	8.8	19	15.1
追跡不能	2	1.6	2	1.6
その他[b]	6	4.8	6	4.8

[a] 01-9001試験完了後、01-9001E試験に移行しなかった被験者も含む。
[b] その他の中止理由：妊娠、治療不成功、MSが慢性進行型に変化、治験責任医師による判断、服薬遵守の不良、過去に免疫抑制剤を使用、MSの進行、治験実施計画書の不遵守
Source：5.3.5.1-4 Table 12、Table 19、Johnson KP, et al. 1998. Table 1[1]

2.7.6.6.2.2 解析対象集団

本治験における解析対象集団を表2.7.6.6-3に示した。

有効性評価には、ITT解析対象集団及び有効性評価対象集団を用いた。ITT解析対象集団は、無作為化したすべての被験者からなる251例（GA 20 mg/日群125例及びプラセボ群126例）を採用した。有効性評価対象集団は、ITT解析対象集団より、治験実施計画書からの逸脱が認められた31例を除いた220例（GA 20 mg/日群105例及びプラセボ群115例）を採用した。安全性評価には、安全性評価対象集団を用いた。安全性評価対象集団は、治験薬の投与を少なくとも1回受けた被験者からなる251例（GA 20 mg/日群125例及びプラセボ群126例）を採用した。

[1] Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al; and the Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Neurology 1998;50:701-8.

表 2.7.6.6-3 解析対象集団

	GA 20 mg/日群 (125 例)		プラセボ群 (126 例)	
	例数	%	例数	%
ITT 解析対象集団	125	100.0	126	100.0
安全性評価対象集団	125	100.0	126	100.0
有効性評価対象集団	105	84.0	115	92.0
有効性評価対象集団から除外された被験者	20		11	
除外理由				
投与期間が 6 ヵ月未満	6	4.8	7	5.6
未投与率が 10%を超える	10	8.0	3	2.4
非神経学的検査の未実施率が 50%を超える	1	0.8	1	0.8
免疫抑制剤の使用	2	1.6	0	0
原疾患が不安定	1	0.8	0	0

Source : 5.3.5.1-4 Table 12、Table 13

2.7.6.6.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性をそれぞれ表 2.7.6.6-4 及び表 2.7.6.6-5 に示した。

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

また、ベースライン時の疾患特性について、罹病期間の平均値は GA 20 mg/日群で 7.3（4.9）年、プラセボ群で 6.6（5.1）年であり、過去 2 年間の再発回数の平均値（SD）は GA 20 mg/日群で 2.9（1.3）回及びプラセボ群で 2.9（1.1）回であった。EDSS スコアの平均値（SD）は GA 20 mg/日群で 2.8（1.2）、プラセボ群で 2.4（1.3）であり、GA 20 mg/日群でプラセボ群と比較して有意に大きかった（2 標本 t 検定、p=0.011）。また、EDSS スコアが 2 を超えた被験者の割合は、GA 20 mg/日群でプラセボ群と比較して高かった。その他、人口統計学的特性、罹病期間及び過去 2 年間の再発率は、両投与群で同程度であった。

表 2.7.6.6-4 人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

		GA 20 mg/日群 (125 例)	プラセボ群 (126 例)
性別			
女性	例数 (%)	88 (70.4)	96 (76.2)
男性	例数 (%)	37 (29.6)	30 (23.8)
年齢 (歳)	平均値 (SD)	34.6 (6.0)	34.3 (6.5)
	最小値-最大値	19 - 46	19 - 46
人種			
白人	例数 (%)	118 (94.4)	118 (93.6)
黒人／その他	例数 (%)	7 (5.6)	8 (6.3)

Source : 5.3.5.1-4 Table 14

表 2.7.6.6-5 ベースライン時の疾患特性（ITT 解析対象集団）

		GA 20 mg/日群 (125 例)	プラセボ群 (126 例)
罹病期間 (年)	平均値 (SD)	7.3 (4.9)	6.6 (5.1)
	最小値 - 最大値	0.6 - 21.2	1.0 - 23.0
過去 2 年間の再発回数 (回)	平均値 (SD)	2.9 (1.3)	2.9 (1.1)
	最小値 - 最大値	2 - 11	0 - 6
EDSS スコア	平均値 (SD)	2.8 (1.2)	2.4 (1.3)
	最小値 - 最大値	0 - 5	0 - 5
0～2	例数 (%)	51 (40.8)	68 (53.9)
>2～4	例数 (%)	57 (45.6)	46 (36.5)
>4	例数 (%)	17 (13.6)	12 (9.5)

Source：5.3.5.1-4 Table 15、Table 16

2.7.6.6.2.4 有効性の評価

(1) 主要評価項目

1) 主要評価解析

投与期間中（最大 35 ヵ月間）の再発回数について、ITT 解析対象集団を対象とした解析結果を表 2.7.6.6-6 に示した。

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

表 2.7.6.6-6 投与期間中の再発回数（ITT 解析対象集団）

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

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

2) 副解析

投与期間中（最大 35 ヵ月間）の再発回数について、有効性評価対象集団を対象とした解析結果を表 2.7.6.6-7 に示した。

有効性評価対象集団を対象とした解析においても、主要評価解析と同様に、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して 31%有意に少なく（ANCOVA：p=0.004）、主要評価解析と一貫した結果が得られた。

表 2.7.6.6-7　投与期間中の再発回数（有効性評価対象集団）

		調整済み平均値（SE）（回）	プラセボ群との比較 p 値[a]
GA 20 mg/日群	(105 例)	1.43 (0.16)	0.004
プラセボ群	(115 例)	2.08 (0.15)	-

[a] ANCOVA
Source：5.3.5.1-4　Table 21

3) ベースライン時の EDSS スコア別の再発回数

ITT 解析対象集団におけるベースライン時の EDSS スコア別の投与期間中の再発回数を表 2.7.6.6-8 に示した。

ベースライン時の EDSS スコアのいずれの層においても、GA 20 mg/日群での再発回数の平均値はプラセボ群と比較して少なかった。ベースライン時の EDSS スコアが 0～2 であった被験者において、再発回数の平均値（SD）は GA 20 mg/日群 1.08（1.43）回、プラセボ群 1.68（1.75）回と GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して 36%少なく、投与群間の差が最も大きかった。また、いずれの投与群でも、ベースライン時の EDSS スコアが高いほど再発回数が多かった。

表 2.7.6.6-8　ベースライン時の EDSS スコア別の再発回数（ITT 解析対象集団）

	GA 20 mg/日群（125 例）		プラセボ群（126 例）	
ベースライン時の EDSS スコア	例数	平均値 (SD)（回）	例数	平均値 (SD)（回）
0～2	51	1.08 (1.43)	68	1.68 (1.75)
>2～4	57	1.67 (1.54)	46	2.20 (1.85)
>4	17	2.00 (1.62)	12	2.75 (1.86)

Source：5.3.5.1-4　Table 22

(2) 主な副次評価項目

1) 再発に関する項目

再発が見られなかった被験者の割合及び初回の再発までの期間の解析結果を表 2.7.6.6-9 に示した。

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

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

表 2.7.6.6-9 副次評価項目 再発に関する項目（ITT 解析対象集団）

		GA 20 mg/日群 (125 例)	プラセボ群 (126 例)	p 値
再発が見られなかった被験者の割合	例数（%）	42 (33.6)	31 (24.6)	0.082[a] 0.035[b]
再発回数 1 回	例数（%）	36 (28.8)	34 (27.0)	0.008[c]
再発回数 2 回	例数（%）	17 (13.6)	17 (13.5)	
再発回数 3 回	例数（%）	14 (11.2)	17 (13.5)	
再発回数 4 回	例数（%）	10 (8.0)	15 (11.9)	
再発回数 5 回	例数（%）	4 (3.2)	6 (4.8)	
再発回数 6 回	例数（%）	2 (1.6)	3 (2.4)	
再発回数 7 回	例数（%）	0 (0)	3 (2.4)	
初回の再発までの期間（中央値）	（日）	287	198	0.158[d] 0.057[e] 0.069[f]
0≦ x ≦3 ヵ月	例数（%）	38 (30.4)	41 (32.5)	
3< x ≦6 ヵ月	例数（%）	9 (7.2)	18 (14.3)	
6< x ≦9 ヵ月	例数（%）	13 (10.4)	11 (8.7)	
9< x ≦12 ヵ月	例数（%）	9 (7.2)	8 (6.3)	
12< x ≦15 ヵ月	例数（%）	7 (5.6)	2 (1.6)	
15< x ≦18 ヵ月	例数（%）	3 (2.4)	6 (4.8)	
18< x ≦21 ヵ月	例数（%）	3 (2.4)	1 (0.8)	
21< x ≦24 ヵ月	例数（%）	1 (0.8)	5 (4.0)	
27< x ≦30 ヵ月	例数（%）	0 (0)	2 (1.6)	
30< x ≦33 ヵ月	例数（%）	0 (0)	1 (0.8)	

[a] Cochran-Mantel-Haenszel 検定、[b] ロジスティック回帰分析、[c] 累積ロジスティック回帰分析、[d] log rank 検定、[e] Weibull 分布生存時間解析、[f] コックス回帰分析
Source：5.3.5.1-4 8.2.1、Table 24、8.2.2、Table 25、Appendix K4.3.1.1

2) 機能障害の進行に関する項目

機能障害の進行が見られなかった被験者の割合及び EDSS スコアのベースラインからの変化量の解析結果を表 2.7.6.6-10 に示した。

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

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

表 2.7.6.6-10 副次評価項目 機能障害の進行に関する項目（ITT 解析対象集団）

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

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

2.7.6.6.2.5 安全性評価項目

(1) 治験薬の投与状況

本治験における治験薬の投与状況を表 2.7.6.6-11 に示す。

すべての被験者が GA 20 mg 又はプラセボを最大 35 ヵ月間 1 日 1 回皮下投与した。治験薬の投与期間の平均値（SD）は、GA 20 mg/日群で 829.4（248.2）日、プラセボ群で 860.8（248.3）日であった。

表 2.7.6.6-11 治験薬の投与状況（ITT 解析対象集団）

		GA 20 mg/日群（125 例）	プラセボ群（126 例）
投与期間（日）	平均値（SD）	829.4 (248.2)	860.8 (248.3)
	中央値	922	966
	最小値 – 最大値	49 - 1085	7 - 1049
例数（%）	3 ヵ月以下	3 (2.4)	4 (3.2)
	3 ヵ月超 6 ヵ月以下	3 (2.4)	3 (2.4)
	6 ヵ月超 9 ヵ月以下	2 (1.6)	0
	9 ヵ月超 12 ヵ月以下	5 (4.0)	3 (2.4)
	12 ヵ月超 15 ヵ月以下	2 (1.6)	3 (2.4)
	15 ヵ月超 18 ヵ月以下	2 (1.6)	2 (1.6)
	18 ヵ月超 21 ヵ月以下	1 (0.8)	1 (0.8)
	21 ヵ月超 24 ヵ月以下	3 (2.4)	1 (0.8)
	24 ヵ月超 27 ヵ月以下	8 (6.4)	10 (7.9)
	27 ヵ月超 30 ヵ月以下	25 (20.0)	15 (11.9)
	30 ヵ月超 33 ヵ月以下	59 (47.2)	60 (47.6)
	33 ヵ月超	12 (9.6)	24 (19.0)

Source：5.3.5.1-4 7.4.2、Table 18

(2) 有害事象

本治験の有害事象名は、治験総括報告書（5.3.5.1-4）作成時には有害事象用語集［COSTART（1989年8月版）］を用いて集計された。その後、他の海外二重盲検試験（BR-1試験、9003試験）と安全性データを併合（併合安全性データ）するために、COSTART Vを用いて再集計され、集計結果はIntegrated summary of safety（ISS、2001年）に纏められた。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はコード化された。さらに、集計結果は単発性脱髄性症候群（CIS）を対象としたGA/9010試験成績との比較のため、COSTART Vの用語からMedDRA ver.10.0の基本語に読み替えた。本項の有害事象名は、MedDRA/J ver.10.0を用いた。

1) 全有害事象

有害事象及び程度別の有害事象の発現頻度を、それぞれ表2.7.6.6-12及び表2.7.6.6-13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100%（125/125例）及び98.4%（124/126例）であった。GA 20 mg/日群において比較的よく見られた有害事象（発現率10%以上）のうち、プラセボ群と比較して2%以上発現率が高かった事象はそれぞれ、感染81.6%（102/125例）、無力症64.8%（81/125例）、注射部位疼痛62.4%（78/125例）、注射部位紅斑59.2%（74/125例）、疼痛51.2%（64/125例）、注射部位腫瘤48.0%（60/125例）、注射部位そう痒感38.4%（48/125例）、インフルエンザ30.4%（38/125例）、背部痛28.8%（36/125例）、胸痛、血管拡張及び注射部位浮腫28.0%（35/125例）、悪心及び発疹26.4%（33/125例）、筋緊張亢進24.8%（31/125例）、関節痛24.0%（30/125例）、消化不良20.0%（25/125例）、呼吸困難18.4%（23/125例）、鼻炎、リンパ節症及び尿意切迫が16.8%（21/125例）、嘔吐及び気管支炎14.4%（18/125例）、腟カンジダ症13.6%（17/125例）、胃腸炎、頚部痛及び注射部位炎症が12.8%（16/125例）、多汗症及び耳痛が12.0%（15/125例）、動悸及び振戦が11.2%（14/125例）、月経困難症10.4%（13/125例）であった。さらに、GA 20 mg/日群においてプラセボ群と比較して10%以上発現率が高かった有害事象は、注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫瘤、注射部位そう痒感、注射部位浮腫、注射部位炎症、胸痛、血管拡張及び呼吸困難であり、いずれも注射部位反応（ISR）又は注射直後反応（IPIR）に関連する有害事象であった。

有害事象の程度別の発現率は、GA 20 mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ、軽度が100%（125/125例）及び98.4%（124/126例）、中等度が84.0%（105/125例）及び80.2%（101/126例）、重度が33.6%（42/125例）及び23.0%（29/126例）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5.6%（7/125例）、血管拡張4.8%（6/125例）、胸痛及び悪心4.0%（5/125例）、眼痛及び浮動性めまい2.4%（3/125例）、動悸、回転性めまい、腹痛、下痢、筋緊張亢進、片頭痛、顔面浮腫、妊娠及び発疹1.6%（2/125例）であり、IPIRに関連する有害事象が多かった。

表 2.7.6.6-12 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 (125 例)		プラセボ群 (126 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体		125	100	124	98.4
感染症および寄生虫症	全体	116	92.8	116	92.1
	膿瘍	2	1.6	0	0
	気管支炎	18	14.4	12	9.5
	蜂巣炎	1	0.8	0	0
	膀胱炎	4	3.2	4	3.2
	真菌感染	7	5.6	8	6.4
	せつ	1	0.8	0	0
	胃腸炎	16	12.8	12	9.5
	単純ヘルペス	7	5.6	5	4.0
	帯状疱疹	2	1.6	1	0.8
	感染	102	81.6	98	77.8
	インフルエンザ	38	30.4	34	27.0
	喉頭炎	2	1.6	2	1.6
	外耳炎	1	0.8	0	0
	中耳炎	7	5.6	7	5.6
	咽頭炎	37	29.6	44	34.9
	肺炎	0	0	4	3.2
	腎盂腎炎	1	0.8	0	0
	鼻炎	21	16.8	18	14.3
	副鼻腔炎	28	22.4	37	29.4
	歯膿瘍	3	2.4	6	4.8
	尿路感染	44	35.2	46	36.5
	膣カンジダ症	17	13.6	5	4.0
	膣感染	2	1.6	8	6.4
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	8	6.4	4	3.2
	皮膚良性新生物	6	4.8	1	0.8
	乳房新生物	0	0	1	0.8
	新生物	4	3.2	2	1.6
	皮膚癌	1	0.8	0	0
血液およびリンパ系障害	全体	23	18.4	14	11.1
	貧血	1	0.8	2	1.6
	好酸球増加症	1	0.8	0	0
	リンパ節症	21	16.8	12	9.5
	脾腫	1	0.8	0	0
免疫系障害	全体	3	2.4	3	2.4
	過敏症	3	2.4	3	2.4
内分泌障害	全体	3	2.4	3	2.4
	甲状腺腫	1	0.8	0	0
	甲状腺機能亢進症	1	0.8	0	0
	甲状腺機能低下症	1	0.8	1	0.8
	甲状腺障害	0	0	2	1.6
	甲状腺炎	0	0	1	0.8

表 2.7.6.6-12 有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団） (Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (125 例)		プラセボ群 (126 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
代謝および栄養障害	全体	9	7.2	9	7.1
	アルコール不耐性	1	0.8	0	0
	食欲不振	6	4.8	3	2.4
	脱水	0	0	1	0.8
	痛風	1	0.8	0	0
	高脂血症	0	0	1	0.8
	低カルシウム血症	0	0	1	0.8
	低カリウム血症	0	0	1	0.8
	食欲亢進	1	0.8	2	1.6
精神障害	全体	73	58.4	75	59.5
	異常な夢	3	2.4	2	1.6
	感情不安定	4	3.2	13	10.3
	激越	3	2.4	3	2.4
	不安	30	24.0	28	22.2
	無感情	0	0	1	0.8
	錯乱状態	4	3.2	1	0.8
	離人症	0	0	1	0.8
	うつ病	34	27.2	32	25.4
	多幸気分	2	1.6	1	0.8
	幻覚	1	0.8	0	0
	敵意	1	0.8	1	0.8
	リビドー減退	0	0	1	0.8
	躁病	1	0.8	0	0
	神経過敏	8	6.4	3	2.4
	人格障害	1	0.8	0	0
	睡眠障害	37	29.6	43	34.1
	自殺企図	1	0.8	0	0
	思考異常	5	4.0	6	4.8
神経系障害	全体	113	90.4	111	88.1
	味覚消失	1	0.8	1	0.8
	健忘	7	5.6	7	5.6
	失語症	0	0	2	1.6
	痙攣	1	0.8	2	1.6
	協調運動異常	25	20.0	31	24.6
	浮動性めまい	34	27.2	43	34.1
	異常感覚	17	13.6	26	20.6
	味覚異常	3	2.4	4	3.2
	顔面神経麻痺	1	0.8	4	3.2
	頭痛	77	61.6	78	61.9
	片麻痺	0	0	1	0.8
	知覚過敏	2	1.6	4	3.2
	筋緊張亢進	31	24.8	26	20.6
	感覚鈍麻	2	1.6	5	4.0
	片頭痛	9	7.2	5	4.0
	運動障害	1	0.8	1	0.8
	多発性硬化症	0	0	1	0.8
	多発性硬化症再発	3	2.4	4	3.2

表 2.7.6.6-12 有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団） (Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (125 例)		プラセボ群 (126 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
神経系障害（続き）	ミオクローヌス	2	1.6	1	0.8
	神経痛	0	0	2	1.6
	神経炎	1	0.8	0	0
	眼振	5	4.0	3	2.4
	錯感覚	63	50.4	73	57.9
	麻痺	0	0	1	0.8
	腓骨神経麻痺	3	2.4	0	0
	傾眠	4	3.2	5	4.0
	会話障害	5	4.0	3	2.4
	昏迷	3	2.4	0	0
	失神	8	6.4	4	3.2
	振戦	14	11.2	7	5.6
	視野欠損	1	0.8	1	0.8
眼障害	全体	57	45.6	65	51.6
	白内障	1	0.8	0	0
	結膜炎	5	4.0	12	9.5
	角膜病変	2	1.6	0	0
	複視	10	8.0	8	6.4
	眼乾燥	1	0.8	1	0.8
	眼の障害	9	7.2	2	1.6
	眼出血	1	0.8	0	0
	眼痛	14	11.2	22	17.5
	眼瞼下垂	1	0.8	0	0
	緑内障	0	0	1	0.8
	虹彩炎	0	0	1	0.8
	角膜炎	0	0	1	0.8
	涙器障害	1	0.8	3	2.4
	散瞳	1	0.8	0	0
	羞明	1	0.8	2	1.6
	視覚障害	30	24.0	45	35.7
耳および迷路障害	全体	37	29.6	35	27.8
	難聴	2	1.6	2	1.6
	耳の障害	5	4.0	4	3.2
	耳痛	15	12.0	12	9.5
	耳鳴	5	4.0	9	7.1
	回転性めまい	14	11.2	13	10.3
心臓障害	全体	21	16.8	17	13.5
	不整脈	0	0	2	1.6
	心房細動	1	0.8	1	0.8
	期外収縮	1	0.8	0	0
	動悸	14	11.2	6	4.8
	頻脈	7	5.6	8	6.4

表 2.7.6.6-12 有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団） (Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (125 例)		プラセボ群 (126 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
血管障害	全体	40	32.0	21	16.7
	血管障害	1	0.8	3	2.4
	深部静脈血栓症	0	0	1	0.8
	高血圧	3	2.4	1	0.8
	低血圧	0	0	1	0.8
	起立性低血圧	1	0.8	2	1.6
	蒼白	1	0.8	0	0
	末梢血管障害	1	0.8	3	2.4
	静脈炎	0	0	1	0.8
	静脈瘤	1	0.8	0	0
	血管拡張	35	28.0	12	9.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	42	33.6	26	20.6
	無呼吸	1	0.8	0	0
	喘息	0	0	3	2.4
	咳嗽	12	9.6	12	9.5
	発声障害	1	0.8	0	0
	呼吸困難	23	18.4	7	5.6
	鼻出血	1	0.8	0	0
	過換気	1	0.8	1	0.8
	喉頭痙攣	2	1.6	0	0
	肺障害	2	1.6	0	0
	アレルギー性鼻炎	3	2.4	2	1.6
	季節性鼻炎	4	3.2	4	3.2
胃腸障害	全体	80	64.0	75	59.5
	腹痛	17	13.6	18	14.3
	肛門直腸障害	5	4.0	3	2.4
	アフタ性口内炎	0	0	1	0.8
	大腸炎	1	0.8	1	0.8
	便秘	19	15.2	22	17.5
	齲歯	4	3.2	0	0
	下痢	24	19.2	22	17.5
	口内乾燥	1	0.8	6	4.8
	消化不良	25	20.0	21	16.7
	嚥下障害	6	4.8	6	4.8
	腸炎	1	0.8	0	0
	便失禁	11	8.8	10	7.9
	鼓腸	6	4.8	7	5.6
	胃炎	0	0	3	2.4
	胃腸障害	2	1.6	5	4.0
	歯肉出血	1	0.8	1	0.8
	歯肉炎	2	1.6	5	4.0
	イレウス	0	0	1	0.8
	メレナ	1	0.8	4	3.2
	悪心	33	26.4	28	22.2
	食道潰瘍	1	0.8	0	0
	食道炎	0	0	1	0.8
	口の錯感覚	2	1.6	3	2.4

表 2.7.6.6-12 有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団） (Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (125 例)		プラセボ群 (126 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
胃腸障害（続き）	歯周炎	1	0.8	3	2.4
	直腸出血	2	1.6	1	0.8
	唾液腺腫大	2	1.6	0	0
	流涎過多	0	0	1	0.8
	口内炎	2	1.6	3	2.4
	舌障害	0	0	1	0.8
	歯の障害	4	3.2	3	2.4
	嘔吐	18	14.4	13	10.3
肝胆道系障害	全体	1	0.8	1	0.8
	肝腫大	1	0.8	0	0
	黄疸	0	0	1	0.8
皮膚および皮下組織障害	全体	71	56.8	63	50.0
	ざ瘡	6	4.8	7	5.6
	脱毛症	4	3.2	6	4.8
	血管浮腫	1	0.8	0	0
	水疱性皮膚炎	1	0.8	0	0
	接触性皮膚炎	1	0.8	0	0
	剥脱性皮膚炎	0	0	1	0.8
	皮膚乾燥	2	1.6	4	3.2
	斑状出血	14	11.2	13	10.3
	湿疹	3	2.4	2	1.6
	結節性紅斑	1	0.8	0	0
	多汗症	15	12.0	10	7.9
	爪の障害	4	3.2	5	4.0
	光線過敏性反応	1	0.8	1	0.8
	そう痒症	14	11.2	15	11.9
	発疹	33	26.4	26	20.6
	脂漏	0	0	2	1.6
	皮膚萎縮	2	1.6	0	0
	皮膚障害	9	7.2	3	2.4
	皮膚小結節	2	1.6	0	0
	蕁麻疹	7	5.6	4	3.2
筋骨格系および結合組織障害	全体	86	68.8	88	69.8
	関節痛	30	24.0	25	19.8
	関節炎	3	2.4	0	0
	関節障害	6	4.8	7	5.6
	背部痛	36	28.8	31	24.6
	側腹部痛	3	2.4	2	1.6
	筋痙縮	4	3.2	8	6.4
	筋攣縮	3	2.4	13	10.3
	筋力低下	39	31.2	46	36.5
	筋痛	6	4.8	10	7.9
	頚部痛	16	12.8	10	7.9
	項部硬直	8	6.4	10	7.9
	腱障害	1	0.8	0	0
	腱鞘炎	1	0.8	1	0.8

表 2.7.6.6-12 有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団） (Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (125 例)		プラセボ群 (126 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	43	34.4	54	42.9
	排尿困難	11	8.8	19	15.1
	血尿	2	1.6	1	0.8
	尿意切迫	21	16.8	18	14.3
	腎結石症	1	0.8	0	0
	夜間頻尿	1	0.8	2	1.6
	頻尿	16	12.8	21	16.7
	尿失禁	12	9.6	19	15.1
	尿閉	5	4.0	2	1.6
	尿路障害	2	1.6	3	2.4
	尿異常	1	0.8	1	0.8
妊娠、産褥および周産期の状態	全体	5	4.0	0	0
	流産	1	0.8	0	0
	妊娠	4	3.2	0	0
生殖系および乳房障害	全体	35	28.0	28	22.2
	無月経	2	1.6	1	0.8
	乳房うっ滞	1	0.8	0	0
	乳房腫大	0	0	1	0.8
	乳房痛	2	1.6	3	2.4
	子宮頚部障害	1	0.8	0	0
	月経困難症	13	10.4	8	6.4
	射精障害	0	0	1	0.8
	子宮内膜障害	0	0	1	0.8
	勃起不全	4	3.2	0	0
	性器分泌物	0	0	1	0.8
	月経障害	9	7.2	10	7.9
	卵巣障害	1	0.8	0	0
	骨盤痛	1	0.8	3	2.4
	持続勃起症	1	0.8	0	0
	前立腺障害	2	1.6	0	0
	性機能不全	2	1.6	2	1.6
	精巣障害	1	0.8	0	0
	腟出血	2	1.6	0	0
	外陰腟障害	1	0.8	0	0
全身障害および投与局所様態	全体	120	96.0	114	90.5
	医薬品副作用	0	0	1	0.8
	無力症	81	64.8	77	61.1
	胸痛	35	28.0	15	11.9
	悪寒	5	4.0	1	0.8
	嚢胞	5	4.0	1	0.8
	顔面浮腫	10	8.0	3	2.4
	歩行障害	18	14.4	19	15.1
	ヘルニア	2	1.6	0	0
	炎症	2	1.6	0	0
	注射部位萎縮	3	2.4	0	0
	注射部位紅斑	74	59.2	16	12.7

表 2.7.6.6-12 有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団） (Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (125 例)		プラセボ群 (126 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）	注射部位線維症	5	4.0	2	1.6
	注射部位出血	34	27.2	46	36.5
	注射部位過敏反応	10	8.0	0	0
	注射部位炎症	16	12.8	3	2.4
	注射部位腫瘤	60	48.0	17	13.5
	注射部位浮腫	35	28.0	8	6.4
	注射部位疼痛	78	62.4	48	38.1
	注射部位そう痒感	48	38.4	6	4.8
	注射部位反応	8	6.4	1	0.8
	局所反応	8	6.4	0	0
	倦怠感	2	1.6	3	2.4
	粘膜障害	1	0.8	0	0
	浮腫	6	4.8	1	0.8
	末梢性浮腫	13	10.4	11	8.7
	疼痛	64	51.2	54	42.9
	発熱	15	12.0	13	10.3
	口渇	0	0	1	0.8
	評価不能の事象	5	4.0	4	3.2
臨床検査	全体	11	8.8	7	5.6
	肝機能検査異常	0	0	1	0.8
	子宮頚部スミア異常	3	2.4	1	0.8
	体重減少	1	0.8	5	4.0
	体重増加	7	5.6	0	0
傷害、中毒および処置合併症	全体	44	35.2	47	37.3
	損傷	44	35.2	47	37.3

事象名：MedDRA/J ver.10.0
Source：5.3.5.3-5 及び Teva 社解析結果

表 2.7.6.6-13　程度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）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (125 例)						プラセボ群 (126 例)					
		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
		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 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体		125	100.0	105	84.0	42	33.6	124	98.4	101	80.2	29	23.0
感染症および寄生虫症	全体	112	89.6	61	48.8	5	4.0	113	89.7	66	52.4	4	3.2
	膿瘍	0	0	2	1.6	0	0	0	0	0	0	0	0
	気管支炎	10	8.0	9	7.2	2	1.6	10	7.9	2	1.6	1	0.8
	蜂巣炎	0	0	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱炎	3	2.4	1	0.8	0	0	2	1.6	2	1.6	0	0
	真菌感染	3	2.4	4	3.2	0	0	7	5.6	1	0.8	0	0
	せつ	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	胃腸炎	8	6.4	9	7.2	1	0.8	9	7.1	6	4.8	0	0
	単純ヘルペス	7	5.6	0	0	0	0	5	4.0	1	0.8	0	0
	帯状疱疹	0	0	2	1.6	0	0	0	0	1	0.8	0	0
	感染	93	74.4	36	28.8	2	1.6	89	70.6	41	32.5	3	2.4
	インフルエンザ	29	23.2	13	10.4	0	0	23	18.3	16	12.7	0	0
	喉頭炎	2	1.6	0	0	0	0	1	0.8	1	0.8	0	0
	外耳炎	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	中耳炎	4	3.2	2	1.6	1	0.8	3	2.4	5	4.0	0	0
	咽頭炎	31	24.8	11	8.8	0	0	41	32.5	8	6.3	0	0
	腎盂腎炎	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺炎	0	0	0	0	0	0	2	1.6	3	2.4	0	0
	鼻炎	20	16.0	3	2.4	0	0	17	13.5	1	0.8	0	0
	副鼻腔炎	24	19.2	7	5.6	0	0	33	26.2	14	11.1	0	0
	歯膿瘍	1	0.8	2	1.6	0	0	1	0.8	5	4.0	0	0
	尿路感染	35	28.0	17	13.6	0	0	39	31.0	13	10.3	1	0.8
	腟カンジダ症	12	9.6	5	4.0	0	0	4	3.2	1	0.8	0	0
	腟感染	1	0.8	1	0.8	0	0	5	4.0	3	2.4	0	0

表 2.7.6.6-13 程度別の有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団） (Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (125 例)						プラセボ群 (126 例)					
		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
		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 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
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	7	5.6	3	2.4	0	0	4	3.2	0	0	0	0
	皮膚良性新生物	6	4.8	2	1.6	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	乳房新生物	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	新生物	2	1.6	2	1.6	0	0	2	1.6	0	0	0	0
	皮膚癌	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	全体	22	17.6	5	4.0	0	0	14	11.1	1	0.8	0	0
	貧血	1	0.8	0	0	0	0	2	1.6	0	0	0	0
	好酸球増加症	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ節症	20	16.0	5	4.0	0	0	12	9.5	1	0.8	0	0
	脾腫	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	全体	2	1.6	1	0.8	0	0	1	0.8	2	1.6	0	0
	過敏症	2	1.6	1	0.8	0	0	1	0.8	2	1.6	0	0
内分泌障害	全体	1	0.8	2	1.6	0	0	3	2.4	1	0.8	0	0
	甲状腺腫	0	0	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺機能亢進症	0	0	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺機能低下症	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	甲状腺障害	0	0	0	0	0	0	2	1.6	0	0	0	0
	甲状腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0
代謝および栄養障害	全体	8	6.4	1	0.8	0	0	9	7.1	0	0	0	0
	アルコール不耐性	0	0	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	食欲不振	6	4.8	0	0	0	0	3	2.4	0	0	0	0
	痛風	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脱水	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	高脂血症	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	低カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	食欲亢進	1	0.8	0	0	0	0	2	1.6	0	0	0	0

表 2.7.6.6-13　程度別の有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (125 例)						プラセボ群 (126 例)					
		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
		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 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
精神障害	全体	62	49.6	26	20.8	5	4.0	68	54.0	24	19.0	3	2.4
	異常な夢	3	2.4	0	0	0	0	2	1.6	0	0	0	0
	感情不安定	4	3.2	0	0	0	0	11	8.7	2	1.6	0	0
	激越	3	2.4	0	0	0	0	2	1.6	1	0.8	0	0
	不安	19	15.2	17	13.6	2	1.6	22	17.5	6	4.8	2	1.6
	無感情	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	錯乱状態	4	3.2	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	離人症	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	うつ病	22	17.6	12	9.6	2	1.6	20	15.9	13	10.3	1	0.8
	多幸気分	1	0.8	1	0.8	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	幻覚	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	敵意	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	躁病	0	0	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	リビドー減退	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0
	神経過敏	7	5.6	1	0.8	0	0	2	1.6	1	0.8	0	0
	人格障害	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	睡眠障害	33	26.4	8	6.4	1	0.8	36	28.6	9	7.1	0	0
	自殺企図	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0	0	0
	思考異常	4	3.2	1	0.8	0	0	5	4.0	1	0.8	0	0
神経系障害	全体	109	87.2	67	53.6	21	16.8	109	86.5	55	43.7	14	11.1
	味覚消失	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	健忘	6	4.8	1	0.8	0	0	7	5.6	0	0	0	0
	失語症	0	0	0	0	0	0	2	1.6	0	0	0	0
	痙攣	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0	1	0.8
	協調運動異常	22	17.6	6	4.8	0	0	28	22.2	6	4.8	0	0
	浮動性めまい	29	23.2	13	10.4	3	2.4	40	31.7	3	2.4	0	0
	異常感覚	16	12.8	3	2.4	0	0	21	16.7	5	4.0	0	0

表 2.7.6.6-13　程度別の有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (125 例)						プラセボ群 (126 例)					
		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
		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 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
神経系障害（続き）	味覚異常	3	2.4	0	0	0	0	4	3.2	0	0	0	0
	顔面神経麻痺	1	0.8	0	0	0	0	4	3.2	0	0	0	0
	頭痛	62	49.6	44	35.2	13	10.4	68	54.0	34	27.0	13	10.3
	片麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0
	知覚過敏	2	1.6	0	0	0	0	4	3.2	0	0	0	0
	筋緊張亢進	28	22.4	8	6.4	2	1.6	25	19.8	6	4.8	0	0
	感覚鈍麻	2	1.6	0	0	0	0	5	4.0	0	0	0	0
	片頭痛	4	3.2	7	5.6	2	1.6	2	1.6	4	3.2	0	0
	運動障害	1	0.8	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0
	ミオクローヌス	2	1.6	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	神経炎	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	神経痛	0	0	0	0	0	0	1	0.8	1	0.8	0	0
	眼振	5	4.0	0	0	0	0	2	1.6	2	1.6	0	0
	錯感覚	56	44.8	15	12.0	1	0.8	72	57.1	9	7.1	0	0
	腓骨神経麻痺	3	2.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	麻痺	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	傾眠	4	3.2	0	0	0	0	3	2.4	2	1.6	0	0
	会話障害	5	4.0	0	0	0	0	3	2.4	0	0	0	0
	昏迷	2	1.6	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	失神	5	4.0	2	1.6	1	0.8	2	1.6	2	1.6	0	0
	振戦	10	8.0	6	4.8	0	0	7	5.6	0	0	0	0
	視野欠損	1	0.8	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0
眼障害	全体	50	40.0	13	10.4	3	2.4	58	46.0	16	12.7	0	0
	白内障	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜炎	4	3.2	2	1.6	0	0	10	7.9	3	2.4	0	0
	角膜病変	2	1.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	複視	10	8.0	1	0.8	0	0	8	6.3	0	0	0	0

表 2.7.6.6-13 程度別の有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団） (Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (125 例)						プラセボ群 (126 例)					
		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
		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 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
眼障害（続き）	眼乾燥	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	眼の障害	6	4.8	4	3.2	1	0.8	2	1.6	0	0	0	0
	眼出血	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	眼痛	11	8.8	5	4.0	3	2.4	19	15.1	4	3.2	0	0
	緑内障	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0
	虹彩炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0
	角膜炎	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	眼瞼下垂	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	涙器障害	1	0.8	0	0	0	0	3	2.4	0	0	0	0
	散瞳	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	羞明	1	0.8	0	0	0	0	2	1.6	0	0	0	0
	視覚障害	28	22.4	2	1.6	0	0	41	32.5	9	7.1	0	0
耳および迷路障害	全体	34	27.2	5	4.0	2	1.6	31	24.6	6	4.8	0	0
	難聴	2	1.6	0	0	0	0	2	1.6	0	0	0	0
	耳の障害	4	3.2	1	0.8	0	0	4	3.2	0	0	0	0
	耳痛	15	12.0	1	0.8	0	0	11	8.7	2	1.6	0	0
	耳鳴	5	4.0	0	0	0	0	8	6.3	2	1.6	0	0
	回転性めまい	11	8.8	3	2.4	2	1.6	10	7.9	3	2.4	0	0
心臓障害	全体	12	9.6	9	7.2	3	2.4	15	11.9	3	2.4	0	0
	不整脈	0	0	0	0	0	0	2	1.6	0	0	0	0
	心房細動	0	0	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0
	期外収縮	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	動悸	7	5.6	6	4.8	2	1.6	5	4.0	2	1.6	0	0
	頻脈	5	4.0	2	1.6	1	0.8	8	6.3	0	0	0	0

表 2.7.6.6-13 程度別の有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (125 例)						プラセボ群 (126 例)					
		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
		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 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
血管障害	全体	27	21.6	18	14.4	7	5.6	18	14.3	6	4.8	0	0
	血管障害	1	0.8	0	0	0	0	3	2.4	0	0	0	0
	深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1	0.8	1	0.8	0	0
	高血圧	2	1.6	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0
	低血圧	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	起立性低血圧	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	1	0.8	0	0
	蒼白	0	0	1	0.8	1	0.8	0	0	0	0	0	0
	末梢血管障害	1	0.8	0	0	0	0	3	2.4	0	0	0	0
	静脈瘤	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	静脈炎	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	血管拡張	23	18.4	17	13.6	6	4.8	10	7.9	3	2.4	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	31	24.8	17	13.6	7	5.6	19	15.1	10	7.9	0	0
	無呼吸	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0	0	0
	喘息	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2.4	0	0
	咳嗽	12	9.6	1	0.8	0	0	11	8.7	1	0.8	0	0
	発声障害	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	呼吸困難	10	8.0	13	10.4	7	5.6	5	4.0	3	2.4	0	0
	鼻出血	1	0.8	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	過換気	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	喉頭痙攣	0	0	1	0.8	1	0.8	0	0	0	0	0	0
	肺障害	1	0.8	2	1.6	0	0	0	0	0	0	0	0
	アレルギー性鼻炎	3	2.4	0	0	0	0	2	1.6	0	0	0	0
	季節性鼻炎	4	3.2	0	0	0	0	1	0.8	3	2.4	0	0

表 2.7.6.6-13 程度別の有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団） (Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (125 例)						プラセボ群 (126 例)					
		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
		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 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
胃腸障害	全体	69	55.2	37	29.6	9	7.2	67	53.2	28	22.2	1	0.8
	腹痛	12	9.6	5	4.0	2	1.6	14	11.1	7	5.6	0	0
	肛門直腸障害	3	2.4	2	1.6	0	0	2	1.6	1	0.8	0	0
	アフタ性口内炎	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	大腸炎	1	0.8	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0
	便秘	16	12.8	5	4.0	1	0.8	20	15.9	5	4.0	1	0.8
	齲歯	3	2.4	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	下痢	20	16.0	5	4.0	2	1.6	17	13.5	5	4.0	0	0
	口内乾燥	0	0	1	0.8	0	0	6	4.8	0	0	0	0
	消化不良	18	14.4	8	6.4	0	0	15	11.9	8	6.3	0	0
	嚥下障害	5	4.0	0	0	1	0.8	5	4.0	1	0.8	0	0
	腸炎	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	便失禁	9	7.2	1	0.8	1	0.8	10	7.9	0	0	0	0
	鼓腸	6	4.8	0	0	0	0	7	5.6	0	0	0	0
	胃炎	0	0	0	0	0	0	2	1.6	1	0.8	0	0
	胃腸障害	1	0.8	1	0.8	0	0	4	3.2	1	0.8	0	0
	歯肉出血	0	0	1	0.8	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	歯肉炎	2	1.6	0	0	0	0	4	3.2	1	0.8	0	0
	イレウス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.8
	メレナ	1	0.8	0	0	0	0	3	2.4	2	1.6	0	0
	悪心	22	17.6	17	13.6	5	4.0	24	19.0	6	4.8	0	0
	食道潰瘍	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	食道炎	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	口の錯感覚	1	0.8	1	0.8	0	0	3	2.4	0	0	0	0

表 2.7.6.6-13 程度別の有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団） (Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (125 例)						プラセボ群 (126 例)					
		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
		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 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
胃腸障害（続き）	歯周炎	0	0	1	0.8	0	0	3	2.4	0	0	0	0
	直腸出血	2	1.6	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	唾液腺腫大	2	1.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	流涎過多	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0
	口内炎	1	0.8	1	0.8	0	0	2	1.6	1	0.8	0	0
	舌障害	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	歯の障害	3	2.4	1	0.8	0	0	2	1.6	1	0.8	0	0
	嘔吐	10	8.0	10	8.0	2	1.6	10	7.9	2	1.6	1	0.8
肝胆道系障害	全体	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	黄疸	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	肝腫大	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	全体	58	46.4	22	17.6	6	4.8	57	45.2	10	7.9	2	1.6
	ざ瘡	5	4.0	1	0.8	0	0	7	5.6	0	0	0	0
	脱毛症	2	1.6	2	1.6	0	0	6	4.8	0	0	0	0
	血管浮腫	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0	0	0
	水疱性皮膚炎	0	0	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	接触性皮膚炎	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	剥脱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	皮膚乾燥	2	1.6	0	0	0	0	4	3.2	0	0	0	0
	斑状出血	14	11.2	1	0.8	0	0	10	7.9	3	2.4	0	0
	湿疹	3	2.4	0	0	0	0	2	1.6	0	0	0	0
	結節性紅斑	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	多汗症	8	6.4	8	6.4	1	0.8	8	6.3	2	1.6	0	0
	爪の障害	4	3.2	0	0	0	0	4	3.2	1	0.8	0	0
	光線過敏性反応	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	そう痒症	11	8.8	4	3.2	0	0	14	11.1	1	0.8	0	0
	発疹	29	23.2	2	1.6	2	1.6	24	19.0	4	3.2	0	0

表 2.7.6.6-13 程度別の有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団） (Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (125 例)						プラセボ群 (126 例)					
		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
		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 (%)	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（続き）	皮膚萎縮	0	0	2	1.6	0	0	0	0	0	0	0	0
	脂漏	0	0	0	0	0	0	2	1.6	0	0	0	0
	皮膚障害	7	5.6	3	2.4	0	0	3	2.4	0	0	0	0
	皮膚小結節	2	1.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	蕁麻疹	4	3.2	3	2.4	2	1.6	2	1.6	0	0	2	1.6
筋骨格系および結合組織障害	全体	75	60.0	33	26.4	4	3.2	81	64.3	28	22.2	4	3.2
	関節痛	24	19.2	9	7.2	2	1.6	17	13.5	10	7.9	1	0.8
	関節炎	3	2.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	関節障害	5	4.0	1	0.8	0	0	4	3.2	3	2.4	0	0
	背部痛	25	20.0	14	11.2	1	0.8	24	19.0	11	8.7	1	0.8
	側腹部痛	2	1.6	0	0	1	0.8	2	1.6	0	0	1	0.8
	筋痙縮	4	3.2	1	0.8	0	0	6	4.8	2	1.6	0	0
	筋攣縮	3	2.4	0	0	0	0	12	9.5	2	1.6	0	0
	筋力低下	37	29.6	7	5.6	0	0	43	34.1	6	4.8	1	0.8
	筋痛	4	3.2	2	1.6	0	0	7	5.6	3	2.4	0	0
	頚部痛	15	12.0	3	2.4	0	0	9	7.1	2	1.6	0	0
	項部硬直	5	4.0	3	2.4	0	0	5	4.0	5	4.0	0	0
	腱障害	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腱鞘炎	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
腎および尿路障害	全体	41	32.8	9	7.2	0	0	52	41.3	9	7.1	0	0
	排尿困難	9	7.2	3	2.4	0	0	16	12.7	5	4.0	0	0
	血尿	2	1.6	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	尿意切迫	20	16.0	3	2.4	0	0	18	14.3	0	0	0	0
	腎結石症	0	0	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	夜間頻尿	1	0.8	0	0	0	0	2	1.6	0	0	0	0
	頻尿	13	10.4	3	2.4	0	0	21	16.7	1	0.8	0	0
	尿失禁	12	9.6	0	0	0	0	18	14.3	1	0.8	0	0

表 2.7.6.6-13 程度別の有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団） (Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (125 例)						プラセボ群 (126 例)					
		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
		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 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
腎および尿路障害（続き）	尿閉	4	3.2	2	1.6	0	0	1	0.8	2	1.6	0	0
	尿路障害	2	1.6	0	0	0	0	3	2.4	0	0	0	0
	尿異常	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	全体	1	0.8	2	1.6	2	1.6	0	0	0	0	0	0
	流産	0	0	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	妊娠	1	0.8	1	0.8	2	1.6	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	全体	29	23.2	7	5.6	2	1.6	24	19.0	6	4.8	1	0.8
	無月経	1	0.8	1	0.8	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	乳房うっ滞	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	乳房腫大	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	乳房痛	2	1.6	0	0	1	0.8	3	2.4	0	0	0	0
	子宮頚部障害	0	0	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	月経困難症	11	8.8	1	0.8	1	0.8	5	4.0	4	3.2	1	0.8
	勃起不全	4	3.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	射精障害	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	子宮内膜障害	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	性器分泌物	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	月経障害	8	6.4	1	0.8	0	0	9	7.1	1	0.8	0	0
	卵巣障害	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨盤痛	1	0.8	0	0	0	0	3	2.4	0	0	0	0
	持続勃起症	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	前立腺障害	1	0.8	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	性機能不全	2	1.6	0	0	0	0	1	0.8	1	0.8	0	0
	精巣障害	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腟出血	1	0.8	2	1.6	0	0	0	0	0	0	0	0
	外陰腟障害	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.6-13　程度別の有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団） (Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (125 例)						プラセボ群 (126 例)					
		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
		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 (%)	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	全体	119	95.2	64	51.2	7	5.6	108	85.7	50	39.7	7	5.6
	医薬品副作用	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0
	無力症	72	57.6	26	20.8	2	1.6	66	52.4	24	19.0	3	2.4
	胸痛	27	21.6	16	12.8	5	4.0	13	10.3	3	2.4	1	0.8
	悪寒	2	1.6	3	2.4	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	嚢胞	5	4.0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	顔面浮腫	5	4.0	4	3.2	2	1.6	3	2.4	0	0	0	0
	歩行障害	17	13.6	1	0.8	0	0	15	11.9	5	4.0	0	0
	ヘルニア	0	0	2	1.6	0	0	0	0	0	0	0	0
	炎症	1	0.8	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	注射部位萎縮	3	2.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	注射部位紅斑	69	55.2	10	8.0	0	0	16	12.7	0	0	0	0
	注射部位線維症	4	3.2	1	0.8	0	0	2	1.6	0	0	0	0
	注射部位出血	31	24.8	5	4.0	0	0	45	35.7	3	2.4	0	0
	注射部位過敏反応	10	8.0	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
	注射部位炎症	12	9.6	5	4.0	0	0	3	2.4	0	0	0	0
	注射部位腫瘤	58	46.4	6	4.8	0	0	17	13.5	0	0	0	0
	注射部位浮腫	30	24.0	8	6.4	0	0	8	6.3	0	0	0	0
	注射部位疼痛	70	56.0	15	12.0	1	0.8	44	34.9	7	5.6	1	0.8
	注射部位そう痒感	45	36.0	5	4.0	0	0	5	4.0	0	0	1	0.8
	注射部位反応	7	5.6	1	0.8	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	局所反応	8	6.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	倦怠感	2	1.6	0	0	0	0	2	1.6	1	0.8	0	0
	粘膜障害	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	6	4.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	末梢性浮腫	11	8.8	5	4.0	0	0	7	5.6	4	3.2	0	0
	疼痛	53	42.4	22	17.6	1	0.8	42	33.3	19	15.1	0	0

表 2.7.6.6-13 程度別の有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団） (Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (125 例)						プラセボ群 (126 例)					
		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
		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 (%)	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）	発熱	13	10.4	2	1.6	0	0	10	7.9	3	2.4	1	0.8
	口渇	0	0	0	0	0	0	1	0.8	0	0	0	0
	評価不能の事象	3	2.4	2	1.6	0	0	4	3.2	0	0	0	0
臨床検査	全体	10	8.0	2	1.6	0	0	5	4.0	1	0.8	0	0
	子宮頚部スミア異常	2	1.6	1	0.8	0	0	0	0	1	0.8	0	0
	体重減少	1	0.8	0	0	0	0	5	4.0	0	0	0	0
	体重増加	7	5.6	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	全体	32	25.6	16	12.8	1	0.8	35	27.8	17	13.5	2	1.6
	損傷	32	25.6	16	12.8	1	0.8	35	27.8	17	13.5	2	1.6

事象名：MedDRA/J ver.10.0
Source：5.3.5.3-5 及び Teva 社解析結果

本治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［「yes（関連あり）」、「probably（おそらく関連あり）」、「possibly（関連あるかもしれない）」、「No（関連なし）」及び「probably not（おそらく関連なし）」］で判定した。「yes（関連あり）」、「probably（おそらく関連あり）」、「possibly（関連あるかもしれない）」と判定された有害事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象と定義した。

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 2.7.6.6-14 に示した。

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 90.4%（113/125 例）及び 64.3%（81/126 例）であった。GA 20 mg/日群において比較的よく見られた有害事象（発現率 10%以上）のうちプラセボ群と比較して 2%以上発現率が高かったものはそれぞれ、注射部位紅斑 59.2%（74/125 例）、注射部位疼痛 56.0%（70/125 例）、注射部位腫瘤 46.4%（58/125 例）、注射部位そう痒感 38.4%（48/125 例）、注射部位浮腫 28.0%（35/125 例）、血管拡張 23.2%（29/125 例）、胸痛 18.4%（23/125 例）、呼吸困難 16.8%（21/125 例）、注射部位炎症、浮動性めまい及び疼痛 12.8%（16/125 例）、悪心 12.0%（15/125 例）及び発疹 10.4%（13/125 例）であり、ISR 又は IPIR に関連する有害事象に該当するものが多かった。

表 2.7.6.6-14 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 (125 例)		プラセボ群 (126 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体		113	90.4	81	64.3
感染症および寄生虫症	全体	9	7.2	4	3.2
	気管支炎	1	0.8	0	0
	感染	6	4.8	1	0.8
	咽頭炎	3	2.4	0	0
	鼻炎	0	0	1	0.8
	副鼻腔炎	1	0.8	0	0
	尿路感染	1	0.8	1	0.8
	膣感染	0	0	1	0.8
血液およびリンパ系障害	全体	12	9.6	6	4.8
	リンパ節症	12	9.6	6	4.8
	脾腫	1	0.8	0	0
代謝および栄養障害	全体	1	0.8	1	0.8
	アルコール不耐性	1	0.8	0	0
	食欲不振	0	0	1	0.8
精神障害	全体	10	8.0	7	5.6
	感情不安定	1	0.8	0	0
	不安	6	4.8	3	2.4
	錯乱状態	3	2.4	0	0
	うつ病	2	1.6	0	0
	敵意	0	0	1	0.8
	リビドー減退	0	0	1	0.8
	神経過敏	1	0.8	0	0
	睡眠障害	1	0.8	2	1.6
神経系障害	全体	39	31.2	26	20.6
	健忘	0	0	1	0.8
	協調運動異常	1	0.8	4	3.2
	浮動性めまい	16	12.8	8	6.4
	異常感覚	2	1.6	2	1.6
	味覚異常	2	1.6	3	2.4
	頭痛	11	8.8	8	6.4
	知覚過敏	0	0	1	0.8

表 2.7.6.6-14 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）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (125 例)		プラセボ群 (126 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
神経系障害（続き）	筋緊張亢進	3	2.4	3	2.4
	感覚鈍麻	1	0.8	0	0
	片頭痛	1	0.8	0	0
	錯感覚	8	6.4	9	7.1
	腓骨神経麻痺	1	0.8	0	0
	昏迷	1	0.8	0	0
	失神	2	1.6	1	0.8
	振戦	5	4.0	0	0
眼障害	全体	6	4.8	8	6.4
	複視	1	0.8	0	0
	眼乾燥	0	0	1	0.8
	眼の障害	1	0.8	0	0
	眼痛	4	3.2	3	2.4
	視覚障害	4	3.2	5	4.0
耳および迷路障害	全体	4	3.2	1	0.8
	耳痛	1	0.8	0	0
	耳鳴	1	0.8	1	0.8
	回転性めまい	2	1.6	0	0
心臓障害	全体	16	12.8	1	0.8
	動悸	12	9.6	1	0.8
	頻脈	4	3.2	0	0
血管障害	全体	29	23.2	2	1.6
	蒼白	1	0.8	0	0
	血管拡張	29	23.2	2	1.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	22	17.6	4	3.2
	無呼吸	1	0.8	0	0
	呼吸困難	21	16.8	4	3.2
	喉頭痙攣	2	1.6	0	0
	肺障害	1	0.8	0	0
胃腸障害	全体	22	17.6	8	6.4
	腹痛	6	4.8	2	1.6
	便秘	1	0.8	3	2.4
	下痢	2	1.6	1	0.8
	消化不良	2	1.6	1	0.8
	嚥下障害	3	2.4	2	1.6
	便失禁	0	0	1	0.8
	鼓腸	1	0.8	0	0
	悪心	15	12.0	0	0
	食道潰瘍	1	0.8	0	0
	口の錯感覚	1	0.8	0	0
	流涎過多	0	0	1	0.8
	嘔吐	7	5.6	0	0
肝胆道系障害	全体	1	0.8	0	0
	肝腫大	1	0.8	0	0

表 2.7.6.6-14 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）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (125 例)		プラセボ群 (126 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	33	26.4	18	14.3
	ざ瘡	0	0	1	0.8
	脱毛症	4	3.2	1	0.8
	血管浮腫	1	0.8	0	0
	水疱性皮膚炎	1	0.8	0	0
	皮膚乾燥	0	0	1	0.8
	斑状出血	1	0.8	3	2.4
	多汗症	10	8.0	2	1.6
	爪の障害	1	0.8	0	0
	そう痒症	5	4.0	1	0.8
	発疹	13	10.4	9	7.1
	脂漏	0	0	1	0.8
	皮膚萎縮	2	1.6	0	0
	皮膚障害	5	4.0	1	0.8
	蕁麻疹	6	4.8	1	0.8
筋骨格系および結合組織障害	全体	7	5.6	5	4.0
	関節痛	2	1.6	2	1.6
	背部痛	2	1.6	0	0
	筋力低下	4	3.2	3	2.4
	頚部痛	2	1.6	0	0
腎および尿路障害	全体	3	2.4	6	4.8
	排尿困難	0	0	2	1.6
	尿意切迫	2	1.6	3	2.4
	頻尿	1	0.8	1	0.8
	尿失禁	2	1.6	2	1.6
生殖系および乳房障害	全体	6	4.8	3	2.4
	無月経	2	1.6	1	0.8
	乳房痛	1	0.8	0	0
	月経困難症	1	0.8	0	0
	月経障害	2	1.6	2	1.6
	外陰腟障害	1	0.8	0	0
全身障害および投与局所様態	全体	109	87.2	65	51.6
	無力症	7	5.6	8	6.4
	胸痛	23	18.4	3	2.4
	悪寒	3	2.4	0	0
	顔面浮腫	6	4.8	0	0
	歩行障害	0	0	3	2.4
	注射部位萎縮	3	2.4	0	0
	注射部位紅斑	74	59.2	16	12.7
	注射部位線維症	5	4.0	1	0.8
	注射部位出血	28	22.4	31	24.6
	注射部位過敏反応	10	8.0	0	0
	注射部位炎症	16	12.8	3	2.4
	注射部位腫瘤	58	46.4	16	12.7

表 2.7.6.6-14 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）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (125 例)		プラセボ群 (126 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）	注射部位浮腫	35	28.0	7	5.6
	注射部位疼痛	70	56.0	34	27.0
	注射部位そう痒感	48	38.4	6	4.8
	注射部位反応	8	6.4	1	0.8
	局所反応	8	6.4	0	0
	末梢性浮腫	3	2.4	2	1.6
	疼痛	16	12.8	2	1.6
	発熱	3	2.4	0	0
	口渇	0	0	1	0.8
	評価不能の事象	2	1.6	0	0
臨床検査	全体	2	1.6	1	0.8
	体重減少	0	0	1	0.8
	体重増加	2	1.6	0	0
傷害、中毒および処置合併症	全体	2	1.6	0	0
	損傷	2	1.6	0	0

事象名：MedDRA/J ver.10.0
治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、併合安全性データ上の本治験で発現した有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と分類された有害事象とした。
Source：5.3.5.3-5 及び Teva 社解析結果

2) 死亡

本治験では死亡例はなかった。

3) 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.6-15 に示した。

重篤な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 12.0%（15/125 例）及び 9.5%（12/126 例）であった。重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない事象が発現した被験者は、GA 20 mg/日群 3 例（被験者番号 214、403 及び 707）であった。そのうち、治験薬の投与を中止した被験者は GA 20 mg/日群 1 例（被験者番号 214：無呼吸、呼吸困難、顔面浮腫、悪心、嘔吐、発疹、失神及び血管拡張）であった。

表 2.7.6.6-15 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 (125 例)		プラセボ群 (126 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体		15	12.0	12	9.5
感染症および寄生虫症	全体	2	1.6	1	0.8
	気管支炎	2	1.6	0	0
	尿路感染	0	0	1	0.8
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	0.8	0	0
	皮膚癌	1	0.8	0	0
血液およびリンパ系障害	全体	1	0.8	0	0
	リンパ節症	1	0.8	0	0
精神障害	全体	3	2.4	1	0.8
	不安	1	0.8	0	0
	うつ病	2	1.6	1	0.8
	自殺企図	1	0.8	0	0
神経系障害	全体	5	4.0	5	4.0
	頭痛	1	0.8	0	0
	多発性硬化症	0	0	1	0.8
	多発性硬化症再発	3	2.4	4	3.2
	失神	1	0.8	0	0
	振戦	0	0	1	0.8
心臓障害	全体	1	0.8	1	0.8
	心房細動	1	0.8	1	0.8
血管障害	全体	1	0.8	1	0.8
	深部静脈血栓症	0	0	1	0.8
	血管拡張	1	0.8	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	2	1.6	0	0
	無呼吸	1	0.8	0	0
	呼吸困難	1	0.8	0	0
	肺障害	1	0.8	0	0
胃腸障害	全体	2	1.6	0	0
	腹痛	1	0.8	0	0
	下痢	1	0.8	0	0
	消化不良	1	0.8	0	0
	悪心	1	0.8	0	0
	嘔吐	2	1.6	0	0
皮膚および皮下組織障害	全体	1	0.8	0	0
	発疹	1	0.8	0	0
筋骨格系および結合組織障害	全体	2	1.6	2	1.6
	関節障害	1	0.8	0	0
	背部痛	1	0.8	1	0.8
	項部硬直	0	0	1	0.8
腎および尿路障害	全体	1	0.8	0	0
	尿失禁	1	0.8	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	全体	3	2.4	0	0
	妊娠	3	2.4	0	0

表 2.7.6.6-15　重篤な有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (125 例)		プラセボ群 (126 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	全体	2	1.6	1	0.8
	胸痛	1	0.8	0	0
	顔面浮腫	1	0.8	0	0
	発熱	0	0	1	0.8
臨床検査	全体	0	0	1	0.8
	肝機能検査異常	0	0	1	0.8
傷害、中毒および処置合併症	全体	0	0	2	1.6
	損傷	0	0	2	1.6

事象名：MedDRA/J ver.10.0
Source：5.3.5.3-5 及び Teva 社解析結果

重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できず、治験薬の投与を中止した被験者番号 214 について、その臨床経過を記述する。

被験者番号 214（GA 20 mg/日群）の臨床経過

重篤な有害事象名：無呼吸、呼吸困難、顔面浮腫、悪心、嘔吐、発疹、失神及び血管拡張

被験者背景：3[redacted]歳、白人女性

既往歴：ペニシリンとサルファ剤の過敏症

初回投与から 30 日後、直近の注射後 1 分以内に血管拡張があり、同時に胸痛、悪心及び嘔吐が見られた。これら症状の発現により、治験薬を一時的に中断した。その 6 日後、医療従事者の監視下にて治験薬投与を再開した。この時点では、有害事象の発現はなかった。これら一連の事象は治験薬とおそらく関連ありと判定された。

治験 48 日目の治験薬投与直後に、胸痛、悪心、嘔吐、血管拡張、顔面浮腫、呼吸困難及び失神の重篤な有害事象が発現した。家族より 1 分間の無呼吸が報告され、失禁及び発疹も見られた。被験者は救急搬送され、Benedryl の静脈注射後、Benedryl を 2 日間経口投与した。発症から 8 時間以内にすべての症状は消失した。当該事象は治験薬との因果関係は否定されず、被験者は治験薬の投与を中止した。

4) 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度を表 2.7.6.6-16 に示した。

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 7.2%（9/125 例）及び 1.6%（2/126 例）であった。

GA 20 mg/日群でプラセボ群と比較して 2 例以上多く発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、血管拡張、呼吸困難、及び蕁麻疹であった。

表 2.7.6.6-16 治験薬の投与中止に至っ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 (125 例)		プラセボ群 (126 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体		9	7.2	2	1.6
血液およびリンパ系障害	全体	1	0.8	0	0
	リンパ節症	1	0.8	0	0
精神障害	全体	1	0.8	1	0.8
	不安	0	0	1	0.8
	うつ病	1	0.8	0	0
神経系障害	全体	2	1.6	1	0.8
	浮動性めまい	1	0.8	1	0.8
	味覚異常	0	0	1	0.8
	失神	1	0.8	0	0
血管障害	全体	3	2.4	1	0.8
	血管拡張	3	2.4	1	0.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	3	2.4	1	0.8
	無呼吸	1	0.8	0	0
	呼吸困難	3	2.4	1	0.8
胃腸障害	全体	2	1.6	1	0.8
	嚥下障害	1	0.8	1	0.8
	悪心	1	0.8	0	0
	流涎過多	0	0	1	0.8
	嘔吐	1	0.8	0	0
皮膚および皮下組織障害	全体	4	3.2	1	0.8
	多汗症	0	0	1	0.8
	発疹	1	0.8	0	0
	蕁麻疹	3	2.4	0	0
全身障害および投与局所様態	全体	5	4.0	1	0.8
	胸痛	1	0.8	0	0
	顔面浮腫	1	0.8	0	0
	注射部位萎縮	1	0.8	0	0
	注射部位紅斑	1	0.8	0	0
	注射部位浮腫	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	0	0	1	0.8
	発熱	1	0.8	0	0
臨床検査	全体	0	0	1	0.8
	肝機能検査異常	0	0	1	0.8

事象名：MedDRA/J ver.10.0
有害事象の処置が治験薬の投与中止、かつ症例報告書の中止理由が有害事象の報告症例を治験薬の投与中止に至った有害事象に含めた。
Source：5.3.5.3-5 及び Teva 社解析結果

5) 注射部位反応（ISR）

MedDRA/J ver.10.0 において、高位語が「注射部位反応」（器官別大分類が「全身障害および投与局所様態」）に該当する有害事象、ただし「注射部位萎縮」には基本語で皮膚萎縮（器官別大分類が「皮膚および皮下組織障害」）を含めた有害事象を ISR と定義した。

本治験での ISR の発現頻度を表 2.7.6.6-17 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 90.4%（113/125 例）及び 60.3%（76/126 例）であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して高かった。事象ごとの発現率では、注射部位出血を除くすべての注射部位関連の有害事象がプラセボ群と比較して GA 20 mg/日群で高かった。

表 2.7.6.6-17 注射部位反応（ISR）の発現頻度（安全性評価対象集団）

基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (125 例)		プラセボ群 (126 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	113	90.4	76	60.3
注射部位疼痛	78	62.4	48	38.1
注射部位紅斑	74	59.2	16	12.7
注射部位腫瘤	60	48.0	17	13.5
注射部位そう痒感	48	38.4	6	4.8
注射部位浮腫	35	28.0	8	6.4
注射部位出血	34	27.2	46	36.5
注射部位炎症	16	12.8	3	2.4
注射部位過敏反応	10	8.0	0	0
注射部位反応	8	6.4	1	0.8
注射部位線維症	5	4.0	2	1.6
注射部位萎縮*	4	3.2	0	0

事象名：MedDRA/J ver.10.0
* 注射部位萎縮は注射部位萎縮及び皮膚萎縮の基本語を含む。
Source：5.3.5.3-5 及び Teva 社解析結果

6) 注射直後反応（IPIR）に関連する有害事象

IPIR に関連する有害事象として、基本語が胸痛、血管拡張、呼吸困難、動悸又は頻脈（MedDRA/J ver.10.0）に該当する有害事象と定義した。

本治験で発現した IPIR に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.6.6-18 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 48.8%（61/125 例）及び 28.6%（36/126 例）であり、GA 20 mg/日群で発現率が高かった。IPIR に関連する有害事象が発現した被験者の多くは、これらの事象が発現した後も治験薬の投与を継続した。

表 2.7.6.6-18 注射直後反応（IPIR）に関連する有害事象の発現頻度（安全性評価対象集団）

基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (125 例)		プラセボ群 (126 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	61	48.8	36	28.6
胸痛	35	28.0	15	11.9
血管拡張	35	28.0	12	9.5
呼吸困難	23	18.4	7	5.6
動悸	14	11.2	6	4.8
頻脈	7	5.6	8	6.4

事象名：MedDRA/J ver.10.0
Source：5.3.5.3-5 及び Teva 社解析結果

7) その他の安全性評価

GA 20 mg/日投与に起因すると考えられる血液学的検査、血液生化学検査、又は尿検査の臨床検査値異常はなかった。プラセボ群の1例（被験者番号1016）が、肝機能検査値（ALT及びAST）の上昇により治験薬の投与を中止した。

バイタルサインにおいてGA 20mg/日投与による臨床的に意味のある変動は見られなかった。

2.7.6.6.3　結論

RRMS患者を対象として、251例の被験者を無作為に割り付け、最大35ヵ月間の多施設共同二重盲検プラセボ対照長期投与試験を実施した。

主要評価項目である投与期間中の再発回数について、ANCOVAを用いて解析した結果、その調整済み平均値は、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して有意に32%減少し（p=0.002）、本剤投与による再発抑制効果が示された。さらに、ベースライン時のEDSSスコアに基づいた分類では、特にベースライン時のEDSSスコアが小さい0～2の被験者で、投与群間の再発回数の差が大きく、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して36%少なかった。また、再発が見られなかった被験者の割合は、GA 20 mg/日群で33.6%、プラセボ群で24.6%と、GA 20mg/日群ではプラセボ群と比較して有意に高かった（ロジスティック回帰分析：p=0.035）。初回の再発までの期間の中央値はGA 20 mg/日群287日及びプラセボ群198日であった。log rank検定では、投与群間差はp値が0.158であったが、再発のデータがより適合したWeibull分布生存時間解析でのp値は0.057と有意水準に近かった

機能障害の進行の評価尺度を示すEDSSスコアについて、投与33ヵ月後におけるEDSSスコアのベースラインからの変化量は、ベースラインで調整した継時測定データ解析の結果、GA 20 mg/日群で-0.11、プラセボ群で0.34とGA 20 mg/日群ではわずかな減少が見られ、投与群間に有意な差がみられた（p=0.020）。また、投与33ヵ月後におけるEDSSスコアのベースラインからの変化量をもとにカテゴリカル継時測定データ解析した結果、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して改善が見られた被験者が多く、悪化が見られた被験者は少なかった（p=0.024）。

安全性について、GA 20 mg/日群でよく見られ（10%以上発現）、かつプラセボ群と比較して発現率が10%以上高かった有害事象は、いずれもISR及びIPIRに関連する事象であった。重篤な有害事象の発現率は、両投与群で大きな違いはなかった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象において、治験薬の投与中止に至ったものは、GA 20 mg/日群の1例であった。

GA 20 mg/日投与に起因する血液学的検査、血液生化学検査、尿検査の臨床検査値異常は見られなかった。プラセボ群の1例は、肝機能検査異常により治験薬の投与を中止した。GA投与に起因する、臨床的に意味のあるバイタルサインの変動は見られなかった。

以上より、本治験において、本剤20 mgの1日1回皮下投与において再発の抑制効果が確認され、安全性においても忍容性は良好であることから、本剤はRRMSに対して有効かつ安全であることが示された。

2.7.6.7 海外第 III 相試験_GA/9016

：添付資料番号 5.3.5.1-5（参考）

2.7.6.7.1 試験方法

表 2.7.6.7-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者を対象として、グラチラマー酢酸塩（GA）40 mg/日又は 20 mg/日を皮下投与したときの有効性、忍容性及び安全性を比較する国際多施設共同、無作為化、並行群間、二重盲検試験
治験の目的	RRMS 患者に GA 40 mg 又は 20 mg を 1 日 1 回皮下投与した場合の有効性を、12 ヵ月の二重盲検期の再発率で評価し、比較する。 GA 40 mg の長期安全性を評価する。
治験デザイン	国際多施設共同、無作為化、並行群間、二重盲検試験で、RRMS 患者に GA 40 mg 又は GA 20 mg を 1 日 1 回皮下投与した場合の有効性を、再発率を用いて評価した。12 ヵ月間の二重盲検期後、両投与群の被験者に GA 40 mg を 12 ヵ月投与する非盲検期を設け、GA 40 mg の長期安全性を評価した。
対象	1. 対象：RRMS 患者 2. 選択基準 (1) 改訂 McDonald 基準（2005 年）により定義される多発性硬化症（MS）と確定診断され、かつ診断されたことが診療録に記載されている者 (2) 再発寛解型である者 (3) スクリーニング前の少なくとも 30 日間、無再発状態にあり、神経学的状態が安定している者 (4) 以下のいずれかが認められている者 • スクリーニング前の 12 ヵ月間に 1 回以上再発が確認され、かつ診療録に記載されている • スクリーニング前の 24 ヵ月間に 2 回以上再発が確認され、かつ診療録に記載されている • スクリーニング前の 12～24 ヵ月間に 1 回の再発、及びスクリーニング前 12 ヵ月以内に実施した磁気共鳴画像法（MRI）で T_1 ガドリニウム（Gd）増強病巣が 1 つ以上認められ、かつ診療録に記載されている (5) 罹病期間がスクリーニング前に少なくとも 6 ヵ月ある者 (6) 年齢が 18 歳以上 55 歳以下の者 (7) 歩行可能で、総合障害度評価尺度（EDSS）スコアが 0～5 の者 (8) 妊娠可能な女性は適切な避妊法（本治験では、避妊手術、子宮内避妊器具、経口避妊薬、避妊パッチ、長時間作用型注射用避妊薬、パートナーの精管切除術、及びコンドーム又はペッサリーと殺精子剤による二重バリア法）を実施している者 (9) 治験期間中、治験実施計画書の要件に従う意思及び能力がある者 (10) 治験に組み入れられる前に、同意説明文書に署名と日付を記入することが可能である者 3. 除外基準 (1) スクリーニング前 30 日以内にコルチコステロイド投与を受けている者（静脈内、筋肉内、及び／又は経口） (2) −1 ヵ月（スクリーニング）及び 0 ヵ月（ベースライン）の間に再発が認められた又はコルチコステロイドの投与を受けた者（静脈内、筋肉内、及び／又は経口） (3) 治験組入れ前の 6 ヵ月間にコルチコステロイドを長期投与（静脈内、筋肉内、及び／又は経口での投与を連続 30 日以上）を受けていた者 (4) スクリーニング前 2 年以内にクラドリビンを使用していた者 (5) 放射線の全身照射又はリンパ節照射を受けたことがある者 (6) スクリーニング前 6 ヵ月以内に免疫抑制剤（ミトキサントロンを含む）を使用し

表 2.7.6.7-1 試験方法の概要 (Continued)

項目	内容
	ていた者 (7) スクリーニング前 2 ヵ月以内に免疫調節剤［インターフェロン（IFN）β-1a 及び IFNβ-1b 並びに免疫グロブリン静注を含む］による治療を受けていた者 (8) GA を以前使用していた者 (9) ナタリズマブを以前使用していた者 (10) 幹細胞治療を以前受けていた者 (11) スクリーニング前 6 ヵ月以内に治験薬（TV-5010、laquinimod、及び経口 GA を含む）の投与を受けていた者 (12) 妊婦中又は授乳中の者 (13) 既往歴、身体検査、心電図（ECG）、臨床検査異常、及び胸部 X 線検査から、安全に治験への参加を全うできないと考えられる臨床的に重大又は不安定な内科的又は外科的疾患を有する者。このような疾患には、肝疾患、腎疾患又は代謝性疾患、全身性疾患、急性感染、現在又は過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往、重大な精神疾患、薬物及び／又はアルコール乱用歴、及び治験担当医師が有害であると判断するアレルギーが含まれる。 (14) 治験を完了することができない、又は何らかの理由で治験担当医師が本治験の被験者候補として適切ではないと判断した者 (15) マンニトールに対し過敏症の既往歴がある者 (16) Gd に対し過敏症の既往歴がある者 (17) MRI 検査を受けることができない者
併用禁止薬及び療法	• インターフェロン • 治験薬以外の GA • ナタリズマブ • ステロイド剤（定義された再発*に対する投与を除く） • 化学療法剤 • 免疫抑制剤及び免疫調整剤 • 4-アミノピリジン • 免疫グロブリン静脈注射及び他の治験薬 *再発の定義：神経学的異常**の 1 回以上の発現又は以前に観察された 1 回以上の神経学的異常の 1 回以上の再発現と定義した。なお、偽再発を除外するため「神経学的異常」が少なくとも 48 時間持続し、かつ前回の再発の発現後少なくとも 30 日間は神経状態の安定又は改善が継続していなければならないとした。 **神経学的異常とは、神経学的検査で前回検査時と比較して次の客観的変化が少なくとも 1 つ該当する場合とし、その事象を 1 回の再発とみなした。 ・EDSS スコアが少なくとも 0.5 上昇 ・機能別障害度（FS）2 項目以上でグレードが 1 上昇 ・FS1 項目でグレードが 2 上昇
併用可能薬及び療法	適切な臨床用量での抗コリン薬や鎮痙薬等の対症療法剤は併用可能とした。 コルチコステロイドは、再発に対する短期療法の使用は可能とした。推奨治療はメチルプレドニゾロン（ソル・メドロール）を 1 g/日（固定量）、静脈注射にて最長 5 日間の連続投与（漸減療法、経口、筋肉注射は不可）。 他の併用薬剤は被験者の健康状態に応じて使用可能とした。MS 以外の適応に対しての局所及び吸入ステロイドは神経内科医／内科医の判断で使用可能とした。
治験薬	治験薬 シリンジ（1 mL）中に GA 20 mg 又は 40 mg 及びマンニトール 40 mg を含む注射液を充填したプレフィルドシリンジ 用法・用量 二重盲検期：GA 20 mg 又は 40 mg のいずれかを 1 日 1 回、皮下投与した。 非盲検期：GA 40 mg を 1 日 1 回皮下投与した。
投与・観察	全治験期間：24 ヵ月

表 2.7.6.7-1 試験方法の概要 (Continued)

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>期間</td><td>二重盲検期：12 ヵ月
非盲検期：12 ヵ月</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目及び実施時期</td><td>本治験では以下の評価を実施した。被験者が臨床症状を発現した場合（治験実施計画書で定義する再発）など、必要な場合は予定外に来院した。
<table>
<tr><th rowspan="2">手順／来院回数</th><th rowspan="2">スクリーニング V−1</th><th colspan="7">二重盲検期</th><th colspan="5">非盲検期</th></tr>
<tr><th>ベースライン V0</th><th>V1</th><th>V2</th><th>V3</th><th>V4</th><th>V5</th><th>V6</th><th>V7</th><th>V8</th><th>V9</th><th>終了時 V10/（早期中止）</th><th>予定外の来院 [a]</th></tr>
<tr><td>来院（月）*</td><td>（最長）−1</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>6</td><td>9</td><td>12</td><td>15</td><td>18</td><td>21</td><td>24</td><td></td></tr>
<tr><td>既往歴及び合併症</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>MS 病歴</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>前治療薬／併用薬</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>ECG</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>胸部 X 線検査 [b]</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>神経学的検査</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>再発の評価 [c]</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>安全性に関する臨床検査</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>血清中 βhCG [d]</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>MRI (T_1, T_2)</td><td></td><td>X [e]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>Frequent MRI（サブグループ）</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>バイタルサイン [f]</td><td>X</td><td>X [g]</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>身体検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>MSFC</td><td>X [h]</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>MT/MRS（サブグループ）</td><td></td><td>X [i]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
βhCG＝ヒト絨毛性ゴナドトロピン、βサブユニット、MRS＝MR スペクトロスコピー、MT＝磁気転写、MSFC＝多発性硬化症機能評価、V＝来院
a. 治験担当医師が必要と判断した場合、予定外の来院の際に評価を実施した。ただし、各来院時に測定が義務付けられているバイタルサインを除く。来院が患者による再発の可能性の訴えのためである場合、再発の評価を実施した。
b. 過去 6 ヵ月で実施していない場合にのみ実施した。
c. 計画した来院時、及び治験担当医師／コーディネーターが必要と判断した場合は予定外の来院時に再発の評価を実施した。
d. 妊娠可能な女性の場合、実施した。
e. ベースライン時の MRI 検査は無作為割付 7～13 日前に実施した。
f. 体重測定は-1 ヵ月（スクリーニング）、投与 12 ヵ月後（二重盲検期終了時）及び 24 ヵ月後（試験終了／早期中止）の来院時に実施した。身長測定は-1 ヵ月のみ実施した。
g. ベースライン、投与 12 ヵ月後は投与前及び投与後（投与後 30 分及び 60 分）にバイタルサインの測定を実施した。
h. MSFC はトレーニングを目的としてスクリーニング時のみ 3 回実施した。
i. ベースライン時の MT/MRS は無作為割付 7～13 日前に実施した。
*1 ヵ月は 30 日±4 日と定義した。</td></tr>
<tr><td>評価方法（項目）及び評価基準</td><td>1. 有効性評価項目
<u>主要評価項目</u>
二重盲検期（12 ヵ月）の再発率
<u>副次評価項目</u></td></tr>
</table>

表 2.7.6.7-1 試験方法の概要 (Continued)

項目	内容
	• 投与 3、6、9 及び 12 ヵ月後の T_1Gd 増強病巣の累積数（Frequent MRI 解析対象集団 *） *Frequent MRI 解析対象集団：ベースライン時及び 12 ヵ月後の評価時点に加えて、投与 1、2、3、6 及び 9 ヵ月後に MRI 検査を実施した被験者を対象とした。 • ベースライン時と比較した投与 12 ヵ月後（二重盲検期の終了時）の新規 T_2病巣数 2. 安全性評価項目 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、体重、身体検査、ECG
解析方法	1. 解析対象集団 (1) Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団：無作為化割付し、GA 20 mg 又は GA 40 mg を少なくとも 1 回投与したすべての被験者 (2) 試験完了（CO）解析対象集団：12 ヵ月の二重盲検期を完了したすべての被験者 (3) 治験実施計画書に適合した集団（Per-Protocol Set：PPS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく二重盲検期を完了したすべての被験者 2. 被験者数が少ない施設の併合 施設数が多いため、盲検を解除する前に被験者数が少ない（4 例未満）施設を地域別に併合し、施設内エフェクトサイズを推定できるようにした。 3. 有意水準及び第一種の過誤 本治験では全体の有意水準を両側検定で 5%とした。 主要評価項目及び副次評価項目の順に階層を規定し、第一種の過誤を制御するため下降閉検定手順を用いて、複数の評価項目を検証した。本法では、上位の評価項目の解析結果が統計学的に有意であるとき、下位の評価項目に移行し、全体的な第一種の過誤を制御した。 4. 主要評価項目の解析：二重盲検期の再発率 (1) 主要評価解析 ITT 解析対象集団を対象として、ベースラインで調整した擬似尤度過分散ポアソン回帰分析を用いて、二重盲検期の曝露量で調整した比較結果（GA 40 mg vs. GA 20 mg）に基づき解析した。ベースライン時の EDSS スコア、治験開始前 2 年間の再発回数の対数値（+1）及び施設を共変量として含めた。 (2) 副解析 CO 解析対象集団及び PPS を対象として、上記と同様の解析を実施した。 5. 副次評価項目 (1) 投与 3、6、9 及び 12 ヵ月後の T_1Gd 増強病巣の累積数（Frequent MRI 解析対象集団）： ベースラインで調整した負の二項分布回帰を用いて解析した。各評価時点で T_1Gd 増強病巣数が欠測している場合、MRI 検査データの利用可能率の対数値に基づく「offset」法を適用した。本モデルではベースライン時の T_1Gd 増強病巣数及び施設を共変量に含めた。 (2) ベースライン時と比較した 12 ヵ月後の新規 T_2病巣数： ベースラインで調整した負の二項分布回帰を用いて解析した。ベースライン時の T_1Gd 増強病巣数、ベースライン時の T_2病巣の容積及び施設を共変量とした。 6. 安全性評価項目 安全性解析は ITT 解析対象集団を対象に実施した。治験終了時／中止時の来院までに記録された安全性データをすべて対象とした。 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体検査、ECG 有害事象名は、治験責任医師が記載した用語を、MedDRA（ICH 国際医薬用語集）ver. 11.0 を用いて読み替え、集計した。
計画被験者数	計画症例数：980 例を 2 つの投与群に均等に無作為割付 設定根拠： 二重盲検期の年間再発率を仮想的なプラセボ群で 70%と想定し、GA 20 mg/日群ではプラセボ群から、GA 40 mg/日群では GA 20 mg/日群から、それぞれ 30%の減少が得られるとすると、GA 20 mg/日群及び 40 mg/日群の再発率は、49%及び 34.3%と想定

表 2.7.6.7-1 試験方法の概要 (Continued)

項目	内容
	される。このとき、過分散ポアソン回帰分析で、有意水準：5%(両側)のもとで群間差の検出力 90%を確保するには両群合わせて 980 例が必要である。
治験責任医師名	Prof.[redacted]ほか
治験実施施設	計 20 ヵ国計 136 施設［アルゼンチン（4 施設）、ベルギー（1 施設）、カナダ（4 施設）、チェコ共和国（5 施設）、エストニア（2 施設）、フィンランド（5 施設）、フランス（4 施設）、ドイツ（13 施設）、ハンガリー（6 施設）、イスラエル（2 施設）、イタリア（15 施設）、ラトビア（1 施設）、リトアニア（2 施設）、オランダ（2 施設）、ポーランド（7 施設）、ルーマニア（5 施設）、ロシア（11 施設）、スペイン（9 施設）、英国（3 施設）及び米国（35 施設）］
治験期間	二重盲検期：2006 年 9 月[redacted]日～2008 年 5 月[redacted]日 非盲検期：二重盲検終了後～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.7.2 試験成績

本治験は 12 ヵ月の二重盲検期と 12 ヵ月の非盲検期で構成されており、非盲検期では二重盲検期を完了したすべての被験者が非盲検下で GA 40mg/日を投与された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点（すべての被験者が二重盲検期を完了した又は二重盲検期を中止した後）のデータでデータベースをロックし、事前に計画された中間解析を実施した。この中間解析では、二重盲検期のすべての有効性及び安全性データ、並びにデータベースロックのカットオフ日までに集積された非盲検期のすべての安全性データを対象とした。中間解析の結果、GA 40mg/日投与において GA 20mg/日と比較して、高い再発率の抑制効果が示されなかった。この中間解析の結果を受け、Teva 社は実施中の非盲検期を途中終了させることを決定し、[redacted]

2.7.6.7.2.1 被験者の内訳

(1) 被験者の内訳

本治験は、世界 20 ヵ国の 136 施設で実施した。

被験者の内訳及び二重盲検期に治験を中止した理由の内訳をそれぞれ図 2.7.6.7-1 及び表 2.7.6.7-2 に示した。

被験者 1262 例がスクリーニングされ、1155 例（GA 20 mg/日群 586 例、GA 40 mg/日群 569 例）が無作為に割付られ、全例治験薬が投与された。

治験薬に無作為に割付された被験者 1155 例中、1024 例（GA 20 mg/日群 534 例、GA 40 mg/日群 490 例）が二重盲検期を完了し、1005 例（98.1%）が非盲検期に GA 40 mg/日投与を継続した（GA 20 mg/日群からの移行：523 例、GA 40 mg/日群からの移行：482 例）。

二重盲検期を完了する前に治験を中止した被験者は 131 例（GA 20 mg/日群 52 例、GA 40 mg/日群 79 例）であり、二重盲検期の中止は GA 20 mg/日群と比較して GA 40mg/日群で多かった。主な中止理由は、有害事象の発現による中止が GA 20 mg/日群で 28/586 例（4.8%）、GA 40 mg/日群で 51/569 例（9.0%）及び同意の撤回による中止が GA 20 mg/日群が 10/586 例（1.7%）、GA 40 mg/日群で 12/569 例（2.1%）であった。GA 40 mg/日群の 1 例（0.2%）が交通事故のため死亡し、両投与群のうち 5 例（0.4%）（GA 20 mg/日群 3 例、GA 40 mg/日群 2 例）が妊娠のため治験を中止した。

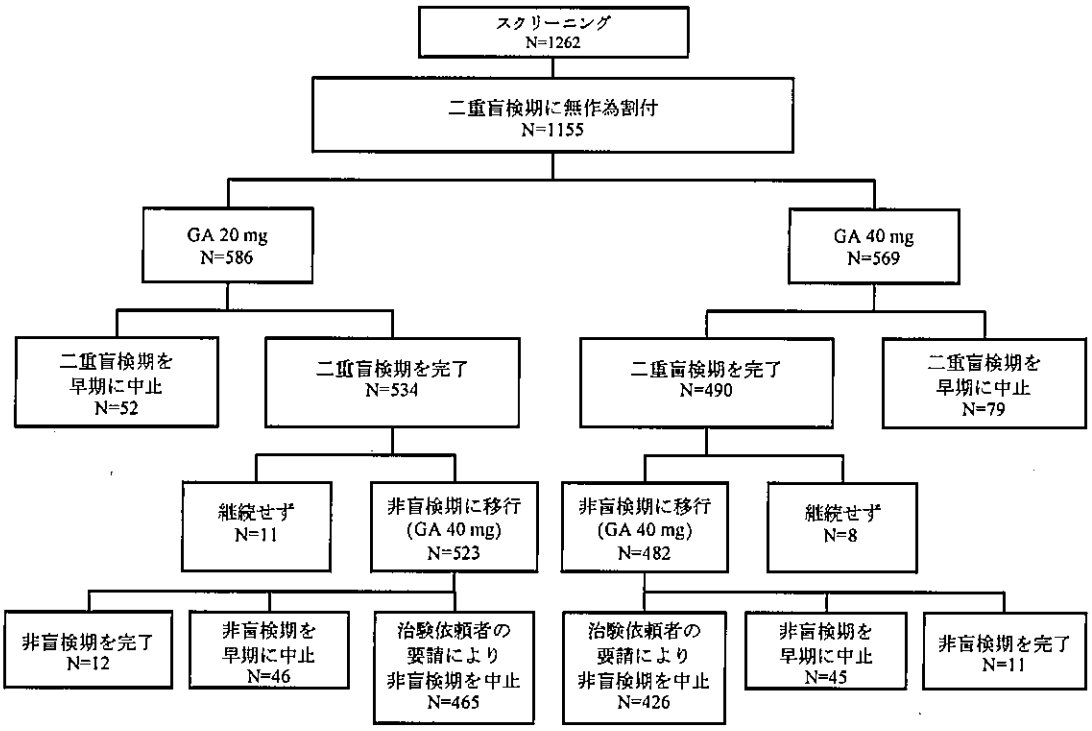


図 2.7.6.7-1 被験者の内訳

Source：5.3.5.1-5 Figure 1

表 2.7.6.7-2 二重盲検期：治験を中止した理由の内訳

	GA 20 mg/日群		GA 40 mg/日群		全体	
	例数	%	例数	%	例数	%
全体	586	100.0	569	100.0	1155	100.0
二重盲検期中に中止	52	8.9	79	13.9	131	11.3
同意撤回	10	1.7	12	2.1	22	1.9
依頼者の判断	1	0.2	1	0.2	2	0.2
治験担当医師による判断	3	0.5	6	1.1	9	0.8
服薬不遵守	1	0.2	1	0.2	2	0.2
追跡不可能	6	1.0	5	0.9	11	1.0
有害事象	28	4.8	51	9.0	79	6.8
死亡	0	0	1	0.2	1	0.1
妊娠	3	0.5	2	0.4	5	0.4
二重盲検期完了後、非盲検期に移行	523	89.2	482	84.7	1005	87.0
二重盲検期完了後、非盲検期に移行せず	11	1.9	8	1.4	19	1.6

Source：5.3.5.1-5 10.1.1、Table 6、Figure 1

非盲検期に治験を中止した理由の内訳を表 2.7.6.7-3 に示す。

非盲検期を完了した被験者は、23 例（GA 20 mg→40 mg/日群 12 例、GA 40 mg/日継続群 11 例）であった。

非盲検期の途中終了の決定に従い治験を中止した被験者は、891例（GA 20 mg→40 mg/日群465例、GA 40 mg/日継続群426例）であり、有害事象の発現により非盲検期を中止した被験者は30例（GA 20 mg→40 mg/日群14例、GA 40 mg/日継続群16例）であった。

表2.7.6.7-3　非盲検期：治験を中止した理由の内訳

	GA 20 mg→40 mg/日群		GA 40 mg/日継続群		全体	
	例数	%	例数	%	例数	%
全体	523	100.0	482	100.0	1005	100.0
非盲検期を完了	12	2.3	11	2.3	23	2.3
非盲検期を中止	511	97.7	471	97.7	982	97.7
同意撤回	7	1.3	2	0.4	9	0.9
依頼者の判断	465	88.9	426	88.4	891	88.7
治験担当医師による判断	5	1.0	4	0.8	9	0.9
服薬不遵守	2	0.4	0	0	2	0.2
追跡不可能	3	0.6	8	1.7	11	1.1
有害事象	14	2.7	16	3.3	30	3.0
妊娠	2	0.4	1	0.2	3	0.3
その他	13	2.5	14	2.9	27	2.7

Source：5.3.5.1-5　Table 7、Figure 1

2.7.6.7.2.2　解析対象集団

「Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団」には、無作為割付され、GA 20 mg又はGA 40 mgを1回以上投与された全1155例（GA 20 mg/日群586例、GA 40 mg/日群569例）を採用した。

「試験完了（CO）解析対象集団」には、12ヵ月の二重盲検期を完了した全1024例（GA 20 mg/日群534例、GA 40 mg/日群490例）を採用した。

「治験実施計画書に適合した集団（Per-Protocol Set：PPS）」には、治験実施計画書からの重大な逸脱を起こすことなく二重盲検期を完了した全978例（GA 20 mg/日群510例、GA 40 mg/日群468例）を採用した。なお、12ヵ月の二重盲検期を完了後、非盲検期に移行しなかった被験者もPPSに含めた。

「Frequent MRI解析対象集団」はベースライン、投与1、2、3、6、9及び12ヵ月後にMRI検査を実施した234例（GA 20 mg/日群126例及びGA 40 mg/日群108例）を対象とした。

有効性解析はITT解析対象集団を対象とし、主要評価項目の副解析はCO解析対象集団及びPPSを対象とした。ただし、副次評価項目の投与3、6、9及び12ヵ月後のT_1Gd増強病巣の累積数の解析は、Frequent MRI解析対象集団を対象とした。安全性解析はITT解析対象集団を対象とした。

2.7.6.7.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及び疾患特性をそれぞれ表2.7.6.7-4及び表2.7.6.7-5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、高齢者（65歳以上）の組入れはなかった。

罹病期間の平均値（SD）は、GA 20 mg/日群で3.0（4.0）年、GA 40 mg/日群で3.3（4.8）年であり、過去2年間の再発回数の平均値（SD）はGA 20 mg/日群及びGA 40 mg/日群でいずれも2.0（1.0）回であった。ベースライン時のEDSSスコアの平均値（SD）はGA 20 mg/日群で2.16（1.18）、GA 40 mg/日群で2.14（1.13）であった。

表 2.7.6.7-4　二重盲検期における人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

		GA 20 mg/日群	GA 40 mg/日群
例数		586	569
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 (SD)	36.35 (8.99)	36.32 (9.01)
	中央値	35.97	36.33
	(最小値 - 最大値)	(18.11–56.07)	(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)	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)
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	24.0	24.3
	(最小値 - 最大値)	(15.6–55.2)	(16.1–51.9)

Source：5.3.5.1-5　Table 8

表 2.7.6.7-5　ベースライン時の疾患特性の概要（ITT 解析対象集団）

		GA 20 mg/日群	GA 40 mg/日群
例数		586	569
最初の MS 症状発現からの経過時間（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）	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	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**
例数		563	547
T_1Gd 増強病巣数	平均値（SD）	2.17 (6.92)	2.22 (4.83)

* 例数 585 例
** 例数 568 例
Source：5.3.5.1-5　Post-Text Table 7、Post-Text Table 8 及び Post-Text Table 19

2.7.6.7.2.4 有効性評価項目

(1) 主要評価項目：二重盲検期の再発率

統計解析計画書に記載したとおり、被験者数の少ない施設（4 例未満）は統合した。しかし、施設を用いた統計モデルでは収束しなかったため、施設ではなく「国」を共変量として用いた。

1) 主要評価解析

二重盲検期のITT解析対象集団の再発回数の分布を表2.7.6.7-6に、累積再発回数を図2.7.6.7-2に示した。

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

ITT解析対象集団を対象に治験開始前2年間の再発回数の対数値（+1）、ベースライン時のEDSSスコア及び国を共変量として含め、二重盲検期の再発率を擬似尤度過分散ポアソン回帰を用いて解析した。その結果、GA 20 mg/日群に対するGA 40 mg/日群の二重盲検期の再発率の率比は1.0732（95%信頼区間：0.8799～1.3090）であり、有意でなかった（p=0.4859）。

表2.7.6.7-6　二重盲検期における再発回数の分布（ITT解析対象集団）

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

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

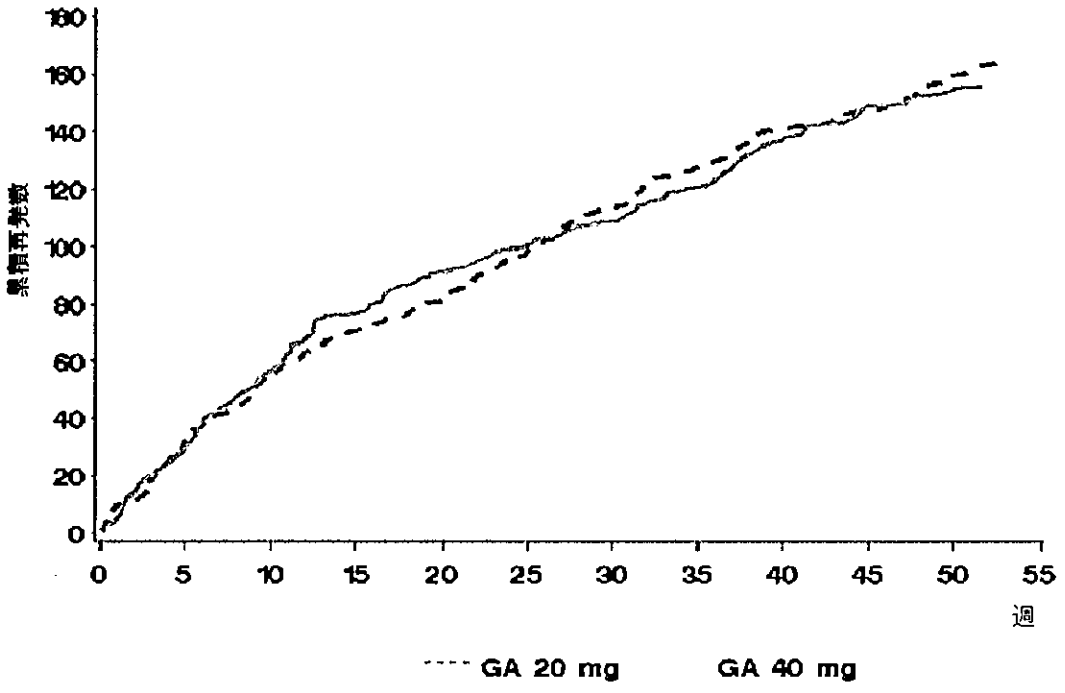


図2.7.6.7-2　二重盲検期における累積再発回数（ITT解析対象集団、ポアソン回帰分析）

Source：5.3.5.1-5　Figure 2

2) 副解析

CO 解析対象集団及び PPS の再発回数の平均値（SD）は GA 20 mg/日群で 0.27（0.58）回及び 0.25（0.56）回、GA 40 mg/日群で 0.27（0.54）回及び 0.24（0.51）回であり、年間再発率の平均値（SD）は GA 20 mg/日群で 0.27（0.58）及び 0.25（0.56）、GA 40 mg/日群で 0.27（0.55）及び 0.25（0.52）であった。

主要評価解析と同様のモデルを用いて、CO 解析対象集団及び PPS を対象として再発率について、同様の解析を実施した。その結果、CO 解析対象集団及び PPS における GA 20 mg/日に対する GA 40 mg/日の二重盲検期の再発率の率比はそれぞれ、1.0595（95%信頼区間：0.8583～1.3078、p=0.5907）及び 1.0532（95%信頼区間：0.8447～1.3133、p=0.6450）であった。主要評価項目の副解析においても、投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

(2) 副次評価項目

下降閉検定手順に基づき、両側 5%水準で主要評価項目で群間差が統計的に有意であった場合に限り、副次評価項目の正式な検定をすることとした。主要評価項目で有意とならなかったため、副次評価項目の解析は探索的に実施した。副次評価項目の解析は、ITT 解析対象集団のみを対象とした。

1) 投与 3、6、9 及び 12 ヵ月後の T_1Gd 増強病巣の累積数（Frequent MRI 解析対象集団）

投与 3、6、9 及び 12 ヵ月後の T_1Gd 増強病巣の累積数の要約統計量を表 2.7.6.7-7 に、二重盲検期の T_1Gd 増強病巣数の推移を図 2.7.6.7-3 に示した。

本評価項目の解析には、Frequent MRI 解析対象集団のうち、投与 3、6、9 及び 12 ヵ月後に MRI 検査を少なくとも 1 回実施した GA 20 mg/日群 121 例及び GA 40 mg/日群 101 例を対象とした。

ベースラインで調整した負の二項分布回帰を用いて解析した結果、Frequent MRI 解析対象集団における、二重盲検期における各被験者の検査回数で調整した T_1Gd 増強病巣の累積数（SD）は、GA 20 mg/日群が 2.83（6.58）個、GA 40 mg/日群が 3.49（8.19）個で、投与群間で統計学的に有意な差はなかった（p=0.0908）。

表 2.7.6.7-7 投与 3、6、9 及び 12 ヵ月後の T_1Gd 増強病巣の累積数の要約統計量（二重盲検期、Frequent MRI 解析対象集団）

		GA 20 mg/日群 (126 例)	GA 40 mg/日群 (108 例)
投与 3、6、9 及び 12 ヵ月後の T_1Gd 増強病巣の累積数*（個）	例数	121	101
	平均値	2.83	3.49
	SD	6.58	8.19
	最小値	0.00	0.00
	中央値	1.00	0.00
	最大値	45.00	49.00

*画像スキャンの欠落又は部分的データの病巣数を調整
Source：5.3.5.1-5 Table 14

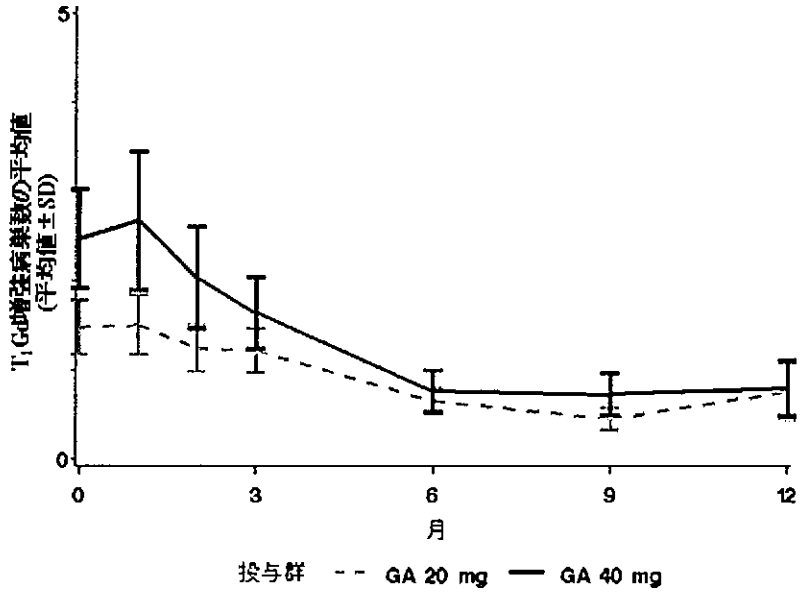


図 2.7.6.7-3 二重盲検期における T_1Gd 増強病巣数の推移

(Frequent MRI 解析対象集団、負の二項分布回帰)

Source : 5.3.5.1-5 Figure 3

2) ベースライン時と比較した投与 12 ヵ月後（二重盲検期終了時）の新規 T_2 病巣数

投与 12 ヵ月後の新規 T_2 病巣数の要約統計量を表 2.7.6.7-8 に示した。

本解析には、ITT 解析対象集団のうち、投与 12 ヵ月後の新規 T_2 病巣をベースライン時と比較可能であった GA 20 mg/日群 493 例及び GA 40 mg/日群 465 例を対象とした。

ベースライン時で調整した負の二項分布回帰を用いて解析した結果、ベースライン時と比較した投与 12 ヵ月後の新規 T_2 病巣数の平均値（SD）は、GA 20 mg/日群で 2.87（6.57）個、GA 40 mg/日群で 2.72（8.36）個であり、両投与群で同程度であった。使用したモデルが収束しなかったため、p 値は算出できなかった。

表 2.7.6.7-8 投与 12 ヵ月後の新規 T_2 病巣数の要約統計量（二重盲検期、ITT 解析対象集団）

		GA 20 mg/日群 (586 例)	GA 40 mg/日群 (569 例)
ベースライン時と比較した投与 12 ヵ月後の新規 T_2 病巣数	例数	493	465
	平均値	2.87	2.72
	SD	6.57	8.36
	最小値	0.00	0.00
	中央値	1.00	0.00
	最大値	66.00	96.00

Source : 5.3.5.1-5 Table 15

2.7.6.7.2.5 安全性評価項目

(1) 治験薬の投薬状況

二重盲検期における治験薬投与期間を表 2.7.6.7-9 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 2.7.6.7-9 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 (人・年= 548.7)	GA 40 mg/日群 (人・年= 512.6)	全体
例数		586	569	1155
総投与期間（月）	平均値	11.2	10.8	11.0
	SD	2.3	2.9	2.6
	最小値	0.2	0.1	0.1
	中央値	11.8	11.8	11.8
	最大値	13*	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

(2) 有害事象

安全性解析は ITT 解析対象集団を対象とした。有害事象名は MedDRA ver.11.0 の基本語（PT）を用いて集計した。治験の途中終了／早期中止するまでに報告された有害事象を対象とし、二重盲検期と非盲検期に分けて表示した。

本治験での治験薬との因果関係の分類は、「Probably（おそらく関連あり）」、「Possibly（関連あるかもしれない）」、「Unlikely（おそらく関連なし）」及び「Unrelated（関連なし）」の 4 分類で判定した。

1） 二重盲検期

二重盲検期（12 ヵ月間）においては、GA 20 mg/日群及び GA 40 mg/日群の安全性について比較した。

① 有害事象（二重盲検期）

二重盲検期に発現した有害事象の発現頻度を表 2.7.6.7-10 に示した。

二重盲検期での有害事象の発現率は、GA 20 mg/日群が 85.2%（499/586 例）、GA 40 mg/日群が 86.1%（490/569 例）であり、両投与群で同程度であった。

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、注射部位反応（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。

表 2.7.6.7-10 有害事象の発現頻度（二重盲検期、ITT 解析対象集団）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (586 例)		GA 40 mg/日群 (569 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体		499	85.2	490	86.1
血液およびリンパ系障害	全体	34	5.8	33	5.8
	貧血	8	1.4	3	0.5
	ヘモグロビン減少	2	0.3	2	0.4
	鉄欠乏性貧血	2	0.3	1	0.2
	赤血球数減少	1	0.2	1	0.2
	好酸球増加症	1	0.2	1	0.2
	白血球増加症	4	0.7	3	0.5
	好中球数増加	4	0.7	0	0
	好中球増加症	2	0.3	0	0
	白血球数増加	3	0.5	0	0
	白血球減少症	0	0	1	0.2
	単球数減少	2	0.3	0	0
	好中球数減少	1	0.2	1	0.2
	白血球数減少	1	0.2	1	0.2
	リンパ節痛	0	0	2	0.4
	リンパ節症	11	1.9	17	3.0
	特発性血腫	0	0	1	0.2
	血小板数増加	1	0.2	0	0
	血小板減少症	1	0.2	0	0
心臓障害	全体	55	9.4	49	8.6
	狭心症	1	0.2	0	0
	第一度房室ブロック	1	0.2	1	0.2
	徐脈	1	0.2	1	0.2
	洞性徐脈	1	0.2	1	0.2
	脚ブロック	0	0	1	0.2
	左脚ブロック	0	0	2	0.4
	右脚ブロック	0	0	1	0.2
	心臓瘤	0	0	1	0.2
	冠動脈狭窄	0	0	1	0.2
	チアノーゼ	2	0.3	0	0
	期外収縮	0	0	1	0.2
	心室性期外収縮	1	0.2	1	0.2
	心筋梗塞	0	0	1	0.2
	動悸	23	3.9	18	3.2
	心拍数増加	5	0.9	0	0
	洞性頻脈	2	0.3	1	0.2
	上室性頻脈	0	0	1	0.2
	頻脈	23	3.9	24	4.2
	心室肥大	0	0	1	0.2
耳および迷路障害	全体	21	3.6	22	3.9
	聴覚障害	0	0	1	0.2
	聴力低下	0	0	2	0.4
	感音性聴力低下	0	0	1	0.2
	耳垢栓塞	2	0.3	0	0

表 2.7.6.7-10 有害事象の発現頻度（二重盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (586 例)		GA 40 mg/日群 (569 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
耳および迷路障害（続き）	内耳の炎症	0	0	1	0.2
	耳不快感	1	0.2	1	0.2
	耳痛	3	0.5	0	0
	耳鳴	1	0.2	2	0.4
	乗物酔い	2	0.3	0	0
	回転性めまい	10	1.7	15	2.6
	頭位性回転性めまい	2	0.3	0	0
	前庭障害	0	0	1	0.2
内分泌障害	全体	2	0.3	2	0.4
	自己免疫性甲状腺炎	1	0.2	0	0
	甲状腺腫	0	0	1	0.2
	甲状腺機能亢進症	1	0.2	1	0.2
眼障害	全体	39	6.7	28	4.9
	眼精疲労	1	0.2	0	0
	白内障	2	0.3	0	0
	結膜炎	1	0.2	4	0.7
	アレルギー性結膜炎	1	0.2	1	0.2
	眼感染	1	0.2	1	0.2
	眼刺激	0	0	1	0.2
	角膜擦過傷	1	0.2	1	0.2
	角膜びらん	1	0.2	0	0
	複視	3	0.5	0	0
	眼乾燥	1	0.2	0	0
	眼球突出症	1	0.2	0	0
	眼の異常感	0	0	1	0.2
	乱視	0	0	1	0.2
	眼瞼痙攣	3	0.5	1	0.2
	眼脂	0	0	1	0.2
	麦粒腫	0	0	2	0.4
	瞼板腺炎	1	0.2	0	0
	眼充血	0	0	1	0.2
	瞳孔反射障害	0	0	1	0.2
	斜視	0	0	1	0.2
	眼痛	4	0.7	7	1.2
	眼部不快感	1	0.2	0	0
	緑内障	2	0.3	0	0
	ウイルス性角膜炎	0	0	1	0.2
	乾性角結膜炎	1	0.2	0	0
	涙腺肥大	1	0.2	0	0
	眼筋麻痺	2	0.3	0	0
	視神経萎縮	1	0.2	1	0.2
	羞明	1	0.2	0	0
	黄斑症	1	0.2	0	0
	弱視	1	0.2	0	0
	ウートホフ現象	1	0.2	1	0.2

表 2.7.6.7-10 有害事象の発現頻度（二重盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (586 例)		GA 40 mg/日群 (569 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
眼障害（続き）	霧視	10	1.7	5	0.9
	視力低下	3	0.5	2	0.4
	視覚障害	4	0.7	1	0.2
	硝子体浮遊物	0	0	1	0.2
胃腸障害	全体	113	19.3	97	17.0
	腹部膨満	1	0.2	3	0.5
	腹痛	9	1.5	10	1.8
	下腹部痛	2	0.3	2	0.4
	上腹部痛	12	2.0	6	1.1
	腹部圧痛	3	0.5	0	0
	胃不快感	2	0.3	0	0
	痔出血	1	0.2	0	0
	痔核	1	0.2	2	0.4
	排便痛	1	0.2	0	0
	肛門周囲痛	1	0.2	0	0
	セリアック病	1	0.2	0	0
	憩室炎	1	0.2	1	0.2
	便秘	7	1.2	9	1.6
	齲歯	2	0.3	0	0
	下痢	16	2.7	19	3.3
	口内乾燥	1	0.2	1	0.2
	消化不良	12	2.0	2	0.4
	胃食道逆流性疾患	7	1.2	2	0.4
	嚥下障害	2	0.3	3	0.5
	嚥下痛	1	0.2	0	0
	おくび	2	0.3	0	0
	便失禁	2	0.3	0	0
	鼓腸	1	0.2	2	0.4
	食中毒	1	0.2	2	0.4
	胃潰瘍	0	0	1	0.2
	胃炎	2	0.3	6	1.1
	胃十二指腸炎	1	0.2	1	0.2
	胃腸障害	0	0	1	0.2
	胃腸音異常	1	0.2	1	0.2
	腸管機能障害	1	0.2	0	0
	過敏性腸症候群	1	0.2	0	0
	吐血	0	0	1	0.2
	歯肉出血	0	0	1	0.2
	歯肉炎	2	0.3	3	0.5
	クローン病	1	0.2	0	0
	腸閉塞	1	0.2	0	0
	悪心	33	5.6	33	5.8
	処置による悪心	1	0.2	0	0
	食道炎	1	0.2	0	0
	膵炎	1	0.2	0	0

表 2.7.6.7-10 有害事象の発現頻度（二重盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (586 例)		GA 40 mg/日群 (569 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
胃腸障害（続き）	歯周炎	0	0	3	0.5
	歯感染	3	0.5	3	0.5
	直腸出血	2	0.3	0	0
	流涎過多	1	0.2	0	0
	アフタ性口内炎	1	0.2	0	0
	舌腫脹	1	0.2	1	0.2
	歯髄炎	2	0.3	1	0.2
	変色歯	0	0	1	0.2
	歯の障害	2	0.3	0	0
	埋伏歯	0	0	1	0.2
	歯痛	11	1.9	11	1.9
	レッチング	0	0	1	0.2
	嘔吐	14	2.4	24	4.2
全身障害および投与局所様態	全体	359	61.3	373	65.6
	適用部位硬結	0	0	1	0.2
	適用部位疼痛	2	0.3	1	0.2
	無力症	14	2.4	17	3.0
	疲労	39	6.7	41	7.2
	胸部不快感	32	5.5	28	4.9
	胸痛	14	2.4	15	2.6
	筋骨格系胸痛	2	0.3	1	0.2
	悪寒	11	1.9	24	4.2
	冷感	3	0.5	3	0.5
	嚢胞	0	0	1	0.2
	皮膚嚢腫	0	0	1	0.2
	不快感	1	0.2	0	0
	眼球浮腫	1	0.2	0	0
	眼部腫脹	0	0	1	0.2
	眼瞼浮腫	0	0	1	0.2
	顔面浮腫	1	0.2	10	1.8
	口唇腫脹	1	0.2	3	0.5
	口蓋浮腫	1	0.2	0	0
	顔面腫脹	6	1.0	7	1.2
	体温変動感	1	0.2	2	0.4
	歩行障害	1	0.2	2	0.4
	腹部ヘルニア	0	0	1	0.2
	裂孔ヘルニア	2	0.3	0	0
	注射部位萎縮	7	1.2	11	1.9
	脂肪組織萎縮症	0	0	1	0.2
	後天性リポジストロフィー	0	0	1	0.2
	注射部位紅斑	183	31.2	196	34.4
	注射部位発疹	8	1.4	7	1.2
	注射部位内出血	31	5.3	21	3.7
	注射部位血腫	4	0.7	3	0.5

表 2.7.6.7-10 有害事象の発現頻度（二重盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (586 例)		GA 40 mg/日群 (569 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）	注射部位出血	7	1.2	6	1.1
	注射部位蕁麻疹	10	1.7	16	2.8
	注射部位湿疹	1	0.2	1	0.2
	注射部位炎症	2	0.3	2	0.4
	注射部位刺激感	57	9.7	42	7.4
	注射部位熱感	6	1.0	6	1.1
	注射部位硬結	46	7.8	54	9.5
	注射部位腫瘤	53	9.0	63	11.1
	注射部位結節	20	3.4	21	3.7
	注射部位丘疹	1	0.2	0	0
	注射部位小水疱	0	0	2	0.4
	注射部位浮腫	18	3.1	23	4.0
	注射部位腫脹	47	8.0	55	9.7
	注射部位不快感	1	0.2	3	0.5
	注射部位疼痛	109	18.6	99	17.4
	適用部位そう痒感	1	0.2	0	0
	注射部位そう痒感	90	15.4	93	16.3
	注射部位知覚消失	3	0.5	1	0.2
	注射部位変色	1	0.2	2	0.4
	注射部位血管外漏出	1	0.2	5	0.9
	注射部位知覚異常	2	0.3	2	0.4
	注射部位反応	14	2.4	6	1.1
	倦怠感	2	0.3	3	0.5
	全身性浮腫	1	0.2	0	0
	局所腫脹	0	0	1	0.2
	浮腫	1	0.2	1	0.2
	末梢性浮腫	5	0.9	7	1.2
	異痛症	0	0	1	0.2
	骨痛	3	0.5	2	0.4
	顔面痛	3	0.5	1	0.2
	鼡径部痛	1	0.2	2	0.4
	四肢不快感	0	0	1	0.2
	口腔内痛	1	0.2	0	0
	疼痛	7	1.2	5	0.9
	四肢痛	30	5.1	19	3.3
	顎痛	2	0.3	1	0.2
	処置による疼痛	1	0.2	3	0.5
	瘢痕痛	1	0.2	0	0
	坐骨神経痛	2	0.3	3	0.5
	圧痛	1	0.2	1	0.2
	体温上昇	2	0.3	4	0.7
	高熱	0	0	1	0.2
	発熱	20	3.4	24	4.2
	異物感	0	0	1	0.2
	温度変化不耐症	2	0.3	0	0

表 2.7.6.7-10 有害事象の発現頻度（二重盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (586 例)		GA 40 mg/日群 (569 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
肝胆道系障害	全体	10	1.7	2	0.4
	急性胆嚢炎	1	0.2	0	0
	胆石症	3	0.5	0	0
	胆道ジスキネジー	0	0	1	0.2
	胆嚢障害	1	0.2	0	0
	胆嚢ポリープ	1	0.2	0	0
	脂肪肝	1	0.2	0	0
	肝炎	1	0.2	0	0
	血中ビリルビン増加	1	0.2	0	0
	高ビリルビン血症	1	0.2	0	0
	肝圧痛	0	0	1	0.2
免疫系障害	全体	6	1.0	12	2.1
	アナフィラキシー反応	1	0.2	0	0
	アナフィラキシーショック	0	0	1	0.2
	アレルギー性咳嗽	1	0.2	0	0
	薬物過敏症	0	0	1	0.2
	過敏症	4	0.7	8	1.4
	季節性アレルギー	0	0	2	0.4
感染症および寄生虫症	全体	277	47.3	272	47.8
	四肢膿瘍	0	0	1	0.2
	皮下組織膿瘍	1	0.2	0	0
	無症候性細菌尿	2	0.3	0	0
	尿中細菌	2	0.3	2	0.4
	尿中細菌検出	1	0.2	1	0.2
	細菌尿	1	0.2	3	0.5
	気管支炎	15	2.6	18	3.2
	気管炎	2	0.3	0	0
	蜂巣炎	1	0.2	1	0.2
	膀胱炎	12	2.0	5	0.9
	体部白癬	1	0.2	0	0
	カンジダ症	2	0.3	0	0
	真菌感染	1	0.2	2	0.4
	爪真菌症	1	0.2	0	0
	足部白癬	1	0.2	0	0
	癜風	1	0.2	0	0
	せつ	3	0.5	1	0.2
	小腸炎	1	0.2	1	0.2
	胃腸炎	8	1.4	5	0.9
	ウイルス性胃腸炎	10	1.7	5	0.9
	胃腸感染	1	0.2	0	0
	胃腸の炎症	1	0.2	0	0
	ヘリコバクター性胃炎	1	0.2	0	0
	陰部ヘルペス	3	0.5	1	0.2

表 2.7.6.7-10 有害事象の発現頻度（二重盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (586 例)		GA 40 mg/日群 (569 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（続き）	単純ヘルペス	2	0.3	0	0
	眼部単純ヘルペス	0	0	1	0.2
	口腔ヘルペス	4	0.7	6	1.1
	帯状疱疹	4	0.7	6	1.1
	ダニ皮膚炎	0	0	1	0.2
	感染性関節炎	0	0	1	0.2
	ボレリア感染	1	0.2	2	0.4
	カンピロバクター感染	0	0	1	0.2
	ブドウ球菌性蜂巣炎	0	0	1	0.2
	クラミジア感染	0	0	1	0.2
	医療機器関連感染	1	0.2	0	0
	遊走性紅斑	0	0	1	0.2
	女性性器感染	0	0	3	0.5
	婦人科クラミジア感染	1	0.2	0	0
	昆虫咬傷感染	0	0	1	0.2
	注入部位感染	1	0.2	0	0
	爪感染	2	0.3	0	0
	百日咳	1	0.2	0	0
	細菌性咽頭炎	0	0	1	0.2
	後鼻漏	0	0	2	0.4
	気道感染	17	2.9	15	2.6
	ウイルス性気道感染	6	1.0	9	1.6
	鼻漏	0	0	1	0.2
	ライノウイルス感染	1	0.2	0	0
	皮膚感染	1	0.2	1	0.2
	くしゃみ	0	0	1	0.2
	トリコモナス症	0	0	1	0.2
	上気道感染	49	8.4	54	9.5
	細菌性上気道感染	0	0	1	0.2
	水痘	0	0	1	0.2
	ウイルス性下痢	1	0.2	0	0
	ウイルス感染	9	1.5	8	1.4
	ウイルス性上気道感染	4	0.7	6	1.1
	創傷感染	0	0	1	0.2
	インフルエンザ	24	4.1	25	4.4
	インフルエンザ様疾患	4	0.7	5	0.9
	注入部位膿瘍	1	0.2	0	0
	注射部位感染	1	0.2	1	0.2
	喉頭炎	3	0.5	2	0.4
	ウイルス性気管支炎	0	0	1	0.2
	下気道感染	0	0	3	0.5
	外耳炎	1	0.2	0	0
	耳感染	1	0.2	3	0.5
	中耳炎	1	0.2	1	0.2
	急性扁桃炎	1	0.2	5	0.9

表 2.7.6.7-10　有害事象の発現頻度（二重盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (586 例)		GA 40 mg/日群 (569 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（続き）	慢性扁桃炎	2	0.3	1	0.2
	鼻咽頭炎	78	13.3	74	13.0
	咽頭紅斑	1	0.2	1	0.2
	咽頭炎	7	1.2	15	2.6
	レンサ球菌性咽頭炎	2	0.3	0	0
	咽喉頭疼痛	10	1.7	9	1.6
	扁桃炎	6	1.0	11	1.9
	咽頭扁桃炎	0	0	1	0.2
	肺炎	2	0.3	1	0.2
	腎盂腎炎	0	0	1	0.2
	慢性腎盂腎炎	2	0.3	0	0
	膿疱性皮疹	1	0.2	0	0
	鼻閉	2	0.3	1	0.2
	鼻炎	13	2.2	3	0.5
	急性副鼻腔炎	1	0.2	1	0.2
	副鼻腔うっ血	3	0.5	2	0.4
	副鼻腔炎	15	2.6	26	4.6
	歯膿瘍	4	0.7	3	0.5
	大腸菌性尿路感染	1	0.2	0	0
	ウレアプラズマ性尿道炎	1	0.2	0	0
	尿路感染	43	7.3	30	5.3
	細菌性尿路感染	0	0	1	0.2
	腸球菌性尿路感染	1	0.2	0	0
	尿路の炎症	0	0	1	0.2
	腟カンジダ症	1	0.2	3	0.5
	外陰腟真菌感染	4	0.7	3	0.5
	乳頭腫ウイルス感染	1	0.2	0	0
	腟感染	3	0.5	3	0.5
	細菌性腟炎	1	0.2	2	0.4
	外陰部腟炎	0	0	1	0.2
傷害、中毒および処置合併症	全体	45	7.7	45	7.9
	アルコール中毒	1	0.2	0	0
	麻酔からの覚醒遅延	0	0	1	0.2
	転倒・転落	6	1.0	10	1.8
	足関節部骨折	1	0.2	0	0
	節足動物咬傷	0	0	3	0.5
	節足動物刺傷	0	0	1	0.2
	背部損傷	2	0.3	0	0
	第１度熱傷	1	0.2	0	0
	第２度熱傷	1	0.2	1	0.2
	複雑骨折	1	0.2	0	0
	挫傷	6	1.0	3	0.5
	挫滅	0	0	1	0.2
	擦過傷	1	0.2	1	0.2

表 2.7.6.7-10 有害事象の発現頻度（二重盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (586 例)		GA 40 mg/日群 (569 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
傷害、中毒および処置合併症（続き）	顔面損傷	0	0	1	0.2
	足骨折	1	0.2	3	0.5
	手骨折	3	0.5	2	0.4
	頭部損傷	1	0.2	0	0
	上腕骨骨折	0	0	1	0.2
	損傷	1	0.2	1	0.2
	関節損傷	4	0.7	0	0
	関節捻挫	2	0.3	5	0.9
	靭帯断裂	1	0.2	1	0.2
	四肢圧挫損傷	1	0.2	0	0
	四肢損傷	0	0	2	0.4
	多発性骨折	0	0	1	0.2
	筋損傷	1	0.2	0	0
	筋挫傷	3	0.5	1	0.2
	爪裂離	0	0	2	0.4
	頚部損傷	1	0.2	0	0
	恥骨枝骨折	1	0.2	0	0
	橈骨骨折	1	0.2	1	0.2
	肋骨骨折	1	0.2	1	0.2
	引っかき傷	2	0.3	0	0
	骨格損傷	0	0	1	0.2
	皮膚裂傷	1	0.2	0	0
	軟部組織損傷	0	0	1	0.2
	表在性異物	0	0	1	0.2
	ストレス骨折	1	0.2	0	0
	サンバーン	0	0	1	0.2
	歯牙破折	1	0.2	2	0.4
	創傷	4	0.7	4	0.7
	手首関節骨折	0	0	1	0.2
	医療機器による疼痛	0	0	1	0.2
	交通事故	1	0.2	0	0
臨床検査	全体	46	7.8	42	7.4
	血中ナトリウム増加	1	0.2	0	0
	冠血管造影	0	0	1	0.2
	左室造影	0	0	1	0.2
	結腸内視鏡検査	0	0	1	0.2
	胃腸管Ｘ線	0	0	1	0.2
	心電図異常	1	0.2	0	0
	心電図Ｔ波逆転	0	0	1	0.2
	心音異常	1	0.2	0	0
	Ｃ型肝炎抗体陽性	1	0.2	0	0
	Ｃ型肝炎陽性	1	0.2	0	0
	抗ＨＢｃ抗体陽性	0	0	1	0.2
	血中コレステロール	1	0.2	0	0

表 2.7.6.7-10 有害事象の発現頻度（二重盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (586 例)		GA 40 mg/日群 (569 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
臨床検査（続き）	血中テストステロン減少	0	0	1	0.2
	Ｃ－反応性蛋白増加	1	0.2	0	0
	胃内ｐＨ低下	0	0	1	0.2
	ヘマトクリット減少	2	0.3	1	0.2
	単球数異常	0	0	1	0.2
	トロポニン増加	0	0	1	0.2
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7	1.2	11	1.9
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	0.9	5	0.9
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1	0.2
	肝酵素上昇	5	0.9	4	0.7
	トランスアミナーゼ上昇	3	0.5	0	0
	核磁気共鳴画像異常	1	0.2	0	0
	脳核磁気共鳴画像異常	1	0.2	0	0
	体重減少	3	0.5	6	1.1
	体重増加	20	3.4	13	2.3
代謝および栄養障害	全体	16	2.7	16	2.8
	食欲不振	0	0	2	0.4
	食欲減退	1	0.2	1	0.2
	脱水	1	0.2	1	0.2
	糖尿病	0	0	1	0.2
	１型糖尿病	0	0	1	0.2
	２型糖尿病	1	0.2	0	0
	痛風	1	0.2	0	0
	高コレステロール血症	2	0.3	4	0.7
	血中ブドウ糖増加	0	0	1	0.2
	耐糖能障害	0	0	1	0.2
	高血糖	3	0.5	1	0.2
	血中カリウム増加	1	0.2	0	0
	高カリウム血症	2	0.3	0	0
	血中コレステロール増加	1	0.2	3	0.5
	高脂血症	1	0.2	1	0.2
	高リン酸塩血症	1	0.2	0	0
	低カルシウム血症	1	0.2	0	0
	肥満	0	0	1	0.2
筋骨格系および結合組織障害	全体	96	16.4	111	19.5
	関節痛	19	3.2	23	4.0
	関節炎	0	0	3	0.5
	関節腫脹	1	0.2	2	0.4
	単関節炎	2	0.3	0	0
	関節障害	0	0	2	0.4
	軟骨疾患	1	0.2	0	0

表 2.7.6.7-10 有害事象の発現頻度（二重盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (586 例)		GA 40 mg/日群 (569 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（続き）	肋軟骨炎	1	0.2	1	0.2
	椎間板突出	3	0.5	1	0.2
	関節硬直	2	0.3	1	0.2
	半月板障害	0	0	1	0.2
	滑液嚢腫	1	0.2	0	0
	背部痛	28	4.8	36	6.3
	外骨腫	0	0	1	0.2
	滑液包炎	2	0.3	0	0
	側腹部痛	2	0.3	0	0
	不随意性筋収縮	2	0.3	3	0.5
	筋痙縮	14	2.4	13	2.3
	筋攣縮	4	0.7	2	0.4
	チック	1	0.2	1	0.2
	握力低下	0	0	1	0.2
	筋力低下	12	2.0	7	1.2
	重感	4	0.7	3	0.5
	筋骨格障害	1	0.2	0	0
	筋緊張	3	0.5	4	0.7
	筋骨格不快感	1	0.2	0	0
	筋骨格痛	9	1.5	9	1.6
	筋痛	3	0.5	12	2.1
	筋炎	1	0.2	0	0
	頚部痛	9	1.5	11	1.9
	骨関節炎	0	0	1	0.2
	骨端症	0	0	1	0.2
	骨粗鬆症	0	0	1	0.2
	関節リウマチ	1	0.2	0	0
	上顎炎	0	0	3	0.5
	足底筋膜炎	1	0.2	1	0.2
	腱炎	1	0.2	3	0.5
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）	全体	6	1.0	10	1.8
	乳癌	2	0.3	1	0.2
	乳腺腺腫	0	0	1	0.2
	乳房腫瘤	1	0.2	0	0
	乳腺線維腺腫	1	0.2	0	0
	肺新生物	0	0	1	0.2
	メラノサイト性母斑	2	0.3	0	0
	リンパ節転移	1	0.2	0	0
	耳径部腫瘤	0	0	2	0.4
	上肢腫瘤	0	0	1	0.2
	脊髄血管腫	0	0	1	0.2
	脂漏性角化症	0	0	1	0.2
	甲状腺新生物	0	0	1	0.2
	子宮平滑筋腫	0	0	2	0.4

表 2.7.6.7-10 有害事象の発現頻度（二重盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (586 例)		GA 40 mg/日群 (569 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
神経系障害	全体	166	28.3	169	29.7
	健忘	1	0.2	1	0.2
	記憶障害	1	0.2	1	0.2
	失語症	1	0.2	1	0.2
	前兆	0	0	1	0.2
	自律神経失調	0	0	1	0.2
	手根管症候群	2	0.3	1	0.2
	認知障害	2	0.3	2	0.4
	注意力障害	0	0	1	0.2
	痙攣	0	0	1	0.2
	てんかん	0	0	1	0.2
	てんかんの前兆	0	0	1	0.2
	平衡障害	5	0.9	3	0.5
	不器用	0	0	1	0.2
	起立障害	1	0.2	0	0
	肘部管症候群	0	0	1	0.2
	精神的機能障害	0	0	1	0.2
	浮動性めまい	30	5.1	26	4.6
	体位性めまい	1	0.2	2	0.4
	失神寸前の状態	4	0.7	3	0.5
	異常感覚	6	1.0	5	0.9
	感覚障害	0	0	2	0.4
	味覚異常	2	0.3	6	1.1
	顔面神経麻痺	1	0.2	1	0.2
	顔面不全麻痺	1	0.2	0	0
	頭部不快感	0	0	1	0.2
	頭痛	63	10.8	68	12.0
	片側頭痛	1	0.2	0	0
	副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	2	0.4
	緊張性頭痛	4	0.7	3	0.5
	不全片麻痺	1	0.2	0	0
	知覚過敏	3	0.5	1	0.2
	筋緊張亢進	2	0.3	1	0.2
	筋固縮	1	0.2	0	0
	筋痙直	4	0.7	5	0.9
	筋骨格硬直	8	1.4	6	1.1
	無感覚	2	0.3	0	0
	感覚鈍麻	14	2.4	16	2.8
	顔面感覚鈍麻	2	0.3	0	0
	口の感覚鈍麻	1	0.2	0	0
	固有感覚の欠如	0	0	1	0.2
	感覚消失	1	0.2	0	0
	感覚異常性大腿神経痛	1	0.2	0	0
	片頭痛	12	2.0	6	1.1
	前兆を伴う片頭痛	0	0	2	0.4

表 2.7.6.7-10 有害事象の発現頻度（二重盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (586 例)		GA 40 mg/日群 (569 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
神経系障害（続き）	運動機能障害	1	0.2	0	0
	多発性硬化症	0	0	2	0.4
	多発性硬化症再発	3	0.5	5	0.9
	肋間神経痛	1	0.2	0	0
	神経痛	3	0.5	0	0
	三叉神経痛	0	0	2	0.4
	腰髄神経根障害	0	0	1	0.2
	根症候群	0	0	1	0.2
	神経根障害	1	0.2	1	0.2
	動揺視	1	0.2	0	0
	視神経炎	0	0	1	0.2
	灼熱感	2	0.3	5	0.9
	レルミット徴候	1	0.2	1	0.2
	錯感覚	23	3.9	24	4.2
	不全単麻痺	1	0.2	1	0.2
	不全麻痺	1	0.2	0	0
	腓骨神経麻痺	0	0	1	0.2
	姿勢異常	1	0.2	0	0
	下肢静止不能症候群	3	0.5	2	0.4
	傾眠	3	0.5	2	0.4
	会話障害	0	0	1	0.2
	意識消失	1	0.2	2	0.4
	失神	3	0.5	3	0.5
	血管迷走神経性失神	0	0	1	0.2
	振戦	6	1.0	6	1.1
	半盲	1	0.2	0	0
	暗点	0	0	1	0.2
精神障害	全体	77	13.1	97	17.0
	悪夢	1	0.2	0	0
	感情不安定	2	0.3	0	0
	攻撃性	0	0	1	0.2
	感情的苦悩	0	0	1	0.2
	気分変化	4	0.7	2	0.4
	気分動揺	1	0.2	0	0
	感情障害	1	0.2	0	0
	パニック発作	8	1.4	8	1.4
	アルコール乱用	1	0.2	1	0.2
	不安	19	3.2	28	4.9
	不安障害	1	0.2	0	0
	閉所恐怖症	1	0.2	0	0
	恐怖	0	0	4	0.7
	ストレス	0	0	6	1.1
	錯乱状態	2	0.3	1	0.2
	失見当識	1	0.2	0	0
	転換性障害	1	0.2	0	0

表 2.7.6.7-10 有害事象の発現頻度（二重盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (586 例)		GA 40 mg/日群 (569 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
精神障害（続き）	抑うつ気分	5	0.9	3	0.5
	うつ病	23	3.9	36	6.3
	抑うつ症状	1	0.2	0	0
	気分変調性障害	0	0	1	0.2
	全般性不安障害	1	0.2	0	0
	幻視	0	0	1	0.2
	リビドー減退	1	0.2	1	0.2
	易刺激性	0	0	2	0.4
	神経過敏	3	0.5	1	0.2
	落ち着きのなさ	1	0.2	1	0.2
	神経症	1	0.2	0	0
	音恐怖症	1	0.2	0	0
	早漏	0	0	1	0.2
	精神病性障害	0	0	1	0.2
	不眠症	8	1.4	19	3.3
	睡眠障害	6	1.0	6	1.1
	夢遊症	0	0	1	0.2
	凝視	1	0.2	0	0
腎および尿路障害	全体	39	6.7	28	4.9
	排尿筋の括約筋失調	1	0.2	0	0
	排尿困難	2	0.3	0	0
	尿中ブドウ糖	0	0	1	0.2
	糖尿	1	0.2	0	0
	尿中血陽性	2	0.3	3	0.5
	血尿	2	0.3	1	0.2
	尿中赤血球陽性	0	0	1	0.2
	過剰運動性腎	1	0.2	0	0
	白血球尿	2	0.3	3	0.5
	尿中白血球陽性	4	0.7	2	0.4
	尿意切迫	10	1.7	4	0.7
	尿管結石	1	0.2	0	0
	腎結石症	3	0.5	2	0.4
	夜間頻尿	0	0	1	0.2
	頻尿	8	1.4	4	0.7
	多尿	1	0.2	0	0
	尿中蛋白陽性	0	0	1	0.2
	蛋白尿	1	0.2	0	0
	腎仙痛	0	0	1	0.2
	失禁	1	0.2	1	0.2
	腹圧性尿失禁	0	0	1	0.2
	切迫性尿失禁	2	0.3	0	0
	尿失禁	3	0.5	5	0.9
	排尿躊躇	0	0	2	0.4
	尿閉	3	0.5	0	0
	自動膀胱	1	0.2	0	0

表 2.7.6.7-10 有害事象の発現頻度（二重盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (586 例)		GA 40 mg/日群 (569 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
腎および尿路障害（続き）	膀胱不快感	0	0	1	0.2
	膀胱障害	2	0.3	0	0
	尿円柱	0	0	1	0.2
	尿沈渣陽性	0	0	1	0.2
	尿検査異常	1	0.2	1	0.2
	尿中ケトン体陽性	2	0.3	0	0
	尿臭異常	0	0	1	0.2
生殖系および乳房障害	全体	35	6.0	28	4.9
	無月経	3	0.5	1	0.2
	亀頭炎	1	0.2	0	0
	乳房分泌	1	0.2	0	0
	乳房圧痛	1	0.2	0	0
	子宮頚部嚢胞	1	0.2	0	0
	子宮頚部上皮異形成	1	0.2	3	0.5
	子宮頚管ポリープ	0	0	1	0.2
	子宮頚外反	1	0.2	0	0
	月経困難症	7	1.2	8	1.4
	精巣上体炎	1	0.2	0	0
	勃起不全	0	0	2	0.4
	乳汁漏出症	0	0	1	0.2
	血精液症	0	0	1	0.2
	過少月経	1	0.2	1	0.2
	機能性子宮出血	0	0	1	0.2
	月経過多	3	0.5	0	0
	月経障害	2	0.3	0	0
	月経遅延	1	0.2	1	0.2
	不規則月経	2	0.3	4	0.7
	不正子宮出血	1	0.2	2	0.4
	希発月経	0	0	1	0.2
	頻発月経	2	0.3	0	0
	月経前症候群	1	0.2	0	0
	卵巣嚢胞	1	0.2	1	0.2
	骨盤痛	1	0.2	1	0.2
	良性前立腺肥大症	1	0.2	0	0
	前立腺炎	1	0.2	0	0
	性機能不全	1	0.2	0	0
	腺筋症	0	0	1	0.2
	子宮ポリープ	0	0	1	0.2
	子宮出血	0	0	1	0.2
	外陰膣乾燥	1	0.2	0	0
	外陰膣そう痒症	0	0	1	0.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	78	13.3	78	13.7
	睡眠時無呼吸症候群	2	0.3	1	0.2
	喘息	2	0.3	2	0.4
	喘息クリーゼ	0	0	1	0.2

表 2.7.6.7-10 有害事象の発現頻度（二重盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (586 例)		GA 40 mg/日群 (569 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）	気管支反応性亢進	1	0.2	0	0
	気管支痙攣	1	0.2	3	0.5
	喘鳴	0	0	1	0.2
	咳嗽	25	4.3	14	2.5
	失声症	1	0.2	0	0
	発声障害	3	0.5	1	0.2
	呼吸困難	44	7.5	54	9.5
	夜間呼吸困難	1	0.2	0	0
	呼吸数増加	0	0	1	0.2
	頻呼吸	0	0	1	0.2
	鼻出血	1	0.2	1	0.2
	過換気	1	0.2	0	0
	咽頭浮腫	1	0.2	0	0
	咽喉絞扼感	2	0.3	2	0.4
	湿性咳嗽	0	0	2	0.4
	息詰まり感	0	0	2	0.4
	気道うっ血	0	0	1	0.2
	低音性連続性ラ音	0	0	1	0.2
	上気道うっ血	0	0	1	0.2
	アレルギー性鼻炎	3	0.5	1	0.2
	季節性鼻炎	0	0	1	0.2
皮膚および皮下組織障害	全体	85	14.5	84	14.8
	ざ瘡	3	0.5	6	1.1
	集簇性ざ瘡	1	0.2	0	0
	脱毛症	3	0.5	3	0.5
	血管浮腫	1	0.2	2	0.4
	キャンベル・ドゥ・モルガン斑	0	0	1	0.2
	接触性皮膚炎	2	0.3	0	0
	皮膚乾燥	3	0.5	0	0
	斑状出血	0	0	1	0.2
	湿疹	2	0.3	3	0.5
	神経皮膚炎	1	0.2	0	0
	男性型多毛症	0	0	1	0.2
	冷汗	0	0	1	0.2
	多汗症	6	1.0	13	2.3
	寝汗	2	0.3	2	0.4
	光線性皮膚症	1	0.2	0	0
	そう痒症	18	3.1	17	3.0
	全身性そう痒症	2	0.3	4	0.7
	乾癬	1	0.2	1	0.2
	アレルギー性皮膚炎	1	0.2	1	0.2
	アトピー性皮膚炎	0	0	1	0.2
	紅斑	19	3.2	20	3.5
	全身紅斑	1	0.2	5	0.9

表 2.7.6.7-10 有害事象の発現頻度（二重盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (586 例)		GA 40 mg/日群 (569 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（続き）	紅色汗疹	1	0.2	0	0
	ばら色粃糠疹	1	0.2	0	0
	発疹	16	2.7	13	2.3
	全身性皮疹	2	0.3	1	0.2
	斑状皮疹	0	0	1	0.2
	丘疹	1	0.2	0	0
	そう痒性皮疹	1	0.2	2	0.4
	水疱	0	0	1	0.2
	過角化	0	0	1	0.2
	網状皮斑	0	0	1	0.2
	立毛	1	0.2	0	0
	痒疹	0	0	2	0.4
	瘢痕	2	0.3	3	0.5
	皮膚剥脱	1	0.2	0	0
	皮膚の炎症	0	0	1	0.2
	皮膚異常臭	1	0.2	0	0
	乾皮症	1	0.2	0	0
	皮膚硬結	1	0.2	0	0
	皮膚潰瘍	0	0	1	0.2
	蕁麻疹	9	1.5	7	1.2
	温熱蕁麻疹	1	0.2	0	0
社会環境	全体	1	0.2	0	0
	性的虐待の被害者	1	0.2	0	0
外科および内科処置	全体	29	4.9	24	4.2
	インフルエンザ免疫	0	0	1	0.2
	人工流産	0	0	1	0.2
	アデノイド切除	0	0	1	0.2
	人工歯冠処置	1	0.2	0	0
	骨病変部切除	0	0	1	0.2
	乳房腫瘤摘除	1	0.2	0	0
	胆嚢切除	1	0.2	0	0
	冠動脈ステント挿入	0	0	1	0.2
	歯科インプラント埋込み	0	0	1	0.2
	歯科手術	3	0.5	0	0
	眼レーザー手術	0	0	1	0.2
	女性不妊手術	0	0	1	0.2
	角膜切削形成術	0	0	2	0.4
	腹腔鏡検査	1	0.2	0	0
	レーザー療法	0	0	1	0.2
	脂肪腫切除	0	0	1	0.2
	悪性乳房腫瘤摘除	1	0.2	0	0
	乳房切除	1	0.2	0	0
	半月板手術	1	0.2	0	0
	色素性母斑切除	0	0	1	0.2
	爪手術	0	0	1	0.2

表 2.7.6.7-10 有害事象の発現頻度（二重盲検期、ITT 解析対象集団） (Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (586 例)		GA 40 mg/日群 (569 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
外科および内科処置（続き）	鼻手術	1	0.2	0	0
	鼻中隔手術	1	0.2	1	0.2
	卵巣摘除	1	0.2	0	0
	ポリープ切除	0	0	1	0.2
	鼻形成	1	0.2	0	0
	副鼻腔手術	2	0.3	2	0.4
	皮膚新生物切除	1	0.2	0	0
	脊椎椎弓切除	1	0.2	0	0
	脊椎手術	0	0	1	0.2
	扁桃摘出	1	0.2	1	0.2
	抜歯	8	1.4	2	0.4
	子宮頚管拡張および子宮内掻爬	1	0.2	1	0.2
	静脈瘤手術	1	0.2	0	0
	疣贅切除	0	0	1	0.2
	コンタクトレンズによる視力矯正療法	1	0.2	0	0
	歯科治療	1	0.2	1	0.2
	歯内療法	0	0	3	0.5
	子宮内避妊具挿入	1	0.2	0	0
	硬化療法	1	0.2	0	0
血管障害	全体	69	11.8	72	12.7
	深部静脈血栓症	1	0.2	0	0
	血腫	0	0	1	0.2
	眼窩周囲血腫	1	0.2	0	0
	処置後出血	0	0	1	0.2
	外傷性血腫	0	0	2	0.4
	血圧上昇	11	1.9	3	0.5
	高血圧	11	1.9	6	1.1
	収縮期高血圧	0	0	1	0.2
	低血圧	2	0.3	3	0.5
	蒼白	1	0.2	1	0.2
	静脈瘤	1	0.2	0	0
	熱感	15	2.6	11	1.9
	潮紅	26	4.4	36	6.3
	ほてり	5	0.9	12	2.1

事象名：MedDRA/J ver.11.0
Source：5.3.5.1-5 Post-Text Table 46

② 重症度別集計

重症度別の有害事象発現率は GA 20 mg/日群及び GA 40 mg/日群でそれぞれ軽度が 79.7%（467/586 例）及び 78.2%（445/569 例）、中等度が 43.2%（253/586 例）及び 47.6%（271/569 例）、重度が 9.6%（56/586 例）及び 12.7%（72/569 例）であった。二重盲検期に GA 40 mg/日群の 5%以上の被験者で見られ、GA 20 mg/日群の患者でも見られた ISR 及び注射直後反応（IPIR）に関連する有害事象以外の有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。

③ 死亡

二重盲検期において、死亡は GA 40 mg/日群で 1 例報告された。症例の概要を以下に示した。

- 被験者番号 550101（3[redacted]歳白人男性）の二重盲検期の治験薬投与 97 日目にバイクを運転中にヘラジカと衝突し、挫滅により死亡した。偶発的な事故であり、治験担当医師及び治験依頼者は、本事象は治験薬との因果関係は関連なしと判断した。

④ 重篤な有害事象

二重盲検期に発現した重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.7-11 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/日群で 25 例（4.3%）40 件及び GA 40 mg/日群で 24 例（4.2%）46 件で見られ、その発現率は両投与群で同程度であった。

治験担当医師により治験薬との因果関係が関連あるかもしれない又はおそらく関連ありと判断された重篤な有害事象は、GA 20 mg/日群 4 例及び GA 40 mg/日群 9 例であり、GA 40 mg/日群で高かった。このうち、治験薬の投与中止に至ったものは、それぞれ GA 20 mg/日群 1 例及び GA 40 mg/日群 7 例であった。この 8 例の症例概要について以下に示した。

- GA 20 mg/日群（1 例）：
  - 被験者番号 102507（3[redacted]歳、白人女性）は、二重盲検期の治験薬投与 242 日目の治験薬投与後にアナフィラキシー反応が発現したため入院し、治験薬の投与中止に至った。本事象は翌日までに回復した。治験担当医師は本事象と治験薬はおそらく関連ありと判断した。
- GA 40 mg/日群（7 例）：
  - 被験者番号 540914（4[redacted]歳、白人男性）は、二重盲検期の治験薬投与 57 日目に、治験薬投与の数秒後にアナフィラキシーショックを発現したため入院し、治験薬の投与中止に至った。本事象は 2 日以内に回復した。治験担当医師は本事象と治験薬はおそらく関連ありと判断した。
  - 被験者番号 500124（2[redacted]歳、白人女性）は、二重盲検期の治験薬投与 92 日目の治験薬投与 15 分後に、過敏症を発現したため、治験薬の投与中止に至った。治験担当医師は本事象と治験薬はおそらく関連ありと判断した。
  - 被験者番号 103903（4[redacted]歳、白人女性）は、治験薬投与の初日より軽度及び中等度の ISR を発現していたが、治験を継続していた。二重盲検期の治験薬投与 119 日目の治験薬投与数秒後に、呼吸困難、悪心及び顔面腫脹を発現し、治験薬の投与中止に至った。本事象は 4 日以内に回復した。被験者には、オキシコドンに対するアレルギーの既往歴及び季節性アレルギーがあった。治験担当医師は本事象と治験薬と関連あるかもしれないと判断した。
  - 被験者番号 511003（3[redacted]歳、白人女性）は、二重盲検期の治験薬投与 105 日目の治験薬投与 1 分後に、顔面浮腫及び失神寸前の状態の事象を発現したため、治験薬の投与中止に至った。本事象は同日に回復した。治験担当医師は本事象と治験薬はおそらく関連ありと判断した。

・被験者番号 351309（3[redacted]歳、白人女性）は、二重盲検期の治験薬投与開始 30 日目に血管浮腫を発現し、治験薬の投与を中止した。症状は 6 日以内に消失した。治験担当医師は本事象と治験薬はおそらく関連ありと判断した。

・被験者番号 530502（4[redacted]歳、白人男性）は、二重盲検期の治験薬投与開始 48 日目の治験薬投与 3 分後に数分間の意識消失を発現した。被験者は意識回復後に入院し、治験薬の投与中止に至った。治験担当医師は本事象と治験薬はおそらく関連ありと判断した。

・被験者番号 520301（4[redacted]歳、白人女性）は、二重盲検期の治験薬投与開始 3 日目の治験薬投与 7 時間後に上室性頻脈の発作を発現し、治験薬の投与中止に至った。本事象は同日に回復した。治験担当医師は本事象と治験薬は関連あるかもしれないと判断した。

表 2.7.6.7-11 重篤な有害事象の発現頻度（二重盲検期、ITT 解析対象集団）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (586 例)		GA 40 mg/日群 (569 例)	
		発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体		25	4.3	24	4.2
心臓障害	冠動脈狭窄	0	0	1	0.2
	心筋梗塞	0	0	1	0.2
	動悸	1	0.2	0	0
	上室性頻脈	0	0	1	0.2
	頻脈	0	0	1	0.2
耳および迷路障害	回転性めまい	2	0.3	0	0
胃腸障害	腹痛	1	0.2	1	0.2
	便秘	0	0	1	0.2
	下痢	0	0	1	0.2
	腸閉塞	1	0.2	0	0
	悪心	0	0	1	0.2
	舌腫脹	1	0.2	0	0
	嘔吐	0	0	1	0.2
全身障害および投与局所様態	胸部不快感	1	0.2	0	0
	胸痛	0	0	2	0.4
	悪寒	1	0.2	1	0.2
	顔面浮腫	0	0	1	0.2
	口蓋浮腫	1	0.2	0	0
	顔面腫脹	0	0	1	0.2
	発熱	1	0.2	0	0
肝胆道系障害	急性胆嚢炎	1	0.2	0	0
	胆石症	1	0.2	0	0
	胆道ジスキネジー	0	0	1	0.2
免疫系障害	アナフィラキシー反応	1	0.2	0	0
	アナフィラキシーショック	0	0	1	0.2
	過敏症	0	0	2	0.4
感染症および寄生虫症	気管支炎	0	0	2	0.4
	カンジダ症	1	0.2	0	0
	帯状疱疹	1	0.2	0	0
	医療機器関連感染	1	0.2	0	0
	インフルエンザ	0	0	1	0.2
	慢性腎盂腎炎	1	0.2	0	0
傷害、中毒および処置合併症	転倒・転落	0	0	1	0.2
	複雑骨折	1	0.2	0	0
	挫滅	0	0	1	0.2
	多発性骨折	0	0	1	0.2
臨床検査	冠血管造影	0	0	1	0.2
	トロポニン増加	0	0	1	0.2

表 2.7.6.7-11 重篤な有害事象の発現頻度（二重盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (586 例)		GA 40 mg/日群 (569 例)	
		発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
代謝および栄養障害	糖尿病	0	0	1	0.2
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1	0.2	0	0
	軟骨疾患	1	0.2	0	0
	背部痛	0	0	1	0.2
	筋力低下	1	0.2	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）	乳癌	2	0.3	1	0.2
	乳腺線維腺腫	1	0.2	0	0
	リンパ節転移	1	0.2	0	0
神経系障害	失語症	0	0	1	0.2
	失神寸前の状態	0	0	1	0.2
	顔面神経麻痺	0	0	1	0.2
	緊張性頭痛	1	0.2	0	0
	片頭痛	1	0.2	0	0
	多発性硬化症再発	0	0	1	0.2
	根症候群	0	0	1	0.2
	錯感覚	1	0.2	1	0.2
	意識消失	0	0	1	0.2
精神障害	パニック発作	1	0.2	0	0
	不安	0	0	1	0.2
	精神病性障害	0	0	1	0.2
腎および尿路障害	腎結石症	1	0.2	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	1	0.2	4	0.7
皮膚および皮下組織障害	血管浮腫	0	0	1	0.2
外科および内科処置	胆嚢切除	1	0.2	0	0
	冠動脈ステント挿入	0	0	1	0.2
	腹腔鏡検査	1	0.2	0	0
	悪性乳房腫瘤摘除	1	0.2	0	0
	乳房切除	1	0.2	0	0
	卵巣摘除	1	0.2	0	0
	脊椎椎弓切除	1	0.2	0	0
	扁桃摘出	1	0.2	0	0
	静脈瘤手術	1	0.2	0	0
血管障害	深部静脈血栓症	1	0.2	0	0
	血圧上昇	0	0	1	0.2

事象名：MedDRA/J ver.11.0
Source：5.3.5.1-5 Post-Text Table 52

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の発現頻度を表 2.7.6.7-12 に示す。

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。

表 2.7.6.7-12 治験薬の投与中止に至った有害事象[a]の発現頻度

（二重盲検期、1TT 解析対象集団）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (586 例)		GA 40 mg/日群 (569 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体		28	4.8	51	9.0
血液およびリンパ系障害	リンパ節症	1	0.2	1	0.2
心臓障害	チアノーゼ	1	0.2	0	0
	動悸	1	0.2	1	0.2
	上室性頻脈	0	0	1	0.2
	頻脈	2	0.3	2	0.4
耳および迷路障害	耳鳴	0	0	1	0.2
胃腸障害	腹痛	0	0	1	0.2
	下痢	0	0	1	0.2
	口内乾燥	0	0	1	0.2
	悪心	2	0.3	4	0.7
	舌腫脹	0	0	1	0.2
	嘔吐	1	0.2	1	0.2
全身障害および投与局所様態	疲労	0	0	1	0.2
	胸部不快感	2	0.3	2	0.4
	胸痛	3	0.5	1	0.2
	悪寒	1	0.2	3	0.5
	眼瞼浮腫	0	0	1	0.2
	顔面浮腫	0	0	2	0.4
	口唇腫脹	1	0.2	0	0
	顔面腫脹	3	0.5	5	0.9
	注射部位萎縮	0	0	1	0.2
	注射部位紅斑	4	0.7	10	1.8
	注射部位発疹	1	0.2	1	0.2
	注射部位内出血	0	0	2	0.4
	注射部位血腫	0	0	1	0.2
	注射部位出血	0	0	2	0.4
	注射部位蕁麻疹	1	0.2	2	0.4
	注射部位刺激感	1	0.2	1	0.2
	注射部位熱感	1	0.2	0	0
	注射部位硬結	1	0.2	7	1.2
	注射部位腫瘤	0	0	4	0.7
	注射部位結節	1	0.2	2	0.4
	注射部位小水疱	0	0	1	0.2

表 2.7.6.7-12 治験薬の投与中止に至った有害事象[a]の発現頻度（二重盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (586 例)		GA 40 mg/日群 (569 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）	注射部位浮腫	1	0.2	2	0.4
	注射部位腫脹	3	0.5	4	0.7
	注射部位疼痛	4	0.7	5	0.9
	注射部位そう痒感	4	0.7	3	0.5
	注射部位反応	1	0.2	0	0
	疼痛	1	0.2	0	0
	四肢痛	1	0.2	0	0
	発熱	1	0.2	1	0.2
肝胆道系障害	急性胆嚢炎	1	0.2	0	0
免疫系障害	アナフィラキシー反応	1	0.2	0	0
	アナフィラキシーショック	0	0	1	0.2
	過敏症	1	0.2	4	0.7
感染症および寄生虫症	医療機器関連感染	1	0.2	0	0
	注射部位感染	1	0.2	0	0
	尿路感染	1	0.2	0	0
傷害、中毒および処置合併症	引っかき傷	1	0.2	0	0
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1	0.2
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1	0.2
	体重増加	0	0	1	0.2
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1	0.2	1	0.2
	筋力低下	0	0	1	0.2
	関節リウマチ	1	0.2	0	0
神経系障害	浮動性めまい	0	0	3	0.5
	失神寸前の状態	1	0.2	1	0.2
	感覚障害	0	0	1	0.2
	頭痛	2	0.3	3	0.5
	知覚過敏	1	0.2	0	0
	多発性硬化症	0	0	1	0.2
	錯感覚	0	0	2	0.4
	下肢静止不能症候群	1	0.2	0	0
	意識消失	0	0	1	0.2
	失神	1	0.2	0	0
	振戦	0	0	1	0.2
精神障害	アルコール乱用	1	0.2	0	0
	うつ病	0	0	1	0.2
	幻視	0	0	1	0.2

表 2.7.6.7-12　治験薬の投与中止に至った有害事象[a]の発現頻度（二重盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (586 例)		GA 40 mg/日群 (569 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
生殖系および乳房障害	月経困難症	1	0.2	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	気管支痙攣	1	0.2	1	0.2
	喘鳴	0	0	1	0.2
	呼吸困難	4	0.7	6	1.1
	咽喉絞扼感	0	0	1	0.2
皮膚および皮下組織障害	血管浮腫	0	0	1	0.2
	そう痒症	2	0.3	2	0.4
	全身性そう痒症	0	0	1	0.2
	アレルギー性皮膚炎	0	0	1	0.2
	紅斑	0	0	2	0.4
	全身紅斑	0	0	1	0.2
	発疹	0	0	1	0.2
	全身性皮疹	1	0.2	0	0
	斑状皮疹	0	0	1	0.2
	蕁麻疹	3	0.5	2	0.4
外科および内科処置	悪性乳房腫瘤摘除	1	0.2	0	0
	乳房切除	1	0.2	0	0
血管障害	血圧上昇	1	0.2	0	0
	熱感	1	0.2	0	0
	潮紅	1	0.2	3	0.5
	ほてり	0	0	1	0.2

事象名：MedDRA/J ver.11.0
a 有害事象の処置が治験の中止、かつ症例報告書の中止理由が有害事象の報告のみ治験薬の投与中止に至った有害事象に含めた。
Source：5.3.5.1-5　Post-Text Table 54

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 で定義し、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。投与量に依存して発現率が増加する傾向は見られなかった。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。

表 2.7.6.7-13 注射部位反応の発現頻度（二重盲検期、ITT 解析対象集団）

Category Term	GA 20 mg/日群（586 例）			GA 40 mg/日群（569 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	776	326	55.6	824	330	58.0
注射部位萎縮 [a]	7	7	1.2	13	13	2.3
注射部位紅斑 [b]	208	190	32.4	238	201	35.3
注射部位出血 [c]	46	40	6.8	32	28	4.9
注射部位過敏反応 [d]	10	10	1.7	16	16	2.8
注射部位感染 [e]	1	1	0.2	1	1	0.2
注射部位炎症 [f]	72	64	10.9	56	49	8.6
注射部位腫瘤 [g]	124	117	20.0	155	135	23.7
注射部位浮腫 [h]	67	65	11.1	83	78	13.7
注射部位疼痛 [i]	124	110	18.8	115	102	17.9
注射部位そう痒感 [j]	96	91	15.5	99	93	16.3
注射部位反応 [k]	21	20	3.4	16	16	2.8

事象名：MedDRA/J ver.11.0
[a] 注射部位萎縮は注射部位萎縮、脂肪組織萎縮症及び後天性リポジストロフィーの基本語を含む。
[b] 注射部位紅斑は注射部位紅斑及び注射部位発疹の基本語を含む。
[c] 注射部位出血は注射部位内出血、注射部位血腫、注射部位出血及び血管穿刺部位血腫の基本語を含む。
[d] 注射部位過敏反応は注射部位蕁麻疹の基本語を含む。
[e] 注射部位感染は注射部位感染の基本語を含む。
[f] 注射部位炎症は注射部位湿疹、注射部位炎症、注射部位刺激感及び注射部位熱感の基本語を含む。
[g] 注射部位腫瘤は注射部位硬結、注射部位腫瘤、注射部位結節、注射部位丘疹及び注射部位小水泡の基本語を含む。
[h] 注射部位浮腫は注射部位浮腫及び注射部位腫脹の基本語を含む。
[i] 注射部位疼痛は注射部位不快感及び注射部位疼痛の基本語を含む。
[j] 注射部位そう痒感は適用部位そう痒感及び注射部位そう痒感の基本語を含む。
[k] 注射部位反応は注射部位知覚消失、注射部位変色、注射部位血管外漏出、注射部位知覚異常及び注射部位反応の基本語を含む。
Source：5.3.5.1-5 Table 23 及び Post-Text Table 50

⑦ 注射直後反応（IPIR）

IPIR に関連する有害事象として、基本語で胸部不快感、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（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、投与量増加による発現率増加の傾向は見られなかった。IPIR に関連する有害事象のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象で GA 20 mg/日群及び GA 40 mg/日群で最も多かったもの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。

表 2.7.6.7-14 注射直後反応に関連する有害事象の発現頻度（二重盲検期、ITT 解析対象集団）

Category Term	GA 20 mg/日群（586 例）			GA 40 mg/日群（569 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	268	115	19.6	274	117	20.6
胸痛 [a]	64	45	7.7	52	43	7.6
呼吸困難	67	44	7.5	79	54	9.5
動悸	27	23	3.9	22	18	3.2
頻脈 [b]	38	30	5.1	38	25	4.4
血管拡張 [c]	72	47	8.0	83	56	9.8

事象名：MedDRA/J ver.11.0
[a] 胸痛は胸部不快感、胸痛及び筋骨格系胸痛の基本語を含む。
[b] 頻脈は心拍数増加、洞性頻脈及び頻脈の基本語を含む。
[c] 血管拡張は熱感、体温変動感、潮紅、ほてり及び血管拡張の基本語を含む。
Source：5.3.5.1-5 Table 25 及び Post-Text Table 51

⑧ その他の安全性評価項目

i） 血液学的検査

二重盲検期における血液学的検査値の平均値の推移について、顕著な変化及び投与群間で大きな違いはなかった。

ほとんどの血液学的検査値異常に関連する有害事象は単発の事象又は臨床的に重要な事象ではなく、治験薬投与中に回復した。

ii） 血液生化学的検査

二重盲検期における血液生化学的検査値の平均値の推移について、顕著な変化及び投与群間で大きな違いはなかった。

有害事象と判断されたほとんどの血液生化学的検査値異常は単発の事象又は臨床的に重要な事象ではなく、治験薬投与中に回復した。

肝機能検査値の異常に関する有害事象が GA 20 mg/日群で 14 例（2.4%）、GA 40 mg/日群で 15 例（2.6%）報告された。そのうち、GA 40 mg/日群 1 例で、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現が見られ治験薬の投与中止に至った。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断された。

iii） 尿検査

二重盲検期における尿中のタンパク質、ブドウ糖及びケトン体、並びに尿 pH について、ベースラインから異常変動を示した被験者の割合は低く、両投与群で同程度であった。

iv） バイタルサイン及び心電図

二重盲検期における収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍、体温及び体重の平均変化量は、両投与群で同程度であった。治験期間中、臨床的に重要な心電図の異常はなかった。臨床的に重要なバイタルサイン値の変化が両投与群に見られた。最も多く発現したバイタルサインの変化は、頻脈／心拍数増加であり、IPIR に関連する有害事象の一部として報告された。

2） 非盲検期

非盲検期においては、GA 20 mg→40 mg/日群及び GA 40 mg/日継続群の安全性について比較した。

なお、主要評価項目である再発率に関し、GA 40 mg/日群と GA 20 mg/日群の投与群間に統計的に有意な差は認められなかったため、非盲検期は早期に終了した。

① 治験薬の投薬状況

非盲検期における治験薬の投与期間を表 2.7.6.7-15 に示した。

非盲検期における全体の平均投与期間（SD）は 6.8（2.1）ヵ月であった。

表 2.7.6.7-15 治験薬投与期間（非盲検期、ITT 解析対象集団）

		GA 20 mg→40 mg/日群 (人・年＝296.1)	GA 40 mg/日継続群 (人・年＝275.7)	全体
総投与期間（月）	例数	523	482	1005
	平均値	6.8	6.9	6.8
	SD	2.1	2.2	2.1
	最小値	0.5	0.1	0.1
	中央値	6.1	6.1	6.1
	最大値	12	12	12

Source：5.3.5.1-5 Table 22

② 有害事象

非盲検期で発現した有害事象を表 2.7.6.7-16 に示した。

非盲検期での有害事象の発現率は GA 20 mg→40 mg/日群及び GA 40 mg/日継続群でそれぞれ、55.4%（290/523 例）及び 52.7%（254/482 例）に見られた。

表 2.7.6.7-16 有害事象の発現頻度（非盲検期、ITT解析対象集団）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg→40 mg/日群（523例）		GA 40 mg/日継続群（482例）	
		発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体		290	55.4	254	52.7
血液およびリンパ系障害	全体	12	2.3	8	1.7
	貧血	2	0.4	1	0.2
	ヘモグロビン減少	2	0.4	0	0
	小球性貧血	0	0	1	0.2
	赤血球数減少	0	0	1	0.2
	白血球増加症	1	0.2	1	0.2
	好中球数増加	1	0.2	0	0
	白血球数増加	2	0.4	0	0
	好中球数減少	0	0	1	0.2
	リンパ節症	5	1.0	3	0.6
心臓障害	全体	24	4.6	15	3.1
	徐脈	1	0.2	1	0.2
	洞性徐脈	0	0	1	0.2
	動悸	9	1.7	6	1.2
	上室性期外収縮	1	0.2	0	0
	心拍数増加	4	0.8	0	0
	洞性頻脈	2	0.4	0	0
	頻脈	10	1.9	7	1.5
耳および迷路障害	全体	9	1.7	5	1.0
	難聴	1	0.2	0	0
	両耳難聴	1	0.2	0	0
	外耳の炎症	1	0.2	0	0
	耳不快感	1	0.2	2	0.4
	耳痛	1	0.2	0	0
	耳鳴	2	0.4	1	0.2
	鼓膜障害	0	0	1	0.2
	回転性めまい	5	1.0	1	0.2
内分泌障害	全体	1	0.2	1	0.2
	甲状腺腫	0	0	1	0.2
	甲状腺機能低下症	1	0.2	0	0
眼障害	全体	12	2.3	7	1.5
	結膜出血	1	0.2	0	0
	アレルギー性結膜炎	1	0.2	0	0
	眼乾燥	0	0	1	0.2
	眼の異常感	0	0	1	0.2
	角膜変性	1	0.2	0	0
	眼の障害	0	0	1	0.2
	麦粒腫	0	0	1	0.2
	瞳孔反射障害	0	0	1	0.2
	眼痛	2	0.4	0	0
	視神経萎縮	1	0.2	0	0
	霧視	3	0.6	1	0.2

表 2.7.6.7-16 有害事象の発現頻度（非盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg→40 mg/日群（523 例）		GA 40 mg/日継続群（482 例）	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
眼障害（続き）	視力低下	1	0.2	1	0.2
	視力障害	3	0.6	0	0
胃腸障害	全体	33	6.3	39	8.1
	腹部膨満	1	0.2	0	0
	腹部不快感	0	0	2	0.4
	腹痛	5	1.0	4	0.8
	下腹部痛	1	0.2	1	0.2
	上腹部痛	5	1.0	3	0.6
	心窩部不快感	1	0.2	0	0
	消化器痛	0	0	1	0.2
	痔核	0	0	1	0.2
	便秘	2	0.4	1	0.2
	下痢	3	0.6	4	0.8
	口内乾燥	0	0	1	0.2
	消化不良	1	0.2	1	0.2
	胃食道逆流性疾患	0	0	4	0.8
	便失禁	0	0	1	0.2
	食中毒	0	0	1	0.2
	出血性びらん性胃炎	1	0.2	0	0
	胃腸障害	1	0.2	0	0
	歯肉炎	0	0	2	0.4
	舌炎	1	0.2	0	0
	悪心	8	1.5	8	1.7
	膵炎	1	0.2	0	0
	急性膵炎	1	0.2	0	0
	歯周病	1	0.2	0	0
	歯周炎	1	0.2	0	0
	歯感染	1	0.2	2	0.4
	歯組織の壊死	0	0	1	0.2
	歯髄炎	1	0.2	0	0
	歯痛	1	0.2	5	1.0
	嘔吐	2	0.4	7	1.5
全身障害および投与局所様態	全体	112	21.4	90	18.7
	適用部位疼痛	1	0.2	0	0
	無力症	1	0.2	3	0.6
	疲労	13	2.5	7	1.5
	胸部不快感	12	2.3	5	1.0
	胸痛	8	1.5	7	1.5
	筋骨格系胸痛	1	0.2	0	0
	悪寒	1	0.2	5	1.0
	皮膚嚢腫	0	0	1	0.2
	腎嚢胞	1	0.2	0	0
	眼瞼浮腫	1	0.2	0	0

表 2.7.6.7-16 有害事象の発現頻度（非盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg→40 mg/日群（523 例）		GA 40 mg/日継続群（482 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）	顔面浮腫	1	0.2	1	0.2
	口唇腫脹	0	0	1	0.2
	異常感	1	0.2	0	0
	臍帯ヘルニア修復	0	0	1	0.2
	治癒不良	1	0.2	0	0
	注入部位血管外漏出	1	0.2	0	0
	注射部位萎縮	5	1.0	11	2.3
	脂肪組織萎縮症	0	0	1	0.2
	後天性リポジストロフィー	1	0.2	0	0
	注射部位紅斑	25	4.8	11	2.3
	注射部位発疹	2	0.4	0	0
	注射部位血腫	5	1.0	4	0.8
	注射部位出血	1	0.2	1	0.2
	血管穿刺部位血腫	1	0.2	0	0
	注射部位蕁麻疹	1	0.2	2	0.4
	注射部位炎症	0	0	1	0.2
	注射部位刺激感	7	1.3	1	0.2
	注射部位硬結	10	1.9	4	0.8
	注射部位腫瘤	9	1.7	3	0.6
	注射部位結節	1	0.2	1	0.2
	注射部位浮腫	2	0.4	3	0.6
	注射部位腫脹	7	1.3	7	1.5
	注射部位疼痛	20	3.8	11	2.3
	注射部位そう痒感	6	1.1	1	0.2
	注射部位変色	1	0.2	0	0
	倦怠感	0	0	1	0.2
	末梢性浮腫	2	0.4	1	0.2
	骨痛	1	0.2	1	0.2
	顔面痛	0	0	1	0.2
	鼠径部痛	0	0	1	0.2
	疼痛	3	0.6	3	0.6
	四肢痛	8	1.5	6	1.2
	処置による疼痛	0	0	1	0.2
	坐骨神経痛	1	0.2	2	0.4
	骨盤腔内腫瘤	1	0.2	0	0
	体温上昇	0	0	2	0.4
	異常高熱	0	0	1	0.2
	発熱	10	1.9	4	0.8
肝胆道系障害	全体	5	1.0	3	0.6
	胆嚢炎	1	0.2	0	0
	慢性胆嚢炎	0	0	2	0.4
	胆石症	0	0	1	0.2
	胆嚢ポリープ	1	0.2	0	0

表 2.7.6.7-16 有害事象の発現頻度（非盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg→40 mg/日群（523 例）		GA 40 mg/日継続群（482 例）	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
肝胆道系障害（続き）	肝腫大	1	0.2	0	0
	高ビリルビン血症	1	0.2	1	0.2
	オッディ括約筋機能不全	1	0.2	0	0
免疫系障害	全体	5	1.0	3	0.6
	薬物過敏症	2	0.4	1	0.2
	過敏症	2	0.4	1	0.2
	季節性アレルギー	1	0.2	1	0.2
感染症および寄生虫症	全体	103	19.7	98	20.3
	会陰膿瘍	0	0	1	0.2
	尿中細菌	1	0.2	1	0.2
	尿中細菌検出	1	0.2	0	0
	細菌尿	0	0	2	0.4
	気管支炎	5	1.0	6	1.2
	気管炎	0	0	1	0.2
	気管気管支炎	1	0.2	0	0
	膀胱炎	3	0.6	2	0.4
	真菌感染	0	0	3	0.6
	爪真菌症	0	0	2	0.4
	癜風	1	0.2	0	0
	せつ	1	0.2	0	0
	赤痢	1	0.2	0	0
	胃腸炎	2	0.4	3	0.6
	胃腸感染	1	0.2	0	0
	単純ヘルペス	0	0	1	0.2
	口腔ヘルペス	2	0.4	2	0.4
	帯状疱疹	1	0.2	0	0
	耳帯状疱疹	1	0.2	0	0
	細菌感染	1	0.2	0	0
	クロストリジウム感染	0	0	2	0.4
	腎感染	1	0.2	0	0
	爪感染	1	0.2	0	0
	気道感染	2	0.4	4	0.8
	ウイルス性気道感染	0	0	2	0.4
	鼻漏	0	0	1	0.2
	上気道感染	9	1.7	4	0.8
	水痘	0	0	1	0.2
	ウイルス性下痢	0	0	2	0.4
	ウイルス感染	2	0.4	2	0.4
	ウイルス性上気道感染	3	0.6	2	0.4
	インフルエンザ	8	1.5	6	1.2
	インフルエンザ様疾患	0	0	2	0.4
	喉頭炎	1	0.2	0	0
	下気道感染	1	0.2	0	0

表 2.7.6.7-16 有害事象の発現頻度（非盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg→40 mg/日群（523 例）		GA 40 mg/日継続群（482 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（続き）	耳感染	4	0.8	2	0.4
	中耳炎	1	0.2	0	0
	急性扁桃炎	1	0.2	0	0
	慢性扁桃炎	1	0.2	0	0
	鼻咽頭炎	20	3.8	26	5.4
	咽頭炎	3	0.6	5	1.0
	レンサ球菌性咽頭炎	1	0.2	0	0
	扁桃炎	2	0.4	2	0.4
	肺炎	1	0.2	0	0
	急性腎盂腎炎	1	0.2	1	0.2
	慢性腎盂腎炎	0	0	1	0.2
	鼻閉	1	0.2	0	0
	鼻炎	2	0.4	0	0
	副鼻腔うっ血	1	0.2	1	0.2
	副鼻腔炎	11	2.1	4	0.8
	歯膿瘍	2	0.4	1	0.2
	大腸菌性尿路感染	2	0.4	0	0
	尿道炎	1	0.2	0	0
	尿路感染	22	4.2	13	2.7
	細菌性尿路感染	1	0.2	0	0
	尿路の炎症	0	0	1	0.2
	腟感染	0	0	1	0.2
	外陰部腟カンジダ症	1	0.2	0	0
	外陰腟真菌感染	4	0.8	2	0.4
傷害、中毒および処置合併症	全体	15	2.9	12	2.5
	転倒・転落	3	0.6	1	0.2
	動物咬傷	1	0.2	1	0.2
	足関節部骨折	0	0	1	0.2
	節足動物咬傷	1	0.2	0	0
	節足動物刺傷	1	0.2	0	0
	背部損傷	1	0.2	0	0
	挫傷	0	0	3	0.6
	擦過傷	1	0.2	0	0
	顔面骨骨折	1	0.2	0	0
	足骨折	1	0.2	1	0.2
	手骨折	0	0	1	0.2
	関節捻挫	3	0.6	2	0.4
	靭帯損傷	1	0.2	0	0
	筋挫傷	1	0.2	1	0.2
	引っかき傷	0	0	1	0.2
	皮膚裂傷	0	0	1	0.2
	歯牙破折	1	0.2	0	0
	手首関節骨折	0	0	1	0.2

表 2.7.6.7-16 有害事象の発現頻度（非盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg→40 mg/日群（523 例）		GA 40 mg/日継続群（482 例）	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
臨床検査	全体	17	3.3	24	5.0
	心電図異常	1	0.2	0	0
	心電図T波振幅減少	1	0.2	0	0
	大動脈雑音	1	0.2	0	0
	心音異常	1	0.2	0	0
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1	0.2
	ヘマトクリット減少	1	0.2	0	0
	血液学的検査異常	0	0	1	0.2
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	4	0.8
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2	0.4
	トランスアミナーゼ上昇	1	0.2	2	0.4
	異常体重減少	1	0.2	1	0.2
	体重減少	3	0.6	5	1.0
	体重増加	7	1.3	11	2.3
代謝および栄養障害	全体	5	1.0	7	1.5
	食欲減退	0	0	1	0.2
	２型糖尿病	1	0.2	0	0
	高コレステロール血症	0	0	4	0.8
	高カリウム血症	1	0.2	0	0
	血中コレステロール増加	2	0.4	2	0.4
	高脂血症	1	0.2	0	0
筋骨格系および結合組織障害	全体	36	6.9	35	7.3
	関節痛	6	1.1	6	1.2
	関節腫脹	1	0.2	0	0
	椎間板変性症	1	0.2	0	0
	椎間板障害	0	0	1	0.2
	椎間板突出	1	0.2	1	0.2
	関節可動域減少	0	0	1	0.2
	滑液嚢腫	0	0	1	0.2
	背部痛	9	1.7	12	2.5
	線維筋痛	2	0.4	0	0
	頭部変形	0	0	1	0.2
	筋痙縮	6	1.1	7	1.5
	筋攣縮	0	0	1	0.2
	筋力低下	2	0.4	2	0.4
	重感	1	0.2	3	0.6
	筋緊張	2	0.4	0	0
	筋骨格不快感	1	0.2	0	0
	筋骨格痛	2	0.4	1	0.2
	筋肉痛	3	0.6	3	0.6
	頚部痛	1	0.2	0	0

表 2.7.6.7-16 有害事象の発現頻度（非盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg→40 mg/日群（523 例）		GA 40 mg/日継続群（482 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（続き）	骨関節炎	1	0.2	0	0
	骨減少症	0	0	1	0.2
	骨粗鬆症	1	0.2	0	0
	脊柱管狭窄症	1	0.2	1	0.2
	足底筋膜炎	0	0	1	0.2
	腱炎	0	0	1	0.2
	斜頸	0	0	1	0.2
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	6	1.1	8	1.7
	乳房の良性新生物	1	0.2	0	0
	卵巣良性腫瘍	0	0	1	0.2
	乳癌	0	0	2	0.4
	悪性黒色腫	0	0	1	0.2
	メラノサイト性母斑	1	0.2	0	0
	肝転移	1	0.2	0	0
	腹部腫瘤	1	0.2	0	0
	副鼻腔ポリープ	1	0.2	0	0
	脂漏性角化症	0	0	1	0.2
	甲状腺新生物	0	0	1	0.2
	子宮平滑筋腫	1	0.2	3	0.6
神経系障害	全体	61	11.7	56	11.6
	記憶障害	1	0.2	2	0.4
	頚腕症候群	0	0	1	0.2
	認知障害	1	0.2	0	0
	注意力障害	1	0.2	1	0.2
	浮動性めまい	9	1.7	7	1.5
	体位性めまい	1	0.2	0	0
	失神寸前の状態	1	0.2	0	0
	異常感覚	2	0.4	2	0.4
	感覚障害	1	0.2	0	0
	味覚異常	1	0.2	3	0.6
	顔面神経麻痺	0	0	1	0.2
	ギラン・バレー症候群	0	0	1	0.2
	頭痛	23	4.4	25	5.2
	片側頭痛	0	0	1	0.2
	緊張性頭痛	2	0.4	1	0.2
	不全片麻痺	0	0	1	0.2
	筋痙直	1	0.2	2	0.4
	筋骨格硬直	1	0.2	1	0.2
	無感覚	0	0	1	0.2
	感覚鈍麻	2	0.4	3	0.6
	口の感覚鈍麻	0	0	1	0.2
	片頭痛	5	1.0	1	0.2
	前兆を伴う片頭痛	0	0	1	0.2

表 2.7.6.7-16 有害事象の発現頻度（非盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg→40 mg/日群（523 例）		GA 40 mg/日継続群（482 例）	
		発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
神経系障害（続き）	運動機能障害	1	0.2	0	0
	多発性硬化症再発	2	0.4	5	1.0
	肋間神経痛	1	0.2	0	0
	神経痛	0	0	1	0.2
	末梢性感覚ニューロパチー	1	0.2	0	0
	神経根障害	0	0	1	0.2
	灼熱感	2	0.4	1	0.2
	錯感覚	6	1.1	2	0.4
	四肢不全麻痺	0	0	1	0.2
	下肢静止不能症候群	1	0.2	0	0
	傾眠	1	0.2	1	0.2
	意識消失	0	0	1	0.2
	失神	1	0.2	2	0.4
	血管迷走神経性失神	0	0	1	0.2
	一過性脳虚血発作	1	0.2	0	0
	振戦	3	0.6	1	0.2
精神障害	全体	27	5.2	24	5.0
	感情不安定	0	0	1	0.2
	パニック発作	1	0.2	1	0.2
	パニック反応	1	0.2	0	0
	アルコール乱用	0	0	1	0.2
	不安	5	1.0	9	1.9
	燃え尽き症候群	1	0.2	0	0
	閉所恐怖症	1	0.2	0	0
	錯乱状態	1	0.2	1	0.2
	抑うつ気分	2	0.4	1	0.2
	うつ病	7	1.3	6	1.2
	抑うつ症状	1	0.2	0	0
	幻視	1	0.2	0	0
	神経過敏	1	0.2	0	0
	パニック障害	1	0.2	0	0
	早漏	0	0	1	0.2
	精神病性障害	0	0	1	0.2
	不眠症	4	0.8	4	0.8
	睡眠障害	0	0	1	0.2
腎および尿路障害	全体	13	2.5	9	1.9
	排尿困難	1	0.2	1	0.2
	糖尿	1	0.2	0	0
	尿中血陽性	0	0	1	0.2
	血尿	1	0.2	0	0
	尿中赤血球陽性	0	0	1	0.2
	腎盂腎杯拡張症	1	0.2	0	0
	白血球尿	2	0.4	1	0.2

表 2.7.6.7-16 有害事象の発現頻度（非盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg→40 mg/日群（523 例）		GA 40 mg/日継続群（482 例）	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
腎および尿路障害（続き）	尿中白血球陽性	1	0.2	1	0.2
	尿意切迫	1	0.2	2	0.4
	頻尿	3	0.6	0	0
	多尿	2	0.4	0	0
	蛋白尿	1	0.2	0	0
	失禁	1	0.2	0	0
	尿失禁	1	0.2	2	0.4
	排尿躊躇	1	0.2	0	0
	尿閉	1	0.2	1	0.2
	膀胱痙縮	0	0	2	0.4
	尿沈渣陽性	0	0	1	0.2
生殖系および乳房障害	全体	9	1.7	9	1.9
	無月経	1	0.2	0	0
	バルトリン腺炎	0	0	1	0.2
	月経困難症	1	0.2	1	0.2
	線維嚢胞性乳腺疾患	1	0.2	0	0
	生殖器病変	0	0	1	0.2
	機能性子宮出血	0	0	1	0.2
	月経過多	2	0.4	0	0
	月経障害	1	0.2	2	0.4
	不正子宮出血	1	0.2	0	0
	月経前症候群	0	0	1	0.2
	卵巣嚢胞	1	0.2	0	0
	多嚢胞性卵巣	0	0	1	0.2
	性機能不全	1	0.2	0	0
	腺筋症	1	0.2	0	0
	腟出血	1	0.2	0	0
	腟障害	0	0	1	0.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	25	4.8	25	5.2
	後天性横隔膜性内臓転位	1	0.2	0	0
	睡眠時無呼吸症候群	1	0.2	1	0.2
	気管支痙攣	2	0.4	0	0
	喘鳴	1	0.2	0	0
	無気肺	1	0.2	0	0
	咳嗽	3	0.6	4	0.8
	発声障害	0	0	1	0.2
	呼吸困難	11	2.1	14	2.9
	労作性呼吸困難	0	0	1	0.2
	過換気	1	0.2	0	0
	咽喉絞扼感	1	0.2	0	0
	間質性肺疾患	1	0.2	0	0
	肺うっ血	1	0.2	0	0
	鼻中隔弯曲	0	0	1	0.2

表 2.7.6.7-16 有害事象の発現頻度（非盲検期、ITT解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg→40 mg/日群（523例）		GA 40 mg/日継続群（482例）	
		発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）	口腔咽頭痛	2	0.4	1	0.2
	咽喉刺激感	1	0.2	0	0
	ラ音	0	0	1	0.2
	呼吸障害	0	0	1	0.2
	低音性連続性ラ音	0	0	1	0.2
	アレルギー性鼻炎	2	0.4	1	0.2
皮膚および皮下組織障害	全体	29	5.5	22	4.6
	ざ瘡	0	0	2	0.4
	血管浮腫	1	0.2	0	0
	接触性皮膚炎	1	0.2	1	0.2
	皮膚乾燥	1	0.2	0	0
	湿疹	1	0.2	0	0
	多汗症	0	0	4	0.8
	寝汗	1	0.2	0	0
	光線性皮膚症	0	0	1	0.2
	光線過敏性反応	1	0.2	1	0.2
	多形日光疹	1	0.2	0	0
	日光蕁麻疹	1	0.2	0	0
	色素沈着障害	1	0.2	0	0
	そう痒症	2	0.4	3	0.6
	全身性そう痒症	0	0	1	0.2
	乾癬	1	0.2	0	0
	皮膚炎	0	0	1	0.2
	アレルギー性皮膚炎	0	0	2	0.4
	紅斑	9	1.7	2	0.4
	全身紅斑	1	0.2	0	0
	紅色汗疹	1	0.2	0	0
	発疹	3	0.6	0	0
	そう痒性皮疹	1	0.2	0	0
	硬結	1	0.2	1	0.2
	網状皮斑	0	0	1	0.2
	瘢痕	1	0.2	1	0.2
	皮膚障害	0	0	1	0.2
	皮膚刺激	1	0.2	1	0.2
	皮膚壊死	1	0.2	0	0
	蕁麻疹	4	0.8	2	0.4
社会環境	全体	1	0.2	0	0
	コスメティックボディピアス	1	0.2	0	0
外科および内科処置	全体	7	1.3	14	2.9
	乳房形成	0	0	1	0.2
	膵臓手術	1	0.2	0	0
	膵管括約筋切除	1	0.2	0	0
	ステント装着	1	0.2	0	0

表 2.7.6.7-16 有害事象の発現頻度（非盲検期、ITT 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg→40 mg/日群（523 例）		GA 40 mg/日継続群（482 例）	
		発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
外科および内科処置（続き）	歯根端切除	0	0	1	0.2
	バルトリン嚢胞切除	0	0	1	0.2
	総胆管括約筋切開	1	0.2	0	0
	胆嚢切除	1	0.2	1	0.2
	デブリードマン	0	0	1	0.2
	歯科手術	1	0.2	0	0
	眼レーザー手術	0	0	1	0.2
	子宮摘出	1	0.2	1	0.2
	脂肪吸引	0	0	1	0.2
	爪手術	0	0	1	0.2
	形成手術	0	0	1	0.2
	抜歯	0	0	2	0.4
	子宮頚管拡張および子宮内掻爬	1	0.2	0	0
	歯科治療	0	0	1	0.2
	歯内療法	2	0.4	2	0.4
	内視鏡的逆行性胆道膵管撮影	1	0.2	0	0
血管障害	全体	28	5.4	18	3.7
	血圧上昇	2	0.4	0	0
	高血圧	9	1.7	2	0.4
	低血圧	0	0	1	0.2
	熱感	8	1.5	1	0.2
	潮紅	12	2.3	11	2.3
	ほてり	2	0.4	3	0.6
	血管拡張	1	0.2	1	0.2

事象名：MedDRA/J ver.11.1
Source：5.3.5.1-5 Post-Text Table 47

③ 重症度別集計

非盲検期の重症度別の有害事象の発現率は、GA 20 mg→40 mg/日群及び GA 40 mg/日継続群でそれぞれ、軽度が 44.0%（230/523 例）及び 38.4%（185/482 例）、中等度が 23.7%（124/523 例）及び 23.2%（112/482 例）、重度が 4.8%（25/523 例）及び 5.2%（25/482 例）であった。

④ 死亡

非盲検期において、死亡例はなかった。

⑤ 重篤な有害事象

非盲検期に報告された重篤な有害事象は、GA 20 mg→40 mg/日群及び GA 40 mg/日継続群でそれぞれ、7 例（1.3%）及び 12 例（2.5%）に見られ、GA 40 mg/日継続群において GA 20 mg→40 mg/日群と比較して重篤な有害事象の発現率は高い傾向があった。

非盲検期に、治験担当医師により治験薬との因果関係が関連あるかもしれない又はおそらく関連ありと判断された重篤な有害事象は 5 例（GA 20 mg→40 mg/日群 3 例、GA 40 mg/日継続群 2

例）で見られた。このうち、GA 40 mg/日継続群 2 例は治験を中止した。この GA 40 mg/日継続群 2 例の症例概要を以下に示す。

- 被験者番号 530809（4[redacted]歳、白人男性）は、非盲検期移行 23 日目に顔面神経麻痺及び四肢不全麻痺のため入院し、治験薬の投与中止に至った。治験担当医師は本事象と治験薬は関連あるかもしれないと判断した。
- 被験者 530708（5[redacted]歳、白人女性）は、中等度の胸痛のため、非盲検期移行 40 日目に入院した。胸痛は約 1 ヵ月前から発現していたが、より軽度であった。2 日後に治験薬を中止し、翌日に本事象は回復した。本事象に関する情報はこれ以上入手できなかった。治験担当医師は本事象と治験薬は関連あるかもしれないと判断した。

⑥ 治験薬の投与中止に至った有害事象

非盲検期において、治験薬の投与中止に至った有害事象は、GA 20 mg→40 mg/日群及び GA 40 mg/日継続群でそれぞれ、14 例（2.7%）及び 14 例（2.9%）で見られた。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、多かったものは ISR、IPIR に関連する有害事象、皮膚反応及び浮腫であった。

⑦ 注射部位反応（ISR）

非盲検期において ISR は、GA 20 mg→40 mg/日群及び GA 40 mg/日継続群でそれぞれ、72 例（13.8%）及び 49 例（10.2%）に見られた。GA 20 mg→40 mg/日群において、ISR により治験を中止した被験者はなかった。

⑧ 注射直後反応（IPIR）

IPIR に関する有害事象は、GA 20 mg→40 mg/日群及び GA 40 mg/日継続群でそれぞれ、45 例（8.6%）及び 36 例（7.5%）に見られた。

IPIR に関連する有害事象による治験の中止は、GA 40 mg/日継続群の方が多かった。

2.7.6.7.3 結論

主要評価項目である再発率に関して、GA 40 mg/日群と GA 20 mg/日群の投与群間に統計的に有意な差は認められなかった。

投与 3、6、9 及び 12 ヵ月後の T_1Gd 増強病巣の累積数は減少したが、統計学的に有意な群間差は見られなかった。また、ベースライン時と比較した投与 12 ヵ月後の新規 T_2病巣数でも、群間差は見られなかった。

GA 20 mg/日又は GA 40 mg/日を投与されたいずれの被験者においても、特別な安全性に関する懸念は生じなかった。GA の良好な安全性プロファイルは維持された。治験が中止されたのは用量間で有効性に関する差異を見出せ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。

2.7.6.8 国内第 II 相試験_MS-GA-402

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

2.7.6.8.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	グラチラマー酢酸塩（GA）の再発寛解型多発性硬化症（RRMS）に対する第 II 相試験－多施設共同、非盲検、非対照、単一群長期試験
治験の目的	日本人の RRMS 患者に GA 20 mg/日（本剤）を皮下投与したときの安全性、忍容性、磁気共鳴画像（MRI）パラメータ及び免疫応答に与える効果を評価する。
治験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、単一群長期試験で、1 日 1 回の GA（20 mg）投与が日本人 RRMS 患者の疾患活動性に与える影響を、MRI 検査結果に照らして評価した。有効性評価は 36 週目で、安全性評価は 52 週目で実施した。
対象	1. 対象：RRMS 患者 2. 選択基準 (1) 改訂 McDonald 基準（2005 年）により定義される RRMS の経過を有することが確認され、かつ多発性硬化症（MS）と診断されたことが診療録に記載されている者 (2) 投与前に実施したいずれか 1 回の MRI スキャンにおいて、少なくとも 1 個の T_1Gd 増強病巣を有し、かつ 3 回の MRI スキャンのいずれにおいても 15 個を上回らない者 (3) スクリーニングのための来院（-8 週）前 1 年以内に、少なくとも 1 回の MS の再発が確認され、かつ診療録に記載されている者 (4) スクリーニングのための来院（-8 週）前の少なくとも 30 日間、無再発状態にある者 (5) スクリーニングのための来院（-8 週）前の少なくとも 30 日間、コルチコステロイド治療（静脈内、筋肉内、経口）あるいは副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）製剤の服用を行っていない者 (6) 治験全期間中、男女ともに適切な避妊法を実施することができる者 (7) 年齢が 18 歳以上 60 歳以下の者 (8) 歩行可能で、総合障害度評価尺度（EDSS）が 0 以上 5 以下の者 (9) スクリーニング前に、署名入りの同意文書を自らの意思により提出し、またそれが可能である者 3. 除外基準 (1) 以下の項目により定義された視神経脊髄型 MS と診断された者 1) 視神経炎 2) 急性脊髄炎 3) 隣接する脊髄の病変の長さが 3 椎体以上 ただし、スクリーニング期間に脱落し、再度組入れを希望する被験者に限っては、スクリーニング開始時の脊髄検査から 6 ヵ月以内であれば再撮影は不要とする。 4) 脳 MRI の所見が MS の診断基準に合致しない (2) 妊娠中又は授乳中の者 (3) GA 製剤を以前使用したことのある者 (4) スクリーニングのための来院（-8 週）前 6 ヵ月以内に、アザチオプリンを除く免疫抑制治療（例：シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸）を受けた者 (5) スクリーニングのための来院（-8 週）前 90 日以内に、アザチオプリンを

表 2.7.6.8-1 試験方法の概要 (Continued)

項目	内容
	使用した者 (6) スクリーニングのための来院（-8 週）前 60 日以内に、インターフェロン（IFN）β 製剤の投与又は免疫グロブリン大量静注療法（IVIG）を受けた者 (7) クラドリビン又はナタリズマブを、以前使用したことのある者 (8) 全身照射又はリンパ照射を以前受けたことのある者 (9) 幹細胞治療を以前受けたことのある者 (10)スクリーニングのための来院（-8 週）前 6 ヵ月以内に、血漿交換療法又はリンパ球除去療法を受けたことのある者 (11)スクリーニングのための来院（-8 週）前 60 日以内に、連続 30 日を超える長期のコルチコステロイド治療（静脈内、筋肉内、経口）を受けたことのある者 (12)スクリーニングのための来院（-8 週）前 6 ヵ月以内に、他の治験に参加し治験薬を使用した者 (13)安全かつ完全な治験への参加を不可能にするような、臨床的に重要な、あるいは不安定な内科的又は外科的疾患を有する者。これらには、病歴、身体検査、臨床検査、胸部 X 線検査又は心電図（ECG）検査により確認される心臓血管、肺、肝臓、消化器、腎臓の疾患又は代謝性疾患、あるいは悪性腫瘍が含まれる。 (14)同意能力又は治験を完了する能力に影響を及ぼす何らかの内科的又は精神的状態、あるいは治験責任医師又は治験分担医師が、その他の理由で本治験の被験者候補としてふさわしくないと判断する場合 (15)閉所恐怖症、重度の肥満、金属インプラントあるいはペースメーカー等により、MRI スキャンを適切に実施することが困難な者 (16)ガドリニウム（Gd）に対し過敏症の既往がある者 (17)マンニトールに対し過敏症の既往がある者
併用禁止薬及び療法	• IFNβ 製剤 • フィンゴリモド塩酸塩 • GA 製剤（治験薬以外） • 非経口投与のステロイド剤［ただし、治験実施計画書で定義された再発[a]に対するパルス療法として治験実施計画書により規定されている用法・用量で用いる場合、及び局所に作用する製剤（外用剤、点眼剤及び点鼻剤に限る）を短期的（約 1 週間）に用いる場合を除く。］ • 経口投与するステロイド剤 • 副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）剤 • 化学療法剤（シクロホスファミド、メルファラン、クラドリビン、ミトキサントロン等） • 免疫抑制剤又は免疫増強剤（アザチオプリン、メトトレキサート等） • 4-アミノピリジン又は 3,4-ジアミノピリジン • イブジラスト • ナタリズマブ等の国内未承認薬 • IVIG • 血漿交換療法又はリンパ球除去療法 • その他の治験薬 a.再発の定義 神経学的異常*の 1 回以上の発現又は以前に観察された 1 回以上の神経学的異常の再発現と定義した。なお、偽再発を除外するため「神経学的異常」が少なくとも 48 時間持続し、かつ前回の再発の発現後に少なくとも 30 日間は安定が継続していなければならないとした。 *神経学的異常とは、神経学的検査で前回検査時と比較して次の客観的変化が

表 2.7.6.8-1 試験方法の概要 (Continued)

項目	内容
	少なくとも 1 つ該当する場合とし、その事象を 1 回の再発とみなした。 ・総合障害度評価尺度（EDSS スコア）が少なくとも 0.5 上昇 ・機能別障害度（FS）2 項目以上でグレードが 1 上昇 ・FS1 項目でグレードが 2 上昇
併用可能薬及び療法	治験実施計画書で定義された再発時には、メチルプレドニゾロンのパルス療法（メチルプレドニゾロン 500～1,000 mg を 1～3 時間で点滴静注し、これを 3～5 日間施行する）のみ許容し、経口ステロイド剤による治療は禁止した。なお、初回のパルス療法で改善が不十分な場合には、再度施行することも可とした。経口ステロイド剤の漸減療法は認めないこととした。 局所に作用するステロイド剤（外用剤、点眼剤及び点鼻剤に限る）の短期的な使用は認めた（併用禁止薬及び療法 参照）。 併用禁止薬及び療法で述べたものを除くその他の治療剤は、被験者のために必要な場合、併用投与しても良いこととした。
治験薬	治験薬 1 シリンジ（1 mL）中に GA 20 mg 及びマンニトール 40 mg を含む注射液を充填したプレフィルドシリンジ 用法・用量 GA 20 mg を 1 日 1 回皮下投与した。自己注射に際し、注入補助器を使用した。 投与方法 投与部位：腹部、左右上腕後部、左右大腿部、左右腰部とし、同一部位への連続投与は行わないこととした（原則として、同一部位への投与は 7 日間あけることとした）。
投与・観察期間	スクリーニング期間：8 週間 主要投与期間：52 週間 第一段階：スクリーニング期間及び主要投与期間 36 週までの計 44 週間 第二段階：主要投与期間 36 週から 52 週まで 有効性は主要投与期間 36 週間（第一段階）、安全性は 52 週間（第二段階）の結果で評価した。 特別投与期間：販売若しくは治験依頼者が治験の中止、承認申請の中止を決定するときまで
検査・観察項目及び実施時期	表 2.7.6.8-2 参照
評価方法（項目）及び評価基準	1. 有効性評価項目 主要評価項目 T_1Gd 増強病巣の総数の、投与前［-8 週、-4 週（スクリーニング）及び 0 週（ベースライン）］から投与後［28 週、32 週及び 36 週（第一段階終了時）］の変化 副次評価項目 1) 各観察時点での T_1Gd 増強病巣数 2) 新規 T_2 病巣 投与前［-4 週（スクリーニング）及び 0 週（ベースライン）］から投与後［32 週及び 36 週（第一段階終了時）］の新規 T_2 病巣の総数の変化 3) T_1Gd 増強病巣の容積 T_1Gd 増強病巣の容積及びベースライン（-8 週、-4 週及び 0 週の平均値）からの変化 4) T_2 病巣の容積 T_2 病巣の容積及びベースライン（-8 週、-4 週及び 0 週の平均値）からの変化 5) 年間再発率 投与前の年間再発率＝（過去 1 年以内の再発回数＋スクリーニング期間中の再発回数）／［1 年＋スクリーニング期間（年）］

表 2.7.6.8-1 試験方法の概要 (Continued)

項目	内容
	投与後の年間再発率＝投与開始後の再発回数／投与期間（年） 6) 神経学的検査：EDSS、機能別障害度（FS）、歩行指数（AI） ベースライン（-8 週及び 0 週の平均値）から観察時点ごとの変化 2. 安全性評価項目 有害事象、臨床検査、バイタルサイン（体温、血圧、体重及び脈拍）、ECG、身体検査 3. 免疫学的検査 末梢血単核細胞（PBMC）の増殖反応、抗 GA 抗体、抗アクアポリン 4（AQP4）抗体（参考データとして、-8 週のみ測定）
解析方法	1. 解析対象集団：以下の 3 つの集団を定義した。 (1) 最大の解析対象集団（FAS）*： Copolymer 1 を少なくとも 1 回以上投与され、かつ 28、32、もしくは 36 週／中止時で MRI スキャンを 1 回以上実施したすべての症例。なお、主要評価解析では、静脈内ステロイド投与後 30 日以内に測定された MRI の結果を除くデータを用いた。 *治験開始当初の計画では解析対象例は 50 例、治験実施計画書及び統計解析計画書 Ver.1.00 の FAS の定義は「治験薬を投与した全ての被験者のうち、規定した最終評価が得られている被験者の集団」であったが、その後、17 例での成績をまとめ申請を行うこととしたことから、できる限り多くの情報量を得ることを目的として全 17 例を FAS 採用するために FAS の定義を上記に改訂した。 (2) 治験実施計画書に適合した集団（PPS）： 36 週間の投与期間を完了し、治験実施計画書からの重大な逸脱が無かった症例。PPS に含まれる症例は、医学専門家がデータの取扱いについて確認し、治験調整医師により承認された後に、決定した。 (3) 安全性評価対象集団： Copolymer1 を少なくとも 1 回以上投与されたすべての症例。 2. 有効性 (1) 主要評価項目の解析 1) 主要評価解析：FAS を対象として、以下の解析を行った。 各評価時期の T_1Gd 増強病巣の総数を解析するために、負の二項回帰モデルを用いた。なお、本剤の投与前と投与開始後の T_1Gd 増強病巣数を適切にモデリングするには、各評価時点における実際の病巣数をモデリングする必要がある。投与前の病巣数から投与開始後の病巣数を引いて変化率を算出するモデルでは、変化率が負の二項分布を用いてモデリングできない負の数となることがある。したがって、データの数の性質を適切にモデリングできない負の二項回帰モデルとは別の統計モデルが必要となる。投与前から投与後にかけての T_1Gd 増強病巣数の変化率の結果を用いた ANCOVA モデルの使用は検討の余地があるが、この解析では正規性が強く想定されている必要があり、病巣数のデータには適用できない。さらに、主要評価項目は病巣の総数の変化率であるため、ANCOVA モデルやノンパラメトリック解析のいずれによっても病巣の総数の変化を直接モデリングすることはできない。したがって、データの数の性質と、ベースラインからの変化（病巣の総数のベースラインからの変化率として推定）がモデルから直接算出できるという事実を考えると、負の二項分布を用いて本剤投与前からの病巣の総数の変化率を算出する方法が最も適切なモデルであると考えた。 また、評価時期以外にスクリーニング時の年齢及び罹病期間を共変量としてモデルに含めた。T_1Gd 増強病巣の総数の変化率｛1-投与後［28 週、32 週及び 36 週（第一段階終了時）］での推定値／投与前［-8 週、-4 週（スクリーニング）及び 0 週（ベースライン）］での推定値｝×100 における 95%信頼区間の信頼下限が 25%を上回る場合は、帰無仮説（H_0）を棄却し対立仮説（H_1）を採択した。ただし、静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施された MRI スキャンは

表 2.7.6.8-1 試験方法の概要 (Continued)

項目	内容
	除外した。 帰無仮説（H_0）： 投与前から投与後［28 週、32 週及び 36 週（第一段階終了時）］の T_1Gd 増強病巣の総数の変動は 25%未満である。 対立仮説（H_1）： 投与前から投与後［28 週、32 週及び 36 週（第一段階終了時）］の T_1Gd 増強病巣の総数の変動は 25%以上である。 MRI スキャンの欠測（ステロイド投与のため除外したスキャン、又はその他の理由で欠落したスキャン）を認めた場合は、欠測したスキャンデータを補正するために、各評価時期での利用可能なスキャンの回数を予定されたスキャンの回数で除した値の対数を用いた「offset」法を適用した。 また PPS を対象として、主要評価解析と同様の解析を行った。 2) 副解析 主要評価解析に対して以下の感度分析を実施した。 ①共変量の調整を行わない主要評価解析 ②静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施された MRI スキャンデータを含めた、主要評価解析と同様の解析 ③投与前［-8 週、-4 週（スクリーニング）及び 0 週（ベースライン）］から投与後［28 週、32 週及び 36 週（第一段階終了時）］までの変化についての Wilcoxon の符号付順位検定（両側、有意水準 5%） 3) 追加感度分析 主要評価項目に対し以下の追加感度分析を実施した。 ①28 週よりも前に中止した 3 例を除いた主要評価解析モデル 主要評価解析では早期中止例の投与前値が含まれた。感度分析では、主要評価解析モデルから投与前値を除く以外は、他のすべての説明変数は主要評価解析モデルと同じモデルを用いた。この解析は 28、32 若しくは 36 週で少なくとも 1 つ以上の MRI スキャンデータがある被験者 14 例を対象に実施した。なお、静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施された MRI スキャンは除外した。 ②静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施された MRI スキャンデータ及び 28 週よりも前に中止した 3 例を含めた主要評価解析モデル 主要評価解析では 28 週よりも前に中止した 3 例の投与前値を含めたが、中止時のスキャンは含まれなかった。解析には、中止時期にかかわらず、投与前値と同様中止時データ及び静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施されたスキャンを含め、主要評価解析モデルに含まれる説明変数は同じとした。 ③静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施された MRI スキャンデータ及び 28 週よりも前に中止した 3 例を含めた主要評価解析（Wilcoxon の符号付順位検定） 28 週よりも前に中止した 3 例のデータを含めた場合の解析結果を確認するため、17 例での投与前から投与後の差を検定するノンパラメトリック解析を実施した。中止例の投与後値としては 1 つの測定値（中止時データ）のみを評価に含めた。投与前から投与後の平均値の差について、Wilcoxon の符号付順位検定を実施した。 (2) 副次評価項目の解析 いずれの項目も FAS を対象として、以下の解析を行った。 1) 各観察時点での T_1Gd 増強病巣数 T_1Gd 増強病巣数について観察時点ごとの要約統計量を算出するとともに、棒グラフを作成した。 2) 新規 T_2 病巣 投与前［-4 週（スクリーニング）及び 0 週（ベースライン）］から投与後［32 週及び 36 週目（第一段階終了時）］の新規 T_2 病巣の総数の変化に対し、主要

表 2.7.6.8-1 試験方法の概要 (Continued)

項目	内容
	評価解析と同様の方法を用い、新規 T_2 病巣の減少値とその 90%信頼区間を算出した。ここで、新規 T_2 病巣とは治療前の T_2 画像比較から新たに発現した病巣と定義した。 また、投与前［-4 週（スクリーニング）及び 0 週（ベースライン）］及び投与後［32 週及び 36 週（第一段階終了時）］の新規 T_2 病巣の総数及び新規 T_2 病巣の総数の変化に対し要約統計量を算出した。投与前［-4 週（スクリーニング）及び 0 週（ベースライン）］及び投与後［32 週及び 36 週（第一段階終了時）］での新規 T_2 病巣の総数のモデルにより推定された推定値について棒グラフを作成した。 3) T_1Gd 増強病巣の容積 観察時点ごとの T_1Gd 増強病巣容積及びベースラインから観察時点ごとの変化について要約統計量を算出した。また、T_1Gd 増強病巣容積の推移について棒グラフを作成した。 4) T_2 病巣の容積 観察時点ごとの T_2 病巣の容積及びベースラインから観察時点ごとの変化について要約統計量を算出した。また、T_2 病巣の容積の推移について棒グラフを作成した。 5) 年間再発率 治験期間中の年間再発率に対し、疑似尤度推定を用いた過分散ポアソン回帰（SAS®PROC GENMOD）を用い、投与前に対する投与後の変化の割合とともに年間再発率推定値とそれらの 90%信頼区間を算出した。各症例の曝露期間のばらつきを調整するために曝露期間の対数値をオフセット項として利用した。また、段階ごとに要約統計量を算出した。治験期間中の入院かつ／又はステロイド静注を必要とした再発に対する年間再発率についても同様の解析を行った。なお、年間再発率は以下のように算出した。 治験薬投与前の年間再発率＝（過去 1 年以内の再発回数＋スクリーニング期間中の再発回数）／［1 年＋スクリーニング期間（年）］ 治験薬投与後の年間再発率＝投与開始後の再発回数／投与期間（年） 6) 神経学的評価：EDSS、FS、AI EDSS、FS 及び AI に対し、観察時点ごとに要約統計量を算出した。投与前ベースラインから観察時点ごとの変化について要約統計量を算出した。 3. 安全性 安全性評価対象集団を対象として、以下の解析を行った。 有害事象は MedDRA/J ver.17.0 を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に頻度集計を行った。 臨床検査及びバイタルサインについて、各項目の測定値及びベースラインからの変化量について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。ECG 及び身体検査について、シフト解析を行った。
計画被験者数	主要評価項目の評価可能症例数として 50 例 【設定根拠】 主要評価項目において、投与前から投与後［28 週、32 週及び 36 週（第一段階終了時）］の T_1Gd 増強病巣の総数の変化が 25%以上であることを負の二項回帰モデルによる反復測定法を用い検証するには、有意水準を片側 2.5%、検出力 80%としたとき、必要な症例数は 50 例と算出された。
治験責任医師名	[redacted] 他　計 17 名
治験実施施設	[redacted] 他　計 17 施設 （症例が登録された施設は [redacted] 施設のみ）
治験期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.8-2 検査・観察項目及び実施時期

	第一段階											第二段階
	スクリーニング		ベースライン[注1]	主要投与期間								
来院回数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
来院日（週）	-8	-4	0	1	4	12	24	28	32	36[a]	44	52[注2]
同意書	○											○[b]
適格性	○	○	○									○
病歴	○		○									
併用薬	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
身長[c]・体重	○		○	○		○				○	○	○
バイタルサイン	○	○	○[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
胸部 X 線検査	○									○		
ECG 検査	○		○		○	○	○			○	○	○
神経学的検査及び EDSS 評価	○		○			○	○			○	○	○
再発評価	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
安全性評価	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	○		○		○	○	○			○	○	○
抗 AQP4 抗体検査	○											
免疫学的検査（抗 GA 抗体及び PBMC）			○		○	○	○			○		○[e]
尿中 βhCG[f]	○		○							○		○
MRI 検査	○[h]	○	○			○		○	○	○		○
自己注射トレーニング			○									
自己注射管理ノートの記録[g]			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
投与遵守状況の確認			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
診察及び問診	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
自己注射管理ノートの配布・回収・確認			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

注 1. ベースライン時投与前に中止した場合、併用薬・バイタルサイン・安全性評価・診察及び問診を行う。注 2. 36 週から 52 週/終了時までに中止した場合は 52 週と同じ観察・検査を行う。a. 36 週データに基づく申請 ベースラインから 36 週までに中止した場合は 36 週と同じ観察・検査を行う。b. 52 週は特別投与期間のベースライン来院日であるため、特別投与期間の参加のために被験者の同意を取得する。c. 身長は-8 週のみ d. 投与後のバイタルサイン（脈拍及び血圧のみ）投与後 30 分及び 60 分 e. 抗 GA 抗体のみ f. ヒト絨毛性ゴナドトロピン、β サブユニット（βhCG）：妊娠の可能性のある女性に実施 g. 患者の自己注射管理ノートは治療期間の間、毎日記録する。 h. 脊髄を含む

2.7.6.8.2 試験成績

2.7.6.8.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.8-1 に示した。

本治験において被験者 40 例をスクリーニングしたところ、スクリーニングの結果が適格であったのは 36 例であった。そのうち、スクリーニング期間に 19 例が脱落（除外基準違反又は選択基準からの逸脱による脱落：15 例、治験責任医師又は治験分担医師の判断：4 例）し、非盲検下で 17 例に GA 20 mg/日が投与された。被験者 17 例は治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた。計画被験者数は評価可能症例数として 50 例であったが、最終的に治験薬を投与した被験者は 17 例に留まった。

GA 20 mg/日を投与された被験者のうち、13 例が 52 週の主要投与期間を完了し、4 例が治験を中止した。そのうち 3 例が 28 週より前に治験を中止した。中止理由の内訳は、3 例が「投与継続困難な有害事象が発現」、1 例が「治験責任医師、治験分担医師の判断」であった。

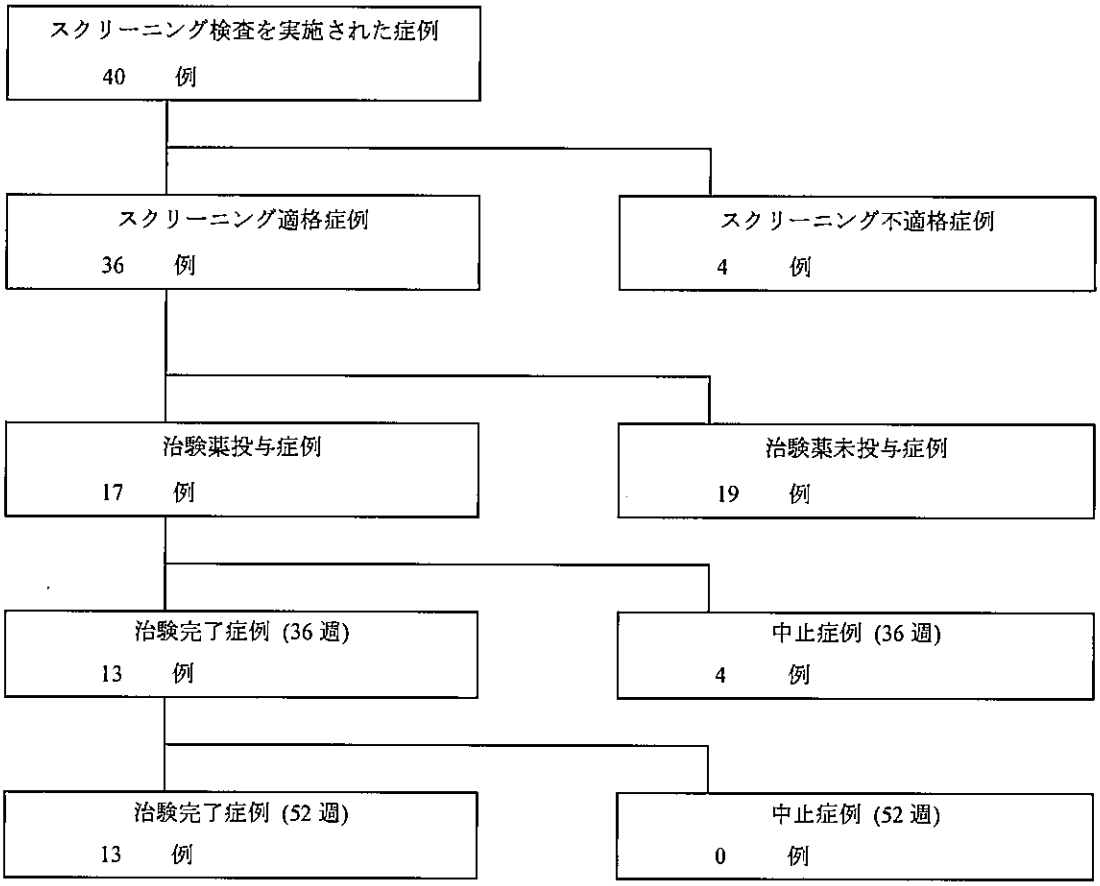


図 2.7.6.8-1 被験者の内訳

Source：5.3.5.2-1 図 14.1-1

2.7.6.8.2.2 解析対象集団

「最大の解析対象集団（FAS）」には、Coplymer 1 を少なくとも 1 回以上投与され、かつ 28、32 若しくは 36 週／中止時で MRI スキャンを 1 回以上実施した 17 例を採用した。

ただし、主要評価解析では、静脈内ステロイド投与後 30 日以内に測定された MRI の結果を除くデータを用いた。

「治験実施計画書に適合した集団（PPS）」には、36 週間の投与期間を完了し、治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった 13 例を採用し、36 週以前に中止した被験者 3 例及び連続して 15 日間以上投与がなかった 1 例を除外した。

「安全性評価対象集団」には、本剤を 1 回以上投与された全 17 例を採用した。

2.7.6.8.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

スクリーニング時（-8 週）の人口統計学的特性を表 2.7.6.8-3 に、ベースライン時（0 週）の疾患特性を表 2.7.6.8-4 に示した。

治験薬が投与された被験者は女性 16 例（94.1%）、男性 1 例（5.9%）、年齢の平均値（SD）は 38.8（7.5）歳であった。

MS の診断日からの期間（罹病期間）の平均値（SD）は 84.79（83.74）ヵ月で、過去 1 年間の MS 再発回数の平均値（SD）は 2.0（2.2）回、EDSS スコアの平均値（SD）は 2.47（1.22）、T_1Gd 増強病巣数の平均値（SD）は 6.6（7.8）個であった。

表 2.7.6.8-3 人口統計学的特性（FAS）

項目		GA 20 mg/日群 (17 例)
性別 例数 (%)	男	1 (5.9%)
	女	16 (94.1%)
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)

Source：5.3.5.2-1 表 14.1-3

表 2.7.6.8-4 ベースライン時（0 週）の疾患特性（FAS）

項目		GA 20 mg/日群 (17 例)
最初の MS の発現日からの経過時間 (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)
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)
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)
投与前 T_1Gd 増強病巣の総数 (個)	平均値 (SD)	6.6 (7.8)
	中央値 (最小値-最大値)	3.0 (1–27)
投与前新規 T_2 病巣の総数 (個)	平均値 (SD)	4.2 (5.7)
	中央値 (最小値–最大値)	2.0 (0–22)

Source：5.3.5.2-1　表 14.1-3

2.7.6.8.2.4 有効性評価項目

(1) 主要評価項目

1) 主要評価解析

主要評価解析の解析対象集団として FAS（17 例）を用いた。主要評価解析では欠測値の補完を実施しなかったため、投与後については 28 週より前に中止した 3 例を除いた 14 例のデータを用いた。

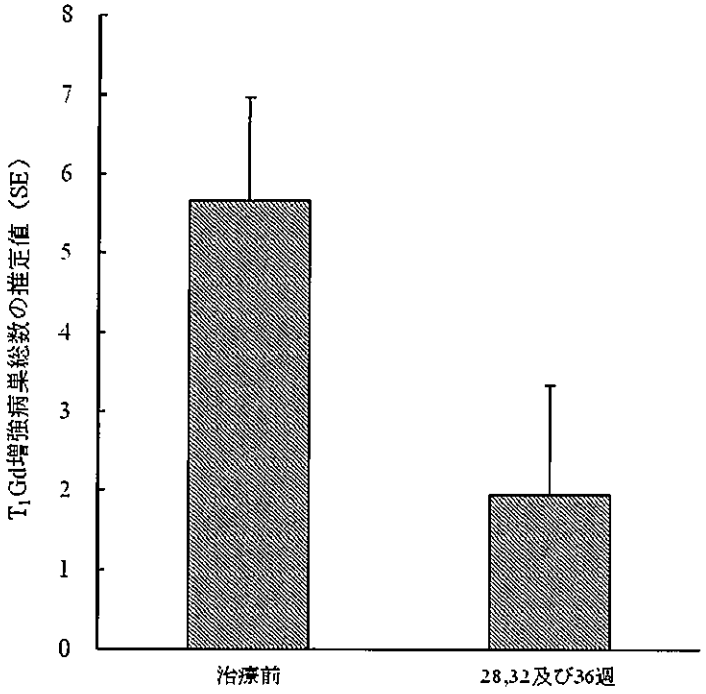
FAS を対象とした投与前［-8 週、-4 週（スクリーニング）及び 0 週（ベースライン）］から投与後［28 週、32 週及び 36 週（第一段階終了時）］の T_1Gd 増強病巣の総数の変化率を表 2.7.6.8-5 に、投与前及び投与後の T_1Gd 増強病巣の総数を図 2.7.6.8-2 に示した。

T_1Gd 増強病巣の総数の点推定値（SE）は投与前 5.66（1.31）個から投与後 1.94（1.38）個に減少した。投与前から投与後の T_1Gd 増強病巣の総数の変化率の点推定値は 65.66%（95%信頼区間：33.19%～82.35%）であり、95%信頼区間の下限値はあらかじめ規定した 25%を上回っていたことから、帰無仮説は棄却された。よって、GA 20 mg/日群投与後の T_1Gd 増強病巣の総数は、投与前と比較し有意に減少した。

表 2.7.6.8-5 投与前から投与後の T_1Gd 増強病巣の総数の変化率（推定値）（FAS）

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

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



解析対象：FAS

図 2.7.6.8-2 投与前及び投与後の T_1Gd 増強病巣の総数（FAS）

Source：5.3.5.2-1 図 14.2-2

また、PPS を対象として、主要評価解析と同様の解析を行ったところ、投与前から投与後の T_1Gd 増強病巣の総数の変化率は 72.07%（95%信頼区間：49.50%～84.55%）であり、FAS を対象とした解析結果と同様に投与後は投与前と比較し有意に減少した。

2） 副解析

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

① 共変量の調整を行わない主要評価解析

T_1Gd 増強病巣の総数の点推定値は、投与前 6.22 個から投与後 2.17 個に減少した。投与前から投与後の T_1Gd 増強病巣の総数の変化率は 65.18%（95%信頼区間：30.82%～82.47%）であり、95%信頼区間の下限値はあらかじめ規定した 25%を上回っていたことから、帰無仮説は棄却された。よって、投与後の T_1Gd 増強病巣の総数は、投与前と比較し有意に減少した。

② 静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施された MRI スキャンデータを含めた解析

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

③ Wilcoxon の符号付順位検定

投与前から投与後の T_1Gd 増強病巣の総数の変化について、Wilcoxon の符号付順位検定を行った結果を表 2.7.6.8-6 に示した。

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

表 2.7.6.8-6 投与前から投与後の T_1Gd 増強病巣の総数の変化
（Wilcoxon の符号付順位検定：FAS）

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

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

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

3) 追加感度分析

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

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

28 週より前に中止した 3 例を解析対象から投与前後ともに除き被験者 14 例を対象として、T_1Gd 増強病巣の総数の変化率について主要評価解析と同様の解析を実施した結果を表 2.7.6.8-7 に示した。なお、主要評価解析と同様に静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施された MRI スキャンデータは除外した。

T_1Gd 増強病巣の総数の点推定値は、投与前 4.64 個から投与後 1.74 個に減少した。投与前から投与後の T_1Gd 増強病巣の総数の変化率の点推定値は 62.50%（95%信頼区間：24.03%～81.49%）であり、95%信頼区間の下限値はあらかじめ規定した 25%をわずかに下回った。しかし、Wilcoxon の符号付順位検定では 2) 副解析③に示したように、投与前から投与後の T_1Gd 増強病巣の総数は、有意に減少した（p=0.0176）。

表 2.7.6.8-7 投与前から投与後の T_1Gd 増強病巣の総数の変化率（推定値）
：中止例の投与前の値を除いた負の二項回帰

		点推定値 (SE)	投与前から投与後の変化[a,b]		
			変化率[c] (%)	95%信頼区間	
				下限	上限
投与前の T_1Gd 増強病巣の総数 (個)[a]	(14 例)	4.64 (1.29)	-	-	-
投与後の T_1Gd 増強病巣の総数 (個)[b]	(14 例)	1.74 (1.40)	62.50	24.03	81.49

[a] 投与前の T_1Gd 増強病巣の総数：-8 週、-4 週（スクリーニング）及び 0 週（ベースライン）の総数
[b] 投与後の T_1Gd 増強病巣の総数：28 週、32 週、及び 36 週目（第一段階終了時）の総数
[c] T_1Gd 増強病巣の総数の変化率：｛1-（投与後の推定値/投与前の推定値）｝×100（%）
Source：5.3.5.2-1 表 9 及び Teva 社解析結果

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

T_1Gd増強病巣の総数の変化率について、主要評価解析モデルに対し、28週より前に中止した3例の投与前及び中止時の両方及び静脈内ステロイド投与後30日以内に実施されたMRIスキャンデータを含めて全17例を対象とした解析した結果を表2.7.6.8-8に示した。

T_1Gd増強病巣の総数の点推定値は、投与前6.54個、投与後6.69個であった。投与前から投与後のT_1Gd増強病巣の総数の変化率の点推定値は、-2.31%（95%信頼区間：-215.18%～66.79%）と95%信頼区間の幅が極端に広く、その下限値はあらかじめ規定した25%を下回った。これは、少数例の解析において[redacted]及び[redacted]の投与後の外れ値が含まれた影響により生じたと考えられた。

表2.7.6.8-8　投与前から投与後のT_1Gd増強病巣の総数の変化率（推定値）：静脈内ステロイド投与後30日以内に実施されたMRIスキャンデータ及び28週より前に中止した3例を含めた主要評価解析モデル

		点推定値 (SE)	投与前から投与後の変化[a,b]		
			変化率[c] (%)	95%信頼区間	
				下限	上限
投与前のT_1Gd増強病巣の総数（個）[a]	(17例)	6.54 (1.33)	-	-	-
投与後のT_1Gd増強病巣の総数（個）[b]	(17例)	6.69 (1.77)	-2.31	-215.18	66.79

[a] 投与前のT_1Gd増強病巣の総数：-8週、-4週（スクリーニング）及び0週（ベースライン）の総数
[b] 投与後のT_1Gd増強病巣の総数：28週、32週、及び36週目（第一段階終了時）の総数
[c] T_1Gd増強病巣の総数の変化率：｛1-（投与後の推定値/投与前の推定値）｝×100（%）
Source：5.3.5.2-1　表10及びTeva社解析結果

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

投与前値及び投与後値の差についてノンパラメトリック解析を実施した。28週より前に中止した3例の投与前値及び中止時データの両方及び静脈内ステロイド投与後30日以内に実施されたMRIスキャンデータを含めた全17例を対象とした投与前から投与後のT_1Gd増強病巣の総数の変化を表2.7.6.8-9に示した。

分布の対称性を前提としない中央値では、投与前3.0個から投与後1.0個へと減少しており、主要評価解析の対象データにおける中央値（投与前3.0個から投与後1.0個）での減少と同じであった。さらに、Wilcoxonの符号付順位検定の結果、投与後のT_1Gd増強病巣の総数を投与前と比較したp値は有意水準に近かった（p=0.0682）。

表2.7.6.8-9　投与前から投与後のT_1Gd増強病巣の総数の変化（静脈内ステロイド投与後30日以内に実施されたMRIスキャンデータ及び28週よりも前に中止した3例を含む）

		平均値 (SD)	中央値	最小値 – 最大値	p値[c]
投与前のT_1Gd増強病巣の総数（個）[a]	(17例)	6.6 (7.8)	3.0	1 – 27	-
投与後のT_1Gd増強病巣の総数（個）[b]	(17例)	5.5 (12.1)	1.0	0 – 48	-
T_1Gd増強病巣総数の投与前から投与後の変化（個）[a,b]	(17例)	-1.1 (8.4)	-1.0	-16 – 21	0.0682

T_1Gd増強病巣総数の変化におけるノンパラメトリック検定にはMRIスキャンの数は考慮していない。
[a] 投与前の病巣数：-8週、-4週（スクリーニング）及び0週（ベースライン）の総数
[b] 投与後の病巣数：28週、32週、及び36週の総数
[c] Wilcoxonの符号付順位検定
Source：5.3.5.2-1　表8

(2) 副次評価項目

1) 各観察時点での T_1Gd 増強病巣数

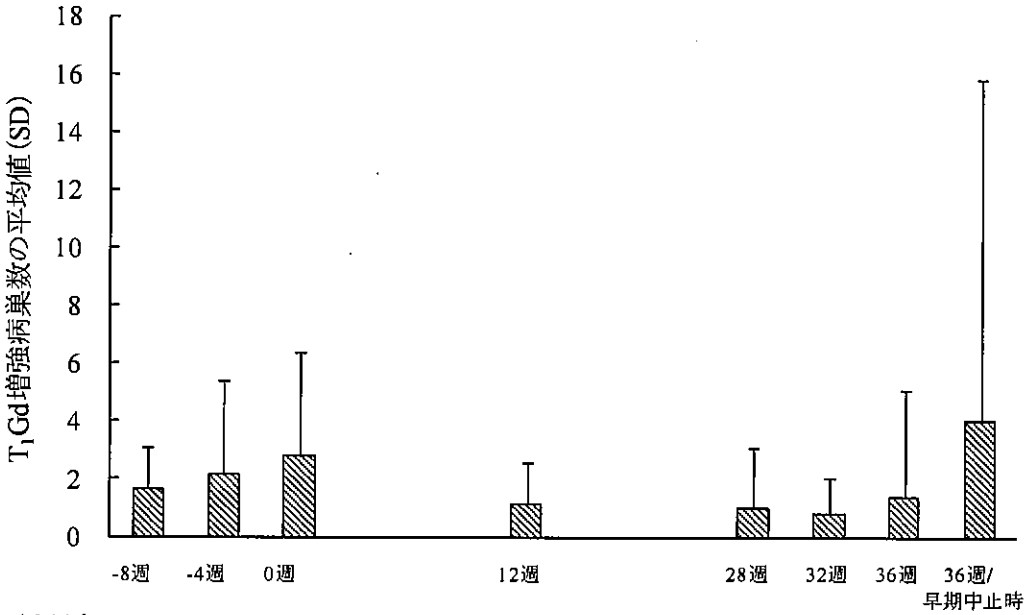
FAS を対象とした各観察時点での T_1Gd 増強病巣数を表 2.7.6.8-10 及び図 2.7.6.8-3 に示した。

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

表 2.7.6.8-10 各観察時点での T_1Gd 増強病巣数（FAS）

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

Source：5.3.5.2-1 表 14.2-12



解析対象：FAS

図 2.7.6.8-3 各観察時点での T_1Gd 増強病巣数（平均値）（FAS）

Source：5.3.5.2-1 図 14.2-6

2) 新規 T_2 病巣

FAS を対象とした投与前［-4 週（スクリーニング）及び 0 週（ベースライン）］から投与後［32 週及び 36 週（第一段階終了時）］の新規 T_2 病巣の総数の変化率を表 2.7.6.8-11 に、投与前及び投

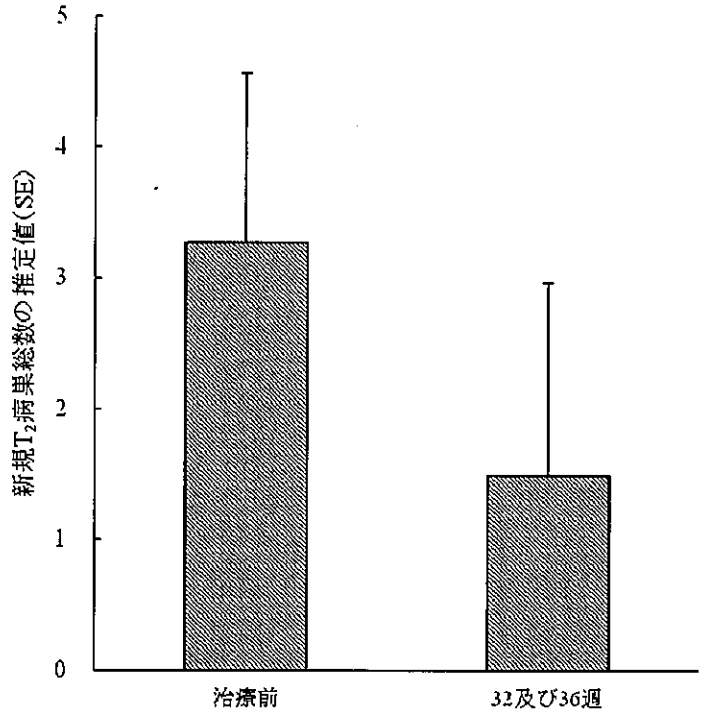
与後の新規 T_2 病巣の総数を図 2.7.6.8-4 に示した。なお、新規 T_2 病巣とは治療前の T_2 強調画像比較から新たに発現した病巣と定義した。

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

表 2.7.6.8-11 投与前から投与後の新規 T_2 病巣の総数の変化率（FAS）

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

[a] 投与前の T_2 病巣の総数：-4 週（スクリーニング）及び 0 週（ベースライン）の総数
[b] 投与後の T_2 病巣の総数：32 週、及び 36 週目（第一段階終了時）の総数
[c] 新規 T_2 病巣の総数の変化率：｛1-（投与後の推定値/投与前の推定値）｝×100（%）
Source：5.3.5.2-1　表 14.2-17



解析対象：FAS

図 2.7.6.8-4　投与前及び投与後の新規 T_2 病巣の総数（FAS）

Source：5.3.5.2-1　図 14.2-9

3) T_1Gd 増強病巣の容積

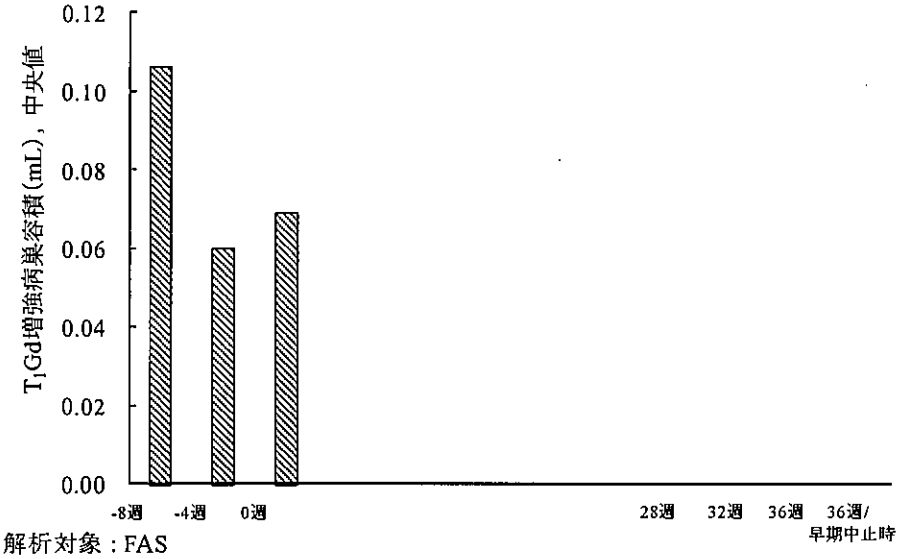
FAS を対象とした各観察時点における投与前（-8 週、-4 週及び 0 週）からの T_1Gd 増強病巣容積の変化量を表 2.7.6.8-12 に、各観察時点における T_1Gd 増強病巣の容積（中央値）を図 2.7.6.8-5 に示した。

投与前の T_1Gd 増強病巣の容積の平均値（SD）は、-8 週 0.2204（0.2445）mL、-4 週 0.3812（0.5916）mL 及び 0 週 0.3518（0.6818）mL であった。各観察時点における投与前からの T_1Gd 増強病巣の容積の変化量の平均値（SD）は、28 週、32 週、36 週及び 36 週／中止時では、それぞれ-0.1999（0.3707）mL、-0.1865（0.2653）mL、-0.1271（0.6154）mL 及び 0.5878（2.1115）mL であり、36 週／中止時を除き減少した。各観察時点における投与前からの T_1Gd 増強病巣の容積の変化量（中央値）は、36 週の-0.0958 mL から 32 週の-0.0428 mL の範囲であった。

表 2.7.6.8-12 各観察時点における投与前から投与後の T_1Gd 増強病巣の容積の変化量（FAS）

	例数	平均値 (SD)	中央値 (最小値 – 最大値)
投与前の T_1Gd 増強病巣の容積			
-8 週	17	0.2204 (0.2445)	0.1060 (0.000 – 0.773)
-4 週	17	0.3812 (0.5916)	0.0600 (0.000 – 1.834)
0 週	17	0.3518 (0.6818)	0.0690 (0.000 – 2.604)
投与前からの変化量*			
28 週	14	-0.1999 (0.3707)	-0.0757 (-1.151 – 0.317)
32 週	14	-0.1865 (0.2653)	-0.0428 (-0.783 – 0.083)
36 週	14	-0.1271 (0.6154)	-0.0958 (-1.225 – 1.656)
36 週/中止時	17	0.5878 (2.1115)	-0.0543 (-1.225 – 7.028)

単位：mL
*投与前：-8 週、-4 週及び 0 週の平均値
Source：5.3.5.2-1　表 14.2-23



解析対象：FAS

図 2.7.6.8-5 各観察時点における T_1Gd 増強病巣の容積（中央値）（FAS）

Source：5.3.5.2-1　図 14.2-10

4) T_2 病巣の容積

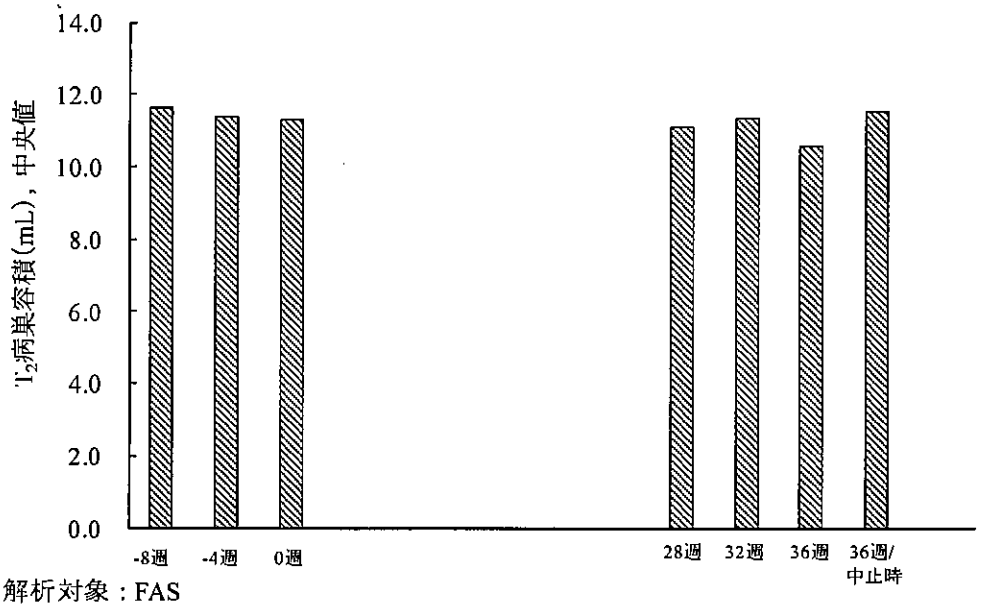
FAS を対象とした各観察時点における投与前（-8 週、-4 週及び 0 週）から投与後の T_2 病巣の容積の変化量を表 2.7.6.8-13 に、各観察時点における T_2 病巣の容積（中央値）を図 2.7.6.8-6 に示した。

投与前の T_2 病巣の容積の平均値（SD）は、-8 週 12.7240 (12.1190) mL、-4 週 12.7508（12.0371）mL、0 週 12.8362（12.1308）mL であった。各観察時点における投与前からの T_2 病巣の容積の変化量の平均値（SD）は、28 週、32 週、36 週及び 36 週／中止時では、それぞれ-0.0018（1.2097）mL、-0.2175（1.0599）mL、-0.1925（1.3277）mL 及び 0.9942（3.8352）mL であり、36 週／中止時を除き減少した。各観察時点における投与前からの T_2 病巣の容積の変化量（中央値）は、32 週の-0.0373 mL から 36 週／中止時の 0.0457 mL の範囲であった。

表 2.7.6.8-13 各観察時点における投与前から投与後の T_2 病巣の容積の変化量（FAS）

	例数	平均値（SD）	中央値（最小値 – 最大値）
投与前の T_2 病巣の容積			
-8 週	17	12.7240 (12.1190)	11.6110 (0.452 – 37.620)
-4 週	17	12.7508 (12.0371)	11.3650 (0.443 – 37.631)
0 週	17	12.8362 (12.1308)	11.2700 (0.412 – 37.671)
投与前からの変化量*			
28 週	14	-0.0018 (1.2097)	0.0063 (-1.887 – 2.686)
32 週	14	-0.2175 (1.0599)	-0.0373 (-2.013 – 1.824)
36 週	14	-0.1925 (1.3277)	-0.0282 (-2.705 – 3.092)
36 週/中止時	17	0.9942 (3.8352)	0.0457 (-2.705 – 14.086)

単位：mL
*投与前：-8 週、-4 週及び 0 週の平均値
Source：5.3.5.2-1 表 14.2-25



解析対象：FAS

図 2.7.6.8-6 各観察時点における T_2 病巣の容積（中央値）（FAS）

Source：5.3.5.2-1 図 14.2-12

5) 年間再発率

FAS を対象とした投与前から投与後の年間再発率の変化率を表 2.7.6.8-14 に、年間再発率の要約統計量を表 2.7.6.8-15 に示した。

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

表 2.7.6.8-14 投与前から投与後の年間再発率の変化率（FAS）

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

Source：5.3.5.2-1　表 14.2-21

表 2.7.6.8-15 年間再発率の要約統計量（FAS）

(回/年)

	すべての再発			治験期間中の入院、静脈内ステロイド投与を必要とした再発	
	投与前 (17 例)	0～36 週 (17 例)	0～52 週 (17 例)	0～36 週 (17 例)	0～52 週 (17 例)
平均値（SD）	2.01 (2.27)	1.88 (3.28)	1.91 (3.21)	1.80 (3.31)	1.85 (3.24)
中央値 (最小値–最大値)	0.87 (0.9 - 10.1)	0.00 (0.0 - 13.0)	1.00 (0.0 - 13.0)	0.00 (0.0 - 13.0)	1.00 (0.0 - 13.0)

Source：5.3.5.2-1　表 14.2-19

6) 神経学的評価：EDSS、FS 及び AI

① EDSS スコア

FAS を対象とした各観察時点における投与前（-8 週及び 0 週）からの EDSS スコアの変化量を表 2.7.6.8-16 に示した。

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

被験者ごとの EDSS スコアについて、ほとんどの被験者では投与前と比較し投与後で変化が見られなかったが、1 例にのみ大きな増悪が見られた（被験者識別コード：[redacted] 投与前の平均値 3.0、36 週／中止時 7.5）。

表 2.7.6.8-16 各観察時点における投与前からの EDSS スコアの変化量（FAS）

	例数	平均値（SD）	中央値（最小値 – 最大値）
投与前の EDSS スコア			
-8 週	17	2.21 (1.36)	2.00 (0.0 – 5.0)
0 週	17	2.47 (1.22)	2.00 (1.0 – 5.0)
投与前からの変化量*			
12 週	14	-0.07 (0.58)	0.00 (-1.0 – 0.5)
24 週	14	-0.07 (0.77)	0.00 (-2.0 – 1.0)
36 週	14	-0.25 (0.75)	0.00 (-2.0 – 0.5)
36 週/中止時	17	0.04 (1.33)	0.00 (-2.0 – 4.5)

*投与前：-8 週及び 0 週の平均値
Source：5.3.5.2-1　表 14.2- 27

② FS スコア

被験者ごとの FS スコアについて、投与前と比較し投与後ではほとんど変化が見られなかったが、1 例にのみ小さな変化が見られた（被験者識別コード：[redacted] 感覚機能 投与前の平均値 0、36 週／中止時 3）。

③ AI スコア

被験者ごとの AI スコアについて、投与前と比較し投与後ではほとんど変化が見られなかったが、2 例にのみ投与前に比べ+1 より大きい変化が見られた（被験者識別コード：[redacted]投与前の平均値 2.5、36 週／中止時 7、被験者識別コード：[redacted] 投与前の平均値 0、36 週／中止時 2）。

(3) 個々の被験者の有効性

1) 被験者別の有効性データ

以下に個々の被験者の有効性の推移を示した。

被験者識別コード：[redacted]

[redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移を図 2.7.6.8-7 に、有効性評価項目の要約を表 2.7.6.8-17 に示した。

-8 週、-4 週及び 0 週の T_1Gd 増強病巣の総数は 7 個で（-8 週：0 個、-4 週：0 個、0 週：7 個）、-4 週及び 0 週の新規 T_2 病巣の総数は 2 個（-4 週：0 個、0 週：2 個）であった。両項目の治験薬投与後の値は、MRI が中止時の 1 回のみであったため算出できなかった。0 週から中止時までに、T_1Gd 増強病巣の容積（0.730 mL から 5.004 mL）、T_2 病巣の容積（33.897 mL から 47.537 mL）及び EDSS スコア（3.5 から 7.5）について増加が認められた。この被験者の年間再発率は治験薬投与前（0 週）の 2.6 回/年から投与後（中止時）の 13.0 回/年に増加した。

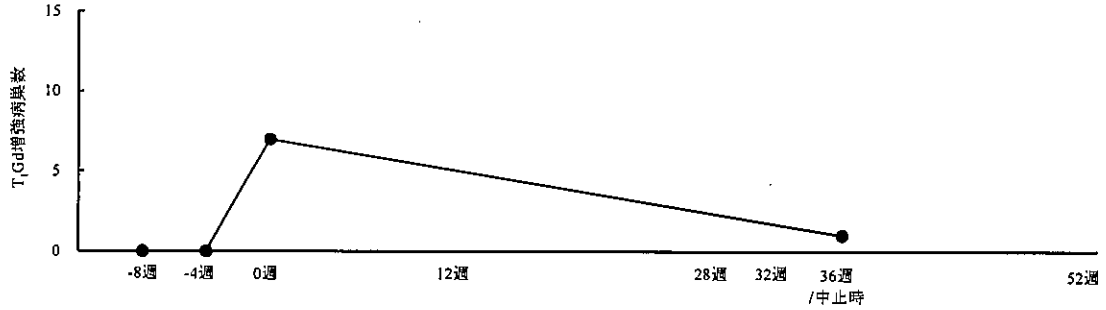


図 2.7.6.8-7 [redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移

Source：5.3.5.2-1 16.2.6.9

表 2.7.6.8-17 [redacted]における有効性評価項目の要約

項目	-8 週	-4 週	0 週	12 週	24 週	28 週	32 週	36 週/中止時	44 週	52 週
T_1Gd 増強病巣数 (個)	0	0	7	-		-	-	1		-
新規 T_2 病巣数 (個)		0	2				-	1		-
年間再発率 (回/年)			2.6					13.0		13.0
T_1Gd 増強病巣容積 (mL)	0.000	0.000	0.730			-	-	5.004		-
T_2 病巣容積 (mL)	33.517	32.939	33.897			-	-	47.537		-
EDSS スコア	2.5		3.5	-	-			7.5	-	-

Source：5.3.5.2-1 16.2.6.8

被験者識別コード：[redacted]

[redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移を図 2.7.6.8-8 に、有効性評価項目の要約を表 2.7.6.8-18 に示した。

この被験者は T_1Gd 増強病巣の総数が 2 個（-8 週：1 個、-4 週：1 個、0 週：0 個）から 1 個（28 週：0 個、32 週：1 個、36 週：0 個）に、また新規 T_2 病巣の総数が 5 個（-4 週：2 個、0 週：3 個）から 3 個（32 週：2 個、36 週：1 個）に減少した。T_1Gd 増強病巣の容積が-4 週の 0.037 mL（0 週ではこのような病巣はなかった）から 52 週の 0.049 mL に増加し、0 週から 52 週までに T_2 病巣の容積が 1.554 mL から 1.854 mL に増加したが、EDSS スコアは 2.0 から 0.0 に減少した。この被験者の年間再発率は治験薬投与前（0 週）の 1.7 回/年から投与後の 2.9 回/年（36 週）及び 2.0 回/年（52 週）に増加した。



図 2.7.6.8-8 [redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移

Source：5.3.5.2-1 16.2.6.9

表 2.7.6.8-18 [redacted]における有効性評価項目の要約

項目	-8 週	-4 週	0 週	4 週	12 週	24 週	28 週	32 週	36 週/中止時	44 週	52 週
T_1Gd 増強病巣数 (個)	1	1	0		0		0	1	0		1
新規 T_2 病巣数 (個)		2	3					2	1		2
年間再発率 (回/年)			1.7						2.9		2.0
T_1Gd 増強病巣容積 (mL)	0.169	0.037	0.000				0.000	0.152	0.000		0.049
T_2 病巣容積 (mL)	2.000	1.665	1.554				1.405	1.562	1.256		1.854
EDSS スコア	2.0		2.0	3.0	1.0	0			0	0	0

Source：5.3.5.2-1 16.2.6.8

被験者識別コード：[redacted]

[redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移を図 2.7.6.8-9 に、有効性評価項目の要約を表 2.7.6.8-19 に示した。

この被験者は T_1Gd 増強病巣の総数が 13 個（-8 週：3 個、-4 週：5 個、0 週：5 個）から 1 個（28 週：0 個、32 週：0 個、36 週：1 個）に、また新規 T_2 病巣の総数が 11 個（-4 週：7 個、0 週：4 個）から 2 個（32 週：0 個、36 週：2 個）に減少した。0 週から 52 週までに T_1Gd 増強病巣の容積が 0.275 mL から 0.464 mL に増加したが、T_2 病巣の容積は 12.220 mL から 11.588 mL に減少し、EDSS スコアは 5.0 で不変であった。この被験者の年間再発率は治験薬投与前（0 週）の 3.5 回/年から投与後の 0.0 回/年（36 週）及び 1.0 回/年（52 週）に減少した。

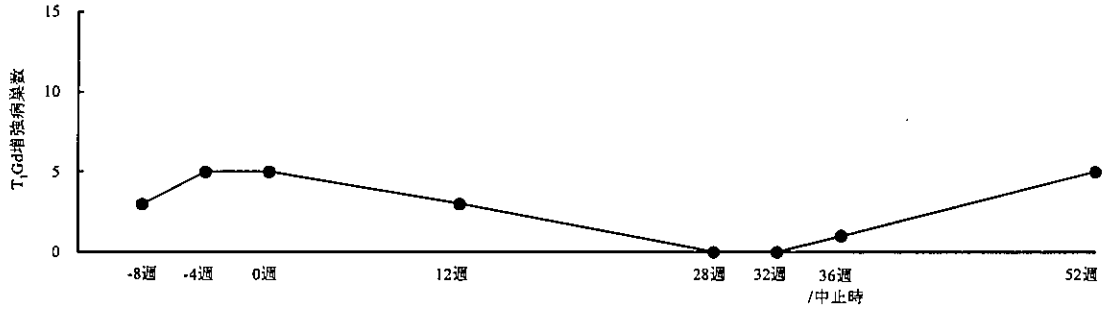


図 2.7.6.8-9　[redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移

Source：5.3.5.2-1　16.2.6.9

表 2.7.6.8-19　[redacted]における有効性評価項目の要約

項目	-8 週	-4 週	0 週	12 週	24 週	28 週	32 週	36 週/中止時	44 週	52 週
T_1Gd 増強病巣数 (個)	3	5	5	3		0	0	1		5
新規 T_2 病巣数 (個)		7	4				0	2		17
年間再発率 (回/年)			3.5					0.0		1.0
T_1Gd 増強病巣容積 (mL)	0.481	0.552	0.275			0.000	0.000	0.054		0.464
T_2 病巣容積 (mL)	11.611	11.880	12.220			13.196	12.378	12.083		11.588
EDSS スコア	5.0		5.0	5.0	5.0			5.0	5.0	5.0

Source：5.3.5.2-1　16.2.6.8

被験者識別コード：[redacted]

[redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移を図 2.7.6.8-10 に、有効性評価項目の要約を表 2.7.6.8-20 に示した。

この被験者は T_1Gd 増強病巣の総数が 4 個（-8 週：2 個、-4 週：0 個、0 週：2 個）から 2 個（28 週：0 個、32 週：1 個、36 週：1 個）に、また新規 T_2 病巣の総数が 3 個（-4 週：2 個、0 週：1 個）から 1 個（32 週：0 個、36 週：1 個）に減少した。0 週から 52 週までに T_1Gd 増強病巣の容積が 0.066 mL から 0.787 mL に増加し、T_2 病巣の容積が 14.764 mL から 16.658 mL に増加したが、EDSS スコアは 2.0 で不変であった。この被験者の年間再発率は治験薬投与前（0 週）の 0.9 回/年から投与後（36 週及び 52 週）の 0.0 回/年に減少した。

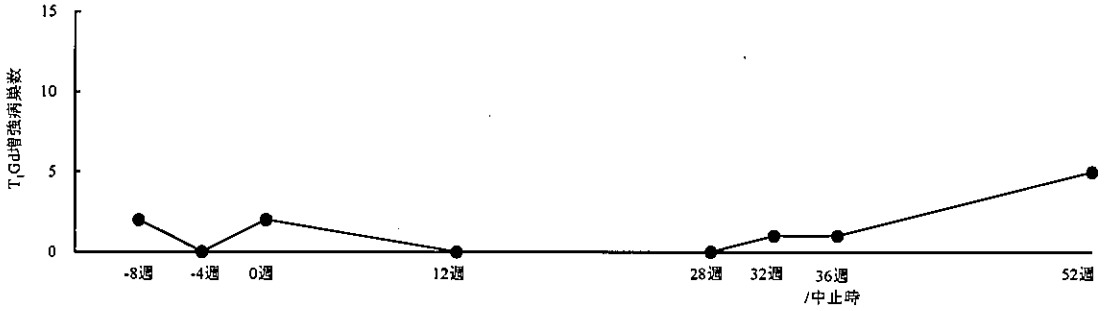


図 2.7.6.8-10 [redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移

Source：5.3.5.2-1　16.2.6.9

表 2.7.6.8-20 [redacted]における有効性評価項目の要約

項目	-8 週	-4 週	0 週	12 週	24 週	28 週	32 週	36 週/中止時	44 週	52 週
T_1Gd 増強病巣数 (個)	2	0	2	0		0	1	1		5
新規 T_2 病巣数 (個)		2	1				0	1		11
年間再発率 (回/年)			0.9					0.0		0.0
T_1Gd 増強病巣容積 (mL)	0.106	0.000	0.066			0.000	0.026	0.057		0.787
T_2 病巣容積 (mL)	15.139	14.787	14.764			15.625	14.641	15.674		16.658
EDSS スコア	1.5		2.0	2.0	2.0			2.0	2.0	2.0

Source：5.3.5.2-1　16.2.6.8

被験者識別コード：[redacted]

[redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移を図 2.7.6.8-11 に、有効性評価項目の要約を表 2.7.6.8-21 に示した。

この被験者は T_1Gd 増強病巣の総数が 2 個（-8 週：1 個、-4 週：1 個、0 週：0 個）から 0 個（28 週：0 個、32 週：0 個及び 36 週：0 個）に減少した。治験薬投与前（-4 週及び 0 週）及び投与後（32 週及び 36 週）では、新規 T_2 病巣の総数は 0 個であった。-4 週では T_1Gd 増強病巣の容積が 0.060 mL であった（0 週及び投与開始後ではこのような病巣は見られなかった）。0 週から 52 週までに T_2 病巣の容積が 0.443 mL から 0.415 mL に減少し、EDSS スコアは 3.0 から 2.0 に減少した。この被験者の年間再発率は治験薬投与前（0 週）の 0.9 回/年から投与後（36 週及び 52 週）の 0.0 回/年に減少した。

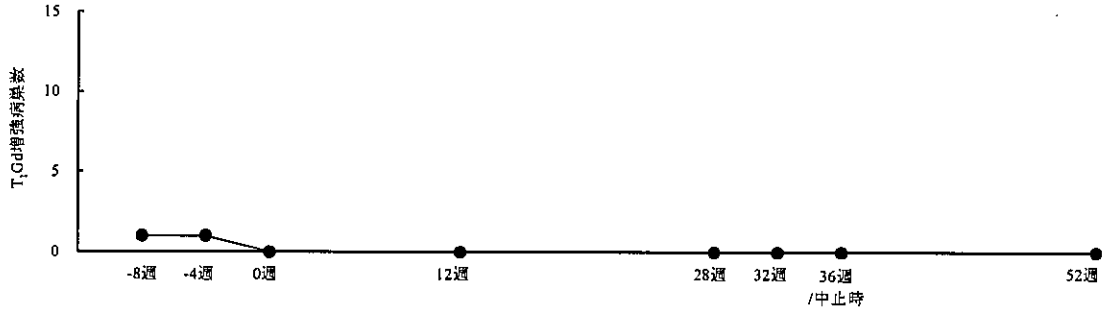


図 2.7.6.8-11 [redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移

Source：5.3.5.2-1　16.2.6.9

表 2.7.6.8-21 [redacted]における有効性評価項目の要約

項目	-8 週	-4 週	0 週	12 週	24 週	28 週	32 週	36 週/中止時	44 週	52 週
T_1Gd 増強病巣数 (個)	1	1	0	0		0	0	0		0
新規 T_2 病巣数 (個)		0	0				0	0		0
年間再発率 (回/年)			0.9					0.0		0.0
T_1Gd 増強病巣容積 (mL)	0.103	0.060	0.000			0.000	0.000	0.000		0.000
T_2 病巣容積 (mL)	0.452	0.458	0.443			0.383	0.366	0.349		0.415
EDSS スコア	2.0		3.0	3.0	3.0			2.0	2.0	2.0

Source：5.3.5.2-1　16.2.6.8

被験者識別コード：[redacted]

[redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移を図 2.7.6.8-12 に、有効性評価項目の要約を表 2.7.6.8-22 に示した。

この被験者は T_1Gd 増強病巣の総数が 7 個（-8 週：2 個、-4 週：2 個、0 週：3 個）から 0 個（28 週：0 個、32 週：0 個、36 週：0 個）に、また新規 T_2 病巣の総数が 5 個（-4 週：2 個、0 週：3 個）から 0 個（32 週：0 個、36 週：0 個）に減少した。0 週では、T_1Gd 増強病巣の容積は 0.320 mL であった（投与開始後ではこのような病巣は見られなかった）。0 週から 52 週までに T_2 病巣の容積が 37.671 mL から 34.587 mL に減少したが、EDSS スコアは 2.5 で不変であった。この被験者の年間再発率は治験薬投与前（0 週）の 0.9 回/年から投与後（36 週及び 52 週）の 0.0 回/年に減少した。

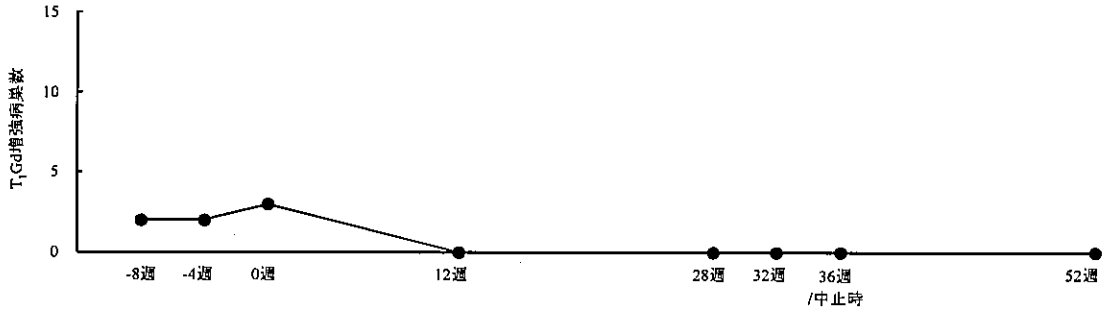


図 2.7.6.8-12 [redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移

Source：5.3.5.2-1　16.2.6.9

表 2.7.6.8-22 [redacted]における有効性評価項目の要約

項目	-8 週	-4 週	0 週	12 週	24 週	28 週	32 週	36 週/中止時	44 週	52 週
T_1Gd 増強病巣数 (個)	2	2	3	0		0	0	0		0
新規 T_2 病巣数 (個)		2	3				0	0		0
年間再発率 (回/年)			0.9					0.0		0.0
T_1Gd 増強病巣容積 (mL)	0.112	0.240	0.320			0.000	0.000	0.000		0.000
T_2 病巣容積 (mL)	37.620	37.631	37.671			36.163	36.077	36.009		34.587
EDSS スコア	1.5		2.5	2.5	2.5			2.5	2.5	2.5

Source：5.3.5.2-1　16.2.6.8

被験者識別コード：[redacted]

[redacted]におけるT_1Gd増強病巣数の推移を図2.7.6.8-13に、有効性評価項目の要約を表2.7.6.8-23に示した。

-8週、-4週及び0週のT_1Gd増強病巣の総数は27個（-8週：5個、-4週：10個、0週：12個）、-4週及び0週の新規T_2病巣の総数は5個（-4週：2個、0週：3個）であった。両項目の治験薬投与後の値は、MRIが中止時の1回のみであったため算出できなかった。0週から中止時までにT_1Gd増強病巣の容積が1.391 mLから8.246 mLに増加し、T_2病巣の容積は32.587 mLから38.012 mLに増加したが、EDSSスコアは2.0で不変であった。この被験者の年間再発率は治験薬投与前（0週）の1.7回/年から投与後（中止時）の4.5回/年に増加した。



図2.7.6.8-13 [redacted]におけるT_1Gd増強病巣数の推移

Source：5.3.5.2-1 16.2.6.9

表2.7.6.8-23 [redacted]における有効性評価項目の要約

項目	-8週	-4週	0週	12週	24週	28週	32週	36週/中止時	44週	52週
T_1Gd増強病巣数（個）	5	10	12	-		-	-	48		-
新規T_2病巣数（個）		2	3				-	24		-
年間再発率（回/年）			1.7					4.5		4.5
T_1Gd増強病巣容積（mL）	0.429	1.834	1.391			-	-	8.246		-
T_2病巣容積（mL）	32.727	32.212	32.587			-	-	38.012		-
EDSSスコア	2.0		2.0	-	-			2.0	-	-

Source：5.3.5.2-1 16.2.6.8

被験者識別コード：[redacted]

[redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移を図 2.7.6.8-14 に、有効性評価項目の要約を表 2.7.6.8-24 に示した。

この被験者は T_1Gd 増強病巣の総数が 3 個（-8 週：2 個、-4 週：1 個、0 週：0 個）から 1 個（28 週：0 個、32 週：0 個及び 36 週：1 個）に減少した。治験薬投与前（-4 週及び 0 週）及び投与後（32 週及び 36 週）の新規 T_2 病巣の総数は 1 個（-4 週：1 個、0 週：0 個、32 週：0 個、36 週：1 個）であった。-4 週から 36 週までに T_1Gd 増強病巣の容積は 1.577 mL から 0.172 mL に減少し（0 週及び 52 週ではこのような病巣は見られなかった）、0 週から 52 週までに T_2 病巣の容積が 16.956 mL から 15.986 mL に減少し、EDSS スコアが 2.0 で不変であった。この被験者の年間再発率は治験薬投与前（0 週）の 1.7 回/年から投与後（36 週及び 52 週）の 0.0 回/年に低下した。

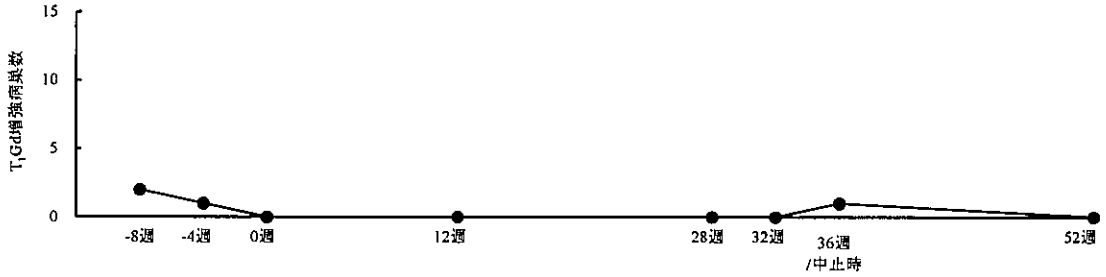


図 2.7.6.8-14 [redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移

Source：5.3.5.2-1　16.2.6.9

表 2.7.6.8-24 [redacted]における有効性評価項目の要約

項目	-8 週	-4 週	0 週	12 週	24 週	28 週	32 週	36 週/中止時	44 週	52 週
T_1Gd 増強病巣数 (個)	2	1	0	0		0	0	1		0
新規 T_2 病巣数 (個)		1	0				0	1		2
年間再発率 (回/年)			1.7					0.0		0.0
T_1Gd 増強病巣容積 (mL)	0.773	1.577	0.000			0.000	0.000	0.172		0.000
T_2 病巣容積 (mL)	17.591	18.335	16.956			16.066	15.614	16.438		15.986
EDSS スコア	1.5	3.0	2.0	2.0	2.0			2.0	2.0	2.0

Source：5.3.5.2-1　16.2.6.8

被験者識別コード：[redacted]

[redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移を図 2.7.6.8-15 に、有効性評価項目の要約を表 2.7.6.8-25 に示した。

この被験者は T_1Gd 増強病巣の総数が 14 個（-8 週：3 個、-4 週：7 個、0 週：4 個）から 13 個（28 週：7 個、32 週：4 個及び 36 週：2 個）に、また新規 T_2 病巣の総数が 22 個（-4 週：10 個、0 週：12 個）から 5 個（32 週：2 個、36 週：3 個）に減少した。0 週から 52 週までに T_1Gd 増強病巣の容積が 0.243 mL から 0.097 mL に減少し、T_2 病巣の容積が 5.559 mL から 4.372 mL に減少したが、EDSS スコアは 2.5 から 3.0 に増加した。この被験者の年間再発率は治験薬投与前（0 週）の 10.1 回/年から投与後の 4.3 回/年（36 週）及び 4.0 回/年（52 週）に減少した。

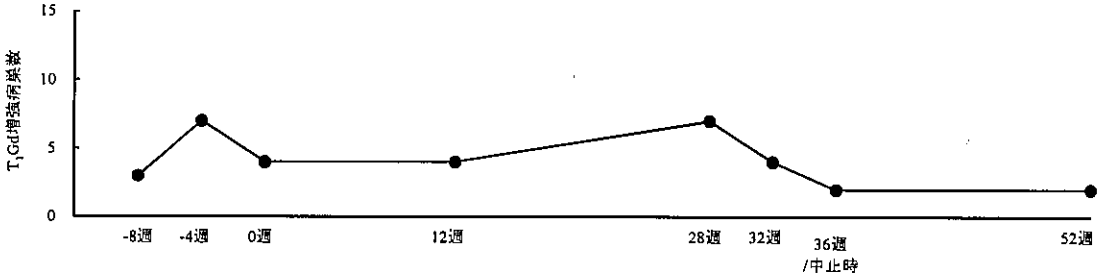


図 2.7.6.8-15 [redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移

Source：5.3.5.2-1　16.2.6.9

表 2.7.6.8-25 [redacted]における有効性評価項目の要約

項目	-8 週	-4 週	0 週	12 週	24 週	28 週	32 週	36 週/中止時	44 週	52 週
T_1Gd 増強病巣数 (個)	3	7	4	4		7	4	2		2
新規 T_2 病巣数 (個)		10	12				2	3		8
年間再発率 (回/年)			10.1					4.3		4.0
T_1Gd 増強病巣容積 (mL)	0.361	1.216	0.243			0.524	0.269	0.072		0.097
T_2 病巣容積 (mL)	4.472	5.634	5.559			6.000	5.680	5.602		4.372
EDSS スコア	3.5		2.5	2.5	3.0	2.0		2.0	1.5	3.0

Source：5.3.5.2-1　16.2.6.8

被験者識別コード：[redacted]

[redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移を図 2.7.6.8-16 に、有効性評価項目の要約を表 2.7.6.8-26 に示した。

-8 週、-4 週及び 0 週の T_1Gd 増強病巣の総数は 1 個（-8 週：1 個、-4 週：0 個、0 週：0 個）、-4 週及び 0 週の新規 T_2 病巣の総数は 1 個（-4 週：1 個、0 週：0 個）であった。両項目の治験薬投与後の値は、MRI が中止時の 1 回のみであったため算出できなかった。-8 週での T_1Gd 増強病巣の容積は 0.046 mL で（投与開始前後の他の測定ではこのような病巣は見られなかった）、0 週から中止時までに T_2 病巣の容積が 0.815 mL から 0.827 mL にやや増加したが、EDSS スコアは 1.0 で不変であった。この被験者の年間再発率は治験薬投与前（0 週）の 0.9 回/年から投与後（中止時）の 0.0 回/年に減少した。

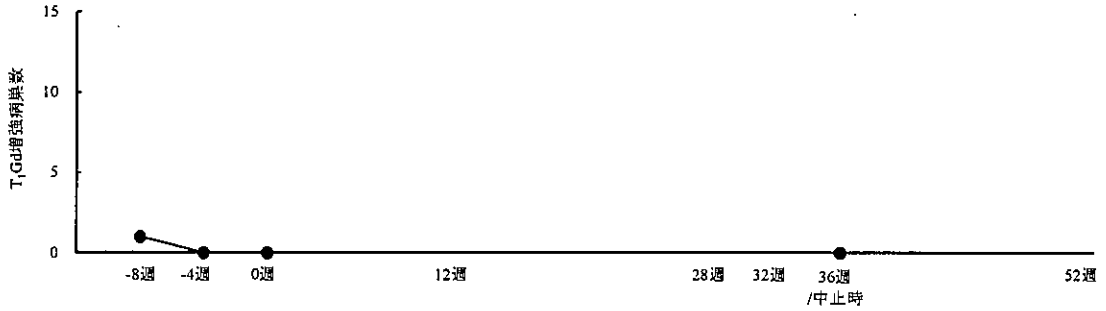


図 2.7.6.8-16 [redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移

Source：5.3.5.2-1　16.2.6.9

表 2.7.6.8-26 [redacted]における有効性評価項目の要約

項目	-8 週	-4 週	0 週	12 週	24 週	28 週	32 週	36 週/中止時	44 週	52 週
T_1Gd 増強病巣数 (個)	1	0	0	-		-	-	0		-
新規 T_2 病巣数 (個)		1	0				-	0		-
年間再発率 (回/年)			0.9					0.0		0.0
T_1Gd 増強病巣容積 (mL)	0.046	0.000	0.000			-	-	0.000		-
T_2 病巣容積 (mL)	0.821	0.827	0.815			-	-	0.827		-
EDSS スコア	1.5		1.0	-	-			1.0	-	-

Source：5.3.5.2-1　16.2.6.8

被験者識別コード：[redacted]

[redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移を図 2.7.6.8-17 に、有効性評価項目の要約を表 2.7.6.8-27 に示した。

治験薬投与前（-8 週、-4 週及び 0 週）及び投与後（28 週、32 週及び 36 週）において、この被験者の T_1Gd 増強病巣の総数は 1 個（-8 週：1 個、-4 週：0 個、0 週：0 個、28 週：0 個、32 週：1 個、36 週：0 個）で、新規 T_2 病巣の総数が 0 個（-4 週：0 個、0 週：0 個）から 1 個（32 週：1 個、36 週：0 個）に増加した。T_1Gd 増強病巣の容積は-8 週（0 週と-4 週ではこのような病巣は見られなかった）から 52 週までに 0.512 mL から 0.212 mL に減少したが、0 週から 52 週までに T_2 病巣の容積は 3.007 mL から 3.951 mL に増加し、EDSS スコアは 2.0 から 0.0 に減少した。この被験者の年間再発率は治験薬投与前（0 週）の 3.4 回/年から投与後の 1.4 回/年（36 週）及び 2.0 回/年（52 週）に減少した。

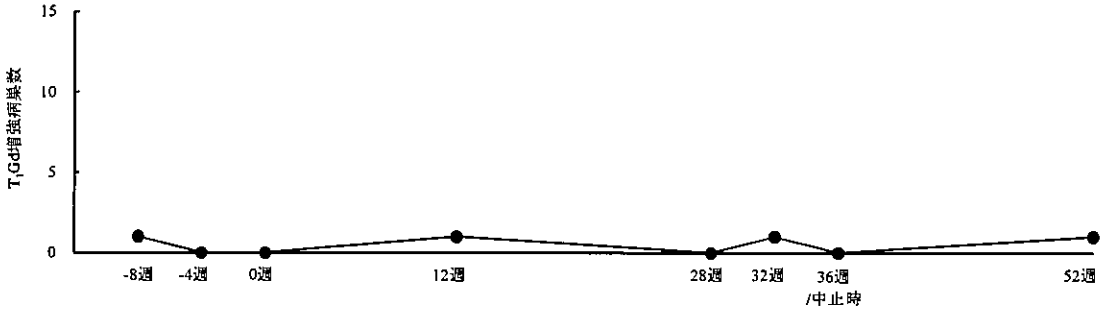


図 2.7.6.8-17 [redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移

Source：5.3.5.2-1　16.2.6.9

表 2.7.6.8-27 [redacted]における有効性評価項目の要約

項目	-8 週	-4 週	0 週	12 週	24 週	28 週	32 週	36 週/中止時	44 週	52 週
T_1Gd 増強病巣数 (個)	1	0	0	1		0	1	0		1
新規 T_2 病巣数 (個)		0	0				1	0		3
年間再発率 (回/年)			3.4					1.4		2.0
T_1Gd 増強病巣容積 (mL)	0.512	0.000	0.000			0.000	0.149	0.000		0.212
T_2 病巣容積 (mL)	3.462	2.830	3.007			2.864	3.110	2.824		3.951
EDSS スコア	0		2.0	0	0			0	2.0	0

Source：5.3.5.2-1　16.2.6.8

被験者識別コード：[redacted]

[redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移を図2.7.6.8-18に、有効性評価項目の要約を表2.7.6.8-28に示した。

この被験者は T_1Gd 増強病巣の総数が 2 個（-8 週：0 個、-4 週：1 個、0 週：1 個）から 0 個（28 週：0 個、32 週：0 個、36 週：0 個）に、また新規 T_2 病巣の総数が 1 個（-4 週：1 個、0 週：0 個）から 0 個（32 週：0 個、36 週：0 個）に減少した。0 週から 52 週までに T_1Gd 増強病巣の容積（0.083 mL から 1.328 mL）、T_2 病巣の容積（18.684 mL から 19.153 mL）及び EDSS スコア（5.0 から 5.5）について増加が認められた。この被験者の年間再発率は治験薬投与前（0 週）の 0.9 回から投与後の 1.4 回/年（36 週）及び 1.0 回/年（52 週）に増加した。

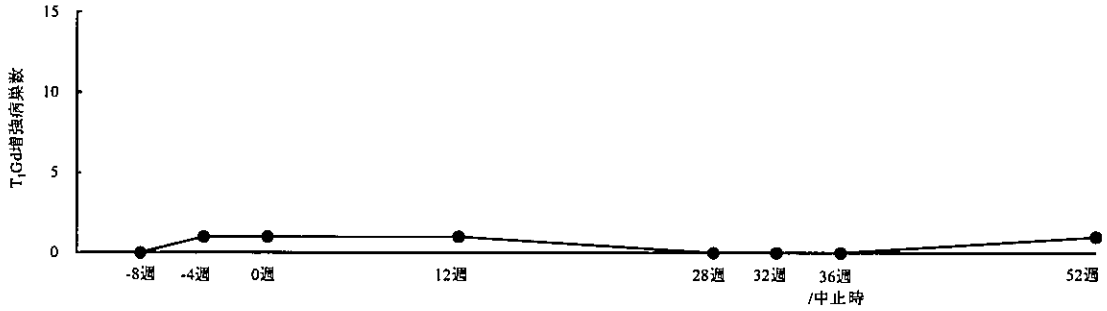


図 2.7.6.8-18 [redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移

Source：5.3.5.2-1　16.2.6.9

表 2.7.6.8-28 [redacted]における有効性評価項目の要約

項目	-8 週	-4 週	0 週	12 週	24 週	28 週	32 週	36 週/中止時	44 週	52 週
T_1Gd 増強病巣数 (個)	0	1	1	1		0	0	0		1
新規 T_2 病巣数 (個)		1	0				0	0		1
年間再発率 (回/年)			0.9					1.4		1.0
T_1Gd 増強病巣容積 (mL)	0.000	0.286	0.083			0.000	0.000	0.000		1.328
T_2 病巣容積 (mL)	19.456	19.737	18.684			18.632	18.000	18.149		19.153
EDSS スコア	5.0		5.0	5.5	5.5			5.5	5.5	5.5

Source：5.3.5.2-1　16.2.6.8

被験者識別コード：[redacted]

[redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移を図 2.7.6.8-19 に、有効性評価項目の要約を表 2.7.6.8-29 に示した。

治験薬投与前（-8 週、-4 週及び 0 週）と投与後（28 週、32 週及び 36 週）において、この被験者の T_1Gd 増強病巣の総数は 1 個（-8 週：1 個、-4 週：0 個、0 週：0 個、28 週：1 個、32 週：0 個、36 週：0 個）で、新規 T_2 病巣の総数は 1 個（-4 週：0 個、0 週：1 個）から 0 個（32 週：0 個、36 週：0 個）に減少した。T_1Gd 増強病巣の容積は-8 週から 28 週までに 0.014 mL から 0.077 mL に増加し（投与開始前後の他の測定ではこのような病巣は見られなかった）、0 週から 52 週までに T_2 病巣の容積が 0.412 mL から 1.831 mL に増加し、EDSS スコアは 1.0 から 0.0 に減少した。この被験者の年間再発率は治験薬投与前（0 週）で 0.9 回/年、投与後で 0.0 回/年（36 週）及び 1.0 回/年（52 週）であった。

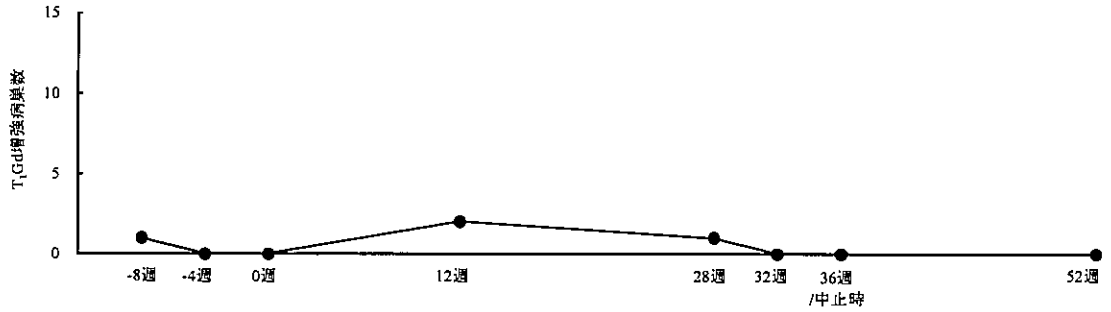


図 2.7.6.8-19 [redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移

Source：5.3.5.2-1　16.2.6.9

表 2.7.6.8-29 [redacted]における有効性評価項目の要約

項目	-8 週	-4 週	0 週	12 週	24 週	28 週	32 週	36 週/中止時	44 週	52 週
T_1Gd 増強病巣数 (個)	1	0	0	2		1	0	0		0
新規 T_2 病巣数 (個)		0	1				0	0		1
年間再発率 (回/年)			0.9					0.0		1.0
T_1Gd 増強病巣容積 (mL)	0.014	0.000	0.000			0.077	0.000	0.000		0.000
T_2 病巣容積 (mL)	0.475	0.443	0.412			0.524	0.515	0.489		1.831
EDSS スコア	1.0		1.0	0	0			0	2.5	0

Source：5.3.5.2-1　16.2.6.8

被験者識別コード：[redacted]

[redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移を図 2.7.6.8-20 に、有効性評価項目の要約を表 2.7.6.8-30 に示した。

この被験者は T_1Gd 増強病巣の総数が 1 個（-8 週：1 個、-4 週：0 個、0 週：0 個）から 0 個（28 週：0 個、32 週：0 個、36 週：0 個）に減少し、治験薬投与前（-4 週及び 0 週）及び投与後（32 週及び 36 週）では、新規 T_2 病巣の総数が 0 個であった。-8 週では T_1Gd 増強病巣の容積が 0.043 mL で（投与開始前後の他の測定ではすべてこのような病巣は見られなかった）、0 週から 52 週までに T_2 病巣の容積が 2.996 mL から 3.339 mL に増加し、EDSS スコアは 1.0 で不変であった。この被験者の年間再発率は治験薬投与前（0 週）の 0.9 回/年から投与後（36 週及び 52 週）の 0.0 回/年に減少した。

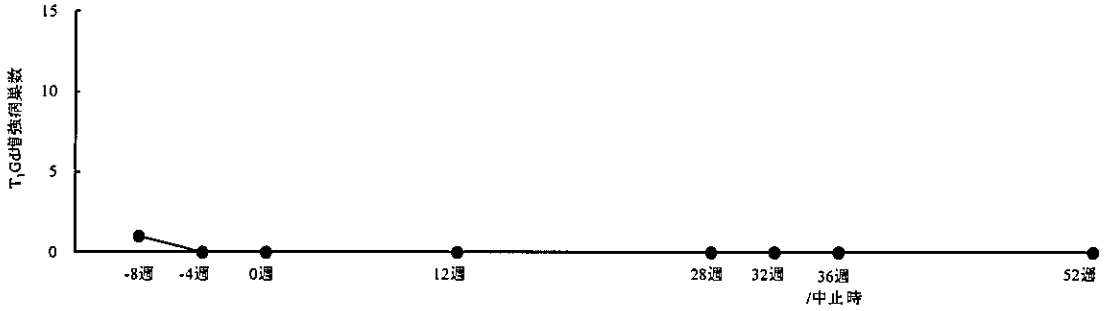


図 2.7.6.8-20 [redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移

Source：5.3.5.2-1　16.2.6.9

表 2.7.6.8-30 [redacted]における有効性評価項目の要約

項目	-8 週	-4 週	0 週	12 週	24 週	28 週	32 週	36 週/中止時	44 週	52 週
T_1Gd 増強病巣数 (個)	1	0	0	0		0	0	0		0
新規 T_2 病巣数 (個)		0	0				0	0		0
年間再発率 (回/年)			0.9					0.0		0.0
T_1Gd 増強病巣容積 (mL)	0.043	0.000	0.000			0.000	0.000	0.000		0.000
T_2 病巣容積 (mL)	2.850	2.827	2.996			3.162	3.173	3.107		3.339
EDSS スコア	1.0		1.0	1.0	1.0			1.0	1.0	1.0

Source：5.3.5.2-1　16.2.6.8

被験者識別コード：[redacted]

[redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移を図 2.7.6.8-21 に、有効性評価項目の要約を表 2.7.6.8-31 に示した。

この被験者は T_1Gd 増強病巣の総数が 1 個（-8 週：0 個、-4 週：0 個、0 週：1 個）から 0 個（28 週：0 個、32 週：0 個、36 週：0 個）に、また新規 T_2 病巣の総数が 1 個（-4 週：0 個、0 週：1 個）から 0 個（32 週：0 個、36 週：0 個）に減少した。0 週では T_1Gd 増強病巣の容積は 0.069 mL で（投与開始前後の他の測定ではこのような病巣は見られなかった）、0 週から 52 週までに T_2 病巣の容積が 9.514 mL から 10.146 mL に増加し、EDSS スコアは 1.5 で不変であった。この被験者の年間再発率は治験薬投与前（0 週）の 0.9 回/年から投与後（36 週及び 52 週）の 0.0 回/年に減少した。

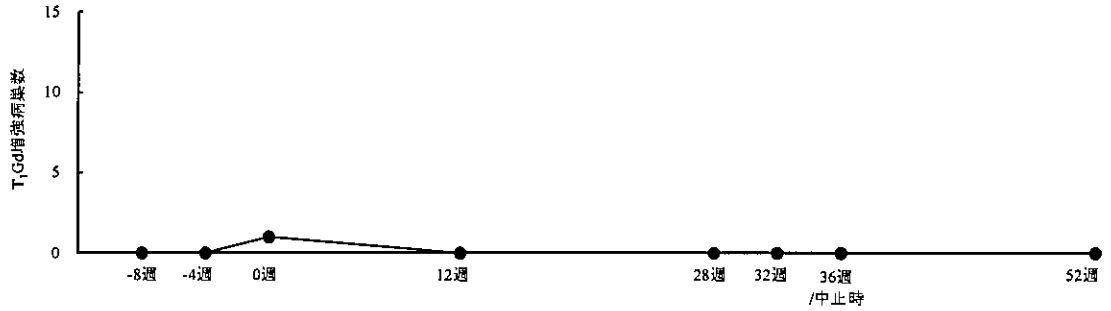


図 2.7.6.8-21 [redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移

Source：5.3.5.2-1　16.2.6.9

表 2.7.6.8-31 [redacted]における有効性評価項目の要約

項目	-8 週	-4 週	0 週	12 週	24 週	28 週	32 週	36 週/中止時	44 週	52 週
T_1Gd 増強病巣数 (個)	0	0	1	0		0	0	0		0
新規 T_2 病巣数 (個)		0	1				0	0		0
年間再発率 (回/年)			0.9					0.0		0.0
T_1Gd 増強病巣容積 (mL)	0.000	0.000	0.069			0.000	0.000	0.000		0.000
T_2 病巣容積 (mL)	9.328	9.565	9.514			9.831	10.272	9.614		10.146
EDSS スコア	1.5		1.5	1.5	1.5			1.5	1.5	1.5

Source：5.3.5.2-1　16.2.6.8

被験者識別コード：[redacted]

[redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移を図 2.7.6.8-22 に、有効性評価項目の要約を表 2.7.6.8-32 に示した。

この被験者は T_1Gd 増強病巣の総数が 5 個（-8 週：1 個、-4 週：1 個、0 週：3 個）から 19 個（28 週：4 個、32 週：1 個、中止時：14 個）に、また新規 T_2 病巣の総数が 3 個（-4 週：1 個、0 週：2 個）から 8 個（32 週：0 個、中止時：8 個）に増加した。T_1Gd 増強病巣の容積（0.200 mL から 1.791 mL）、T_2 病巣の容積（11.270 mL から 14.518 mL）及び EDSS スコア（2.5 から 3.0）についても、0 週から中止時までに増加が認められた。この被験者の年間再発率は治験薬投与前（0 週）の 1.7 回/年から投与後（中止時）の 2.9 回/年に増加した。

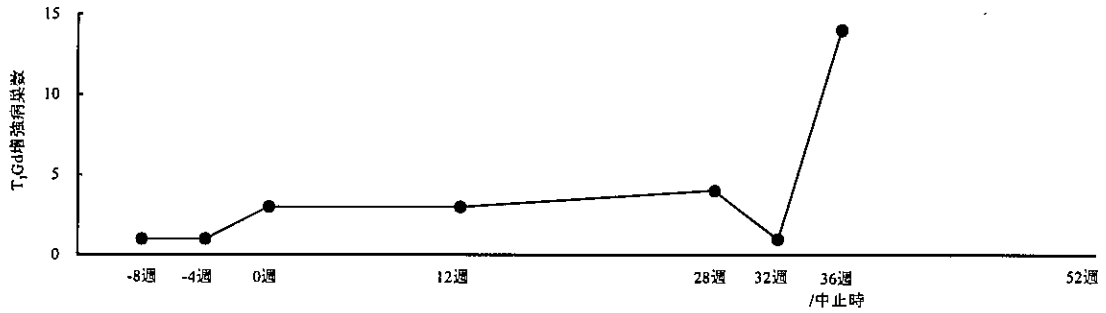


図 2.7.6.8-22 [redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移

Source：5.3.5.2-1 16.2.6.9

表 2.7.6.8-32 [redacted]における有効性評価項目の要約

項目	-8 週	-4 週	0 週	12 週	24 週	28 週	32 週	36 週/中止時	44 週	52 週
T_1Gd 増強病巣数 (個)	1	1	3	3		4	1	14		-
新規 T_2 病巣数 (個)		1	2				0	8		-
年間再発率 (回/年)			1.7					2.9		2.9
T_1Gd 増強病巣容積 (mL)	0.043	0.163	0.200			0.452	0.132	1.791		-
T_2 病巣容積 (mL)	11.642	11.365	11.270			14.112	13.250	14.518		-
EDSS スコア	2.5		2.5	3.0	3.5			3.0	-	-

Source：5.3.5.2-1 16.2.6.8

被験者識別コード：[redacted]

[redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移を図 2.7.6.8-23 に、有効性評価項目の要約を表 2.7.6.8-33 に示した。

この被験者は T_1Gd 増強病巣の総数が 21 個（-8 週：4 個、-4 週：8 個、0 週：9 個）から 5 個（28 週：2 個、32 週：3 個、36 週：0 個）に、また新規 T_2 病巣の総数が 11 個（-4 週：5 個、0 週：6 個）から 4 個（32 週：4 個、36 週：0 個）に減少した。T_1Gd 増強病巣の容積が 0 週から 32 週までに 2.604 mL から 0.587 mL に減少した（36 週及び 52 週ではこのような病巣は見られなかった）が、0 週から 52 週までに T_2 病巣の容積が 15.866 mL から 11.402 mL に減少し、EDSS スコアは 3.5 で不変であった。この被験者の年間再発率は治験薬投与前（0 週）の 0.9 回/年から投与後の 1.4 回/年（36 週）及び 1.0 回/年（52 週）に増加した。

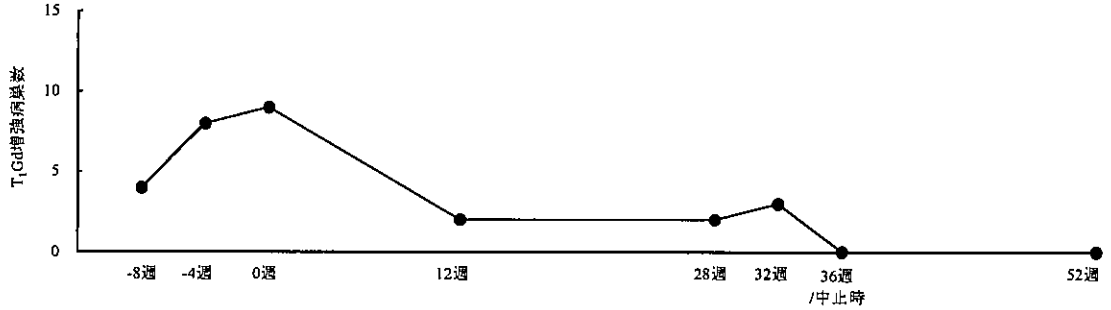


図 2.7.6.8-23 [redacted]における T_1Gd 増強病巣数の推移

Source：5.3.5.2-1　16.2.6.9

表 2.7.6.8-33 [redacted]における有効性評価項目の要約

項目	-8 週	-4 週	0 週	1 週	12 週	24 週	28 週	32 週	36 週/中止時	44 週	52 週
T_1Gd 増強病巣数 (個)	4	8	9		2		2	3	0		0
新規 T_2 病巣数 (個)		5	6					4	0		0
年間再発率 (回/年)			0.9						1.4		1.0
T_1Gd 増強病巣容積 (mL)	0.555	0.515	2.604				0.074	0.587	0.000		0.000
T_2 病巣容積 (mL)	13.145	13.628	15.866				12.326	12.632	11.508		11.402
EDSS スコア	3.5		3.5	3.5	3.5	3.5			3.5	3.5	3.5

Source：5.3.5.2-1　16.2.6.8

2) すべての被験者の有効性データ

すべての被験者の T_1Gd 増強病巣数の時期別推移を表 2.7.6.8-34 に示した。

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

表 2.7.6.8-34 各被験者における T_1Gd 増強病巣数（静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施されたスキャン含む）の時期別推移

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

Source：5.3.5.2-1 16.2.6.8

すべての被験者における GA 投与前後の T_1Gd 増強病巣の総数の推移を図 2.7.6.8-24 及び表 2.7.6.8-35 に示した。

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

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

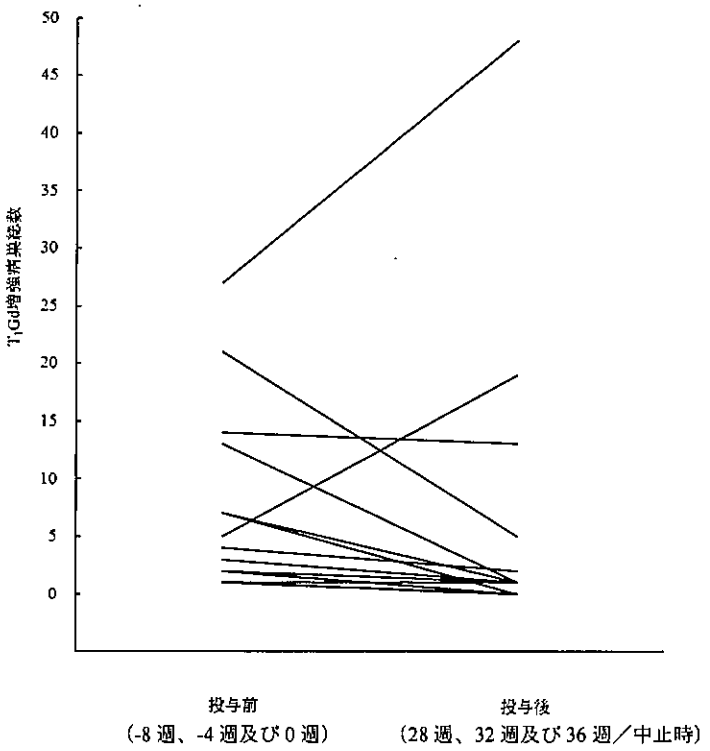


図 2.7.6.8-24 GA 投与前後の T_1Gd 増強病巣の総数（静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施されたスキャン含む）の推移（17 例）

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

表 2.7.6.8-35 各被験者における GA 投与前後の T_1Gd 増強病巣の総数（静脈内ステロイド投与後 30 日以内に実施されたスキャン含む）

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

Source：5.3.5.2-1　16.2.6.8

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

2.7.6.8.2.5 安全性評価項目

(1) 治験薬の投薬状況

52 週までの治験薬の投与期間及び累積投与量を表 2.7.6.8-36 に、治験薬の投与遵守状況を表 2.7.6.8-37 に示した。

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

表 2.7.6.8-36 治験薬の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

表 2.7.6.8-37 治験薬の投与遵守状況（安全性評価対象集団）

項目		GA 20 mg/日群 (～52 週終了時/中止時)
例数		17
投与遵守率 (%)	平均値 (SD)	94.88 (11.77)
	最小値	53.6
	中央値	99.73
	最大値	100.0

Source：5.3.5.2-1 表 14.1-5

(2) 有害事象

安全性は主要投与期間の 52 週（第二段階終了時）まで評価し、安全性評価対象集団 17 例を解析対象とした。

有害事象は MedDRA/J ver.17.0 を用いて集計した。

1) 因果関係別集計

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、臨床試験で被験者が治験薬を投与され発現したすべての不都合な医学的事象と定義し、治験薬投与後、被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない症状又はその徴候（臨床検査の異常を含む）を収集した。

因果関係別の有害事象の発現頻度を表 2.7.6.8-38 に示した。

有害事象は治験薬が投与された全 17 例（100.0%）に 951 件発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全 17 例（100.0%）に 888 件発現した。

3 例以上に発現した有害事象は、注射部位紅斑及び注射部位疼痛が各 15 例（88.2%）、注射部位硬結 13 例（76.5%）、注射部位そう痒感 12 例（70.6%）、注射部位腫脹 11 例（64.7%）、鼻咽頭炎 8 例（47.1%）、注射部位刺激感及び注射部位内出血が各 7 例（41.2%）、注射部位熱感 6 例（35.3%）、発熱 4 例（23.5%）、動悸及び倦怠感が各 3 例（17.6%）であった。

3 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%）、注射部位硬結が 13 例（76.5%）、注射部位そう痒感が 12 例（70.6%）、注射部位腫脹が 11 例（64.7%）、注射部位刺激感が 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%）であった。

表 2.7.6.8-38 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
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

表 2.7.6.8-38 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
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
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

表 2.7.6.8-38 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
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

2) 重症度別集計

重症度別及び因果関係別の有害事象の発現頻度を表 2.7.6.8-39 に示した。

有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であり、重度の有害事象は見られなかった。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 例以上に発現した中等度の有害事象は注射部位紅斑が 4 例（23.5%）であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.6.8-39 有害事象の発現頻度（重症度別及び因果関係別、安全性評価対象集団）

器官別大分類 (SOC)	基本語(PT)	17 例																	
		軽度						中等度						重度					
		因果関係を問わない			因果関係を否定できない			因果関係を問わない			因果関係を否定できない			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	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	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	9	(52.9)	898	11	(64.7)	838	8	(47.1)	53	6	(35.3)	50	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
血液およびリンパ系障害	全体	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	鉄欠乏性貧血	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
心臓障害	全体	4	(23.5)	16	3	(17.6)	15	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	動悸	3	(17.6)	15	3	(17.6)	15	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	洞性徐脈	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
眼障害	全体	2	(11.8)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	眼瞼炎	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	瞼板腺炎	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胃腸障害	全体	5	(29.4)	33	3	(17.6)	25	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	下痢	2	(11.8)	8	1	(5.9)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	軟便	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	腹痛	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	便秘	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	悪心	2	(11.8)	21	1	(5.9)	20	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	口内炎	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	12	(70.6)	783	12	(70.6)	770	4	(23.5)	45	4	(23.5)	45	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	倦怠感	3	(17.6)	5	2	(11.8)	4	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	発熱	3	(17.6)	7	2	(11.8)	6	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	歩行障害	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	インフルエンザ様疾患	1	(5.9)	2	1	(5.9)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	注射部位内出血	7	(41.2)	15	6	(35.3)	6	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	注射部位紅斑	11	(64.7)	187	11	(64.7)	187	4	(23.5)	34	4	(23.5)	34	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	注射部位出血	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	注射部位硬結	11	(64.7)	116	11	(64.7)	116	2	(11.8)	2	2	(11.8)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	注射部位刺激感	7	(41.2)	97	7	(41.2)	97	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	注射部位疼痛	13	(76.5)	83	13	(76.5)	83	2	(11.8)	4	2	(11.8)	4	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	注射部位そう痒感	11	(64.7)	106	11	(64.7)	106	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	注射部位蕁麻疹	1	(5.9)	4	1	(5.9)	4	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	注射部位小水疱	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.8-39 有害事象の発現頻度（重症度別及び因果関係別、安全性評価対象集団） (Continued)

器官別大分類(SOC)	基本語(PT)	17例																	
		軽度						中等度						重度					
		因果関係を問わない			因果関係を否定できない			因果関係を問わない			因果関係を否定できない			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	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）	注射部位熱感	6	(35.3)	29	6	(35.3)	29	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	注射部位変色	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	注射部位腫脹	10	(58.8)	124	10	(58.8)	124	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	注射部位不快感	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	注射部位知覚低下	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	胸部不快感	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	胸痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	顔面痛	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
感染症および寄生虫症	全体	9	(52.9)	14	0	(0.0)	1	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	外陰部腟カンジダ症	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	帯状疱疹	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	口腔ヘルペス	2	(11.8)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	インフルエンザ	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	鼻咽頭炎	8	(47.1)	10	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	全体	2	(11.8)	4	0	(0.0)	0	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	挫傷	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	節足動物刺傷	1	(5.9)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	肋骨骨折	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	関節損傷	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
臨床検査	全体	9	(52.9)	13	6	(35.3)	7	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	脳核磁気共鳴画像異常	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	血中コレステロール減少	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	低比重リポ蛋白減少	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	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	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	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	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	血小板数増加	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	収縮期血圧低下	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.8-39 有害事象の発現頻度（重症度別及び因果関係別、安全性評価対象集団） (Continued)

器官別大分類 (SOC)	基本語(PT)	17 例																	
		軽度						中等度						重度					
		因果関係を問わない			因果関係を否定できない			因果関係を問わない			因果関係を否定できない			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	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
臨床検査（続き）	白血球百分率数異常	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	好酸球数増加	2	(11.8)	2	2	(11.8)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	白血球数増加	2	(11.8)	2	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
代謝および栄養障害	全体	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	食欲減退	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	全体	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	関節痛	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	背部痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
神経系障害	全体	3	(17.6)	5	2	(11.8)	3	2	(11.8)	3	2	(11.8)	3	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	自律神経失調	1	(5.9)	2	1	(5.9)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	体位性めまい	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	味覚異常	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	ヘルペス後神経痛	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	多発性硬化症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(11.8)	2	2	(11.8)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	多発性硬化症再発	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
精神障害	全体	2	(11.8)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	不眠症	2	(11.8)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
生殖系および乳房障害	全体	3	(17.6)	3	2	(11.8)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	不規則月経	2	(11.8)	2	2	(11.8)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	陰茎痛	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	2	(11.8)	5	2	(11.8)	3	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	呼吸困難	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	喘息	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	上気道の炎症	1	(5.9)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	口腔咽頭不快感	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	全体	9	(52.9)	15	6	(35.3)	10	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	ざ瘡	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	脱毛症	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	皮膚炎	1	(5.9)	2	1	(5.9)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.8-39 有害事象の発現頻度（重症度別及び因果関係別、安全性評価対象集団） (Continued)

器官別大分類(SOC)	基本語(PT)	17 例																	
		軽度						中等度						重度					
		因果関係を問わない			因果関係を否定できない			因果関係を問わない			因果関係を否定できない			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	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
皮膚および皮下組織障害（続き）	接触性皮膚炎	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	湿疹	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	薬疹	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	皮下出血	2	(11.8)	3	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	蕁麻疹	2	(11.8)	2	2	(11.8)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	全身性そう痒症	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	発疹	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	乾癬	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

事象名：MedDRA/J ver.17.0
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。
同一症例について、PT 又は SOC で複数回発現した場合でも、1 例発現したとみなし、因果関係は最も関連が強いものを、また重症度は最も重いものを発現例数として集計した。
Source：5.3.5.2-1　表 14.3.2- 1、表 14.3.2- 2

3) 死亡

治験期間を通して、死亡例はなかった。

4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.8-40 に、重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.8-41 に示した。

重篤な有害事象は 3 例（17.6%）に 4 件見られ、その内訳は多発性硬化症 2 例（被験者識別コード：[redacted]及び[redacted]、多発性硬化症再発 1 例（被験者識別コード：[redacted]、洞性徐脈 1 例（被験者識別コード：[redacted]であった。このうち洞性除脈 1 例は治験責任医師又は治験分担医師により治験薬との因果関係が否定された。治験依頼者はすべての事象で治験薬との因果関係は関連なしと判定した。

3 例に発現した重篤な有害事象の臨床経過を以下に記す。

① 症例 1：[redacted]

治験薬投与開始日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

PT：多発性硬化症、発現日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

PT：多発性硬化症再発、発現日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

併用薬*（MRI 検査のために使用した薬剤を除く）：
マイスリー錠、タケプロン OD 錠、マグミット錠、ケンエーG 浣腸、ソル・メドロール静注用、ベシケア錠、ダラシン T ゲル、アズノール軟膏、フロモックス錠

*同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで）の間に使用した薬剤

被験者[redacted]は[redacted]歳の男性で、[redacted]年[redacted]月に初めて MS と診断され、MS に対して前治療を受けていた。治験参加前 1 年間で 2 回再発した。被験者は、治験薬投与開始前の[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬の初回投与の 5 日前）より MS 再発症状が見られ、[redacted]月[redacted]日（0 週）より入院し、[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日にステロイドパルス療法を実施した。被験者は、治験薬の投与を[redacted]年[redacted]月[redacted]日（投与開始 7 日目）から休薬し、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（投与開始 21 日目）に再開した。ソル・メドロール 1 g/日を静脈内投与するパルス療法が[redacted]月[redacted]日（投与開始 7 日目）から[redacted]月[redacted]日（投与開始 11 日目）まで行われた。治験薬の 6 日間の投与後に「多発性硬化症」が発現し、投与開始 28 日目に「多発性硬化症再発」が発現した。いずれの事象も中等度、入院又はその延長が必要であった。治験薬との因果関係は否定されなかった。被験者は、多発性硬化症再発により、投与開始 28 日目の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬の投与を中止した。EDSS スコアは 0 週に 3.5、投与開始 7 日目及び中止時に 7.5 であった。

② 症例 2：[redacted]

治験薬投与開始日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

PT：多発性硬化症、発現日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

併用薬*（MRI 検査のために使用した薬剤を除く）：
パブロンゴールド A 微粒、協和胃腸薬、ベンザリン錠、ハルシオン、フルニトラゼパムアメル、サイレース錠、ロキソニン、テトラミド、レスリン、パキシル、リフレックス、ティアバランス、ベザリップ、ベザテート SR、クレストール、サアミオン錠、タケプロン OD、パリエット、アルロイド G 内用液、ピレチア錠

*同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで）の間に使用した薬剤

被験者[redacted]は4[redacted]歳の女性で、[redacted]年[redacted]月に初めてMSと診断され、MSに対して前治療を受けていた。治験参加前1年間で2回再発した。投与開始82日目（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に中等度で重篤と判定された「多発性硬化症」が発現し、治験を中止した。治験薬との因果関係は否定されなかった。この事象に対する治療としてソル・メドロール1 g/日を静脈内投与するパルス療法が行われた。EDSSスコアは0週に2.0で、中止時に変化はなかったが、年間再発率は投与前（0週）の1.7回/年から投与後（36週／中止時）の4.5回/年に増加した。

③ 症例3：[redacted]

治験薬投与開始日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

PT：洞性徐脈、発現日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

併用薬*（MRI検査のために使用した薬剤を除く）：
ブロチゾラムOD錠、マイスリー錠、リボトリール錠、ロブ錠、デパス錠、インタール点鼻液、ゾーミッグ錠、トクレススパンスールカプセル、プルスマリンA、AZ含嗽用配合細粒「NP」、ガスメット錠、マグミット錠、センノサイド、ナウゼリン錠、プリンペラン注射液、ソル・メドロール静注用、ソリタ-T3号輸液、リチーム、エパルレスタット錠50「EK」

*同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで）の間に使用した薬剤

被験者[redacted]は3[redacted]歳の女性で、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に初めてMSと診断され、MSに対して前治療を受けていた。治験参加前1年間で3回再発した。投与開始265日目（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に「洞性徐脈」を発現し、翌日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から治験薬を休薬した。この事象は軽度で治験薬との関連なしと判定された。ベースライン時の血圧は105/71 mmHg、脈拍数は77拍/分であった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、ステロイドパルス療法実施前の血圧及び脈拍はそれぞれ123/73 mmHg及び49拍/分であったが、治療後はそれぞれ146/69 mmHg及び38拍/分であった。モニター装着後の脈拍数は40～60拍/分であった。被験者は循環器科を受診し、ECG及び心エコー結果から、器質性心疾患の可能性はないと判断された。ホルター心電図では、心拍数はほとんどの時間で50拍/分以上で、洞調律が維持されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、血圧は104/70 mmHg、脈拍数は74拍/分、心拍数は55～67拍/分であった。被験者は右手指の脱力が悪化したため、ソル・メドロール1 g/日によるパルス療法を[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日に受けた。徐脈の原因を特定できなかったため、治験薬の投与再開は中止となった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、心拍数は34～95拍/分で、治験薬の投与を再開し、経過観察した。治験責任医師又は治験分担医師は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬の投与を再開してから徐脈の発現がなく、治験薬の投与と事象との間に相関が見られなかったことから、最終的な因果関係は関連なしと判定された。転帰は回復であった。

表 2.7.6.8-40 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)	17例			
		因果関係を問わない			
		発現例数	発現率(%)	発現件数	100人・年あたりの発現件数
全体	全体	3	17.6	4	28
心臓障害	全体	1	5.9	1	7
	洞性徐脈	1	5.9	1	7
神経系障害	全体	2	11.8	3	21
	多発性硬化症	2	11.8	2	14
	多発性硬化症再発	1	5.9	1	7

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

表 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧

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	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]	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	
					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	
					多発性硬化症				114 日	有	
				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	
					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	
					多発性硬化症再発				92 日	有	
				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	
					白血球百分率数異常				27 日		
				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	
					白血球数増加				55 日		

表 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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	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]		注射部位刺激感	1 日	関連あり		[redacted] 3 日	無	
		[redacted]		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	
					注射部位疼痛	3 日	関連あり		[redacted] 61 日	無	
				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	
					注射部位刺激感	7 日	関連あり		[redacted] 1 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	15 日	関連あり		[redacted] 18 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]	中等度	非重篤	回復	なし	
					注射部位紅斑	16 日	関連あり		[redacted] 2 日	無	

表 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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]	[redacted]	なし	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]	[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 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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]	4	なし	注射部位熱感	一般・全身障害および投与部位の状態 注射部位熱感	[redacted]	軽度 関連あり	非重篤	回復 7 日	なし 無	
（続き）		女	[redacted]	注射部位熱感	一般・全身障害および投与部位の状態 注射部位熱感	[redacted] 29 日	軽度 関連あり	非重篤	回復 6 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 注射部位紅斑	[redacted] 32 日	中等度 関連あり	非重篤	回復 1 日	なし 無	
				皮膚炎	皮膚および皮下組織障害 皮膚炎	[redacted] 32 日	軽度 関連あり	非重篤	回復 1 日	なし 無	
				感冒	感染症および寄生虫症 鼻咽頭炎	[redacted] 32 日	軽度 関連なし	非重篤	回復 3 日	なし 有 有	[redacted]
				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	[redacted] 34 日	中等度 関連あり	非重篤	回復 5 日	なし 無	

表 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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]	なし	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	
		[redacted]			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 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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]	4	なし	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	
		[redacted]		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 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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]	なし	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]			56 日	関連あり		[redacted]	無	
		[redacted]	[redacted]	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	4 日 回復	なし	
						65 日	関連あり		[redacted]	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	8 日 回復	なし	
						67 日	関連あり		[redacted]	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	15 日 回復	なし	
						69 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位硬結				13 日		

表 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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]	なし	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	
		女	[redacted]			70 日	関連あり		[redacted]	無	
（続き）		[redacted]			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 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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]	なし	咳喘息	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]	[redacted]		喘息				165 日	有	

表 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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 / 注射部位疼痛	[redacted] / 1 日	軽度 / 関連あり	非重篤	回復 / [redacted] / 123 日	なし / 無	
		女	[redacted]	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	[redacted] / 1 日	軽度 / 関連あり	非重篤	回復 / [redacted] / 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	[redacted] / 1 日	軽度 / 関連あり	非重篤	回復 / [redacted] / 1 日	なし / 無	
				注射部位熱感	一般・全身障害および投与部位の状態 / 注射部位熱感	[redacted] / 1 日	軽度 / 関連あり	非重篤	回復 / [redacted] / 1 日	なし / 無	

表 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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]	なし	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	[redacted]			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 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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]	なし	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] / 15 日	軽度 / 関連あり	非重篤	回復 / [redacted] / 4 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] / 15 日	軽度 / 関連あり	非重篤	回復 / [redacted] / 107 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	[redacted] / 22 日	軽度 / 関連あり	非重篤	回復 / [redacted] / 23 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] / 24 日	軽度 / 関連あり	非重篤	回復 / [redacted] / 11 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] / 37 日	軽度 / 関連あり	非重篤	回復 / [redacted] / 24 日	なし / 無	

表 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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	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]		注射部位腫脹	47 日	関連あり		[redacted] 6 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	55 日	関連あり		[redacted] 5 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	61 日	関連あり		[redacted] 47 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	63 日	関連あり		[redacted] 9 日	無	

表 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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]	なし	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]			64 日	関連あり		[redacted]	無	
		[redacted]		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	[redacted]
					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	[redacted]
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加				47 日		

表 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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]	なし	全身そう痒感	皮膚および皮下組織障害 / 全身性そう痒症	[redacted] / 96 日	軽度 / 関連あり	非重篤	回復 / [redacted] / 8 日	なし / 無	
（続き）		女	[redacted]	右腕倦怠感	一般・全身障害および投与部位の状態 / 倦怠感	[redacted] / 96 日	軽度 / 関連あり	非重篤	回復 / [redacted] / 2 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] / 104 日	軽度 / 関連あり	非重篤	回復 / [redacted] / 8 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 / 注射部位紅斑	[redacted] / 109 日	軽度 / 関連あり	非重篤	回復 / [redacted] / 12 日	なし / 無	

表 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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
[redacted]	[redacted]	[redacted]	なし	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]	注射部位腫脹		109 日	関連あり		[redacted] 12 日	無	
				食欲不振	代謝および栄養障害	[redacted]	中等度	非重篤	回復	なし	[redacted]
				食欲減退		121 日	関連なし		[redacted] 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	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
				注射部位紅斑		123 日	関連あり		[redacted] 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	[redacted]	軽度	非重篤	回復	なし	
				注射部位腫脹		123 日	関連あり		[redacted] 1 日	無	

表 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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 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	(0-36w)なし (36w-52w)なし	[redacted]
(続き)		女	[redacted]			132 日	関連あり		[redacted]	(0-36w)無 (36w-52w)無	
		[redacted]			注射部位疼痛				134 日	(0-36w) (36w-52w)	
				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	
						135 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位紅斑				10 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	
						136 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位腫脹				2 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	
						140 日	関連あり		[redacted]	無	
					注射部位腫脹				5 日		

表 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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]	なし	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]		注射部位そう痒感	144 日	関連あり		[redacted] 38 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	145 日	関連あり		[redacted] 4 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	146 日	関連あり		[redacted] 94 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	146 日	関連あり		[redacted] 6 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	154 日	関連あり		[redacted] 6 日	無	

表 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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]	なし	注射部位（右大腿）以下の痺れ	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]	[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 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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]	なし	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 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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]	なし	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] / 201 日	軽度 / 関連あり	非重篤	回復 / [redacted] / 7 日	なし / 無	
（続き）		女	[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] / 209 日	軽度 / 関連あり	非重篤	回復 / [redacted] / 7 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] / 211 日	軽度 / 関連あり	非重篤	回復 / [redacted] / 19 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	[redacted] / 217 日	軽度 / 関連あり	非重篤	回復 / [redacted] / 7 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] / 220 日	軽度 / 関連あり	非重篤	回復 / [redacted] / 5 日	なし / 無	

表 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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]	なし	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 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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]	なし	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 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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]	なし	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]	[redacted]		注射部位腫脹	241 日	関連あり		[redacted] 21 日	(0-36w) 無 (36w-52w) 無 (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 注射部位そう痒感	[redacted] 247 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] 253 日	軽度 関連あり	非重篤	回復 [redacted] 12 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] 256 日	軽度 関連あり	非重篤	回復 [redacted] 9 日	なし 無	

表 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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	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	洞性徐脈	心臓障害	[redacted]	軽度	重篤	回復	休薬	[redacted]
（続き）		女 [redacted]	[redacted]		洞性徐脈	265 日	関連なし	3	[redacted] 12 日	無	
				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	[redacted] 276 日	軽度 関連あり	非重篤	未回復 [redacted] 87 日	なし 無	[redacted]
				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	[redacted] 276 日	軽度 関連あり	非重篤	回復 [redacted] 2 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 注射部位紅斑	[redacted] 281 日	軽度 関連あり	非重篤	未回復 [redacted] 82 日	なし 無	[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] 281 日	軽度 関連あり	非重篤	回復 [redacted] 4 日	なし 無	

表 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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 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]	なし	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]	注射部位腫脹		286 日	関連あり		[redacted] 4 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		290 日	関連あり		[redacted] 4 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		292 日	関連あり		[redacted] 15 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		295 日	関連あり		[redacted] 1 日	無	

表 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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]	なし	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]		注射部位そう痒感	302 日	関連あり		[redacted] 13 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	304 日	関連あり		[redacted] 7 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	308 日	関連あり		[redacted] 9 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	316 日	関連あり		[redacted] 7 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	318 日	関連あり		[redacted] 7 日	無	

表 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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]	なし	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 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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]	なし	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	[redacted]
（続き）		女	[redacted]			336 日	関連あり		[redacted]	無	
					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 2.7.6.8-41 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (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]	なし	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	
					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.治療のための入院又は入院期間の延長が必要なもの、4.永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、
5.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの、6.その他の医学的に重要な状態
Source：5.3.5.2-1 14.3.3

5) 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.8-42 に示した。

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] であり、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。

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、処置等もなかったが、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。

表 2.7.6.8-42 治験薬の投与中止に至った有害事象一覧

被験者識別コード	年齢(歳) 性別 体重(kg)	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]	3[redacted] 男 [redacted]	再発の誘発	神経系障害 多発性硬化症再発	[redacted] 28 日	中等度 関連あり	重篤 3	後遺症あり [redacted] 92 日	投与中止 有 有	[redacted]
[redacted]	4[redacted] 女 [redacted]	多発性硬化症の悪化	神経系障害 多発性硬化症	[redacted] 82 日	中等度 関連あり	重篤 6	回復 [redacted] 250 日	投与中止 有 有	
[redacted]	4[redacted] 女 [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] 24 日	軽度 関連あり	非重篤	回復 [redacted] 34 日	投与中止 無	
[redacted]	4[redacted] 女 [redacted]	MRI 画像の悪化	臨床検査 脳核磁気共鳴画像異常	[redacted] 257 日	軽度 関連あり	非重篤	未回復 [redacted] 71 日	投与中止 無	[redacted]

事象名：MedDRA/J ver.17.0

*1.死亡、2.生命を脅かすもの、3.治療のための入院又は入院期間の延長が必要なもの、4.永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、5.後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの、6.その他の医学的に重要な状態

Source：5.3.5.2-1　14.3.3

6) 注射部位反応（ISR）

ISR とは、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、高位語（HLT）が「注射部位反応」（MedDRA/J ver.17.0）に分類される事象と定義した。

52 週までに見られた ISR の発現頻度を PT 別に、表 2.7.6.8-43 に示した。

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

10 例以上に見られた ISR は注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位そう痒感及び注射部位腫脹であった。1 例が注射部位腫脹により治験薬の投与を中止した。注射部位内出血 9 件及び注射部位出血 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。

1 例が注射部位腫脹により治験薬の投与中止に至った。ISR のうち、重篤又は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 2.7.6.8-43 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

7) 注射直後反応（IPIR）

IPIR に関連する有害事象として、血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈（基本語：MedDRA/J ver.17.0）に該当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、中等度の呼吸困難 1 件及び胸痛 1 件を除いて、重症度は軽度であった。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。

8) その他の安全性評価項目

① 生化学的検査

生化学的検査に該当する有害事象として低比重リポ蛋白減少、血中コレステロール減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各1例（5.9%）に見られた。低比重リポ蛋白減少及び血中コレステロール減少は治験薬との因果関係が否定されなかった。生化学的検査に関連する有害事象の重症度はいずれも軽度であった。生化学的検査では0週から36週／中止時及び52週までに平均値の有意な変化は見られず、異常値による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 血液学的検査

血液学的検査に該当する有害事象として好酸球数増加及び白血球数増加が各2例（11.8%）、白血球百分率数異常及び血小板数増加が各1例（5.9%）に見られた。このうち、好酸球数増加の2例及び白血球数増加の1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。血液学的検査に該当する有害事象の重症度はいずれも軽度であった。血液学的検査では、0週から36週／中止時及び52週までに平均値の有意な変動は見られず、異常値による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。

③ 尿検査

尿検査において、有害事象と判定された変動はなかった。

④ バイタルサイン

52週までのバイタルサイン（体温、血圧及び脈拍数）の平均値は治験期間中ほぼ一定であった。1例（5.9%）が収縮期血圧低下の有害事象を発現し、重症度は軽度であった。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が1例(5.9%)に見られたが、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。

⑤ 心電図（ECG）

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。

⑥ 体重及び身体検査

体重の投与前後差の程度は臨床的に問題となるものではなかった。

身体検査で見られた異常のほとんどが皮膚に関係するものであり、36週／中止時の皮膚に関する異常3例、52週の皮膚に関する異常1例が有害事象（ISR）として報告された。

2.7.6.8.2.6 免疫学的検査

PBMC検体の採取は、PBMC測定機関への規定時間内の搬送が可能な実施医療機関において組み入れられた7例の被験者のみを対象とすることとした。7例を対象としてPBMCの増殖反応を検討した結果、治験薬投与中の増殖反応の変化は示唆されなかった。

全17例に対して、抗GA抗体の有無を検査した結果、初回スクリーニングの後、投与開始後の74検体のうち67検体で陽性反応を示し、そのうち60検体で陽性が確認された。陽性検体において抗GA抗体価を算定したところ、全17例の血清は少なくとも1時点で抗GA抗体陽性であった。

-8週（スクリーニング時）における抗AQP4抗体検査の結果は、全17例で陰性であった。

2.7.6.8.3 結論

投与前から投与後の T_1Gd 増強病巣の総数の変化率の点推定値は 65.66%（95%信頼区間：33.19%～82.35%）であった。当初設定した症例数には達しなかったが、投与後の T_1Gd 増強病巣の総数は投与前と比較して有意に減少し、本剤の RRMS に対する疾患活動性の抑制効果が確認された。また、投与後の新規 T_2 病巣数及び年間再発率は減少し、T_1Gd 増強病巣数及び T_1Gd 増強病巣の容積は 36 週／中止時を除き減少した。

本治験において重度な有害事象は見られず、本剤 20 mg の 1 日 1 回皮下投与において、忍容性は良好であり、本治験で得られた安全性データは、治験薬のこれまでに確立された安全性プロファイルと一致していた。

2.7.6.9 海外第III相試験_GA/9010 試験

添付資料番号 5.3.5.4-1（参考）、5.3.5.4-2（参考）

本治験は二重盲検期とそれに続く非盲検期から構成される。二重盲検期の総括報告書（[redacted]年[redacted]月付）には、[redacted]年[redacted]月[redacted]日の開始から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに集積されたデータを用いた中間解析結果が記載されている。非盲検期を合わせた治験全体（最長5年）の結果は、治験総括報告書（[redacted]年[redacted]月付）に記載されている。

2.7.6.9.1 試験方法

試験方法の概要を表2.7.6.9-1に示した。

表2.7.6.9-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	単発性脱髄性症候群（CIS）患者を対象として、早期にグラチラマー酢酸塩（GA）治療を開始した場合、診断確実（臨床的）な多発性硬化症（CDMS）への進行を遅延させる効果を評価する、国際多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
治験の目的	二重盲検期： 主要目的 CDMS［Poserらの診断基準（1983年）］へ進行するまでの期間を指標として、GA投与の有効性をプラセボと比較し、評価する。 副次目的 最長3年間の二重盲検期に、臨床的及び磁気共鳴画像法（MRI）パラメータに対するGAの有効性を評価する。 長期投与（全治験期間）： 最長5年間の臨床的及びMRIパラメータを指標とした脳組織の不可逆的な累積損傷について、GA治療を早期に開始した場合と治療開始が遅延した場合の神経保護作用を比較し、評価する。
治験デザイン	CIS患者を対象とした国際多施設共同（日本を含まない）、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験。 本治験は最長3年間の二重盲検期とそれに続く2年間の非盲検期から構成され、合計投与期間は最長で60ヵ月（5年）であった。 二重盲検期の 80%以上の曝露データが得られた時点で中間解析を実施することとした。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要 (Continued)

項目	内容
対象	対象：CIS患者 選択基準 (1) 単発性臨床的急性増悪を経験した者 (2) 単巣性病巣の臨床症候を有する者 (3) 初回の単巣性臨床的急性増悪より90日以内の者 (4) スクリーニング時のMRI検査において、T_2強調画像で多発性硬化症（MS）を強く示唆する直径6 mm以上の脳病巣を2個以上有する者 (5) 年齢が18歳以上45歳以下の者 (6) ベースライン時のMRI検査前30日以内にコルチコステロイド治療（静脈内、筋肉内、経口）を行っていない者 (7) 性別は男女とも可とし、妊娠可能な女性の場合、医学的に適切な避妊法*を実施することができる者 *適切な避妊法：経口避妊薬、避妊パッチ、長期間作用型の避妊用注射又は二重バリア法（コンドーム又は子宮内避妊器具と殺精子剤） (8) 治験参加に先立ち、署名入りの同意文書を自らの意思により提出し、またそれが可能である者 除外基準 (1) 多巣性病巣の臨床症候がある者 (2) MS以外の疾患でよく見られる臨床的又はMRI症候を有する者 (3) 治験参加前6ヵ月以内に治験薬（免疫グロブリン静注療法を含む）を使用、又は他の治験に参加した者 (4) スクリーニング前6ヵ月以内にインターフェロン（IFN）を使用した者 (5) 治験参加前6ヵ月以内に連続30日以上のコルチコステロイドの継続投与（静脈内、筋肉内、経口）を受けた者 (6) 妊娠中又は授乳中の者 (7) スクリーニングからベースラインの来院までの期間に再発した者 (8) 致死的又はその他の臨床的に重要な疾患を有する者 (9) 同意能力又は治験を完了する能力に影響を及ぼす何らかの内科的又は精神的状態、あるいは治験責任医師又は治験分担医師が、その他の理由で本治験の被験者候補としてふさわしくないと判断する場合 (10) マンニトールに対し過敏症の既往がある者 (11) ガドニウムに対し過敏症の既往がある者 (12) MRI検査を適切に実施することが困難な者
併用禁止薬及び療法	• IFN • 非経口ステロイド剤（治験実施計画書に定義された再発*に対する治療を除く） • 経口ステロイド剤 • 化学療法剤 • 免疫抑制剤及び免疫調整剤 • 4-アミノピリジン • 免疫グロブリン静注療法及び他の治験薬 *再発の定義：神経学的異常**の1回以上の発現又は以前に観察された1回以上の神経学的異常の再発現と定義した。なお、偽再発を除外するため「神経学的異常」が少なくとも48時間持続し、かつ前回の再発の発現後に少なくとも30日間は安定又は改善が継続していなければならないとした。 **神経学的異常とは、神経学的検査で前回検査時と比較して次の客観的変化が少なくとも1つ該当する場合とし、その事象を1回の再発とみなした。 ・EDSSが少なくとも0.5上昇 ・機能別障害度（FS）2項目以上でグレードが1上昇 ・FS1項目でグレードが2上昇

表 2.7.6.9-1 試験方法の概要 (Continued)

項目	内容
併用可能薬及び療法	• 抗コリン剤、鎮痙剤などの MS 症状に対する治療薬について臨床用量における使用 • 再発に対するコルチコステロイドの短期使用 推奨治療はメチルプレドニゾロン 1g/日（静注）を最長 5 日間（漸減療法、経口及び筋肉内投与は不可とした） • 外用及び吸入ステロイド剤
治験薬	治験薬 GA 20 mg、マンニトール 40 mg 及び注射用水を含む 1 mL 溶液であり、GA 及びプラセボは単回投与用プレフィルドシリンジで提供された。 用法・用量 GA 20 mg を 1 日 1 回皮下投与した。
投与・観察期間	全治験期間：最長 5 年間 二重盲検期：最長 3 年間又は CDMS へ進行するまでのいずれか早い時点 非盲検期：2 年間以上
検査・観察項目及び実施時期	表 2.7.6.9-2 参照
評価方法（項目）及び評価基準	1. 有効性評価項目 主要評価項目 二重盲検期における CDMS（Poser らの診断基準）へ進行するまでの期間 副次評価項目 • 二重盲検期の最終評価値における新規 T_2 病巣数 • 二重盲検期の最終評価値におけるベースライン調整済み T_2 病巣の容積 • 二重盲検期の最終評価値におけるベースラインからの脳萎縮の変化* *Structural Image Evaluation using Normalization of Atrophy（SIENA）法を用いた脳容積のベースラインからの変化率 • 二重盲検期に CDMS（Poser らの診断基準による）へ進行した被験者の割合 探索的評価項目 全治験期間（最長 5 年）に対して、以下の探索的評価項目を設定した。 中間解析の結果により非盲検期へ移行した被験者の中には、全投与期間が 5 年未満の被験者もいたため、各評価項目では「5 年間」の代わりに「全治験期間」と表し、「5 年」の代わりに「長期」と表記した。 臨床的パラメータ • 全治験期間における CDMS（Poser らの診断基準による）へ進行するまでの期間 • 全治験期間に CDMS（Poser らの診断基準による）へ進行した被験者の割合 • 全治験期間における年間再発率 MRI パラメータ • 全治験期間の各来院日における新規 T_2 病巣数 • 全治験期間の最終評価値における曝露量で調整した新規 T_2 累積病巣数（事後解析） • 全治験期間の各来院日における T_2 病巣の容積 • 全治験期間の最終評価値における曝露量で調整した T_2 病巣の容積 (事後解析) 2. 安全性の評価項目 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、体重、身体検査及び心電図（ECG）
解析方法	二重盲検期 1. 解析対象集団 (1) Intent-to-treat（ITT）解析対象集団／二重盲検期解析対象集団：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 (2) 試験完了（CO）解析対象集団：3 年間の二重盲検期を完了又は CDMS へ進行した被験者

表 2.7.6.9-1 試験方法の概要 (Continued)

項目	内容
	(3) 治験実施計画書に適合した集団（PPS）：3 年間の二重盲検期を完了又は CDMS へ進行した被験者で治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者 (4) GA 解析対象集団：全治験期間を通して、本治験中に GA 20 mg/日を投与した被験者［二重盲検期に GA 20 mg/日群に割り付けられた被験者（早期開始群）及び二重盲検期にプラセボ群に割り付けられ非盲検期に移行して GA 20 mg/日群を投与された被験者（遅延開始群）］とした。 統計手法は FDA と協議し、治験実施計画書の改訂内容に基づいた。 2. 被験者数が少ない施設の統合 治験参加施設数が多いため、盲検解除前に被験者数が少ない施設を統合することとした。被験者数が 2 例以下の同一国内にある施設を統合した。ただし、スウェーデンの 1 施設の被験者 2 例はフィンランドの 1 施設と統合した。 3. 第一種の過誤 主要評価項目、副次評価項目の順に階層［（2）副次評価項目①～④］を規定し、第一種の過誤を制御するため下降閉検定手順を用いて、複数の評価項目を検証した。本法では上位の評価項目の解析結果が統計学的に有意であるとき、下位の評価項目に移行し、全体的な第一種の過誤を制御した。 4. 有効性 (1) 主要評価項目 1) 主要評価解析 主要評価解析は ITT 解析対象集団を対象とした。 中間解析は二重盲検期の治験薬曝露データが 80%以上収集された時点で実施することとした。その結果、Lan-DeMets 法で補正した第一種の過誤により、中間解析での主要評価項目に対する有意水準を 0.0244 とした。 なお、3 年間の二重盲検期終了時に CDMS へ進行していない被験者、CDMS へ進行する前に治験を中止した被験者、又は中間解析時に二重盲検期継続中の被験者については、それぞれ治験参加期間に相当する右側打ち切り値を割り当てた。 二重盲検期における CDMS（Poser らの診断基準による）へ進行するまでの期間を評価した主要解析では、コックス比例ハザードモデルを用いて GA 20 mg/日群とプラセボ群を比較した。本モデルでは、投与群を説明変数、ベースライン時の単巣性症状の部位、無作為化前の初回の急性増悪に対するコルチコステロイド治療の有無及び施設効果を共変量として含めた。CDMS への進行は Kaplan-Meier 法により推定量を算出し、投与群別にグラフに示した。 2) 副解析 CO 解析対象集団及び PPS を対象として、主要評価解析と同様の解析を実施した。 (2) 副次評価項目 ① 二重盲検期の最終評価値における新規 T_2 病巣数：擬似尤度過分散負二項回帰モデルを用いて投与群間を比較した。本モデルでは、投与群を説明変数、施設及びベースライン時の病巣数を共変量として含めた。 ② 二重盲検期の最終評価値におけるベースライン調整済み T_2 病巣の容積：T_2 病巣の容積は対数正規分布と想定しうるため、対数変換データを用いて解析した。対数変換（0 値には+1）はすべての観察された T_2 病巣の容積に適用した。共分散分析（ANCOVA）を用いて、両投与群で観察された最終評価値の調整済み T_2 病巣の容積の幾何平均値を比較した。本モデルでは、投与群を説明変数、施設及びベースライン時の T_2 病巣の容積を共変量として含めた。 GA 投与が有効である場合、GA 20 mg/日群では CDMS へ進行するまでの期間がプラセボ群より長くなるため、全体的な曝露量は GA 20 mg/日群で多くなり、バイアスが生じる。そのため、追加解析において、二重盲検期の曝露量の対数値で補正して（曝露量対数値は「offset」変量として含めた）、上記と同様の解析を実施した。

表 2.7.6.9-1 試験方法の概要 (Continued)

項目	内容
	③ 二重盲検期の最終評価値におけるベースラインからの脳萎縮の変化： ANCOVA を用いて、両投与群で観察された脳容積の調整済みの平均変化率を比較した。本モデルでは、投与群を説明変数、施設及びベースライン時の容積を共変量として含めた。正規分布からの有意なモデル残差があるとき（Shapiro-Wilk 検定で $p < 0.001$）、脳容積の変化量に対して順位変換することとした。 ④ 二重盲検期に CDMS (Poser らの診断基準による) へ進行した被験者の割合： 二重盲検期終了時評価を 2×2 表として要約した。ベースラインで調整したロジスティック回帰分析で群間比較した。本モデルでは、投与群を説明変数、ベースライン時の単巣性症状の部位、無作為化前の初回の急性増悪に対するコルチコステロイド治療の有無及び施設効果を共変量として含めた。 (3)全治験期間における探索的評価項目 名目有意水準は 5%とした。探索的評価項目はすべて ITT 解析対象集団を対象として解析した。 ① 臨床的パラメータ： • 全治験期間における CDMS（Poser らの診断基準による）へ進行するまでの期間：コックス比例ハザードモデルを用いて解析した。本モデルでは、投与群を説明変数、ベースライン時の単巣性症状の部位、無作為化前の初回の急性増悪に対するコルチコステロイド治療の有無及び施設効果を共変量として含めた。CDMS へ進行するまでの期間はノンパラメトリック Kaplan-Meier 法により推定量を算出し、投与群別にグラフに示した。 • 全治験期間に CDMS（Poser らの診断基準による）へ進行した被験者の割合：ベースラインで調整したロジスティック回帰分析を用いて解析した。本モデルでは、投与群を説明変数、ベースライン時の単巣性症状の部位、無作為化前の初回の急性増悪に対するコルチコステロイド治療の有無及び施設効果を共変量として含めた。 • 全治験期間における年間再発率：曝露量の対数値に基づく「offset」を用いた擬似尤度過分散 Poisson 回帰分析を用いて解析した。本モデルでは、投与群を説明変数、ベースライン時の単巣性症状の部位、無作為化前の初回の急性増悪に対するコルチコステロイド治療の有無及び施設効果を共変量として含めた。 ② MRI パラメータ： • 全治験期間の各来院日における新規 T_2 病巣数：反復測定負二項回帰分析を用いた。本モデルでは、投与群、時間（月）、投与群と時間（月）の交互作用及び施設を固定効果として含めた。 • 全治験期間の最終評価値における曝露量で調整した新規 T_2 病巣の累積数（事後解析）：負二項分布回帰分析を用いて解析した。本モデルでは、投与群を説明変数、施設、ベースライン時の T_1Gd 増強病巣数、全治験期間の曝露量を共変量として含めた。 • 全治験期間の各来院日における T_2 病巣の容積：病巣の容積は対数正規分布と想定しうるため、各来院日に観察したすべての T_2 病巣の容積を対数変換（0 値には+1）した。全治験期間の対数変換容積の反復測定には、ベースラインで調整した反復測定混合効果モデルを用いて解析した。本モデルでは、投与群、時間（月）、投与群と時間（月）の交互作用、ベースライン時の T_2 病巣の容積及び施設を固定効果として含めた。 • 全治験期間の最終評価値における曝露量で調整した T_2 病巣の容積（事後解析）：ANCOVA を用いて、最終評価値の両投与群で観察された T_2 病巣の容積の調整済み幾何平均を比較した。本モデルでは、投与群を説明変数、施設、ベースライン時の T_2 病巣の容積及び全治験期間における曝露量の対数値を共変量として含めた。

表 2.7.6.9-1 試験方法の概要 (Continued)

項目	内容
	5. 安全性評価項目 二重盲検期においては二重盲検期解析対象集団を対象として解析した。 二重盲検期において有害事象名は、治験担当医師が記載した用語を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver. 10.0 を用いて読み替え、集計した。 全治験期間においては GA 解析対象集団を対象として解析した。 全治験期間において有害事象名は、治験担当医師が記載した用語を MedDRA ver. 13.0 を用いて読み替え、集計した。 臨床検査及びバイタルサインについて、各項目の測定値及びベースラインからの変化量について要約統計量を算出した。
計画被験者数	両投与群をあわせ合計約 475 例
治験責任医師名	[redacted]他
治験実施施設	[redacted]他 80 施設 （オーストリア、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ルーマニア、スペイン、デンマーク、フィンランド、ノルウェー、スウェーデン、オーストラリア、ニュージーランド、アルゼンチン、英国及び米国）
治験期間	2004 年 1 月[redacted]日～2010 年 6 月[redacted]日

表 2.7.6.9-2 検査・観察項目及び実施時期

検査・観察項目／Visit	スクリーニング V-1	ベースライン V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13 二重盲検期終了時	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20	V21 中止／終了時	予定外の来院
Month	–1	0	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	
	二重盲検期															非盲検期								
同意、人口統計学的特性	X																							
選択／除外基準	X	X[1]																						
既往歴	X																							
前治療薬及び併用薬	X	X[1]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X		X		X	X[7]
身体検査	X						X				X				X								X	X[7]
バイタルサイン	X	X[3]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[3]		X		X		X		X	X
心電図	X						X				X				X									X[7]
胸部 X 線検査[9]	X																							
神経学的検査	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X		X		X	X[7]
神経学的評価 – MSFC	X[6]	X			X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
再発の評価[8]	X	X[1]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X		X		X	X[7]
臨床検査	X	X			X		X		X		X		X		X				X				X	X[7]
MRI（T_1、T_2）	X[4]	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X								X	X[7]
MRI（ブラックホール）		X[4]			X		X		X		X		X		X								X	X[7]
脳萎縮の評価		X[4]					X				X				X								X	X[7]
血清 βhCG 検査	X[5]						X[5]				X[5]				X[5]									
服薬状況の確認・治験薬の処方		X[2]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[7]
有害事象		X[2]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[7]
終了状態の記入																							X	

1 無作為化前に実施した。
2 無作為化後に実施した。
3 ベースライン時の初回投与及び非盲検期移行時の初回投与の前後にバイタルサインを測定した（投与後 30 分）。
4 CDMS へ進行した時点、投与開始後 36 ヵ月、又は極めて高い有効性が示されるまでのいずれか早い時点まで、3 ヵ月ごとに T_1 及び T_2 強調 MRI 画像を評価した。CDMS へ進行した場合は、それ以前の 1 ヵ月間に実施しなかった場合に、追加の MRI 検査を実施した。その後は、治験終了時又は中止時に MRI 検査を実施した。
5 妊娠可能な女性を対象とした。
6 スクリーニング時に MSFC を 2 回実施した。
7 予定外の来院時でも、治験責任医師が必要と判断した場合に実施した。ただしバイタルサインは来院ごとに測定した。また、被験者が再発の可能性を申し出たことによる予定外の来院の場合は、再発を評価した。
8 予定来院時並びに治験担当医師が必要とみなした予定外の来院時に再発を評価した。
9 過去 6 ヵ月間に実施しなかった場合にのみ実施した。

βhCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピンβサブユニット、MSFC = 多発性硬化症機能評価、V = 来院

2.7.6.9.2 試験成績

2.7.6.9.2.1 被験者の内訳

本治験は 16 ヵ国 80 施設で実施された。スクリーニングを実施した被験者は 619 例であり、そのうち 481 例が無作為化（GA 20 mg/日群 243 例、プラセボ群 238 例）された。

本治験では、独立したデータモニタリング委員会（DMC）を設置し、二重盲検期の治験薬曝露データの 81%が収集された時点（カットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のデータを用い中間解析を実施した。中間解析のカットオフ日時点で 193 例（40.1%）が二重盲検期間中であった。中間解析結果から、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較し有意に CDMS への進行が遅延し臨床的有効性が示され、また GA の良好な忍容性が示された。[redacted]、治験依頼者である Teva Pharmaceutical Industries 社は[redacted]、二重盲検期を早期終了し、全被験者を非盲検期に移行させた。

二重盲検期に治験を中止した被験者は 72 例（GA 20 mg/日群 45 例、プラセボ群 27 例）であり、非盲検期に移行した被験者は 409 例（GA 20 mg/日群 198 例、プラセボ群 211 例）であった。非盲検期に移行した被験者のうち、二重盲検期を完了した被験者（CDMS へ進行又は 3 年経過して終了）は 308 例（GA 20 mg/日群 144 例、プラセボ群 164 例）、[redacted]二重盲検期を早期終了し、非盲検期に移行した被験者は 101 例（GA 20 mg/日群 54 例、プラセボ群 47 例）であった。

非盲検期に治験を中止した被験者は 120 例（GA 20 mg/日群 35 例、プラセボ群 85 例）であり、本治験を完了した被験者は 289 例（GA 20 mg/日群 163 例、プラセボ群 126 例）であった。

全治験期間における被験者の内訳を図 2.7.6.9-1 に示した。

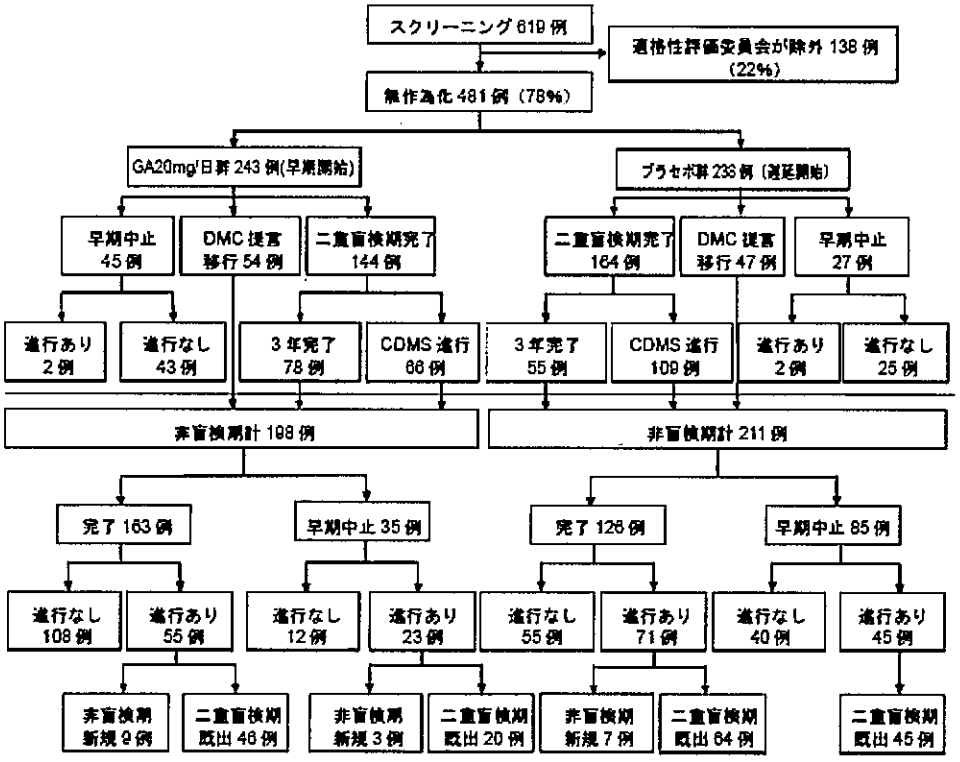


図 2.7.6.9-1 被験者の内訳（全治験期間）

進行：CDMS へ進行、非盲検期新規：非盲検期に CDMS へ進行、二重盲検期既出：二重盲検期に CDMS へ進行
Source：5.3.5.4-2 Figure 1

全治験期間における被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.6.9-3 に示した。

全治験期間を通して、本治験を中止した被験者は 192 例（GA 20 mg/日群／早期開始群 80 例、プラセボ群／遅延開始群 112 例）であった。主な中止理由は「有害事象」（71 例、14.8%）及び「被験者の判断」(69 例、14.3%) であった。「有害事象」により中止した被験者の割合は、GA 20 mg/日群／早期開始群（23 例、9.5%）と比較してプラセボ群／遅延開始群（48 例、20.2%）で約 2 倍高かった。また、「被験者の判断」により中止した被験者の割合は、GA 20 mg/日群／早期開始群（30 例、12.3%）と比較してプラセボ群／遅延開始群（39 例、16.4%）で高かった。

表 2.7.6.9-3　被験者の内訳及び中止理由（全治験期間）

	GA 20 mg/日群／早期開始群 (243 例)		プラセボ群／遅延開始群 (238 例)	
	例数	%	例数	%
無作為化された被験者数	243	100.0	238	100.0
完了例	163	67.1	126	52.9
中止例	80	32.9	112	47.1
中止理由				
有害事象	23	9.5	48	20.2
来院せず	6	2.5	7	2.9
被験者の判断	30	12.3	39	16.4
プライマリーケア担当医又は治験責任医師の判断	7	2.9	8	3.4
治験依頼者の判断	1	0.4	0	0
妊娠	4	1.6	7	2.9
服薬不遵守	3	1.2	1	0.4
死亡	1	0.4	0	0
その他	5	2.1	2	0.8

Source：5.3.5.4-2　Table 4

2.7.6.9.2.2　解析対象集団

- **Intent-to-treat (ITT) 解析対象集団／二重盲検期解析対象集団**：無作為化割り付け後に GA 20 mg/日又はプラセボを 1 回以上投与されたすべての被験者とした。ITT 解析対象集団／二重盲検期解析対象集団は 481 例（GA 20 mg/日群 243 例、プラセボ群 238 例）を対象とした。
- **試験完了（CO）解析対象集団**：中間解析カットオフ時点で二重盲検期を完了した被験者（GA 20 mg/日群 96 例、プラセボ群 130 例）、二重盲検期を実施中の被験者（GA 20 mg/日群 108 例、プラセボ群 85 例）及び二重盲検期で治験を中止した被験者のうち CDMS へ進行した被験者（GA 20 mg/日群 2 例、プラセボ群 2 例）の合計 423 例（GA 20 mg/日群 206 例、プラセボ群 217 例）*を対象とした。
  *カットオフ時点における被験者数であるため、図 2.7.6.9-1 に示された人数とは異なる。
- **治験実施計画書に適合した集団（PPS）**：中間解析カットオフ日までに、重大な治験実施計画書からの逸脱がなく、二重盲検期を完了した又はそれ以前に CDMS へ進行したすべての被験者とした。PPS は 394 例（GA 20 mg/日群 193 例、プラセボ群 201 例）を対象とした。
- **GA 解析対象集団**：全治験期間を通して、本治験中に GA 20 mg/日を投与された被験者［二重盲検期に GA 20 mg/日群に割り付けられた被験者（早期開始群）及び二重盲検期にプラセボ群に割り付けられ、非盲検期に移行して GA 20 mg/日群を投与された被験者（遅延開始群）］とした。GA 解析対象集団は、454 例（早期開始群 243 例、遅延開始群 211 例）を対象とした。

有効性評価はすべて ITT 解析対象集団を対象とした。主要評価項目の副解析では、CO 解析対象集団及び PPS を対象とした解析も行った。

安全性評価において、二重盲検期の評価には二重盲検期解析対象集団を、全治験期間を通した評価には GA 解析対象集団を対象とした。

2.7.6.9.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT 解析対象集団におけるベースライン時の人口統計学的特性、疾患特性及び MRI パラメータを、それぞれ表 2.7.6.9-4、表 2.7.6.9-5 及び表 2.7.6.9-6 に示した。

ベースライン時の人口統計学的特性、疾患特性及び MRI パラメータについて、いずれの項目も投与群間で大きな違いは見られなかった。

なお、ベースライン時の MRI パラメータでは、ベースライン時の T_2 病巣数が 2 個以上という選択基準（4）により、T_2 病巣数の中央値は GA 20 mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ 22 個及び 21 個であった。また、T_1Gd 増強病巣数の中央値は両群とも 0 個であった。

表 2.7.6.9-4 ベースライン時の人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

		GA 20 mg/日群／早期開始群 (243 例)	プラセボ群／遅延開始群 (238 例)
性別	女性 例数 (%)	159 (65.4)	163 (68.5)
	男性 例数 (%)	84 (34.6)	75 (31.5)
年齢（歳）	平均値 (SD)	31.5 (6.9)	30.8 (7.0)
	中央値 (最小値 - 最大値)	30.8 (18.6 - 45.0)	30.1 (18.1 - 45.8)
人種	アジア／東洋系 例数 (%)	2 (0.8)	1 (0.4)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人 例数 (%)	1 (0.4)	1 (0.4)
	白人 例数 (%)	233 (95.9)	229 (96.2)
	ヒスパニック系 例数 (%)	3 (1.2)	2 (0.8)
	その他 例数 (%)	4 (1.6)	5 (2.1)

Source：5.3.5.4-1 Table 7

表 2.7.6.9-5 ベースライン時の疾患特性（ITT 解析対象集団）

		GA 20 mg/日群／早期開始群 (243 例)	プラセボ群／遅延開始群 (238 例)
最初の症状からの期間（日）	平均値 (SD)	74.0 (15.1)	74.1 (14.7)
初回の急性増悪に対しコルチコステロイドを使用した被験者	例数 (%)	149 (61.3)	159 (66.8)
最初の症状の転帰	完全回復 例数 (%)	111 (45.7)	117 (49.2)
	改善 例数 (%)	120 (49.4)	113 (47.5)
	変化なし 例数 (%)	11 (4.5)	8 (3.4)
	悪化 例数 (%)	1 (0.4)	0 (0)
初回の急性増悪時の単巣性症状の部位	眼 例数 (%)	82 (33.7)	86 (36.1)
	脳 例数 (%)	83 (34.2)	84 (35.3)
	脊髄 例数 (%)	48 (19.8)	42 (17.6)
	脳又は脊髄 例数 (%)	30 (12.3)	26 (10.9)

Source：5.3.5.4-1 Table 8

表 2.7.6.9-6 ベースライン時の MRI パラメータ（ITT 解析対象集団）

	GA 20 mg/日群／早期開始群（243 例）						プラセボ群／遅延開始群（238 例）					
	例数	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
T_1Gd 増強病巣数	242	1.3	2.8	0	0	18.0	237	1.6	2.9	0	0	20.0
T_2病巣数	242	33.0	34.4	2.0	22.0	265.0	237	29.9	26.3	2.0	21.0	156.0
T_1Gd 増強病巣の容積（mL）	241	0.2	0.6	0	0	3.8	237	0.3	0.6	0	0	3.9
T_2病巣の容積（mL）	241	6.4	7.8	0.2	4.0	54.1	237	5.7	6.0	0.2	3.8	37.0
脳容積（L）	241	1.5	0.1	1.3	1.5	1.8	235	1.5	0.1	1.2	1.6	1.9

Source：5.3.5.4-1 Table 9

2.7.6.9.2.4 有効性評価項目

(1) 主要評価項目：二重盲検期における CDMS（Poser らの診断基準）へ進行するまでの期間

1) 主要評価解析

主要評価解析は ITT 解析対象集団を対象とした。

CDMS への進行は、Poser らの診断基準に従った。統計解析計画書（SAP）で規定したとおり、被験者数の少ない施設は統合した。統合した施設と投与群との交互作用を検討した結果、有意性が見られた。しかし、被験者数が少なく GA 20 mg/日群で CDMS へ進行した被験者がいなかった4ヵ国（フィンランド、スウェーデン、ノルウェー及びニュージーランド）を除外すると、交互作用に有意性は見られなかった。さらに、これらの4ヵ国を統合し、このうち GA 20 mg/日群の2例をランダムに CDMS へ進行した被験者に割り当ててみても、交互作用に有意性は見られなかった。よって、すべての統計解析から交互作用項を除外した。

二重盲検期における CDMS（Poser らの診断基準）へ進行するまでの期間を図 2.7.6.9-2 に示した。

コックス比例ハザードモデルを用いて二重盲検期における CDMS へ進行するまでの期間を解析した結果、GA 20 mg/日群におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.55［95%信頼区間：0.40～0.77］であった（p=0.0005）。よって、GA 20 mg/日群はプラセボ群と比較して CDMS への進行リスクが 45%減少した。

なお、結果の頑健性を確認するため、二重盲検期における CDMS へ進行するまでの期間について、施設、単巣性症状の部位、及び初回急性増悪時のコルチコステロイド使用の有無を層別変数とする層別ログランク検定を用いて GA 20 mg/日群とプラセボ群を比較した。その結果、二重盲検期における CDMS へ進行するまでの期間は、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して有意に長かった（p=0.0041）。

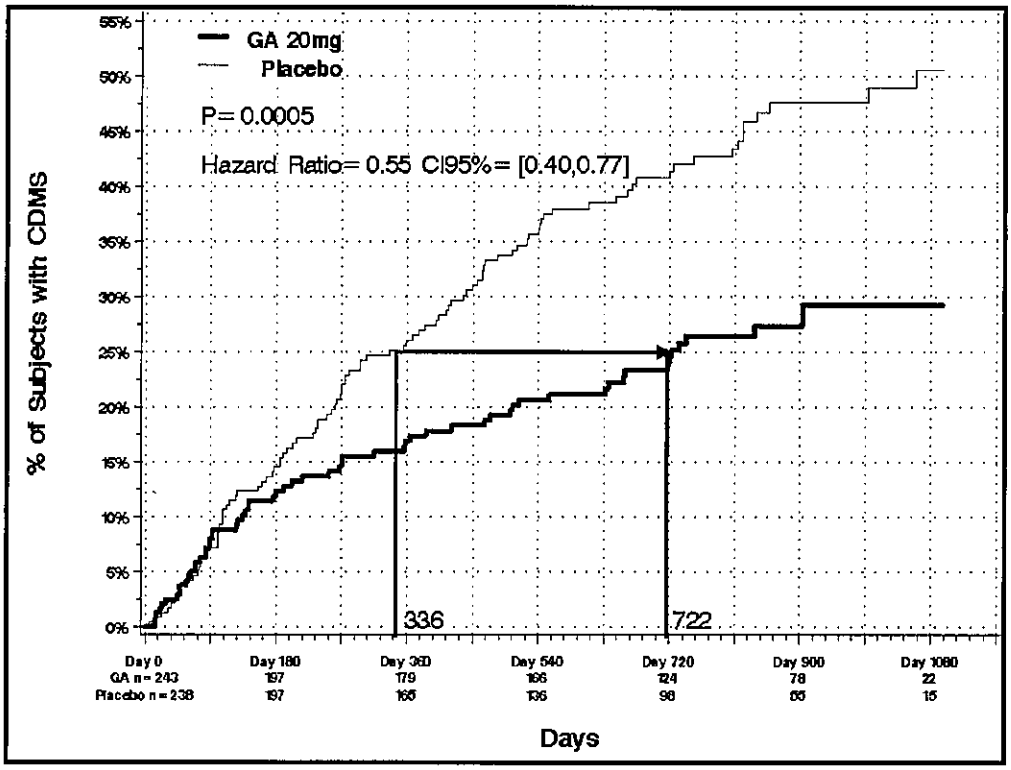


図 2.7.6.9-2 二重盲検期における CDMS（Poser らの診断基準）へ進行するまでの期間（Kaplan-Meier 法、ITT 解析対象集団）

Source：5.3.5.4-1 Figure 2 及び 11.4.1.1.1

二重盲検期における CDMS（Poser らの診断基準）へ進行するまでの期間の 25 パーセンタイルを表 2.7.6.9-7 に示した。

CDMS へ進行するまでの期間としては、二重盲検期（カットオフまで）の GA 20 mg/日群において CDMS へ進行した被験者の割合が 24.7%（60/243 例、表 2.7.6.9-11 参照）であったため、25 パーセンタイルを評価した。

Kaplan-Meier 法による CDMS へ進行するまでの期間（25 パーセンタイル）の推定値は、GA 20 mg/日群で 722 日間、プラセボ群で 336 日間であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して CDMS へ進行するまでの期間は 2 倍以上であった。

表 2.7.6.9-7 二重盲検期における CDMS（Poser らの診断基準）へ進行するまでの期間（25 パーセンタイル）（Kaplan-Meier 法、ITT 解析対象集団）

		GA 20 mg/日群 (243 例)	プラセボ群 (238 例)	差 (効果)
CDMS へ進行するまでの期間 推定値（日）	25 パーセンタイル	722	336	386 (114.9%)
	25 パーセンタイルの 95%信頼区間下限	505	260	-
	25 パーセンタイルの 95%信頼区間上限	-	456	-

Source：5.3.5.4-1 Table 10

2) 副解析

二重盲検期におけるCDMSへ進行するまでの期間について、CO解析対象集団及びPPSを対象として、主要評価解析と同様の解析を実施した。CO解析対象集団を対象とした結果、ハザード比は0.58（95%信頼区間：0.41～0.82）であり（コックス比例ハザードモデル、p=0.0017）、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較してCDMSへの進行リスクが42%減少した。PPSを対象とした結果、ハザード比は0.51（95%信頼区間：0.36～0.74）であり（コックス比例ハザードモデル、p=0.0003）、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較してCDMSへの進行リスクが49%減少した。よって、CO解析対象集団及びPPSのいずれを対象とした解析においても、主要評価解析の結果と整合しており、主要評価解析の頑強性が示された。

(2) 副次評価項目

副次評価項目については、すべてITT解析対象集団を対象として解析した。

1) 二重盲検期の最終評価値における新規 T_2 病巣数

二重盲検期の最終評価値における新規 T_2 病巣数の要約統計量を表2.7.6.9-8に示した。

二重盲検期の最終評価値における新規 T_2 病巣数の平均値（SD）は、GA 20 mg/日群で0.7（1.7）個、プラセボ群で1.8（3.6）個であった。

表2.7.6.9-8 二重盲検期の最終評価値における新規 T_2 病巣数の要約統計量（ITT解析対象集団）

		GA 20 mg/日群 (243例)	プラセボ群 (238例)
二重盲検期の最終評価値における新規 T_2 病巣数（個）	例数	220	221
	平均値 (SD)	0.7 (1.7)	1.8 (3.6)
	中央値	0	0
	最小値 - 最大値	0.0 - 15.0	0.0 - 19.0

Source：5.3.5.4-1 Table 11

二重盲検期の最終評価値における新規 T_2 病巣数について、擬似尤度過分散負二項回帰モデルを用いて投与群間を比較した。その結果、新規 T_2 病巣数のプラセボ群に対するGA 20 mg/日群の比は0.42（95%信頼区間：0.29～0.61）であり（p<0.0001）、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して58%減少した。

2) 二重盲検期の最終評価値におけるベースライン調整済み T_2 病巣の容積

ベースラインから二重盲検期の最終評価値における T_2 病巣の容積の変化量の要約統計量を表2.7.6.9-9に示した。

ベースラインから二重盲検期の最終評価値における T_2 病巣の容積の変化量の平均値（SD）及び中央値は、それぞれGA 20 mg/日群で1.2（2.6）mL及び0.7 mL、プラセボ群で2.6（3.9）mL及び1.3 mLであり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して小さかった。

表 2.7.6.9-9 ベースラインから二重盲検期の最終評価値における T_2 病巣の容積の変化量の要約統計量（ITT 解析対象集団）

		GA 20 mg/日群 (243 例)	プラセボ群 (238 例)
ベースラインから二重盲検期の最終評価値における T_2 病巣の容積変化量（mL）	例数	218	221
	平均値 (SD)	1.2 (2.6)	2.6 (3.9)
	中央値	0.7	1.3
	最小値 - 最大値	−5.8 - 14.1	−4.8 - 20.3

Source：5.3.5.4-1 Table 12

二重盲検期の最終評価値におけるベースライン調整済み T_2 病巣の容積について ANCOVA を用いて解析した結果、幾何平均値の比は 0.87（95%信頼区間：0.79～0.95）であり（p=0.0013）、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して有意に 13%減少した。

追加解析において、二重盲検期の曝露量の対数値で補正して、同様の解析を実施した。その結果、二重盲検期の最終評価値におけるベースライン調整済み T_2 病巣の容積の幾何平均値の比は 0.75（95%信頼区間：0.64～0.87）であり（p=0.0002）、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して有意に 25%減少した。

3) 二重盲検期の最終評価値におけるベースラインからの脳萎縮の変化

ベースラインから二重盲検期の最終評価値における脳萎縮の変化を、SIENA 法を用いた脳容積のベースラインからの変化率を用いて評価した。その結果を表 2.7.6.9-10 に示した。

ベースラインから二重盲検期の最終評価値における脳容積の変化率の平均値（SD）は、GA 20 mg/日群で−0.3（0.6）%、プラセボ群で−0.4（0.7）%であった。

表 2.7.6.9-10 ベースラインから二重盲検期の最終評価値における脳萎縮の変化率（ITT 解析対象集団）

		GA 20 mg/日群 (243 例)	プラセボ群 (238 例)
ベースラインから二重盲検期の最終評価値における脳容積の変化率 (%)	例数	191	174
	平均値 (SD)	-0.3 (0.6)	-0.4 (0.7)
	中央値	-0.3	-0.3
	最小値 - 最大値	−2.4 – 1.6	−3.5 – 2.0

Source：5.3.5.4-1 Table 13

ANCOVA を用いて両投与群で観察された脳容積の調整済みの平均変化率を比較した結果、投与群間に有意差はなかった（p=0.6195）。

4) 二重盲検期に CDMS へ進行した被験者の割合

下降閉検定手順を用いた解析法に従うと、「3) 二重盲検期の最終評価値におけるベースラインからの脳萎縮」において有意差がなかった。そのため、「二重盲検期に CDMS へ進行した被験者の割合」に関する検証的な検定を行い、そこで第一種の過誤率を制御することはできないものの、参考までに検討結果を以下に示した。

二重盲検期に CDMS（Poser らの診断基準）へ進行した被験者の割合を表 2.7.6.9-11 に示した。

CDMS へ進行した被験者の割合は、GA 20 mg/日群で 24.7%、プラセボ群で 42.9%であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して低かった。

表 2.7.6.9-11 二重盲検期に CDMS（Poser らの診断基準）へ進行した被験者の割合（ITT 解析対象集団）

		GA 20 mg/日群（243 例）		プラセボ群（238 例）	
		例数	%	例数	%
全体		243	100.0	238	100.0
CDMS へ進行	なし	183	75.3	136	57.1
	あり	60	24.7	102	42.9

Source：5.3.5.4-1 Post-Text Table 8

ロジスティック回帰分析の結果、CDMS へ進行した被験者の割合の GA 20 mg/日群のプラセボ群に対するオッズ比は 0.41（95%信頼区間：0.27～0.61）であり（p<0.0001）、GA 20 mg/日群ではプラセボと比較して 59%減少した。

(3) 非盲検期を含む全治験期間の探索的評価項目

探索的評価項目については、すべて ITT 解析対象集団を対象として解析した。

1) 臨床パラメータ

① 全治験期間における CDMS（Poser らの診断基準による）に進行するまでの期間

コックス比例ハザードモデルを用いて全治験期間における CDMS へ進行するまでの期間を解析した結果、ハザード比は 0.59（95%信頼区間：0.44～0.80）であった（p = 0.0005）。よって、早期開始群では遅延開始群と比較して CDMS への進行リスクが 41%減少した。

Kaplan-Meier 法による全治験期間における CDMS へ進行するまでの期間を図 2.7.6.9-3 に示した。

CDMS へ進行するまでの期間としては、全治験期間を通して CDMS（Poser らの診断基準による）へ進行した被験者の割合は、早期開始群で 32.9%（80/243 例）であったため（1) ②参照）、35 パーセンタイルを評価した。

全治験期間での Kaplan-Meier 法による CDMS へ進行するまでの期間は、遅延開始群で 525 日、早期開始群で 1497 日であり、遅延開始群と比較して早期開始群で 185%長かった。

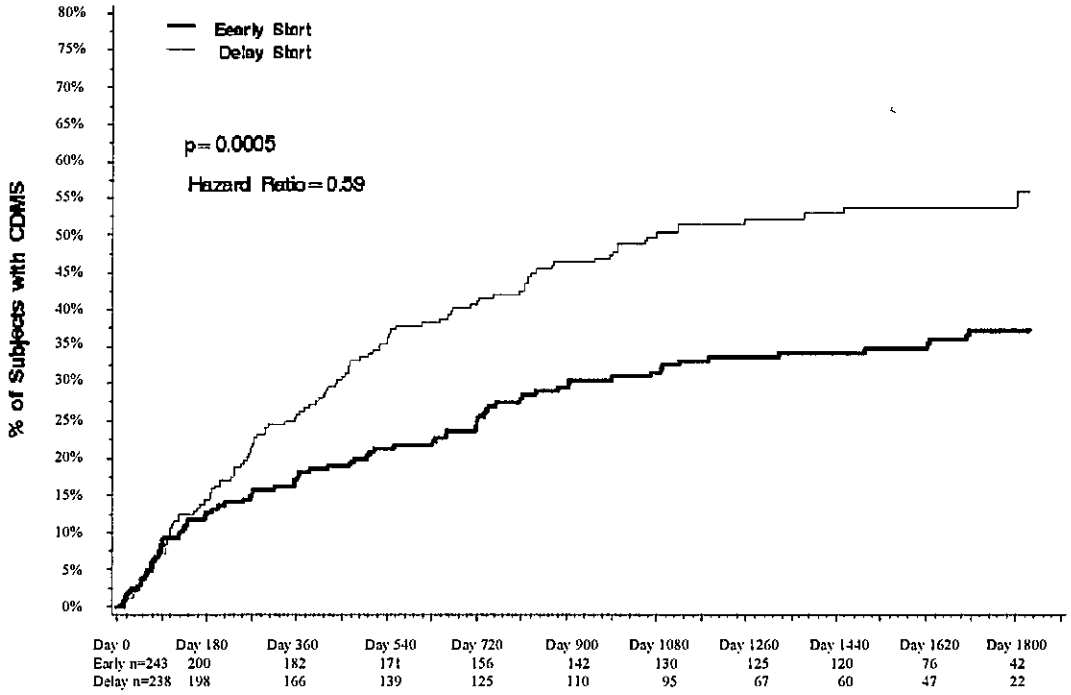


図 2.7.6.9-3 全治験期間における CDMS（Poser らの診断基準による）へ進行するまでの期間（Kaplan-Meier 法、ITT 解析対象集団）

Source：5.3.5.4-2 Figure 2

② 全治験期間に CDMS（Poser らの診断基準による）へ進行した被験者の割合

全治験期間に CDMS へ進行した被験者の割合は、早期開始群で 32.9%（80/243 例）、遅延開始群で 49.6%（118/238 例）であった。

ロジスティック回帰分析の結果、CDMS へ進行した被験者の割合の早期開始群の遅延開始群に対するオッズ比は 0.48（95%信頼区間：0.33～0.70）であり（p=0.0002）、早期開始群では遅延開始群と比較して、CDMS へ進行するリスクが 52%減少した。

③ 全治験期間における年間再発率

全治験期間における再発回数の分布を表 2.7.6.9-12 に示した。

全治験期間に再発が見られなかった被験者数（%）は、早期開始群では 162 例（66.9%）、遅延開始群で 120 例（50.4%）であった。

表 2.7.6.9-12 全治験期間における再発回数の分布（ITT 解析対象集団）

再発回数（回）	早期開始群		遅延開始群	
	例数	%	例数	%
全体	242	100.0	238	100.0
0	162	66.9	120	50.4
1	51	21.1	95	39.9
2	22	9.1	18	7.6
3	5	2.1	5	2.1
4	1	0.4	–	–
5	1	0.4	–	–

Source：5.3.5.4-2 Table 8

全治験期間における累積再発回数の平均値（SD）は、早期開始群で0.49（0.83）回、遅延開始群で0.61（0.72）回であった。

曝露量で調整した年間再発率は、早期開始群で0.14回/年、遅延開始群で0.19回/年であった。曝露量で調整した年間再発率の早期開始群の遅延開始群に対する率比は0.73（95%信頼区間：0.55～0.96）であり（擬似尤度過分散過分散Poisson回帰分析、p=0.024）、早期開始群では遅延開始群と比較して27%減少した。

2) MRIパラメータ

① 全治験期間の各来院日における新規T_2病巣数

全治験期間における新規T_2病巣数の調整済み平均値（SE）は、早期開始群で0.61（0.07）個、遅延開始群で1.02（0.11）個であった。早期開始群の遅延開始群に対する率比は0.59（95%信頼区間：0.45～0.79）であった（反復測定負二項回帰分析、$p < 0.001$）。早期開始群では遅延開始群と比較して、新規T_2病巣数が41%少なかった。

② 全治験期間の最終評価値における曝露量で調整した新規T_2累積病巣数（事後解析）

全治験期間の最終評価値における、曝露量で調整した新規T_2累積病巣数の調整済み平均値（SE）は早期開始群で1.74（0.19）個、遅延開始群で2.99（0.30）個であり、早期開始群の遅延開始群に対する率比は0.58（95%信頼区間：0.46～0.74）であった（負二項分布回帰分析、$p < 0.0001$）。早期開始群では遅延開始群と比較して、新規T_2累積病巣数が42%少なかった。

③ 全治験期間の各来院日におけるT_2病巣の容積

全治験期間におけるT_2病巣の容積の調整済み対数変換平均値（SE）は、早期開始群で1.76（0.02）、遅延開始群で1.85（0.02）であり、調整済み対数変換平均差は−0.09（95%信頼区間：−0.14～−0.05）であった（反復測定混合モデル、$p < 0.001$）。

④ 全治験期間の最終評価値における曝露量で調整したT_2病巣の容積（事後解析）

全治験期間の最終評価値における曝露量で調整したT_2病巣の容積の調整済み幾何平均値（SE）は、早期開始群で2.06（0.11）mL、遅延開始群で2.63（0.14）mLであり、幾何平均比は0.78（95%信頼区間：0.68～0.90）であった（ANCOVA、$p = 0.0005$）。早期開始群では遅延開始群と比較して、T_2病巣の容積が22%減少した。

2.7.6.9.2.5 安全性評価項目

(1) 二重盲検期

1) 治験薬の投薬状況（二重盲検期）

二重盲検期における治験薬投与期間及び投与期間別被験者の内訳を表2.7.6.9-13及び表2.7.6.9-14に示す。治験薬の投与期間の平均値（SD）はGA 20 mg/日群で645.1（357.5）日、プラセボ群で583.2（345.0）日であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較してCDMSへの進行が遅延したため投与期間が長かった。

表 2.7.6.9-13 二重盲検期における治験薬投与期間（二重盲検期解析対象集団）

		GA 20 mg/日群（243 例）	プラセボ群（238 例）
治験薬投与期間（日）	例数	243	238
	平均値	645.1	583.2
	合計	156771	138807
	SD	357.5	345.0
	最小値	1	1
	中央値	722.0	630.5
	最大値	1102	1097

Source：5.3.5.4-1 Table 14

表 2.7.6.9-14 二重盲検期における投与期間別被験者の内訳（二重盲検期解析対象集団）

	GA 20 mg/日群（243 例）		プラセボ群（238 例）	
投与期間	例数	%	例数	%
1 日-1 ヵ月	11	4.5	4	1.7
2-3 ヵ月	17	7.0	16	6.7
4-6 ヵ月	20	8.2	23	9.7
7-12 ヵ月	17	7.0	31	13.0
1-2 年	66	27.2	76	31.9
2-3 年	112	46.1	88	37.0
全体	243	100.0	238	100.0

Source：5.3.5.4-1 Table 15

2) 有害事象（二重盲検期）

安全性評価には、二重盲検期解析対象集団として本治験で無作為化された計 481 例（GA 20 mg/日群 243 例、プラセボ群 238 例）を対象とした。

有害事象は MedDRA ver. 10.0 の用語を用いて集計した。なお、よく見られた事象／病態生理学的事象を示す個々の基本語は、複数の器官大分類（SOC）に分類される場合がある。臨床的に重要な可能性のあるシグナルを識別するため、一部で基本語を SOC ではなく Category Term で表示した。

本治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、4 分類［「おそらく関連あり（probably）」、「関連あるかもしれない（possibly）」、「おそらく関連なし（unlikely）」及び「関連なし（unrelated）」］で判定した。

① 全有害事象（二重盲検期）

二重盲検期におけるいずれかの投与群で2%以上の有害事象の発現頻度を表 2.7.6.9-15 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/日群で 86.0%（209/243 例）、プラセボ群で 81.9%（195/238 例）であり同程度であった。

GA 20 mg/日群での発現率が 2%以上であり、かつプラセボ群に対する発現率比が 2 以上又はプラセボ群での発現率が 0%の有害事象をよく見られた有害事象と定義した。GA 20 mg/日群でよく見られた有害事象は注射部位反応（ISR）及び注射直後反応（IPIR）に関連する有害事象が多かった。

ISR 及び IPIR に関連する有害事象以外でよく見られ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、嘔吐が 5.8%（14/243 例）及び 2.1%（5/238 例）、リンパ節症が 5.3%（13/243 例）及び 0.4%（1/238 例）、インフルエンザ様疾患が 4.1%（10/243 例）及び 0.8%（2/238 例）、

そう痒症及び紅斑がそれぞれ 3.7%（9/243 例）及び 1.3%（3/238 例）、発疹が 3.3%（8/243 例）及び 1.3%（3/238 例）、便秘が 2.5%（6/243 例）及び 0.8%（2/238 例）、蕁麻疹が 2.5%（6/243 例）及び 0.4%（1/238 例）、霧視が 2.1%（5/243 例）及び 0%であった。

表 2.7.6.9-15 いずれかの投与群で 2%以上の有害事象の発現頻度（二重盲検期、二重盲検期解析対象集団）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (243 例)		プラセボ群 (238 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体		209	86.0	195	81.9
血液およびリンパ系障害	リンパ節症	13	5.3	1	0.4
心臓障害	動悸	7	2.9	1	0.4
	頻脈	8	3.3	0	0
耳および迷路障害	耳痛	2	0.8	5	2.1
	回転性めまい	5	2.1	4	1.7
眼障害	結膜炎	6	2.5	8	3.4
	眼痛	3	1.2	6	2.5
	霧視	5	2.1	0	0
胃腸障害	歯痛	9	3.7	11	4.6
	下痢	8	3.3	10	4.2
	腹痛	7	2.9	7	2.9
	便秘	6	2.5	2	0.8
	悪心	16	6.6	10	4.2
	嘔吐	14	5.8	5	2.1
全身障害および投与局所様態	疲労	23	9.5	20	8.4
	熱感	8	3.3	4	1.7
	発熱	11	4.5	13	5.5
	胸部不快感	11	4.5	0	0
	インフルエンザ様疾患	10	4.1	2	0.8
	注射部位萎縮	5	2.1	0	0
	注射部位内出血	13	5.3	17	7.1
	注射部位紅斑	70	28.8	11	4.6
	注射部位血腫	2	0.8	5	2.1
	注射部位出血	6	2.5	4	1.7
	注射部位硬結	25	10.3	3	1.3
	注射部位刺激感	15	6.2	3	1.3
	注射部位腫瘤	7	2.9	4	1.7
	注射部位疼痛	43	17.7	16	6.7
	注射部位そう痒感	30	12.3	1	0.4
	注射部位発疹	8	3.3	3	1.3
	注射部位反応	25	10.3	4	1.7
	注射部位腫脹	24	9.9	5	2.1
	胸痛	6	2.5	2	0.8
感染症および寄生虫症	胃腸炎	11	4.5	6	2.5
	歯膿瘍	7	2.9	4	1.7
	耳感染	7	2.9	7	2.9
	外陰腟真菌感染	5	2.1	6	2.5
	インフルエンザ	23	9.5	32	13.4
	気管支炎	9	3.7	7	2.9
	鼻咽頭炎	41	16.9	46	19.3
	咽頭炎	17	7.0	18	7.6

表 2.7.6.9-15 いずれかの投与群で2%以上の有害事象の発現頻度（二重盲検期、二重盲検期解析対象集団） (Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (243 例)		プラセボ群 (238 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（続き）	鼻炎	13	5.3	8	3.4
	副鼻腔炎	15	6.2	12	5.0
	扁桃炎	11	4.5	7	2.9
	上気道感染	19	7.8	13	5.5
	膀胱炎	3	1.2	8	3.4
	尿路感染	10	4.1	9	3.8
	ウイルス性上気道感染	5	2.1	4	1.7
傷害、中毒および処置合併症	転倒	2	0.8	5	2.1
臨床検査	体重増加	6	2.5	3	1.3
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	9	3.7	7	2.9
	筋痛	5	2.1	6	2.5
	筋痙縮	7	2.9	7	2.9
	背部痛	25	10.3	17	7.1
	頚部痛	4	1.6	5	2.1
	四肢痛	11	4.5	14	5.9
神経系障害	頭痛	47	19.3	39	16.4
	片頭痛	6	2.5	5	2.1
	浮動性めまい	5	2.1	9	3.8
	感覚鈍麻	9	3.7	12	5
	錯感覚	18	7.4	18	7.6
精神障害	不安	13	5.3	10	4.2
	うつ病	15	6.2	13	5.5
	不眠症	5	2.1	7	2.9
生殖系および乳房障害	月経困難症	1	0.4	6	2.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	18	7.4	3	1.3
	咳嗽	17	7.0	13	5.5
	咽喉頭疼痛	12	4.9	13	5.5
皮膚および皮下組織障害	多汗症	5	2.1	4	1.7
	紅斑	9	3.7	3	1.3
	そう痒症	9	3.7	3	1.3
	発疹	8	3.3	3	1.3
	蕁麻疹	6	2.5	1	0.4
外科および内科処置	抜歯	4	1.6	6	2.5
血管障害	潮紅	13	5.3	1	0.4
	ほてり	9	3.7	3	1.3
	高血圧	0	0	6	2.5

事象名：MedDRA/J ver.10.0
Source：5.3.5.4-1 Post-Text Table 14

② 死亡（二重盲検期）

二重盲検期にGA 20 mg/日群の1例（自殺既遂）が死亡した。

死亡した被験者は3[redacted]歳女性（被験者識別コード50112）であり、二重盲検期の投与50日目に首をつって自殺した。本被験者の既往歴ではうつ病に関する記録はなかった。治験期間中に徴候を示す行動変化は報告されなかった。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象と治験薬との因果関係をおそらく関連なしと判定した。

③ 重篤な有害事象（二重盲検期）

二重盲検期における重篤な有害事象の発現頻度を表2.7.6.9-16に示した。

二重盲検期で発現した重篤な有害事象はGA 20 mg/日群で11例（4.5%）18件、プラセボ群で19例（8.0%）23件であり、GA 20 mg/日群と比較してプラセボ群で発現率が高かった。投与群間で最も発現率の差が大きく、プラセボ群で発現率が高かったSOCは、外科および内科処置5例（2.1%）5件であった。

二重盲検期において、重篤な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4例であった。このうち1例（被験者識別コード22304）は、二重盲検期の投与313日目に過敏症が見られ、治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判定された。1例（被験者識別コード70003）は、二重盲検期の投与102日目に浮動性めまい、呼吸困難、潮紅、熱感、注射直後反応、動悸、悪寒が見られ、治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判定された。その他の2例で発現した治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は、いずれも治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判定された。

上記以外に、中間解析のデータベースロック時には照会中であったため、集計には含まれていなかったが、二重盲検期において、GA 20 mg/日群の1例（被験者識別コード80803）が投与934日目に蕁麻疹が見られ、治験責任医師により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、治験薬の投与を中止した。

表 2.7.6.9-16 重篤な有害事象の発現頻度（二重盲検期、二重盲検期解析対象集団）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (243 例)		プラセボ群 (238 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体		11	4.5	19	8.0
心臓障害	全体	1	0.4	0	0
	動悸	1	0.4	0	0
耳および迷路障害	全体	0	0	1	0.4
	難聴	0	0	1	0.4
胃腸障害	全体	1	0.4	0	0
	腹部圧痛	1	0.4	0	0
全身障害および投与局所様態	全体	1	0.4	0	0
	悪寒	1	0.4	0	0
	熱感	1	0.4	0	0
	注射直後反応	1	0.4	0	0
免疫系障害	全体	1	0.4	1	0.4
	過敏症	1	0.4	0	0
	アナフィラキシー反応	0	0	1	0.4
感染症および寄生虫症	全体	0	0	1	0.4
	副鼻腔炎	0	0	1	0.4
傷害、中毒および処置合併症	全体	1	0.4	1	0.4
	大腿骨頚部骨折	1	0.4	0	0
	腎損傷	0	0	1	0.4
	挫傷	0	0	1	0.4
臨床検査	全体	2	0.8	1	0.4
	トランスアミナーゼ上昇	0	0	1	0.4
	視野検査異常	1	0.4	0	0
	血小板数減少	1	0.4	0	0
筋骨格系および結合組織障害	全体	0	0	1	0.4
	瘻孔	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	2	0.8
	真珠腫	1	0.4	0	0
	乳癌	0	0	1	0.4
	子宮平滑筋腫	0	0	1	0.4
神経系障害	全体	1	0.4	2	0.8
	失語症	0	0	1	0.4
	失神	0	0	1	0.4
	顔面神経麻痺	0	0	1	0.4
	健忘	0	0	1	0.4
	浮動性めまい	1	0.4	0	0
精神障害	全体	1	0.4	2	0.8
	うつ病	0	0	1	0.4
	自殺既遂	1	0.4	0	0
	自殺企図	0	0	1	0.4
腎および尿路障害	全体	1	0.4	1	0.4
	腎結石症	1	0.4	0	0
	腎仙痛	0	0	1	0.4

表 2.7.6.9-16　重篤な有害事象の発現頻度（二重盲検期、二重盲検期解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (243 例)		プラセボ群 (238 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	1	0.4	1	0.4
	呼吸困難	1	0.4	0	0
	喘息	0	0	1	0.4
外科および内科処置	全体	2	0.8	5	2.1
	裂肛切除	0	0	1	0.4
	胆嚢切除	1	0.4	0	0
	人工流産	0	0	1	0.4
	虫垂切除	0	0	1	0.4
	指抜爪	0	0	1	0.4
	皮膚新生物切除	1	0.4	0	0
	子宮ポリープ切除	0	0	1	0.4
血管障害	全体	1	0.4	0	0
	潮紅	1	0.4	0	0

事象名：MedDRA/J ver.10.0
Source：5.3.5.4-1　Post-Text Table 22

④ 治験薬の投与中止に至った有害事象（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の発現頻度を表 2.7.6.9-17 に示した。

二重盲検期において治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、GA 20 mg/日群で 5.8%（14 例）、プラセボ群で 1.3%（3 例）であった。

GA 20 mg /日群で最もよく見られた治験薬の投与中止に至った有害事象は ISR に分類される有害事象であり、二重盲検期に有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の半数（7 例）で見られた。ISR 以外で 2 例以上に見られた有害事象は、リンパ節症、悪寒、過敏症、多汗症及び呼吸困難（IPIR に関連する有害事象）が各 2 例であり、その他は 1 例の発現であった。

表 2.7.6.9-17 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度（二重盲検期、二重盲検期解析対象集団）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (243 例)		プラセボ群 (238 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体		14	5.8	3	1.3
血液およびリンパ系障害	全体	2	0.8	0	0
	リンパ節症	2	0.8	0	0
心臓障害	全体	2	0.8	0	0
	動悸	1	0.4	0	0
	頻脈	1	0.4	0	0
全身障害および投与局所様態	全体	9	3.7	0	0
	倦怠感	1	0.4	0	0
	悪感	2	0.8	0	0
	熱感	1	0.4	0	0
	埋込み部位反応	1	0.4	0	0
	注射部位紅斑	5	2.1	0	0
	注射部位硬結	2	0.8	0	0
	注射部位刺激感	1	0.4	0	0
	注射部位疼痛	2	0.8	0	0
	注射部位丘疹	1	0.4	0	0
	注射部位そう痒感	2	0.8	0	0
	注射部位発疹	1	0.4	0	0
	注射部位反応	2	0.8	0	0
	注射部位瘢痕	1	0.4	0	0
	注射部位腫脹	3	1.2	0	0
	注射直後反応	1	0.4	0	0
免疫系障害	全体	3	1.2	0	0
	過敏症	2	0.8	0	0
	薬物過敏症	1	0.4	0	0
臨床検査	全体	2	0.8	1	0.4
	アレルギー検査陽性	1	0.4	0	0
	トランスアミナーゼ上昇	0	0	1	0.4
	血小板数減少	1	0.4	0	0
神経系障害	全体	1	0.4	1	0.4
	失語症	0	0	1	0.4
	失神	0	0	1	0.4
	健忘	0	0	1	0.4
	浮動性めまい	1	0.4	0	0
精神障害	全体	1	0.4	1	0.4
	睡眠障害	1	0.4	0	0
	恐怖症	0	0	1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	2	0.8	0	0
	呼吸困難	2	0.8	0	0
皮膚および皮下組織障害	全体	4	1.6	0	0
	多汗症	2	0.8	0	0
	脂肪組織萎縮症	1	0.4	0	0
	蕁麻疹	1	0.4	0	0

表 2.7.6.9-17 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度（二重盲検期、二重盲検期解析対象集団） (Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (243 例)		プラセボ群 (238 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
血管障害	全体	1	0.4	0	0
	潮紅	1	0.4	0	0

事象名：MedDRA/J ver.10.0
Source：5.3.5.4-1 Post-Text Table 24

⑤ 注射部位反応（ISR）（二重盲検期）

二重盲検期における ISR の発現頻度を表 2.7.6.9-18 に示した。

二重盲検期における ISR は GA 20 mg /日群で 55.6%（135/243 例）、プラセボ群で 23.5%（56/238 例）に見られた。

GA 20 mg/日群での発現が 10 例以上であり、かつプラセボ群と比較して GA 20 mg/日群で発現率が高かった ISR (Category term) は、注射部位紅斑 30.9%（75/243 例）、注射部位疼痛 17.7%（43/243 例）、注射部位腫瘤 14.8%（36/243 例）、注射部位そう痒感 12.3%（30/243 例）、注射部位反応 11.5%（28/243 例）、注射部位浮腫 10.7%（26/243 例）、注射部位炎症 7.8%（19/243 例）であった。

GA 20 mg/日群の 1 例（被験者識別コード 21703）で、重度の ISR が見られた。この 1 例は二重盲検期の投与 3 日目に重度の注射部位紅斑、注射部位硬結及び注射部位疼痛が見られた。その後、本被験者は、注射部位反応、睡眠障害、悪寒及び多汗症のため、1 ヵ月後に治験を中止した。

GA 20 mg/日群の 1 例（被験者識別コード 80803）で、二重盲検期の投与 338 日目に中等度の注射部位壊死が見られたが、治験を継続した。また、二重盲検期に、GA 20 mg/日群の 6 例（2.5%）で注射部位萎縮（脂肪組織萎縮症の基本語を含む）が見られた。

表 2.7.6.9-18 注射部位反応の発現頻度（二重盲検期、二重盲検期解析対象集団）

Category Term	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (243 例)		プラセボ群 (238 例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体		135	55.6	56	23.5
注射部位萎縮	全体	6	2.5	0	0
	注射部位萎縮	5	2.1	0	0
	脂肪組織萎縮症	1	0.4	0	0
注射部位紅斑	全体	75	30.9	14	5.9
	適用部位紅斑	1	0.4	0	0
	注射部位紅斑	70	28.8	11	4.6
	注射部位発疹	8	3.3	3	1.3
注射部位線維症	全体	3	1.2	0	0
	注射部位線維症	1	0.4	0	0
	注射部位瘢痕	2	0.8	0	0
注射部位出血	全体	20	8.2	23	9.7
	注射部位内出血	13	5.3	17	7.1
	注射部位血腫	2	0.8	5	2.1
	注射部位出血	6	2.5	4	1.7
注射部位過敏反応	全体	3	1.2	0	0
	注射部位蕁麻疹	3	1.2	0	0
注射部位感染	全体	1	0.4	0	0
	注射部位感染	1	0.4	0	0
注射部位炎症	全体	19	7.8	5	2.1
	注射部位皮膚炎	0	0	1	0.4
	注射部位湿疹	0	0	1	0.4
	注射部位炎症	4	1.6	0	0
	注射部位刺激感	15	6.2	3	1.3
	注射部位熱感	3	1.2	0	0
注射部位腫瘤	全体	36	14.8	8	3.4
	注射部位硬結	25	10.3	3	1.3
	注射部位腫瘤	7	2.9	4	1.7
	注射部位結節	4	1.6	0	0
	注射部位丘疹	1	0.4	0	0
	注射部位小水疱	1	0.4	1	0.4
注射部位壊死	全体	1	0.4	0	0
	注射部位壊死	1	0.4	0	0
注射部位浮腫	全体	26	10.7	5	2.1
	注射部位浮腫	3	1.2	0	0
	注射部位腫脹	24	9.9	5	2.1
注射部位疼痛	全体	43	17.7	16	6.7
	注射部位疼痛	43	17.7	16	6.7
注射部位そう痒感	全体	30	12.3	1	0.4
	注射部位そう痒感	30	12.3	1	0.4
注射部位反応	全体	28	11.5	6	2.5
	注射部位変色	1	0.4	1	0.4
	注射部位知覚異常	2	0.8	1	0.4
	注射部位反応	25	10.3	4	1.7

事象名：MedDRA/J ver.10.0
Source：5.3.5.4-1 Post-Text Table 17

⑥ 注射直後反応（IPIR）（二重盲検期）

本治験の二重盲検期では「Category Term」（基本語）で「胸痛」（胸部不快感、胸痛及び筋骨格系胸痛）、「呼吸困難」（呼吸困難）、「動悸」（動悸）、「頻脈」（洞性頻脈及び頻脈）、「血管拡張（潮紅）」（熱感、潮紅、ほてり、充血及び血管拡張）を含む有害事象を注射直後反応（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2.7.6.9-19に示した。

二重盲検期においてIPIRに関連する有害事象は、GA 20 mg/日群で47例（19.3%）134件、プラセボ群で12例（5.0%）17件に見られた。

二重盲検期ではGA 20 mg/日群2例及びプラセボ群1例がIPIRに関連する有害事象により治験を中止した。

表2.7.6.9-19 注射直後反応（IPIR）に関連する有害事象の発現頻度（二重盲検期、二重盲検期解析対象集団）

Category Term	基本語（PT）	GA 20 mg/日群 (243例)		プラセボ群 (238例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体		47	19.3	12	5.0
胸痛	全体	16	6.6	4	1.7
	胸部不快感	11	4.5	0	0
	胸痛	6	2.5	2	0.8
	筋骨格系胸痛	0	0	2	0.8
呼吸困難	全体	18	7.4	3	1.3
	呼吸困難	18	7.4	3	1.3
動悸	全体	7	2.9	1	0.4
	動悸	7	2.9	1	0.4
頻脈	全体	9	3.7	0	0
	洞性頻脈	1	0.4	0	0
	頻脈	8	3.3	0	0
血管拡張（潮紅）	全体	28	11.5	7	2.9
	熱感	8	3.3	4	1.7
	潮紅	13	5.3	1	0.4
	ほてり	9	3.7	3	1.3
	充血	1	0.4	0	0
	血管拡張	2	0.8	0	0

事象名：MedDRA/J ver.10.0
Source：5.3.5.4-1 Post-Text Table 19

⑦ その他の安全性評価項目（二重盲検期）

GA 20 mg/日群の1例で血小板数減少が見られ、治験薬の投与を中止したが、治験責任医師及び治験依頼者は治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判定した。肝機能検査異常がGA 20 mg/日群では7例（2.9%）、プラセボ群では2例（0.8%）とわずかに多かったが、その多くは治験薬を投与継続しても回復した。プラセボ群の1例が、トランスアミナーゼ上昇のため治験薬の投与を中止した。

バイタルサインではGA 20 mg/日群とプラセボ群の各1例で血圧上昇の有害事象が見られた。GA 20 mg/日群の1例は、治験責任医師により治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。GA 20 mg/日群において、ベースラインからの変化量が臨床的に意味のある変動の基準（20 mmHg）に該当するものは少なく、多くは1回見られた後に回復した。また、GA 20 mg/日群において高血圧に関連した有害事象発現の増加はなかった。

(2) 全治験期間（非盲検期を含む）

GA 20 mg/日を投与されたすべての被験者を含めたGA解析対象集団の454例を対象として評価した。

GA 解析対象集団におけるベースライン時の人口統計学的特性を表 2.7.6.9-20 に示した。

性別は女性 67.2%、男性 32.8%と女性が多く、ほとんどの被験者が白人（96.7%）であった。

表 2.7.6.9-20 人口統計学的特性（全治験期間、GA 解析対象集団）

			GA 群（454 例）
性別	女性	例数（%）	305 (67.2)
	男性	例数（%）	149 (32.8)
年齢（歳）		平均値（SD）	32.1 (7.0)
		中央値 （最小値-最大値）	31.6 (18.5–48.8)
人種	アジア／東洋系	例数（%）	2 (0.4)
	黒人／アフリカ系アメリカ人	例数（%）	2 (0.4)
	白人	例数（%）	439 (96.7)
	ヒスパニック系	例数（%）	4 (0.9)
	その他	例数（%）	7 (1.5)

Source：5.3.5.4-2 Table 6 及び Post-Text Table 9

1) 治験薬の投薬状況

本治験で GA 20 mg/日を投与されたすべての被験者における治験薬投与期間及び投与期間別被験者の内訳をそれぞれ表 2.7.6.9-21 及び表 2.7.6.9-22 に示した。

全治験期間において 454 例の被験者が GA 20 mg/日を投与され、治験薬投与期間の平均値（SD）は 978.7（602.6）日であり、累積曝露量は 1225.3 人･年であった。GA 20 mg/日を 1 年以上投与された被験者の割合は、80.6%（366 例）、2 年以上が 58.8%（267 例）、3 年以上が 38.5%（175 例）、4 年以上が 30.0%（136 例）であった。GA の最長投与期間は 5 年であった。

表 2.7.6.9-21 治験薬投与期間（全治験期間、GA 解析対象集団）

	GA 群（454 例、1225.3 人･年）	
治験薬投与期間*（日）	例数	454
	平均値	978.7
	合計	444324
	SD	602.6
	最小値	1
	中央値	848.0
	最大値	1871

* 早期開始群及び遅延開始群における GA 初回投与から最終投与までを算出

Source：5.3.5.4-2 Table 13

表 2.7.6.9-22 投与期間別被験者の内訳（全治験期間、GA 解析対象集団）

	GA 群（454 例、1225.3 人・年）	
投与期間	例数	%
1 日-1 ヵ月	28	6.2
2-3 ヵ月	17	3.7
4-6 ヵ月	20	4.4
7-12 ヵ月	23	5.1
1-2 年	99	21.8
2-3 年	92	20.3
3-4 年	39	8.6
>4 年	136	30.0
全体	454	100.0

Source：5.3.5.4-2　Post-Text Table 13

2)　有害事象

二重盲検期に非盲検期を合わせた全治験期間（最長 5 年）では、有害事象は MedDRA ver.13.0 の用語を用いて集計した。

① 全有害事象（全治験期間）

全治験期間における 2%以上で見られた有害事象の発現頻度を表 2.7.6.9-23 に示した。

全治験期間に発現した有害事象の発現率は 86.8%（394/454 例）であった。

全治験期間で最もよく見られた有害事象の発現率は ISR が 56.2%（255/454 例）及び IPIR に関連する有害事象（定義は（2）⑥参照）が 24.4%（111/454 例）であった。

ISR 及び IPIR 関連の有害事象以外で、10%以上で見られた有害事象の発現率は、鼻咽頭炎が 20.7%（94/454 例）、頭痛が 17.6%（80/454 例）、インフルエンザが 12.1%（55/454 例）、背部痛が 10.4%（47/454 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（おそらく関連あり及び関連あるかもしれない）の発現率は、67.0%（304/454 例）であった。

有害事象の重症度別の発現率は、軽度が 79.7%（362/454 例）、中等度が 51.8%（235/454 例）、重度が 12.3%（56/454 例）であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.9-23 2%以上で見られた有害事象の発現頻度（全治験期間、GA 解析対象集団）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 群 (454 例)	
		発現例数	発現率 (%)
全体		394	86.8
血液およびリンパ系障害	リンパ節症	28	6.2
心臓障害	動悸	20	4.4
	頻脈	25	5.5
耳および迷路障害	回転性めまい	13	2.9
眼障害	結膜炎	12	2.6
	眼痛	10	2.2
	霧視	10	2.2
胃腸障害	歯痛	19	4.2
	下痢	26	5.7
	腹痛	18	4.0
	上腹部痛	10	2.2
	便秘	12	2.6
	悪心	34	7.5
	嘔吐	29	6.4
全身障害および投与局所様態	無力症	9	2.0
	疲労	40	8.8
	発熱	31	6.8
	悪寒	12	2.6
	熱感	21	4.6
	インフルエンザ様疾患	21	4.6
	注射部位萎縮	13	2.9
	注射部位紅斑	140	30.8
	注射部位血腫	22	4.8
	注射部位硬結	45	9.9
	注射部位炎症	9	2.0
	注射部位腫瘤	14	3.1
	注射部位結節	13	2.9
	注射部位疼痛	105	23.1
	注射部位そう痒感	58	12.8
	注射部位発疹	13	2.9
	注射部位反応	41	9.0
	注射部位腫脹	53	11.7
	胸部不快感	25	5.5
	胸痛	13	2.9
免疫系障害	過敏症	9	2.0
	季節性アレルギー	9	2.0
感染症および寄生虫症	胃腸炎	17	3.7
	歯膿瘍	10	2.2
	耳感染	11	2.4
	外陰腟真菌感染	10	2.2
	インフルエンザ	55	12.1
	気管支炎	28	6.2

表 2.7.6.9-23 2%以上で見られた有害事象の発現頻度（全治験期間、GA 解析対象集団）(Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 群 (454 例)	
		発現例数	発現率 (%)
感染症および寄生虫症（続き）	鼻咽頭炎	94	20.7
	咽頭炎	32	7.0
	鼻炎	23	5.1
	副鼻腔炎	30	6.6
	扁桃炎	23	5.1
	上気道感染	41	9.0
	膀胱炎	16	3.5
	尿路感染	33	7.3
	ウイルス性気道感染	10	2.2
傷害、中毒および処置合併症	転倒	9	2.0
臨床検査	体重増加	10	2.2
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	29	6.4
	筋肉痛	10	2.2
	筋痙縮	19	4.2
	背部痛	47	10.4
	筋骨格痛	9	2.0
	頚部痛	9	2.0
	四肢痛	28	6.2
神経系障害	失神	10	2.2
	頭痛	80	17.6
	片頭痛	12	2.6
	多発性硬化症再発	12	2.6
	浮動性めまい	13	2.9
	錯感覚	37	8.1
	感覚鈍麻	22	4.8
精神障害	不安	31	6.8
	うつ病	35	7.7
	不眠症	19	4.2
腎および尿路障害	尿意切迫	11	2.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	50	11.0
	咳嗽	30	6.6
	口腔咽頭痛	22	4.8
皮膚および皮下組織障害	多汗症	9	2.0
	紅斑	28	6.2
	そう痒症	19	4.2
	発疹	18	4.0
	蕁麻疹	17	3.7
外科および内科処置	抜歯	17	3.7
血管障害	潮紅	32	7.0
	ほてり	12	2.6
	高血圧	11	2.4

事象名：MedDRA/J ver.13.0
Source：5.3.5.4-2 Post-Text Table 43

② 死亡

非盲検期に死亡例はなかった。

③ 重篤な有害事象（全治験期間）

全治験期間における重篤な有害事象の発現頻度を表2.7.6.9-24に示した。

全治験期間において重篤な有害事象は44例（9.7%）に見られた。

表 2.7.6.9-24 重篤な有害事象の発現頻度（全治験期間、GA 解析対象集団）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 群 (454 例)	
		発現例数	発現率 (%)
全体		44	9.7
心臓障害	全体	2	0.4
	動悸	1	0.2
	心房細動	1	0.2
耳および迷路障害	全体	1	0.2
	回転性めまい	1	0.2
胃腸障害	全体	2	0.4
	腹痛	1	0.2
	腹部圧痛	1	0.2
	吐血	1	0.2
全身障害および投与局所様態	全体	3	0.7
	悪寒	1	0.2
	熱感	1	0.2
	胸痛	2	0.4
肝胆道系障害	全体	1	0.2
	胆嚢炎	1	0.2
免疫系障害	全体	8	1.8
	過敏症	2	0.4
	薬物過敏症	1	0.2
	アナフィラキシー反応	4	0.9
	アナフィラキシーショック	1	0.2
感染症および寄生虫症	全体	2	0.4
	虫垂炎	1	0.2
	ウイルス性胃腸炎	1	0.2
傷害、中毒および処置合併症	全体	6	1.3
	剥離骨折	1	0.2
	足関節部骨折	1	0.2
	大腿骨頚部骨折	1	0.2
	転倒	1	0.2
	処置後出血	1	0.2
	多剤過量投与	1	0.2
	腰椎骨折	1	0.2
臨床検査	全体	4	0.9
	肝酵素上昇	2	0.4
	視野検査異常	1	0.2
	血小板数減少	1	0.2
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	3	0.7
	真珠腫	1	0.2
	膀胱移行上皮癌	1	0.2
	直腸新生物	1	0.2
神経系障害	全体	3	0.7
	頭蓋内静脈洞血栓症	1	0.2
	多発性硬化症再発	1	0.2
	浮動性めまい	1	0.2

表 2.7.6.9-24 重篤な有害事象の発現頻度（全治験期間、GA 解析対象集団） (Continued)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	GA 群 (454 例)	
		発現例数	発現率 (%)
妊娠、産褥および周産期の状態	全体	2	0.4
	自然流産	1	0.2
	起始流産	1	0.2
精神障害	全体	3	0.7
	不安	1	0.2
	うつ病	1	0.2
	自殺既遂	1	0.2
腎および尿路障害	全体	1	0.2
	腎結石症	1	0.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	2	0.4
	呼吸困難	2	0.4
皮膚および皮下組織障害	全体	3	0.7
	アレルギー性皮膚炎	1	0.2
	蕁麻疹	2	0.4
外科および内科処置	全体	9	2.0
	痔核手術	1	0.2
	直腸切除	1	0.2
	胆嚢切除	2	0.4
	膀胱新生物手術	1	0.2
	真珠腫除去	1	0.2
	皮膚新生物切除	1	0.2
	脂肪腫切除	1	0.2
	扁桃摘出	1	0.2
血管障害	全体	2	0.4
	潮紅	1	0.2
	静脈瘤	1	0.2

事象名：MedDRA/J ver.13.0
Source：5.3.5.4-2 Post-Text Table 48

非盲検期に発現した重篤な有害事象において、治験担当医師により治験薬との因果関係をおそらく関連あり又は関連があるかもしれないと判定され、かつ、重篤な有害事象により治験薬の投与中止に至った7例の詳細を以下に示す。

- 二重盲検期にプラセボ群であった3例（被験者識別コード21101、22604、28512）は、非盲検期のGA初回投与後にアナフィラキシー反応を発現した。さらに、1例（被験者識別コード20308）は非盲検期の投与21日目にアナフィラキシーショックを発現した。いずれの被験者も治験薬の投与を中止した。
- 二重盲検期にプラセボ群であった1例（被験者識別コード26607）は、非盲検期のGA初回投与日に過敏症を発現し、治験薬の投与を中止した。
- 二重盲検期にプラセボ群であった1例（被験者識別コード70004）は、非盲検期のGA投与10日目にアレルギー性皮膚炎を発現し、治験薬の投与を中止した。
- 二重盲検期にGA 20 mg/日群であった1例（被験者識別コード20003）は、非盲検期にMSの再発のために入院し、その期間中の投与91日目に肝酵素上昇を発現し、治験薬の投与を中止した。

上記以外で、二重盲検期にプラセボ群であった1例（被験者識別コード50003）において、非盲検期の初回GA投与日にアナフィラキシー反応の重篤な有害事象を発現し、治験担当医師により治験薬との因果関係を関連あるかもしれないと判定されたが、その翌日に再投与し、アナフィラキシー反応の有害事象を発現し、治験薬の投与を中止した。

④ 治験薬の投与中止に至った有害事象（全治験期間）

全治験期間において治験薬の投与中止に至った有害事象は65例（14.3%）に見られた。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、最もよく見られた有害事象はISRに該当する有害事象であり、その発現率は5.9%（27/454例）であった。

ISR以外で5例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、リンパ節症1.5%（7/454例）、呼吸困難1.5%（7/454例）、過敏症1.3%（6/454例）及び頻脈1.1%（5/454例）であった。

⑤ 注射部位反応（ISR）（全治験期間）

全治験期間におけるISRの発現頻度を表2.7.6.9-25に示した。

全治験期間にISRは255例（56.2%）で見られた。全治験期間中にISRにより治験薬の投与中止に至った被験者は27例（5.9%）であった。重症度が重度のISRは、6例（1.3%）で見られた。

ISRのうち最もよく見られた有害事象(Category Name)の発現率は、注射部位紅斑32.4%(147/454例)、注射部位疼痛23.8%（108/454例）、注射部位腫瘤15.6%（71/454例）、注射部位浮腫及び注射部位そう痒感がそれぞれ12.8%（58/454例）であった。

ISRのうち、注射部位壊死が4例（0.9%）に見られ、そのうち3例は中等度、1例は重度であった。これらの有害事象はすべて治験薬との因果関係をおそらく関連ありと判定されたが、治験薬の投与中止には至らなかった。

注射部位萎縮が18例（4.0%）に見られ、そのうち1例は重度であった。また、2例が治験薬の投与を中止した。

表 2.7.6.9-25 注射部位反応（ISR）の発現頻度（全治験期間、GA 解析対象集団）

Category Name	基本語（PT）	GA 群 (454 例)	
		発現例数	発現率%
全体		255	56.2
注射部位膿瘍	全体	1	0.2
	注射部位膿瘍	1	0.2
注射部位萎縮	全体	18	4.0
	注射部位萎縮	13	2.9
	脂肪組織萎縮症	6	1.3
	後天性リポジストロフィー	1	0.2
注射部位蜂巣炎	全体	1	0.2
	注射部位蜂巣炎	1	0.2
注射部位紅斑	全体	147	32.4
	適用部位紅斑	1	0.2
	注射部位紅斑	140	30.8
	注射部位発疹	13	2.9
注射部位血管外漏出	全体	1	0.2
	注射部位血管外漏出	1	0.2
注射部位線維症	全体	4	0.9
	注射部位線維症	1	0.2
	注射部位瘢痕	3	0.7
注射部位出血	全体	29	6.4
	注射部位血腫	22	4.8
	注射部位出血	8	1.8
注射部位過敏反応	全体	8	1.8
	注射部位蕁麻疹	8	1.8
注射部位感染	全体	1	0.2
	注射部位感染	1	0.2
注射部位炎症	全体	18	4.0
	注射部位湿疹	1	0.2
	注射部位炎症	9	2.0
	注射部位刺激感	4	0.9
	注射部位熱感	4	0.9
注射部位腫瘤	全体	71	15.6
	注射部位硬結	45	9.9
	注射部位腫瘤	14	3.1
	注射部位結節	13	2.9
	注射部位丘疹	2	0.4
	注射部位小水疱	2	0.4
注射部位壊死	全体	4	0.9
	注射部位壊死	4	0.9
注射部位浮腫	全体	58	12.8
	注射部位浮腫	6	1.3
	注射部位腫脹	53	11.7
注射部位疼痛	全体	108	23.8
	注射部位不快感	3	0.7
	注射部位疼痛	105	23.1
注射部位そう痒感	全体	58	12.8
	注射部位そう痒感	58	12.8

表 2.7.6.9-25　注射部位反応（ISR）の発現頻度（全治験期間、GA 解析対象集団）（Continued）

Category Name	基本語（PT）	GA 群（454 例）	
		発現例数	発現率 (%)
注射部位反応	全体	45	9.9
	注射部位知覚消失	2	0.4
	注射部位変色	1	0.2
	注射部位知覚異常	3	0.7
	注射部位反応	41	9.0

事象名：MedDRA/J ver.13.0
Source：5.3.5.4-2　Post-Text Table 46

⑥ 注射直後反応（IPIR）（全治験期間）

全治験期間を通した集計において、「Category Term」（基本語）として「胸痛」（胸痛、筋骨格系胸痛及び胸部不快感）、「呼吸困難」（呼吸困難）、「動悸」（動悸）、「頻脈」（心拍数増加、洞性頻脈及び頻脈）、「血管拡張（潮紅）」（熱感、潮紅、ほてり、充血及び血管拡張）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た。

全治験期間における IPIR に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.6.9-26 に示した。

全治験期間における IPIR に関連する有害事象の発現率は 24.4%（111/454 例）であった。最もよく見られた有害事象（Category Term）は血管拡張（59 例、13.0%）であった。その他、呼吸困難（50 例、11.0%）、胸痛（36 例、7.9%）、頻脈（27 例、5.9%）及び動悸（20 例、4.4%）が見られた。

IPIR に関連する有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は 13 例であった。

重篤な有害事象として報告された IPIR に関連する有害事象は 4 例に見られた。このうち 1 例は、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。

表 2.7.6.9-26 注射直後反応（IPIR）に関連する有害事象の発現頻度（全治験期間、GA 解析対象集団）

Category Term	基本語（PT）	GA 群 (454 例)	
		発現例数	発現率 (%)
全体		111	24.4
胸痛	全体	36	7.9
	胸部不快感	25	5.5
	胸痛	13	2.9
	筋骨格系胸痛	2	0.4
呼吸困難	全体	50	11.0
	呼吸困難	50	11.0
動悸	全体	20	4.4
	動悸	20	4.4
頻脈	全体	27	5.9
	心拍数増加	1	0.2
	洞性頻脈	1	0.2
	頻脈	25	5.5
血管拡張（潮紅）	全体	59	13.0
	熱感	21	4.6
	潮紅	32	7.0
	ほてり	12	2.6
	充血	2	0.4
	血管拡張	2	0.4

事象名：MedDRA/J ver.13.0
Source：5.3.5.4-2　Post-Text Table 47

⑦ その他の安全性評価項目（全治験期間）

GA の投与により肝機能検査異常が見られたが、ほとんどが GA の投与を継続しても回復し、臨床的に意味がある異常ではなかった。1 例で重篤な有害事象として肝酵素上昇が見られた。治験責任医師により治験薬との因果関係を「関連があるかもしれない」と判定され、治験を中止した。

バイタルサインで最もよく見られた有害事象は IPIR に関連する有害事象である頻脈であり、5 例の被験者が頻脈により治験薬の投与を中止した。その他に、1 例が心拍数増加及び血圧低下により治験薬の投与を中止した。高血圧（11 例）、血圧上昇（2 例）の有害事象が見られたが、治験薬の投与中止には至らなかった。

2.7.6.9.3　結論

本治験の有効性の主要評価項目の主要評価解析である「二重盲検期における CDMS（Poser らの診断基準）へ進行するまでの期間」について、コックス比例ハザードモデルを用いて解析した結果、ハザード比は 0.55［95%信頼区間：0.40～0.77］であった（p=0.0005）。よって、GA 20 mg/日群はプラセボ群と比較して CDMS への進行リスクが 45%減少した。また、Kaplan-Meier 法による CDMS へ進行するまでの期間（25 パーセンタイル）の推定値は、GA 20 mg/日群で 722 日間、プラセボ群で 336 日間であり、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して CDMS へ進行するまでの期間は 2 倍以上遅延した。

MRI に関連した副次評価項目である、二重盲検期の最終評価値における新規 T_2 病巣数及びベースライン調整済み T_2 病巣の容積においても、GA 20 mg/日群ではプラセボ群と比較してそれぞれ 58%及び 13%の有意な減少を示した。

最もよく見られた有害事象は ISR 及び IPIR に関連する事象であった。治験薬の投与中止に至った有害事象では ISR が最も多かった。臨床検査値及びバイタルサインの変化の多くは臨床的に意味があるとはみなされず、GA の投与を継続しても回復した。治験薬の忍容性に最も影響する安全上の問題は、既知の有害事象である ISR と IPIR であった。よって、CIS 患者を対象とした本治験での GA の安全性プロファイルは、これまでの臨床試験及び製造販売後調査による MS 患者で十分に確立された GA の安全性プロファイルと一致しており、本治験において、安全性上の特別な問題はなかった。