審議結果報告書

令和2年5月26日 医薬 · 生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] メーゼント錠0.25 mg、同錠2 mg[一 般 名] シポニモド フマル酸

「申請者名] ノバルティスファーマ株式会社

ノハ・ハ . 平成 31 年 1 月 7 日 「申請年月日]

「審議結果]

令和2年5月21日までに開催された医薬品第一部会において、本品目を承 認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告すること とされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査 期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

「承認条件]

- 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定 数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用 成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握する とともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、 本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書の修正表

[販 売 名] メーゼント錠 0.25 mg、同錠 2 mg

[一般名]シポニモド フマル酸

[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社

[申請年月日] 平成31年1月7日

令和2年4月15日付の上記品目の審査報告書について表1のとおり、審査報告書別紙について表2のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

表 1

頁	行	修正後	修正前
1	下から7	薬生薬審発 1206 第 1 号)	薬生薬審発 1206 <u>0</u> 第 1 号) <u>」</u>

(下線部変更)

表 2

頁	行	修正後	修正前
34	表 29	AUC <u>5</u> 0.82 [0.66, 1.03] 1.00 [0.96, 1.05] 1.29 [1.24, 1.34]	AUC _{0-∞} 0.82 [0.66, 1.03] 1.00 [0.96, 1.05] ^a 1.29 [1.24, 1.34] ^a
34	表 29 脚注	c)_CYP2C9*1/*1	c)CYP2C9*1/*1 <u>d)AUCτ</u>
41	10	79.3 <u>%</u> 及び 18.5%	79.3 及び 18.5%
63	18	<u>A</u> 2304 試験	2304 試験
80	下から 12	検討すること <u>。</u>	検討すること <u>、</u>

(下線部変更)

令和2年4月15日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] メーゼント錠 0.25 mg、同錠 2 mg

[一般名] シポニモド フマル酸

[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社

「申請年月日」 平成31年1月7日

[剤形・含量] 1 錠中にシポニモド フマル酸 0.278 mg 又は 2.224 mg (シポニモドとして 0.25 mg 又 は 2 mg) を含有する錠剤

「申請区分」 医療用医薬品(1)新有効成分含有医薬品

「化学構造]

分子式: (C₂₉H₃₅F₃N₂O₃) 2 · C₄H₄O₄

分子量: 1149.26

化学名:

(日本名) 1-($\{4$ -[(1E)-1-($\{[4$ -シクロヘキシル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ}イミノ)エチル]-2-エチルフェニル}メチル)アゼチジン-3-カルボン酸 ヘミフマル酸

(英名)1-({4-[(1*E*)-1-({[4-Cyclohexyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy}imino)ethyl]-2-ethylphenyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid hemifumaric acid

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品(指定番号: (30 薬)第 423 号、平成 30 年 12 月 6 日付け薬生薬審発 12060 第 1 号)」

「審査担当部 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害 の進行抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断す る。 以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果] 二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

[用法及び用量] 通常、成人にはシポニモドとして1日0.25 mg から開始し、2日目に0.25 mg、3日目に0.5 mg、4日目に0.75 mg、5日目に1.25 mg、6日目に2 mgを1日1回朝に経口投与し、7日目以降は維持用量である2 mgを1日1回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。

「承認条件]

- 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積 されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報 を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に 必要な措置を講じること。

審查報告(1)

令和2年3月11日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] メイゼント錠 0.25 mg、同錠 2 mg (申請時)

[一般名] シポニモド フマル酸

[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社

「申請年月日」 平成31年1月7日

[剤形・含量] 1 錠中にシポニモド フマル酸 0.278 mg 又は 2.224 mg (シポニモドとして 0.25 mg 又 は 2 mg) を含有する錠剤

[申請時の効能・効果] 二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

[申請時の用法・用量] 通常、成人にはシポニモドとして 0.25 mg 1 日 1 回経口投与より開始し、下表を参照して維持用量まで漸増する(漸増期)。

維持用量は、2 mg 1 日 1 回経口投与する(維持期)。

漸増開始からの6日間は朝に投与すること。

		維持期				
	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目以降
軍回	0.25 mg	0.25 mg	0.5 mg	0.75 mg	1.25 mg	2 mg (維持用量)

[目 次]

1.	起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2.	品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3.	非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4.	非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
5.	毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	17
6.	生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	28
7.	臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	41
8.	機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	77
O	家本報生(1) 作成時における総合評価	78

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

MS は、脳・視神経・脊髄等の中枢神経系に病変が多発する炎症性脱髄疾患であり、髄鞘やオリゴデンドロサイトを標的とした自己免疫応答により生じると考えられている。MS は、臨床経過に基づき、急性増悪(再発)と寛解を繰り返す再発寛解型(RRMS)、RRMS としてある程度経過した後に再発の有無にかかわらず障害が徐々に進行する二次性進行型(SPMS)、発症時から急性増悪(再発)がなく進行性の経過を呈する一次性進行型(PPMS)の3病型に分類される(多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017)。SPMS は MS 発症から15~20年で緩徐に進行し、主な障害は歩行障害であるが、その他にも脱髄病変の生じる部位により、視力・視野障害、感覚障害、排尿・排便障害等多岐にわたり、日常生活に深刻な影響を及ぼす不可逆的な身体的障害が認められるようになる(Drugs 2017; 77: 885-910)。

本邦において MS は指定難病とされており、平成 26 年度に MS に対し特定疾患医療受給者証の交付を受けた件数は 19,389 件であった(https://www.nanbyou.or.jp/entry/1356)。欧米では、白人の MS 患者のうち、RRMS が 80~90%、PPMS が 10~20%を占めるとの報告があるが、本邦における PPMS 患者の割合は MS 患者のうちの約 5%程度であり、RRMS 患者の約半数が発症後 15~20 年経過し SPMS に進行することが報告されている(多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017)。本剤は、「二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」を予定効能・効果として、平成 30 年 12 月 6 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている(指定番号: (30 薬) 第 423 号、平成 30 年 12 月 6 日付け薬生薬審発 1206 第 1 号)。

本薬は、ノバルティス社により開発された新規のSIP受容体調節薬であり、リンパ球上のSIP受容体に作用して末梢血中のリンパ球数を減少させることにより、自己免疫反応に関与するリンパ球の中枢組織への浸潤を阻止し治療効果を示すと考えられている。

海外では、2006年10月から臨床試験が開始され、米国では2019年3月に「CIS、RRMS及び疾患活動性を有するSPMSを含む成人の再発型のMS」の効能・効果で承認されている。また、欧州では2020年1月に「再発又は炎症活動性の画像所見により確認された疾患活動性を有する成人のSPMS」の効能・効果で承認されている。

本邦では、2012 年 12 月から申請効能・効果に関連する臨床試験が開始され、今般申請者は、本剤の SPMS に係る有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

本邦では、MS に係る効能・効果として、インターフェロンベータ-1a(遺伝子組換え)、インターフェロンベータ-1b(遺伝子組換え)、フィンゴリモド塩酸塩、ナタリズマブ(遺伝子組換え)、グラチラマー酢酸塩及びフマル酸ジメチルが承認されている。しかしながら、これらの薬剤は主に RRMS 患者を対象とした臨床試験成績に基づき承認されたものであり、SPMS に対して国内診療ガイドライン (多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017)で推奨されている治療薬はない。

なお、国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験)において、盲検性を確保することを目的として3つのデータベースを構築し、役割に応じてそれぞれに異なるデータベースアクセス権を付与することとしていたが、アクセス権管理が不十分であった旨の報告があったことから、機構は適合性書面調査の過程において精査を行い、その対応に時間を要した(7.R.2 及び8参照)ため、総審査期間の延長を来たした。

また、販売名の「メイゼント錠 0.25 mg、同錠 2 mg」については、既承認の医薬品である「メイセリン静注用 1 g」と名称が類似していることから、リスクマネジメントの観点より変更するよう指示したところ、申請者より「メーゼント錠 0.25 mg、同錠 2 mg」に変更する旨の説明がなされ、機構は了承した。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬の化学構造は、元素分析、質量分析、UV、IR、NMR(¹H-、¹³C-NMR)、粉末 X 線回折及び単結晶 X 線回折により確認されている。

2.1.2 製造方法

2.1.3 原薬の管理

なお、審査の過程において、が設定された。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験								
試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間			
長期保存試験	パイロット/3 ロット	30°C	75% RH	ポリエチレン袋+	18 カ月			
加速試験	パイロット/3 ロット	40°C	75% RH	/ <u> </u>	6 カ月			

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH O1E ガイドラインに基づき、ポリエチレン袋及び

/ アルミニウム/ 袋に入れて室温保存するとき、30 カ月と設定された。なお、 長期保存試験は60カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に原薬 0.278 又は 2.224 mg(シポニモドとして 0.25 又は 2 mg)を含有する即放性の錠剤である。製剤には、 乳糖* 、 セルロース* 、クロスポビドン、ベヘン酸グリセリル、無水ケイ酸*

(0.25 mg 錠のみ) 及び (2 mg 錠のみ) が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造方法は、混合、篩過、最終混合、打錠、コーティング、包装・表示及び保管・試験からなり、重要工程として、

及び

工程が設定されている。また、

及び

工程に工程管理が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(紫外可視吸光度測定法、HPLC)、純度試験 [類縁物質(HPLC)]、水分、製剤均一性[含量均一性(HPLC)]、溶出性及び定量法(HPLC)が設 定されている。

なお、審査の過程において、確認試験(HPLC)及びで設定された。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表2のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

| 試験名 基準ロット 温度 湿度 保存形態 保存期間 | 長期保存試験 パイロット/3 ロット 5°C - ポリアミド/アルミニウム/ポリ塩化ビニル | 24 カ月 | 加速試験 パイロット/3 ロット 25°C 60%RH 及びアルミニウム箱のブリスター包装 24 カ月

表 2 製剤の安定性試験

以上より、製剤の有効期間は、ポリアミド/アルミニウム/ポリ塩化ビニル及びアルミニウム箔でブリスター包装して 2~8℃で保存するとき、24カ月と設定された。なお、長期保存試験は36カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 類縁物質含量の管理戦略について

機構は、製剤の加速試験(25℃/60%RH)において、分解物である類縁物質(026-09、027-09、010-10及び合計)の増加及び含量の低下が認められたことについて、類縁物質の増加及び含量の低下の要因、並びに製剤の品質に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 027-09 及び 010-10 は の存在下で温度が上昇することにより生成され、026-09 は の存在下で生成される。本剤の添加剤に が用いられていることから、製剤中に が存在する。これら類縁物質の増加及び含量の低下は、 C/M %RH、 C/M %RH 及び C/M %RH の保存条件において長期間保存したときに顕著となる傾向が認められる。
- 類縁物質の増加及び含量の低下が温度及び による影響と考えることから、製剤の品質を保証するため、製剤に の規格を設定し、本剤の保存条件はアルミニウムブリスター包装及び 2~8℃保存とすることとした。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2.R.2 臨床試験用製剤と申請製剤の生物学的同等性について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験)において使用された製剤(FMI 製剤)と申請製剤の同等性評価における溶出試験¹⁾において、12 ベッセルの測定のうち、後半 6 ベッセルの溶出率は前半 6 ベッセルと比較して低い傾向が認められたことから、12 ベッセルの測定結果を纏めて評価することの適切性について説明した上で、FMI 製剤と申請製剤の生物学的同等性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- ・ 一方、界面活性剤であるポリソルベート 80 を添加した試験液(pH1.2、4.0 及び 6.8)では、溶出後に 大能とはならないため、測定順により測定値に差異は認められず、FMI 製剤と申請製剤の溶 出性は同等であった。
- FMI製剤及び申請製剤は、測定順等も含めて同一の試験方法で溶出試験を実施しており、測定値の ばらつきも同程度に認められることから平均値を比較することは可能であると考えること、個々の 値ではばらつきの大きい結果はワーストケースとなると考えること、ポリソルベート 80 を添加し た試験液での溶出試験では同等な結果が得られていることから、FMI製剤及び申請製剤が生物学的 に同等との結論に変更を与えるものではないと考える。

機構は、以下のように考える。

- 実施された溶出試験において、測定までに時間を要したベッセルでは が しており、正確な 測定が行われているのか明らかでないことから、本来であればすべてのベッセルでの測定値を 纏めて評価することは適切ではない。
- しかしながら、原薬の特性を踏まえると、ポリソルベート 80 を添加しない試験液において、測定が 後半のベッセルでは し、測定値が低値となったとの説明は理解できること、ポリソル ベート 80 を添加した条件 (pH1.2、4.0 及び 6.8) では測定順により測定値に差異が認められず、FMI

¹⁾ FMI 製剤の $0.25 \, mg$ 錠、 $0.5 \, mg$ 錠及び $1 \, mg$ 錠と申請製剤の $0.25 \, mg$ 錠、並びに FMI 製剤の $2 \, mg$ 錠と申請製剤の $2 \, mg$ 錠について検討されている。

製剤と申請製剤の溶出性が同等であったこと等を踏まえると、当該試験成績に基づく評価は可能である。

• なお、申請製剤の含量違い製剤間の生物学的同等性については、6.R.1 の項で議論したい。

2.R.3 新添加剤について

製剤には、ベヘン酸グリセリルが新添加剤として配合されている。

機構は、ベヘン酸グリセリルには、食品添加物公定書(グリセリン脂肪酸エステル)と同等の規格及び試験方法が設定されており、規格及び試験方法並びに安定性について特段の問題はないものと判断した。また、安全性についても、提出された資料から製剤中の使用量について問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。一部の試験では、本薬の主要代謝物である M3(水酸化体のグルクロン酸抱合体)、M5(水酸化体)及び M17(コレステロースエステル体)についても検討が行われた。なお、以下では主な試験成績のみを記載する。また、特に記載のない限り、本薬の量はシポニモドの量で、数値は平均値又は平均値生標準誤差で示している。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 S1P 受容体に対する本薬及び主要代謝物のアゴニスト活性(CTD 4.2.1.1-1~4.2.1.1-3)

各種ヒトS1P 受容体サブタイプ(S1P₁、S1P₂、S1P₃、S1P₄及びS1P₅)を発現させた CHO 細胞の膜標品を用い、本薬のアゴニスト活性を GTP γ S[35 S]結合試験 $^{2)$ により検討した結果、S1P₁、S1P₂、S1P₃、S1P₄及びS1P₅に対する EC₅₀値(nmol/L)はそれぞれ 0.39 ± 0.07 、>750、>750、750 ±487 及び 0.98 ± 0.43 であった(750 nM 以上の値であった場合は EC₅₀値が算出されなかったことから>750 と示す、以下同様)。また、主要代謝物の M3、M5 及び M17 の S1P₁に対する EC₅₀値(nmol/L)はそれぞれ>750、470 \pm 91 及び 341 \pm 86 であった。M17 の S1P₅に対する EC₅₀値(nmol/L)は 159 \pm 9 であった。

3.1.1.2 S1P 受容体の内在化誘導作用

ヒト $S1P_1$ 受容体を発現させた CHO 細胞を用いて、本薬、フィンゴリモドリン酸化体又は S1P(いずれも $1\,\mu\text{mol/L}$)処置した後に細胞表面に $S1P_1$ 受容体が発現している細胞数をフローサイトメトリーにより測定した結果、無処置の場合と比較してそれぞれ 95%、 87% 又は 56%減少した(CTD 4.2.1.1-4)。

ヒト S1P₅ 受容体を発現させた CHO 細胞を用いて、本薬 1 μ mol/L 処置した後に細胞表面に S1P₅ 受容体が発現している細胞数をフローサイトメトリーにより測定した結果、無処置の細胞と同程度であった (CTD 4.3-3: Neurology 2018; 90 Suppl 15: P3.404)。

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 血中リンパ球数減少作用

ラットに本薬 (0.03、0.1、0.3 及び $1.0 \,\mathrm{mg/kg})$ 、フィンゴリモド (0.01、0.03、0.1、0.3 及び $1.0 \,\mathrm{mg/kg})$ を単回経口投与し、投与 6 時間後に血中リンパ球数を測定した。その結果、本薬群及びフィンゴリモド群では用量依存的に血中リンパ球数が減少した(ED_{50} は本薬 $0.14\pm0.03\,\mathrm{mg/kg}$ 、フィンゴリモド $0.097\pm$

²⁾ 検討回数は7回 $(S1P_2$ は3回)。検討に用いた濃度は $1.0 \times 10^{-4} \sim 1.0 \times 10^{4}$ nmol/L であった。

0.01 mg/kg)。また、投与 48 時間後の血中リンパ球数は、本薬群では投与前と同程度に血中リンパ球数が回復したが、フィンゴリモド群では投与 6 時間後と同程度であった(CTD 4.2.1.1-5)。

サルに本薬 (0.03、0.1、0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg) を単回経口投与し、投与 0.5、1、2、4、7、24、48 及び 72 時間後並びに 7、8、9 及び 10 日後に血中リンパ球数を測定した。その結果、血中リンパ球数は投与 4~7 時間後までに用量依存的に減少(ベースライン値の約 50~80%)し、投与 72 時間から 7 日後までにベースライン値まで回復した(CTD 4.2.2.2-5)。

3.1.2.2 EAE モデルの神経症状及び神経病変に対する影響

同系ラットの脳脊髄抽出物とウシ脊髄を CFA とともに尾根部皮下に免疫したラットに、本薬(0.03、0.3、3、10 mg/kg/日)、又はフィンゴリモド(0.3 mg/kg/日)を免疫 11 日後から 24 日間、1 日 1 回経口投与し、本薬の慢性型 EAE^3)に対する治療効果を検討した。その結果、いずれの群においても、EAE スコア 4)は投与開始日である免疫 11 日後までに最大値(2.8 ± 0.2)に達した。本薬群では本薬投与開始後から用量依存的に低下し、0.3 mg/kg 以上の群ではフィンゴリモド群と同程度(免疫 25 日後で 0.2 ± 0.1)まで持続的に低下した。また、脊髄において、本薬群及びフィンゴリモド群ともに慢性型 EAE による脱髄並びにミクログリアの浸潤及び活性化は認められなかった($Ext{CTD}$ 4.2.1.1-7)。

同系マウスの MOG を CFA とともに後背部皮下に免疫したマウスに、EAE スコア 4)が 2.5 に到達した 時点から試験終了時(投与開始後 25~27 日目)まで本薬 3 mg/kg/日を 1 日 1 回経口投与し、本薬の慢性型 EAE3)に対する治療効果を検討した。その結果、本薬投与後に EAE スコアの経時的な低下(投与開始後 26 日目で 1.0±0.3)が認められた。また、試験終了時の脊髄を用いてヘマトキシリンエオジン染色、抗ミクログリア特異的カルシウム結合タンパク質ウサギポリクローナル抗体による免疫組織化学染色(ミクログリアを染色)及びソロクローム染色(ミエリンを染色)を行い、病変スコアを算出した結果、本薬の投与による病変スコア5の低下が認められた(CTD 4.2.1.1-9)。

マウスの脳室内に本薬(0.225、0.45、4.5 $\mu g/$ 日)を 4 週間持続投与し、本薬投与開始 7 日後に MOG_{33-35} を CFA 及び結核菌とともに皮下投与して EAE を惹起し、本薬の神経保護作用を検討した。その結果、本薬 0.225 $\mu g/$ 日群及び 0.45 $\mu g/$ 日群では EAE 惹起 13 日目から EAE スコア 4 が増加したが、本薬 4.5 $\mu g/$ 日群では EAE スコアの増加は認められず、EAE 惹起 18 日目の CD3 陽性リンパ球数の低下が認められた。また、本薬 0.45 $\mu g/$ 日群の EAE 惹起 $20\sim24$ 日目の線条体切片を用いてシナプス電流を測定した結果、GABA 作動性抑制性シナプス電流の発生頻度の増加及び GABA ニューロン量の減少抑制が認められた。さらに、同マウスの線条体標本を用いて、GFAP 染色によりアストロサイト、IBA1 染色によりミクログリア、CD3 染色により血中リンパ球、ウエスタンブロッティング法により GFAP タンパク質、リアルタイム PCR により IBAa mRNA 及び CD3 mRNA 発現量を測定した結果、GFAP タンパク質の減少及び IBA1 mRNA 発現量の減少並びに CD3 mRNA 発現量の上昇抑制が認められ、アストロサイトとミクロ

³⁾ 軸索脱落、ミクログリオーシス等の SPMS の病態と同様の神経病変が認められる。

⁴⁾ EAE の臨床症状を以下に示す複数の段階で評価した。

CTD 4.2.1.1-7 (6 段階): 0=異常なし、1=尾部下垂、2=後肢の衰弱又は歩行失調、3=後肢の麻痺、4=後肢及び前肢の麻痺を伴う 瀕死の状態、5=死亡

CTD 4.2.1.1-9 (10 段階) : 0=異常なし、0.5=尾の部分下垂、1=尾の完全下垂、1.5=後肢の衰弱、2= 片側後肢の部分麻痺、2.5=両後肢の部分麻痺、3=両後肢の完全麻痺、3.5=前肢の衰弱及び両後肢の完全麻痺、4=四肢麻痺若しくは瀕死状態、5=死亡

CTD 4.3-21: J Neuroinflammation 2016; 13: 207 (11 段階) : 0=異常なし、1=尾の弛緩、2=後肢の脱力、3=後肢の麻痺、4=両肢の 完全麻痺、5=死亡、各スコアの中間の神経症状が認められた場合は 0.5 を加点)

⁵⁾ 各病変部位における炎症性細胞浸潤、ミクログリアの浸潤と活性化及び脱髄性変化の程度を次の 5 段階で評価した:0=変化なし、1 =軽度、2=中等度、3=重度、4=最重症

グリアのグリオーシスの抑制及び末梢リンパ球浸潤の抑制が示唆された (CTD 4.3-21: J Neuroinflammation 2016; 13: 207)。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 混合リンパ球反応試験及び骨髄細胞増殖抑制試験

ヒト末梢血単核細胞から単離した CD4 陽性 T 細胞を用いてリンパ球反応試験 0 を行い、本薬の細胞増殖抑制作用を評価した結果、本薬及び陽性対照であるシクロスポリン A の IC $_{50}$ は、それぞれ 1.42 μ mol/L 及び $0.012~\mu$ mol/L であった。また、本薬 $30~\mu$ mol/L 以上の濃度でアポトーシスを誘導した(CTD 4.2.1.2-1)。

マウス脾臓細胞を用いて同様の検討を行った結果、本薬及び陽性対照であるシクロスポリン A の IC50 は、それぞれ 8.2 μ mol/L 及び 0.017 μ mol/L であった(CTD 4.2.1.2-2)。

マウス骨髄細胞を用いて本薬の細胞増殖に対する作用を評価した結果、本薬は細胞増殖抑制作用を示さなかった (IC50: $>10~\mu mol/L$) (CTD 4.2.1.2-3)

3.2.2 各種受容体、イオンチャネル及び酵素に対する親和性(CTD 4.2.1.2-4~7)

98 種類の受容体、トランスポーター、イオンチャネル及び酵素に対する本薬($0.001\sim10~\mu mol/L$)の結合親和性を検討した結果、最も高い親和性を示したのはヒスタミン H_2 受容体(IC_{50} : $1.5~\mu mol/L$)であった。その他、アデノシン A_3 受容体(IC_{50} : $4.8~\mu mol/L$)、ドパミン D_1 受容体(IC_{50} : $4.4~\mu mol/L$)、(IC_{50} : $3.8~\mu mol/L$)及びノルアドレナリントランスポーター(IC_{50} : $4.4~\mu mol/L$)に対して親和性を示した(CTD 4.2.1.2-4)。また、本薬の代謝物 M_3 、 M_16 (メチルエステル体)及び M_17 ($10\sim30~\mu mol/L$)についても同様に検討した結果、 M_3 はいずれに対しても親和性を示さず、 M_16 及び M_17 もセロトニン $5-H_{12A}$ 受容体(IC_{50} : 7.4 及び $9.6~\mu mol/L$)に親和性を示したのみであった(CTD $4.2.1.2-5\sim7$)。

3.2.3 一次及び二次免疫応答への影響

マウスにおいてジニトロフェニルをハプテンとした KLH 投与ⁿ後の免疫応答に対する本薬の影響を検討した結果、T 細胞依存性で抗原特異的な IgM 及び IgG 抗体の産生を抑制した(CTD 4.2.1.2-8)。

サルにおいて破傷風ワクチン初回接種後の IgG 抗体の産生に対する本薬の影響を検討した結果、初回接種後の抗体産生を抑制した一方で、再接種後の抗体産生には影響を及ぼさなかった (CTD 4.2.1.2-9)。

マウスに本薬 $(0.003, 0.03, 0.3, 3 \, \text{mg/kg})$ を 5 日間経口投与し、トリニトロフェニル化 LPS 投与 8 後 の免疫応答を検討した結果、 $3 \, \text{mg/kg}$ 群において T 細胞非依存性で抗原特異的な IgM 及び IgG 抗体の産生が抑制されたが、低用量群では抑制が認められなかった(CTD 4.2.1.2-10)。

3.2.4 血管内皮及び上皮バリア機能への影響

マウスに本薬 (0.03、0.1、0.3、1、3、10、30 mg/kg) を単回投与した後にエバンスブルー色素を静脈 内投与し、肺における色素の血管外漏出を指標に本薬の内皮/上皮バリア機能に対する影響を検討したと ころ、本薬投与により用量依存的な色素の血管外漏出が認められた (CTD 4.2.1.2-11)。

⁶⁾² 例のドナーから採取した末梢血単核細胞を 1:1 で混合培養し、マイクロビーズを用いて CD4 陽性 T 細胞を分離後、本薬又はシクロスポリン (陽性対照、 $IC_{50}:0.012$ μ mol/L) を加えて 6 日間培養し、 3 H-TdR 取り込み活性を測定した。アポトーシスの測定においては、CD4 陽性 T 細胞に本薬又はフィンゴリモドを加えて 16 時間培養し、ホスファチジルセリンを発現した細胞を、フローサイトメトリー法を用いて測定した。

⁷⁾ T 細胞依存性応答の誘導

⁸⁾ T 細胞非依存性応答の誘導

マウスに本薬 30 mg/kg/日を 4 週間反復投与した後に VEGF 含有ビーズを耳に移植し、その 2 日後に エバンスブルー色素を静脈内投与し、耳における色素の血管外漏出を指標に本薬の内皮/上皮バリア機能 に対する影響を検討したところ、本薬は VEGF 誘発性の色素の血管外漏出を抑制した(CTD 4.2.1.2-12)。

ラットに本薬 30 mg/kg/日を 70 日間経口反復投与し、MRI を用いて造影剤の血管外漏出を指標に本薬の内皮/上皮バリア機能に対する影響を検討したところ、本薬投与による造影剤の血管外漏出に対する影響は認められなかった (CTD 4.2.1.2-13)。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略は表3~5のとおりであった。

表 3 安全性薬理試験成績(中枢神経系)の概略

		>		11.57 (7)	
試験系	評価項目・ 方法等	用量	投与 経路	所見	CTD
Wistar ラット (雄各 10 例/群)	一般状態観察	100、200 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-18

表 4 安全性薬理試験成績(心血管系)の概略

試験系	評価項目• 方法等	用量	投与 経路	所見	CTD
HEK293 細胞 (本薬 5 標本)	hERG 電流	本薬 (10、25 μmol/L) E-4031 ^{a)} 1 μmol/L	in vitro	阻害率: 本薬 25 μmol/L 9%、E-4031 97.2%	4.2.1.3-2
ウサギ摘出心臓 (3 標本)	活動電位	0.1、0.3、1、3、 10 μmol/L	in vitro	影響なし	参考 4.2.1.3-3
ウサギ摘出心臓 (6 標本)	心周期長、 冠動脈血流量	0.1、0.3、1、3、 10 μmol/L	in vitro	3 μmol/L 以上: 心周期長延長	参考 4.2.1.3-4
ウサギ摘出血管 (大動脈、冠動脈各3 標本)	血管収縮	$0.5~\mu \text{mol/L} \sim$ $100~\text{mmol/L}$	in vitro	影響なし	参考 4.2.1.3-5
モルモット心房筋細胞 (4 標本)	GIRK 電流	0.1、1、3、 10 μmol/L	in vitro	活性化率 ^{b)} : 3.2、22.9、56.4、61.7%	参考 4.2.1.3-6
ヒト心房筋細胞 (4 標本)	GIRK 電流	0.01、0.1、1、10、 100、1000 nmol/L	in vitro	活性化率 °: 0.3、6.4、19.4、38.6、 76.7、80.1%、EC ₅₀ : 15.8 nmol/L	参考 4.2.1.3-8
Wister ラット (雄各群 2 例)	心電図	10 mg/kg	静脈内	10 mg/kg: 一過性の心拍数減少、等頻度 房室乖離、心室性期外収縮	参考 4.2.1.3-9
麻酔モルモット (雄各群 2 又は 4 例)	血圧、心電図	0.0003、0.03、0.3、 1 mg/kg	静脈内	0.03 mg/kg 以上: 血圧(収縮期、拡張期 及び平均動脈圧)低下、心拍数減少、房 室乖離、第二度房室ブロック	参考 4.2.1.3-10
モルモット (雄各群 4 例)	血圧、心電 図、体温	0.03、0.3、1.0 mg/kg	経口	0.03 mg/kg 以上: 血圧(収縮期、拡張期 及び平均動脈圧)低下、脈圧低下、心拍 数減少、PR 間隔延長、QTcB 間隔短 縮、第二度房室ブロック、RR 間隔延長	参考 4.2.1.3-11
モルモット (雄各群 4 例)	血圧、心電図	本薬 0.3 mg/kg 及び アトロピン ^{d)}	本薬: 経口、 アトロピン: 皮下	アトロピン投与:心拍数の増加、PR間隔短縮 本薬投与:血圧(収縮期、拡張期及び平均動脈圧)低下、心拍数減少、QTcB間隔短縮、第二度房室ブロック本薬投与60分後にアトロピン投与:本薬投与による影響に変化なし本薬投与前後にアトロピン投与:心拍数、QTcB間隔及び房室ブロックに対する本薬の影響消失	参考 4.2.1.3-12
モルモット (雄各群 4 例)	血圧、心電 図、体温	本薬 0.3 mg/kg/回及 びアトロピン [©]	本薬: 経口、 生理食塩水 及び アトロピン: 皮下	アトロピン投与:心拍数増加、PR 間隔 及び QRS 間隔短縮 本薬初回投与:血圧(収縮期、拡張期及 び平均動脈血圧)低下、心拍数減少 本薬投与後にアトロピン投与:本薬投与 による影響に変化なし ^り	参考 4.2.1.3-14

表 4 安全性薬理試験成績(心血管系)の概略(続き)

試験系	評価項目・ 方法等	用量	投与 経路	所見	CTD
NZW ウサギ (雌雄各群 2~4 例)	血圧、心電図	0.3、 1.0、3.15 ^{g)} mg/kg	静脈内	1.0 mg/kg: 心拍数減少 3.15 mg/kg: 心拍数減少(一過性)、不 整脈、平均動脈圧上昇	参考 4.2.1.3-15
カニクイザル (雄1又は2例)	心電図、体温	試験2月目に 100 mg/kg、8月目に 60 mg/kg	経口	100 mg/kg: 心拍数減少、QT 間隔延長、 第二度房室ブロック	参考 4.2.1.3-16
カニクイザル (雄 4 例)	血圧、心電図	50 及び 150 mg/kg の 順に投与	経口	影響なし	4.2.1.3-17

- a) hERG チャネルブロッカー
- b) 活性化率はアセチルコリン 20 μmol/L による GIRK 電流活性化に対する割合で示した。
- c) 活性化率はカルバコール 20 μmol/L による GIRK 電流活性化に対する割合で示した。
- d) アトロピン 0.1 mg/kg 投与 3 日後に本薬及びアトロピン 0.1 mg/kg (本薬投与 60 分後) を投与し、その 4 日後に本薬及びアトロピン 0.1 mg/kg/回 (本薬投与 15 分前及び 30 分後) を投与した。
- e) 1 又は 2 日目にアトロピン 0.5 mg/kg、8 日目にアトロピン 0.5 mg/kg/回(60 分間隔で 2 回)、11 日目に本薬、15 日目に本薬及びアトロピン 0.5 mg/kg/回(本薬投与 90 分後及び 150 分後)、72 日目にアトロピン 1.5 mg/kg/回(90 分間隔で 3 回)投与した。
- f) 試験 15 日目の投与前に 1 例で一般状態悪化がみられたため動物を補充した。試験 15 日目に本薬 2 回目の投与を実施した 3 例では 心拍数に顕著な変化は認められなかった一方で、本薬を初回投与した 1 例では心拍数の減少が認められた。
- g) 0.45、0.90、1.80 mg/kg を 45 分間隔で累積投与

表 5 安全性薬理試験成績 (呼吸系) の概略

試験系	評価項目・ 方法等	用量	投与 経路	所見	CTD
Wister 系ラット (雄1群6例)	1 回換気量、呼吸 数、分時換気量	100、200 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-19
Brown Norway 系ラット (雄1群4又は6例)	血圧、心拍数、 気道抵抗 ^{a)}	30 mg/kg	経口	影響なし	参考 4.2.1.3-20
Wister 系ラット (雄 1 群 7 又は 8 例)	気道抵抗 ^り 、肺の 病理組織学的検 査	30 mg/kg/日、4 週間	経口	軽度の気道抵抗の増大、メタ コリンの気道抵抗増大作用の 増加	参考 4.2.1.3-21

- a) 本薬投与3時間後に麻酔下で気道切開し、セロトニン、メタコリン及びアデノシンを静脈内投与して評価した。
- b) 試験 30 日目に麻酔下で気道切開し、セロトニン、メタコリン及びアデノシンを静脈内投与して評価した。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

機構は、MS の発症機序を踏まえて本薬の作用機序について説明するよう申請者に求めた。 申請者は、以下のように説明した。

- MS は中枢神経系に病変が多発する炎症性脱髄疾患であり、髄鞘等を標的とした自己免疫疾患と考えられている。RRMSでは、中枢神経系への自己反応性リンパ球の浸潤とそれに伴う炎症性脱髄及び血液脳関門の破綻が認められ、RRMSの発症から15~20年の経過でSPMSへ緩徐に移行する。早期のSPMSでは血液脳関門はまだ修復されておらず中枢神経系への自己反応性リンパ球の浸潤及び炎症性脱髄が認められているものの、進行したSPMSでは、血液脳関門が修復され正常に機能し中枢神経系内で炎症並びに軸索変性や神経系細胞のグリオーシス等の神経変性が進行していると報告されている(多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017)。
- RRMS 及び早期の SPMS で認められる炎症性脱髄病変の形成には Th1 及び Th17 が重要であり、中枢神経系局所に浸潤した自己反応性 Th1/Th17 が抗原提示を受け活性化し、炎症性サイトカインやケモカインを通じてミクログリアやマクロファージ等を動員し、炎症性脱髄病変を形成すると考えられている(多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017)。
- S1P₁受容体は主にリンパ球及びアストロサイトに発現しており、リンパ球上ではリンパ球の二次リンパ組織からリンパ管への移出において重要な役割を担っており、リンパ球の全身循環の調節に関与している (Science 2002; 296: 346-9、Nature 2004; 427: 355-60、Br J Pharmacol 2012; 167: 1035-47)。

- また、 $S1P_1$ 受容体の刺激によりアストロサイトにおいてサイトカイン分泌及び活性化が抑制されると考えられているため(J Neuroinflammation 2016; 13: 31)、アストロサイト $S1P_1$ 受容体の刺激を通じて自己反応性リンパ球の中枢神経系への浸潤並びに炎症の誘導が抑制されることが期待される。
- 本薬は S1P₁ 受容体に対するアゴニスト作用を示し、S1P₁ 受容体の内在化を誘導すること (3.1.1.1、3.1.1.2 参照)、ラット及びサルにおいて血中リンパ球数を減少させること (3.1.2.1 参照)、ラット及びマウスの慢性 EAE モデルにおいて、本薬の経口投与により神経障害の悪化を抑制し、脱髄並びにミクログリアの浸潤及び活性化を抑制することが示されている (3.1.2.2 参照)。以上より、S1P₁ 受容体アゴニスト作用によりリンパ球上の S1P₁ 受容体が内在化されることで、機能的にアンタゴニストとして作用し、自己反応性リンパ球のリンパ節からの移出及び中枢神経系への浸潤を抑制し、炎症性脱髄病変の形成及び進行を抑制すると考えられる。
- ・ また、本薬は血液脳関門を通過すること(4.2.1 参照)、主に中枢神経系の細胞に発現している $S1P_5$ 受容体に対するアゴニスト作用を有することが示されている(3.1.1.1 及び 3.1.1.2 参照)。 $S1P_5$ 受容体の刺激により、オリゴデンドロサイトの分化、生存、ミエリン形成を促進することが知られていることから($Mol\ Cel\ Biol\ 2005; 25: 11113-21、 J\ Neurosci\ 2005; 25: 1459-69、<math>Stem\ Cells\ 2007; 25: 115-24$)、本薬の脳室内投与により末梢リンパ球数に影響しない投与量で神経保護作用が認められたこと(3.1.2.2 参照)を踏まえると、本薬は、 $S1P_5$ 受容体を介して直接的に中枢神経系における神経保護作用を示すと考えられ、SPMS に認められる中枢神経系内での神経変性に対しても進行を抑制することが期待される。

機構は、本薬と同様のSIP 受容体に対する機能的アンタゴニストであるフィンゴリモド塩酸塩と本薬の薬理学的プロファイルを比較した上で、安全性及び有効性に差異が認められる可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- フィンゴリモド塩酸塩はプロドラッグであり、生体内において Sph キナーゼにより代謝を受けた後、フィンゴリモドリン酸化体が薬理作用を示す。 Sph キナーゼは、脳に比べて肺、腎、脾臓等において発現量が 2~4 倍高いと報告されており(J Biol Chem 2003; 278: 47408-15)、フィンゴリモドリン酸化体の薬効発現は各組織の Sph キナーゼ発現分布に依存すると考えられるが、本薬は薬理作用を示すのに酵素による代謝を必要としない。
- フィンゴリモド塩酸塩の活性代謝物であるフィンゴリモドリン酸化体はS1P 受容体サブタイプのうち S1P₁、S1P₃、S1P₄及び S1P₅ 受容体に作用するが(J Med Chem 2005; 48: 5373-7)、本薬はフィンゴリモドリン酸化体と比較して S1P₃及び S1P₄受容体への作用が弱く、S1P₁及び S1P₅ 受容体に対して高い選択性を示す。
- フィンゴリモドリン酸化体の S1P₃ 受容体刺激により、S1P₃ 受容体が一時的に内在化することが報告されている (Br J Pharmacol 2014; 171: 4797-807)。 S1P₃ 受容体は、アストロサイトからの COX-2 及び IL-6 分泌促進 (J Neuroinflammation 2017; 14: 111)並びにマクロファージの活性化及び殺菌作用に関与することが報告されている (Am J Respir Crit Care Med 2017; 196: 1559-70)。 また、フィンゴリモドリン酸化体は S1P₄ 受容体に作用することが報告されている。S1P₄ 受容体の機能は十分に明らかにされていないものの、形質細胞様樹状細胞の分化及び活性化、好中球遊走並びにマクロファージ活性化を調節している可能性が報告されている (参考 CTD 4.3-9: Cell Microbiol 2018; 20:

e12836、参考 CTD 4.3-47: Mediators Inflamm 2017; 6059203、J Lipid Res 2014; 55: 1596-608)。本薬は $S1P_3$ 受容体及び $S1P_4$ 受容体への作用を示さないため、アストロサイト及びマクロファージ活性化 による免疫反応誘導に影響を及ぼさず、一時的な $S1P_3$ 受容体の内在化を誘導しないことから、病原 体侵入時における免疫反応並びに生体防御反応に影響を及ぼす懸念が小さいと考えられる。

機構は、本薬の作用機序について、現時点で得られている知見をもとに一定の説明がなされていると 考える。

3.R.2 本薬の安全性について

機構は、本薬の安全性薬理試験において、心血管系及び呼吸系に影響が認められていること(3.3 参照)から、ヒトにおいて心血管系及び呼吸系に関する安全性上の問題を生じる可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、心血管系への影響について、以下のように説明した。

- すべての動物種(ラット、モルモット、ウサギ及びカニクイザル)で一過性の心拍数減少、ラット 及びモルモットで房室解離及び第二度房室ブロックが認められた。ヒト及びモルモットの心房筋細 胞を用いた安全性薬理試験(参考 CTD 4.2.1.3-6~8)において、本薬による GIRK 電流の活性化が認められたことを踏まえると、フィンゴリモド塩酸塩の投与後早期に認められる心拍数減少と同様に、心筋細胞に発現する S1P₁ 受容体へのアゴニスト作用及びそれに続く GIRK チャネル活性化により 心拍数減少が誘発され、S1P₁ 受容体が内在化して脱感作すると消失する(参考 CTD 4.3-12: Am Heart J; 168: 632-644)と考えられた。
- ・ サルに本薬を経口投与し心血管系への影響を検討した安全性薬理試験 (参考 CTD 4.2.1.3-16) において、本薬 100 mg/kg 投与時に心拍数の減少及び房室伝導異常に関連する変化が認められた。なお、サルに無毒性量である本薬 60 mg/kg を投与したときの本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} りは、ヒトに臨床用量 (2 mg/H) 投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} じと比較して 724 倍及び 710 倍であり、十分な安全域は確保されている。

また申請者は、呼吸系への影響について、以下のように説明した。

- ラットに本薬を 4 週間反復経口投与し呼吸系への影響を検討した安全性薬理試験(参考 CTD 4.2.1.3-21)において、本薬 30 mg/kg/日投与時に軽度の気道抵抗の増大、メタコリンの気道抵抗増大作用の増加が認められた。ヒト平滑筋細胞及びモルモットにおいて、S1P が平滑筋の収縮を誘発し気道過敏性が増大することが知られていることから(FASEB J 2003;17: 1789-99、J Pharmacol Exp Ther 2007; 320: 766-73)、当該所見は S1P₁ 受容体を介したものであると考えられ、ヒトへの外 挿性は否定できないと考える。
- 国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験)の二重盲検期における呼吸機能に関連する有害事象¹¹⁾の発現状況は表 6 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で有害事象の発現割合が高く

⁹⁾ サルを用いた試験 (参考 CTD 4.2.1.3-16) において、本薬 30 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中本薬の C_{max} (11000 ng/mL) 及び $AUC_{0.24h}$ (198000 ng·h/mL) から推定

¹⁰⁾ 外国人健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験 (CTD 5.3.4.1-1: A2118 試験) において本剤 2 mg を反復経口投与したときの血漿中本薬の定常状態における C_{max} 及び AUC_{0.24h} の最大値 (C_{max}: 30.4 ng/mL、AUC_{0.24h}: 558 ng·h/mL)

¹¹⁾ MedDRA SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に含まれる事象

なる傾向は認められなかった。呼吸機能検査について、投与開始 3 及び 6 カ月の FEV_1 のベースラインからの平均変化量はいずれの時点も本剤群で-0.1L、プラセボ群で 0.0L であり、投与開始 3 及び 6 カ月の一酸化炭素拡散能のベースラインからの平均変化量は本剤群で-0.9 mL/min/mmHg 及び-1.5 mL/min/mmHg、プラセボ群で 0.3 mL/min/mmHg 及び 0.1 mL/min/mmHg であり、気管支収縮に関連した変化と考えられる FEV_1 及び一酸化炭素拡散能の軽微な減少が認められた

表 6 呼吸機能に関連する有害事象の発現状況 (A2304 試験二重盲検期、安全性解析対象集団)

	プラセボ群	本剤群
評価例数	546	1099
呼吸機能関連の有害事象	73 (13.4)	119 (10.8)
重篤な有害事象	1 (0.2)	2 (0.2)
投与中止に至った有害事象	2 (0.4)	3 (0.3)

• 以上を踏まえ、呼吸系への影響が臨床上問題となる可能性は低いと考えるものの、本剤投与により FEV₁ 及び一酸化炭素拡散能の減少が認められた旨を添付文書において注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

- 心血管系への影響について、ヒトにおける安全性及び添付文書における注意喚起の適切性については、7.R.4.3 の項で引き続き議論したい。
- 呼吸系への影響について、臨床試験において FEV₁ 及び一酸化炭素拡散能の減少が認められている ことを踏まえると、本剤投与中には呼吸機能検査の実施を検討する等、添付文書において注意喚起 する必要がある。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおける吸収、分布、代 謝及び排泄に関する試験成績が提出された。

生体試料中未変化体及び代謝物濃度は、LC-MS/MS (定量下限:1.00~50.0 ng/mL)を用いて測定された。また、 14 C 標識体 (本薬)を用いた試験における生体試料中放射能濃度は液体シンチレーションカウンター (定量下限: バックグラウンドの 1.8 倍)又は定量的全身性オートラジオグラフィー (定量下限: バックグラウンドの 3 倍)により測定された。なお、以下では主な試験成績のみを記載する。また、特に記載のない限り、本薬の量はシポニモドの量で、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値又は平均値士標準偏差で示している。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

4.1.1.1 マウス単回投与試験

雄性マウス (3 例/時点/群) に非絶食下で本薬 $8\,\text{mg/kg}$ を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の C_{max} は 2300 ng/mL、AUC $_{0-168h}$ は 64060 ng· h/mL であった(参考 CTD 4.2.2.2-1)。

4.1.1.2 ラット単回投与試験

雄性ラット (3 例/群) に本薬 1 mg/kg を非絶食下で単回静脈内投与又は本薬 3 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、静脈内投与時での血漿中未変化体の $AUC_{0-\infty}$ は 2090 ± 133 ng·h/mL、経口投与時での血漿中未変化体の C_{max} は 235 ± 32.3 ng/mL、 AUC_{0-96h} は 3470 ± 630 ng·h/mLであった(参考 CTD 4.2.2.2-3)。

雌雄ラット (3 例/群) に本薬 1 mg/kg を非絶食下で単回静脈内投与したとき、雌及び雄ラットの血漿中未変化体の AUC_{0-24h} は 6520 ± 655 及び 1920 ± 220 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 28.8 ± 4.86 及び 4.78 ± 0.459 時間であった(参考 CTD 4.2.2.2-4)。

4.1.1.3 サル単回投与試験

雌雄サル (4 例/群) に本薬 0.03、0.1、0.3、1 若しくは 3 mg/kg を非絶食下で単回経口投与、又は 1 mg/kg を非絶食下で単回静脈内投与したとき、血液中未変化体の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった(参考 CTD 4.2.2.2-5)。

表 7 雄性サルに本薬を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの血液中未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量(mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	$AUC_{0-\infty}(ng \cdot h/mL)$
静脈内	1			19 ± 0.5	10585 ± 1039
	0.03	9 ^{b)}	2 ^{b)}	14 ^{b)}	220 ^{b)}
	0.1	23 ^{b)}	3 ^{b)}	14 ^{b)}	576 ^{b)}
経口	0.3	99 ± 13	3 [2, 7]	15 ± 1.0	2650 ± 297
	1	354 ± 39	2 [2, 4]	18 ± 0.8	7561 ± 857
	3	731 ± 76	4 [4, 7]	20 ± 0.3	18864 ± 2654

平均値±標準偏差、評価例数:4例/群

4.1.2 反復投与試験

マウス、ラット、ウサギ及びサルを用いた反復経口投与毒性試験において、トキシコキネティクスが検討された。各試験における薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった(CTD 4.2.3.2-2、CTD 4.2.3.2-3、CTD 4.2.3.2-9)。

表 8 本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	測定時点	投与量 (mg/kg)	性別 (例数)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng•h/mL)	CTD						
		5	雌 (2 例)	1600	3.00	25200							
		3	雄 (2 例)	2000	6.00	33400							
		15	雌 (2 例)	4190	6.00	77600							
	投与後	13	雄 (2 例)	5770	3.00	98900							
	1日目	35	雌 (2 例)	10500	3.00	180000	4.2.3.2-2						
		33	雄 (2 例)	15100	3.00	259000							
		80	雌 (2 例)	23900	6.00	414000							
マウス			雄 (2 例)	30100	6.00	542000							
197		5	雌 (2 例)	2570	3.00	40100							
		3	雄 (2 例)	2730	3.00	44700							
								15	雌 (2 例)	3590	3.00	62600	
	投与後	13	雄 (2 例)	8860	6.00	155000							
	91 日目	35	雌 (2 例)	7940	3.00	139000							
		33	雄 (2 例)	12200	3.00	195000							
		80	雌 (2 例)	14600	3.00	229000							
		60	雄 (2 例)	20300	6.00	355000							

a) 中央値 [最小値, 最大値] 、b) 血液中濃度の平均値から算出

投与量 性別 AUC_{0-24h} 動物種 測定時点 CTD C_{max} (ng/mL) t_{max} (h) (例数) $(ng \cdot h/mL)$ (mg/kg) 雌 (3 例) 4140 6.00 70200 5 雄 (3 例) 雌 (3 例) 7830 6.00 150000 15 投与後 雄 (3 例) 2250 31400 1.00 26 日目 雌 (3例) 17500 6.00 320000 50 雄 (3 例) 6520 93600 3.00 雌 (3 例) 150 185000 雄 (3 例) 13500 6.00 ラット 4.2.3.2-5 雌 (3例) 3820 77000 5 (3例) 雌 (3 例) 9680 6.00 191000 15 投与後 雄 (3 例) 3330 6.00 48200 152 日目 雌 (3 例) 19400 6.00 372000 50 雄(3例) 7060 6.00 106000 雌 (3 例) 150 198000 雄 (3 例) 13300 6.00 0.1 雌 (4例) 6.52 ± 0.755 3.00 [3.00, 7.00]a) 妊娠 投与後 雌 (5 例) 958 ± 258 4.2.3.5.2-3 66.4 ± 10.3 3.00 [3.00, 7.00] a) ウサギ 20 日目 雌 (5 例) 3.00 [3.00, 3.00] a) 426 ± 48.8 5510 ± 646 雌 (4例) 3200 ± 685 4.50 [3.00, 6.00] a) 51900 ± 20000 10 雄 (4例) 4040 ± 628 4.50 [3.00, 6.00] a) 67400 ± 9160 投与後 雌(4例) 9380 ± 1810 4.50 [3.00, 6.00] a) 157000 ± 32300 30 1 日 目 雄 (4 例) 11000 ± 772 6.00 [3.00, 6.00] a) 198000 ± 5450 雌 (6 例) 16800 ± 4760 6.00 [6.00, 6.00] a) 293000 ± 76800 100 (6例) 19100 ± 5640 6.00 [6.00, 6.00] a) 339000 ± 89200 サル 4.2.3.2-9 雌(4例) 6620 ± 3170 3.00 [3.00, 6.00] a) 124000 ± 80900 10 雄 (4 例) 4.50 [3.00, 6.00] a) 5440 + 785 95400 ± 16600 投与後 雌 (4 例) 12100 ± 3130 6.00 [6.00, 6.00] a) 215000 ± 54200 30 357 目目 雄 (4例) 18000 ± 2960 6.00 [3.00, 6.00] a) 331000 ± 54000 雌 (6 例) 31000 ± 8560 6.00 [6.00, 6.00] a) 565000 ± 170000 100 雄 (4例) 46000 ± 20300 6.00 [6.00, 6.00] a) 884000 ± 387000

表 8 本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ (続き)

4.2 分布

4.2.1 組織内分布

雄性マウスに非絶食下で ¹⁴C 標識体 (本薬) 8 mg/kg を単回経口投与したとき、組織中放射能濃度は投与 24 時間後にほとんどの組織で最高値に達した後、経時的に低下し、高い放射能濃度が認められた組織は涙腺、肝臓、腎臓(皮質及び皮髄境界部)及びリンパ節であった。多くの組織において投与 336 時間後にも放射能濃度が検出された(CTD 4.2.2.2-1)。

雄性有色ラット及び雄性白色ラットに ¹⁴C 標識体(本薬)1 mg/kg を単回静脈内投与又は ¹⁴C 標識体(本薬)3 mg/kg を単回経口投与したとき、静脈内投与時における血液中放射能濃度は投与 0.25 時間後に最大となった後、投与 168 時間後までに定量下限未満となった。経口投与時における血液中放射能濃度は投与 4 時間後に最大となった後、投与 168 時間後までに定量下限未満となった。有色ラットの組織内放射能分布は白色ラットと類似しており、メラニン含有組織(眼及び皮膚)への放射能の蓄積は認められなかった(参考 CTD 4.2.2.2-3)。

有色ラットに 14 C 標識体(本薬)3 mg/kg を 1 日 1 回 $7 \text{ 日間反復経口投与したとき、小脳白質、脳梁及び延髄における本薬の AUC}_0.168<math>h$ 比(組織/血液)は 15.1、12.9 及び 12.4 であった(CTD 4.2.2.3-1)。

4.2.2 タンパク結合及び血球中への移行

平均値又は平均値±標準偏差

a) 中央值 [最小值, 最大值]

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルの血漿に 14 C 標識体(本薬) $1\sim100$ ng/mL を添加したとき、ゲルろ過法による血漿タンパクの非結合形分率は、それぞれ $0.0110\sim0.0177$ 、 $0.020\sim0.035$ 、 $0.0231\sim0.0381$ 、 $0.005\sim0.012$ 及び $0.024\sim0.031\%$ であった(CTD 4.2.2.3-2、CTD 4.2.2.3-3)。

マウス及びラットの血漿に 14 C 標識体(M17、コレステロールエステル体)2~200 ng/mL を添加したとき、ゲルろ過法による血漿タンパクの非結合形分率は、0.0144~0.0471 及び 0.0219~0.0908%であった(CTD 4.2.2.3-4)。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル血液に 14 C 標識体(本薬) $10\sim70000$ ng/mL を添加したとき、放射能の平均血液/血漿中濃度比は $0.74\sim1.21$ であった(CTD 4.2.2.3-2、CTD 4.2.2.3-3)。

4.2.3 胎盤通過性

妊娠 7 から 20 日目までのウサギに本薬 0.1、1 又は 5 mg/kg を 1 日 1 回経口投与したとき、胎児の血漿中本薬濃度は、本薬 0.1 mg/kg 群では定量未満であったが、1 及び 5 mg/kg 群では定量可能であり、胎児/血漿中濃度比はそれぞれ 2.6 及び 1.6 であった(CTD 4.2.3.5.2-3)。

4.3 代謝

4.3.1 In vitro 代謝

マウス、ラット及びサルの肝ミクロソームに 14 C 標識体(本薬) 5 μ mol/L を添加し、 37 Cで 1 時間インキュベートしたとき、代謝物として、水酸化体である 14 C 標識体(本薬) 5 5

ベートしたとき、マウスで M3、M5 及び M6 が、ラットで M3、M5、M6 及び M7 並びに M5 の硫酸抱合体である M4 が代謝物として認められた。また、ラット及びサルでは低~中程度の反応性代謝物が認められた(CTD 4.2.2.4-2)。

4.3.2 In vivo 代謝

雄性マウスに 14 C 標識体 (本薬) 8 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中では主に未変化体及び M17 が、糞中では主に未変化体及び M5 が、尿中では主に M17 が認められた(参考 CTD 4.2.2.2-1)。

雄性ラットに 14 C 標識体(本薬) 3 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中では主に未変化体及び M6 が、糞中では主に M4 、 M6 及び未変化体が、尿中では主に M1 (オキシムエーテル結合の開裂体) 及び M8 (M1 の還元体)が認められた(参考 CTD $^{4.2.2.2.2.2}$)。

雄性サルに ¹⁴C 標識体(本薬)15 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中では主に未変化体及び M3 が認められた。また、糞中では主に M5 及び M4(M4a(M5 の硫酸抱合体)、M4b(M7 の硫酸抱合体)及び M4c(M6 の硫酸抱合体))が認められ、尿中の代謝物は 2%以下であった(参考 CTD 4.2.2.2-6)。 胆管カニューレを施した雄性ラットに ¹⁴C 標識体(本薬)10 mg/kg を単回経口投与したとき、胆汁中の主な代謝物は、M4(M4a、M4b 及び M4c)であった(参考 CTD 4.2.2.2-3)。

4.4 排泄

4.4.1 尿中及び糞中排泄

雄性マウスに 14 C 標識体 (本薬) 8 mg/kg を単回経口投与したとき、尿中及び糞中に総投与放射能のそれぞれ $2.01\pm0.612\%$ 及び $74.9\pm3.55\%$ が投与 168 時間後までに排泄された(参考 CTD 4.2.2.2-1)。

雄性ラットに 14 C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回経口投与したとき、尿中及び糞中に総投与放射能のそれぞれ $^{6.95\pm1.26\%}$ 及び $^{92.0\pm2.17\%}$ が投与 96 時間後までに排泄された(参考 CTD $^{4.2.2.2-2}$)。

雄性サルに 14 C 標識体(本薬)15 mg/kg を単回経口投与したとき、尿中及び糞中に総投与放射能のそれぞれ $1.71\pm0.52\%$ 及び $98.2\pm3.10\%$ が投与 336 時間後までに排泄された(参考 CTD 4.2.2.2-6)。

胆管カニューレを施した雄性ラットに 14 C 標識体(本薬) $1 \, \text{mg/kg}$ を静脈内投与したとき、尿中、糞中及び胆汁中に総投与放射能のそれぞれ 1.35 ± 1.13 、 25.6 ± 9.59 及び $56.9\pm13.9\%$ が投与 48 時間後までに排泄された(参考 CTD 4.2.2.2-3)。

4.4.2 乳汁排泄

授乳ラットに 14 C 標識体(本薬) 10 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中の放射能は投与 8 時間後に 10 Cmax(2310 ngEq/mL)に達し、 10 AUC 10 に達し、 10 AUC 10 の ngEq·h/mL であった。乳汁中の放射能は投与 8 時間後に 10 Cmax(1150 ngEq/mL)に達し、 10 AUC 10 AUC 10 に達し、 10 AUC 10 の ngEq·h/mL であった(CTD 4.2.2.3-5)。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、特段の問題は認められていないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、その他の試験(免疫毒性試験、毒性発現機序に関する試験、光毒性試験、皮膚感作性試験、依存性試験、不純物の安全性評価)の成績が提出された。なお、本薬の用量はシポニモドの量で示しており、特に記載のない限り、in vivo 試験では溶媒として 0.5% ヒドロキシプロピルセルロース水溶液が用いられた。

5.1 单回投与毒性試験

マウス及びラットを用いた単回経口投与毒性試験、並びにサルを用いた用量漸増経口毒性試験の結果から、本薬の急性毒性が評価された(表 9)。本薬の概略の致死量は、静脈内投与時ではマウスで 200 mg/kg 超、経口投与時ではラットで 2000 mg/kg 超、サルで 60 mg/kg 超と判断されている。

試験系	投与	用量	主な所見	概略の致死量	添付資料
	経路	(mg/kg)		(mg/kg)	CTD
雌雄マウス	静脈内	0 ^{a)} , 50, 100, 150, 200	毒性変化なし	>200	4.2.3.1-1
(CD1)					
雌雄ラット	経口	0、250、500、	2000(雌): 立毛、身づくろいの減少、身体	>2000	4.2.3.1-2
(Wistar Hannover)		1000、2000	緊張低下、歩行異常、異常姿勢、体重の減少		
雄カニクイザル	経口	10 ^{b)} 、30、60	60:リンパ球の減少、活性化トロンボプラス	>60	参考
		(試験1、3、5日にそれ	チン時間の延長(投与終了後に肝細胞の細胞		4.2.3.1-3
		ぞれの用量で漸増投与)	質内封入体)		

表 9 単回投与毒性試験成績の概略

a) 溶媒: 20% クレモホール / 5% グルコース水溶液 b) 溶媒: 0.5% カルボキシメチルセルロース水溶液

5.2 反復投与毒性試験

マウス (13 週)、ラット (4 及び 26 週) 及びカニクイザル (4、26 及び 52 週)を用いた反復投与毒性試験が実施された (表 10)。主な所見としてマウス、ラット、カニクイザルにおいてリンパ系組織への影響 (末梢血リンパ球数の減少、リンパ系組織の萎縮性変化)、中枢神経系への影響 (痙攣、振戦等)、マウス及びラットにおいて肺の所見 (炎症、線維化、フィブリン/硝子様物質の沈着巣等)、マウスにお

いて涙腺の所見(変性、萎縮)、ラットにおいて腎臓の所見(硝子滴)、カニクイザルにおいて消化管の所見(下痢、炎症等)、骨格筋(変性/再生)、皮膚の所見(毛包萎縮、皮膚炎)が認められている。なお、無毒性量における本薬の曝露量($AUC_{0.24h}$)は、ラット(26 週)で 106000 ng·h/mL(雄)及び 191000 ng·h/mL(雌)、カニクイザル(52 週)で 95400 ng·h/mL(雄)及び 124000 ng·h/mL(雌)であり、臨床用量(2 mg/日)投与時の曝露量 10)($AUC_{0.24h}:558$ ng·h/mL)と比較して、ラットで約 190 倍(雄)及び約 342 倍(雌)、カニクイザルで約 171 倍(雄)及び約 222 倍(雌)であった。また、マウス(13 週)において無毒性量は得られておらず、最低用量 5 mg/kg における本薬の曝露量($AUC_{0.24h}:44700$ ng·h/mL(雄)及び 40100 ng·h/mL(雌))は、臨床用量投与時の曝露量と比較して約 80 倍(雄)及び約 72 倍(雌)であった。

表 10 反復経口投与毒性試験成績の概略

	表 10 反復経口投与毒性試験成績の概略							
試験系	投与 経路	投与	用量	主な所見	無毒性量	添付資料		
31.11. 1.11.		期間	(mg/kg)		(mg/kg/日)	CTD		
雌雄 マウス (CD1)	経口	13 週 (1 回 /日)	0, 5, 15, 35, 80	≥5: 肺でフィブリン/硝子様物質の沈着巣・炎症・繊維化、泡沫マクロファージ・肺胞内マクロファージの増加、脾臓で辺縁帯リンパ組織萎縮、PALSのリンパ過形成・髄外造血、胸腺で髄質のリンパ組織過形成、腸間膜リンパ節で髄質の組織球症 ≥15: 肝臓で小葉中心性肥大、涙腺で空胞変性 ≥35: 下顎リンパ節で傍皮質リンパ組織過形成(雄)、涙腺で萎縮(雌) 80: 肝臓で組織球症、涙腺で腺房細胞の細胞質好酸性低下(雄)	<5	4.2.3.2-2		
雌雄 ラット (Wistar Hanno ver)	経口	4週 (1回 /日) + 休週	0、10、 50、200 ^{a)}	≥10:リンパ球数・好塩基球数・LUC 数の減少、好酸球数の減少(雄)、脾臓・下垂体重量の減少、肝臓・副腎重量の増加、胸腺・心臓重量の増加(雌)、胸腺で髄質拡大、脾臓で PALS のリンパ組織萎縮、気管支リンパ節・下顎リンパ節で組織球症、腸間膜リンパ節で組織球症、リンパ洞のリンパ球枯渇、腎臓で近位尿細管の硝子滴≥50:糞便減少、下腹部の汚れ、体重増加量の減少(雌)、摂餌量の減少、肝臓で小葉中心性肝細胞肥大、肺で肺胞炎・泡沫マクロファージ集簇(雌)200→100(雌):易刺激性、異常発声、脱水、被毛の汚れ、粗毛、体重の減少、血小板数・網赤血球数の増加、血中カリウム・無機リンの増加、子宮重量の減少、子宮の萎縮、膣上皮の粘液産生200(雄):体重・体重増加量の減少、血小板数の増加、血中カリウム・無機リンの増加、肺で泡沫マクロファージ集簇・細気管支炎	10 ^{b)}	4.2.3.2-4		
雌雄 ラット (Wistar Hann over)	経口	26 週 (1 回 /日) + 休薬 8 週	0、5(雌) 15、50、 150(雄)	死亡。: 15(雌1例)、50(雌1例)、150(雄1例) ≥5: 摂餌量の減少、白血球数・リンパ球数・単球数・好酸球数・赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの減少、総タンパク質・アルブミン・グロブリンの減少、脾臓重量の減少、肝臓重量の増加、胸腺で髄質縮小、脾臓で PALS のリンパ組織萎縮・辺縁帯のリンパ組織過形成 ≥15: 体重増加量の減少(雌)、血中無機リンの増加(雌)、甲状腺で濾胞上皮細胞肥大(雄) ≥50: 体重の減少、摂餌量の減少(雄)、血中無機リンの増加(雄)、胸腺・副腎重量の増加(雌)、下垂体重量の減少(雌)、肝臓で小葉中心性肝細胞肥大、気管支リンパ節・腸間膜リンパ節でリンパ組織萎縮、甲状腺で濾胞上皮細胞肥大(雌) 150: 体重増加量の減少(雄)、甲状腺重量の増加 回復性: あり	雄 50 ^{b)} 雌 15 ^{b)}	4.2.3.2-5		

表 10 反復経口投与毒性試験成績の概略 (続き)

	Ln. 🛏	Let. Le		(水) 人及性自父子母山的欢风痕》的"风"(水)	fore -to Let . 🖂	No. 1 I Marchal
試験系	投与	投与	用量	主な所見	無毒性量	添付資料
	経路	期間	(mg/kg)	T + 200 150 (44 2 /51) a)	(mg/kg/目) 10 ^{b)}	4.2.3.2-7
雌雄	経口	4週	0, 10,	死亡:200→150 (雄 2 例) °	10"	4.2.3.2-7
カニク		(1回	50, 200→15 0 ^{d)}	 ≧10:白血球数及びリンパ球数の減少		
イザル		/日)	0-7	≧10: 日皿は数及びサンハが数の減少 ≧50: 軟便、下痢、摂餌量の減少		
		+		≥50:軟便、下痢、採餌量の減少 200→150:運動失調、自発運動の減少、間代性痙攣、振戦、		
		休薬 4 调		200→150 : 運動大調、日光運動の減少、間下性痙攣、減較、 眼瞼下垂、タール状便、血液等を含む嘔吐、胸腺重量の減		
		4 週				
				少、胸腺の小型化、胸腺でリンパ球枯渇		
				回復性:あり		
雌雄	経口	26 週	0, 10, 50,	死亡:50(雄1例)、100(雌1例) ^{e)}	雄 10 ^{b)}	4.2.3.2-8
カニク	性口	(1回	100	夕L L . 30 (A座 I [7]) 、 100 (M座 I [7]) /	雌<10	4.2.3.2-0
イザル		/日)	100	≧10:白血球数・リンパ球数の減少、総たん白質・アルブミ	μ <u>ι</u> < 10	
1 9 10		+		ンの減少、末梢血中 T 細胞数・B 細胞数・ヘルパーT 細胞・		
		休薬		細胞障害性 T 細胞・NK 細胞数の減少、抗 KLH IgM・IgG		
		12 週		抗体価の低下、胸腺・脾臓重量の減少、脾臓でPALSのリ		
		12 23		ンパ組織萎縮、複数臓器(胃、十二指腸、空腸、盲腸、結		
				腸、皮膚/皮下組織、腎臓)で血管障害、消化管(十二指		
				腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸)で陰窩の過形成・び		
				らん・杯細胞の増加を伴う炎症(雌)		
				≥50: 肝臓重量の増加、腸間膜リンパ節で傍皮質のリンパ組		
				織萎縮、胸腺でリンパ組織萎縮、消化管で陰窩の過形成・		
				びらん・杯細胞の増加を伴う炎症(雄)		
				100:水様便、被毛の汚れ、背骨の突出、腹部膨満、削痩、過		
				敏反応、振戦、体重減少(雄)、赤血球数・ヘモグロビン・		
				ヘマトクリットの減少、血小板数・赤血球容積粒度分布幅・		
				網赤血球数の増加(雌)、ALPの減少、十二指腸、空腸、		
				回腸壁の肥厚、胸腺・脾臓の小型化(雌)		
				, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,		
				回復性:あり		
雌雄	経口	52 週	0, 10, 30,	死亡:100 (雄 3 例) ^{f)}	10 ^{b)}	4.2.3.2-9
カニク		(1 回	100			
イザル		/日)		≥10:白血球数・リンパ球数・好塩基球数・LUC数の減少、		
		+		RDW の増加、グロブリン・アルブミン・総たん白質の減少、		
		休薬		ALPの減少(雄)、末梢血中 T 細胞・B 細胞・ヘルパーT 細		
		8 週		胞・細胞障害性 T 細胞の減少、脾臓重量の減少、胸腺で皮質		
				の細胞密度の減少・髄質の細胞密度の増加、脾臓で胚中心の		
				減少、下顎リンパ節で髄外造血・胚中心の減少・傍皮質の細		
				胞密度の減少、腸管関連リンパ組織で胚中心の減少、骨髄で		
				骨髄球系細胞の過形成・リンパ球集簇、大腿二頭筋の変性/		
				再生、皮膚で毛包の萎縮		
				≧30:皮膚で色素沈着・角化症、陰嚢で膿瘍・皮膚癌 ^{g)}		
				100: 振戦、痙攣(雄)、水様便、摂餌量の減少、腹部膨満(雄)、		
				嘔吐、体重の減少(雄)、胸腺重量の減少(雌)、胸腺の		
				小型化、皮膚炎		
				□俗₩ . * M		
				回復性:あり		

- a) 一般状態の悪化及び体重減少のため試験 13 日に雌のみ 100 mg/kg へ減量
- b) 無毒性量の用量群で認められた所見は、薬理作用との関連性、関連する病理組織学的所見の有無、又はその頻度・程度等を踏まえ 毒性学的意義が低いと判断されている。 c) 死因は不明であるが用量相関性がないことから投薬との関連は低いと判断されている。
- d) 一般状態の悪化のため試験8日に150 mg/kgへ減量
- e) 一般状態悪化のため切迫殺。
- f)1 例死亡、2 例は一般状態悪化のため切迫殺。
- g) 皮膚癌に用量反応性はみられず、カニクイザルにおいて自然発生性に認められる腫瘍であり、投薬との関連は低いと判断されてい る。

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いる染色体異常試験、げっ歯類を用いる骨髄小核試 験が実施され(表11)、遺伝毒性は認められなかった。

表 11 遺伝毒性試験成績の概略

Ī	試験の種類	試験系	代謝活性 化(処置)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復 帰突然変異試験	ネズミチフス菌: TA97a、TA98、 TA100、TA102、TA1535(プレー ト法)	S9-/+	0 ^{a)} 、8、40、200、1000、5000 (μg/plate)	陰性	4.2.3.3.1-1
		TA97a、TA98、TA100、TA102、 TA1535(プレインキュベーショ ン法)	S9-/+	0 ^{a)} 、312.5 ^{b)} 、625、1250、2500 ^{c)} 、5000 ^{d)} (µg/plate)	陰性	
		TA100 (プレインキュベーション 法)	S9-	0 ^{a)} 、2.344 、4.688 、9.375 、 18.75 、37.5 ^{e)} 、75 、150 、300 (µg/plate)	陰性	
		TA100、TA102(プレインキュベーション法)	S9-	0 a) 19.531 39.063 78.125 156.25e) 312.5 (μg/plate)	陰性	
	ほ乳類培養細胞 を用いる染色体	ヒトリンパ芽球様 TK6 細胞	S9- (20 時間)	0 a), 18.8, 37.5, 75, 150d) (μg/mL)	陰性	4.2.3.3.1-2
	異常試験		S9+ (3 時間)	0 ^a 、37.5、75、150 ^d 、300 ^d) (μg/mL)		
		ヒト末梢血リンパ球を用いた染 色体異常試験	S9- (20 時間)	0 ^{a)} 、32.5、54.2、90.4 (μg/mL)	陰性	4.2.3.3.1-3
			S9- (3 時間)	0 ^{a)} 、49.3、66.6、90.0 (μg/mL)	陰性	
			S9+ (3 時間)	0 ^{a)} 、26.5、43.1、70.1 (μg/mL) 0 ^{a)} 、27.0、49.3、66.6 (μg/mL)	陰性	
in vivo	げっ歯類を用い る骨髄小核試験	雄マウス(CD1) 骨髄		0、125、250、500、1000 (mg/kg) (経口、2回)	陰性	4.2.3.3.2-1
		雄ラット(Wistar Hannnover) 骨髄		0、125、395、1250 (mg/kg) (経口、2 回)	陰性	4.2.3.3.2-2

a) 溶媒: DMSO

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いた経口投与による長期がん原性試験が実施され(表 12~13)、腫瘍性病変として雌雄マウスで血管肉腫/血管腫、雌マウスで悪性リンパ腫、雄マウスで腎尿細管腺腫、雄ラットで 濾胞上皮細胞腺腫/癌の発生頻度の増加が認められた。

雌雄マウスで認められた血管肉腫/血管腫について、持続的な血管新生が誘発された結果と考えられるが、*in vitro* 試験においてマウス血管内皮細胞は本薬の曝露により細胞分裂及び PLGF2 濃度の増加が認められた一方、ラット及びヒト由来血管内皮細胞では同様の変化は認められていないことから(5.7.2 参照)、ヒトにおいて血管肉腫が発現する可能性は低いと考察されている。雌マウスで認められた悪性リンパ腫については、雌マウスは自然発生性のリンパ腫の発生頻度が高く、本薬の薬理作用である免疫調節作用に関連して自然発生性の悪性リンパ腫が増加したと考察されている。雄マウスで認められた腎尿細管腺腫については、25 mg/kg 群の雄で施設背景値(5.0%)をわずかに上回る発生(5.7%)が認められたが、いずれの本薬群においても腎臓における非腫瘍性の増殖性病変は認められなこと、腎尿細管腺腫及び腺腫/癌(併合)の発生率に有意差は認められないこと、腎尿細管腺癌の発生頻度の増加も認められないことから偶発的な所見であると考察されている。雄ラットで認められた濾胞上皮細胞腺腫/癌については、肝細胞酵素誘導による TSH 分泌亢進により、甲状腺濾胞上皮細胞が刺激されたため生じた所見であり、ヒトへの外挿性に乏しい所見と考察されている。

b) 当該濃度以上より TA100 株 (S9-) 及び TA102 株 (S9-) で生育阻害

c) 当該濃度以上より TA98 株 (S9-) で生育阻害

d) 被験物質析出

e) 当該濃度以上より生育阻害

表 12 マウスがん原性試験成績の概略

				- /	. 14 / 0 // 11	上げるの人が人が見	. v 16/01/14			
	投与	投与				用量(m	g/kg/∃)		非発がん量	添付資料
試験系	経路	期間	主な病変	性	0	2	8	25	が光がん里 (mg/kg/日)	你们真相 CTD
	胜蹈	刑則			n=70	n=70	n=70	n=70	(IIIg/kg/ □)	CID
雌雄	経口	104 週	悪性リンパ腫 a)	雄	16	25	21	20	< 2	4.2.3.4.1-1
マウス		(1 回	芯圧リング性	雌	26	42	38	40		
(CD-1)		/日)	血管肉腫/血管腫 ^{b)}	雄	10	47	49	48		
				雌	9	37	34	39		
			腎尿細管腺腫	雄	1	1	1	4		
			育 水 神 音 脉 連	雌	0	0	0	0		
			腎尿細管腺癌	雄	0	0	0	1		
			目 /水和 目 /水池	雌	0	0	0	0		
			非腫瘍性病変	皮下組 ファー 腺房細	織) で血管 ジ・肺胞内 胞の変性・ 「、腺胃の過	管拡張、心服 対の好酸性 ・萎縮、肝服	蔵で血管腫 物質・線維 臓で肝細胞	様過形成、 化を伴う慣 肥大・色素	巣、子宮、膵臓、 肺で肺胞マクロ 曼性炎症、涙腺で 素沈着、皮下組織 その核内封入体を	

a) 網内系組織に悪性リンパ腫がみられた個体数

(mg/kg/日) 用量 投与 投与 非発がん量 添付資料 試験系 主な病変 性 90 n 10 経路 期間 (mg/kg/∃) CTD n=50 n=50 n=50 n=50 n=50 104 调 甲状腺濾胞上皮 雌雄 経口 **雄・<10** 42341-2 摊 6 16 ラット (1 回 細胞腺腫 雌 2 0 1 雌:90 (Wistar /日) 甲状腺濾胞上皮 雄 1 Hanno 細胞癌 雌 0 0 0 ver) 非腫瘍性病変 細胞密度の増加、 脳で出血・血管炎、 鉱質沈着、角膜の炎症、 心臓で血管炎、回腸で単核球浸潤、腎臓で血管炎・慢性進行性腎症、 肝臓で好酸性細胞巣・胆管過形成・小葉中心性肝細胞肥大、肺で胸 膜の線維化、下顎リンパ節で類洞の拡張、脾臓でリンパ球枯渇、精 巣で血管炎・精細管変性、胸腺で髄質の拡大、甲状腺で上皮細胞の 過形成、子宮で拡張・脈管組織の肥大/過形成・炎症・潰瘍・出血・ 子宫内膜過形成,血管炎

表 13 ラットがん原性試験成績の概略

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児 発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施され た(表 14)。胚・胎児発生に関する試験では、ラットにおいて催奇形性所見(異常回転肢、口蓋裂、巨 心、鎖骨形態異常、全身性浮腫)、ラット及びウサギにおいて吸収胚数の増加、生存胎児数の減少、骨 格変異が認められた。ラットにおいて胚・胎児発生に対する無毒性量は得られておらず、最低用量 1 mg/kg における本薬の曝露量 (AUC_{0-24h}: 10300 ng·h/mL) は、臨床用量 (2 mg/日) 投与時の曝露量 10) (AUC_{0-24h}: 558 ng·h/mL) と比較して約 18 倍であった。また、ウサギの無毒性量(0.1 mg/kg) における本薬の曝露 量 12 (AUC_{0-24h}: 96 ng·h/mL) は、臨床用量投与時の曝露量と比較して約 0.2 倍であった。

ラット及びウサギにおいて胚・胎児死亡率の増加や催奇形性が認められていること、本薬と同様のS1P 受容体に対する機能的アンタゴニストであるフィンゴモリド塩酸塩について、妊娠した患者へ投与した ときに奇形を有する児が認められていることを踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対す る投与は禁忌と設定されている。

b) いずれかの組織(心臓、肝臓、骨格筋、卵巣、小腸、脾臓、皮下組織、子宮等)に血管肉腫/血管腫がみられた個体数

¹²⁾ ウサギ胚・胎児発生試験 (CTD 4.2.3.5.2-3) において本薬 1 mg/kg を反復経口投与したときの AUC_{0-24h} (958 ng·h/mL) から 0.1 mg/kg 投与時の曝露量を推定

表 14 生殖発生毒性試験成績の概略

	表 14 生殖発生毒性試験成績の機略								
試験の 種類	試験系	投与 経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD		
受胎能	雄	経口	雄:交配	0, 2, 2	200: 糞量の減少、体重の減少、精巣上体重	親動物(一般毒	4.2.3.5.1-1		
及び着床まで	ラット (Wistar		前 28 日~ 交配期間	0、200	量の減少 精子検査及び生殖能検査で異常はなし	性): 20 親動物(生殖			
の初期	Hannover)		(1 回/日)		相 1	能):200			
胚発生	雌	経口	雌:交配前	0, 0.1,	0.3: 摂餌量の減少	親動物(一般毒	4.2.3.5.1-2		
に関する試験	ラット (Wistar		14 日~妊 娠6日	0.3、1.0	生殖能への影響なし	性): 0.1 親動物(生殖			
01100	Hannover)		(1 回/目)			能):1			
胚・胎	雌	経口	妊娠6日~	0 , 1 ,	親動物:	親動物(一般毒	4.2.3.5.2-1		
児発生 に関す	ラット (Wistar		17 日 (1 旦/日)	5、40	≥1: 体重増加量・体重・摂餌量の減少、子 宮重量の減少、全胚吸収	性):5			
る試験	Hannover)		(1 🖾 / 🗗 /		40: 糞量の減少、自発運動の増加、下腹部	胚・胎児発生:			
					の汚れ	<1			
					胎児: ≧1:早期吸収胚数・着床後胚死亡率の増加、				
					生存胎児数の減少、異常回転肢、口蓋裂、				
					巨心、鎖骨形態異常、全身性浮腫、骨格 変異(頭頂骨間の不完全骨化、指節骨及				
					び趾節骨の未骨化、胸骨分節の形態異常				
	11.//-	/cz	1515 - 5		及び不完全骨化、頸肋)	40 T 1 / 40 - 1			
	雌 ウサギ	経口	妊娠 7 日 ~20 日	0, 0.1, 1,	親動物: 5:流産、体重増加量の減少、妊娠子宮重量	親動物 (一般毒 性) :1	4.2.3.5.2-3		
	(NZW)		(1 回/日)		の減少	,,			
					胎児: 1:吸収胚数の増加、骨格変異(舌骨の不完	胚・胎児発生: 0.1			
					全骨化及び湾曲、胸骨分節の癒合及び形	0.1			
					態異常)				
					5:早期及び後期吸収胚数の増加、生存胎児 数の減少、小型胆嚢、骨格変異(指節骨				
					の不完全骨化及び未骨化、距骨の骨化遅				
出生前	雌	経口	母動物:	0, 0.05,	延、趾節骨の不完全骨化及び未骨化) 親動物:	親動物(一般毒	4.2.3.5.3-1		
及び出	ラット	雅口	妊娠 6 日 ~	0.15, 0.5	税勤物 : ≧0.15 : 体重増加量の減少 (妊娠期) 、摂餌	性): 0.05	4.2.3.3.3-1		
生後の	(Wistar		分娩		量の減少(授乳期)、妊娠期間の延長	P4 111/1.18 0 7%			
発生並びに母	Hannover)		後 22 日 (1 回/日)		0.5:体重増加量の減少(授乳期)、体重の 減少(妊娠期)	F1 出生児の発 生: 0.05ª)			
体の機			(1 11/11)		F1 出生児:	1 0.00			
能に関する試					≥0.05: 切歯の不正咬合、体重増加量の減少、脾臟リンパ球サブセットの変化(総				
験					T 細胞数、ヘルパーT 細胞数、細胞障害				
					性T細胞数及びB細胞数の増加)				
					≥0.15:4 日生存率の減少、腹子数の減少、 脱水、空腹、削痩、虚弱、自発運動の低				
					下、接触時冷感、後肢屈曲異常、曲尾、				
					頭蓋の平坦化、眼瞼開裂の早期化、子宮 角様組織(雄)、末梢血リンパ球サブセ				
					一角は組織(雄)、木相皿リンパ球サブセットの変化(総T細胞数、ヘルパーT細				
					胞数、細胞障害性 T 細胞数の増加、ナチ				
					ュラルキラー細胞数の減少) 0.5:出産率・出生率の減少、死亡児数の増				
					加、7日及び14日生存率の減少り、離乳				
					率の減少、体重・摂餌量の減少、瞳孔反射を示す個体数の減少、聴覚性驚愕反射				
					別を示り個体数の個分、心見性驚愕反射の遅延、膣開口及び包皮分離の遅延、下				
. //	**** = ~ \\ '	I THE C	and the Arrandom and	در ۱ مورو مامر را را بردر مرا	顎切歯の形態異常、出血、歯髄腔の壊死 織学的変化を伴わないことから素性学的音差) \(\sigma \)	0-b - 3 3 3		

a) 体重増加量の減少、切歯の不正咬合は軽度又は病理組織学的変化を伴わないことから毒性学的意義が低く、脾臓リンパ球のサブセットの変化については生理的変動の範囲であり投薬と関連のない偶発的な変化と判断されている。

5.6 局所刺激性試験

ウサギを用いた局所刺激性試験が実施され(表 15)、本薬は皮膚並びに静脈内、動脈内及び動脈周囲 投与時に刺激性を示さなかったが、眼投与時に刺激性が認められた。

b) 生後 0 から 7 日に死亡した出生児の外表検査及び内臓検査において口蓋裂、舌裂、総動脈幹、全身性浮腫、鎖肛、遺残肝薬、肥大 脾、肥大腎、局所性浮腫/血腫、頭蓋の膨化・軟化、肛門生殖突起間短縮、肝尾状葉肥大、雄で精巣とともに子宮角様組織が認められている。

表 15 局所刺激性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
皮膚一次刺激性試験	雄ウサギ (NZW)	0.5 g を背部皮下へ 4 時間半閉塞塗布	なし	4.2.3.6-1
眼一次刺激性試験	雄ウサギ (NZW)	23.8 mg を単回結膜嚢内に適用	投与1時間より結膜で発赤・浮腫・分 泌物、虹彩で刺激性(光に反応)が認め られ、7日後に回復した。	4.2.3.6-2
静脈内、動脈内及び	雄ウサギ	0.015 mg/kg を単回静脈内投与	なし	4.2.3.6-3
静脈周囲投与による	(NZW)	0.00125 mg/kg を単回動脈内投与	なし	
局所刺激性試験		0.0005 mg を単回静脈周囲投与	なし	

5.7 その他の試験

5.7.1 免疫毒性試験

ラットを用いた 4 週間経口投与免疫毒性試験が実施された(表 16)。本薬投与によりリンパ系組織の萎縮性変化、末梢血 T 細胞及び B 細胞数の減少、KLH に対する免疫応答の低下等が認められたが、休薬により回復性が認められ、重度の免疫抑制は認められなかったと考察されている。

表 16 免疫毒性試験成績の概略

			添付資料
試験系	試験方法	主な所見	CTD
雌雄 ラット (Wister Hannover)	本薬 0.3 (雌)、1.5 (雄)、10、50 mg/kg を 4 週間経口投与、 試験 11、19 目に KLH により免疫 回復性評価として、 本薬 50 mg/kg を 4 週間経口投与+8 週間 休薬、試験 41、50 日に KLH により免疫	≥0.3: 体重・体重増加量・摂餌量の減少、リンパ球数・白血球数・単球数・好酸球数・好塩基球数・LUC 数の減少、末梢血中の総 T 細胞数・ペルパーT 細胞数・細胞傷害性 T 細胞数・B 細胞数の減少、脾臓のリンパ球数・総 T 細胞数・ ペルパーT 細胞数・ B 細胞数の減少、胸腺のリンパ球・総 T 細胞数・細胞傷害性 T 細胞数・B 細胞数の増加、胸腺で小型リンパ球の増加を伴う髄質の拡大、脾臓で PALS のリンパ球枯渇、抗 KLH IgM・IgG 抗体価の低下 ≥1.5: 脾臓重量の減少(雄)、腸間膜リンパ節・下顎リンパ節の皮質/傍皮質でリンパ球枯渇、	4.2.3.7.2-1

5.7.2 毒性発現機序に関する試験

血管内皮細胞の変化に対する本薬の種特異性を検討する目的で、マウス、ラット及びヒト血管内皮細胞を用いた in vitro 毒性発現機序検討試験、並びにマウス及びラットを用いた毒性発現機序検討試験が実施された。また、免疫抑制による皮膚腫瘍の発現リスクを検討する目的で、マウスを用いた本薬の皮膚メラノサイトへの影響を検討する試験が実施された(表 17)。マウスの血管内皮細胞で持続的な血管内皮細胞の活性化及び細胞分裂促進を示唆する変化が認められたが、ラット又はヒトの血管内皮細胞において同様の変化は認められなかったと考察されている。

表 17 毒性発現機序試験成績の概略

	表 1/ 毒性	免現機序試験成績の慨略	
試験の種類	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
マウス、ラット、ヒト血管 内皮細胞を 用いた in vitro 毒性発 現機序検討 試験	マウス由来細胞へ本薬を 0.001-30000 nM、ラット・ヒト由来 細胞へ本薬 0.001-10000 nM、主要代謝物 M17 をマウス・ラット・ヒト由来細胞へ 0.0005-5000 nM の用量で 24 時間処理し、EdU 取込みを指標とした細胞増殖、及び PLGF2 ¹⁰ 濃度の測定	本薬曝露により認められた結果は以下のとおり。 マウス骨格筋微小血管由来血管内皮細胞: ≥1 nM: PLGF2 濃度増加、10 nM-1.25 μM: EdU 取込み増加、 >1.25 μM: EdU 取込み減少 ラット肺微小血管由来又は大動脈由来血管内皮細胞: 影響なし ヒト皮膚由来血管内皮細胞:≥10 nM: EdU 取込み減少 ヒト肺微小血管由来血管内皮細胞:影響なし また、M17 による細胞増殖又は PLGF2 増加はいずれの細胞においても認められなかった。	参考 4.2.3.7.3-1
マウスを用 いた毒性発 現機序検討 試験	雄マウス (CD1) へ本薬 25、75 mg/kg/日を 経口投与し、試験 1~274 日に経時的に剖 検。マイクロアレイを用いた遺伝子解析、 血管新生因子の血漿中濃度測定、病理組織 学的検査、薬物濃度測定 (M16、M17) 等を 実施	血漿中 PLGF2 の増加(試験 1~274 日)及びエンドグリン ^b の減少(試験 28~274 日)、骨格筋で <i>CD93・Prn・IcamI</i> ^{c)} (試験 1~274 日)、 <i>Mki67・Cdc20・Hist1h2ab^d、CD133^{e)}</i> (試験 3~274 日)の遺伝子発現増加、CD93 ^{e)} の発現増加(試験 3~7 日)、Ki 陽性細胞の増加(試験 3~274 日)が認められた。	参考 4.2.3.7.3-2
ラットを用いた毒性発 現機序検討 試験	雄 ラット (Wistar Hannover) へ本 薬 90 mg/kg/日を経口投与し、試験 1~92 日に経時的に剖検。マイクロアレイを用いた遺伝子解析、血管新生因子及び甲状腺ホルモンの血漿中濃度測定、病理組織学的検査、薬物濃度測定 (M16、M17) 等を実施	血漿中 PLGF2 の一過性の増加(試験 1~7 日)、骨格筋で CD93・Prn・Icaml (試験 1~92 日)、Mki67・Ccna2・Cdk1 ^d (試験 3 日)の遺伝子発現増加、CD133 の発現増加 (試験 7~92 日)、Ki 陽性細胞の増加(試験 3 日)、TSH 濃度の増加(28 日投与後)、肝ミクロソームで T4-UDP-GT の活性上昇が認められた。	参考 4.2.3.7.2-3
マウスを用 いた皮膚に 関する検討 試験	雌マウス (C57/BI6) へ本薬 0.01、0.3、 10 mg/kg/日を経口投与し、試験 14 日に剖 検。マイクロアレイを用いた遺伝子解析、 免疫組織化学、薬物濃度測定等を実施	本薬はメラノサイトの細胞分裂に関する遺伝子発現に影響を示さなかった。(皮膚中濃度は血中濃度の約10分の1)	参考 4.2.3.7.2-4

a) 血管内皮細胞の細胞増殖及び血管新生因子

- b) 血管新生抑制に関連
- c) 血管内皮細胞活性化に関連
- d) 細胞分裂に関連
- e) 血管内皮(前駆) 細胞マーカー

5.7.3 光毒性試験

3T3線維芽細胞を用いた光毒性試験が実施され(表18)、本薬は光毒性を示さないと判断されている。

表 18 光毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	濃度(µg/mL)	結果	添付資料 CTD
in vitro	Balb/c マウス 3T3 線維芽細胞	0.316~1000 UV-A 照射	光毒性なし(光刺激係数 1.0)	4.2.3.7.7-1

5.7.4 皮膚感作性試験

マウスを用いた局所リンパ節試験が実施され(表19)、本薬に皮膚感作性は認められなかった。

表 19 皮膚感作性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	試験成績	添付資料	
				CTD	
局所リンパ節試験(LLNA)	雌性マウス	両側耳介に本薬 0.5、5、50%溶液を 3 日間開放塗布	陰性	4.2.3.7.7-2	
	(BALB/c)				

5.7.5 依存性試験

ラットを用いた身体依存性試験、薬物弁別試験、自己投与試験が実施され(表 20)、本薬に依存性は 認められなった。

表 20 依存性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	試験結果	添付資料 CTD
身体依存性 試験	雌雄ラット (Wistar Hannover)	雄ラットに本薬 0、0.3、1、50、150 mg/kg/日、雌ラットには本薬 0、0.15、0.5、10、50 mg/kg/日の用で 4 週間反復経口投与後、8 日間休薬し、退薬症候を観察	退薬症候は認められ なかった。	4.2.3.7.4-1
薬物弁別試 験	雌雄ラット (Lister Hooled)	訓練薬(ミダゾラム又はアンフェタミン)と生理食塩水の違いを区別できるよう訓練された雄ラットに本薬 0、0.3、1、50、150 mg/kg/日、雌ラットには本薬 0、0.15、0.5、10、50 mg/kg/日の用量で経口投与し、投与薬物の弁別を評価	弁別刺激効果は認め られなかった。	4.2.3.7.4-2
自己投与試 験	雌雄ラット (Lister Hooled)	コカインを静脈内に自己投与するように訓練されたラット に本薬 0.01、0.05、0.4 mg/kg を静脈内に自己投与させ強化効 果を評価	本薬投与による自己 投与回数の増加は認 められなかった。	4.2.3.7.4-3

5.7.6 不純物の安全性評価

原薬に含まれる不純物のうち、ICH Q3A ガイドラインにおいて安全性確認が必要とされている閾値を 超えた規格値が設定されている不純物 010-10 の安全性評価を目的として、ラット 4 週間反復経口毒性試 験及び小核試験が実施され(表 21)、安全性上の懸念は認められなかった。なお、不純物 010-10 の変異 原性について、in silico における評価において変異原性の警告構造は認められなかった。

表 21 不純物の安全性評価に関する試験成績の概略

試験系	投与 経路	投与 期間	用量 (mg/kg)	試験結果	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Wister Hannover)	経口	4 週間 (1 回 /日)	不純物 添加。 0、15、50 不純物 無添加 50	両パッチ群で以下の所見が認められ、毒性プロファイルに差は認められなかった (体重・摂餌量の減少、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・白血球数・リンパ球数・単球数・好塩基球数・LUC数の減少、網赤血球数の増加、血中総たん白質・アルブミン・グロブリンの減少、重炭酸・カルシウムの増加、尿pH・比重の増加、尿たん白質、ケトン体、肝腫大、脾臓・卵巣・子宮重量の減少、肝臓重量の増加、脾臓でPALSのリンパ球減少、髄外造血、胸腺で髄質拡大/皮質の非薄化、下顎リンパ節・腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇・リンパ洞の組織球症、肝臓で小葉中心性肥大、甲状腺で濾胞上皮細胞肥大、腎臓で近位尿細管上皮細胞の好酸性細胞質封入体、子宮で発情周期異常、膣で粘液産生)	4.2.3.7.6-11

a) 不純物添加バッチ (010-10 の含有量 (10%)

また、本薬中の不純物

における評価において変異原性の警告構造が認められたことから、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変 異試験が実施された。その結果、■

■■■の遺伝子突然変異誘発性が認められ、これらの不純物について、ICH M7 ガイドライン における許容摂取量(1.5 μg/日)を下回るレベルで管理されている。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 血管における所見について

機構は、反復投与毒性試験及びがん原性試験で認められた血管における所見(マウス:血管拡張、心 臓での血管腫様過形成、血管肉腫/血管腫、ラット:多発性動脈炎、カニクイザル:血管障害等)につ いて、発現機序及びヒトでの安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

マウスを用いたがん原性試験における 2 mg/kg 以上の用量群では、脂肪組織、骨髄、卵巣、子宮、 膵臓、皮下組織を含む複数の組織、器官において血管拡張が認められている(5.4 参照)。これらの 組織において血管内皮細胞の増生は伴わず、血管拡張の発現機序は明らかではない。一方で、ラット及びカニクイザルを用いた試験では血管拡張は認められていない。また、本薬の国際共同第III相試験(CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験)二重盲検期における血管障害に関連した有害事象I30の発現割合はプラセボ群で 11.5%(63/546 例)、本剤群で 14.6%(161/1099 例)であり、本剤群でわずかに高い傾向であったものの、その多くが高血圧(プラセボ群: 8.2%(45/546 例)、本剤群: 10.6%(117/1099 例))であり、他の血管障害に関連する事象について本剤群で発現割合が高い傾向は認められていないことから、ヒトへの外挿性は低いと考える。

- マウスを用いたがん原性試験における 2 mg/kg 以上の用量群では、心臓において血管腫様過形成、血管肉腫/血管腫の増加が認められている。これらの所見について、マウスの血管内皮細胞で持続的な血管内皮細胞の活性化及び細胞分裂促進を示唆する変化が認められたものの、ヒト及びラットにおいては認められなかったこと(5.7.2 参照)から、本薬はマウスの血管内皮細胞への感受性がヒトやラットと比べて高く、細胞分裂及び PLGF2 濃度の増加にみられる持続的な血管新生が亢進した結果生じた変化と考えられる。したがって、ヒトへの外挿性は低いと考える。
- ラットを用いたがん原性試験における 3 mg/kg 以上の用量群では、種々の組織・器官において多発性動脈炎が認められている。ラットでは、S1P₁受容体の血管透過性調節への関与が報告されていること (Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 296(1), H33-42)、加齢に伴い自然発生性の多発性動脈炎の発生頻度が増加することが知られていること (Toxicologic Pathology.1st ed, Boca Raton, CRC press, p589-653)から、本薬のS1P₁受容体を介した血管への作用により、自然発生性の多発性動脈炎が増悪したと考えられ、ヒトへの外挿性に乏しい変化と考える。
- カニクイザルを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験における 10 mg/kg 以上の用量群では、腎臓、消化管、皮膚/皮下組織等の動脈において軽度の血管障害(中膜の増殖、血管新生、単核球細胞浸潤等)、100 mg/kg 群の雌 1 例では十二指腸における血管壁の全層性壊死、好中球、単核細胞の浸潤が認められている。各用量群に 1~2 例のみに認められた変化であり、明確な用量依存性はないこと、回復期間終了時に回復性が認められていること、カニクイザルを用いた 52 週間反復投与毒性試験では同等以上の曝露においても同様の変化は認められなかったことから、発現機序は不明であるが毒性学的意義は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明について了承するが、心血管系有害事象に対するモニタリング及び注意 喚起の適切性については 7.R.4.2 及び 7.R.4.3 の項で引き続き議論したいと考える。

5.R.2 涙腺の変性及び萎縮について

機構は、マウスで認められた涙腺の変性及び萎縮について、発現機序及びヒトでの安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

• マウスの 13 週間反復投与毒性試験における 15 mg/kg 以上の用量の群では、涙腺の変性及び萎縮が 認められており、発現機序は不明であるが、マウスの涙腺において高い濃度での分布が認められた ことから (4.2.1 参照)、本薬に関連する所見である可能性は否定できない。なお、マウスの無毒性 量である 5 mg/kg を投与したときの曝露量 (AUC_{0-24h}) は 44770 ng·h/mL (雄) 及び 40100 ng·h/mL

¹³⁾ MedDRA SOC で「血管障害」に含まれる事象又は PT 名に「血管炎」又は「動脈炎」を含む事象

- (雌) であり、臨床用量 (2 mg/kg/日) 投与時の曝露量 ¹⁰⁾ (AUC_{0-24h}: 558 ng·h/mL) と比較して約80 倍(雄) 及び約72 倍(雌) であった。
- マウスがん原性試験においては最低用量である 2 mg/kg 以上の群において同様の変化が認められ無 毒性量は決定できなかったが、投与期間の長期化により重篤化したと考えられ、ラット及びカニク イザルにおいては涙腺の所見は認められていないことから、マウス特異的な変化であると考える。
- ・ 本薬の国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験) 二重盲検期における眼関連の有害事象¹⁴⁾の 発現割合はプラセボ群で 9.9%(54/546 例)、本剤群で 10.3%(113/1099 例)であり、黄斑浮腫以外 に眼関連の有害事象の発現増加は認められておらず(7.R.4.6 参照)、涙腺への影響は示唆されてい ないことから、ヒトへの外挿性は低く、ヒトにおける安全性上の懸念はないと判断した。

機構は、以上について了承するが、眼関連の有害事象の発現状況を踏まえたヒトでの安全性については 7.R.4.6 の項で引き続き議論したいと考える。

5.R.3 腫瘍発生について

機構は、マウスを用いた 104 週間がん原性試験で認められた悪性リンパ腫の増加について、発生機序を踏まえ、本薬がヒトで悪性リンパ腫の発生を増加させる可能性を説明するよう申請者に求めた。 申請者は、以下のように説明した。

- 免疫抑制作用を示す薬剤は腫瘍免疫を抑制することによりリンパ腫の発生を誘発することが報告されており(Toxicol Pathol 2012; 40: 267-71)、本薬は免疫調節作用によりマウスにおいて自然発生性のリンパ腫を増加させたことが考えられる。したがって、ヒトにおいても、悪性リンパ腫の発生が増加する可能性は完全には否定できないと考える。
- また、本薬と作用機序が類似しているフィンゴモリド塩酸塩の臨床試験において、国内外で約2300例のMS 患者(総曝露期間約4000人年)にフィンゴモリド塩酸塩が投与され、悪性リンパ腫の発生が1例でびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、肺、腎及び甲状腺のリンパ増殖性障害、皮膚T細胞性リンパ腫が報告されている。また、フィンゴモリド塩酸塩の製造販売後安全性情報において、推定曝露期間約175億人年で27例29件の悪性リンパ腫が報告されており、1000人年あたりの報告割合は0.24で、製造販売後に報告割合の増加は認められていない。なお、フィンゴモリド塩酸塩の添付文書において、「悪性リンパ腫」が重大な副作用として注意喚起されている。
- 本薬の臨床試験において、SPMS 患者に本薬が投与されたとき、約3700 人年超の総曝露期間で中枢神経系リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)が1例報告されている。
- ・ ヒトにおけるリンパ腫の自然発生率について、2016年に日本で悪性リンパ腫と診断された罹患数に 基づく発現頻度は1000人年あたり0.27と報告されている(全国がん罹患数2016年速報,厚生労働省)ことから、現時点で本薬及び作用機序が類似しているフィンゴモリド塩酸塩でリンパ腫の発生 増加を示唆する情報は得られていない。
- 以上より、ヒトで本薬による悪性リンパ腫の発生の増加を示唆するデータは現時点で得られていないものの、フィンゴモリド塩酸塩と同様に添付文書において注意喚起を行うとともに、製造販売後に引き続き情報収集する。

¹⁴⁾ MedDRA SOC「眼障害」に含まれる事象

機構は、マウスを用いた 104 週間がん原性試験で認められた腎尿細管腺腫の増加について、本薬の免疫抑制作用により増加した可能性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- げっ歯類において、化学物質による腎尿細管腫瘍の誘発は、遺伝毒性発がん、非遺伝毒性発がん等の機序によるとの報告があるが、免疫抑制に伴う発現の増加は報告されていない (Toxicol. Pathol., 2018, 48(8), 956-69)。
- ヒトにおいて免疫抑制剤の投与に伴って増加する腫瘍としては、皮膚及びリンパの腫瘍が報告されており(Toxicol Pathol., 2012, 40(2), 267-71)、腎尿細管腺腫の増加に関する報告は確認されていないが、本薬は免疫調節作用を有することから抗腫瘍免疫の抑制による腫瘍誘発のリスクを完全に否定することはできないと考える。
- 以上より、本薬の免疫抑制作用に起因する腫瘍誘発の潜在的な懸念が考えられることから、長期投与による悪性腫瘍発生のリスクについて、製造販売後に情報収集を行う。

機構は、以上の申請者の説明について了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

参考資料として、外国人健康成人を対象とした生物学的同等性及び食事の影響に関する試験(CTD 5.3.1.2-2: A2111 試験)並びに絶対的 BA 試験(参考 CTD 5.3.1.1-1:A2126 試験)の成績が提出された。血 漿中未変化体は LC-MS/MS(定量下限: $0.02\sim2.5$ ng/mL)を用いて測定された。特に記載のない限り、本薬の量はシポニモドの量で、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示している。本剤の第Ⅲ相試験では臨床試験用製剤(FMI 製剤 0.25、0.5、1 及び 2 mg 錠) 15 が使用されており、臨床試験用製剤(FMI 製剤)の 0.25 mg 錠、0.5 mg 錠及び 1 mg 錠と申請製剤の 0.25 mg 錠、並びに臨床試験用製剤(FMI 製剤)の 0.25 mg 錠と申請製剤の 0.25 mg 0.25 mg 錠と申請製剤の 0.25 mg 錠と申請製剤の 0.25 mg 錠と申請製剤の 0.25 mg 錠と申請製剤の 0.25 mg 0.25 mg

6.1.1 絶対的 BA (参考 CTD 5.3.1.1-1:A2126 試験)

外国人健康成人(薬物動態評価例数 15 例)を対象に、本剤(FMI 製剤) $0.25 \, \mathrm{mg}$ を単回経口投与、又は本薬注射剤 $0.25 \, \mathrm{mg}$ を単回持続静脈内投与(投与時間: 3 時間)したとき、経口投与時及び静脈内投与時における血漿中未変化体の C_{max} はそれぞれ 1.75 ± 0.375 及び $3.27\pm0.535 \, \mathrm{ng/mL}$ 、AUC $_{0-\infty}$ はそれぞれ 69.4 ± 17.2 及び $82.4\pm20.1 \, \mathrm{ng\cdot h/mL}$ であり、本剤(FMI 製剤)経口投与時の静脈内投与時に対する絶対的 BA の幾何平均値は 84%であった。

6.1.2 生物学的同等性(参考 CTD 5.3.1.2-2: A2111 試験)

外国人健康成人(薬物動態評価例数:各群 31 例)を対象に、本剤(開発初期の臨床試験用製剤(MF製剤¹⁶⁾)) $0.25 \, \mathrm{mg}$ 錠若しくは $4 \mathrm{mg}$ 錠又は本剤(FMI 製剤) $0.25 \, \mathrm{mg}$ 錠若しくは $4 \mathrm{mg}$ 錠を絶食下で単回経口投与し、交叉比較法にて生物学的同等性を検討したとき、血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{t} の幾何平均値の比(MF製剤/FMI 製剤)とその 90% CI は、 $0.25 \, \mathrm{mg}$ 錠でそれぞれ $1.01 \, [0.97, 1.06]$ 及び $1.02 \, [1.00, 1.05]$ 、 $4 \, \mathrm{mg}$ 錠でそれぞれ $1.00 \, [0.94, 1.06]$ 及び $0.98 \, [0.94, 1.02]$ であり、 $0.25 \, \mathrm{mg}$ 錠及び $4 \, \mathrm{mg}$ 錠のいずれについても MF製剤と FMI 製剤の生物学的同等性が確認された。

¹⁵⁾申請製剤と素錠部の処方は同一であるが、フィルムコーティング剤の色が異なる製剤

¹⁶⁾申請製剤と滑沢剤の種類及び量、賦形剤及び崩壊剤の量並びにフィルムコーティング剤の色及び量が異なる製剤

6.1.3 食事の影響 (CTD 5.3.1.2-2: A2111 試験)

外国人健康成人(薬物動態評価例数:各群 31 例)を対象に、本剤(FMI 製剤)0.25 又は 4 mg を絶食下又は高脂肪食摂取後に単回経口投与し、交叉比較法において本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討したとき、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比(食後投与時/絶食下投与時)とその 90% CI は、0.25 mg 錠でそれぞれ 1.00 [0.95, 1.04] 及び 1.00 [0.97, 1.02]、4 mg 錠でそれぞれ 0.91 [0.86, 0.97] 及び 0.96 [0.92, 1.00] であり、0.25 mg 錠及び 4 mg 錠のいずれについても食事による大きな影響は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験¹⁷⁾、日本人健康成人を対象とした薬物動態試験 (CTD 5.3.3.1-1: A1101 試験)、特殊な集団に関する試験 (CTD 5.3.3.3-1: A2122 試験、CTD 5.3.3.3-2: A2128 試験、CTD 5.3.3.3-3: A2129 試験)、外国人健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験 (CTD 5.3.4.1-1: A2118 試験)、イトラコナゾールとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-1: A2124 試験)、薬力学試験 (CTD 5.3.4.1-2: A2110 試験、CTD 5.3.4.1-3: A2107 試験)の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした薬物動態試験¹⁸⁾、薬物相互作用試験¹⁹⁾の成績等が提出された。特に記載のない限り、本薬の量はシポニモドの量で、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値生標準偏差で示している。なお、以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血漿に 14 C 標識体(本薬)4~40 ng/mL を添加し、ゲルろ過法により血漿タンパク結合率を検討したとき、非結合分率は 0.013~0.022 であり、高比重リポタンパク、低比重リポタンパク、超低比重リポタンパク、血清アルブミン、 γ -グロブリン及び $\alpha 1$ -酸性糖タンパク質への非結合分率は、それぞれ 0.04、0.07、0.11、0.08~0.10、9.07 及び <math>0.21 であった。また、ヒト血液に 14 C 標識体(本薬)10~10000 ng/mL を添加し、血球移行率を検討したとき、本薬の血球移行率は 32%であった(CTD 4.2.2.3-2: DMPK R0400881-01 試験)。

ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞に 14 C 標識体(本薬) $5\sim10~\mu mol/L$ を添加し、 37° Cで $1\sim3$ 時間インキュベートしたとき、主要な代謝物は水酸化体(M5、M6 及び M7)であった。また、M5 のグルクロン酸 抱合体である M3 及び水酸化体の硫酸抱合体である M4 も認められた(CTD 4.2.2.4-2: R0400863-01 試験)。

¹⁷⁾ CTD 4.2.2.3-2: DMPK R0400881-01 試験、CTD 5.3.2.1-1: DMPK R1300334 試験、DMPK RCBAF312A2129-01 試験、CTD 5.3.2.1-2: DMPK R1400021 試験、CTD 4.2.2.3-4: DMPK R1500677-01 試験、CTD 5.3.2.2.1: DMPK R0500432 試験、CTD 5.3.2.2.2: DMPK R0500496 試験、CTD 5.3.2.2-3: DMPK R0500497-01 試験、CTD 5.3.2.2.4: DMPK R1200710 試験、CTD 5.3.2.2.5: DMPK R1300188 試験、CTD 5.3.2.2.6: DMPK R1300932 試験、CTD 5.3.2.2.7: DMPK R1300933 試験、CTD 5.3.2.2.8: DMPK R1500795 試験、CTD: 5.3.2.2.9: DMPK R1500796 試験、CTD: 5.3.2.2.10: DMPK R1600759-01 試験、CTD 5.3.2.2.11: DMPK R1701078 試験、CTD 5.3.2.3.1: DMPK R0800531 試験、CTD 5.3.2.3.2: DMPK R1300921 試験、CTD 5.3.2.3.3: DMPK R1200722 試験、CTD: 5.3.2.3.4: DMPK R1300847 試験、CTD 5.3.2.3.6: DMPK R1300849 試験、CTD 5.3.2.3.7: DMPK R1300852 試験、CTD 5.3.2.3.8: DMPK R1300853 試験、CTD 5.3.2.3.9: DMPK R1500825 試験、CTD 5.3.2.3.10: DMPK R1500826 試験、CTD 5.3.2.3.11: DMPK R1200723 試験、CTD 5.3.2.3.12: DMPK R1200724 試験、CTD 5.3.2.3.16: DMPK R1300857 試験、CTD 5.3.2.3.17: DMPK R1500827 試験、CTD 5.3.2.3.18: DMPK R1500828 試験、CTD 5.3.2.3.19: DMPK R1500829 試験、CTD 5.3.2.3.5: DMPK R1300848 試験、CTD 5.3.2.3.20: DMPK R1500829 試験、CTD 5.3.2.3.19: DMPK R1500829 試験、CTD 5.3.2.3.5: DMPK R1300848 試験、CTD 5.3.2.3.20: DMPK R1300854 試験、CTD 5.3.2.3.21: DMPK R1500829 試験、CTD 5.3.2.3.5: DMPK R1300848 試験、CTD 5.3.2.3.20: DMPK R1500829 試験、CTD 5.3.2.3.21: DMPK R1500830 試験

¹⁸⁾ 参考 CTD 5.3.3.1-2: A2101 試験、参考 CTD 5.3.3.1-3: A2102 試験、参考 CTD 5.3.3.1-4: A2105 試験、参考 CTD 5.3.3.1-5: A2104 試験

¹⁹⁾ 参考 CTD 5.3.3.4-3: A2108 試験、参考 CTD 5.3.3.4-2: A2125 試験、参考 CTD 5.3.3.4-4: A2121 試験、参考 CTD 5.3.3.4-5: A2116 試験

各 CYP 分子種²⁰⁾の発現系ミクロソームを用いて ¹⁴C 標識体(本薬)10~40 μ mol/L の代謝について検討したとき、本薬は主に CYP2C9 及び CYP3A4 によって代謝された。プールしたヒト肝ミクロソームを用いて ¹⁴C 標識体(本薬)1~300 μ mol/L の代謝について検討したとき、本薬の見かけの肝固有クリアランスは 3.8 μ L/mg/min であった。同様に、CYP2C9 及び CYP3A4 発現系ミクロソームから算出した固有クリアランスはそれぞれ 75.2 μ L/nmol/min 及び 8.3 μ L/nmol/min であった。また、CYP2C9*1/*1、CYP2C9*2/*2 及び CYP2C9*3/*3 を有する異なるドナーから得た個別のヒト肝ミクロソームを用いて ¹⁴C 標識体(本薬)10~40 μ mol/L の代謝について検討したとき、CYP2C9*2/*2 及び CYP2C9*3/*3 の代謝速度は CYP2C9*1/*1 の 1/3 及び 1/10 であった(CTD 5.3.2.2-1: DMPK R0500432 試験)。

CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 に対する特異的基質 21)を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各 CYP 分子種に対する本薬($0.2\sim200~\mu mol/L$)、M3($0.39\sim100~\mu mol/L$)及び M17($0.05\sim12.5~\mu mol/L$)の阻害能を検討したとき、本薬の CYP2C9 及び CYP3A4/5 に対する IC $_{50}$ はそれぞれ 230 及び 100 $\mu mol/L$ 、CYP2B6 及び CYP2C9 に対する M3 の IC $_{50}$ は それぞれ 94 及び 80 $\mu mol/L$ であり、その他の CYP 分子種に対して本薬、M3 及び M17 は検討された範囲で阻害作用を示さなかった。また、本薬は CYP2C9 に対して時間依存的阻害作用を示し、Ki 及び k_{inact} はそれぞれ $54\pm58~\mu mol/L$ 及び $0.006\pm0.004~m in^{-1}$ であったが、静的薬物速度論モデル及び生理学的薬物速度論モデルにより算出した AUC 比は $1.09~\mu mol/L$ であり、臨床的に懸念される影響はないと申請者は考察している(CTD 5.3.2.2-3: DMPK R0500497-01 試験、CTD 5.3.2.2-5: DMPK R1300188 試験、CTD 5.3.2.2-6: DMPK R1300932 試験、CTD 5.3.2.2-9: DMPK R1500796 試験)。

ヒト肝細胞に本薬 ($1\sim10\,\mu\text{mol/L}$)、M3 ($1\sim100\,\mu\text{mol/L}$)及び M17 ($1\sim10\,\mu\text{mol/L}$)を添加し、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4/5 に対する本薬、M3 及び M17 の誘導能を検討したとき、これらの代謝 酵素に対する明確な誘導作用は認められなかった(CTD 5.3.2.2-4: DMPK R1200710 試験、CTD 5.3.2.2-7: DMPK R1300933 試験、CTD 5.3.2.2-8: DMPK R1500795 試験)。

ヒトの肝細胞に 14 C 標識体(本薬) 10 μ mol/L を添加し、 37 Cで 0 ~3 時間インキュベートしたとき、反応性代謝物が検出され、その濃度はラット及びサル(47 pmol/ 106 cells 及び 47 pmol/ 106 cells)よりも高濃度(196 pmol/ 106 cells)であったが、本剤 2 mg を投与したときの定常状態の血漿中未変化体の 2 Cmax は 2 0.6 nmol/L であることを踏まえると、反応性代謝物が臨床的に影響を与える可能性は小さいと申請者は考察している(CTD 2 4.2.2.4-2: DMPK 2 R0400863-01 試験)。

Caco-2 細胞単層膜に本薬 $0.5\sim50~\mu mol/L$ を添加したとき、本薬の輸送活性は、特異的阻害剤 $^{22)}$ の添加により阻害されなかったことから、本薬は P-gp、BCRP 及び MRP2 の基質ではないことが示唆された (CTD 5.3.2.3-2: DMPK R1300921 試験)。

ヒト肝細胞に本薬 $0.5\sim50~\mu mol/L$ を添加したとき、本薬の輸送活性は、阻害剤 23 の添加により阻害されなかったことから、本薬は OATP、OCT 及び OAT の基質ではないことが示唆された(CTD 4.2.2.7-1: DMPK R0700963 試験)。

BCRP を発現させた MDCKII細胞、P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞、BSEP 又は MRP2 を発現させた Sf9 細胞に本薬を $0.01\sim52.6~\mu mol/L$ を添加したとき、本薬はこれらの薬物トランスポーターの輸送活性

²⁰⁾ CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9*1、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6*1、CYP2E1、CYP2J2、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A7、CYP4A11、CYP4F2、CYP4F3A、CYP4F3B、CYP4F12 及びCYP19

²¹⁾ CYP1A2: Phenacetin、CYP2A6: Coumarin、CYP2B6: Bupropion、CYP2C8: パクリタキセル、CYP2C9:ジクロフェナク、CYP2C19: S-Mephenytoin、CYP2D6: (±)-Bufuralol、CYP2E1: クロルゾキサゾン、CYP3A4/5: ミダゾラム、テストステロン

²²⁾ P-gp: LY335979、BCRP: Ko143、MRP2: MK571

²³⁾ OATP: Rifamycin SV, OCT: Tetraethylammonium, OAT: p-Aminohippuric acid

に影響を及ぼさなかった(CTD 5.3.2.3-3: DMPK R1200722 試験、CTD 5.3.2.3-4: DMPK R1300847 試験、 CTD 5.3.2.3-6: DMPK R1300849 試験)。

BCRP を発現させた MDCK II 細胞、P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞、BSEP をさせた Sf9 細胞に M3 又は M17 を 0.07~400 μmol/L を添加したとき、M3 又は M17 はこれらの薬物トランスポーターの輸送 活性に影響を及ぼさなかった。また、MRP2 を発現させた Sf9 細胞に M17 を 0.07~1.35 µmol/L を添加し たとき、M17 は MRP2 の輸送活性に影響を及ぼさなかった (CTD 5.3.2.3.7: DMPK R1300852 試験、CTD 5.3.2.3.8: DMPK R1300853 試験、CTD 5.3.2.3.9: DMPK R1500825 試験、CTD 5.3.2.3.10: DMPK R1500826 試験)。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞に本薬を 0.05 ~24.30 μmol/L 又は M3 を 0.1~400 μmol/L を添加したとき、OATP1B1 及び OATP1B3 に対する本薬 の IC_{50} は 1.65 ± 1.59 、 2.88 ± 1.21 μ mol/L、M3 の IC_{50} は 3.7 ± 0.7 、 4.1 ± 0.3 μ mol/L であった。また、本薬 は OAT1、OAT3、OCT1 又は OCT2 の輸送活性に影響を及ぼさなかった (CTD 5.3.2.3-11: DMPK R1200723 試験、CTD 5.3.2.3-12: DMPK R1200724 試験、CTD 5.3.2.3-13: DMPK R1200725 試験、CTD 5.3.2.3-14: DMPK R1300855 試験、CTD 5.3.2.3-15: DMPK R1300856 試験、CTD 5.3.2.3-16: DMPK R1300857 試験)。

MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞に本薬を 0.20~40 μmol/L を添加したとき、本薬は これらの薬物トランスポーターの輸送活性に影響を及ぼさなかった(CTD 5.3.2.3-5: DMPK R1300848 試

6.2.2 健康成人における検討

日本人健康成人(薬物動態評価例数 32 例)を対象に、本剤 0.5、2.5、5 又は 10 mg を単回経口投与し たとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 22 のとおりであった(CTD 5.3.3.1-1: A1101 試験)。

 $t_{max}(h)^{a)}$ 評価例数 C_{max} (ng/mL) $AUC_{0\text{--}\infty}(ng\cdot h/mL)$ $t_{1/2}(h)$ 4.55 ± 0712 4.00 [3.00, 6.00] 30.2 ± 9.23 162 ± 47.5 0.5 8 2.5 8 21.5 ± 2.73 4.00 [3.00, 4.00] 28.6 ± 2.20 686 ± 60.5 8 46.1 ± 9.96 3.50 [2.00, 12.0] 29.9 ± 7.16 1290 ± 262 42.2 ± 14.3 3330 ± 1000 10 8 102 ± 18.1 4.00 [3.00, 6.00]

表 22 日本人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

外国人健康成人(薬物動態評価例数80例)を対象に、本薬経口溶液0.1、0.3、1 若しくは2.5 mg、又 は本薬カプセル剤 2.5、5、10、17.5、25 若しくは 75 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬 物動態パラメータは表 23 のとおりであった(参考 CTD 5.3.3.1-2: A2101 試験)。

表 23 外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

製剤	投与量(mg)	評価例数	C _{max} (ng/mL)	$t_{max}(h)^{a)}$	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}(ng \cdot h/mL)$
	0.1	11	0.661 ± 0.265	4.00 [3.00, 8.00]	34.1 ± 9.68	26.2 ± 9.73
本薬	0.3	8	2.26 ± 0.141	5.00 [4.00, 8.00]	34.3 ± 9.43	90.8 ± 17.4
経口溶液	1	8	8.02 ± 3.56	5.00 [4.00, 15.67]	46.9 ± 10.5	361 ± 98.0
	2.5	6	23.0 ± 7.70	4.00 [3.00, 8.00]	27.6 ± 6.17	803 ± 251
	2.5	7	19.6 ± 3.53	6.00 [4.00, 8.02]	29.7 ± 4.80	764 ± 181
	5	8	39.3 ± 8.60	3.00 [2.00, 8.02]	31.8 ± 5.77	1290 ± 257
本薬	10	8	79.5 ± 21.4	5.00 [3.85, 16.00]	32.4 ± 5.29	2730 ± 350
カプセル	17.5	8	115 ± 29.8	4.00 [2.00, 8.00]	44.7 ± 15.2	4340 ± 968
	25	8	225 ± 63.6	3.50 [1.50, 12.00]	48.5 ± 9.31	8350 ± 1990
	75	8	542 ± 250	6.00 [2.00, 24.00]	57.1 ± 6.71	20800 ± 11700

平均値±標準偏差

平均值±標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]

a) 中央値 [最小値, 最大値]

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 34 例) を対象に、本剤 0.3、1、2.5、10 又は 20 mg を 1 日 1 回 28 日 間経口投与したとき、投与後28日目の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表24のとおりであった (参考 CTD 5.3.3.1-4: A2105 試験)。

双 24							
製剤	投与量	評価	1	日目	28 日目		
		例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng ·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _τ (ng ·h/mL)	
本薬経口溶液	0.3	6	2.14 ± 0.268	36.4 ± 3.54	5.36 ± 0.815	99.3 ± 17.6	
	1	6	8.03 ± 0.443	136 ± 9.81	15.0 ± 1.45	285 ± 43.9	
本薬カプセル	2.5	5	20.5 ± 8.83	343 ± 145	40.1 ± 12.5	739 ± 266	
	10	9	84.6 ± 9.67	1380 ± 153	151 ± 38.5	2640 ± 656	
	20	8	165 ± 30.9	2760 ± 368	364 ± 59.3	6520 ± 1470	

外国人健康成人(薬物動態評価例数 4 例)を対象に、¹⁴C 標識体(本薬) 10 mg を単回経口投与したと き、投与312時間後までに総投与放射能のそれぞれ3.70及び86.7%が尿中及び糞中に排泄された。また、 投与 192 時間後までの尿中及び糞中における放射能の内訳について検討したとき、尿中には M3 (総投 与放射能の 2.1%、以下同様) 並びに M1(オキシムエーテル結合の開裂体)、M2(オキシムエーテル結 合の水酸化体)及びM8(M1の還元体)($0.2\sim0.5\%$)が認められたが、未変化体は認められなかった。 糞中には M5 (総投与放射能の 45.1%、以下同様)、M4 (12.6%)、未変化体 (9.2%)、M7 (6.4%)及 び M6 (3.2%) が認められた(参考 CTD 5.3.3.1-5: A2104 試験)。

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 肝機能の影響 (CTD 5.3.3.3-1: A2122 試験)

外国人肝機能正常者及び肝機能障害者(薬物動態評価例数:正常:14 例、軽度(Child-Pugh スコア 5~ 6):8 例、中等度(Child-Pugh スコア 7~9):7 例、高度(Child-Pugh スコア 10~15):8 例)を対象に、 本剤 0.25 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 25 のとおりであっ た。C_{max} 及び AUC_{0.∞}の肝機能正常者に対する肝機能障害者の幾何平均値の比(%)とその 90%CI は、 軽度肝機能障害者では 116 [94.2, 142] 及び 105 [76.8, 143] 、中等度肝機能障害者では 86.8 [72.0, 105] 及び89.5 [78.1, 103] 、高度肝機能障害者では83.7 [66.6, 105] 及び115 [83.6, 159] であった。また、 肝機能正常者並びに軽度、中等度及び高度肝機能障害者における本薬の血漿タンパク非結合型分率(平 衡ゲルろ過法) はそれぞれ 0.0127~0.0142、0.0150、0.0154 及び 0.0186%であり、大きな差異は認められ なかった。

表 25 外国人肝機能止常者及び肝機能障害者に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パフメータ							
	評価例数	C _{max} (ng/mL)	$t_{max}(h)^{a)}$	t _{1/2} (h)	$AUC_{0\infty}(ng \cdot h/mL)$		
肝機能正常者 ^{b)}	8	1.74 ± 0.439	4.00 [3.00, 8.00]	27.6 ± 4.86	64.2 ± 20.8		
軽度肝機能障害者	8	2.03 ± 0.532	4.00 [2.00, 8.00]	30.3 ± 15.1	68.3 ± 24.5		
肝機能正常者 b	8	1.80 ± 0.417	4.00 [3.00, 8.00]	27.8 ± 5.22	63.2 ± 18.6		
中等度肝機能障害者	7	1.54 ± 0.191	4.00 [3.00, 6.00]	27.0 ± 7.65	53.9 ± 7.57		
肝機能正常者 b	8	1.94 ± 0.603	4.00 [3.00, 8.00]	25.7 ± 4.55	64.9 ± 23.6		
高度肝機能障害者	8	1.58 ± 0.304	4.00 [3.00, 12.00]	40.1 ± 22.6	73.7 ± 25.4		

6.2.3.2 腎機能の影響(CTD 5.3.3.3-3: A2129 試験)

外国人腎機能正常者(eGFR: 90 mL/min/1.73 m²以上、薬物動態評価例数: 8 例)及び高度腎機能障 害者 (eGFR:30 mL/min/1.73 m²未満、薬物動態評価例数:8 例) を対象に、本剤 0.25 mg を単回経口 投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 26 のとおりであった。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の腎機能正常者に対する高度腎機能障害者の幾何平均値の比(%)とその 90%CI は、92 [79, 108]

平均值±標準偏差

平均值+標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) それぞれ軽度、中等度又は高度肝機能障害被験者と年齢、性別、BMI をマッチングさせた健康成人 (一部重複あり)

及び 124 [90, 172] であった。また、腎機能正常者及び高度腎機能障害被験者における本薬の血漿 タンパク非結合型分率(平衡ゲルろ過法)は 0.0264 及び 0.0291%であり、大きな差異は認められなかった。

表 26 外国人腎機能正常被験者及び腎機能障害被験者に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0∞} (ng ·h/mL)
腎機能正常者b)	8	2.27 ± 0.544	4.00 [3.00, 8.00]	26.3 ± 8.37	78.2 ± 22.0
高度腎機能障害者	8	2.07 ± 0.360	6.00 [4.00, 8.00]	37.4 ± 11.0	102 ± 46.6

平均值±標準偏差

6.2.3.3 CYP2C9 遺伝子型の影響 (CTD 5.3.3.3-2: A2128 試験)

CYP2C9*1/*1、CYP2C9*2/*3 及び CYP2C9*3/*3 の外国人健康成人(薬物動態評価例数 *1/*1: 12 例、 *2/*3: 6 例、*3/*3: 6 例)を対象に、本剤 0.25 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体及び M3 の薬物動態パラメータは表 27 のとおりであった。CYP2C9*2/*3 及び CYP2C9*3/*3 では CYP2C9*1/*1 と比較して血漿中未変化体の C_{max} は 1.21 及び 1.16 倍、 $AUC_{0-\infty}$ は 2.05 及び 3.84 倍であった。また、M3 の C_{max} は 49 及び 88%、 $AUC_{0-\infty}$ は 12 及び 66%減少した。

表 27 外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体及び M3 の薬物動態パラメータ

遺伝	評価		未変化	体		M3			
子型	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng ·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	$t_{max}(h)^{a)}$	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng ·h/mL)
*1/*1	12	2.06 ± 0.375	4.00 [2.00, 6.00]	28.6±5.40	71.9 ± 15.8	0.717 ± 0.315	6.00 [6.00, 16.00]	33.4±5.94	34.5 ± 11.4
*2/*3	6	2.47 ± 0.320	5.00 [4.00, 8.00]	53.0±16.6	146 ± 22.1	0.358 ± 0.126	12.00 [8.00, 36.00]	55.7±11.5	31.1 ± 13.3
*3/*3	6	2.43 ± 0.704	4.00 [4.00, 16.00]	127±15.9	277 ± 66.9	0.0923 ± 0.0659	24.00 [12.00, 72.00]	100±30.3	11.5 ± 3.21

平均值±標準偏差

6.2.4 薬物相互作用試験

本剤とフルコナゾール、イトラコナゾール、リファンピシン、プロプラノロール、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルとの薬物相互作用試験における併用薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響及び本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響は、それぞれ表 28 及び表 29 のとおりであった。

表 28 併用薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響

	衣 28									
本剤の		血漿中における	評価	幾何	可平均値の比 ª)[90%	6CI]				
用法 • 用量	併用薬(用法・用量)	測定対象	例数	C_{max}	$\mathrm{AUC}_{0\text{-}\infty}$	t _{1/2}	CTD			
4 mg 単回	フルコナゾール (200 mg 1 日 1 回) ^{b)}	本薬未変化体	11 ^{c)}	1.10[1.04, 1.16]	1.98 [1.87, 2.10]	1.51 [1.34, 1.71]	参考 5.3.3.4-3: A2108 試験			
0.25 mg 単回	イトラコナゾール (100 mg 1 日 2 回)	本薬未変化体	16 ^{d)}	1.01 [0.96, 1.06]	0.90 [0.84, 0.96]	0.93 [0.88, 0.99]	5.3.3.4-1: A2124 試験			
0.25 mg 単回	イトラコナゾール (100 mg 1 日 2 回)	本薬未変化体	13 ^{e)}	0.94[0.91,0.97]	0.76 [0.69, 0.82]	0.78 [0.71, 0.86]	53.3.4-1: A2124 試験			
2 mg 1 日 1 回	リファンピシン (600 mg 1 日 1 回)	本薬未変化体	15 ^{c)}	0.55 [0.52, 0.58]	0.43 [0.41, 0.45] ⁶	<u></u> g	参考5.3.3.4-2: A2125 試験			
2 mg 1 日 1 回	プロプラノロール (80 mg 1 目 1 回)	本薬未変化体	18 ^{h)}	0.93 [0.84, 1.04]	0.93 [0.85 1.03] ^{fj}	0.86 [0.71, 1.04]	参考5.3.3.4-5: A2116 試験			

a) 併用投与時/単独投与時、b) 1 日目のみ 1 日 2 回、c) CYP2C9*1/*1、d) CYP2C9*1/*2、e) CYP2C9*1/*3、f) AUC_τ、g) 算出していない、h) CYP2C9*3/*3 を除く

a) 中央値 [最小値, 最大値] 、b)高度腎機能障害者と年齢、性別、BMI をマッチングさせた健康成人

a) 中央値 [最小値, 最大値]

表 29 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

本剤の		血漿中におけ	評価	幾何	平均値の比 ª) [90%C	Ί]	
用法· 用量	併用薬(用法・用量)	る測定対象	例数	C_{max}	$\mathrm{AUC}_{0\text{-}\infty}$	$t_{1/2}$	CTD
2 mg	プロプラノロール	プロプラノロ	17 ^{b)}	0.85 [0.69, 1.04]	0.82 [0.66, 1.03]	0.96 [0.67, 1.11]	参考5.3.3.4-5:
1日1回	(80 mg 1 日 1 回)	ール	177	0.83 [0.09, 1.04]	0.82 [0.00, 1.05]	0.86 [0.67, 1.11]	A2116試験
4 mg	エチニルエストラジオール	エチニルエス	23°)	1.02 [0.96, 1.08]	1.00 [0.96, 1.05] ^{d)}	1.00 [0.90, 1.11]	参考5.3.3.4-4:
1月1回	(30 μg 1 日 1 回)	トラジオール	23	1.02 [0.90, 1.06]	1.00 [0.90, 1.03]	1.00 [0.90, 1.11]	A2121 試験
4 mg	レボノルゲストレル	レボノルゲス	23 ^{c)}	1 10 [1 11 1 26]	1.29 [1.24, 1.34] ^{d)}	0.07[0.96 1.00]	参考5.3.3.44:
1日1回	(150 μg 1 日 1 回)	トレル	25"	1.18 [1.11, 1.26]	1.29 [1.24, 1.34]	0.97 [0.86, 1.09]	A2121 試験

a) 併用投与時/単独投与時、b) CYP2C9*3/*3 を除く、c)CYP2C9*1/*1、d)AUC τ

6.2.5 薬力学試験

6.2.5.1 QT/QTc 間隔に対する影響 (CTD 5.3.4.1-1: A2118 試験)

外国人健康成人 (薬力学評価例数 276 例) を対象に、プラセボ若しくは本剤 $2\sim10\,\mathrm{mg}$ を $1\,\mathrm{B}$ 日 間反復経口投与、又はモキシフロキサシン $400\,\mathrm{mg}$ を $1\,\mathrm{B}$ 日 1 回、第 $10\,\mathrm{B}$ 日 日及び $18\,\mathrm{B}$ 日目に経口投与し、並行群間比較試験において QT/QTc 間隔に対する影響を検討した。本剤群は第 $1\sim2\,\mathrm{B}$ 目に $0.25\,\mathrm{mg}$ 、 $3\,\mathrm{B}$ 目に $0.5\,\mathrm{mg}$ 、 $4\,\mathrm{B}$ 目に $0.75\,\mathrm{mg}$ 、 $5\,\mathrm{B}$ 目に $1.25\,\mathrm{mg}$ 、 $6\sim10\,\mathrm{B}$ 目に $2\,\mathrm{mg}$ 、 $11\,\mathrm{B}$ 目に $3\,\mathrm{mg}$ 、 $12\,\mathrm{B}$ 目に $5\,\mathrm{mg}$ 、 $13\,\mathrm{B}$ 日 $10\,\mathrm{mg}$ を投与された。 $10\,\mathrm{B}$ 日 $10\,\mathrm{B}$ 日 $10\,\mathrm{B}$ の各測定時刻を一致させた $10\,\mathrm{B}$ 日 $10\,\mathrm{B}$ のとおりであり、本剤群では、すべての評価時点で $10\,\mathrm{B}$ の上限値は $10\,\mathrm{B}$ のとを下回った $10\,\mathrm{B}$ のとなりであり、本剤群では、すべての評価時点で $10\,\mathrm{B}$ の上限値は $10\,\mathrm{B}$ のとを下回った $10\,\mathrm{B}$ のとなりであり、本剤群では、すべての評価時点で $10\,\mathrm{B}$ のとるの $10\,\mathrm{B}$ のとなりであり、本剤群で

表 30 外国人健康成人に本剤又はモキシフロキサシンを投与したときの ΔΔQTcF 間隔

	+/L 1:- 4/4	44.44	評価		投与後時間					
	投与後	薬剤	例数	0.5 時間	2 時間	4 時間	6時間	12 時間		
	10 日目	本剤 (2 mg)	92	4.34 [2.44, 6.24]	6.39 [4.20, 8.57]	6.58 [4.55, 8.61]	6.30 [4.22, 8.39]	4.19 [2.24, 6.13]		
ΔΔQΤcF		モキシフロキサシ ン (400 mg)	92	7.51 [5.27, 9.74]	11.16 [8.96, 13.36]	10.85 [8.74, 12.96]	8.17 [6.05, 10.28]	6.64 [4.47, 8.80]		
間隔		本剤(10 mg)	92	3.74 [1.42, 6.05]	6.63 [4.28, 8.98]	5.80 [3.22, 8.39]	4.89 [2.30, 7.48]	3.29 [1.23, 5.35]		
	18 日目	モキシフロキサシ ン (400 mg)	92	7.53 [5.13, 9.94]	11.49 [9.20, 13.78]	11.78 [9.36, 14.20]	9.94 [7.38, 12.50]	7.70 [5.46, 9.93]		

単位: msec、平均値 [90%CI]

6.2.5.2 休薬後の投与再開時における陰性変時作用の検討(CTD 5.3.4.1-2: A2110 試験)

外国人健康成人(薬力学評価例数 117 例)を対象に、プラセボ、本剤 0.5、1、2 又は 4 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与し、休薬期間 (48、72、96、120 又は 192 時間)後に、プラセボ、本剤 0.5、1、2 又は 4 mg を単回経口投与することで、反復経口投与中断後の投与再開時の本剤の陰性変時作用を評価した²⁵⁾。心拍数の最大減少量 (治験薬投与前の心拍数の平均値ー投与後の心拍数の平均値) は表 31 のとおりであった。

²⁴⁾ 本試験の最高用量である 10~mg 投与時の定常状態の血漿中未変化体の C_{max} の幾何平均値は 152~ng/mL であり、特別な患者集団や薬物相互作用のある場合に想定される最大の C_{max} (165.6~ng/mL) とほぼ同等であった。

²⁵⁾ 治験薬(プラセボ、本剤 0.5、1、2 又は 4 mg)と休薬期間 (48、72、96、120 又は 192 時間) の 25 の組み合わせのうち 21 の組み合わせ (プラセボ (48、96 及び 192 時間) 、本剤 0.5 mg(48、72、96、120 及び 192 時間) 、本剤 1 mg(48、72、96、120 及び 192 時間)、本剤 2 mg(72、96、120 及び 192 時間)、本剤 4 mg(72、96、120 及び 192 時間))について評価された。

表 31 外国人健康成人に本剤を反復経口投与し、休薬期間後に本剤を単回経口投与したときの心拍数の最大減少量

投与量	評価	C _{max} ^{a)}	AUC _{0-192h} a)			休薬期間		
仅分里	例数	(ng/mL)	(ng ·h/mL)	48 時間	72 時間	96 時間	120 時間	192 時間
プラセボ	17	-	-	6.64 b) [4.384, 8.894]	-	7.57 [5.377, 9.769]	-	10.26 ^{b)} [8.008, 12.511]
0.5 mg	17	3.682 ±	61.44±	10.81 ^{c)}	14.22 ^{b)}	12.79	15.65 b)	13.79
0.5 mg	17	1.0272	17.263	[8.469, 13.145]	[11.962, 16.472]	[10.593, 14.985]	[13.394, 17.904]	[11.594, 15.986]
1 ma	17	9.572 ±	161.4 ±	11.86	15.74 ^{d)}	14.54	17.39 b)	19.15
1 mg	17	2.4275	40.832	[9.664, 14.056]	[13.276, 18.197]	[12.345, 16.737]	[15.137, 19.640]	[16.956, 21.348]
2 mg	16	16.14 ±	272.1 ±		14.24	17.53 °)	17.69	17.99 °
2 mg	10	5.0816 e)	87.637	-	[11.987, 16.497]	[15.188, 19.864]	[15.439, 19.950]	[15.681, 20.306]
1 ma	16	39.04 ±	626.8 ±		11.77 °)	14.71 °)	16.31	22.73 d)
4 mg	16	14.277 ^{d)}	227.37 ed)	-	[9.436, 14.111]	[12.394, 17.026]	[14.060, 18.563]	[20.271, 25.191]

単位: bpm、平均值 [90%CI]

6.2.5.3 陰性変時作用に対する漸増投与の影響 (CTD 5.3.4.1-3: A2107 試験)

外国人健康成人(薬力学評価例数 56 例)を対象に、プラセボ又は本剤を表 32 にしたがって 1 日 1 回 12 日間漸増経口投与したときの変時作用と、本剤 10 mg を反復経口投与したときの変時作用を比較して評価した。本剤を 1 日 1 回 12 日間漸増投与又は本剤 10 mg を 1 日 1 回 12 日間反復投与したときの心拍数のベースラインからの最大減少量は表 33 のとおりであった。

表 32 A2107 試験における本剤群の漸増方法

投与群	1~2 日目	3 日目	4 日目	5 日 目	6 日目	7日目	8日目	9 日目	10~12 日目
漸増投与群 1	0.25 mg	0.25 mg	0.5 mg	1 mg	2 mg	4 mg	8 mg	10 mg	10 mg
漸増投与群 2	0.25 mg	0.5 mg	0.75 mg	1.25 mg	2 mg	3 mg	5 mg	8 mg	10 mg
10 mg 群	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg

表 33 外国人健康成人に本剤を反復投与したときの心拍数のベースラインからの最大減少量

投与群	評価	Cmax	AUCt			評価日		
1文分群	例数	(ng/mL) ^{a)}	(ng·h/mL) ^{a)}	2 日目	4 日目	6月目	8日目	12 日目
プラセボ	14	_	_	7.98	7.02	7.25	8.39	5.94
) / LA	14	_	_	[4.96, 11.00]	[4.45, 9.59]	[4.06, 10.44]	[5.18, 11.59]	[2.86, 9.01]
漸増投与群 1	13	159.0 ±	2924 ±	16.61	15.80	21.44	14.30	6.70
件N百汉子杆 I	15	37.941	879.39	[13.59, 19.63]	[13.23, 18.36]	[18.26, 24.63]	[11.09, 17.50]	[3.63, 9.78]
漸増投与群 2	12	170.5 ±	3250 ±	14.29	17.82	18.70	12.85	6.22
件时打文子杆 2	12	69.076	1555.1	[11.27, 17.31]	[15.35, 20.30]	[15.52, 21.89]	[9.64, 16.05]	[3.14, 9.29]
10 mg 群	12	181.9 ±	3439 ±	16.33	13.53	15.72	15.38	12.08
10 Hig #F	12	63.589	1447.1	[13.31, 19.36]	[10.96, 16.10]	[12.42, 19.03]	[11.91, 18.84]	[8.76, 15.40]

単位: bpm、平均值 [95%CI]

6.2.6 PPK 解析

健康被験者を対象とした第 I 相試験 4 試験²⁶⁾及び RRMS 患者を対象とした第 II 相試験 1 試験(CTD 5.3.5.1-2: A2201 試験)から得られた血漿中未変化体濃度データ(健康成人 190 例、RRMS 患者 216 例の計 7858 点)を用いた PPK 解析が実施された。その結果、本薬の薬物動態は一次の消失過程及び 0 次と一次の混合吸収過程を含む 2-コンパートメントモデルで示され、CL/F 及び V_{o} /F に対して体重が、投与コンパートメントへの 0 次投与時間に対して食事の有無及び剤形(カプセル、溶液)が共変量として選択された(CTD 5.3.3.5-1: CBAF312A-PhaseI-II-PopPK 解析)。

また、SPMS 患者を対象とした第III相試験(CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験)から得られた血漿中未変化体 濃度データ(SPMS 患者 1045 例の計 3454 点)を用いた PPK 解析が実施された。上記 PPK 解析で構築した最終モデルを基に、体重の影響をアロメトリー関数として CL/F 及び V_o /F に組み込んで基本モデルを構築したところ、CL/F 及び V_o /F の母集団平均値、個体間変動及び残差変動のみを推定したモデルが選

a) 平均値 ± 標準偏差、b) 16 例、c) 15 例、d) 13 例、e) 17 例

a) 投与後12日目、平均値±標準偏差

²⁶⁾ 参考 CTD 5.3.3.1-2: A2101 試験、参考 CTD 5.3.3.1-4: A2105 試験、CTD 5.3.3.1-3: A2107 試験、及び CTD 5.3.3.1-1: A1101 試験

択された。構築した基本モデルに対して共変量の影響を検討したところ、CL/F に対して CYP2C9 遺伝子型が共変量として選択された(CTD 5.3.3.5-2: CBAF312A-PhaseIII-PopPK 解析)。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 含量違い製剤間の生物学的同等性について

機構は、申請製剤 0.25 mg 錠及び 2 mg 錠間の生物学的同等性について説明するよう申請者に求めた。 申請者は、以下のように説明した。

- 本剤 0.25 mg 錠と 2 mg 錠は互換使用されないと想定していたため、承認申請後に、申請製剤 0.25 mg 錠及び 2 mg 錠間の生物学的同等性を溶出試験により確認したところ、ポリソルベート 80 を添加しない pH6.8 の溶出試験液において f2 関数が 58 となり、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正)における溶出挙動の同等性の判定基準(61 以上)を下回った。
- しかしながら、ポリソルベート 80 を添加しない試験液では、サンプリングから測定までの間に原薬が として した状態が生じていることから(2.R.2 参照)、その影響で基準に不 適合となった可能性があると考える。また、他の試験液ではガイドラインの基準に適合していること、判定基準を下回った程度はわずかであり溶出挙動は類似していることから、両申請製剤について、意図した量の薬剤が意図した速度で放出されると考える。なお、ポリソルベート 80 を添加しない pH6.8 の溶出試験液における平均溶出率は約 20%以下であり、同等性の判定に使用するのは困難であった。
- 本剤 0.25 mg 錠と 2 mg 錠の互換使用は想定していないことから、添付文書において、0.25 mg 錠 と 2 mg 錠の生物学的同等性は示されていないことについて注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

- 本剤 0.25 mg 錠及び 2 mg 錠の互換使用の可能性を完全に否定できないことから、添付文書において 注意喚起を行った場合でも、本邦の医療環境を考慮すると、ヒト生物学的同等性試験を実施する等 して、本剤 0.25 mg 錠及び 2 mg 錠の生物学的同等性を確認すべきであった。
- しかしながら、本剤 0.25 mg 錠と 2 mg 錠の他の試験液における溶出試験成績及び維持用量として本剤をより高用量で投与した経験も存在すること(7.2 参照)を踏まえると、仮に互換使用された場合であっても、安全性に大きな影響が出る可能性は低いと考えられることを踏まえると、追加で生物学的同等性試験を実施する必要性は低い。
- なお、0.25 mg 錠と 2 mg 錠の生物学的同等性は示されていないこと、及び両製剤を互換使用しないことについて、添付文書において注意喚起を行うことが適切である。

6.R.2 薬物動態の民族差について

機構は、日本人と外国人における薬物動態の差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: A1101 試験) 及び海外第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.1-2: A2101 試験) において本剤 2.5、5 又は $10\,mg$ を絶食下で単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 $34\,$ 及び図 1 のとおりであり、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は日本人と外国人と同程度であり、その個

別値の分布は重なっていたこと、PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-1: CBAF312A-PhaseI-II-PopPK 解析、CTD 5.3.3.5-2: CBAF312A-PhaseIII-PopPK 解析) において人種の影響は認められなかったことを説明した。

表 34 日本人及び外国人に本剤を単同経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	7	. 1 / 4//4	9 / 1 H / 1 / 1 / 1 / 1	口圧になっている。	-30 31 30 30 30 30 30 30			
苕	设与量	評価	-	日本人	外国人			
	(mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng ·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng ·h/mL)		
	2.5	8	21.5 ± 2.73	686 ± 60.5	19.6 ± 3.53 ^{a)}	764 ± 181 ^{a)}		
	5	8	46.1 ± 9.96	1290 ± 262	39.3 ± 8.60	1290 ± 257		
	10	8	102 ± 18.1	3330 ± 1000	79.5 ± 21.4	2730 ± 350		

平均值±標準偏差

a) 7 例

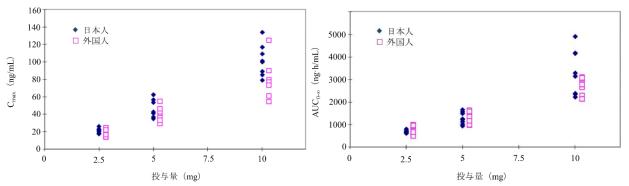


図 1 日本人及び外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ (点は個別値の分布)

以上を踏まえ申請者は、本剤の薬物動態に明らかな民族差は認められないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。

6.R.3 CYP2C9 遺伝子型による用量調節について

機構は、本薬は主に CYP2C9 により代謝されること (6.2.1 参照) を踏まえ、CYP2C9 の遺伝子型による用量調節及び注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

• CYP2C9 各遺伝子多型の報告されている人種・民族別における割合は表 35 のとおりである (Clin Pharmacol Ther; 77: 1-16、Thromb Res; 134: 537-44、Clin Pharmacol Ther; 77: 1-16、Pharmacogenetics; 12: 251-63)。

表 35 各人種における CYP2C9 遺伝子多型の割合

CYP2C9 遺伝子型	白人	アジア人(日本人)	アフリカ人
*1/*1	62~65	85~97 (95~96)	75~87
*1/*2	20~24	0~5 (0)	5~9
*1/*3	9~12	4~7 (4~5)	4
*2/*2	1~2	0~0.1 (0)	0~0.1
*2/*3	1.4~1.7	0~0.2 (0)	0~0.1
*3/*3	0.3~0.4	0~0.2 (0.1)	0

報告割合(%)

• CYP2C9*2/*3 及び CYP2C9*3/*3 の被験者に本剤 0.25 mg を単回経口投与したとき、CYP2C9*1/*1 の 被験者と比較して、AUC0∞はそれぞれ 2.05 倍及び 3.84 倍に増加した (CTD 5.3.3.3-2: A2128 試験)。 また、母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-2: CBAF312A-PhaseIII-PopPK 解析) の結果から、CYP2C9*1/*1 及び CYP2C9*1/*2 の患者と比較して CYP2C9*2/*2、CYP2C9*1/*3 及び CYP2C9*2/*3 の患者では定常状態における AUC がそれぞれ 1.25、1.61 及び 1.91 倍に増加した。

- CYP2C9*3/*3 の患者への投与について、SPMS の治療は長期間に渡り継続的に行われる可能性があり、通常用量の約4倍の本薬の曝露が長期間継続した場合のデータは存在せず、特に免疫系への影響等、長期投与時の安全性の懸念がある。なお、国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験)ではCYP2C9*3/*3 の患者は除外基準に設定されていた。また、米国及び欧州においてCYP2C9*3/*3の患者は禁忌とされている。以上を踏まえ、欧米と同様に、CYP2C9*3/*3 の患者に投与しないよう、注意喚起する。
- CYP2C9*1/*3 の患者及び CYP2C9*2/*3 の患者への投与について、本薬の曝露量が CYP2C9*1/*1 の 患者の 1.6~2 倍程度に増加することから、維持用量は半量である 1 mg/日に減量することが望まし いと考える。なお、維持用量を 1 mg/日とする場合、投与開始 4 日目までは維持用量が 2 mg/日の場 合と同様に漸増し、5 日目以降に 1 mg 投与とすることが適切と考える。
- CYP2C9*1/*2 の患者及び CYP2C9*2/*2 の患者への投与については、本薬の曝露量が CYP2C9*1/*1 の患者の 1~1.25 倍程度の増加であることから、特段の注意喚起は不要と考える。
- なお、以上を踏まえると、本剤投与前に CYP2C9 遺伝子型の検査が必要であることから、本剤の上 市までに、CYP2C9 遺伝子型の検査体制を整備する予定である。

機構は、以下のように考える。

- CYP2C9*3/*3 の患者について、本剤の投与を避けるべきであり、禁忌とすることが適切である。
- CYP2C9*1/*3 及び CYP2C9*2/*3 の患者について、CYP2C9 の活性が低下した状態で本薬を高い曝露量下で長期間投与したときの免疫系への影響は明確ではないことを踏まえると、CYP2C9*1/*3 及び CYP2C9*2/*3 の患者における維持用量は 1 mg/日に減量することが適切である。なお、維持用量を 1 mg/日とする場合の漸増法は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験) における投与再開時の漸増法と同様に、4 日目までは維持用量が 2 mg/日の場合と同様に漸増し、5 日目以降は 1 mg 投与とすることは適切である。
- CYP2C9*1/*2 及び CYP2C9*2/*2 の患者について、特段の注意喚起を行わないことは適切である。
- また、これらの対応を行うため、本剤の投与前に CYP2C9 遺伝子型の測定を行うよう注意喚起を行 う必要がある。

6.R.4 併用薬による用量調節について

機構は、本薬は主に CYP2C9 により代謝され、一部は CYP3A4 によっても代謝されること (6.2.1 参照)を踏まえ、CYP2C9 又は CYP3A4 の阻害剤又は誘導剤を本剤と併用した場合の注意喚起の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- CYP2C9*1/*1 の被験者において本剤と中程度の CYP2C9 阻害剤かつ中程度の CYP3A4 阻害剤 (フルコナゾール) を併用した臨床試験の結果、非併用時と比較して AUC が 1.98 倍、C_{max} が 1.1 倍であった (6.2.4 参照)。
- CYP2C9*1/*2 又は*1/*3 の被験者において本剤と強力な CYP3A4 阻害剤 (イトラコナゾール) を併用した臨床試験の結果、CYP2C9*1/*2 の被験者の AUC は影響を受けなかったが、CYP2C9*1/*3 の被験者の AUC 及び C_{max} は非併用時と比較して 24%及び 6%減少した (6.2.4 参照)。

- CYP2C9*1/*1 の被験者において本剤と中程度の CYP2C9 誘導剤かつ強力な CYP3A4 誘導剤 (リファンピシン)を併用した臨床試験の結果、非併用時と比較して AUC 及び C_{max} がそれぞれ 57%及び 45%減少した (6.2.4 参照)。
- CYP2C9 の各遺伝子型の患者(*1/*1、*1/*2、*2/*2、*1/*3、*2/*3)において典型的な CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害剤又は誘導剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、PBPK モデル(CTD 5.3.2.2-10: 1600759-01 解析)を構築した²⁷⁾。PBPK モデル解析には Simcyp version 16 が使用された。モデルの検証には、第 I 相試験(参考 CTD 5.3.3.1-2: A2101 試験及び参考 CTD 5.3.3.1-4: A2105 試験)、絶対的 BA 試験(参考 CTD 5.3.1.1-1:A2126 試験)、CYP2C9 遺伝子型の影響(CTD 5.3.3.3-2: A2128 試験)及び薬物相互作用試験(CTD 5.3.3.4-1: A2124 試験、参考 CTD 5.3.3.4-3: A2108 試験及び参考 CTD 5.3.3.4-2: A2125 試験)が用られ、本薬投与時の本薬未変化体の Cmax 及び AUC の予測値と実測値は表 36~37 のとおりであった。

表 36 本薬投与時(A2101 試験及び A2105 試験)の本薬未変化体の C_{max} 及び AUC の予測値と実測値

投与量	集	測値		予測値
仅分里	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}(ng\cdot h/mL)$
本薬カプセル剤 2.5 mg 単回経口投与 a)	19.3	745	19.4	727
本薬カプセル剤 10 mg 単回経口投与 a)	77.3	2710	77.7	2908
本薬カプセル剤 75 mg 単回経口投与 a)	491	18600	582	21807
本薬カプセル剤 2.5 mg1 日 1 回反復投与 b)	38.3	692 ^{d)}	40.0	719 ^{d)}
本薬カプセル剤 10 mg1 日 1 回反復投与 b)	147	2580 ^{d)}	160	2874 ^{d)}
本薬カプセル剤 20 mg1 日 1 回反復投与 b)	359	6370 ^{d)}	320	5749 ^{d)}
本薬注射剤 0.25 mg 単回持続静脈内投与 c)	3.22	80.1	3.02	82.1
本剤(FMI 製剤)0.25 mg 単回経口投与 ©	1.71	67.4	1.88	69.7

幾何平均值

a) A2101 試験、b) A2105 試験、投与後 28 日目、c) A2126 試験、d) AUC_{0-24h}

表 37 投与時(A2128 試験)の本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-∞}の予測値と実測値

			IRIX >> 4 0		
CYP2C9	身	 八川	予測値		
遺伝子型	C _{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	
*1/*1	2.03	70.5	1.90	70.6	
*2/*3	2.45	2.45 144		142	
*3/*3	2.35	271	2.10	348	

幾何平均值

• 強力な CYP3A 阻害剤(イトラコナゾール)、中程度の CYP2C9 阻害剤かつ中程度の CYP3A4 阻害剤(フルコナゾール)及び中程度の CYP2C9 誘導剤かつ強力な CYP3A4 誘導剤(リファンピシン) 併用の実測値によるモデルの検証の結果は表 38 のとおりであり、フルコナゾール及びリファンピシンを併用した場合について、構築した PBPK モデルによる C_{max} 及び AUC_{0-∞}の比の予測値は実測値とほぼ一致していた。

表 38 本薬投与時の本薬未変化体の C_{max} 及び AUC₀ の比 (併用時/非併用時) の予測値と実測値

	併用薬	本薬	CYP2C9	AUC₀∞の比(併	用時/非併用時)	C _{max} の比(併用時/非併用時)		
	1/7/1/1/1/1/1/1/1/1/1/1/1/1/1/1/1/1/1/1	用法・用量	遺伝子型	実測値	予測値	実測値	予測値	
ĺ	イトラコナゾール	0.25 mg 単回	*1/*2	0.90	1.18	1.01	1.02	
	イドノコナノール		*1/*3	0.76	1.30	0.94	1.02	
	フルコナゾール	4mg 単回	*1/*1	1.98	2.15	1.10	1.07	
ĺ	リファンピシン	2mg1 日 1 回反復	*1/*1	0.43 ^{a)}	0.32 ^{a)}	0.55	0.50	

a) AUC_{0-24h}

²⁷⁾ 本薬の吸収モデルには 1 次吸収モデルを、分布モデルには full PBPK モデルを選択した。代謝における CYP2C9 及び CYP3A4 の寄与率は、マスバランス試験(参考 CTD 5.3.3.1-5: A2104 試験)の結果及び *in vitro* 代謝の結果(6.2.1 参照)から 79.3 及び 18.5% と設定し、CYP2C9 及び CYP3A4 の CLint は retrograde モデルより推定され、腎クリアランスは設定しなかった。生理学的パラメータは SimCYP の初期設定値を用いた。

- CYP2C9*1/*2 及び*1/*3 の患者でイトラコナゾールを併用した場合について、PBPK モデルによる 予測では $AUC_{0-\infty}$ は $1.18\sim1.30$ 倍に増加したが、実測値では $AUC_{0-\infty}$ は $0.76\sim0.90$ 倍に低下していた。 なお、臨床試験で CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾール併用時に AUC の低下が認められた原因は 不明であった。モデルの妥当性に関して、臨床試験においてイトラコナゾール併用時に認められた 原因不明の AUC の低下は PBPK モデルでは予測できなかったものの、フルコナゾール及びリファンピシン併用時には実測値と予測値に大きな違いがなかったことを踏まえると、モデルは妥当と判断した。
- CYP2C9 の各遺伝子型の患者 (*1/*1、*1/*2、*2/*2、*1/*3、*2/*3) に、CYP2C9 の遺伝子型に基づく用量 (維持投与量として*1/*1、*1/*2 及び*2/*2:2 mg、*1/*3 及び*2/*3:1 mg) の本剤と中程度の CYP2C9 阻害剤かつ中程度の CYP3A4 阻害剤 (フルコナゾール) を併用した場合の本薬の曝露量を、構築した PBPK モデルによりシミュレーションした結果、CYP2C9*1/*1 の患者に本剤 2 mg の維持投与量で単独投与した場合と比較して、AUC はそれぞれ 2.15、2.15、2.73、1.78 及び 2.13 倍になった。
- CYP2C9 の各遺伝子型の患者 (*1/*1、*1/*2、*2/*2、*1/*3、*2/*3) に、CYP2C9 の遺伝子型に基づく用量 (維持投与量として*1/*1、*1/*2 及び*2/*2:2 mg、*1/*3 及び*2/*3:1 mg) の本剤と中程度の CYP2C9 誘導剤かつ強力な CYP3A4 誘導剤 (リファンピシン) を併用した場合の本薬の曝露量を、構築した PBPK モデルによりシミュレーションした結果、CYP2C9 の遺伝子型 (*1/*1、*1/*2、*2/*2、*1/*3、*2/*3) によらず、CYP2C9*1/*1 の患者に本剤 2 mg の維持投与量で単独投与した場合と比較して AUC は 0.24~0.39 倍に低下した。また、同様に CYP2C9 の各遺伝子型の患者に CYP2C9の遺伝子型に基づく用量の本剤と中程度の CYP3A4 誘導剤 (エファビレンツ) を併用した場合の本薬の曝露量をシミュレーションした結果、CYP2C9*1/*1 の患者に本剤 2 mg の維持投与量で単独投与した場合と比較して、AUC は*1/*1、*1/*2 及び*2/*2 では 0.70~0.81 倍に、*1/*3 及び*2/*3 では 0.49~0.56 倍に低下した。
- 臨床薬物相互作用試験及び PBPK モデルによるシミュレーション結果を踏まえると、併用薬の添付 文書における注意喚起については、以下のようにすることが適切と考える。
 - ➤ フルコナゾールについては、CYP2C9 の遺伝子型に基づく用量で本剤をフルコナゾールと併用した際には、本薬の AUC は 1.78~2.73 倍に増加すると予測されたことから、CYP2C9 の遺伝子型に関わらず、併用しないことが望ましい旨の注意喚起を行う。
 - ➤ CYP3A4 阻害剤について、イトラコナゾールとの薬物相互作用試験(参考 5.3.3.4-1: A2124 試験) において、非併用時と比較して本薬の曝露量はほぼ同等であったことから、併用に関する注意 喚起は不要である。
 - ➤ CYP2C9 かつ CYP3A4 の誘導剤について、リファンピシンとの薬物相互作用試験(参考 5.3.3.4-2: A2125 試験)において、CYP2C9*1/*1 の患者に本剤とリファンピシンを併用投与した際、本剤の曝露量が低下したことから、CYP2C9 の遺伝子型によらず、中程度の CYP2C9 誘導作用かつ強力な CYP3A4 誘導作用を有する薬剤を併用する際には有効性が減弱する可能性がある旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

- CYP2C9 阻害作用と CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用について、フルコナゾールに関して CYP2C9 の遺伝子型に関わらず併用しないことが望ましい旨を注意喚起するとの申請者の見解に問題はない。なお、中程度以上の CYP2C9 阻害作用と中程度以上の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤も 存在する可能性があること、中程度以上の CYP2C9 阻害作用を有する薬剤と中程度以上の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用時にもフルコナゾール併用時と同程度以上に曝露量が上昇することも推測されることから、中程度又は強力な CYP2C9 阻害剤と中程度又は強力な CYP3A4 阻害剤との 併用について、フルコナゾールと同様に、併用を避ける(代替薬を選択する)旨を注意喚起することが適切である。
- CYP2C9 阻害剤との併用について、本剤の代謝における CYP2C9 及び CYP3A4 の寄与率は、in vitro 試験の結果 (6.2.1 参照) 等から 79.3 及び 18.5%と推定されること、中程度の CYP2C9 阻害作用と中程度の CYP3A4 阻害作用を有するフルコナゾールで AUC が 2 倍程に増加したことから、中程度以上の CYP2C9 阻害剤との併用時にもフルコナゾール併用時と同程度以上に曝露量が上昇することも推測される。そのため、中程度以上の CYP2C9 阻害剤についても、併用を避ける (他の代替薬を選択する) ことが適切である。
- CYP3A4 阻害剤との併用について、イトラコナゾールとの薬物相互作用試験成績から、併用に関する注意喚起は不要であるとの申請者の見解に特段の問題はない。
- 中程度の CYP2C9 誘導剤及び強力な CYP3A4 の誘導剤との併用について、リファンピシンとの相互 作用試験成績から、CYP2C9 の遺伝子型によらず、有効性が減弱する可能性がある旨を注意喚起す るとの申請者の見解に特段の問題はない。
- 中程度以上の CYP3A4 誘導剤との併用について、CYP2C9*1/*3 及び*2/*3 の患者では CYP2C9 の活性が低下しているため、CYP2C9*1/*1 の患者と比較して相対的に CYP3A4 の代謝の寄与が高くなること、PBPK モデルによるシミュレーションの結果から AUC が 0.49~0.56 倍に低下する可能性が示唆されていることを踏まえると、CYP2C9*1/*3 及び*2/*3 の患者では有効性が減弱する可能性がある旨を注意喚起することが適切である。
- 以上を踏まえ、併用薬に対する注意喚起については、表 39 のようにすることが適切と考えるが、 その適切性については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したい。

表 39 本剤の代謝に影響を及はず併用薬の有無別の維持用量に関する用量調節及び注意喚起								
		CYP2C9 の遺伝子型						
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3		
本剤の代謝に影響を及ぼす併用薬なし	2mg/∃	2mg/∃	1 mg/∃	2 mg/日	1 mg/∃			
中程度以上の CYP2C9 阻害剤及び中程度以上の CYP3A4 阻害剤 (フルコナゾール等)								
中程度以上の CYP2C9 阻害剤	併用を避けることが望ましい旨を注意喚起する							
CYP3A4 阻害剤		注	意喚起の必要だ	よし		禁忌		
中程度の CYP2C9 誘導剤及び強力な CYP3A4 誘導剤 (リファンピシン等)	有効性が減弱する可能性がある旨を注意喚起する							
中程度以上の CYP3A4 誘導剤 *1/*3 と*2/*3 では有効性が 意喚起					ある旨を注			

表 39 本剤の代謝に影響を及ぼす併用薬の有無別の維持用量に関する用量調節及び注意喚起

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 40 に示す臨床試験の成績が提出された。その他、参考 資料として、海外で実施された臨床試験の成績が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

表 40 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料 区分	実施 地域	試験名 CTD	相	被験者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
	日本	A1101 試験 5.3.3.1-1	I	健康成人	40	本剤 0.5 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg 又はプラ セボを単回経口投与	安全性 薬物動態
	海外	A2201 試験 5.3.5.1-2	II	再発寬解型 多発性硬化症患者	(1)188	(1)第1期:本剤 0.5 mg、2 mg、10 mg 又は プラセボを1日1回6カ月間経口投与 (2)第2期:本剤 0.25 mg、1.25 mg 又はプラ セボを1日1回3カ月間経口投与	安全性 有効性
評価	海外	A2201E1 試験 5.3.5.2-1	II	再発寬解型 多発性硬化症患者	184	用量盲検期:本剤 0.25 mg、0.5 mg、1.25 mg、2 mg、10 mg 又はプラセボを1日1回経口投与 非盲検期:本剤2 mgを1日1回経口投与	安全性 有効性
	国際共同	A2304 試験 5.3.5.1-1	III	二次性進行型 多発性硬化症患者	1651	二重盲検期:本剤2mg又はプラセボを1日1回経口投与(最大37カ月) 継続投与期:本剤2mgを1日1回7年間経口投与	安全性 有効性

7.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: A1101 試験 < 20 ■ 年 ■ 月 ~ ■ 月 >)

日本人健康成人男性(目標被験者数 40 例、各コホート 10 例(プラセボ群 2 例、本剤群 8 例))を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された(薬物動態については、6.2.2 参照)。

用法・用量は、本剤 (コホート 1: 0.5 mg、コホート 2: 2.5 mg、コホート 3: 5 mg、コホート 4: 10 mg) 又はプラセボを単回経口投与とされた。無作為化された 40 例全例が安全性解析対象集団であり、中止例は認められなかった。

有害事象(臨床検査値異常を含む、以下同様)はプラセボ群の12.5%(1/8 例)、本剤0.5 mg 群の12.5%(1/8 例)、2.5 mg 群の37.5%(3/8 例)、5 mg 群の37.5%(3/8 例)、10 mg 群の87.5%(7/8 例)に認められ、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の0%(0/8 例)、本剤0.5 mg 群の12.5%(1/8 例)、2.5 mg 群の37.5%(3/8 例)、5 mg 群の37.5%(3/8 例)、10 mg 群の87.5%(7/8 例)に認められ(以下同順)、主な事象は頭痛(0 例、0 例、3 例、2 例、7 例)及び第二度房室ブロック(0 例、0 例、0 例、1 例、2 例)であった。バイタルサインについて、臨床的に意義のある変動28は、脈拍数低値21 例(0 例、1 例、5 例、7 例、8 例)、拡張期血圧低値8 例(0 例、0 例、2 例、2 例、4 例)、体温低値1 例(本剤0.5 mg 群)であった。心電図について、本剤2.5 mg、5 mg 及び10 mg 群でPR 間隔の延長が認められ、PR 間隔は治験薬投与6 時間後に最長となった。QTc、QTcF 及びQTcB 間隔に臨床的に重要な変化は認められなかった。

7.2 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: A2201 試験<2009年3月~2011年5月>)

RRMS 患者²⁹⁾(目標被験者数 275 例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が 12 カ国³⁰⁾で実施された。

²⁸⁾ 収縮期血圧高値: 160 mmHg 超、収縮期血圧低値: 90 mmHg 未満、拡張期血圧高値: 90 mmHg 超、拡張期血圧低値: 50 mmHg 未満、 脈拍数高値: 120 回/分超、脈拍数低値: 50 回/分未満、体温高値: 38.0℃超、体温低値: 36.0℃未満と定義した。

²⁹⁾ 主な選択基準は①McDonald 診断基準の 2005 年改訂版により多発性硬化症と診断された患者、②直近 1 年間に 1 回以上の再発、直近 2 年間に 2 回以上の再発、又はスクリーニング時にガドリニウム造影病変が 1 個以上(スクリーニング時の MRI 検査でガドリニウム造影病変が認められない場合、1 カ月後に再検査を実施しても良い)、③無作為化時の EDSS スコアが 0 以上 5.0 以下、④無作為化前 30 日以内に再発や副腎皮質ステロイド治療のない神経学的に安定している患者

³⁰⁾ カナダ、フィンランド、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ノルウェー、ポーランド、ロシア、スペイン、スイス、トルコ、米国

本試験は第 1 期及び第 2 期から構成された。用法・用量について、第 1 期では、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群、2 mg 群、10 mg 群に 1:1:1:1 の比で無作為に割り付け、1 日 1 回 6 カ月間投与された。第 1 期において、投与 3 カ月時点の評価を完了又は試験を中止した被験者が 181 例に達した時点で、第 2 期の用量を検討するための中間解析³¹⁾が実施され、第 2 期の本剤用量として 0.25 mg と 1.25 mg が選択された。第 2 期はプラセボ群、本剤 0.25 mg 群及び 1.25 mg 群に 1:4:4 の比で無作為に割り付け、1 日 1 回 3 カ月間投与された。なお、第 2 期では表 41 のとおり、投与開始時に漸増法が採用された。

表 41 A2201 試験第 2 期の投与開始時における漸増法

維持用量	1日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目
0.25 mg					
1.25 mg	0.25 mg	0.25 mg	0.5 mg	0.75 mg	1.25 mg

第1期で無作為化された 188 例のうち 187 例に治験薬が投与され、治験薬が投与された 187 例全例が 第1期の FAS 及び安全性解析対象集団であった。安全性解析対象集団のうち中止例は 30 例(プラセボ 群 3 例、本剤 0.5 mg 群 7 例、2 mg 群 5 例、10 mg 群 15 例、以下同順)であり、主な中止理由は、有害 事象(1 例、3 例、4 例、6 例)、同意撤回(0 例、2 例、0 例、3 例)、治験管理上の問題(1 例、0 例、1 例、2 例)であった。

第2期に無作為化された109例全例に治験薬が投与され、第2期のFAS及び安全性解析対象集団であった。安全性解析対象集団のうち中止例は3例(プラセボ群0例、本剤0.25 mg 群1例、1.25 mg 群2例、以下同順)であり、中止理由は有害事象2例(0例、0例、2例)及び同意撤回1例(0例、1例、0例)であった。

主要評価項目である投与 3 カ月後までの CUAL 数 $^{32)}$ のプラセボと比較した減少割合について 33 、MCP-Mod 法により 5 つの用量反応性の候補モデルを検討した主要解析 $^{34)}$ の結果は表 42 のとおりであり、 E_{max} モデル及び Hill- E_{max} モデル 1 で有意な用量反応性が確認された。また、AIC に基づき E_{max} モデルをより適合性の高いモデルとして選択し、 E_{max} モデルで推定した投与 3 カ月後の CUAL 数がプラセボに比べて 50%減少する本剤の用量 [95%CI] は 0.38 $[0.02,\infty]$ mg であった。

表 42 投与 3 カ月後の用量反応曲線の候補モデル (FAS)

モデル	t 統計量	片側 p 値 a)
線形モデル	1.75	0.0696
E _{max} モデル (ED ₅₀ =1 mg)	3.93	0.0001
Hill E _{max} モデル 1(ED ₅₀ =2 mg 及び Hill 係数=2)	2.53	0.0115
Hill E _{max} モデル 2(ED ₅₀ =3 mg 及び Hill 係数=3)	1.65	0.0858
指数関数モデル (δ=3.633)	1.20	0.1817

ED₅₀:プラセボと比較して漸近的な最大の変化の半分を得られる本剤の用量、δ:増加率

a) 片側 p 値が 0.025 未満のモデルは、平坦な用量反応曲線 (用量反応性が存在しない) と有意差があることを示す。

³¹⁾ 中間解析では DMC により、①試験を無益中止するか又は継続するか、試験を継続する場合には、②第2期に設定する本剤2用量 群としてどの用量を選択するか及び③被験者数の追加が必要かについて検討された。その結果、試験を継続すること、第2期にお ける本剤の用量群は0.25 mg 群及び1.25 mg 群とすること及び被験者数の変更は行わないことと判断された。

³²⁾ 新規のガドリニウム造影病変並びに新規又は拡大 T2 病変を重複なく集計した MRI 画像上の活動性病変数

³³⁾ プラセボを 0%減少とみなして算出した。本剤 $10\,mg$ 群、 $2\,mg$ 群及び $0.5\,mg$ 群については第 $1\,$ 期の投与開始 $3\,$ カ月後までのデータ、本剤 $1.25\,mg$ 群及び $0.25\,mg$ 群については第 $2\,$ 期のデータを用いた。プラセボ群については第 $1\,$ 期の投与開始 $6\,$ カ月後までのデータと第 $2\,$ 期の併合データを用いた。

³⁴⁾ 投与3カ月後までのCUAL数をプラセボと比較した減少率に対し、本剤の5用量(0.25、0.5、1.25、2、及び10 mg) とプラセボの 用量反応性が平坦であるという帰無仮説及び用量反応性は単調増加であるという対立仮説を設定して検討した。5つの候補モデルそれぞれで至適対比係数の線形結合を基に検定統計量を求め、帰無仮説が片側有意水準0.025で棄却された場合、用量反応性があるとみなした。複数のモデルで帰無仮説が棄却された場合、AICに基づき適合性の最も高いモデルを選択し、プラセボ群と比較してCUAL数に50%以上の減少が推定される用量の推定量とその95%CIを算出した。

副次評価項目である第 1 期患者における投与 6 カ月後までの ARR^{35} [95%CI] は、プラセボ群 0.58 [0.337, 1.002] 、本剤 0.5 mg 群 0.61 [0.351, 1.062] 、2 mg 群 0.20 [0.081, 0.478] 、10 mg 群 0.30 [0.151, 0.613] であり、本剤 2 mg 群及び 10 mg 群においてプラセボ群と比較して低い傾向がみられた。

有害事象³⁶⁾はプラセボ群の 80.3%(49/61 例)、本剤 0.25 mg 群の 74.5%(38/51 例)、0.5 mg 群の 86.0%(37/43 例)、1.25 mg 群の 69.0%(29/42 例)、2 mg 群の 98.0%(48/49 例)、10 mg 群の 96.0%(48/50 例)に認められた。死亡は第 2 期本剤 1.25 mg 群の 1 例³⁷⁾に認められ、治験薬との因果関係は否定されていない。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤 0.5 mg 群の 8 例(多発性硬化症再発、視神経炎、頭痛、ミオパチー、急性腎盂腎炎・子宮平滑筋腫、統合失調症様障害、徐脈、基底細胞癌、各 1 例)、1.25 mg 群の 1 例(会陰膿瘍)、2 mg 群の 4 例(第二度房室ブロック 3 例、企図的過量投与 1 例)、10 mg 群の 3 例(心筋梗塞、第二度房室ブロック、良性頭蓋内圧亢進、各 1 例)に認められ、このうち第二度房室ブロック 4 例、心筋梗塞、会陰膿瘍、子宮平滑筋腫、徐脈については本剤との因果関係が否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象はプラセボ群の 41.0%(25/61 例)、本剤 0.25 mg 群の 39.2%(20/51 例)、0.5 mg 群の 46.5%(20/43 例)、1.25 mg 群の 35.7%(15/42 例)、2 mg 群の 67.3%(33/49 例)、10 mg 群の 80.0%(40/50 例)に認められ(以下同順)、主な事象は頭痛(2 例、2 例、5 例、1 例、10 例、15 例)、徐脈(2 例、2 例、2 例、0 例、3 例、14 例)、浮動性めまい(2 例、0 例、3 例、1 例、3 例、11 例)リンパ球減少症(0 例、0 例、0 例、2 例、5 例)、回転性めまい(1 例、1 例、2 例、6 例、2 例、2 例、0 例、2 例、1 例、6 例)、疲労(4 例、0 例、1 例、4 例、0 例、6 例)であった。

バイタルサイン (脈拍数及び血圧) について、初回投与後に認められた異常変動は表 43 のとおりであった。

³⁵⁾ ARR の計算には確定再発が用いられた。再発(神経学的異常所見の発現、又は安定又は改善していた神経学的異常所見の悪化が以前の脱髄イベントから 30 日以上経過して認められた場合。24 時間以上持続し、37.5℃以上の発熱及び感染がないもの)のうち、確定再発は独立した医師が EDSS を評価(症状出現から7日以内に診察することが推奨された)し、①0.5点以上の EDSS の悪化、②2種類の機能別障害度における1点以上の悪化、③1種類の機能別障害度の2点以上の悪化(膀胱直腸機能又は大脳機能を除く)のいずれかが認められたときと定義された。

³⁶⁾ 第1期と第2期で投与期間が異なること、第2期のみ漸増投与法を適用したこと、プラセボ群は第1期及び第2期を併合したこと から、厳密な群間比較は困難であり、結果の解釈に留意する必要がある。

³⁷⁾ 治験薬投与 29 日目に高度の胸痛を発現し、当該事象により投与 52 日目に治験薬の投与を中止した。中止 27 日後に疲労を訴え、その 8 時間後に自宅で死亡しているところを発見された。検視官は死因を急性心筋不全と判定した。

表 43 A2201 試験における脈拍数及び血圧の異常変動 (安全性解析対象集団)

	投与群	プラセボ	0.25 mg	0.5 mg	カスタ来回) 1.25 mg	2 mg	10 mg
	評価例数	61 ^{a)}	51	43	42 ^{b)}	49	50
投与1日目		•		•			•
	90 mmHg 以下	1 (1.7)	3 (5.9)	4 (9.3)	1 (2.4)	6 (12.2)	4 (8.0)
収縮期	20 mmHg 以上ベースラインより低下	6 (10.0)	7 (13.7)	10 (23.3)	2 (4.9)	6 (12.2)	12 (24.0)
血圧	160 mmHg 以上	1 (1.7)	1 (2.0)	0	1 (2.4)	1 (2.0)	2 (4.0)
	20 mmHg 以上ベースラインより上昇	8 (13.3)	10 (19.6)	2 (4.7)	4 (9.8)	6 (12.2)	3 (6.0)
	50 mmHg 以下	2 (3.3)	1 (2.0)	0	2 (4.9)	0	3 (6.0)
拡張期	15 mmHg 以上ベースラインより低下	9 (15.0)	8 (15.7)	18 (41.9)	8 (19.5)	10 (20.4)	22 (44.0)
血圧	100 mmHg 以上	2 (3.3)	3 (5.9)	0	0	2 (4.1)	1 (2.0)
	15 mmHg 以上ベースラインより上昇	8 (13.3)	6 (11.8)	1 (2.3)	5 (12.2)	1 (2.0)	2 (4.0)
	50 bpm 未満	1 (1.7)	2 (3.9)	2 (4.7)	3 (7.1)	14 (28.6)	24 (48.0)
脈拍数	15 bpm 以上ベースラインより低下	11 (18.3)	22 (43.1)	17 (39.5)	16 (38.1)	32 (65.3)	42 (84.0)
加付日教	120 bpm 超	0	0	0	0	0	0
	15 bpm 以上ベースラインより上昇	10 (16.7)	1 (2.0)	2 (4.7)	3 (7.1)	3 (6.1)	1 (2.0)
投与2日目	以降						
	90 mmHg 以下	2 (3.3)	4 (7.8)	2 (4.7)	2 (4.8)	1 (2.1)	1 (2.0)
収縮期	20 mmHg 以上ベースラインより低下	7 (11.5)	16 (31.4)	9 (20.9)	9 (21.4)	5 (10.6)	7 (14.3)
血圧	160 mmHg 以上	2 (3.3)	3 (5.9)	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)	3 (6.1)
	20 mmHg 以上ベースラインより上昇	11 (18.0)	15 (29.4)	4 (9.3)	7 (16.7)	9 (19.1)	4 (8.2)
	50 mmHg 以下	1 (1.6)	3 (5.9)	0	4 (9.5)	1 (2.1)	0
拡張期	15 mmHg 以上ベースラインより低下	12 (19.7)	20 (39.2)	12 (27.9)	16 (38.1)	6 (12.8)	8 (16.3)
血圧	100 mmHg 以上	1 (1.6)	3 (5.9)	2 (4.7)	1 (2.4)	2 (4.3)	4 (8.2)
	15 mmHg 以上ベースラインより上昇	17 (27.9)	9 (17.6)	4 (9.3)	9 (21.4)	2 (4.3)	4 (8.2)
	50 bpm 未満	1 (1.6)	3 (5.9)	0	2 (4.8)	1 (2.1)	1 (2.0)
脈拍数	15 bpm 以上ベースラインより低下	14 (23.0)	22 (43.1)	11 (25.6)	25 (59.5)	7 (14.9)	5 (10.2)
加八五百亥人	120 bpm 超	0	0	0	1 (2.4)	0	0
	15 bpm 以上ベースラインより上昇 発用割合 (w))	28 (45.9)	11 (21.6)	11 (25.6)	8 (19.0)	16 (34.0)	12 (24.5)

発現例数(発現割合(%))

- a) 投与1日目の収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数について、各評価時点で投与前後の両方の測定値が存在した被験者数は 60 例であった。
- b) 投与1日目の収縮期血圧及び拡張期血圧について、各評価時点で投与前後の両方の測定値が存在した被験者数は41例であった。

初回投与時のホルター心電図及び第 2 期のモバイル心臓テレメトリーの所見は表 44 のとおりであった。また投与中のホルター心電図における特に注目すべき異常所見として 2 度房室ブロックが、第 1 期ではプラセボ群の 6.7%(3/45 例)、本剤 0.5 mg 群の 7.0%(3/43 例)、本剤 2 mg 群の 18.4%(9/49 例)、本剤 10 mg 群の 14.0%(7/50 例)に認められ、第 2 期ではプラセボ群の 18.8%(3/16 例)に認められたが、本剤 0.25 mg 群及び本剤 1.25 mg 群では認められなかった。

表 44 投与1日目のホルター心電図の所見及びモバイル心臓テレメトリーの所見(A2201試験、安全性解析対象集団)

		第1期				第2期	
	プラセボ	0.5 mg	2 mg	10 mg	プラセボ	0.25 mg	1.25 mg
ホルター心電図評価例数	43	39	48	48	15	51	40
洞徐脈	42 (97.7)	39 (100.0)	47 (97.9)	48 (100.0)	13 (86.7)	47 (92.2)	38 (95.0)
洞頻脈	42 (97.7)	37 (94.9)	41 (85.4)	46 (95.8)	15 (100.0)	49 (96.1)	39 (97.5)
心房期外収縮	36 (83.7)	34 (87.2)	38 (79.2)	43 (89.6)	9 (60.0)	43 (84.3)	38 (95.0)
心室期外収縮	22 (51.2)	19 (48.7)	26 (54.2)	24 (50.0)	5 (33.3)	31 (60.8)	23 (57.5)
その他の不整脈	33 (76.7)	31 (79.5)	33 (68.8)	23 (47.9)	12 (80.0)	41 (80.4)	35 (87.5)
モビッツ I 型 2 度房室ブロック	1 (2.3)	2 (5.1)	6 (12.5)	5 (10.4)	2 (13.3)	0	0
非伝導性心房期外収縮	0	0	1 (2.1)	4 (8.3)	0	1 (2.0)	0
上室頻拍	4 (9.3)	2 (5.1)	7 (14.6)	3 (6.3)	1 (6.7)	6 (11.8)	1 (2.5)
2:1 房室ブロック	0	0	2 (4.2)	3 (6.3)	0	0	0
1度房室ブロック	0	0	2 (4.2)	2 (4.2)	2 (13.3)	2 (3.9)	0
モバイル心臓テレメトリー評価例数	-				11	30	24
洞頻脈					9 (81.8)	16 (53.3)	16 (66.7)
洞徐脈					1 (9.1)	4 (13.3)	7 (29.2)
1 度房室ブロック					0	1 (3.3)	0

発現例数(発現割合(%))

7.3 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験 < 2012 年 12 月~データカットオフ (二重盲検期 最終観察日) 2016 年 4 月 >)

SPMS 患者³⁸⁾ (目標被験者数 1530 例³⁹⁾: プラセボ群 510 例、本剤群 1020 例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 31 カ国⁴⁰⁾で実施された。

本試験は二重盲検期及び継続投与期で構成された⁴¹⁾。二重盲検期は最初の被験者が無作為化されてから約3年が経過した時点まで、継続投与期は二重盲検期の3年と合わせて最長10年間とされた。

用法・用量は、プラセボ又は本剤を表 45 (維持用量 2 mg) の漸増法に従って投与した後、6 日目以降は維持用量としてプラセボ又は本剤 2 mg を 1 日 1 回反復経口投与することとされた。なお、血中リンパ球数が 200 cells/mm³ 未満を連続して下回った場合には、用量を 1 mg に減量可能とし、減量後の用量で投与を継続することとされた。また、治験薬を漸増投与期間に 1 日以上、又は維持投与期間に 4 日以上連続して服薬できなかった場合には、再開時に中断前の維持用量に応じて表 45 の漸増法に従って投与することとされた。

衣 43 A2304 武駛にわける平削の側瑁伝							
維持用量	1 日目	2 日 目	3 日目	4 日 目	5 日目	6 日目	
1 mg	0.25 mg	0.25 mg	0.5 mg	0.75 mg	1 mg	1 mg	
2 mg	0.25 mg	0.25 mg	0.5 mg	0.75 mg	1.25 mg	2 mg	

表 45 A2304 試験における本剤の漸増法

二重盲検期での無作為化症例 1651 例(プラセボ群 546 例、本剤群 1105 例、以下同順)のうち、1645 例(546 例、1099 例)が FAS 及び安全性解析対象集団であった。安全性解析対象集団のうち二重盲検期での中止例は 318 例(122 例、196 例)であり、主な中止理由は被験者又は法的保護者の判断(77 例、95 例)、有害事象(18 例、45 例)、効果不十分(11 例、15 例)、医師の判断(1 例、11 例)であった。

主要評価項目とされた EDSS に基づく 3 カ月持続する障害進行の指標である $3mCDP^{42}$ が認められるまでの期間は表 46 及び図 2 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

³⁸⁾ 主な診断基準は①McDonald 診断基準(2010年改訂版)による再発寛解型多発性硬化症の既往歴を有する患者、②再発とは無関係に、6ヵ月以上持続する障害進行性の増悪がみられる SPMS 患者、③スクリーニング時の障害度が EDSS スコアで 3.0 以上 6.5 以下の患者、④本試験組入れ前の 2 年間に EDSS に基づく障害進行(スクリーニング時の EDSS スコアが 6.0 未満の場合は 1 ポイント以上、6.0 以上の場合は 0.5 ポイント以上)が記録されている患者、⑤無作為化前 3 カ月以内に再発が認められず、副腎皮質ステロイドの投与を受けていない患者

³⁹⁾ 本剤群において、プラセボ群と比較して 3mCDP が 30%減少する (ハザード比 0.70) ことを 90%の検出力で検出可能な試験としてデザインされ、プラセボ群での 2 年間での進行割合が 0.30、2 年間での脱落率が 20%、月ごとの組入れが 100 例とした場合に、少なくとも 374 件のイベントを評価するためには 1530 例及び 42 カ月間の期間が必要と計算された。

⁴⁰⁾ アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブルガリア、カナダ、中国、チェコ、エストニア、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イスラエル、イタリア、日本、ラトビア、リトアニア、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、ロシア、スロバキア、スペイン、スウェーデン、スイス、トルコ、英国、米国

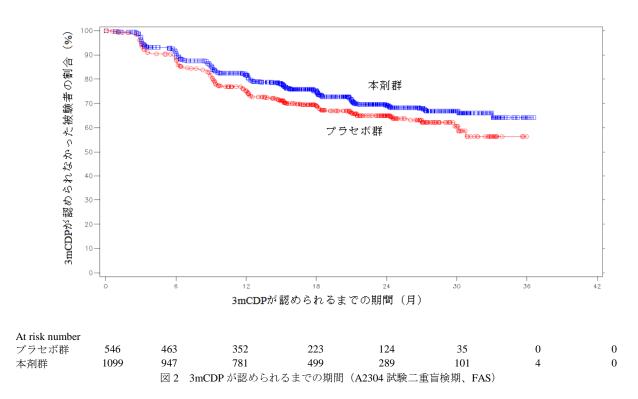
⁴¹⁾EDSS に基づく 6 カ月持続する障害進行が認められた被験者は、再同意を取得の上、①二重盲検投与の継続、②本剤の非盲検投与、③Off study drug(各国で承認された多発性硬化症治療薬又は無治療に切り替え、簡略化した来院スケジュールで試験を継続する)のいずれかを選択することとした。本剤の投与を中止した被験者で試験参加継続を希望しない被験者には試験終了来院 1 カ月後に追跡調査を実施した。継続投与期では非盲検下で本剤を投与した。

⁴²⁾ A2304 試験では、治験薬の投与開始日から EDSS に基づく障害の進行 (ベースラインの EDSS スコアが 5.0 以下の被験者はベースラインから 1 以上増加した場合、5.5 以上の被験者はベースラインから 0.5 以上増加した場合とした) の開始が確認された日以降 3 カ月後にも持続が確認された場合を 3mCDP が認められたと定義した。

表 46 3mCDP が認められるまでの期間の評価 (A2304 試験二重盲検期、FAS)

	投与群	イベント発現割合 (n/N)	リスク減少率 ^{a)}	ハザード比 ^{b)} [95%CI] ^{b)}	p値 ^{b)}
	プラセボ群	31.7% (173/545)			
全体集団	本剤群	26.3% (288/1096)	21.2%	0.79 [0.65, 0.95]	0.0134

- N:共変量データに欠測のない被験者数、n:イベント発現被験者数
- a) (1- ハザード比) ×100
- b) 投与群、国又は地域、スクリーニング前2年間の再発の有無、及びベースラインの EDSS スコアを共変量とした Cox 比例ハザード モデルに基づく



有害事象⁴³⁾は、プラセボ群の 81.7%(446/546 例)、本剤群の 89.3%(981/1099 例)に認められた。死亡はプラセボ群の 4 例(出血性卒中、肺腺癌、胃癌、死亡、各 1 例)、本剤群の 4 例(自殺既遂、尿路性敗血症、敗血症性ショック、悪性黒色腫、各 1 例)に認められ、プラセボ群の肺腺癌及び本剤群の敗血症性ショック並びに悪性黒色腫について治験薬との因果関係は否定されていない。死亡以外の重篤な有害事象はプラセボ群の 14.8%(81/546 例)、本剤群の 17.7%(194/1099 例)に認められた(表 47)。

⁴³⁾ 二重盲検期のデータベース固定後、長期投与データのクリーニング中に二重盲検期中の有害事象として報告すべき有害事象が 108 件 含まれており、治験総括報告書はデータベース固定された二重盲検期の中間集計に基づき作成されているため、これらの事象は含まれていないが、審査報告書ではこれらの事象も含めて記載している。

プラセボ群 14.8% (81/546 例)

本剤群

(194/1099 例)

17.7%

基底細胞癌*、多発性硬化症再発各 4 例、不全対麻痺 3 例、基底細胞癌、股関節部骨折、自殺企図、尿路感染各 2 例、ALT 増加*、ALT 増加・AST 増加・非アルコール性脂肪性肝炎、うつ病、うつ病・筋痙直、カンピロバクター胃腸炎、パニック発作、プロテウス菌性胃腸炎・低血糖ショック、ボーエン病*、異常感覚、異痛症・裂肛・多発性硬化症再発*・尿閉、胃腸炎*、下肢骨折、感覚異常性大腿神経痛、感覚鈍麻・子宮平滑筋腫、肝機能検査異常*、基底細胞癌*・インフルエンザ、急性心筋梗塞・食道炎、急性膵炎、狭心症*・冠動脈疾患*、筋骨格硬直、健忘障害、光線角化症、子宮頚部上皮異形成、自殺企図・歩行障害者、自殺念慮、失神、十二指腸潰瘍・多発性硬化症再発・前立腺癌、術後創感染・精巣萎縮、循環虚脱・多発性硬化症再発、小腸閉塞、上室性頻脈、上腹部痛・不正子宮出血、神経膠腫*、腎結石症・尿路感染、腎盂腎炎、水腎症*・尿閉*・尿路感染*、穿孔性胃潰瘍、前立腺癌・尿路感染*、創傷感染*、大腿骨頚部骨折、中枢神経系リンパ腫*・複視、腸閉塞、椎間板突出、頭部損傷、乳癌・乳癌*、尿路性敗血症、脳血管発作・一過性脳虚血発作・一過性脳虚血発作・一過性脳虚血発作*、肺炎*・肺塞栓症*、肺炎・尿路感染、白内障・網膜剥離・網膜分離症、半月板損傷・膝蓋大腿関節痛症候群、被殼出血、貧血*、貧血・褥瘡性潰瘍、便秘・下痢、歩行障害・回転性めまい、歩行障害・振戦・尿路感染、歩行障害・腎膨大細胞腫、末梢性浮腫、脛骨骨折、腱断裂、膀胱癌*各 1 例

ALT 増加*、ALT 増加*・AST 増加*、基底細胞癌*各 4 例、てんかん、自殺企図、尿路感染、尿路感染*各 3 例、うつ病、 基底細胞癌、基底細胞癌·失神、月経過多、自殺行為、大腿骨頚部骨折、虫垂炎、脳血管発作、脳振盪、痙攣発作各 2 例、E 型肝炎・神経根障害、AST 増加、ALT 増加、ALT 増加*・うつ病、インフルエンザ・肺炎、うつ病・自殺念慮、 コロンビア自殺評価スケール異常・希死念慮を有するうつ病、コロンビア自殺評価スケール異常・脳振盪・浮動性めま い*・裂傷・起立性低血圧*・肋骨骨折、セミノーマ、セミノーマ*、てんかん・高血圧*、パニック発作、ヘモクロマト ーシス、メラノサイト性母斑、胃腸炎、一過性脳虚血発作、一酸化炭素拡散能減少*・切迫性尿失禁、運動失調・滑液包 炎・歩行距離テスト異常、黄斑浮腫*、黄斑浮腫・丘疹性皮疹*、下痢、過敏症*、冠動脈疾患、肝酵素異常*・黄斑浮腫 *、肝酵素上昇*、肝毒性、関節炎、関節痛・運動不能・裂傷、眼挫傷・角膜損傷・裂傷、企図振戦*、基底細胞癌・ボー エン病・転倒・筋骨格痛・脾破裂・外傷性骨折・外傷性血胸・外傷性肝損傷、基底細胞癌・基底細胞癌*、基底細胞癌・ 表皮内悪性黒色腫、機能的単腎、急性冠動脈症候群・心筋虚血、急性心筋梗塞・肺塞栓症・三叉神経痛・四肢静脈血栓 症、急性腎障害*、急性胆嚢炎、虚血性脳卒中*、狭心症*・徐脈*、筋力低下・尿閉、筋痙直・筋痙直*・発熱、筋痙直・ 痙攣発作・自殺念慮、菌血症・尿路感染、憩室炎、頚椎骨折、血腫、血小板減少症*、血中ビリルビン増加*、血中ビリ ルビン増加*・疲労・不全片麻痺・筋力低下・尿路感染・尿路感染*・尿路性敗血症、血中ブドウ糖増加、幻覚・精神病 性障害、呼吸障害*、口腔ウイルス感染、口唇扁平上皮癌・扁平上皮癌、甲状腺の良性新生物、腰部脊柱管狭窄症・滑液 嚢腫、左脚ブロック・動悸・洞性頻脈、鎖骨骨折、挫傷・脊柱変形・くも膜下血腫・硬膜下血腫・外傷性出血、ヨ 経痛、子宮内膜癌*、自殺行為・尿閉、自殺念慮・尿道狭窄、自然流産、失語症・痙攣発作、失神、失神*、失明*・多発 性硬化症再発*、徐脈*、上気道感染、上気道感染・尿路感染、心拍数減少、心房細動・てんかん・筋力低下・呼吸抑制・ 尿路感染、深部静脈血栓症、神経因性膀胱、神経線維腫*・多発ニューロパチー、身体疾患による不安障害・子宮平滑筋 腫、腎結石症、水腎症*・尿路性敗血症*、水腎症・敗血症性ショック・尿管結石症・尿路性敗血症、脊椎圧迫骨折、全 身性強直性間代性発作*、足関節部骨折・術後創感染、足関節部骨折・膀胱機能障害・尿失禁、足変形、多発性硬化症、 多発性硬化症*、多発性硬化症再発・尿路感染、体重減少、帯状疱疹*、帯状疱疹性髄膜炎*、大腿骨頚部骨折・びらん性 胃炎、大腸菌性尿路感染・敗血症、第二度房室ブロック*、第二度房室ブロック*・徐脈*、脱水・尿路感染、胆石症、胆 道仙痛、胆嚢炎、注意力障害・尿失禁、虫垂膿瘍*・虫垂炎*、腸閉塞、椎間板突出、転位骨折、頭蓋内動脈瘤、頭部動 摇、乳癌*・三叉神経痛、尿閉、尿路感染・尿路感染*・尿路性敗血症、熱傷、脳幹梗塞、脳振盪・転倒・精神状態変化、 脳振盪·肺高血圧症、脳損傷·鎖骨骨折、背部痛、肺機能検査値低下*、肺腺癌*、白血球減少症*、発疹*、鼻膿瘍、表 皮内悪性黒色腫*、不安、不正子宮出血、不正子宮出血*、不全片麻痺・上気道感染、不全片麻痺・部分発作、部分発作、 閉塞性臍ヘルニア、変形性関節症・尿路感染、片頭痛発作重積、便秘、便秘・発熱、歩行障害、蜂巣炎、蜂巣炎*、慢性 腎盂腎炎、脈絡網膜炎*、無力症・脱水・胃腸炎・悪心・自殺企図・嘔吐、無力症・尿路感染、抑うつ気分、抑うつ症状・ 多幸気分・躁病*、卵巣障害、裂傷、嵌頓鼡径ヘルニア、橈骨骨折、膀胱機能障害・迷路炎、膀胱結石、褥瘡性潰瘍、鼡 径ヘルニア各1例

* 因果関係が否定されていない事象

日本人において、有害事象はプラセボ群の100%(8/8例)及び本剤群の93.3%(14/15例)に認められた。死亡は認められず、重篤な有害事象はプラセボ群の1例(被殻出血)に認められたが、因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の 36.3% (198/546 例) 及び本剤群の 47.7% (524/1099 例) (以下同順) に認められ、主な事象は、頭痛(30 例、58 例)、高血圧(22 例、50 例)、徐脈(14 例、49 例)、ALT 増加(3 例、42 例)、疲労(19 例、36 例)、悪心(6 例、35 例)、尿路感染(17 例、25 例)であった。

バイタルサインについて、脈拍数及び血圧の異常変動が認められた被験者の割合は表 48 のとおりであった。

「重盲検期 投与1日目 投与8日目以降 投与7日目 投与群 プラセボ プラセボ プラセボ 本剤 本剤 本剤 安全性解析対象集団例数 546 1099 546 1099 546 1099 評価例数 484 984 502 995 546 1089 24 (2.4) 7 (1.3) 20 (1.8) 8 (1.7) 20 (2.0) 7 (1.4) 90 mmHg 以下 ベースラインから 20 mmHg 以上低下 143 (14.4) 103 (18.9) 152 (14.0) 43 (8.9) 99 (10.1) 67 (13.3) 縮 180 mmHg 以上 6 (0.6) 6(0.6)2(0.4)8(0.7)期 4(0.8)4(0.8)33 (3.3) 24 (4.4) 71 (6.5) ſП. 18 (3.7) 32 (3.3) 22 (4.4) 160 mmHg 以上 ベースラインから 20 mmHg 以上上昇 77 (7.7) 104 (19.0) 311 (28.6) 圧 47 (9.7) 76 (7.7) 36 (7.2) 19 (1.9) 3 (0.5) 12 (1.1) 50 mmHg 以下 1 (0.2) 15 (1.5) 4 (0.8) ベースラインから 15 mmHg 以上低下 46 (9.5) 197 (19.8) 102 (18.7) 171 (15.7) 143 (14.5) 65 (12.9) 張 12 (1.1) 期 110 mmHg 以上 3 (0.6) 5 (0.5) 2(0.4)3 (0.3) 3 (0.5) 28 (2.8) 33 (6.0) 96 (8.8) ſШ 100 mmHg 以上 23 (4.8) 34 (3.5) 21 (4.2) 圧 ベースラインから 15 mmHg 以上上昇 48 (4.8) 76 (13.9) 220 (20.2) 31 (6.4) 47 (4.8) 41 (8.2) 50 bpm 未満 31 (3.2) 5 (1.0) 47 (4.7) 2 (0.4) 11 (1.0) 3(0.6)脈 81 (14.8) 182 (16.7) ベースラインから 15 bpm 以上低下 31 (6.4) 167 (17.0) 48 (9.6) 261 (26.2) 2 (0.2) 1(0.2)120 bpm 超 0 2(0.2)1(0.2)0 数 26 (2.6) 140 (25.6) 247 (22.7) ベースラインから 15 bpm 以上上昇 54 (11.2) 63 (12.5) 28 (2.8)

表 48 脈拍数及び血圧の異常変動が認められた被験者の割合(A2304試験、安全性解析対象集団)

該当例数(割合(%))

漸増投与期間のQT間隔について、QTcFが450msec(男性)又は470msec(女性)超となった被験者はプラセボ群の1.2%(6/483例)及び本剤群の1.1%(11/978例)に認められ、500msec超となった被験者はプラセボ群の0%(0/485例)及び本剤群の0.1%(1/982例)に認められた。また、ベースラインより30msec超の延長が認められた被験者はプラセボ群の7.2%(35/484例)、本剤群の11.1%(109/981例)に認められ、60msec超はプラセボ群の0%(0/484例)、本剤群の0.3%(3/981例)に認められた。

漸増投与期間以降の QT 間隔について、QTcF が新たに $450 \,\mathrm{msec}$ (男性) 又は $470 \,\mathrm{msec}$ (女性) 超となった被験者はプラセボ群の 0.9% (5/531 例) 及び本剤群の 0.3% (3/1057 例) に認められたが、 $500 \,\mathrm{msec}$ 超となった症例は認められなかった。また、ベースラインより $30 \,\mathrm{msec}$ 超の延長が新たに認められた被験者はプラセボ群の 5.8% (31/533 例)、本剤群の 10.2% (108/1061 例) に認められ、 $60 \,\mathrm{msec}$ 超はプラセボ群の 0% (0/533 例)、本剤群の 0.3% (3/1061 例) に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。 申請者は、以下のように説明した。

- MS は脳・視神経・脊髄に病変が多発する炎症性脱髄性疾患であり、臨床経過に基づき再発寛解型 (RRMS)、二次性進行型(SPMS)、一次性進行型(PPMS)の3病型に分類される。SPMSはRRMS として経過した後に移行する「再発の有無にかかわらず障害が徐々に進行する」病型と定義されている(Neurology 2014; 83: 287-86)。
- MS の病態は中枢神経を標的とした自己免疫応答により生じると考えられており、RRMS では、急性炎症により脳や脊髄の白質に活動性脱髄巣が形成される。RRMS から SPMS に移行すると、活動性脱髄は限局的となり、MRI で正常に見える白質において軸索変性が進行する。このように、SPMSでは軸索変性を主とした病態により障害の進行(progression)が認められるが、MS では炎症性反応を伴う頻回の再発や不十分な回復により結果として障害が進行することもあり、国内診療ガイドラ

インでは worsening と表現され、progression と区別されている(多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017)。

- RRMS の約半数が発症から 15~20 年で SPMS に移行すると考えられている。SPMS への移行時点を 画像や病理学的に判断する明確な基準はなく、明らかな再発が認められないにもかかわらず病状が 徐々に進行したことに基づき判断される(多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017)。
- 厚生労働省の診断基準において SPMS は、再発と寛解を繰り返す「再発寛解型としてある期間経過した後に、明らかな再発がないにもかかわらず病状が徐々に進行する」病型と定義されている⁴⁴)。 SPMS 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験)では、再発の有無にかかわらず障害進行の持続期間を6カ月以上とする条件を加えているものの、臨床試験で行われた SPMSの診断 38)は診療ガイドライン及び厚生労働省の診断基準と同様であった。
- ・ 本邦において MS に対する治療薬は複数承認されているが、主に RRMS 患者を対象とした臨床試験で有効性が示されている。インターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え)は、再発を伴う SPMS を含む効能・効果で国内外において承認されているものの、インターフェロンベータ製剤(インターフェロンベータ-1a (遺伝子組換え)及びインターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え))の SPMS 患者に対する有効性についての系統的レビュー (J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013; 84: 420-6)では SPMSに対する障害進行の抑制は示されなかったと報告されており、国内診療ガイドラインにおいても進行型の MS については、インターフェロンベータ製剤は有効である可能性があるという記載に留まっている(多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017)。そのため、SPMS を含む進行型の MS 患者に対して有効性が示された薬剤はない。
- ・ 本剤は、国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験)において、身体的障害の進行抑制効果が確認されている(7.R.3.5 参照)。安全性について、S1P 受容体調節薬で認められる感染症、肝機能障害、黄斑浮腫、高血圧、投与初期の心拍数低下及び不整脈等のリスクは本剤においても認められるものの、適切な注意喚起を行うことで管理可能と考える(7.R.4 参照)。したがって、SPMSに対して、新たな治療選択肢を提供するものと考える。

機構は、以下のように考える。

- 既存の MS 治療薬では主に RRMS 患者を対象とした臨床試験において有効性が示されている一方で、本剤の臨床試験において SPMS 患者を対象として有効性が示されたこと(7.R.3 参照)から、本剤は SPMS 患者に対して新たな治療選択肢を提供するものである。
- なお、本剤の効能・効果については、7.R.5 の項で引き続き議論したい。

7.R.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験) におけるデータベースのアクセス権の不適切な管理の影響について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験)において、盲検性を維持するために設定していたデータベースのアクセス権管理が不適切であったことを踏まえ、その経緯並びに有効性及び安全性評価への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

⁴⁴⁾ https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html<最終確認日:2020年3月11日>

• EDSS に関連する主要評価項目を設定した MS 患者対象の検証的試験では、通常 EDSS を評価する 評価者と他の評価(MRI 評価を除く)を行う治療担当医師を分けて実施されている(Ann Neurol 2001; 49: 290-7、N Engl J Med 2006; 354: 899-910)。さらに、A2304 試験では、本剤の投与開 始時又は再開時に血圧及び脈拍数の低下が認められることから、初回投与担当者を設定し、表 49 に 示すように盲検性に影響する可能性のある情報を独立したデータベースで管理するよう設定した。

表 40	Δ2304	試験に	ナントナ	スデー	タベー	スの概略

データベースの種類	アクセスできるユーザー	主なデータ項目
EDSS データベース	EDSS 評価者	EDSS スコア
メインデータベース	治療担当医師	漸増投与期 ^a 以降の以下のデータ
	及びその補助スタッフ	・バイタルサイン、有害事象
		・その他の安全性データ(肺機能検査、皮膚検査、眼科検査等)
		・副次的又は探索的な有効性評価項目(EDSS と MRI を除く)
初回投与データベース	初回投与担当者	漸増投与期 ^{a)} の以下のデータ
	及びその補助スタッフ	・バイタルサイン、有害事象

a) 漸増投与期:治験薬投与開始又は休薬中断後の再開から7日間

• しかしながら、設定したデータベースのアクセス権の管理が不適切であったため、一部の評価者に対して不適切なデータベースへのアクセス権が付与され、盲検性が担保されていない可能性がある症例があり、その理由及び理由毎に該当する症例数は表50のとおりであった。

表 50 盲検性が担保されていない可能性がある症例の理由及び理由毎の症例数 (A2304 試験)

本来のアクセス権	盲検性が担保されていない可能性があると考えられる理由	例数 (重複あり)
	C1: EDSS 評価者が初回投与 DB にアクセスした可能性がある	7
EDSS DB	C2: メイン DB 使用者が EDSS 評価を行った	3
EDSS DR	C3: EDSS 評価者がメイン DB にアクセスした可能性がある	52
	C4: EDSS 評価者がメイン DB に入力・修正した	5
	C5: メイン DB 使用者が初回投与 DB にアクセスした可能性がある	92
メイン DB	C6: メイン DB 使用者が初回投与 DB に入力・修正した	10
\\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	C7: メイン DB 使用者の盲検性に関連する逸脱症例 a)	50
	C8: 有害事象又は重篤な有害事象	63
初回投与 DB	C9: 初回投与 DB 使用者がメイン DB にアクセスした可能性がある	133
拟凹纹子 DB	C10: 初回投与 DB 使用者がメイン DB に入力・修正した	9

DB: データベース

- 主要評価項目である 3mCDP が認められるまでの期間、副次評価項目である ARR⁴⁵⁾及び安全性に関 して、盲検性に影響する可能性のある集団として以下の集団を特定した。
 - ① EDSS 評価者が本来アクセスできない他のデータベースにアクセスしたことにより、盲検性が 担保されていない可能性のある症例(C1、C3及びC4)(重複を除き計プラセボ群: 22例、本 剤群: 40例)
 - ② EDSS 評価者又は治療担当医師が本来アクセスできないデータベースにアクセスし、盲検性が 担保されていない可能性のある症例 (C1~C6)、治験実施計画書からの逸脱事例のうち治療担 当医師が投与群の割付け内容が予測できる情報を得た可能性がある症例 (C7)、及び初回投与 担当者が本来アクセスできないメインデータベースにアクセスし、かつ修正を行った症例 (C10) (重複を除き計プラセボ群 74 例及び本剤群 143 例)

a) 治験実施計画書からの逸脱事例のうち、メイン DB 使用者に投与群の割付け内容が予測できる可能性のある情報が提供された事例や、初回投与 DB にアクセスした場合と同様の情報を間接的に得た可能性のある事例(例えば、メイン DB 使用者(治療担当医師)が初回投与 DB 使用者を補助して漸増投与期のホルター心電図を評価した事例)。

⁴⁵⁾ ARR の計算には確定再発が用いられた。再発(以前の脱髄イベントから30日以上安定又は改善していた神経学的異常所見の悪化又は発現。24時間以上持続し、37.5℃以上の発熱及び感染がないもの)のうち、確定再発は独立した医師がEDSSを評価し、0.5点以上のEDSSの悪化又は1つ以上の機能別障害度における1点以上の悪化のいずれかが認められた時と定義された。

- ③ EDSS 評価者及び治療担当医師の盲検性が担保されていない可能性がある症例 (C1、C3、C4、C5 及び C6、プラセボ群 57 例及び本剤群 105 例)
- ④ 治療担当医師の盲検性が担保されていない可能性がある症例 (C5、C6 及び C10、プラセボ群 38 例、本剤群 72 例)
- 主要評価項目である 3mCDP が認められるまでの期間について、3mCDP は EDSS で評価されること から、主に EDSS の評価に関連する①及び②の集団並びにそれら以外の各集団での結果を比較した ところ、結果は表 51 のとおりであり、①及び②の集団は人数が少ないものの、いずれの集団においても、プラセボ群と比較してイベント発現割合が減少する傾向が認められた。

表 51 盲検性が担保されていない可能性がある症例での 3mCDP が認められるまでの期間の評価の比較 (A2304 試験)

集団	投与群	イベント発現割合 (n/N)	リスク減少率 a)	ハザード比 ^{b)} [95%CI]	
FAS	プラセボ群	31.7% (173/545)	21.2%	0.79 [0.65, 0.95]	
TAS	本剤群	26.3% (288/1096)	21.270	0.79 [0.03, 0.93]	
①C1, C3, C4 の集団	プラセボ群	27.3% (6/22)	45.6%	0.54 [0.18, 1.60]	
①C1, C3, C4 07 集団	本剤群	20.0% (8/40)	43.0%	0.54 [0.18, 1.60]	
①以外の集団	プラセボ群	31.9% (167/523)	20.7%	0.79 [0.66, 0.96]	
①以外の集団	本剤群	26.5% (280/1056)	20.770		
②C1~C7 及び C10	プラセボ群	40.5% (30/74)	50.6%	0.40 (0.20, 0.91)	
の集団	本剤群	23.8% (34/143)	30.0%	0.49 [0.30, 0.81]	
②以外の集団	プラセボ群	30.4% (143/471)	15.3%	0.85 [0.69, 1.04]	
少 めクトの集団	本剤群	26.7% (254/953)	15.5%	0.65 [0.09, 1.04]	

N:共変量データに欠測のない被験者数、n:イベント発現被験者数

- a) (1- ハザード 比) ×100
- b) 投与群、国又は地域、スクリーニング前 2 年間の再発の有無、及びベースラインの EDSS スコアを共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく
- また、副次評価項目である ARR について、確定再発は治療担当医師による診察の結果、再発が疑われた場合に、EDSS 評価者により行われる EDSS の評価結果に基づき判定されることから、③及び②並びにそれら以外の各集団での結果を比較したところ、結果は表 52 のとおりであり、③及び②の集団は例数が少ないものの、いずれの集団においても FAS と比較して大きく異なる傾向は認められなかった。

表 52 盲検性が担保されていない可能性がある症例での ARR の比較 (A2304 試験)

表 32 自使性が追席されていない可能性がある症例でのAKK の比較 (A2304 試験)						
集団	投与群	評価例数	ARR [95%CI]	ARR 低下率	ARR 比[95%CI]	
FAS	プラセボ群	546	0.160 [0.123, 0.207]	55.5%	0.445 [0.337, 0.587]	
TAS	本剤群	1099	0.071 [0.055, 0.092]	33.370	0.443 [0.337, 0.367]	
③C1、C3、C4、C5、C6	プラセボ群	57	0.234 [0.146, 0.374]	32.6%	0.674 [0.366, 1.239]	
の集団	本剤群	105	0.158 [0.107, 0.233]	32.0%	0.074 [0.300, 1.239]	
③以外の集団	プラセボ群	489	0.146 [0.116, 0.182]	58.6%	0.414 [0.303, 0.566]	
の以外の集団	本剤群	994	0.060 [0.049, 0.075]	36.0%	0.414 [0.303, 0.300]	
②C1~C7、C10 の集団	プラセボ群	74	0.251 [0.158, 0.398]	40.4%	0.596 [0.330, 1.076]	
②CI~C/、CI0の集団	本剤群	143	0.150 [0.103, 0.217]	40.4%	0.390 [0.330, 1.070]	
(A) (2)	プラセボ群	472	0.141 [0.112, 0.176]	59.0%	0.410 [0.299, 0.563]	
②以外	本剤群	956	0.058 [0.046, 0.072]	39.0%	0.410 [0.299, 0.303]	

負の二項回帰モデルを用いた解析。投与群、国又は地域、スクリーニング前2年間の再発の有無、ベースラインのEDSSスコア、及びベースラインのガドリニウム造影病変数を共変量とし、二重盲検期参加日数(年)の自然対数をオフセット変数としてモデルに含めた。

• さらに安全性についても、有害事象の発現状況は表 53 のとおりであり、いずれの集団においても安全性解析対象集団と比較して大きく異なる傾向は認められなかった。

表 53 盲検性が担保されていない可能性がある症例での有害事象の比較(A2304試験)

集団	安全性解析	「対象集団	④C5、C6 及び	ドC10 の集団	④以外(の集団
投与群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	546	1099	38	72	508	1027
すべての有害事象	81.7 (446)	89.3 (981)	71.1 (27)	90.3 (65)	82.5 (419)	89.2 (916)
重篤な有害事象	13.6 (74)	17.2 (189)	13.2 (5)	18.1 (13)	14.4 (73)	17.5 (180)
投与中止に至った有害事象	5.1 (28)	7.8 (86)	2.6 (1)	11.1 (8)	5.3 (27)	7.6 (78)
主な事象						
頭痛	13.0 (71)	14.4 (158)	15.8 (6)	33.3 (24)	12.8 (66)	13.0 (134)
上咽頭炎	14.5 (79)	13.6 (149)	15.8 (6)	19.4 (14)	14.4 (73)	13.1 (135)
尿路感染	14.8 (81)	12.1 (133)	10.5 (4)	12.5 (9)	15.2 (77)	12.1 (124)
転倒	11.2 (61)	11.6 (128)	15.8 (6)	8.3 (6)	10.8 (55)	11.9 (122)
高血圧	7.9 (43)	10.9 (120)	0	12.5 (9)	7.7 (39)	10.8 (111)
疲労	9.3 (51)	9.2 (101)	13.2 (5)	13.9 (10)	9.1 (46)	8.9 (91)
上気道感染	7.5 (41)	8.3 (91)	10.5 (4)	9.7 (7)	7.3 (37)	8.2 (84)
悪心	3.5 (19)	6.8 (75)	0	12.5 (9)	3.7 (19)	6.4 (66)
浮動性めまい	4.8 (26)	6.8 (75)	5.3 (2)	6.9 (5)	4.7 (24)	6.8 (70)
インフルエンザ	7.3 (40)	6.7 (74)	2.6 (1)	6.9 (5)	7.7 (39)	6.7 (69)
下痢	4.2 (23)	6.4 (70)	5.3 (2)	11.1 (8)	4.1 (21)	6.0 (62)
背部痛	8.1 (44)	6.2 (68)	15.8 (6)	5.6 (4)	7.5 (38)	6.2 (64)
ALT 増加	1.5 (8)	5.9 (65)	0	6.9 (5)	1.6 (8)	5.8 (60)
四肢痛	3.8 (21)	5.6 (61)	7.9 (3)	6.9 (5)	3.5 (18)	5.5 (56)
関節痛	6.4 (35)	4.7 (52)	10.5 (4)	5.6 (59	6.1 (31)	4.7 (48)
うつ病	5.5 (30)	4.6 (51)	7.9 (3)	1.4(1)	5.3 (27)	4.9 (50)

発現割合(%)(発現例数)

• その他の評価尺度も含め、不適切なアクセス権付与の記録を基に影響を受けた可能性のある被験者 データを除いた感度分析を行ったが、全体集団から得られたデータと大きく異なる傾向は認められ なかった。以上を踏まえると、A2304 試験の全体集団に基づき本剤の有効性及び安全性を評価する ことは適切と考える。

機構は、以下のように考える。

- 主要評価項目である 3mCDP が認められるまでの期間において、盲検性が担保されていない可能性がある症例を最も保守的に除外した「②以外の集団」で、本剤群とプラセボ群とのハザード比が FASと比較して大きいこと等を踏まえると、アクセス権管理が不適切であったことにより、有効性評価に影響を及ぼした可能性は否定できない。
- しかしながら、表 51 及び表 52 のいずれの集団においても、それぞれの有効性評価項目において、 プラセボ群と比較して本剤群で改善傾向を示しており、有害事象の発現状況も集団により明確に異 なる傾向は認められていないこと、現時点で本邦において SPMS 患者を対象とし、有効性を示した 臨床試験成績を有する治療薬は存在せず、本剤の医療上の必要性は高いと考えられることを踏まえ ると、A2304 試験成績を基に本剤の有効性及び安全性を評価することはやむを得ない。
- 以上を踏まえると、盲検性に影響を及ぼした可能性のある症例も含めて、全体集団の結果に基づき A2304 試験の評価を行うことは可能である。なお、以降の議論では、主要な解析結果等について、 データベースへの不適切なアクセス等の影響を確認した上で、盲検性に影響を及ぼした可能性のある症例も含めて全体集団での解析結果を記載した。
- なお、欧米において、A2304 試験を検証的位置付けの試験として、全体集団において主な評価が行われ、SPMS 患者が含まれる効能・効果で既に承認されている。
- 以上の判断の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3 有効性について

7.R.3.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験) の内因性及び外因性民族的要因について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験)は国際共同試験として実施されていることから、本剤の有効性及び安全性に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 日本人及び外国人健康成人を対象とした薬物動態試験において、薬物動態に大きな差異は認められず、また母集団薬物動態解析においても、人種及び民族の影響は認められなかったことから(6.R.2 参照)、本剤の薬物動態に民族間で大きな差異はないと考える。
- 診断について、試験開始時には McDonald の診断基準 (Ann Neurol 2011; 69: 292-302) が国際的に用いられており、本邦では厚生労働省免疫性神経疾患調査研究班による、日本人 MS 患者に適した診断基準が主に使用されていたがいずれの診断基準においても再発寛解を繰り返す時間的多発性と 2 つ以上の異なる病巣に由来する臨床症状を示す空間的多発性を主な診断基準としており、MS の診断基準に国内外で大きな差異はないと考えられた。
- 病態について、RRMS では自己免疫応答により急性炎症が血液脳関門を破たんさせ、活動性脱髄を起こすとされており、SPMS に移行すると活性化ミクログリアによるサイトカイン産生や酸化ストレス誘導等を介して神経細胞の障害又は細胞死を誘導すると考えられている(多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017)。SPMS の病態形成に民族的差異が認められているとの報告は得られていない。また、類似の作用機序を有するフィンゴリモドの RRMS 患者を対象とした臨床試験において、脳内の炎症性病巣の抑制効果及び臨床的再発の予防効果に対し国内外で同様の結果が得られたことから、日本人及び欧米人における MS 患者の病態及び本剤への反応性に大きな差異はないと考えられた。
- ・ 治療法について、A2304 試験開始時点では世界的に SPMS に対する確立した治療法はなく (Neurology 2008; 70: 1134-40)、外国では、SPMS を含む MS 治療薬としてミトキサントロン塩酸 塩及びインターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え)がそれぞれ米国及び欧州で承認されており、本 邦においては治験開始当時 MS 治療薬としてインターフェロンベータ-1a (遺伝子組換え)、インターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え)及びフィンゴリモドが承認されていた。A2304 試験で組み入 れられた被験者の MS に対する主な前治療薬は全体集団、日本人集団ともにインターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え)及びインターフェロンベータ-1a (遺伝子組換え)であったことから、国内外で SPMS に対する治療法に大きな違いはない。
- 以上を踏まえ、A2304 試験を国際共同試験として実施したことは適切と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.2 対象患者及び有効性評価項目の設定根拠について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験)における対象患者及び有効性評価項目の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 対象患者について、A2304 試験では、国際的に使用されている SPMS の定義である「時折みられる 再発、軽微な寛解及び停滞期を伴うことはあっても、発症初期の再発寛解型の疾患経過後に進行型 の経過を示す MS の病型」(Neurology 1996; 46: 907-11)を参考に、RRMS の既往歴を有し、再発の 有無に関わらず 6 カ月以上持続する障害進行がみられた患者を選択基準 38)として設定した。また、 RRMS を除外するため、EDSS スコアが 3.0~6.5 であり、試験開始前 2 年間に EDSS に基づく障害 進行が認められ、かつ無作為化前 3 カ月以内に再発を伴わない患者を対象とした。なお、RRMS から SPMS への移行を明確に判断する基準はない(7.R.1 参照)ものの、自然経過観察例では EDSS スコアが 3.0 以下で既に SPMS に移行し始めているとの報告(Brain 2006; 129: 584-94)もあった。
- 有効性評価項目の設定根拠について、A2304 試験では、SPMS における障害の進行を適切に評価するため、主要評価項目として疾患進行を評価する指標である 3mCDP⁴²⁾が認められるまでの期間を設定した。なお、3mCDP の定義について、EDSS は、神経学的検査に基づき MS 患者の身体的障害を総合的に評価する標準的な指標であるものの、ベースラインの EDSS スコアによりスコアの増加量と臨床的な障害進行の関連が異なるため、変化量による群間比較は SPMS の進行の評価には適さないと考えられた⁴⁶⁾。したがって、試験開始当時の EMA のガイダンス ⁴⁶⁾も参考に、「EDSS に基づく障害の進行」の定義を、ベースラインの EDSS スコアが 5.0 以下の被験者はベースラインから 1 以上増加した場合、ベースラインの EDSS スコアが 5.5 以上の被験者はベースラインから 0.5 以上増加した場合と定義し、障害の進行が認められた被験者の割合を群間で比較することとした。
- また、A2304 試験は SPMS 患者を対象とした臨床試験であり、SPMS 患者には再発を伴う患者も含まれることから、RRMS 患者を対象とした臨床試験で炎症性の疾患活動性を評価する上で標準的に用いられている再発に関する評価(ARR)も副次評価項目として設定した。

機構は、A2304 試験の対象患者及び有効性評価項目について、以下のように考える。

- 本試験の対象患者、主要評価項目を 3mCDP が認められるまでの期間としたこと、副次評価項目と して ARR を設定したことについて問題はない。
- ・ なお、本剤の再発に対する有効性及び身体的障害の進行に対する有効性については 7.R.3.4 及び 7.R.3.5 の項で、効能・効果については 7.R.5 の項で引き続き議論したい。

7.R.3.3 国際共同第Ⅲ相試験(A2304試験)における有効性評価について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性がある背景因子について説明した上で、国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験)の全体集団の成績を基に、日本人における有効性を評価することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

• A2304 試験の二重盲検期における 3mCDP が認められるまでの期間について、背景因子別の部分集団解析結果は表 54 のとおりであった。ベースライン時の EDSS が高い集団及びインターフェロンベータ-1b(遺伝子組換え)の治療歴のある集団では本剤群とプラセボ群の群間差が小さい傾向が認められたが、いずれの背景因子の集団においても、本剤群においてプラセボ群と比較して、3mCDPが認められるまでの期間が短くなる傾向が認められた。

⁴⁶⁾ Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis, CHMP/EWP/561/98 Rev. 1: 2007

表 54 A2304 試験における患者背景因子別の 3mCDP が認められるまでの期間の評価 (二重盲検期、FAS)

		プラセボ群	本剤群	ハザード比 [95%CI]
	4.0 未満	33.3 (17/51)	28.2 (31/110)	0.75 [0.41, 1.36]
ベースラインの EDSS スコア	4.0~4.5	32.3 (32/99)	20.9 (43/206)	0.62 [0.39, 0.98]
V-A/1/20/EDSS/AI/	5.0~6.0	37.8 (104/275)	34.2 (166/486)	0.89 [0.69, 1.13]
	6.0 超	16.7 (20/120)	16.3 (48/294)	0.91 [0.54, 1.54]
性别	男性	33.6 (75/223)	29.7 (129/435)	0.81 [0.60, 1.07]
生力リ	女性	30.3 (98/323)	23.9 (159/664)	0.77 [0.60, 1.00]
インターフェロンベータ-1b (遺伝	有	28.6 (44/154)	25.9 (89/344)	0.90 [0.62, 1.29]
子組換え)での治療歴	無	32.9 (129/392)	26.4 (199/755)	0.75 [0.60, 0.94]
ガドリニウム造影 T1 病変の数	1 個以上	30.8 (128/415)	26.4 (219/828)	0.64 [0.42, 0.95]
カトリーリム垣形 11 柄麦の数	無	35.1 (40/114)	25.8 (61/236)	0.82 [0.66, 1.02]
早期進行患者の	該当	41.4 (60/145)	31.1 (82/264)	0.65 [0.46, 0.91]
干规进行忠有 7	非該当	28.2 (113/401)	24.7 (206/835)	0.86 [0.69, 1.09]
中等度又は重度 MS ^{d)}	該当	30.7 (141/459)	25.7 (232/904)	0.80 [0.65, 0.99]
中寺及入は里及 MS 7	非該当	36.8 (32/87)	28.7 (56/195)	0.73 [0.47, 1.13]

発現割合(%) (イベント発現例数/評価例数)

• 次に、主要評価項目である 3mCDP が認められるまでの期間について全体集団と日本人集団の結果 は表 55 のとおりであり、日本人集団では、本剤群においてプラセボ群と比較して 3mCDP が認められるまでの期間が短くなる傾向が認められなかった。その理由として、全体集団及び日本人集団のベースライン時の背景因子について、EDSS が 6.0 以上の被験者の割合は全体集団では 55.6% (プラセボ群: 54.2%、本剤群: 56.3%)、日本人集団では 65.2% (プラセボ群: 62.5%、本剤群 66.7%)であり、ベースライン時の EDSS が高い集団では、3mCDP が認められるまでの期間について群間差が小さい傾向が示されていることから (表 54)、ベースライン時の背景因子が影響した可能性がある。

表 55 全体集団及び日本人集団における 3mCDP が認められるまでの期間の評価 (A2304 試験二重盲検期、FAS)

地域	投与群	イベント発現割合 (n/N)	リスク減少率 a)	ハザード比 [95%CI] ^{b)}	
全体集団	→ プラセボ群 31.7% (173/54		21.2%	0.70 (0.65, 0.05)	
主件朱凹	本剤群	26.3% (288/1096)	21.270	0.79 [0.65, 0.95]	
日本人集団	プラセボ群	12.5% (1/8)	-133.4%	2.33 [0.26, 20.91]	
日本八条団	本剤群	26.7% (4/15)	-133.470	2.33 [0.20, 20.91]	

N: 共変量データに欠測のない被験者数、n: イベント発現被験者数

なお、A2304 試験に組み入れられた全体集団及び日本人集団の被験者数において、全体集団と日本人集団の間で結果に一貫性⁴⁷⁾が得られる確率は58.6%であった。対象患者であるSPMS、全世界のMSの推定有病率は10万人あたり33人で、有病率は高緯度地域ほど高い⁴⁸⁾ことが報告されている一方、本邦では推定有病率が10万人あたり7.7人であることが報告されており(Mult Scler 2009; 15: 159-73)、全体集団と日本人集団の結果に一貫性が得られる確率が十分担保可能な日本人被験者数を組み入れることは困難であった。

• 副次評価項目である ARR について、全体集団、日本人集団ともにプラセボ群と比較して本剤群において再発率が低下する傾向が示唆された(表 56)。

c) 試験開始2年前からのEDSS の増加が1.5点以上である患者と定義され、同時期の機能障害の進行については判断されていない。

d) Multiple Sclerosis Severity Score で 4 点以上と定義された

a) (1- ハザード 比) ×100

b) 全体集団の解析結果は、投与群、国又は地域、スクリーニング前2年間の再発の有無、ベースラインの EDSS スコアを共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。日本人集団の解析結果は、投与群、国又は地域、スクリーニング前2年間の再発の有無、ベースラインの EDSS スコア及び投与群と国又は地域の交互作用を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

⁴⁷⁾ 3mCDP に関する全体集団及び日本人集団でのハザード比をそれぞれ HR_{all} 、 HR_{JP} とするとき、全体集団でのリスク減少率($1-HR_{all}$ が日本人集団でのリスク減少率($1-HR_{JP}$)の 0.5 倍より大きくなる場合として仮定した。

⁴⁸⁾ https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf<最終確認日:2020年3月11日>

表 56 全体集団及び日本人集団における ARR (A2304 試験二重盲検期、FAS)

	地域	投与群	ARR [95%CI]	ARR 低下率	ARR 比[95%CI]	
ĺ	会 体使用	プラセボ群(546 例)	0.160 [0.123, 0.207]	55.5%	0.445 [0.337, 0.587]	
	全体集団	本剤群(1099 例)	0.071 [0.055, 0.092]	33.3%		
ſ	日本人集団	プラセボ群 (8 例)	0.460 [0.103, 2.053]	100%	0.000 to 000 1	
	日本人集団	本剤群(15 例)	0 [0.000, -]	100%	0.000 [0.000, -]	

負の二項回帰モデルを用いた解析。全体集団では、投与群、国又は地域、スクリーニング前2年間の再発の有無、ベースラインの EDSS スコア、及びベースラインのガドリニウム造影病変数を共変量とし、二重盲検期参加期間(年)の自然対数をオフセット変数としてモデルに含めた。日本人集団では、投与群、国又は地域、スクリーニング前2年間の再発の有無、ベースラインの EDSS スコア、ベースラインのガドリニウム造影病変数、及び投与群と国又は地域の交互作用を共変量とし、二重盲検期参加期間(年)の自然対数をオフセット変数としてモデルに含めた。

• 以上より、日本人部分集団の被験者数は少ないため結果の解釈には限界があるものの、日本人においても本剤の有効性は期待でき、全体集団の結果に基づき日本人 SPMS 患者の有効性を評価することは適切と考える。

機構は、以下のように考える。

- A2304 試験の全体集団において本剤の有効性は示されている。
- 日本人について、本邦における SPMS 患者数は極めて限られることも踏まえ、申請者の説明を了承 し、A2304 試験の全体集団での試験成績を基に、日本人における有効性及び安全性を評価すること は可能である。

7.R.3.4 再発に対する有効性について

機構は、本剤の再発に対する有効性について説明するよう申請者に求めた。 申請者は、以下のように説明した。

- 国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験)では、再発とは無関係に 6 カ月以上持続する障害進行性の増悪があり、かつ無作為化前 3 カ月以内に再発が認められず、副腎皮質ステロイドの投与も受けていない患者を組み入れた。なおスクリーニング時に、過去 2 年間に再発がなかった被験者の割合はプラセボ群 62.8%(343/546 例)、本剤群 64.4%(712/1105 例)であった。
- A2304 試験の二重盲検期における ARR は表 57 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で再発率の低下が認められた。また、試験前 2 年間再発のない患者においても試験中に再発が認められており、試験前 2 年間の再発の有無に関わらず、本剤群でプラセボ群と比較して再発率が低下した。
- 以上より、本剤の再発に対する有効性は示されていると考える。

表 57 A2304 試験における ARR (二重盲検期、FAS)

背景因子	投与群	評価例数	ARR [95% CI]	ARR 比 [95% CI]
全体集団	プラセボ群	546	0.160 [0.123, 0.207]	0.445 [0.337, 0.587]
主件来回	本剤群	1099	0.071 [0.055, 0.092]	0.445 [0.557, 0.567]
2年以内に再発がある患者 ^{a)}	プラセボ群	202	0.240 [0.180, 0.319]	0.579 [0.399, 0.839]
2年以内に再発がめる思有 **	本剤群	388	0.139 [0.108, 0.178]	0.579 [0.599, 0.659]
2年以内に再発がない患者 ^{a)}	プラセボ群	343	0.134 [0.097, 0.184]	0.247 [0.220, 0.525]
	本剤群	708	0.046 [0.033, 0.064]	0.347 [0.229, 0.525]

負の二項回帰モデルを用いた解析。全体集団では、投与群、国又は地域、スクリーニング前 2 年間の再発の有無、ベースラインの EDSS スコア、及びベースラインのガドリニウム造影病変数を共変量とし、二重盲検期参加日数(年)の自然対数をオフセット変数としてモデルに含めた。2 年以内の再発の有無別では、投与群、ベースラインの EDSS スコア、及びベースラインのガドリニウム造影病変数を共変量とし、二重盲検期参加日数(年)の自然対数をオフセット変数としてモデルに含めた。

a) スクリーニング時点を起点

機構は、A2304 試験において ARR は副次評価項目であるものの、本剤 2 mg 群でプラセボ群と比較して ARR の低下が認められていることから、SPMS に対する本剤の再発抑制効果は期待できるものと考える。本剤の効能・効果については、7.R.5 項で引き続き議論したい。

7.R.3.5 身体的障害の進行に対する有効性について

機構は、本剤による身体的障害の進行に対する有効性について説明するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように説明した。

- 国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験)では、主要評価項目である 3mCDP が認められるまでの期間について本剤群においてプラセボに対する優越性が示された(7.3 参照)。
- 試験期間中の再発が本剤の障害進行抑制効果に交絡する可能性を考慮し、スクリーニング時より前の2年間に再発がない患者の障害進行の抑制効果について検討したところ、結果は表58のとおりであり、スクリーニング時より過去2年以内に再発がない患者において、3mCDPをイベントとしたプラセボ群に対する本剤群のハザード比が大きい傾向であったものの、いずれの集団においてもプラセボ群と比較して本剤群で3mCDPが抑制される傾向であった。

表 58 2 年以内の再発の有無別の 3mCDP が認められるまでの期間の評価 (A2304 試験二重盲検期、FAS)

	プラセボ群	本剤群	ハザード比 [95%CI]
過去2年以内に再発がない患者 a)	29.4 (101/343)	26.8 (190/708)	0.87 [0.68, 1.11]
過去2年以内に再発がある患者 a)	35.6 (72/202)	25.3 (98/388)	0.67 [0.49, 0.91]

a) スクリーニング時点を起点

- スクリーニング時より過去2年以内に再発のない患者においても、二重盲検期に再発が認められ、本剤による再発抑制効果が認められたこと(表57)を踏まえると、再発抑制効果が本剤の障害進行抑制効果に寄与した可能性は否定できないものの、疾患活動性が高い集団(過去に再発がある患者)、疾患活動性が低い集団(過去に再発がない患者)のいずれにおいても本剤による改善傾向が認められている。
- したがって、本剤の身体的障害の進行に対する有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

- SPMS 患者では頻回の再発や不十分な回復による障害の進行(worsening)と軸索変性を主とした病態により障害の進行(progression)が認められる。A2304 試験において、主要評価項目である 3mCDPが認められるまでの期間について本剤群のプラセボ群に対する優越性が示されている。一方、A2304試験の被験者集団において試験期間中に再発が認められており、本剤群において再発抑制効果も認められている(7.R.3.4 参照)ことを踏まえると、再発によらない障害の進行(progression)に対する有効性は明確には示されていない。
- しかしながら、疾患活動性がより低いと考えられる過去2年以内に再発が認められていない患者集団においても、プラセボ群と比較して本剤群において3mCDPの発現が抑制されていることを踏まえると、再発によらない障害の進行(progression)に対する一定の有効性は期待できる。
- なお、本剤の効能・効果については、7.R.5 の項で引き続き議論したい。

7.R.4 安全性について

7.R.4.1 本剤の安全性について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験)の全体集団の成績を基に、日本人における 安全性を評価することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の安全性について、A2304 試験二重盲検期における全体集団と日本人集団における有 害事象の発現状況は表59のとおりであり、主な事象は頭痛、上咽頭炎等であり、症例数は限られるもの の、特に日本人で発現割合が高い事象は認められなかったことを説明した。

	全体红	集団	日本人集団		
投与群	プラセボ群(546 例)	本剤群(1099 例)	プラセボ群 (8 例)	本剤群 (15 例)	
すべての有害事象	446 (81.7)	981 (89.3)	8 (100.0)	14 (93.3)	
死亡	4 (0.7)	4 (0.4)	0	0	
重篤な有害事象	74 (13.6)	189 (17.2)	1 (12.5)	0	
投与中止に至った有害事象	28 (5.1)	86 (7.8)	0	2 (13.3)	
主な事象					
頭痛	71 (13.0)	158 (14.4)	1 (12.5)	2 (13.3)	
上咽頭炎	79 (14.5)	149 (13.6)	2 (25.0)	4 (26.7)	
尿路感染	81 (14.8)	133 (12.1)	1 (12.5)	0	
転倒	61 (11.2)	128 (11.6)	0	2 (13.3)	
高血圧	43 (7.9)	120 (10.9)	1 (12.5)	1 (6.7)	
疲労	51 (9.3)	101 (9.2)	0	0	
上気道感染	41 (7.5)	91 (8.3)	0	0	
悪心	19 (3.5)	75 (6.8)	0	0	
浮動性めまい	26 (4.8)	75 (6.8)	0	2 (13.3)	
インフルエンザ	40 (7.3)	74 (6.7)	0	0	
下痢	23 (4.2)	70 (6.4)	0	2 (13.3)	

68 (6.2)

65 (5.9)

61 (5.6)

52 (4.7)

51 (4.6)

1 (12.5)

0

0

0

0

表 59 日本人集団及び全体集団での有害事象の発現状況(A2304 試験二重盲検期、安全性解析対象集団)

発現例数(発現割合(%))

背部痛

四肢痛

関節痛

ALT 増加

機構は、以上の申請者の説明について、了承した。

なお機構は、本剤の安全性プロファイルを踏まえ、個別の事象として、投与開始時における心拍数の 減少及び徐脈性不整脈関連の有害事象、心血管系の有害事象、リンパ球数等の減少及び感染症、肝機能 障害、黄斑浮腫並びに痙攣発作について、さらに検討した。

7.R.4.2 投与開始時における心拍数の減少及び徐脈性不整脈関連の有害事象について

44 (8.1)

8 (1.5)

21 (3.8)

35 (6.4)

30 (5.5)

機構は、本剤の臨床試験において投与開始時に心拍数の減少及び徐脈性不整脈等の有害事象が認めら れていることを踏まえ、臨床試験におけるバイタルサイン及び徐脈性不整脈関連の有害事象の発現状況 について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、臨床試験における投与開始時の安全性モニタリングについて、以下のように説明した。

- 本剤は心房筋細胞膜における S1P₁受容体介在性 GIRK チャネルを活性化させるため、本剤投与初期 に心拍数減少作用が生じるものの、SIP₁受容体は本剤の投与継続により内在化し脱感作されるため、 心拍数減少作用は次第に認められなくなることが非臨床試験において確認されている(3.R.2 参照)。
- 健康被験者を対象とした臨床薬理試験(CTD 5.3.4.1.3: A2107 試験)において、漸増投与を行うこと で初回投与時の徐脈性不整脈の発現割合が減少することが示された(表 60)。また、いずれの漸増 投与群も心拍数は投与 10 日目までにプラセボ群と同程度になったことも踏まえ、国際共同第Ⅲ相 試験(CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験)では漸増法(表 45)を用いて維持用量まで増量する計画とした。

0

0

0

0

0

プラセボ群 (14 例) 漸増投与群1(14例) 漸増投与群 2(14例) 非漸増投与群(14例) 心拍数の変化 洞停止 心拍数の変化 洞停止 心拍数の変化 洞停止 心拍数の変化 洞停止 例 b) 例 b) 例 b) 量 (bpm) a) 量 (bpm) a) 量 (bpm) a) 量 (bpm) a) 例 b) 59.9 ± 7.35 59.5 ± 6.73 59.9 ± 8.23 $1(7.1)^{c}$ 60.7 ± 8.63 -10.5 ± 6.60 0 -14.3 ± 5.58 2 (14.3)^{d)} -14.6 ± 4.13 0 -26.1 ± 6.40 4 (28.6) e) -16.6 ± 5.98 2 (14.3) c) -16.4 ± 5.39 -8.0 ± 6.39 0 -14.2 ± 5.48 0 2 (14.3) f) 0 -16.3 ± 8.04 0 -15.6 ± 6.71 0 -7.8 ± 5.83 -16.4 ± 4.36 -7.2 ± 4.78 0 -15.8 ± 6.56 1 (7.7) c) -17.6 ± 5.81 0 -13.6 ± 5.45 0 1 (7.1) g) -7.6 ± 4.99 -16.0 ± 6.30 0 -19.6 ± 6.11 -18.6 + 5.050 0 2 (14.3) h) -18.5 ± 6.11 0 -21.5 ± 9.34 1 (7.1)ⁱ⁾ -15.8 ± 6.58 0 -7.3 ± 6.07 0 -17.2 ± 8.40 -6.2 ± 6.24 $1(7.1)^{j}$ -15.8 + 5.71 -15.8 ± 6.24 0 0 1 (7.1) k) -8.5 ± 5.56 0 -14.4 ± 9.15 -12.8 ± 6.10 0 -15.2 ± 4.49 0

 -9.2 ± 5.21

 -7.5 ± 4.16

 -5.7 ± 3.87

 -6.1 ± 4.05

0

0

0

0

 -16.4 ± 8.07

 -16.3 ± 6.92

 -15.6 ± 5.43

 -11.8 ± 7.06

0

0

0

表 60 A2107 試験における心拍数の変化量及び洞停止の発現割合(安全性解析対象集団)

非漸増投与群では Day 1 より 10 mg を投与された。

 -6.7 ± 5.99

 -7.3 ± 4.29

 -7.4 ± 4.47

 -6.1 ± 6.43

ベース

ライン Day 1

Day 2

Day 3

Day 4

Day 5

Day 6

Day 7

Day 8

Day 9

Day 10

Day 11

Day 12

a) 平均値±標準偏差(ベースラインのみ心拍数、Day1以降は1時間ごとの平均心拍数の最低値とベースラインとの変化量)

0

0

1 (7.1) c)

0

b) ホルター心電図上2秒を超える洞停止が認められた被験者の例数(割合(%))

 -9.1 ± 6.06

 -9.9 ± 6.99

 -7.8 ± 6.34

 -6.9 ± 8.47

0

0

0

0

- ベースラインから Day 12 までの期間における洞停止例において、最も多く洞停止が認められた被験者での洞停止の回数
- c) 1 回、d) 5 回、e) 834 回、f) 2 回、g) 22 回、h) 142 回、i) 6 回、j) 450 回、k) 3 回
- A2304 試験では、心血管系リスクの高い患者⁴⁹⁾を除外基準に設定するとともに、治験開始時にはすべての被験者に対して表 61 に示す広範囲の安全性モニタリング⁵⁰⁾を行うこととしたが、目標被験者数の約半数が組み入れられた段階で DMC が安全性モニタリングのデータを検討し、治験の後半では表 62 の基準に該当する被験者は広範囲の安全性モニタリングを引き続き行う一方、基準に該当しない被験者は表 61 に示す通常の安全性モニタリングを行うこととした。
- なお、A2304 試験において、来院は、第1、7、28 日目、3、6、9、12、15、18、21、24、27、30、33 及び36 カ月目に設定され、そのうち12 誘導心電図は第1、7 日目、3、12、24 及び36 カ月目に測定された。
- ・ 来院日において、基準(①心拍数が50 bpm以上に回復、又は投与前の値からの心拍数の減少が10 bpm 未満の基準のうち、少なくとも一つを満たす、②心拍数が観察期間中に測定された最小値ではない、 ③心拍数減少に伴う症状がない、④6 時間後の心電図検査で、投与前の心電図検査では認められな

⁴⁹⁾ 心血管リスクが高い患者として、以下に該当する患者が除外基準として設定された。

[•] 心不全 (NYHA 機能分類クラス II~IV) 、心筋炎、心筋症、狭心症又は心筋梗塞 (6カ月以内) 、不安定狭心症 (6カ月以内) 、脳卒中 (6カ月以内) 、TIA (6カ月以内) 、入院を要する非代償性心不全 (6カ月以内) 、コントロール不良な動脈性高血圧を含む重大な心疾患の既往又は合併がある患者

[•] 有効なペースメーカーがなければ、完全左脚ブロック、洞停止又は洞房ブロック、症候性徐脈、洞不全症候群、モビッツ Π 型 第2度房室ブロック又は第2度を超える房室ブロック(既往歴又はスクリーニング時に観察されたもの)を含む心伝導又はリズム障害が認められる患者

[•] 治療を要する不整脈を有する又は心原性失神の既往歴がある患者

[•] クラス Ia 又は III の抗不整脈薬の投与を受けている患者

[•] 房室ブロックを生じる、又は房室伝導を抑制する可能性のあるβ遮断薬以外の薬剤(カルバマゼピン、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬、強心配糖体等)の投与が必要な病態を有する患者

[•] 無作為化時(投与開始時)に心拍数低下作用を有するカルシウム拮抗薬、又は心拍数を低下させる可能性のあるその他の薬剤 (ジゴキシン、抗コリンエステラーゼ薬、ピロカルピン等)の投与を受けている患者

PR 間隔が 230 msec を超える患者

[•] スクリーニング時の心電図検査で QT 延長症候群、若しくは 450 msec 超(男性) 又は 470 msec 超(女性) の QTcF 延長が認められる患者

[•] 重度の自律神経機能障害を有する患者

[•] カテーテルアブレーションを要する心臓の状態を有する患者

[•] 患者の安全に重大な影響を及ぼす可能性があると治療担当医師が判断した患者

⁵⁰⁾ A2304 試験以前の臨床試験成績では、症候性の房室ブロックは投与初日のみに認められていたこと、及び漸増投与法を導入した試験 (A2107 試験、A2201 試験第 2 期及び A2201E1 試験) では投与初日を含む漸増投与期間中に臨床上問題となる症候性の徐脈性不整脈は認められなかったことを踏まえて、投与初日を中心とした安全性モニタリングを行うこととされた。

かった新規の重大な心電図異常(洞性徐脈を除く)が認められない。)に該当する場合は帰宅可能とされ、基準を満たさなければモニタリングを継続することとされた。

モニ	ニタリングの種類	通常の安全性モニタリング	広範囲の安全性モニタリング
スク	バイタルサイン	測定	測定
リー	12 誘導心電図	測定	測定
ニング時	ニン モバイル心臓テレ 連続3 目以上測定		連続3日以上測定
グ时	ホルター心電図 a)	24 時間測定	24 時間測定
	バイタルサイン	初回投与前に測定	初回投与前及び投与6時間後まで1時間毎に 測定
Day1	12 誘導心電図	初回投与前に測定	初回投与前、投与3及び6時間後に測定
Dayı	モバイル心臓テレ	Day1 から6日間測定(Day4 に中間評価し、	Day1 から6日間測定(Day4 に中間評価し、
	メトリー	所見が認められた場合被験者に連絡)	所見が認められた場合被験者に連絡)
	ホルター心電図 a)	Day1 及び Day4 にそれぞれ 24 時間ずつ測定	Day1 及び Day4 にそれぞれ 24 時間ずつ測定
	バイタルサイン	投与前に測定	投与前及び投与6時間後まで1時間毎に測定
Day7	12 誘導心電図	投与前に測定	投与前、投与3及び6時間後に測定
	ホルター心電図 a)	投与6時間後まで測定	投与6時間後まで測定

表 61 投与7日目までの通常及び広範囲の安全性モニタリング (A2304 試験)

表 62 広範囲の安全性モニタリングを要する心血管系の状態の基準

- 1. スクリーニング時の心拍数が 55 回/分未満
- 2. 不完全左脚ブロックやモビッツ I 型第2度房室ブロック等の心伝導障害 (既往歴又はスクリーニング時に認められた場合)
- 3. スクリーニング時の心電図検査所見: PR 間隔>200 msec かつ≦230 msec、QRS 間隔≥120 msec、QTcF>430 msec かつ≦450 msec (男性)、QTcF>450 msec かつ≦470 msec (女性)
- 4. NYHA 機能分類クラス I の心不全等の心疾患の既往又は合併、治験登録前の心筋梗塞の既往
- 5.β遮断薬による治療を受けている被験者
- 6. 治療担当医師により、房室伝導抑制の可能性があると考えられた他の病態、又は広範囲の安全性モニタリングが必要と考えられる他の危険因子を有する場合
- 7. 全被験者における二重盲検期の前のスクリーニング来院時、又は治験実施期間中に右脚ブロックと診断された被験者において長期投与期に移行するときには、広範囲の安全性モニタリングを実施する

その上で申請者は、臨床試験における心機能への影響について、以下のように説明した。

• A2304 試験において、投与初日及び投与7日目における投与前から投与6時間後までの脈拍数の投与前からの平均変化量は表 63 のとおりであり、投与開始後1時間以内に脈拍数が低下し、約4時間後に最も低下し、投与6時間後までに回復傾向が認められた。

表 63 投与初日及び投与7日目における脈拍数の投与前からの平均変化量(A2304 試験、安全性解析対象集団)

脈拍数(bpm)		プラセボ群			七里(A2304 PM次、女主任所们对家来团)				
肌付日	釵(bpm)		ノフセル群			本剤群			
			測定値	投与前からの	例数 a)	測定値	投与前からの		
				変化量			変化量		
Day1	投与前	546	73.27 ± 10.789		1099	72.85 ± 10.307			
(投与	投与後1時間	483	72.26 ± 10.671	-1.16 ± 6.736	981	70.96 ± 10.335	-1.67 ± 7.145		
初日)	投与後2時間	481	72.63 ± 10.927	-0.79 ± 7.707	976	69.05 ± 9.782	-3.56 ± 7.497		
	投与後3時間	481	73.19 ± 10.345	-0.23 ± 7.576	978	67.41 ± 9.639	-5.22 ± 7.786		
	投与後4時間	480	74.18 ± 10.463	0.76 ± 7.677	977	67.27 ± 9.311	-5.30 ± 7.666		
	投与後5時間	479	73.98 ± 10.074	0.54 ± 7.612	973	67.46 ± 9.277	-5.12 ± 7.721		
	投与後6時間	477	73.82 ± 10.299	0.43 ± 7.338	968	67.77 ± 9.402	-4.81 ± 7.256		
Day7	投与前	541	74.05 ± 10.360		1078	68.37 ± 9.675			
	投与後1時間	473	72.66 ± 9.910	-1.76 ± 6.586	954	66.54 ± 9.389	-1.60 ± 5.550		
	投与後2時間	470	72.44 ± 10.052	-1.95 ± 7.635	953	65.15 ± 9.063	-2.97 ± 6.410		
	投与後3時間	472	72.39 ± 10.185	-2.00 ± 7.649	953	65.03 ± 9.335	-3.08 ± 6.853		
	投与後4時間	472	74.06 ± 10.188	-0.32 ± 7.390	950	65.80 ± 8.940	-2.26 ± 6.683		
	投与後 5 時間	471	74.04 ± 9.685	-0.35 ± 7.532	947	66.34 ± 9.129	-1.75 ± 6.556		
	投与後6時間	468	74.22 ± 10.117	-0.17 ± 7.595	945	67.20 ± 9.351	-0.90 ± 6.323		

平均値±標準偏差

a) モバイル心臓テレメトリーが利用不可能な場合にのみ、ホルター心電図が用いられた。

a) 各評価時点において、投与前と投与後の測定値がある被験者

• 安全性モニタリンググループ別(広範囲の安全性モニタリング集団:表 62 の基準に該当する被験者、通常の安全性モニタリング集団:表 62 の基準に該当しない被験者、以下同)のモバイル心臓テレメトリーで測定した心拍数(時間平均)の日内最低値の平均値の漸増期間中の推移は表 64 のとおりであり、本剤群では心拍数の日内最低値は投与5日目まで減少する傾向が認められた。なお、漸増期間中のそれぞれの投与日における心拍数の減少量は、Day1が最も大きかった。

+ - + + 1	11 20 17 3 20 2		*/・* ロ 4 日 15 14 * * ま 15 14	(+ 220 + 3AEA	A UL MALE AL A. H. 1711
表 64 安全	年七二タリンクク	/ ルーフ 別の小捆	数の日内最低値の平均値	(A2304 試験、	女全性解析对象集団)

	2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2					
心拍数(bpm)	広範囲の安全性モニタリング集団		通常の安全性モニタリング集団			
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
ベースライン	60.44 ± 9.314 (123)	61.76 ± 8.653 (249)	63.82 ± 7.954 (314)	64.33 ± 8.034 (616)		
Day1(投与初日)	60.71 ± 8.810 (121)	57.48 ± 8.393 (247)	63.86 ± 8.208 (314)	60.07 ± 6.894 (622)		
Day2	60.52 ± 9.084 (121)	57.00 ± 8.692 (244)	64.13 ± 8.551 (312)	59.10 ± 7.309 (621)		
Day3	$61.13 \pm 9.185 (124)$	55.39 ± 8.755 (244)	$63.65 \pm 8.527 (310)$	57.91 ± 7.242 (621)		
Day4	61.14 ± 9.709 (123)	54.68 ± 8.509 (242)	$63.63 \pm 8.381 (302)$	57.35 ± 8.073 (613)		
Day5	60.89 ± 8.838 (121)	54.20 ± 8.372 (238)	$63.82 \pm 8.357 (299)$	$56.86 \pm 7.818 (604)$		
Day6	$62.20 \pm 9.496 (119)$	$56.83 \pm 10.550 (234)$	64.29 ± 8.215 (291)	$57.94 \pm 8.054 (587)$		

平均值 ± 標準偏差 (評価例数)

• 安全性モニタリンググループ別のモバイル心臓テレメトリーにより測定した心拍数(時間平均)の日内最低値が 40 bpm を下回った被験者の割合及び 3 秒以上の洞停止が認められた被験者の割合は表 65 のとおりであった。洞停止は本剤群でのみ認められ、初回発現時期は投与 1 日目から 6 日目まで幅広く認められた。また、3 秒以上の洞停止が認められた本剤群の 8 例について、洞停止の出現時刻に一定の傾向は認められず、洞停止の出現前に徐脈の傾向が強く認められることもなかった。

表 65 安全性モニタリンググループ別の時間平均最低心拍数 40 回/分未満及び 3 秒以上の洞停止の初回発現日 (A2304 試験二重盲検期、モバイル心臓テレメトリー測定例)

(12504 FM)(= 至自)(29)(= 2 1 1 2 1 1 2 1 2 1 2 1 2 1 2 1 2 1 2								
	最低心拍数 40 bpm 未満				3 秒以上の洞停止			
	広範囲の安全性モニタリ		通常の安全性モニタリン		広範囲の安全性モニタリ		通常の安全性モニタリン	
	ング集団		グ集団		ング集団		グ集団	
	プラセボ群	本剤 2 mg 群	プラセボ群	本剤 2 mg 群	プラセボ群	本剤 2 mg 群	プラセボ群	本剤 2 mg 群
投与前	0	0	0	0	0	0	0	0
投与後に新たに 判明したもの	0	7.0 (17/244)	0	1.4 (9/624)	0	0.8 (2/247)	0	1.0 (6/624)
Day1	0	0.8 (2/247)	0	0.2 (1/622)	0	0	0	0
Day2	0	0.4 (1/244)	0	0.5 (3/621)	0	0	0	0.2 (1/621)
Day3	0	1.6 (4/244)	0	1.0 (6/621)	0	0	0	0
Day4	0	2.9 (7/242)	0	0.8 (5/613)	0	0.4 (1/242)	0	0.3 (2/613)
Day5	0	4.2 (10/238)	0	1.0 (6/604)	0	0	0	0.3 (2/604)
Day6	0	3.0 (7/234)	0	1.0 (6/587)	0	0.4 (1/234)	0	0.3 (2/587)

発現割合(%)(該当例数/評価例数)

- モバイル心臓テレメトリーにより測定した心拍数 (時間平均)の日内最低値が 50 bpm を下回った被験者の割合は、広範囲の安全性モニタリング集団でプラセボ群の 17.5% (17/97 例)及び本剤群の 40.8% (78/191 例)、並びに通常の安全性モニタリング集団でプラセボ群の 7.4% (20/272 例)及び本剤群の 29.7% (668/1166 例)に認められ、いずれの集団においてもプラセボ群と比較して本剤群で多い傾向が認められた。
- 本剤投与初日に心電図異常のために6時間超のモニタリングを要した被験者のうち、関連する有害事象が報告された被験者が4例(第一度房室ブロック2例、心電図QT延長、第二度房室ブロック・徐脈各1例)認められたが、第二度房室ブロック・徐脈以外は重症度が軽度で、いずれも結果的に治療は行われず、持続期間は最大で3日間であった。
- 12 誘導心電図所見で心拍数の低値(40 bpm 未満)が認められた症例は、本剤群にのみ 2 例に認められた。1 例は投与後 5 時間後に心拍数が 35 回/分を示し、ホルター心電図で第二度房室ブロックが

認められ、第二度房室ブロックは、無症候性であり、重篤な有害事象とされたが、本剤投与中止により3日以内に消失した。もう1例は投与7日目の投与後2時間に心拍数が39回/分を示し、徐脈の有害事象とされたが、同日中に無処置で消失し、治験薬の投与は継続された。

- モバイル心臓テレメトリーの所見として、洞性徐脈(40 bpm 未満)かつ洞停止が認められた症例は本剤群のみに3例認められ、そのうち1例においてペースメーカーの植込みが実施された。当該症例では、治験薬投与開始1日目(第1日目)に無症候性の洞性徐脈(非重篤)が発現し、第1、2及び3日目におけるモバイル心臓テレメトリーでの心拍数の最低値はそれぞれ40、36及び33回/分であり、第4日目には洞停止2秒超を1回、同日の心拍数が2時点で20回/分を示したため、第4日目に治験薬の投与が中止された。投与中止の翌日(第5日目)以降も心拍数20回/分及び洞停止2秒超が認められたことから、第24日目に特発性の洞性徐脈に対しペースメーカーの植込みが実施された。洞性徐脈について、治験薬との因果関係はありと判断された。
- モバイル心臓テレメトリーの評価が行われた漸増投与期間中に、事前に規定した注意すべき所見⁵¹⁾ が 12 例に認められたものの、投与初日の心拍数の最小値は投与 1~5 時間後であり、その後回復が 認められた。

また申請者は、臨床試験における徐脈性不整脈関連の有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

• 2304 試験における投与初期の有害事象について、徐脈性不整脈関連の有害事象⁵²⁾の発現割合は表 66 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で重篤な有害事象を含む有害事象が多かったものの、安全性モニタリンググループ別で明らかな差異は認められず、その他の背景因子においても、特徴的な傾向は認められなかった。なお、Day 1 の心拍数の減少量によるカテゴリー別解析で、第 2 日目以降の徐脈性不整脈関連の有害事象の発現に一定の傾向はみられなかった。

表 66 投与 14 日目までの安全性モニタリンググループ別における徐脈性不整脈関連の有害事象の発現状況(A2304 試験二重宣絵期、安全性解析対象集団)

		■検期、安全性解析対		- 511、6年日	
	広範囲の安全性モ	ニタリング集団	通常の安全性モニタリング集団		
	プラセボ群(174 例)	本剤群 (358 例)	プラセボ群 (372 例)	本剤群(741 例)	
すべての有害事象	9 (5.2)	46 (12.8)	23 (6.2)	82 (11.1)	
重篤な有害事象	0	4 (1.1)	0	3 (0.4)	
投与中止に至った有害事象	0	4 (1.1)	0	7 (0.9)	
主な事象					
徐脈	6 (3.4)	20 (5.6)	8 (2.2)	28 (3.8)	
浮動性めまい	1 (0.6)	8 (2.2)	13 (3.5)	32 (4.3)	
洞性徐脈	1 (0.6)	6 (1.7)	0	8 (1.1)	
第一度房室ブロック	0	3 (0.8)	1 (0.3)	7 (0.9)	
第二度房室ブロック	0	2 (0.6)	0	3 (0.4)	
心拍数減少	0	2 (0.6)	0	2 (0.3)	
低血圧	1 (0.6)	1 (0.3)	0	3 (0.4)	
心電図 QT 延長	0	3 (0.8)	0	0	
失神 	0	1 (0.3)	0	2 (0.3)	

発現例数(発現割合(%))

⁵¹⁾ ①治療を要する心電図異常が認められた被験者、②Day 1 に退院したが症候性事象により Day 2 に追加モニタリングを要し来院した被験者、③心拍数低値(<40 bpm)に該当した被験者、④12 誘導心電図、モバイル心臓テレメトリー又はホルター心電図所見から症候性の徐脈が確認された被験者、のいずれかとした

⁵²⁾ MedDRA SMQ「徐脈性不整脈(伝導障害および洞結節機能障害を含む)」及び以下の PT に該当する事象 徐脈、心拍数減少、失神、血圧低下、拡張期血圧低下、血圧変動、収縮期血圧低下、意識レベルの低下、浮動性めまい、労作性め まい、体位性めまい、低血圧、意識消失、起立性低血圧、失神寸前の状態、倦怠感

機構は、本剤投与開始時における心臓モニタリングの適切性について、臨床試験成績を踏まえて説明 するよう申請者に求めた。

申請者は、A2304 試験では DMC の提言を踏まえて治験実施計画書が改訂され、表 62 の基準に該当しない被験者は表 61 に示す通常の安全性モニタリングを行うこととし、通常モニタリングが行われた被験者はプラセボ群の 11.2% (61/546 例) 及び本剤群の 10.3% (113/1099 例) であった。A2304 試験において、漸増期間中に迅速な治療を要する徐脈性不整脈関連の有害事象は認められなかったため、A2304 試験での安全管理対策は適切であったと考えることを説明した。

その上で申請者は、添付文書における本剤の投与開始時における安全性モニタリングと注意喚起は、 以下のように行うことが適切であると考えることを説明した。

- A2304 試験で行われた広範囲の安全性モニタリングを要する基準(表 62)に準じて、医療現場では 洞性徐脈(心拍数 55 回/分未満)、第1度又は第2度(モビッツI型)房室ブロックのある患者、心 筋梗塞又は心不全の既往歴がある患者に対して、初回投与後の6時間の経過観察と初回投与前及び 初回投与6時間後の12誘導心電図測定を推奨する。なお、当該モニタリング方法及び添付文書にお ける注意喚起は、米国及び欧州と同様である。
- 重度の徐脈性不整脈を有する患者に対しては、本剤の投与を避けることが望ましい旨を添付文書において注意喚起し、投与が必要な場合の最適な安全性モニタリングの方法を、循環器を専門とする 医師と相談するように添付文書において注意喚起する。
- また、本剤は、投与開始時に一過性の徐脈性作用が認められることから、A2304 試験で除外基準 49 に設定していた患者のうち、特にリスクが高いと考えられる患者(本剤投与開始前 6 カ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、NYHA 分類Ⅲ度又はIV度の心不全を発症した患者)を禁忌とする。
- さらに、本剤の漸増期間中、本剤群では心拍数の日内平均値の最低値は投与5日目まで減少する傾向が認められた(表64)ことから、心血管リスクを有するか否かに関わらず、すべての患者に対して、本剤投与中には、漸増期中の心拍数減少、めまい、ふらつきなどの症状について注意し、異常が認められた場合には速やかに医師に連絡するよう緊急連絡先を示した上で資材での情報提供を行う。

機構は、以下のように考える。

- 本剤の投与初期に主に発現が認められる徐脈性不整脈を含む心血管系の有害事象について、本剤の 漸増期間中においては、本剤群では心拍数の最低値が投与5日目まで減少する傾向が認められてい る(表64)。また心拍40回/分未満及び3秒以上の洞停止の初回発現時期は、通常のモニタリング 集団においても、漸増投与期間中に幅広く分布している(表65)。
- 以上を踏まえると、本剤の漸増期間中は徐脈性不整脈関連の事象や所見の発現に注意が必要であり、 医療従事者及び患者に十分に情報提供する必要がある。また、心血管リスク因子の有無にかかわら ず、本剤投与開始日(又は4日以上休薬後の投与再開日)には、本剤投与前に心拍数及び心電図の 測定を行い、本剤投与後に心拍数の低下が回復傾向にあることを確認できるまで心拍数及び心電図 のモニタリングを行い、患者の状態に応じてモニタリングの継続の可否を判断する必要がある。さ らに、その後の漸増期間中の各投与日においても脈拍数のモニタリング及び症状の有無の確認を行 う必要がある。

- A2304 試験の除外基準に設定していた主な心血管リスクの高い患者については、禁忌とする必要がある。
- 添付文書における注意喚起及び本剤投与時の安全性モニタリングの適切性については、専門協議に おける議論も踏まえて、最終的に判断したい。

7.R.4.3 心血管系の有害事象について

機構は、本剤投与による心血管系の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。 申請者は、以下のように説明した。

• 国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験)における心血管系の有害事象⁵³⁾の発現状況は表 67 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で多く認められた。発現時期については徐脈及び洞性徐脈は投与初期が最も多かったものの、高血圧等の有害事象については投与開始 14 日以降にも認められた。また、広範囲の安全性モニタリング集団では発現割合が高い傾向であった。

表 67 心血管系の有害事象の発現状況(A2304 試験二重盲検期、安全性解析対象集団)

	衣 07	心皿目示。	7月音 事多	1077E501/1/1	儿(A230 ²	+ 四次火	里目快州、	女土江胜	別外条件	꾀/		
	プラセボ群(546 例)					本剤群(1099 例)						
すべての有害事象			116 (2	21.2)				282 (25.7)				
重篤な有害事象			4 (0	0.7)					14 (1.	3)		
投与中止に至った 有害事象	1 (0.2)						13 (1.2)					
初回発現時期別の事	事象											
初回発現時期	1~ 7 日	8~14 ∃	15 ~28 日	~3 カ 月	~6 カ 月	~12 カ月	1~ 7 日	8~14 日	15 ~28 日	~3 カ月	~6 カ月	~12 カ月
すべての有害事象	36 (6.6)	3 (0.5)	10 (1.8)	20 (3.7)	12 (2.2)	19 (3.5)	115 (10.5)	12 (1.1)	17 (1.5)	40 (3.6)	42 (3.8)	52 (4.7)
主な事象												
徐脈	14 (2.6)	0	0	0	0	0	48 (4.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
洞性徐脈	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	14 (1.3)	0	0	0	0	0
第一度房室ブロッ ク	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	10 (0.9)	0	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0
高血圧	10 (1.8)	0	3 (0.5)	8 (1.5)	7 (1.3)	5 (0.9)	10 (0.9)	1 (0.1)	8 (0.7)	21 (1.9)	21 (1.9)	29 (2.6)
動悸	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.5)	0	2 (0.4)	7 (0.6)	3 (0.3)	3 (0.3)	0	1 (0.1)	3 (0.3)
第二度房室ブロ ック	0	0	0	0	0	0	5 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
血圧上昇	0	0	1 (0.1)	0	0	2 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.2)	0	5 (0.5)	3 (0.3)	6 (0.5)
血腫	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.5)	3 (0.3)

発現例数(発現割合(%))

- A2304 試験のベースラインの収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は、プラセボ群でそれぞれ 123.3 ±15.66 mmHg 及び 77.7±10.63 mmHg、本剤群でそれぞれ 122.9±14.73 mmHg 及び 78.2±10.13 mmHg であった。また、治験薬投与後の血圧の変化量は、本剤群ではプラセボ群と比較して収縮期血圧及び拡張期血圧ともに 2 mmHg 程度高値であった。
- 高血圧関連の有害事象⁵⁴⁾はプラセボ群の 10.1% (55/546 例) 及び本剤群の 13.0% (143/1099 例) に認められ、主な事象は高血圧 (プラセボ群 45 例、本剤群 117 例、以下同順) 及び血圧上昇 (8 例、20 例) であった。中止に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象は本剤群のみで 1 例認められたものの、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与が継続された。本剤による高血圧の発現機序は不明であるものの、S1P が血管恒常性を維持するために平滑筋細胞及び内皮細胞を介して血管の収縮及び拡張の両方に作用することが知られている。本剤と同じ作用機序のフィンゴリモドで

⁵³⁾ MedDRA SOC「心臓障害」、「血管障害」又は HLGT「心血管系検査(酵素検査を除く)」に含まれる事象

⁵⁴⁾ MedDRA SMQ「高血圧(狭域)」に含まれる事象

も高血圧が認められていることを踏まえると、高血圧の有害事象について添付文書において注意喚起を行うことが適切と考える。

- また、フィンゴリモドの臨床試験で認められ、血管内皮障害が関連すると考えられている可逆性後 白質脳症症候群について、本剤の臨床試験では発現を認めなかったものの、事象の重篤性及び本剤 の作用機序を踏まえて添付文書において注意喚起を行うことが適切と考える。
- P QT 間隔について、健康成人を対象とした QT/QTc 間隔に対する影響を検討した試験 (CTD 5.3.4.1-1: A2118 試験) では、本剤群の ΔΔQTcF 間隔の 90%信頼区間の上限値は 10 msec を下回ったものの (6.2.5.1 参照) 、A2304 試験二重盲検期において QT 間隔が 500 msec 超となった被験者、及びベースラインより 30 又は 60 msec 超の延長を示した被験者の割合はプラセボ群と比較して本剤群で多い傾向が認められた (7.3 参照)。 QT 間隔延長関連の有害事象55)は表 68 のとおりであり、すべての 有害事象の発現割合はプラセボ群より本剤群でやや高い傾向が認められたものの、重篤な有害事象 及び投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向は認められなかった。なお、継続投与期に投与期間の延長に伴い発現が増加する傾向は認められなかった。

表 68 QT 間隔延長関連の有害事象の発現状況(A2304 試験二重盲検期、安全性解析対象集団)

已死仆仇(A2304 武峽一里目	快勞、女王江州州州家来自
プラセボ群(546 例)	本剤群(1099 例)
8 (1.5)	28 (2.5)
1 (0.2)	6 (0.5)
0	0
8 (1.5)	15 (1.4)
0	7 (0.6)
0	3 (0.3)
0	3 (0.3)
0	1 (0.1)
0	0
	プラセボ群 (546 例) 8 (1.5) 1 (0.2) 0 8 (1.5) 0 0 0

発現例数(発現割合(%))

以上を踏まえ申請者は、QT 間隔延長のリスクは低いと考えるものの、本剤投与により心拍数が減少することで間接的に QT 間隔が延長する可能性があることも踏まえ、添付文書において QT 間隔延長について注意喚起することを説明した。

機構は、本薬と同様の作用機序を持つフィンゴリモドでは末梢動脈閉塞性疾患が認められたことを踏まえ、臨床試験における血栓塞栓症関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。 申請者は、以下のように説明した。

A2304 試験における血栓塞栓症関連の有害事象⁵⁶⁾の発現割合はプラセボ群 3.3%(18/546 例)及び本剤 群 3.6%(40/1099 例)であった。また、重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群 1.6%(9/546 例、不全対麻痺 3 例、脳血管発作・一過性脳虚血発作、冠動脈疾患・狭心症、急性心筋梗塞、肺塞栓症、出血性卒中、被殼出血各 1 例)及び本剤群 1.5%(17/1099 例、不全片麻痺 3 例、脳血管発作 2 例、急性冠動脈症候群・心筋虚血、急性心筋梗塞・肺塞栓症・四肢静脈血栓症、狭心症、失語症、脳損傷、脳幹梗塞、冠動脈疾患、深部静脈血栓症、頭蓋内動脈瘤、虚血性脳卒中、くも膜下血腫・硬膜下血腫、一過性脳虚血

⁵⁵⁾ MedDRA SMQ で「トルサード ド ポアント/QT 延長」及び PT で痙攣発作に該当する事象

⁵⁶⁾ MedDRA SMQ「出血性中枢神経系血管障害(広域)」、「虚血性中枢神経系血管障害(広域)」、「塞栓および血栓」又は「虚血性心疾患(広域)」に含まれる事象

発作各1例)であった。本剤群で認められた重篤な有害事象のうち、虚血性脳卒中1例、狭心症1例については、本剤との因果関係は否定されなかった。

本剤と同じ作用機序のフィンゴリモドにおいて末梢動脈閉塞性疾患が認められているものの、作用機 序は不明であり、血栓塞栓症については臨床試験においてプラセボ群と比較して本剤群で明確な差異が 認められなかったことから、添付文書において注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

- 本剤の心血管系の有害事象について、投与初期に多く認められる徐脈以外では、高血圧の発現割合が高い傾向が認められ、類薬であるフィンゴリモドにおいても同様に高血圧が認められていることを踏まえると、高血圧の発現について添付文書において注意喚起を行うことが適切である。
- また、A2304 試験では本剤群で QT 延長及び QT 延長関連の有害事象が多く認められたことから、 QT 延長リスクについても添付文書において注意喚起を行うことが適切である。
- 血栓塞栓症関連の有害事象について、重篤な有害事象の発現割合が多く、作用機序が類似しているフィンゴリモドにおいても発現が認められ、添付文書において注意喚起されていることを踏まえると、本剤においても添付文書において注意喚起する必要がある。
- なお、心拍数減少も含め、心血管系の有害事象の発現状況については、製造販売後に引き続き情報 収集する必要がある。
- 以上の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.4 リンパ球数等の減少及び感染症について

機構は、本剤投与によるリンパ球数等の減少及び感染症の発現状況について説明した上で、本剤投与後の血球のモニタリング及び注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- ・ 本剤は S1P₁ 受容体に作用することで血中のリンパ球数を減少させることが明らかになっており、国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験)では血中リンパ球数が 200 cells/mm³ 未満を連続で示した場合、本剤の維持用量(2 mg/日)の半量である 1 mg/日に減量すること、また減量後も連続して 200 cells/mm³ 未満を示した場合には本剤の投与を中止することを規定していた(7.3 参照)。血中リンパ球数が 200 cells/mm³ 未満を連続で示した被験者 5 例では、維持用量が 1 mg に減量されたが、減量後、いずれの症例においてもリンパ球数が 200 cells/mm³ 以上に回復した。これらの被験者において、2 mg/日投与時に認められた感染症関連の有害事象は、鼻へルペス、鼻咽頭炎、爪真菌症、尿路感染であったが、重篤な事象は認められなかった。
- A2304 試験における白血球数、リンパ球数及び好中球数の推移は表 69、血球数減少の異常値を示した被験者の割合は表 70 のとおりであり、本剤投与により血中リンパ球数は速やかに減少した。また、本剤投与後の血中リンパ球数の最小値が 500 cells/mm³未満を示した被験者は 75.3%(819/1088例)であった。

表 69 白血球数、リンパ球数及び好中球数の推移(A2304 試験二重盲検期、安全性解析対象集団)

	表 67 口皿// MX	, 人工,小级从人口对	「一个人的人,我们们的一个人的人,我们们们的一个人的人,我们们们的一个人的人,我们们们的一个人的人,我们们们的一个人的人,我们们们的一个人的人,我们们们们们的一个人的人,				
	白血球(×10° cells/L)		リンパ球((cells/mm ³)	好中球(×10°cells/L)		
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	
ベースライン	$6.7 \pm 1.99 (546)$	6.6 ± 1.91 (1099)	1799 ± 569.8 (546)	1784 ± 572.3 (1099)	$4.3 \pm 1.73 (546)$	$4.3 \pm 1.57 (1099)$	
28 日目	$6.7 \pm 2.02 (541)$	$5.0 \pm 1.64 (1073)$	1839 ± 593.3 (536)	567± 282.5 (1066)	$4.3 \pm 1.70 (536)$	3.9 ± 1.45 (1066)	
3カ月目	$6.8 \pm 2.00 (530)$	4.9 ± 1.66 (1048)	1864 ± 576.8 (527)	517 ± 280.8 (1046)	$4.4 \pm 1.74 (527)$	3.8 ± 1.49 (1046)	
6 カ月目	$6.9 \pm 1.92 (515)$	4.9 ± 1.62 (1001)	1881 ± 576.6 (512)	521 ± 265.0 (992)	4.4 ± 1.64 (512)	3.9 ± 1.46 (992)	
9カ月目	6.9 ± 1.83 (488)	4.9 ± 1.58 (956)	1862 ± 555.3 (487)	513 ± 264.4 (947)	4.5 ± 1.54 (487)	3.9 ± 1.42 (947)	
12 カ月目	7.0 ± 2.12 (439)	4.9 ± 1.55 (898)	1892 ± 610.7 (438)	523 ± 267.2 (892)	4.5 ± 1.82 (438)	3.8 ± 1.37 (891)	
18 カ月目	7.0 ± 1.94 (285)	5.0 ± 1.79 (614)	1899 ± 604.0 (284)	520 ± 267.1 (609)	4.5 ± 1.58 (284)	4.0 ± 1.63 (609)	
24 カ月目	6.7 ± 2.36 (161)	4.8 ± 1.62 (379)	1788 ± 586.2 (161)	505 ± 304.8 (378)	4.4 ± 1.94 (161)	3.8 ± 1.43 (378)	
30 カ月目	7.0 ± 1.82 (51)	4.8 ± 1.45 (143)	1987 ± 716.2 (51)	515 ± 274.8 (142)	4.4 ± 1.45 (51)	3.8 ± 1.28 (142)	
36 カ月目	6.5 ± 2.39 (5)	6.0 ± 2.68 (14)	1500 ± 216.0 (4)	500 ± 130.1 (14)	3.5 ± 0.63 (4)	4.8 ± 2.51 (14)	

平均 ± 標準偏差 (評価例数)

表 70 白血球数、リンパ球数及び好中球数の異常値を示した被験者の割合(A2304試験二重盲検期、安全性解析対象集団)

		プラセボ群(546 例)	本剤群(1099 例)
白血球	$< 2 \times 10^9 \text{ cells/L}$	0	15 (1.4)
リンパ球	< 200 cells/mm ³	1 (0.2)	29 (2.7)
好中球	$< 1 \times 10^9 \text{ cells/L}$	0	2 (0.2)

発現例数(発現割合(%))

• A2304 試験における感染症関連の有害事象⁵⁷⁾の発現割合は表 71 のとおりであり、本剤群においてプラセボ群と比較して、感染症関連の有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。死亡は二重盲検期ではプラセボ群で認められず、本剤群で1例(尿路性敗血症)認められたものの、因果関係は否定されている。また、重篤な有害事象の発現割合についてプラセボ群と比較して本剤群において高い傾向が認められた。長期投与期において、本剤群で死亡が 2 例(敗血症性ショック 1 例、肺炎 1 例)認められており、いずれも因果関係は否定されていない。

表 71 感染症関連の有害事象の発現状況 (A2304 試験二重盲検期、安全性解析対象集団)

(7) 松米亚因连切有音事家の	元元(八) (A2304 四) 二里目1	
	プラセボ群(546 例)	本剤群(1099 例)
すべての有害事象	277 (50.7)	533 (50.3)
重篤な有害事象	16 (2.9)	39 (3.5)
投与中止に至った有害事象	4 (0.7)	3 (0.3)
主な事象		
上咽頭炎	82 (15.0)	152 (13.8)
尿路感染	80 (14.7)	136 (12.4)
上気道感染	41 (7.5)	95 (8.6)
インフルエンザ	43 (7.9)	75 (6.8)
気管支炎	18 (3.3)	39 (3.5)
膀胱炎	13 (2.4)	29 (2.6)
帯状疱疹	4 (0.7)	25 (2.3)
咽頭炎	11 (2.0)	20 (1.8)
鼻炎	11 (2.0)	15 (1.4)

発現例数(発現割合(%))

• 感染症関連の有害事象の発現が認められた症例のうち、注目すべき症例として、本剤群の長期投与期にクリプトコッカス性髄膜炎が 1 例に認められた。当該症例は 62 歳女性で投与開始 1576 日目より会話障害、錯乱及び時間についての失見当識があり、クリプトコッカス性髄膜炎と診断された後、本剤の投与が中止された。抗生物質及び抗真菌薬で治療され 57 日後に回復した。当該事象は重篤な

⁵⁷⁾ MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」、HLGT「真菌感染症」、HLT「下気道および肺感染」及び「尿路感染」並びに以下の PT に該当する事象

帯状疱疹性髄膜炎、E型肝炎、E型肝炎抗体陽性、E型肝炎抗原陽性、肝炎ウイルスキャリアー、陰部ヘルペス、単純ヘルペス、ヘルペスウイルス感染、口腔ヘルペス、鼻ヘルペス、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、帯状疱疹、耳帯状疱疹、眼帯状疱疹又は水痘帯状疱疹ウイルス感染

有害事象とされ、治験薬との因果関係は否定されていない。なお、既承認の S1P 受容体調節薬で認められている進行性多巣性白質脳症は認められなかった。

- なお、本剤による血中リンパ球数減少のメカニズムは、本剤がリンパ球上の SIP₁ 受容体に作用することにより、リンパ節等の二次リンパ組織からリンパ球が循環血中に移出する過程を抑制することによるものであり、体内からリンパ球を除去するものではないと考えられる。また、マウス及びサルを用いた非臨床試験では T 細胞依存性の一次免疫応答を抑制したものの二次免疫応答及び免疫記憶に対する影響は認められていない(3.2.3 参照)。臨床試験においても本剤の感染症関連の有害事象について、血中リンパ球数と有害事象の発現割合に明らかな関連性は認められなかった。
- 以上より、本剤によりリンパ球数が減少した場合でも免疫記憶及び免疫監視機構に大きな影響は及ぼさないと考えられる。

その上で申請者は、上記の臨床試験成績を踏まえ、本剤投与後の血球のモニタリング及び注意喚起の 必要性について、以下のように説明した。

- A2304 試験では、血中リンパ球数が 200 cells/mm³ を連続で下回った場合、1 mg/日に減量し、減量後も 2 回連続で血中リンパ球数が 200 cells/mm³ を下回った場合には本剤の投与を中止していた。また、A2304 試験では、休薬後に投与再開基準として血中リンパ球数が 600 cells/mm³ 以上に回復した場合には、再度維持用量を 2 mg に増量することを可能とするよう規定していた。
- したがって、本剤投与中は定期的に血中リンパ球数のモニタリングを行った上で、A2304 試験の規定と同様に、リンパ球数の減少が認められたら、減量や投与中止を行い、回復が認められたら投与を再開することが適切と考える。なお、A2304 試験期間中に血中リンパ球数が 200 cells/mm³未満となった症例(5 例)において、減量後にリンパ球数が 200 cells/mm³以上に回復したことから、減量後にも本剤投与を継続可能とすることが適切と考える。
- 本剤群の感染症関連の有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して大きく異ならなかったものの、 本剤群で重篤な感染症による死亡及びクリプトコッカス性髄膜炎等が認められていることを踏まえ ると、本剤投与中に重篤な感染症が発現した場合には本剤の投与を中断し適切な処置を行うこと、 回復後の本剤の投与再開については、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断するよう 添付文書において注意喚起することが適切と考える。
- また、本剤投与によるリンパ球数の低下作用等の薬力学作用は、投与中止後も最長で3~4週間持続する可能性があるため、この期間中も感染症に対する注意を継続するよう注意喚起することが適切と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承するものの、感染症関連の有害事象の発現状況については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.4.5 肝機能障害について

機構は、本薬と同様の作用機序を有するフィンゴリモドでは肝機能検査値異常が認められることから、 本剤による肝機能障害関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

• 国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験)では、肝酵素検査値が正常上限の3倍を超える上昇を認め、肝機能低下に関連する症状を認めた場合は投与を中止する規定とされていた。A2304 試験における肝機能検査値の異常が認められた被験者の割合は表72のとおりであり、肝酵素検査値の上昇が認められた被験者の割合がプラセボ群より本剤群で高かった。

表 72	肝機能給杏値異党が認め	られた被騒者の割合	(A2304 試験二重盲検期、	安全性解析 対象 (年)
12 12	川1双比1火且, ヒ夹市ル"心り	ノウなしたコツスツスコロッフロリロー	(A230+ PW/A) — 里 日 (東方) 、	女工工作/// /// 多来回/

1 が成品の生に入れる。		71
	プラセボ群(546	本剤群(1088 例)
	例)	
ALT 又は AST が>3 ULN	8 (1.5)	61 (5.6)
ALT 又は AST が>5 ULN	3 (0.5)	15 (1.4)
ALT 又は AST が>10 ULN	0	2 (0.2)
ALT 又は AST が>20 ULN	0	0
ALT 又は AST が > 3 ULN、かつ総ビリルビン	0	0
が>2 ULN、かつ ALP が<2 ULN	U	U

発現例数(割合(%))

- ・ ALT 又は AST>10 ULN に該当した本剤群の 2 例について、1 例目は 59 歳白人女性でベースラインの ALT、AST は基準値範囲内であったが、第 169 日目及び第 260 日目にヘモクロマトーシス(重篤)が発現し、第 274 日目に本剤投与を中止した。第 316 日目に ALT がグレード 4(901 U/L)、AST がグレード 3(751 U/L)に上昇したが、第 385 日目に ALT 及び AST が基準値範囲内に回復した。へモクロマトーシスと治験薬との因果関係は否定されている。2 例目は 45 歳白人男性で、ベースラインの ALT、AST は基準値範囲内であり、スクリーニング時の E型肝炎ウイルス IgG 抗体及び IgM 抗体は陰性であった。第 52 日目に E型肝炎(重篤)を発現し、治験薬の投与が中断された。同日に AST がグレード 3(577 U/L)、第 58 日目に ALT がグレード 3(365 U/L)に上昇したが、第 85 日目に ALT、AST ともに基準値範囲内に回復した。E型肝炎と治験薬との因果関係は否定された。第 190 日目に治験薬の投与が再開され、投与再開後の第 457~664 日目に ALT がグレード 1(48~54 U/L)に上昇したが、肝障害に関連する有害事象は発現しなかった。
- 長期投与試験の併合データ(本剤 2~10 mg 群 1737 例)においても、ALT 又は AST が>3 ULN、かつ総ビリルビンが>2 ULN、かつ ALP が<2 ULN に該当する被験者はいなかった。
- プラセボ対照試験の併合データについて、ALT 及び AST の平均値は、いずれも治験薬投与開始後 1 カ月以内(最初の評価時点)に上昇し(ALT:30.632 U/L, AST:23.209 U/L)、試験期間を通してプラセボ群より高く推移したが、ALT は 40 U/L(平均値)、AST は 30 U/L(平均値)を超えることはなかった。ALT 及び AST は本剤投与を中止後、およそ 1~3 カ月でベースライン値まで回復した。
- 肝機能障害関連の有害事象⁵⁸⁾の発現割合は表 73 のとおりであり、本剤群でプラセボ群と比較して発現割合が高かったものの、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は本剤群、プラセボ群ともに低かった。

⁵⁸⁾ MedDRA SMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸(広域)」、「薬剤に関連する肝障害-重症事象のみ(広域)」又は「肝臓 関連臨床検査、徴候および症状(広域)」に含まれる事象

プラセボ群 (546 例) 本剤群 (1099 例) すべての有害事象 24 (4.4) 147 (13.4) 重篤な有害事象 3 (0.5) 15 (1.4) 投与中止に至った有害事象 0 8 (0.7) 主な有害事象 9 (1.6) 66 (6.0) ALT 増加 7 (1.3) 44 (4.0) 肝酵素上昇 2(0.4)16 (1.5) 15 (1.4) AST 増加 4 (0.7) 血中 ALP 増加 12 (1.1) 0 血中ビリルビン増加 2 (0.4) 12 (1.1)

表 73 肝機能障害関連の有害事象の発現状況(A2304 試験二重盲検期、安全性解析対象集団)

発現例数(発現割合(%))

• 以上より、本剤群で肝機能障害関連の有害事象の発現割合が高いことも踏まえ、肝機能障害について添付文書において注意喚起することが適切と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、本剤による肝機能障害については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.4.6 黄斑浮腫について

機構は、本剤と類似した作用機序を有するフィンゴリモドにおいて黄斑浮腫の発現が報告されていることから、本剤による黄斑浮腫関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。 申請者は、以下のように説明した。

- S1P₁受容体調整薬では、血管内皮細胞上のS1P₁受容体発現が低下することにより、血管透過性が亢進して黄斑浮腫が発現する場合もあることが知られている。同じS1P₁受容体調整薬であるフィンゴリモドにおける眼科検査の規定を参考に、本剤の国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験)では治験期間を通じて詳細な眼科検査(眼科病歴の聴取、最高矯正視力の測定、検眼鏡検査、光干渉断層計検査)を定期的(投与3カ月目、12カ月目、以降12カ月ごと)に実施した。高リスク患者(コントロール良好な糖尿病患者、黄斑浮腫又はブドウ膜炎の既往を有する患者、ブドウ膜炎を合併している患者)では、より広範囲の眼科モニタリングとして頻回かつ詳細な検査(投与28日目及び投与6カ月目の追加眼科検査及びブドウ膜炎の所見がみられた場合におけるフルオレセイン蛍光眼底撮影)を行った。また黄斑浮腫が発現した場合は治験薬の投与を中断する規定としたが、黄斑浮腫が完全に回復した場合は投与再開を可能とした。
- A2304 試験の二重盲検期における黄斑浮腫関連の有害事象59はプラセボ群の 0.4% (2/546 例)、本 剤群の 1.8% (20/1099 例) に認められ、重篤な有害事象は本剤群にのみ 3 例 (いずれも黄斑浮腫) に認められた。A2304 試験及び海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1.2: A2201 試験) の併合データにおいて、 黄斑浮腫関連の有害事象の初回発現時期は、本剤群では投与 3 カ月以内が 9 例、3~6 カ月が 5 例、6~12 カ月が 3 例、12 カ月以降が 3 例であり、黄斑浮腫関連の有害事象の多くは、投与開始 3 カ月以内に初回の発現が認められた。また、A2304 試験の二重盲検期で、広範囲の眼科モニタリングを 行った高リスク患者では黄斑浮腫の発現割合が本剤群で 9.3% (4/43 例) であり、本剤群全体での発現割合 (1.8 %) と比べて高かった。

⁵⁹⁾ MedDRA PT 黄斑浮腫、嚢胞様黄斑浮腫又は網膜浮腫に該当する事象

• 以上を踏まえ、重篤な黄斑浮腫の発現が認められていることから、眼科医との連携の下で本剤を投与すること、黄斑浮腫のリスクが高い患者には投与開始前に眼科検査を実施し、本剤投与開始以降は、投与開始 3~4 カ月後に眼科検査を実施すること及び視覚障害があらわれた場合には速やかに医療従事者に連絡することを注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

- 眼科医との連携の下で本剤を投与すること、黄斑浮腫のリスクが高い患者には投与開始前に眼科検査を実施することを添付文書において注意喚起することは適切である。
- ただし、黄斑浮腫は発現初期には無症候性であることもあるため、眼科検査について、黄斑浮腫の リスクの高い患者では投与開始3~4カ月後のみではなく、本剤服用中は定期的に行うこと、及び患 者が眼症状を訴えた場合には適切な眼科検査を行うことについて注意喚起する必要がある。
- なお、本剤投与による黄斑浮腫については製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

7.R.4.7 痙攣発作について

機構は、本剤による痙攣発作関連の有害事象について説明するよう申請者に求めた。 申請者は、以下のように説明した。

- MS 患者ではてんかん発作が起こりやすいとの報告があることから、臨床試験における痙攣発作関連の有害事象⁶⁰⁾の発現状況を検討した。国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験)二重盲検期では、プラセボ群で 0.5%(3/546 例)、本剤群で 1.9%(21/1099 例)に痙攣発作関連の有害事象が認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象はプラセボ群で認められなかったものの、本剤群で 12 例(てんかん 5 例、痙攣発作 4 例、部分発作 2 例、全身性強直性間代性発作 1 例)に認められ、このうち全身性強直性間代性発作(1 例)では因果関係が否定されていない。全身性強直性間代性発作が発現した被験者は、52 歳女性であり、投与開始 111 日後に重篤な全身性強直性間代発作が発現した。治験薬の投与を中止し、有害事象の治療として、レベチラセタム(経口剤)が投与され、回復が認められた。A2304 試験二重盲検期及び継続投与期併合では、痙攣発作関連の有害事象は 2.5%(38/1517 例)に認められ、重篤な有害事象は 25 例に認められた。発現時期は本剤投与期間と関連せず、ほぼ一定の割合で認められた。
- 痙攣発作関連の有害事象について、厳密な比較は困難であるものの、プラセボ対照試験併合での発現割合(プラセボ群 0.5% (3/607 例)、本剤 2 mg 群 1.7% (19/1148 例))及び長期投与試験併合での発現割合(本剤 2~10 mg 群 2.4% (42/1737 例))について、その発現割合は多発性硬化症の疫学データ(Neurology 2017; 89: 2462-8)の発現割合(3.5%)を上回るものではなく、非臨床試験で本剤の痙攣誘発作用を示唆する変化は認められなかった。
- 以上より、本剤の投与により痙攣発作の発現リスクが高くなる可能性は低いと考えるものの、添付 文書のその他の副作用の項に記載する。

機構は、A2304 試験において、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高く、また本剤群でのみで 重篤な有害事象が認められ、因果関係が否定されていない事象も認められていることを踏まえると、痙 攣発作について添付文書において注意喚起を行う必要があると考える。

⁶⁰⁾ MedDRA SMQ「痙攣(広域)」に含まれる事象

7.R.5 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果の適切性について、海外における効能・効果の違いも踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、海外における承認効能・効果について、以下のように説明した。

- ・ 米国においては、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験) の結果に基づき、適応症を SPMS として承認申請を行った。しかしながら、試験開始前の過去 2 年以内に再発がある患者と比較して、 過去 2 年以内に再発がない患者において、3mCDP をイベントとしたプラセボ群に対する本剤群の ハザード比が大きい傾向であったこと (表 58) 等から、再発がない (疾患活動性の低い) SPMS に 対する臨床的ベネフィットを示すエビデンスは十分ではないと FDAにより判断された。一方、A2304 試験で再発抑制効果が認められていること (7.R.3.4 参照) に加えて、RRMS 患者を対象とした海外 第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: A2201 試験) においても、MRI 画像上の活動性病変数の低下が認められていた。以上より、承認効能・効果は「CIS、RRMS、疾患活動性を有する SPMS を含む成人の再発型の MS」とされた。なお、FDA は本剤の承認に伴い、効能・効果が再発型の MS とされていた他の薬剤について、本剤と同じ効能・効果に改訂するよう指示した。
- 欧州においては、MS の臨床評価ガイドライン⁶¹⁾において、再発(疾患活動性)の有無を問わず SPMS を適応症とする場合、MS の再発とは無関係に身体的障害の進行に対する有効性を示すことが必要 とされている。本剤の審査の過程で、MS の再発によらない疾患進行に対する有効性が明確に示されていないと欧州規制当局により判断された。以上より、承認効能・効果は「再発又は炎症活動性 の画像所見により確認された疾患活動性を有する SPMS」とされた。
- なお、豪州においては、SPMSを効能・効果として承認されている。

その上で申請者は、本邦の申請効能・効果の適切性について、以下のように説明した。

- A2304 試験では、RRMS の既往歴を有し、再発の有無にかかわらず 6 カ月以上持続する障害進行が みられた患者を対象とし (7.R.3.5 参照)、選択基準として、EDSS が 3.0~6.5 の患者を設定した。 対象として、障害進行の持続期間を 6 カ月としたのは、国際的に使用されている SPMS の定義 (Neurology1996; 46: 907-11) である「再発とは無関係な障害進行」の持続期間について統一基準を 設けるためである。また、選択基準として EDSS が 3.0~6.5 とし、EDSS に下限を設けたのは、RRMS を除くためである。RRMS から SPMS への移行は通常後方視的に判断されるため、移行期において SPMS への移行を明確に判断するのは難しい (Neurology 2014; 83: 278-86) ものの、EDSS が 3.0 を 過ぎると二次性進行期が始まると考えられるとの報告 (Brain 2006; 129: 584-94) があるためである。
- A2304 試験の主要評価項目である 3mCDP が認められるまでの期間において、本剤群のプラセボ群に対する優越性が確認され、過去2年以内の再発の有無別(表58)や他の背景因子の有無別(表54)の部分集団解析においても、プラセボ群と比較して本剤群で改善傾向が認められている。
- また、副次評価項目ではあるものの ARR に対しても統計学的に有意な効果を示した(7.R.3.4 参照)。 A2304 試験において、炎症性の疾患活動性を示す MRI 所見においても、試験開始前にガドリニウム 造影病変がみられない被験者が全体の約 8 割を占めていたものの、投与後 24 カ月にわたりガドリニウム造影病変数をプラセボに比べ 86.3%減少させ、新規又は拡大 T2 病変数も 80.6%減少させた。

⁶¹⁾ Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis

本剤群で炎症性の疾患活動性を示す有効性評価項目は一貫して改善を示していることを踏まえると、 SPMS 患者において本剤の再発予防効果が期待できると考える。

- 以上より、投与対象を SPMS とし、効能・効果を「SPMS の再発予防及び身体的障害の進行抑制」とすることは適切であると考える。
- なお、MS を専門としない脳神経内科医においても本剤の投与対象が判断できるよう、添付文書において A2304 試験の選択基準等を参照すること、再発を伴う場合でも SPMS と診断できる症例があること、SPMS でよくみられる歩行や認知機能に障害がみられた場合に SPMS への移行が疑われることについて、添付文書において注意喚起することが適切と考える。

機構は、効能・効果について、以下のように考えるが、専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

- SPMS を投与対象とすることについて、欧米では、再発によらない身体的障害の進行(progression)に対する有効性が明確ではないと判断され、再発を有していない SPMS 患者が投与対象から除外されている。しかしながら、本剤において、過去 2 年間の再発の有無によらず疾患進行が抑制される傾向が示唆され(表 58)、疾患が進行し、再発が減少した患者においても、有効性が期待できること、SPMS 患者に対して有効性を示す臨床試験成績を有する薬剤は他にないこと、本邦における既承認の MS 治療薬では、主に RRMS 患者を対象とした臨床試験成績に基づき、進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない旨の記載を行った上で、医療上の必要性等も考慮し、SPMS や PPMS を含む多発性硬化症に関する効能・効果を付与していることから、再発を有していない SPMS を含め、SPMS 全体を投与対象とすることは許容可能である。
- 効能・効果を、SPMS の再発予防及び身体的障害の進行抑制とすることについて、A2304 試験において ARR 及び MRI 所見は主要評価項目ではないものの、いずれの評価項目においても本剤投与により一貫して再発予防効果が認められている。ARR 及び MRI 所見は RRMS 患者に対する臨床試験では主要な有効性評価項目として設定されている項目である。したがって、再発予防とすることに問題はない。また、身体的障害の進行抑制とすることについて、過去 2 年以内の再発の有無別の部分集団解析において、いずれの集団においても、主要評価項目とされた 3mCDP が認められるまでの期間において、プラセボ群と比較して本剤群で改善傾向が認められている。さらに、試験開始前の過去 2 年以内に再発がなかった患者でも、試験期間中に一定の割合で再発が認められているが、SPMS患者においても、早期では RRMS と同様に再発を有する患者が存在し、これらの患者において、再発予防により不可逆的な身体的障害の進行を抑えることは臨床的に意義があると考えられる。以上を踏まえ、身体的障害の進行抑制とすることに問題はない。
- なお、米国においては RRMS 患者も含む効能・効果で承認されているが、本剤の日本人 RRMS 患者 に対する有効性及び安全性を検討した試験は存在しないこと等を踏まえると、申請効能・効果の通り、SPMS 患者に限定した効能・効果とすることは適切である。しかしながら、本剤は MS 患者の再発に対する有効性が示唆されていること、RRMS から SPMS の進行した際に、治療薬を切り替えずに継続して治療を行うことが望ましいと考えることから、本剤の RRMS 患者に対する開発も検討することが望ましい。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 漸増方法について

機構は、本剤の漸増方法の設定根拠及びその適切性について説明するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように説明した。

- 健康成人を対象に心伝導への影響を考慮し実施した漸増投与法を検討する試験(CTD 5.3.4.1.3: A2107 試験)において、被験者 56 例を 4 群(プラセボ群、漸増投与群 1、漸増投与群 2、及び非漸増投与群の漸増スケジュールは表 32)に無作為に割り付け、盲検下で治験薬を 12 日間投与した。その結果、有害事象はプラセボ群の 0% (0/14 例)、漸増投与群 1 の 21.4% (3/14 例)、漸増投与群 2 の 28.6% (4/14 例)及び非漸増投与群の 64.3% (9/14 例)に認められ、重篤な有害事象は認められなかった。また、漸増投与群のいずれも、非漸増投与群にみられた Day1 における心拍数の低下並びに房室ブロック及び洞停止の発現割合が低減した(表 60)。
- したがって、国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験)では本剤の投与開始時に表 45 に示す 漸増投与法にて、投与初期の心血管系の有害事象の発現に対して安全性モニタリングを行った (7.R.4.2 参照)。
- なお、A2304 試験では、治験薬を食前又は食後に関係なく毎日同じ時刻に服用すること、及び午前に服用することを治験実施計画書で推奨した結果、被験者の約9割(86.8~94.8%)が午前中に治験薬を服用した。その結果、漸増投与期間中(投与開始日から6日目まで)における治験薬投与後24時間にわたるモバイル心臓テレメトリーでの心拍数のベースラインからの変化量の推移において、いずれの日も、プラセボ群ではベースラインと同程度で推移したのに対し、本剤群では投与後6時間までに最も減少し、それ以降は回復する傾向が認められた。また、治験薬投与の有無に関わらず、深夜(午前1~3時)に最も心拍数が減少していた。
- 以上より、本剤投与による心拍数減少のピーク(投与後6時間以内)と日内変動による心拍数減少のピーク(深夜1~3時頃)が重なるのを避けるために、本剤を午前中に内服することが適切と考え、添付文書において注意喚起する予定である。

7.R.6.2 維持用量について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験)の維持用量(2 mg/日)の設定根拠について説明した上で、本剤の維持用量を 2 mg/日と設定することの適切性について申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

• SPMS は RRMS から移行し、再発の有無にかかわらず障害が徐々に進行する疾患であるが、SPMS の障害進行に対し確立された MRI 所見やバイオマーカーは存在しない。A2304 試験の維持用量は、RRMS を対象とした海外第 II 相試験(CTD 5.3.5.1-2: A2201 試験)における本剤のプラセボに対する 用量反応性の解析結果 (7.2 参照) に基づき設定した。すなわち、RRMS 患者の投与 3 カ月後の CUAL 数から用量反応関係を検討した結果、本剤 2 mg と 10 mg の抑制効果は同程度であり、本剤 2 mg では ほぼ最大効果に達していた。なお、本剤 2 mg では、CUAL 数の抑制効果に加え、ARR の結果からも再発予防効果の傾向が認められた(7.R.3.4 参照)。また、日本人第 I 相試験(CTD 5.3.3.1-1: A1101 試験)及び外国人第 I 相試験(参考 CTD 5.3.3.1-2: A2101 試験)の結果を踏まえ、日本人と外国人で

薬物動態に明らかな民族差がみられなかったこと(6.R.2 参照)から、日本人に対しても外国人と同一の用法・用量を検討することとした。

• A2304 試験において、主要評価項目である 3mCDP が認められるまでの期間の評価から本剤 2 mg/日 群でプラセボ群と比較して有意な障害進行抑制効果が認められていること、さらに副次評価項目で はあるものの ARR も本剤群でプラセボ群よりも低かった (7.R.3.4 参照) ことを踏まえると、本剤の SPMS 患者に対する維持用量を 2 mg とすることは適切と考える。

7.R.6.3 休薬後の投与再開時における用法・用量について

機構は、本剤の休薬後の投与再開時における用法・用量について説明するよう申請者に求めた。 申請者は、以下のように説明した。

外国人を対象とした本剤投与再開後の陰性変時作用を評価した臨床試験(CTD 5.3.4.1-2: A2110 試験)において、心拍数の最大減少量が 30 回/分を超えた症例が、本剤 1 mg 投与/120 時間休薬時、本剤 2 mg 投与/120 時間休薬時、及び本剤 2 mg 投与/192 時間休薬時に認められた。一方、第二度房室ブロックが 3 例(プラセボ投与時、本剤 1 mg 投与/120 時間休薬時、本剤 2 mg 投与/72 時間休薬時各 1 例)に認められたが、すべて無症候性であった。また、2 秒超の洞停止はプラセボ投与時 1 例、本剤 0.5 mg 投与/48 時間休薬時、本剤 1 mg 投与/96 時間休薬時、本剤 4 mg 投与/96 時間休薬時各 1 例)に認められたが洞停止の大部分は迷走神経が優位となる夜間に発現し、すべて無症候性であった。また最長の洞停止は 2.26 秒であり、臨床的に大きな問題は認められなかった。

A2110 試験では休薬期間と房室ブロック及び洞停止の関連は明らかではなかったものの、休薬期間が120 時間を超えた症例で30回/分を超える心拍数の減少が認められたことを踏まえ、A2304 試験では維持用量で投与中に4日以上休薬した場合は、再度、漸増法により投与を再開するよう規定した。4日以上休薬した被験者はプラセボ群の2.4%(13/546例)及び本剤群の6.0%(66/1099例)に認められ、このうち投与再開時に漸増投与を行わなかった被験者はプラセボ群の3例、本剤群の17例に認められた。なお、これらの症例において、投与再開から2週間に心血管系の有害事象は本剤群で認められなかった。

A2110 試験成績を踏まえると、本剤の休薬後の投与再開について、維持用量投与中に 4 日以上連続して本剤の投与を中断した場合には、再度漸増法 (表 45) により投与を再開することが適切と考えるため、その旨を添付文書において注意喚起する予定である。

機構は、7.R.6.1~7.R.6.3 について、以下のように判断するが、これらの判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

- 漸増方法について、漸増なしで投与を開始した場合よりも投与初期の心伝導に対する影響を軽減できることを踏まえると、A2107試験及びA2304試験成績に基づいて漸増法を行うことは適切である。また、心伝導への影響を軽減するために漸増開始からの6日間は朝投与とするよう規定することは適切である。
- 維持用量について、SPMS の障害進行に対する維持用量を、RRMS における炎症性の疾患活動性を示す MRI 病変に対する有効性に基づき設定することには限界があるものの、A2304 試験において主要評価項目である 3mCDP が認められるまでの期間について、本剤 2 mg/日群とプラセボ群との間に有意差が認められている。また、副次評価項目である ARR も本剤 2 mg/日群でプラセボ群より再発

が抑制されており、安全性も許容可能であったことを踏まえると、本剤 2 mg/日を維持用量とすることに問題はない。

• 休薬後の投与再開時における用法・用量について、本剤を4日以上休薬した場合には、再度漸増法により投与を再開することは適切である。

7.R.7 本剤の適正使用について

機構は、本剤投与時には感染症、心血管系有害事象、肝機能障害、黄斑浮腫等の眼障害等、他科との連携が必要となる場合も想定されることから、患者の安全性を確保するための本剤の適正使用に関する 方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬と同じSIP₁受容体に作用するフィンゴリモドでも同様の有害事象が認められ、重篤な事象も認められているため、フィンゴリモドでは、これらの有害事象に適切に対処するために以下のような対応を行っていること、また、処方を受ける患者用カードを作成し、処方箋に記載されている医療機関との一致等を確認した上で患者にフィンゴリモドが処方される仕組みになっていることを説明した。

- 本剤の適正使用(施設要件、他科医師との連携情報等の確認を含む)について、処方する医師が内容を理解した上で適正使用確認書に署名し、製造販売業者がそれを入手する
- 本剤の適正使用について説明を行い、眼科連携体制について了解を得た上で、連携する眼科医が眼 科連携確認票に署名し、製造販売業者がそれを入手する
- 本剤の特性及び適正使用について、E-learning を処方医が受講し、本剤の適正使用を了解したことを 製造販売業者が確認する

その上で申請者は、本剤においても黄斑浮腫は重大な副作用であり眼科医との連携が必須であること 等から、フィンゴリモドと同様の適正使用策を講じる予定であること、また、フィンゴリモドと同様に 患者用カードも作成し、処方箋に記載されている医療機関との一致等を確認した上で、患者に処方する 仕組みとすることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者からは、追加の安全性監視活動として、SPMS 患者を対象とし、使用実態下における本剤の安全性及び有効性の情報を収集するため、本剤が投与された全症例を対象とし、目標症例数 330 例、1 症例当たりの観察期間を 12 カ月とする使用成績調査を実施予定であることが説明されている。

機構は、全例調査における主な調査項目等の適切性については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、CTD 5.3.5.1-1 において、盲検性を確保することを目的として構築した3つの独立したデータベースへのアクセス権管理が不十分であり、当該事

項が結果の評価に影響を及ぼす可能性が考えられた。このため、提出された承認申請資料について、当該事項の有効性及び安全性評価に対する影響を確認する等の措置を講じた上で審査を行うことが適切であると機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD 5.3.5.1-1)に対してGCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCPに従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び治験依頼者に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

・治験実施計画書からの逸脱(併用禁止薬に係る規定の不遵守)

治験依頼者

・電子的データ授受システムの一部のユーザーに不適切なアクセス権限を付与していた

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制に係る有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は二次性進行型多発性硬化症の患者に対する新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。また機構は、投与開始時に認められる徐脈、重篤な感染症及び黄斑浮腫に対して適切なモニタリング及び他の診療科との連携を行う必要があると考える。なお機構は、本剤の安全性、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告(2)

令和2年4月13日

申請品目

[販 売 名] メーゼント錠 0.25 mg、同錠 2 mg

[一般名] シポニモド フマル酸

「申請年月日」 平成31年1月7日

「略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審查内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告(1)に記載した機構の判断及び「6.R.4 併用薬による用量調節について」 等の機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験) におけるデータベースのアクセス権の不適切な 管理の影響について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験)において、データベースのアクセス権の不適切な管理により有効性評価に影響を及ぼした可能性は否定できないものの、表 51 及び表 52 のいずれも有効性評価項目においてプラセボ群と比較して本剤群で改善傾向を示していること等を踏まえ、全体集団の結果に基づき A2304 試験の評価を行うことは可能であると考えた(審査報告(1) 7.R.2 参照)。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

なお、専門委員から、A2304 試験ではデータベースのアクセス権の不適切な管理により、盲検性が担保できていない可能性がある症例が存在することを適切に情報提供する必要があること、及びそれらの患者を除外した解析結果についても適宜医療現場に情報提供できるようにする必要があるとの意見が示された。

以上を踏まえ機構は、これらの情報を医療現場に適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は 適切に対応した。

1.2 投与開始時における心拍数の減少及び徐脈性不整脈関連の有害事象並びに他の心血管系の有害事 象について

機構は、本剤の漸増期間中は徐脈性不整脈関連の事象や所見の発現に注意が必要であり、医療従事者及び患者に十分に情報提供する必要があると考えた。投与開始時の心拍数減少に対するモニタリング及び注意喚起に関して、心血管リスク因子の有無にかかわらず、本剤投与開始日(又は4日以上休薬後の投与再開日)には、本剤投与前に心拍数及び心電図の測定を行い、本剤投与後に心拍数の低下が回復傾向にあることを確認できるまで心拍数及び心電図のモニタリングを行い、患者の状態に応じてモニタリングの継続の可否を判断する必要があると考えた。その後の漸増期間中の各投与日においても脈拍数のモニタリング及び症状の有無の確認を行う必要があると考えた。また、A2304 試験の除外基準に設定していた主な心血管リスクの高い患者については、禁忌とする必要があると考えた(審査報告(1)7.R.4.2)。さらに、A2304 試験では本剤群でQT延長及びQT延長関連の有害事象が多く認められたことから、QT延長リスクについても添付文書において注意喚起を行うことが適切であると考えた(審査報告(1)7.R.4.3)。以上の機構の判断は専門委員に支持された。

なお、専門委員から、以下の意見が示された。

- 本剤の投与開始日における投与後の心拍数及び心電図のモニタリングが必要な時間、並びに漸増期間中の脈拍数のモニタリング及び症状の有無の確認が必要な期間について、添付文書等で明記すべきである。
- 漸増期間中の脈拍数及び自覚症状の有無の確認について、医師へ連絡する具体的な基準等を患者向け資材に記載する必要がある。
- 禁忌における QT 延長のある患者の設定や、QT 延長作用がある薬剤との併用について、注意喚起する必要がある。

以上を踏まえ機構は、以下の対応を行うよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

- 添付文書の警告の項に、漸増期間(6 日間)中に心拍数の低下作用がみられるため、循環器を専門とする医師と連携するなど、適切な処置が行える管理下で投与を開始することを記載すること。
- 著明な QT 延長のある患者を禁忌とすること。
- 添付文書の重要な基本的注意の項に、以下の内容を明記すること。
 - ➤ 初回投与後6時間まで継続してモニタリングを行い、初回投与後の経過に応じて、漸増期間(6日間)中は連続的に心電図をモニターすることを検討すること、
 - ▶ 漸増期間中は、心拍数が減少するため、患者又はその家族等に対し、失神、浮動性めまい、息切れなどの症状がみられた場合には主治医に連絡するよう指導すること。
 - ▶ 少なくとも投与開始 7 日目までは家庭で脈拍数を測定し、脈拍数が 50 bpm 未満を示した場合 にも主治医に連絡するよう指導することを明記すること。
- 医療従事者向け情報提供資材及び患者向け情報提供資材を作成し、それぞれの資材にモニタリング 方法についてわかりやすく記載すること。

1.3 効能・効果について

効能・効果を「二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」とすることに特に問題はないが RRMS に対する開発も積極的に行うことが望ましいとの機構の判断 (審査報告 (1) 7.R.5) は専門委員に支持された。

申請者は、本剤の製造販売後の RRMS の治療実態や医療現場のニーズ等を踏まえ、本剤の RRMS に対する開発について、改めて検討する旨を説明した。

1.4 用法・用量について

用法・用量について、国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: A2304 試験)と同様の漸増法を設定すること、漸増開始からの 6 日間は朝投与とすること、本剤 2 mg/日を維持用量とすることが適切との機構の判断(審査報告(1)7.R.6)は専門委員に支持された。

機構は、用法・用量を以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

【用法・用量】

通常、成人にはシポニモドとして 1 日 0.25 mg から開始し、2 日目に 0.25 mg、3 日目に 0.5 mg、4 日目 0.75 mg、5 日目に 1.25 mg、6 日目に 2 mg を 1 日 1 回朝に経口投与し、7 日目以降は維持用量である 2 mg を 1 日 1 回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表74に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表75に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 74 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項			
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報	
・リンパ球数減少、感染症 ・投与開始時の徐脈性不整脈 (伝導障害含む) ・QT 延長 ・黄斑浮腫 ・悪性腫瘍 ・可逆性後白質脳症症候群 ・血栓塞栓症	• 生殖発生毒性	・他の疾患修飾薬からの切替え後の安全性及び有効性	
有効性に関する検討事項			
該当なし			

表 75 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験 及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査 (全例調査) ・製造販売後臨床試験 ^{a)}	・市販直後調査による情報提供・医療従事者向け資材の作成、提供・患者向け資材の作成、提供・医薬品の使用条件の設定
	・企業ホームページ等による本剤の副作用
	発現状況の公表及び情報提供

a) 継続中の A2304 試験を本剤の承認取得後に製造販売後臨床試験に読み替えて実施。

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。 申請者は、SPMS 患者を対象として、表 76 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 76 特定使用成績調査計画の骨子(案)			
目 的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性について検討する		
調査方法	全例調査方式		
対象患者	販売開始以降に本剤の投与を受けたすべての SPMS 患者		
観察期間	24 カ月間		
予定症例数	330 例		
主な調査項目	患者背景(年齢、性別、合併症、CYP2C9 遺伝子多型検査結果等) 本剤の投与状況 前治療薬、併用薬 有害事象の発現状況、臨床検査値、心電図 EDSS 再発の有無		

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に提供す る必要があると考える。

2. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影 響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
13	23	<u>バックグラウンド</u> の3倍	検出限界の3倍
16	32	¹⁴ C 標識体 (本薬) <u>10 mg/kg を単回経口投与</u>	14C 標識体(本薬) <u>1 mg/kg を静脈内投与</u>
17	5	14C 標識体(本薬) <u>1 mg/kg を静脈内投与</u>	14C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回経口投与
52	表 51	①以外の集団 ハザード比 [95%CI]	①以外の集団 ハザード比 [95%CI]
32	201	0.79 [0.6 <u>6</u> , 0.96]	0.79 [0.6 <u>5</u> , 0.96]
		<u>来院日</u> において、	広範囲の安全性モニタリングが行われた被
60	11		験者では、第1及び7日目の投与後6時間
			時点において、
65	表 67	プラセボ群 初回発現時期(15~28 日)	プラセボ群 初回発現時期(15~28 日)
0.5	双 07	血圧上昇 1 (0. <u>1</u>)	血圧上昇 1 (0. <u>2</u>)
65	表 67	本剤群 初回発現時期(8~14 日)	本剤群 初回発現時期(8~14 日)
63	衣 07	「血圧上昇」 1 (0. <u>2</u>)	「血圧上昇」 1 (0. <u>1</u>)
		重篤な有害事象は本剤群のみで 1 例認めら	重篤な有害事象は本剤群のみで 1 例認めら
65	21	<u>れたものの</u> 、治験薬との因果関係は <u>否定さ</u>	<u>れ</u> 、治験薬との因果関係は <u>否定されなかっ</u>
		<u>れ</u> 、治験薬の投与が継続された。	<u>たものの</u> 、治験薬の投与が継続された。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承 認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は10年、生物由 来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果] 二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

[用法・用量] 通常、成人にはシポニモドとして1日0.25 mg から開始し、2日目に0.25 mg、3日目 に0.5 mg、4日目に0.75 mg、5日目に1.25 mg、6日目に2 mg を1日1回朝に経口投 与し、7日目以降は維持用量である2 mg を1日1回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

- 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AIC	Akaike Information Criterion	赤池情報量規準
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARR	Annualized Relapse Rate	年間再発率
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	乳がん耐性タンパク質
BMI	Body mass index	体格指数
BSEP	Bile Salt Export Pump	胆汁酸排泄ポンプ
CD	Cluster of Differentiation	分化抗原群
CFA	Complete Freund's Adjuvant	完全フロイントアジュバント
СНО	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CIS	Clinically isolated syndrome	_
CL/F	Apparent Total Clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum Serum (Plasma) Concentration	最高血清(血漿)中濃度
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CUAL	Combined Unique Active Lesion	Since A
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
_		
	4	
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
DMSO	Dimethyl Sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EAE	Experimental Autoimmune Encephalomyelitis	実験的自己免疫性脳脊髄炎
EC50	Effective Concentration, 50%	50%有効濃度
ED ₅₀	Effective Dose, 50%	50%効果量
EDSS	Expanded Disability Status Scale	総合障害度スケール
EdU	5-ethynyl-2-deoxyuridine	5-エチニル-2-デオキシウリジン
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E_{max}	Maximum Effect	最大効果
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FEV ₁	Forced expiratory volume in one second	1 秒量
FMI	Final Market Image Formulation	_

GABA	Gamma-aminobutyric Acid	γ-アミノ酪酸
GC	Gas Chromatography	ガスクロマトグラフィー
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GFAP	Glial Fibrillary Acidic Protein	グリア線維酸性タンパク質
GIRK	G protein-coupled Inwardly Rectifying K+ channel	G タンパク質共役型内向き整流カリウムチャネル
GTPγS[³⁵ S]	Guanosine 35S-[gamma-thio] Triphosphate	グアノシン-γ-チオ(³⁵ S)三リン酸
HEK	Human Embyonic Kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	Human Ether-a-go-go Related Gene	ヒト急速活性型遅延整流Kチャネル遺伝子
HLGT	High Level Group Terms	高位グループ語
HLT	High Level Term	高位用語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IBA	Ionized calcium-Binding Adaptor molecule	ミクログリア特異的カルシウム結合タンパ ク質
IC ₅₀	Half Maximal (50%) Inhibitory Concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH M7 ガイ ドライン	_	「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性(変異原性)不純物の評価及び管理ガイドラインについて」(平成27年11月10日付け薬生審査発1110第3号)
ICH Q1E ガイ ドライン	_	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日付け医薬 審発第0603004号)
ICH Q3A ガイ ドライン		「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」 (平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第1216001 号)
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IR	Infrared Absorption Spectrum	赤外吸収スペクトル
Ki	Inhibitory Constant	阻害定数
k _{inact}	Maximum Inactivation Rate Constant	最大不活性化速度定数
KLH	Keyhole Limpet Hemocyanin	スカシガイヘモシアニン
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分 析
LPS	Lipopolysaccharide	リポポリサッカライド
LUC	Large Unstained Cell	大型非染色細胞
MATE	Multidrug and Toxic Extrusion	_
3mCDP	3-month confirmed disability progression based on EDSS	EDSS に基づく 3 カ月持続する障害進行
6mCDP	6-month confirmed disability progression based on EDSS	EDSS に基づく6カ月持続する障害進行

MCP-Mod	Multiple Comparison Procedure -modeling	_
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	Market Formulation	
MOG	Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein	ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴映像法
MRP2	Multidrug Resistance Associated Protein 2	多剤耐性関連タンパク質 2
MS	Multiple Sclerosis	多発性硬化症
NMR	Nuclear Magnetic Resonance Spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
NZW	New Zealand White	
OAT	Organic Anion Transporting Polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OATP	Organic Anion Transporter	有機アニオントランスポーター
OCT	Organic Cation Transporter	有機カチオントランスポーター
PALS	Periarteriolar Lymphoid Sheath	動脈周囲鞘
PBPK	Physiologically-based Pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PLGF2	Placental Growth Factor 2	胎盤成長因子
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPMS	Primary Progressive Multiple Sclerosis	一次性進行型多発性硬化症
PT	Preferred Term	基本語
QTc	Corrected QT	補正 QT
QTcB 間隔	QT Interval Corrected for Heart Rate Using Bazett's Method	Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT	Fridericia 法により補正された QT 間隔
RDW	Red Cell Distribution Width	赤血球容積粒度分布幅
RH	Relative Humidity	相対湿度
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	再発寛解型多発性硬化症
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
S1P	Sphingosine 1 phosphate	スフィンゴシン1リン酸
Sph キナーゼ	Sphingosine kinase	スフィンゴシンキナーゼ
SPMS	Secondary Progressive Multiple Sclerosis	二次性進行型多発性硬化症
t _{1/2}	Elimination Half-life	消失半減期
Th1	Helper T cell 1	ヘルパーT 細胞 1
Th17	Helper T cell 17	ヘルパーT 細胞 17
TIA	Transient Ischemic Attacks	一過性脳虚血発作
T4-UDP-GT	T4-Thyroxine-UDP-Glucuronosyl transferase	T4-UDP-グルクロン酸転移酵素
t _{max}	Time to Reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間
TSH	Thyroid Stimulating Hormone	甲状腺刺激ホルモン
UV	Ultraviolet Spectrum	紫外吸収スペクトル
Vc/F	Apparent Central Volume of Distribution	見かけの中心コンパートメントの分布容積
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	血管内皮細胞増殖因子

機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		メーゼント錠 0.25 mg、同錠 2 mg
本薬	siponimod fumaric acid	シポニモド フマル酸塩