

審議結果報告書

令和3年3月3日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ケシンプタ皮下注20 mgペン
[一般名] オファツムマブ(遺伝子組換え)
[申請者名] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和2年7月29日

[審議結果]

令和3年2月25日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に該当し、再審査期間は10年、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和3年2月10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] ケシンプタ皮下注 20 mg ペン
[一般名] オファツムマブ（遺伝子組換え）
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和2年7月29日
[剤形・含量] 1キット（0.4 mL）中にオファツムマブ（遺伝子組換え）20 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（3）新投与経路医薬品、（4）新効能医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R2薬）第459号、令和2年3月17日付け薬生薬審発0317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、本品目の再発寛解型多発性硬化症患者及び疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症患者における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]

下記患者における再発予防及び身体的障害の進行抑制

再発寛解型多発性硬化症

疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症

[用法及び用量]

通常、成人にはオファツムマブ（遺伝子組換え）として1回20 mg を初回、1週後、2週後、4週後に皮下注射し、以降は4週間隔で皮下注射する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和2年12月24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] ケシンプタ皮下注 20 mg ペン
[一般名] オファツムマブ（遺伝子組換え）
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和2年7月29日
[剤形・含量] 1キット（0.4 mL）中にオファツムマブ（遺伝子組換え）20 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果] 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、成人にはオファツムマブ（遺伝子組換え）として1回20 mg を以下の投与間隔で皮下投与する。
導入期：初回投与時、1週後、2週後
維持期：4週後、以降4週間隔

[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.....	2
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.....	4
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.....	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
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.....	11
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.....	19
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.....	54
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	54

[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時間的・空間的に病変が多発する炎症性脱髄疾患であり、本邦では指定難病とされている。自己免疫応答による中枢神経内の炎症により脱髄や軸索の損傷が生じることで、歩行障害、嚥下・構音障害、視覚障害等の多岐に亘る神経症状を呈する。主な身体的障害は歩行障害であり、適切な時期に適切な治療が受けられなければ、病態が進行し車椅子生活を余儀なくされる場合もある。

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 の経過を辿った後に再発の有無にかかわらず身体的障害が進行する二次性進行型（SPMS）、発症時から再発を伴わずに身体的障害が進行する一次性進行型（PPMS）の 3 病型に分類される（国内 MS 診療ガイドライン）。MS 患者の約 85% は RRMS として発症後、再発と寛解を繰り返しながら、約半数が SPMS に移行し、移行後も一定期間は再発が認められるが、病態の進行に伴い徐々に再発は認められなくなる（国内 MS 診療ガイドライン、Mult Scler Relat Disord 2016; 9(Suppl 1): 5-48）。RRMS と再発が認められる段階にある SPMS をまとめて再発性の MS（RMS）と称することもある（Mult Scler Relat Disord 2016; 9(Suppl 1): 5-48）。なお、本剤は「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、令和 2 年 3 月 17 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R2 薬）第 459 号、令和 2 年 3 月 17 日付け薬生薬審発 0317 第 1 号）。

本薬は主に B 細胞上に発現しているヒト CD20 を標的とするヒト型 IgG1κ モノクローナル抗体であり、MS の発症及び再発に関与している自己反応性 B 細胞を減少させることで、MS に対して効果を示すことが期待されている。なお、本薬はグラクソ・スミスクライン株式会社により抗悪性腫瘍薬として臨床開発が開始され、本邦では 2013 年 3 月に「再発又は難治性の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病」を効能・効果として点滴静注用製剤が承認されており（アーゼラ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 1000 mg）、その後ノバルティスファーマ株式会社に導出された。

本剤は皮下注射製剤であり、本邦では、2018 年 3 月から MS に対する臨床試験が開始され、今般、申請者は、国内外の臨床試験成績に基づき本剤の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。

海外では、MS に係る効能に関して、米国で 2020 年 8 月に承認され、2020 年 11 月現在、欧州では審査中である（2020 年 1 月に承認申請）。

なお、本邦では、MS に対する疾患修飾薬として、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）、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 MS に対して、シポニモド フマル酸が SPMS に対して承認されている。

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

原薬のオフアツムマブ（遺伝子組換え）は、MF に登録されている原薬（MF 登録番号 224MF10088）を用い、既承認本薬製剤の製造に使用している原薬と製造方法及び管理が同一である。

表1 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	4	5 ± 3°C	24 カ月 ^{b)}	██████████ ^{c)}
	3			ペン製剤 ^{d)} (紙箱包装)
加速試験	4	25 ± 2°C/60 ± 5%RH	6 カ月	██████████ ^{c)}
	3			ペン製剤 ^{d)} (紙箱包装)
苛酷試験	4	40 ± 2°C/75 ± 5%RH	6 カ月	██████████ ^{c)}
	3	30 ± 2°C/75 ± 5%RH		ペン製剤 ^{d)} (紙箱包装)
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux・h 及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m ² 以上		ペン製剤 ^{d)} (非包装及び紙箱包装)

a) 申請製法で製造された製剤

b) █████ カ月まで継続中

c) █████ に █████ し █████ した製品

d) █████ を専用ペン型注入器に装てんした製品 (市販予定製剤)

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、██████████における██████████の減少及び██████████の増加、██████████における██████████の減少及び██████████の増加並びに██████████の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化に加えて、██████████の増加、██████████における██████████の増加、██████████における██████████ (██████████) の減少及び██████████の低下が認められた。

光安定性試験の結果、ペン製剤 (非包装及び紙箱包装) は光に安定であった。なお、██████████に██████████及び██████████を██████████ (非包装) についても光安定性試験が実施され、光に不安定であった。

以上の結果より、製剤の有効期間は、一次容器として針付きガラス製シリンジ及びプロモブチルゴム製プランジャーストッパーを用いて、紙箱による遮光下、2~8°Cで保存するとき、24 カ月とされた。

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から、製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、██████████%塩酸が新添加剤として含有されている。██████████%塩酸は██████████適合品であり、日本薬局方塩酸を██████████により希釈して製造される。

機構は、提出された資料から、██████████%塩酸の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と判断した。また、機構は、日本薬局方塩酸と██████████%塩酸の間で、同一の投与経路 (皮下注射) において安全性に影響を及ぼしうる大きな差異はないと考えられること、日本薬局方塩酸は皮下注射において臨床使用経験があり、製剤中の塩酸としての使用量は日本薬局方塩酸の使用前例の範囲内であることを踏まえると、安全性に関する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

本申請は新投与経路医薬品及び新効能医薬品に係るものであり、本申請ではMSの効能に関連する効力を裏付ける試験の成績が新たに提出された。独立した安全性薬理試験は実施されていないが、新たに提出された生殖発生毒性試験において、中枢神経系及び呼吸系に対する影響が検討された。以下に主な試験成績を記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 CD20 に対する結合能 (CTD 4.2.1.1-1)

CD20 を発現するヒトバーキットリンパ腫 B 細胞由来の BJAB 細胞を用いて、CD20 に対する本薬の結合能が検討された結果、CD20 に対する平衡解離定数 (K_D) 値 (平均値±標準偏差) は 167 ± 59 pmol/L であった。

3.1.1.2 CDC 活性及び ADCC 活性 (CTD 4.2.1.1-2)

初代培養ヒト B 細胞及び補体成分の供給源としてヒト血清を用いて、核染色剤で染色された死細胞数を指標に、本薬 (0.0046~10 $\mu\text{g/mL}$) 及びリツキシマブ (0.0046~10 $\mu\text{g/mL}$) の CDC 活性がフローサイトメトリーにより検討された結果、本薬及びリツキシマブは用量依存的な CDC 活性を示し、全細胞数に対する死細胞数の割合の最大値はそれぞれ約 80% 及び約 10% であった。また初代培養ヒト B 細胞と本薬 (0.0046~10 $\mu\text{g/mL}$) 及びリツキシマブ (0.0046~10 $\mu\text{g/mL}$) をインキュベートした後、本薬及びリツキシマブを除去し、その 6 時間後にヒト血清を添加した条件下で CDC 活性を評価した結果、本薬及びリツキシマブの全細胞数に対する死細胞数の割合の最大値はそれぞれ約 50% 及び約 10% であり、本薬は CDC 活性を示したが、リツキシマブは陰性対照である抗ニワトリリゾチーム抗体 (約 10%) と同程度であった。

ヒト NK 細胞をエフェクター細胞、初代培養ヒト B 細胞をターゲット細胞として用いて、核染色剤で染色された死細胞数を指標に、本薬 (0.001~1 $\mu\text{g/mL}$) 及びリツキシマブ (0.001~1 $\mu\text{g/mL}$) の ADCC 活性がフローサイトメトリーにより検討された結果、本薬及びリツキシマブは用量依存的な ADCC 活性を示し、全細胞数に対する死細胞数の割合の最大値は約 30% 及び約 15% であった。

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 カニクイザルにおける CD20 陽性細胞数減少作用 (CTD 4.2.1.1-4)

カニクイザルに本薬 1 mg/kg を 0、7 及び 14 日目の合計 3 回皮下投与し、フローサイトメトリーにより末梢血中の CD20 陽性 B 細胞数及び CD20 陽性 T 細胞数を測定するとともに、抗 CD21 抗体、抗 CD1c 抗体及び抗 Paired box (Pax) 抗体を用いた免疫組織化学的手法により腋窩リンパ節切片の B 細胞を染色することで二次リンパ組織の B 細胞への影響が検討された。その結果、末梢血中 CD20 陽性 B 細胞数は初回投与後 2 日目からほぼ完全に抑制され、28 日目においてもベースラインから約 80% の抑制が持続し、90 日目にほぼベースラインまで回復した。CD20 陽性 T 細胞数も同様の推移だった。21 日目に採取された腋窩リンパ節では、リンパ濾胞における B 細胞数が減少するとともに、濾胞間域及び濾胞周辺域の B 細胞数は完全に抑制されたが、リンパ濾胞及び辺縁洞では成熟 B 細胞の残存が認められた。90 日目に採取された腋窩リンパ節では B 細胞数がベースラインの状態まで回復が認められた。リンパ濾胞及び辺縁洞の成熟 B 細胞は B 細胞数の回復や病原体に対する免疫応答への寄与が示唆されている (Front Immunol 2019; 10: 1340) と申請者は説明している。

3.1.2.2 EAE モデルを用いた検討 (CTD 4.3-15; J Neuroimmune Pharmacol 2019; 14: 709-19)

マウス EAE モデル²⁾に、抗マウス CD20 抗体 20 μg 又はアイソタイプ抗体を免疫 1 及び 3 日後の合計 2 回皮下投与し、EAE スコア³⁾を指標として抗マウス CD20 抗体の EAE に対する効果が検討された。その結果、免疫 7 日後より抗マウス CD20 抗体群及びアイソタイプ抗体群のいずれも EAE スコアの上昇が

2) 組換えヒトミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパクの部分ペプチドをフロイントアジュバンドとともに免疫することで作成された。
3) EAE の神経症状が 6 段階 (0: 異常なし、1: 尾の完全下垂、2: 片側後肢の部分麻痺、3: 両後肢の完全麻痺、4: 四肢麻痺、5: 死亡) で評価された。

認められ、アイソタイプ抗体群では免疫 12 日後に最高値のスコアを示し、抗マウス CD20 抗体群では免疫 15 及び 21 日後に最高値のスコアを示した。抗マウス CD20 抗体群では、免疫 7 日以降の EAE スコアの上昇が抑制され、免疫 21 日目まで EAE スコアはアイソタイプ抗体群に比べ低かった。抗マウス CD20 抗体群における末梢血中及び二次リンパ組織中の CD19 陽性 B 細胞数は、抗マウス CD20 抗体投与 2 日後に最低値を示し、アイソタイプ抗体群と比べ 80%以上抑制されていたが、その後回復傾向が認められた。

3.1.2.3 EAE モデルにおける標的組織への分布及び蓄積 (CTD 4.3-26: Front Immunol 2019; 10: 2437)

マウス EAE モデル²⁾に、ジルコニウム 89 で標識した抗マウス CD20 抗体を皮下又は静脈内に投与し、ガンマカウンターを用いてリンパ節への分布を検討したとき、皮下投与部位 (右側腹部) の所属リンパ節 (腸骨下部リンパ節) において、静脈内投与群に比べ皮下投与群で投与 1 日後の放射エネルギーが高かった。本薬を皮下投与することで、静脈内投与よりも標的組織であるリンパ節に優先的に送達されると考えられると申請者は説明している。

3.2 安全性薬理試験

生殖発生毒性試験 (カニクイザルを用いた雌雄の受胎能への影響に関する試験) において、安全性薬理の評価項目 (中枢神経系及び呼吸系) が検討され、概略は表 2 のとおりであった。なお、心血管系に対する影響については、既承認本薬製剤の承認審査時に評価済みとされている。

表 2 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	用量(mg/kg)	投与経路	所見	CTD
中枢神経系 呼吸系	カニクイザル (雌雄各 6 例/群)	一般状態、神経学的検査、 神経行動学的観察及び呼吸数	0 ^{a)} 、10/3 ^{b)} 、 100/20 ^{c)}	静脈内	影響なし	4.2.3.5.1

- a) 溶媒: 50 mmol/L 酢酸ナトリウム三水和物、0.05 mmol/L エデト酸二ナトリウム二水和物、1% L-アルギニン遊離塩基、■ mmol/L 塩化ナトリウム、0.02% ポリソルベート 80、pH 5.5
b) 10 mg/kg を週 1 回 5 週間投与後、3 mg/kg を 2 週に 1 回 8 週間投与
c) 100 mg/kg を週 1 回 5 週間投与後、20 mg/kg を 2 週に 1 回 8 週間投与

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 の病態形成の機序及び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。

- 再発を有する MS における急性炎症性脱髄病変の形成には、自己反応性 T 細胞及び自己反応性 B 細胞等の獲得免疫系の関与が病態の中心とされている。自己反応性 T 細胞は、末梢において自己抗原の提示を受け活性化し中枢神経系へ浸潤することで、炎症性脱髄病変の形成及び血液脳関門の破綻に関与し、自己反応性 B 細胞は、末梢における T 細胞への自己抗原の提示のほか、中枢神経系へ浸潤し自己抗体や炎症性サイトカイン等の産生を介して病態を進展させると考えられている (国内 MS 診療ガイドライン、Autoimmun Rev 2019; 18: 665-72)。
- 再発を有さない SPMS 及び PPMS の病態形成の機序は明らかではないものの、獲得免疫系による炎症は乏しく、活性化ミクログリアが主体となる自然免疫系や軟髄膜のリンパ濾胞様構造からの自己抗体及び炎症性サイトカイン産生により慢性炎症及び神経変性が進行すると考えられている (国内 MS 診療ガイドライン)。
- 本薬の標的分子である CD20 は、B 細胞のうちプレ B 細胞から成熟 B 細胞に発現しており、本薬は、*in vitro* において CDC 及び ADCC を誘発し B 細胞を溶解させること (3.1.1.2 参照)、サルにおいて

末梢血及びリンパ節の CD20 陽性 B 細胞数を減少させること (3.1.2.1 参照) が示されていることから、本薬は自己反応性 B 細胞の免疫応答を直接抑制すると考えられる。

- また CD20 は一部の T 細胞にも低レベルで発現しており、CD20 陽性 T 細胞は、MS 患者の脳脊髄液中で検出され、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク及びミエリン塩基性タンパクに対する反応性を示す等、MS における急性炎症性脱髄病変の形成への CD20 陽性 T 細胞の関与が報告されている (Brain 2019; 142: 120-32)。本薬は、CD20 発現 T 細胞に対して CDC を誘発すること (J Immunol 2006; 177: 362-71)、サルにおいて CD20 陽性 B 細胞数とともに末梢血の CD20 陽性 T 細胞数も減少させること (3.1.2.1 参照) が示されていることから、本薬の効果には T 細胞数を直接減少させる作用も寄与していると考えられる。
- 以上より、本薬は CD20 陽性 B 細胞及び CD20 陽性 T 細胞を減少させることで、自己反応性 B 細胞及び自己反応性 T 細胞による免疫応答を抑制し、再発を有する MS における急性炎症性脱髄病変の形成及び進行に対して抑制作用を示すと考えられる。なお、再発を有さない SPMS 及び PPMS においては、獲得免疫系の関与は限定的とされていること、本薬の中樞神経系への移行も乏しいと考えられること等から、本薬の有効性は限定的と考えられる。

機構は、MS に対する本薬の作用機序について、CD20 陽性 T 細胞数を直接減少させることの薬効への寄与の程度は明確ではないものの、提出された試験成績及び現時点で得られている知見を踏まえると、CD20 陽性 T 細胞数の減少作用も薬効に一部関与している可能性があることは理解可能であることから、申請者の説明を了承した。

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

本申請は新投与経路医薬品及び新効能医薬品に係るものであり、本薬の分布、代謝及び排泄については既承認本薬製剤の承認審査時に評価されている。本申請では、サルを用いた毒性試験におけるトキシコネティクスに基づき、本薬を反復皮下又は静脈内投与したときの薬物動態 (吸収) に関する試験成績が新たに提出された。血清中及び血漿中の本薬濃度は、ELISA 法 (定量下限: 400 又は 1000 ng/mL) 又は化学発光免疫測定法 (定量下限: 1 µg/mL) を用いて測定された。本薬に対する結合抗体は、ELISA 法又は電気化学発光法を用いて測定された。以下に主な試験成績を記載する。

4.1 吸収

4.1.1 サル反復投与試験

雌性サルに本薬を 2 週間に 1 回反復皮下又は静脈内投与したときの血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。皮下投与の 20 及び 100 mg/kg 群では、3/6 例及び 1/6 例が ADA 陽性であり、静脈内投与の 100 mg/kg 群ではいずれの個体も ADA 陰性であった (CTD 4.2.3.2-1)。

表3 雌性サルに本薬を2週間に1回反復皮下又は静脈内投与したときの血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータ

投与経路	用量 (mg/kg)	例数	測定時点	C _{max} ^{a)} (mg/mL)	AUC _{0-t} ^{a), b)} (mg·h/mL)	t _{max} ^{c)} (h)	t _{1/2} ^{c)} (h)	BA ^{d)} (%)
皮下投与	20	6	投与1日目	0.218 [0.186-0.269]	57.9 [44.6-77.0]	120 [36.0-168]	—	85.1 [65.6-113]
			投与15日目	0.297 [0.0916-0.637]	46.4 [18.7-67.9] ^{d)}	60.0 [24.0-72.0]	76.8 [26.5-210] ^{d)}	39.8 [9.29-67.6] ^{d)}
	100	6	投与1日目	1.00 [0.923-1.17]	257 [225-283]	48.0 [24.0-48.0]	—	75.6 [66.3-83.3]
			投与15日目	1.51 [1.16-2.01]	274 [134-347] ^{d)}	48.0 [24.0-72.0]	226 [72.2-353] ^{d)}	74.9 [13.5-110] ^{d)}
静脈内投与	100	6	投与1日目	2.76 [2.47-3.32]	340 [322-398]	0.50 [0.50-0.50]	—	—
			投与15日目	3.27 [2.93-3.93]	392 [375-423] ^{d)}	1.00 [0.50-6.00]	320 [265-345] ^{d)}	—

— : 算出せず

a) 平均値 [範囲]、b) 投与1日目: AUC_{0-336h}、投与15日目: AUC_{0-312h}、c) 中央値 [範囲]、d) 3例

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、用量比に応じた曝露量の増加が認められており、特段の問題は認められないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路及び新効能医薬品に係るものであり、本薬の静脈内投与時における安全性については既承認本薬製剤の承認審査時に評価されていることから、本申請においては皮下投与時の安全性及び生殖発生毒性の評価を補完することを目的として、新たに皮下投与を含む反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の成績が提出された。以下に主な試験成績を記載する。

5.1 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた2週間皮下又は静脈内投与毒性試験が実施された(表4)。本薬の皮下又は静脈内投与により、CD20陽性B細胞の枯渇及びCD40陽性B細胞数の減少が認められたが、いずれも薬理作用による所見であり、本薬による毒性とは判断されていない。CD20陽性B細胞の所見以外に特記すべき毒性所見は認められず、皮下及び静脈内投与における本薬の安全性プロファイルは同様であった。

なお、皮下投与時の無毒性量(100 mg/kg)における本薬の曝露量(AUC_{0-312h}: 274 mg·h/mL)は、ヒトにおける臨床用量投与時の曝露量⁴⁾と比較して約570倍であった。

4) RMS患者を対象としたG2102試験において、本剤20mgを0、7及び14日目に皮下投与し、以降4週ごとに皮下投与したときの投与8~12週目のAUC_{tau}の幾何平均値は0.483 mg·h/mLであった。

表 4 反復投与毒性試験成績の概略

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)	CTD
雌カニクイザル	皮下	2週 ^{a)} + 休薬6日	0 ^{b)} 、20、 100 ^{c)}	≥20: CD20 陽性 B 細胞の枯渇、CD40 陽性 B 細胞数の減少、ADA 陽性 ^{d)} 回復性: あり ^{e)}	100	4.2.3.2-1
	静脈内	又は8カ月	100 ^{c)}	100: CD20 陽性 B 細胞の枯渇、CD40 陽性 B 細胞数の減少 回復性: あり ^{e)}	100	

a) 1 及び 15 日目に投与

b) 溶媒: 50 mmol/L 酢酸ナトリウム三水和物、0.05 mmol/L エデト酸二ナトリウム二水和物、1% L-アルギニン遊離塩基、
■ mmol/L 塩化ナトリウム、0.02% ポリソルベート 80、pH 5.5

c) 100 mg/kg を皮下又は静脈内投与したときの 15 日目における本薬の曝露量 (AUC_{0-312h}) はそれぞれ 274 及び 392 mg・h/mL

d) ADA 陽性例は ADA 陰性例と比べ、血中濃度は低く、また、B 細胞数減少の回復性も早期であったことから、ADA が本薬のクリアランスを加速したと考察されている。20 mg/kg 皮下投与群の 3 例及び 100 mg/kg 皮下投与群の 1 例では休薬期間を通して ADA が検出された。

e) CD20 陽性 B 細胞の枯渇及び CD40 陽性 B 細胞数の減少は、20 mg/kg 皮下投与群では 163 日目までにベースライン値まで回復、100 mg/kg 皮下及び静脈内投与群では 250 日目までにベースライン値の約半分まで回復

5.2 がん原性試験

本薬はマウス及びラットの CD20 に対し交差反応性を示さないことから、げっ歯類を用いた標準的ながん原性試験は実施されていない。本薬のがん原性について、申請者は、以下の点から本薬のがん原性のリスクは低いと考える旨を説明している。

- 既承認本薬製剤の承認審査時に提出されたカニクイザルを用いた 7 カ月間反復投与毒性試験において、本薬のがん原性を疑わせる所見は認められていない。
- 抗 CD20 抗体であるリツキシマブに関する市販後安全性情報及び長期の臨床試験成績から、悪性腫瘍のリスク増加は示唆されていない (Rheumatol Ther 2020; 7: 121-31)。同じく抗 CD20 抗体である Ocrelizumab (本邦未承認) の臨床試験では、プラセボ群と比較して Ocrelizumab 群で乳がんの発現割合が高かったものの (N Engl J Med 2017; 376: 221-34、N Engl J Med 2017; 376: 209-20)、疫学調査から予測される乳がんの発現割合と比較すると高くないこと (Neurotherapeutics 2017; 14: 835-41、Brain 2012; 135: 2973-9 等) 等から、Ocrelizumab 群で乳がんの発現割合がプラセボ群と比較して高かったことの臨床的意義はないと考えられる。
- MS 患者を対象とした本剤の臨床試験において、本剤による悪性腫瘍のリスク増加は示唆されていない (7.R.3.8 参照)。

5.3 生殖発生毒性試験

カニクイザルを用いた雌雄の受胎能への影響に関する試験、並びにカニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験が実施された (表 5)。カニクイザルを用いた雌雄の受胎能への影響に関する試験において、雌雄生殖器における病理組織学的検査で本薬の影響は認められなかったことから、受胎能への影響は認められなかった。カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験において催奇形性は認められず、出生児においては CD20 陽性 B 細胞の減少が低用量群 (10/3 mg/kg) から認められ、KLH に対する液性免疫応答の低下及び感染症による早期死亡が高用量群 (100/20 mg/kg) で認められた。いずれも薬理作用による所見であり、本薬による毒性とは判断されていないことから、出生児の発生に対する無毒性量は 100/20 mg/kg とされた。出生児の発生に対する無毒性量 (100/20 mg/kg) における曝露量 (AUC_{0-168h}: 77.9 mg・h/mL) は、ヒトにおける臨床用量投与時の曝露量⁴⁾と比較して約 160 倍であった。薬理作用による所見が認められた用量 (10/3 mg/kg) における曝露量 (AUC_{0-168h}: 10.5 mg・h/mL) は、ヒトにおける臨床用量投与時の曝露量⁴⁾と比較して約 22 倍であった。

表5 生殖発生毒性試験成績の概略

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)	CTD
受胎能への影響に関する試験	雌雄カニクイザル	静脈内	13週 + 休薬8週	0 ^{a)} 、10/3 ^{b)} 、100/20 ^{c)}	<p>≥10/3：CD20陽性B細胞数の減少、脾臓・腸間膜リンパ節・下顎リンパ節でリンパ濾胞の低細胞性・胚中心の消失又は減少、リンパ系器官（腸間膜リンパ節・下顎リンパ節・腸管関連リンパ組織・脾臓・胸腺等）でCD20陽性B細胞数及びCD3陽性T細胞数の減少</p> <p>雌雄生殖器への影響なし</p>	親動物（雌雄、受胎能）：100/20	4.2.3.5.1
拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験	雌雄カニクイザル	静脈内	妊娠20日～分娩	0 ^{a)} 、10/3 ^{d)} 、100/20 ^{e)}	<p>親動物 死亡：100/20（1/14例）^{f)} ≥10/3：CD20陽性B細胞数の減少^{g)}、ADA陽性</p> <p>F1出生児 死亡：100/20（5/12例）^{h)} ≥10/3：ADA陽性、CD20陽性B細胞数の減少ⁱ⁾ 100/20：IgG減少、KLHに対する液性免疫応答の低下（雌）^{j)}</p>	親動物（一般毒性）：100/20 F1出生児の発生：100/20	4.2.3.5.3

- a) 溶媒：50 mmol/L 酢酸ナトリウム三水和物、0.05 mmol/L エデト酸二ナトリウム二水和物、1% L-アルギニン遊離塩基、 mol/L 塩化ナトリウム、0.02% ポリソルベート 80、pH 5.5
- b) 10 mg/kg を週1回5週間投与後、3 mg/kg を2週に1回8週間投与
- c) 100 mg/kg を週1回5週間投与後、20 mg/kg を2週に1回8週間投与
- d) 10 mg/kg を週1回5週間投与後（妊娠20日～48日）、3 mg/kg を2週に1回16週間投与（妊娠62日～160日）
- e) 100 mg/kg を週1回5週間投与後（妊娠20日～48日）、20 mg/kg を2週に1回16週間投与（妊娠62日～160日）
- f) 死亡動物において、両側性糸球体腎症、腎血管炎症、腎血管内皮細胞にIgM陽性沈着物、ADA陽性等が認められており、死因は免疫反応に起因する両側性糸球体腎症とされている。申請者は、一般的にサルの免疫原性反応はヒトでの反応に対する予測性が低いことが知られており、RMS患者を対象とした本剤の臨床試験でADAの発生率が低かったことから、ヒトで免疫原性が発現する可能性は低いと説明している。
- g) 10/3 mg/kg 群は分娩後91日までに正常値まで回復、100/20 mg/kg 群は分娩後175日までに正常値まで回復
- h) 死因は、3例は薬理作用に起因した免疫抑制による感染症、1例は親動物による咬傷、1例は原因不明
- i) 乳児におけるCD20陽性B細胞数の減少は、10/3 mg/kg 群では出生後63日、100/20 mg/kg 群の雄で出生後91日、雌で119日までに正常値まで回復
- j) 出生後175日において回復

5.4 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性はカニクイザルを用いた2週間皮下又は静脈内投与毒性試験において評価され、投与部位において刺激性を示唆する所見は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 出生児において認められた所見について

機構は、カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験において、出生児の死亡が認められていることから、薬理作用に起因した免疫抑制による感染症とは異なる機序により生じている可能性を含め、機序について説明した上で、添付文書における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。

- 出生児の死亡は12例中5例に認められ、そのうち3例では、早期死亡し感染症の影響が疑われた。1例では副腎の出血を伴う壊死、1例では肝臓の壊死が認められており、副腎及び肝臓の変化はヒトの新生児での敗血症の病理組織学的特徴と類似しているものであった（Clin Case Rep 2018; 6: 658-63、J Pathol 1972; 106: 133-49等）。残りの1例では多数の好中球を伴う急性肺炎が認められたが、原因として出生時の細菌感染が考えられた（J Pediatr Neonat Individual Med 2014; 3: e030266、Neonatal Pneumonia. Intech Open; 2013.p19-32）。

- 早期死亡が認められた出生児 3 例は、高用量群（100/20 mg/kg）の出生児であり、当該出生児では、B 細胞数の減少、液性免疫応答の低下が認められたことから、死亡の原因として本薬の薬理作用に関連した日和見感染症が示唆された。
- なお、他の抗 CD20 抗体（Ocrelizumab、オビヌツズマブ、リツキシマブ）のカニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験においても、出生児における B 細胞の枯渇やこれに関連すると考えられる出生児の死亡が認められている⁵⁾。
- 以上より、本薬のカニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験において認められた出生児の死亡は、本薬の薬理作用に起因する免疫抑制による感染症が原因であり、免疫抑制による感染症と異なる機序によって生じた可能性は低いと考える。
- 添付文書における注意喚起について、妊娠中に本剤が投与された場合は、母体だけでなく出生児に対しても B 細胞の枯渇等の免疫機能への影響が認められる可能性があることから、乳児の死亡が認められている旨を注意喚起した上で、妊婦については治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること、妊娠可能な女性に対しては避妊するよう指導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。

- 生存乳児において CD20 陽性 B 細胞の枯渇以外に感染症を示唆する所見が見られていないものの、カニクイザルを用いた 2 週間皮下及び静脈内投与試験において、肝臓や副腎は本薬により直接影響を受ける毒性標的臓器であることは示唆されていないことを踏まえ、出生児の死亡は、免疫抑制による感染症と異なる機序によって生じた可能性は低いとの申請者の説明を了承した。
- ただし、出生児の死亡について、本薬の免疫抑制による感染症が原因と考えられることから、ヒトにおいても、妊婦に本薬を投与した際の出生児への影響は避けられず、児の免疫機能といった生命維持の根幹にかかわる機能に影響を及ぼし得ることから、添付文書における妊婦及び妊娠可能な女性に対する注意喚起は必要と考える。そのため、添付文書における注意喚起として、妊婦については治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること、及び妊娠可能な女性に対しては避妊するよう指導することを注意喚起することが適切との申請者の説明は了承可能と考える。

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 生物薬剤学試験及び関連する分析法

評価資料として、生物学的同等性及び投与部位別の薬物動態を検討した海外臨床試験（CTD 5.3.1.2-1: G2102 試験）の成績が提出された。

血漿中本薬濃度は、ELISA 法（定量下限：50.0 ng/mL）及び化学発光免疫測定法（定量下限：100 ng/mL）を用いて測定された。本薬に対する結合抗体は ELISA 法又は電気化学発光法、本薬に対する中和抗体は結合アッセイ法を用いて測定された。本剤の臨床試験では、バイアル製剤、シリンジ製剤及びペン製剤が使用された⁶⁾。市販予定製剤は、ペン製剤であり、国際共同第 II 相試験（CTD 5.3.5.1-3: G1301 試験）及び海外第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-1: G2301 試験及び CTD 5.3.5.1-2: G2302 試験）ではシリンジ製剤、生物学的同等性及び投与部位別の薬物動態を検討した海外臨床試験（CTD 5.3.1.2-1: G2102 試験）ではシリンジ製剤及びペン製剤、海外第 II 相試験（参考 CTD 5.3.4.2-1: 112831 試験、参考 CTD 5.3.4.2-3: 115102 試

5) FDA, OCREVUS® Pharmacological Review, FDA, GAZYVA® Pharmacological Review, Toxicol Sci 2011; 119: 116-25

6) 各製剤の含量は、バイアル製剤が 20 又は 100 mg/mL、シリンジ製剤及びペン製剤が 20 mg/0.4 mL であった。

験) ではバイアル製剤が使用された。

6.1.1 生物学的同等性及び投与部位別の薬物動態を検討した海外臨床試験(CTD 5.3.1.2-1: G2102 試験)

RMS 患者⁷⁾を対象に、ペン製剤(市販予定製剤)及びシリンジ製剤の生物学的同等性、投与部位別の薬物動態及び安全性を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が9カ国⁸⁾で実施された。

本試験は治療期(最長12週)及び追跡調査期(最短9カ月⁹⁾)から構成された。

用法・用量について、ペン製剤を用いて腹部に皮下投与(ペン腹部群)、シリンジ製剤を用いて腹部に皮下投与(シリンジ腹部群)、ペン製剤を用いて大腿部に皮下投与(ペン大腿部群)、シリンジ製剤を用いて大腿部に皮下投与(シリンジ大腿部群)する群に10:10:1:1の比¹⁰⁾で被験者を無作為に割り付けた後、非盲検下で本剤20mgを0、1、2、4週時に、以降は4週ごとに皮下投与することとされた¹¹⁾。

薬物動態評価例数は284例(ペン製剤腹部投与128例、シリンジ製剤腹部投与130例、ペン製剤大腿部投与13例、シリンジ製剤大腿部投与13例)であり、ペン製剤及びシリンジ製剤を用いて腹部又は大腿部に皮下投与したときの投与8~12週目における血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータは、表6のとおりであった。ペン製剤に対するシリンジ製剤の投与8~12週目における血漿中本薬濃度のC_{max}及びAUC_{tau}の幾何平均値の比(ペン製剤(腹部投与)/シリンジ製剤(腹部投与))[90%CI]は、1.00 [0.87, 1.15]及び1.03 [0.88, 1.21]であり、申請者は、両製剤は生物学的に同等であると説明している¹²⁾。

表6 本剤20mgを皮下投与したときの血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータ

製剤	投与部位	評価例数	C _{max} (µg/mL) ^{a)}	AUC _{tau} (µg·h/mL) ^{a)}
ペン製剤	腹部	128	1.409 (89.2)	487.7 (103.5)
	大腿部	13	1.563 (71.3)	476.0 (73.1)
シリンジ製剤	腹部	128 ^{b)}	1.409 (67.9)	474.1 (79.7)
	大腿部	13	1.635 (50.7)	544.1 (93.8)

a) 幾何平均値(変動係数%)

b) 130例中2例は投与8週目に本剤が投与されなかったため、解析対象集団から除外された。

無作為化され治験薬が投与された284例全例が安全性解析対象集団とされた。治療期における中止例は1例(シリンジ腹部群)であり、中止理由は有害事象であった。

治療期における有害事象¹³⁾の発現状況は表7のとおりであり、死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象のうち肺炎のみが治験薬と関連ありとされた。

7) 主な選択基準は①McDonald 診断基準(2010年改訂版)によりMSと診断された患者、②RRMS又は疾患活動性を有するSPSMに該当するRMS患者、③スクリーニング前1年以内に1回以上の再発、スクリーニング前2年以内に2回以上の再発、又は無作為化前1年以内にGd造影病変のいずれかが認められた患者、④スクリーニング時のEDSSスコアが0以上5.5以下の患者、⑤無作為化前1カ月間、神経学的に安定している患者

8) オーストリア、ブルガリア、チェコ、エストニア、ラトビア、リトアニア、ロシア、スペイン、米国

9) B細胞数が基準値下限又はベースライン値まで回復するまで追跡された。

10) 当初、150例の被験者をペン腹部群、シリンジ腹部群、ペン大腿部群、シリンジ大腿部群に5:5:1:1の比で無作為化する予定であったが、治験実施計画書に基づき36例が12週後に達した時点で中間解析を実施した結果、さらに被験者数が必要と判断され、284例をペン腹部群、シリンジ腹部群、ペン大腿部群、シリンジ大腿部群に10:10:1:1の比で無作為化することとされた。

11) 治験担当医師の判断で、各皮下投与時の前投与薬としてアセトアミノフェン及び/又は抗ヒスタミン薬の使用が可能とされ、初回投与時のみこれらの薬剤に加えてステロイドの使用も可能とされた。

12) 本試験では本剤の曝露量の変動が大きいため、FDAガイダンス(FDA Guidance for Industry Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence 2001)を参考にRSABE法を用いた生物学的同等性の検討が行われ、ペン製剤に対するシリンジ製剤の血漿中本薬濃度のC_{max}及びAUC_{tau}の幾何平均値の比(ペン製剤(腹部投与)/シリンジ製剤(腹部投与))は1.00及び1.03と事前に規定された基準(0.8~1.25)の範囲であり、RSABE基準の95%信頼区間の上限は-0.2446及び-0.3131と0を下回ったことから、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

13) 安全性データのカットオフ日(治験薬最終投与から100日後)までのデータを用いて解析され、重篤な有害事象は当該カットオフ日以降に報告された事象も含められた。

表7 有害事象の発現状況 (G2101 試験、安全性解析対象集団)

	ペン腹部群	シリンジ腹部群	ペン大腿部群	シリンジ大腿部群
評価例数	128	130	13	13
有害事象	78 (60.9)	70 (53.8)	7 (53.8)	7 (53.8)
重篤な有害事象	2 (1.6)	4 (3.1)	0	0
消化管運動障害	1 (0.8)	0	0	0
第2度熱傷	1 (0.8)	0	0	0
回転性めまい	0	1 (0.8)	0	0
虫垂炎	0	1 (0.8)	0	0
肺炎	0	1 (0.8)	0	0
過長過多不規則月経	0	1 (0.8)	0	0
治験薬と関連ありとされた有害事象	55 (43.0)	47 (36.2)	5 (38.5)	7 (53.8)
注射に伴う反応	41 (32.0)	29 (22.3)	5 (38.5)	6 (46.2)
注射部位反応	11 (8.6)	17 (13.1)	0	1 (7.7)
頭痛	13 (10.2)	7 (5.4)	0	1 (7.7)

発現例数 (発現割合 (%))

バイタルサイン (脈拍数、血圧及び体温) の異常変動¹⁴⁾について、各投与群の合計で脈拍数低値 (2 例)、脈拍数高値 (2 例)、収縮期血圧低値 (5 例)、収縮期血圧高値 (1 例)、拡張期血圧低値 (1 例)、拡張期血圧高値 (3 例) が認められた。

心電図について、臨床特段の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、RMS 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-3: G1301 試験)、海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1: G2301 試験及び CTD 5.3.5.1-2: G2302 試験) 及び母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-2、CTD 5.3.3.5-3) の成績が提出された。また、参考資料として、RRMS 患者を対象とした海外第 II 相試験 (参考 CTD 5.3.4.2-1: 112831 試験及び参考 CTD 5.3.4.2-3: 115102 試験) の成績等¹⁵⁾が提出された。以下では、主な薬物動態試験成績を記載する。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 海外第 II 相試験 (参考 CTD 5.3.4.2-1: 112831 試験)

RRMS 患者に、本剤 60 mg を皮下投与したときの初回投与後の薬物動態パラメータの推定値¹⁶⁾は表 8 のとおりであった。本剤 60 mg を 4 週ごとに皮下投与したときの投与 12 週目及び 24 週目における血漿中本薬トラフ濃度 (幾何平均値 [95%CI]) は、0.807 [0.229, 0.835] µg/mL 及び 1.326 [1.292, 1.361] µg/mL であった。B 細胞数¹⁷⁾の推移は表 9 のとおりであった (試験デザインについては 7.1.1 参照)。

表 8 本剤 60 mg を皮下投与された被験者 (6 例) における初回投与後の薬物動態パラメータの推定値

C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-inf} (µg·h/mL)	t _{max} (day)	t _{1/2} (day)	CL (L/day)	V/F (mL/kg)
1.600	455.430	4.36	3.03	3.16	197.13

14) 脈拍数低値 (50 回/分未満)、脈拍数高値 (120 回/分超)、収縮期血圧低値 (90 mmHg 以下)、収縮期血圧高値 (160 mmHg 以上)、拡張期血圧低値 (50 mmHg 以下)、拡張期血圧高値 (100 mmHg 以上)、体温上昇 (38.3°C 超)、体重増加 (ベースラインから 7% 以上増加) と定義され、それぞれの閾値に加えて、ベースラインからの増加又は減少が認められる場合に異常変動が認められるとされた。

15) 母集団薬物動態解析 (参考 CTD 5.3.3.5-1)

16) 本試験では表 20 に示す用法・用量で本剤又はプラセボが皮下投与され、このうち血漿中本薬濃度が定量下限 (100 ng/mL) 以上で、1 コンパートメントモデルに基づき、薬物動態パラメータが推定可能であった本剤 60 mg を 4 週又は 12 週ごとに投与された 6 例の被験者における初回投与後の血漿中本薬濃度を用いて、母集団薬物動態解析により、薬物動態パラメータが推定された。

17) 測定試料中の抗 CD20 抗体である本薬が CD20 陽性 B 細胞数の計測に影響する可能性があるため、臨床試験において B 細胞数をモニターする上では B 細胞に特異的に発現している CD19 の陽性細胞数が用いられた。

表9 プラセボ又は本剤を反復皮下投与したときのB細胞数の推移

投与群 ^{a)}	二重盲検期							追跡期間	
	ベースライン	4週目	8週目	12週目	16週目	20週目	24週目	36週目	48週目
プラセボ/ 本剤3mg群	0.238 ± 0.100 66	0.223 ± 0.117 64	0.225 ± 0.112 65	0.231 ± 0.122 65	0.102 ± 0.847 64	0.119 ± 0.091 64	0.134 ± 0.118 61	0.138 ± 0.104 27	0.155 ± 0.100 27
本剤3mg Q12W群	0.246 ± 0.171 33	0.065 ± 0.045 33	0.081 ± 0.046 32	0.091 ± 0.047 31	0.034 ± 0.030 30	0.057 ± 0.045 28	0.064 ± 0.052 26	0.065 ± 0.040 9	0.080 ± 0.065 9
本剤30mg Q12W群	0.230 ± 0.101 30	0.017 ± 0.037 30	0.026 ± 0.043 28	0.044 ± 0.053 30	0.010 ± 0.020 30	0.015 ± 0.021 30	0.036 ± 0.036 29	0.083 ± 0.061 15	0.092 ± 0.065 16
本剤60mg Q12W群	0.265 ± 0.155 32	0.015 ± 0.019 33	0.020 ± 0.021 33	0.035 ± 0.030 33	0.008 ± 0.008 33	0.016 ± 0.022 33	0.032 ± 0.035 33	0.072 ± 0.041 11	0.094 ± 0.061 11
本剤60mg Q4W群	0.258 ± 0.131 62	0.012 ± 0.014 62	0.007 ± 0.005 60	0.005 ± 0.001 59	0.005 ± 0.001 59	0.005 ± 0.001 59	0.005 ± 0.002 56	0.027 ± 0.028 26	0.059 ± 0.040 25

単位: GI/L (1000 cells/μL)、上段: 平均値±標準偏差、下段: 評価例数、Q12W: 12週ごと投与、Q4W: 4週ごと投与

a) 各投与群の用法・用量は表20参照

6.2.1.2 国際共同第II相試験 (CTD 5.3.5.1-3: G1301 試験)

RMS患者に、本剤20mgを0、1、2及び4週時に、以降4週ごとに24週間反復皮下投与したときの血漿中本薬濃度及びB細胞数の推移はそれぞれ表10及び表11のとおりであった(試験デザインについては7.1.2参照)。

表10 本剤20mgを反復皮下投与したときの血漿中本薬濃度

	2日目	5日目	1週目	2週目	4週目	12週目	24週目
全集団	0.33 ± 0.36 43	0.73 ± 0.45 43	0.66 ± 0.40 43	1.93 ± 0.86 43	2.35 ± 1.05 43	0.51 ± 0.53 41	0.74 ± 0.54 40
日本人集団	0.43 ± 0.38 21	0.88 ± 0.40 21	0.84 ± 0.39 21	2.17 ± 0.63 21	2.69 ± 0.86 21	0.66 ± 0.62 20	0.84 ± 0.60 20
外国人集団	0.24 ± 0.32 22	0.60 ± 0.46 22	0.48 ± 0.34 22	1.71 ± 1.00 22	2.03 ± 1.14 22	0.38 ± 0.38 21	0.64 ± 0.46 20

単位: μg/mL、上段: 平均値±標準偏差、下段: 評価例数

表11 プラセボ又は本剤20mgを反復皮下投与したときのB細胞数の推移

		ベースライン	2日目	5日目	1週目	2週目	4週目	12週目	24週目
全集団	プラセボ群	279.2 ± 172.2 20	342.9 ± 189.6 20	306.1 ± 178.3 17	248.0 ± 140.4 20	257.6 ± 106.3 19	237.7 ± 111.9 18	238.3 ± 109.4 19	248.9 ± 123.7 16
	本剤群	222.9 ± 109.3 43	22.2 ± 47.7 42	19.3 ± 52.1 34	5.4 ± 7.5 43	3.3 ± 4.6 40	2.0 ± 3.2 42	1.6 ± 1.9 38	1.4 ± 2.7 38
日本人集団	プラセボ群	305.2 ± 222.5 11	339.5 ± 165.9 11	305.3 ± 193.7 10	276.6 ± 167.0 11	276.6 ± 129.3 11	281.6 ± 110.0 10	265.7 ± 126.2 10	235.1 ± 119.4 8
	本剤群	230.2 ± 135.5 21	9.9 ± 16.2 21	9.0 ± 12.8 20	4.5 ± 5.1 21	2.9 ± 5.0 21	2.4 ± 4.0 21	1.4 ± 1.9 20	0.9 ± 1.2 19
外国人集団	プラセボ群	247.3 ± 80.5 9	347.1 ± 225.8 9	307.3 ± 168.9 7	213.0 ± 97.3 9	231.4 ± 62.1 8	182.8 ± 93.0 8	207.9 ± 83.9 9	262.6 ± 134.5 8
	本剤群	216.0 ± 79.3 22	34.5 ± 63.8 21	34.1 ± 79.1 14	6.2 ± 9.2 22	3.6 ± 4.3 19	1.6 ± 2.1 21	1.7 ± 1.9 18	1.9 ± 3.6 19

単位: cells/μL、上段: 平均値±標準偏差、下段: 評価例数

6.2.1.3 海外第III相試験 (CTD 5.3.5.1-1: G2301 試験及びCTD 5.3.5.1-2: G2302 試験)

RMS患者に、本薬20mgを0、1、2及び4週時に、以降は4週ごとに反復皮下投与したときの血漿中本薬トラフ濃度及びB細胞数の推移は、それぞれ表12及び表13のとおりであった(試験デザインについては7.2.1及び7.2.2参照)。

表12 本剤20mgを反復皮下投与したときの血漿中本薬トラフ濃度

	4週目	12週目	24週目	48週目	96週目
G2301 試験	1.27 ± 1.00 348	0.23 ± 0.34 321	0.37 ± 0.44 301	0.53 ± 0.46 260	0.88 ± 0.71 58
G2302 試験	1.28 ± 0.96 341	0.21 ± 0.29 255	0.39 ± 0.43 238	0.62 ± 0.60 225	0.92 ± 0.82 37

単位: μg/mL、上段: 平均値±標準偏差、下段: 評価例数

表 13 本剤 20 mg 又は TER を反復皮下投与したときの B 細胞数の推移

		ベースライン	1 週目	2 週目	4 週目	12 週目	24 週目	48 週目	96 週目	120 週目
G2301 試験	本剤群	223.0 ± 124.8 464	30.5 ± 49.4 438	11.2 ± 26.6 441	6.7 ± 29.0 449	1.5 ± 9.7 442	2.3 ± 14.8 428	2.1 ± 15.1 403	0.8 ± 6.9 161	0.7 ± 3.8 28
	TER 群	222.3 ± 123.9 462	245.8 ± 146.5 443	214.0 ± 124.2 437	182.4 ± 112.4 444	181.5 ± 110.1 439	188.5 ± 116.7 419	196.2 ± 128.3 394	189.3 ± 122.2 121	150.0 ± 82.0 16
G2302 試験	本剤群	210.9 ± 129.1 480	26.8 ± 36.6 452	10.1 ± 25.1 456	5.5 ± 20.1 453	1.9 ± 14.8 442	2.5 ± 19.3 435	3.3 ± 24.1 395	8.4 ± 48.8 155	15.2 ± 67.6 21
	TER 群	224.3 ± 149.5 474	244.2 ± 164.2 446	207.2 ± 137.5 453	182.4 ± 115.8 449	182.1 ± 112.8 445	191.5 ± 119.9 429	193.8 ± 121.3 387	174.6 ± 96.3 103	143.0 ± 61.1 10

単位: cells/ μ L、上段: 平均値 \pm 標準偏差、下段: 評価例数

また、本剤群における投与中止後の B 細胞数の推移は表 14 のとおりであり、中止 36 週目における B 細胞数の回復¹⁸⁾が認められた被験者の割合は、G2301 試験で 55.6% (15/27 例)、G2302 試験で 70.3% (26/37 例) であった。

表 14 本剤投与中止後の B 細胞数の推移

	本剤投与中の 最終評価時	本剤投与中止後の追跡期間						
		12 週目	24 週目	36 週目	48 週目	60 週目	72 週目	96 週目
G2301 試験	3.9 ± 24.0 462	5.1 ± 22.5 310	48.8 ± 55.0 33	52.6 ± 51.2 27	71.8 ± 87.6 17	113.8 ± 97.1 13	55.0 ± 52.0 4	0 ^{a)} 1
	8.4 ± 47.9 477	9.7 ± 39.7 347	70.2 ± 76.1 52	86.5 ± 80.8 37	138.3 ± 109.3 23	135.0 ± 103.7 10	123.8 ± 109.7 8	80.0 ± 105.8 3

単位: cells/ μ L、上段: 平均値 \pm 標準偏差、下段: 評価例数

a) 個別値

6.2.2 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-2)

RMS 患者を対象とした海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1: G2301 試験及び CTD 5.3.5.1-2: G2302 試験)、生物学的同等性及び投与部位別の薬物動態を検討した海外臨床試験 (CTD 5.3.1.2-1: G2102 試験)、並びに RRMS 患者を対象とした海外第 II 相試験 (参考 CTD 5.3.4.2-1: 112831 試験、参考 CTD 5.3.4.2-3: 115102 試験) から得られた血漿中本薬濃度データ (1440 例、9168 測定点)¹⁹⁾を用いて、母集団薬物動態解析が実施された。その結果、本薬の薬物動態は一次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。共変量²⁰⁾について検討した結果、最終モデルでは、吸収速度定数 (k_a)、CL、中央コンパートメントにおける分布容積 (V_c) 及び 0 時間における合成速度定数 (K_{syn0}) に対する体重の影響、ベースライン時の遊離標的受容体 (R_0)、CL、コンパートメント間クリアランス (Q) 及び定常状態における合成速度定数 (K_{syni}) に対する静脈内投与の影響、並びに複合体の消失速度定数 ($ke(P)$) 及び R_0 に対するペン製剤の影響が共変量として組み込まれた。

最終モデルから得られた共変量の検討の結果、体重が本薬の薬物動態に影響を及ぼす変動要因の一つと考えられ、定常状態における C_{max} 及び AUC (中央値) は、体重が 70 kg の患者に対し、50 kg の患者では 66.8% 及び 71.8% 高く、110 kg の被験者では、51.1% 及び 52.0% 低くなると推定された。なお、 $ke(P)$ 及び R_0 に対してペン製剤が共変量となったことから、ペン製剤及びシリンジ製剤における製剤間の薬物動態プロファイルの違いが検討され、血漿中本薬濃度の推定中央値と 90% 予測区間はほぼ重なることから、 $ke(P)$ 及び R_0 に対するペン製剤の影響は臨床的に重要でないと申請者は説明している。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態に及ぼす民族差の影響について

18) B 細胞数がベースライン又は LLN 以上となった場合と定義

19) 115102 試験の本剤 700 mg 群のデータを除いたデータを用いた。

20) 共変量として、年齢、体重、性別、民族 (白人、黒人、アジア人、その他)、ベースライン時の B 細胞数、試験の効果、製剤 (シリンジ製剤又はペン製剤) 及び投与経路が検討された。

申請者は、本剤の薬物動態に及ぼす民族差の影響について、以下のように説明している。

- 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-3: G1301 試験）において、本剤 20 mg を 0、1、2 及び 4 週時に、以降は 4 週ごとに 24 週間反復皮下投与したときの血漿中本薬濃度は、外国人と比較して日本人でやや高い傾向が認められた（表 10）。
- 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-2）において、体重が本薬の薬物動態に影響を及ぼす変動要因の一つと考えられ（6.2.2 参照）、G1301 試験における日本人及び外国人の本剤群における体重（平均値±標準偏差）はそれぞれ 54.06±9.21 kg 及び 62.38±12.81 kg であったことから、日本人と外国人の曝露量の差異は体重が要因である可能性が考えられた。
- G1301 試験における本剤投与後の B 細胞数の推移について、日本人と外国人において同様の傾向であり（表 11）、日本人と外国人の曝露量の差異が本剤の B 細胞数減少作用に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。
- 以上より、外国人と比較して日本人で曝露がやや高い傾向にあったものの、民族的要因が臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、本剤の薬物動態/薬力学において、臨床的に問題となるような民族差は示唆されていないと考え、以上の申請者の説明について了承した。

6.R.2 臨床薬理学的観点における本剤の用法・用量について

機構は、海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: G2301 試験及び CTD 5.3.5.1-2: G2302 試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-3: G1301 試験）における本剤の用法・用量の設定根拠を踏まえ、本剤の申請用法・用量の適切性について、臨床薬理学的観点から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。

- 海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.4.2-1: 112831 試験）において、投与 12 週時までの累積投与量として 60 mg を投与することで最大効果が得られると考えられたものの、安全性の観点から 1 回投与量として本剤 60 mg は適切ではないと考えられたこと（7.R.6 参照）、4 週ごとの投与では B 細胞数の低下が維持されていたことから（表 9）、本剤の用法・用量としては 20 mg を 4 週ごとに投与することが妥当と考えた。一方で、本剤の効果を速やかに得るためには、投与初期に負荷投与を行う必要があると考え、海外第Ⅱ相試験（112831 試験）において B 細胞数の効果的な減少が認められた本剤 60 mg を 4 週ごとに投与する用法・用量の範囲内で、用量又は投与回数を変えたシミュレーションを実施し、負荷投与の用法・用量を検討した。
- シミュレーションの実施にあたり、海外第Ⅱ相試験（112831 試験）における B 細胞数（投与 4～20 週目：8 cells/μL 以下、8 超かつ 32 cells/μL 以下、32 cells/μL 超）と新規 Gd 造影累積病変容積（投与 24 週目）との相関性を検討した結果、B 細胞数が 8 cells/μL 以下の被験者において新規 Gd 造影累積病変容積の抑制効果が最も大きかったことから、新規 Gd 造影累積病変容積の十分な抑制に必要なとされる B 細胞数の閾値を 8 cells/μL 以下と設定した。
- 海外第Ⅱ相試験（112831 試験）のデータから構築したモデルを用いて、導入期（投与開始後 4 週間）に B 細胞数の閾値（8 cells/μL 以下）を達成する被験者の割合について、用量又は投与回数を変えたシミュレーションを実施した結果は表 15 のとおりであり、導入期に 20 mg を 3 回投与することで 95%以上の被験者で B 細胞数の閾値を達成できることが示唆された。維持期においても B 細胞数の閾値（8 cells/μL 以下）を維持する被験者の割合を、用量を変えてシミュレーションを実施した結果、

20 mg を 4 週ごとに投与することで 95%以上の被験者で B 細胞数の閾値を維持できることが示唆された (表 15)。

表 15 本剤を投与したときに B 細胞数の閾値を達成又は維持する被験者の割合 (112831 試験、シミュレーション結果)

導入期				維持期 ^{a)}	
本剤用量	投与回数	観察期間	被験者の割合 ^{b)}	本剤用量	被験者の割合 ^{c)}
3 mg	1	4 週間	3%	3 mg	90%
10 mg	1	4 週間	18%	10 mg	94%
20 mg	1	4 週間	37%	20 mg	98%
60 mg	1	4 週間	66%	60 mg	99%
20 mg	2	4 週間	94%		
20 mg	3	4 週間	99%		
20 mg	4	4 週間	>99%		
60 mg+20 mg ^{d)}	1+1	8 週間	98%		

a) B 細胞数が閾値 (8 cells/μL 以下) に達している被験者に対して、各用量を投与したときの 4 週後の B 細胞数をシミュレート

b) B 細胞数の閾値 (8 cells/μL 以下) を達成する被験者の割合

c) B 細胞数の閾値 (8 cells/μL 以下) を維持する被験者の割合

d) 60 mg を単回投与後、4 週時に 20 mg を投与

- 以上を踏まえ、海外第Ⅲ相試験 (G2301 試験及び G2302 試験) 及び国際共同第Ⅱ相試験 (G1301 試験) における用法・用量として、「導入期として、本剤 20 mg を 0、1 及び 2 週時に投与し、維持期として本剤 20 mg を 4 週時、以降 4 週ごとに投与」を設定した。その結果、実測値に基づく B 細胞数の閾値別の被験者の割合は表 16 のとおりであり、各試験で B 細胞数が 15 cells/μL 未満²¹⁾となった被験者の割合は投与 4 週時において 90.9~97.6%であり、投与 12 週時以降においてはほぼ 95%以上で推移しており、いずれもシミュレーション結果 (表 15) と類似していた。

表 16 G2301 試験、G2302 試験及び G1301 試験における B 細胞数の閾値^{a)}別の被験者の割合 (G2301 試験、G2302 試験及び G1301 試験、安全性解析対象集団)

試験名	ベースライン	1 週目	2 週目	4 週目	12 週目	24 週目	48 週目	96 週目	120 週目
G2301 試験	0.4% (2/464)	41.9% (184/439)	80.8% (357/442)	90.9% (409/450)	98.0% (434/443)	97.4% (418/429)	97.3% (393/404)	98.1% (159/162)	96.4% (27/28)
G2302 試験	0.4% (2/480)	47.3% (214/452)	82.9% (379/457)	92.7% (421/454)	98.0% (434/443)	97.0% (423/436)	97.7% (387/396)	94.8% (147/155)	95.2% (20/21)
G1301 試験	0% (0/43)	88.4% (38/43)	95.0% (38/40)	97.6% (41/42)	100.0% (38/38)	97.4% (37/38)	—	—	—

該当割合 (該当例数/評価例数)、—: データなし

a) 15 cells/μL 未満

- 以上より、臨床薬理的観点から本剤の申請用法・用量は適切に設定されていると考える。

機構は、以下のように考える。

- 本剤の効果を速やかに得るためには、投与初期に負荷投与を行う必要があること、及び治療効果を得るためには B 細胞数を低く維持する必要があることの考えに基づき、シミュレーションを実施して海外第Ⅲ相試験 (G2301 試験及び G2302 試験) 及び国際共同第Ⅱ相試験 (G1301 試験) の用法・用量を設定したことについて、臨床薬理的観点では問題ない。
- ただし、本剤投与中は B 細胞の減少状態が持続すること、本剤投与中止後も B 細胞数の減少状態は一定期間持続することから (表 14)、本剤投与開始以降の B 細胞数の推移及び本剤投与中止後の B 細胞数の推移 (回復までの期間を含む) について添付文書等にて注意喚起することが適切である。
- 以上の適切性については専門協議を踏まえて最終的に判断したい。また、本剤の用法・用量の適切性については、7.R.6 の項で引き続き検討する。

21) 112831 試験データに基づく B 細胞数の閾値は 8 cells/μL 以下と設定されたが、G2301 試験及び G2302 試験では、B 細胞数のデータは一の位を四捨五入した値である 10 cells/μL 区切りで得られているため、15 cells/μL 未満を閾値として評価された。

6.R.3 ADA による影響について

機構は、本剤投与時の ADA による本薬の薬物動態、薬力学 (B 細胞数) 及び安全性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。

- ADA の発現状況について、本剤投与後の ADA 陽性被験者の割合は、生物学的同等性及び投与部位別の薬物動態を検討した海外臨床試験 (CTD 5.3.1.2-1: G2102 試験) では 0.7% (2/284 例)、海外第 II 相試験 (参考 CTD 5.3.4.2-1: 112831 試験) では 1.7% (4/231 例)、海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1: G2301 試験) では 0.4% (2/454 例)、海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2: G2302 試験) では 0.6% (3/469 例) であり、国際共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-3: G1301 試験) では投与後の ADA 陽性被験者は認められなかった。また、いずれの試験²²⁾においても、中和抗体は陰性であった。
- ADA の発現が本薬の薬物動態及び B 細胞数に及ぼす影響について検討した結果、海外第 III 相試験 (G2301 試験及び G2302 試験) における本剤投与後の ADA 陽性被験者及び陰性被験者別の血漿中本薬トラフ濃度及び B 細胞数の推移は表 17 及び表 18 のとおりであり、ADA 陽性被験者の例数は限られているものの、いずれの試験においても ADA 陽性被験者及び陰性被験者において血漿中本薬トラフ濃度及び B 細胞数に一定の傾向は認められず、陰性被験者と比較して陽性被験者で血漿中本薬トラフ濃度及び B 細胞数に変動は認められなかった。

表 17 本剤 20 mg を反復皮下投与したときの血漿中本薬トラフ濃度

		4 週目	12 週目	24 週目	48 週目
G2301 試験	ADA 陽性 ^{a)}	0.17 1	0.10, 0.13 2	0.13, 0.24 2	0.17, 0.24 2
	ADA 陰性 ^{b)}	1.25 ± 1.00 [0, 6.25] 439	0.38 ± 0.54 [0, 3.52] 433	0.59 ± 0.68 [0, 3.65] 418	0.83 ± 0.80 [0, 4.07] 397
	ADA 陽性 ^{c)}	0.75 [0.47, 1.68] 3	0.18 [0, 1.39] 3	0.87 [0.49, 1.08] 3	0.70 [0.49, 0.85] 3
G2302 試験	ADA 陰性 ^{b)}	1.26 ± 0.96 [0, 4.72] 436	0.53 ± 0.75 [0, 4.32] 425	0.72 ± 0.71 [0, 4.20] 422	1.02 ± 0.92 [0, 4.31] 400

上段 (単位: µg/mL) : a) 個々の値、b) 平均値±標準偏差 [範囲]、c) 中央値 [範囲]

下段: 評価例数

表 18 本剤 20 mg を反復皮下投与したときの B 細胞数の推移

		ベースライン	1 週目	2 週目	4 週目	12 週目	24 週目	48 週目	84/96 週目 ^{a)}
G2301 試験	ADA 陽性 ¹⁾	100, 160 2	10, 210 2	0, 60 2	0, 40 2	0, 10 2	0, 0 2	0, 0 2	0, 0 2
	ADA 陰性 ²⁾	223.4 ± 126.2 [0, 1070] 447	29.3 ± 48.2 [0, 580] 426	10.2 ± 22.9 [0, 320] 426	6.7 ± 29.4 [0, 410] 434	1.4 ± 9.7 [0, 180] 430	2.3 ± 14.9 [0, 180] 420	2.2 ± 15.2 [0, 220] 398	2.0 ± 15.8 [0, 220] 260
	ADA 陽性 ³⁾	210 [170, 360] 3	50 [30, 120] 3	70 [0, 80] 3	0 [0, 40] 3	0 [0, 10] 3	0 [0, 20] 3	0 [0, 10] 3	0, 20 ¹⁾ 2
G2302 試験	ADA 陰性 ²⁾	209.8 ± 129.9 [0, 1520] 454	25.8 ± 35.0 [0, 260] 429	9.9 ± 25.2 [0, 340] 434	5.1 ± 18.7 [0, 210] 431	1.9 ± 15.2 [0, 270] 421	2.5 ± 19.7 [0, 310] 418	3.3 ± 24.4 [0, 280] 385	8.4 ± 49.1 [0, 500] 153

上段 (単位: cells/µL) : 1) 個々の値、2) 平均値±標準偏差 [範囲]、3) 中央値 [範囲]

下段: 評価例数

a) G2301 試験: 84 週目、G2302 試験: 94 週目

- 安全性について、本剤投与後の ADA 陽性被験者における有害事象の発現状況は、G2301 試験では 2 例 (注射部位反応・口腔ヘルペス・結膜炎・眼充血、変形性脊椎症・うつ病・アミラーゼ増加・注射部位反応各 1 例)、G2302 試験では 3 例 (注射部位反応・発熱、インフルエンザ・鼻炎・上咽頭

22) 112831 試験を除く、G2102 試験、G1301 試験、G2301 試験及び G2302 試験 (G1301 試験では中和抗体測定を実施せず)

炎・無力症・頻脈・四肢損傷、鼻炎・悪心・頭痛・緊張性頭痛各 1 例) 認められ、このうち G2301 試験の 1 例 (うつ病) は重篤な有害事象と判断されたが、本剤との因果関係は関連なしとされた。いずれの試験においても過敏症等の ADA に起因した有害事象の発現は認められなかった。

- 以上より、本剤投与時の ADA の発現本薬の薬物動態、薬力学 (B 細胞数) 及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、本剤投与後の ADA 陽性被験者の例数は限られているものの、提示された臨床試験成績から本剤投与時の ADA の発現が本薬の薬物動態、B 細胞数及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いとの申請者の説明を了承し、ADA の発現が臨床上問題となる可能性は低いと判断した。

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資料として、表 19 に示す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 19 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
評価	国際共同	G1301 試験 5.3.5.1-3	II	RMS 患者	64	二重盲検期：本剤 20 mg 又はプラセボを 0、1、2 及び 4 週時に、以降 4 週ごとに皮下投与	有効性 安全性 PK/PD
						継続投与期：本剤 20 mg 又はプラセボを 24、25 及び 26 週時に、本剤 20 mg を 28 週時に、以降 4 週ごとに皮下投与	
	海外	G2102 試験 5.3.1.2-1	II		284	本剤 (シリンジ製剤又はペン製剤) 20 mg を 0、1、2 及び 4 週時に、以降 4 週ごとに皮下投与	BE 安全性
G2302 試験 5.3.5.1-2	III	955	TER 群：プラセボを 0、1、2、4 週時に、以降 4 週ごとに皮下投与 + TER 14 mg を 1 日 1 回経口投与				
参考	海外	112831 試験 5.3.4.2-1	II	RRMS 患者	232	本剤 3、30、60 mg 又はプラセボを 12 週ごとに皮下投与、又は本剤 60 mg を 4 週ごとに皮下投与	有効性 安全性 PK/PD
		115102 試験 5.3.4.2-3	II				

PK/PD：薬物動態/薬力学、BE：生物学的同等性

7.1 第 II 相試験

7.1.1 海外第 II 相試験 (参考 CTD 5.3.4.2-1: 112831 試験<2011 年 11 月~2015 年 6 月>)

RRMS 患者²³⁾ (目標被験者数 196 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態/薬力学を検討するため、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が 11 カ国²⁴⁾ で実施された (薬物動態/薬力学については 6.2.1.1 参照)。

本試験は二重盲検期 (24 週) 及び追跡調査期 (最短 24 週²⁵⁾) から構成された。

用法・用量について、被験者は表 20 に示す 8 群に無作為に割り付けられた後、二重盲検下でプラセボ又は本剤をそれぞれ表 20 に示す用法・用量で皮下投与することとされた²⁶⁾。

23) 主な選択基準は①McDonald 診断基準 (2010 改訂版) により MS と診断された患者、②RRMS 以外の病型が疑われる臨床経過を有さない患者、③過去 1 年以内に 1 回以上の再発、過去 2 年以内に 2 回以上の再発、過去 2 年以内に 1 回以上の再発かつ過去 1 年以内に Gd 造影病変のいずれかが認められる患者、④スクリーニング時の EDSS スコアが 0 以上 5.5 以下、⑤スクリーニング前 30 日間、神経学的に安定している患者

24) ブルガリア、カナダ、チェコ、ノルウェー、デンマーク、ドイツ、イタリア、オランダ、ロシア、スペイン、米国

25) B 細胞数が基準値下限 (110 cells/ μ L) 又はベースライン値 (基準値下限未満の場合) まで回復するまで追跡された (最長 132 週)。

26) 各皮下投与時の前投与薬としてアセトアミノフェン及び抗ヒスタミン薬を使用することとされた。

表 20 投与群及び用法・用量（112831 試験）

	CD ^{a)}	割付比 ^{b)}	各週における治験薬及び用量						
			0 週	1 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週
プラセボ/本剤 3 mg 群	なし	4	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	本剤 3 mg	プラセボ	プラセボ
本剤 3 mg Q12W 群	なし	2	プラセボ	本剤 3 mg	プラセボ	プラセボ	本剤 3 mg	プラセボ	プラセボ
本剤 30 mg Q12W 群	なし	1	プラセボ	本剤 30 mg	プラセボ	プラセボ	本剤 30 mg	プラセボ	プラセボ
	あり	1	本剤 3 mg	本剤 30 mg	プラセボ	プラセボ	本剤 30 mg	プラセボ	プラセボ
本剤 60 mg Q12W 群	なし	1	プラセボ	本剤 60 mg	プラセボ	プラセボ	本剤 60 mg	プラセボ	プラセボ
	あり	1	本剤 3 mg	本剤 60 mg	プラセボ	プラセボ	本剤 60 mg	プラセボ	プラセボ
本剤 60 mg Q4W 群	なし	2	プラセボ	本剤 60 mg					
	あり	2	本剤 3 mg	本剤 60 mg	本剤 60 mg	本剤 60 mg	本剤 60 mg	本剤 60 mg	本剤 60 mg

Q12W：12 週ごと投与、Q4W：4 週ごと投与、CD：コンディショニング投与

a) 本剤投与後の全身反応に対する軽減効果を検討する目的で、0 週（本剤 30 又は 60 mg の初回投与 1 週前）に本剤 3 mg が投与された。

b) スクリーニング時の Gd 造影病変の有無を因子とした層別割付が実施された。

無作為化された 232 例のうち、治験薬が投与されなかった 1 例を除く 231 例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち治験薬投与後の MRI 画像評価が得られなかった 3 例を除く 228 例が ITT とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。二重盲検期における中止例は 17 例であり、主な中止理由は有害事象 7 例、治験実施計画書の規定により中止 4 例であった。

主要評価項目である投与 12 週後まで（MRI 評価時期：投与 4、8 及び 12 週時）の MRI スキャンあたりの新規 Gd 造影 T1 病変数の結果は表 21 のとおりであり、プラセボ群と比較して各本剤群で新規 Gd 造影 T1 病変数が少ない傾向が認められた。

表 21 投与 12 週後までの MRI スキャンあたりの新規 Gd 造影 T1 病変数（112831 試験、ITT）

	評価例数	新規 Gd 造影 T1 病変数 (調整済み平均値)	プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]
プラセボ/本剤 3 mg 群	67	0.99	
本剤 3 mg Q12W 群	33	0.35	0.35 [0.221, 0.548]
本剤 30 mg Q12W 群	30	0.35	0.35 [0.221, 0.548]
本剤 60 mg Q12W 群	33	0.35	0.35 [0.221, 0.548]
本剤 60 mg Q4W 群	63	0.35	0.35 [0.221, 0.548]

Q12W：12 週ごと投与、Q4W：4 週ごと投与

対数リンク関数を用いて、スクリーニング時の Gd 造影病変数を因子、新規 Gd 造影 T1 病変数の累積数を反応変数、MRI スキャン回数をオフセット変数とした E_{max} モデルによる解析

a) 本剤群/プラセボ群

二重盲検期における有害事象の発現状況は表 22 のとおりであり、死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象のうち注射に伴う反応（2 例）、サイトカイン放出症候群、血管浮腫・蕁麻疹は治験薬との関連ありとされた。また追跡調査期の本剤 60 mg Q4W 群において、治験薬との関連ありとされた重篤な有害事象として、薬物性肝障害、悪性黒色腫第 4 期各 1 例が認められた。なお、本剤 30 又は 60 mg の初回投与 1 週前に本剤 3 mg を投与（コンディショニング投与²⁷⁾）することにより、本剤投与後の全身反応の発現割合が低下する傾向は認められなかった。

27) 本剤投与後の全身反応に対する軽減効果を検討する目的で、0 週（本剤 30 又は 60 mg の初回投与 1 週前）に本剤 3 mg が投与された。

表 22 有害事象の発現状況 (112831 試験、安全性解析対象集団)

	プラセボ/ 本剤 3 mg 群	本剤 3 mg Q12W 群	本剤 30 mg Q12W 群	本剤 60 mg Q12W 群	本剤 60 mg Q4W 群
評価例数	67	34	32	34	64
有害事象	53 (79.1)	25 (73.5)	25 (78.1)	25 (73.5)	55 (85.9)
重篤な有害事象	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	4 (6.3)
注射に伴う反応	0	0	0	0	2 (3.1)
胆石症	0	0	0	0	1 (1.6)
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (1.6)
サイトカイン放出症候群	0	0	0	1 (2.9)	0
血管浮腫	0	1 (2.9)	0	0	0
蕁麻疹	0	1 (2.9)	0	0	0
治験薬と関連ありとされた有害事象	29 (43.3)	19 (55.9)	18 (56.3)	19 (55.9)	46 (71.9)
注射に伴う反応	18 (26.9)	16 (47.1)	13 (40.6)	17 (50.0)	43 (67.2)
網状赤血球数減少	1 (1.5)	0	2 (6.3)	0	1 (1.6)
血中免疫グロブリン G 減少	0	2 (5.9)	0	0	1 (1.6)

発現例数 (発現割合 (%))、Q12W : 12 週ごと投与、Q4W : 4 週ごと投与

二重盲検期のバイタルサイン (血圧、心拍数、体重) について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

7.1.2 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-3: G1301 試験<2018 年 3 月～継続中 (2019 年 12 月データカットオフ、二重盲検期終了時点) >)

RMS 患者²⁸⁾ (目標被験者数 60 例 : プラセボ群 20 例、本剤群 40 例、国内被験者 30 例以上) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態/薬力学を検討するため、プラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験が日本及びロシアで実施された (薬物動態/薬力学については 6.2.1.2 参照)。

本試験は二重盲検期 (24 週)、及び継続投与期 (24~48 週) 又は追跡調査期²⁹⁾ (最短 36 週⁹⁾) で構成された。

用法・用量について、二重盲検期では、プラセボ群、本剤群に 1 : 2 の比で被験者を無作為に割り付け³⁰⁾た後、二重盲検下でプラセボ又は本剤 20 mg を 0、1、2 及び 4 週時に、以降 24 週時まで 4 週ごとに皮下投与することとされた³¹⁾。継続投与期では、二重盲検下でプラセボ又は本剤 20 mg を 24、25 及び 26 週時に皮下投与³²⁾した後、非盲検下で本剤 20 mg を 28 週時に、以降最長 72 週時まで 4 週ごとに皮下投与することとされた³³⁾。なお、25 週時以降、在宅で自己投与することが可能とされた。

無作為化され治験薬が投与された 64 例 (プラセボ群 21 例、本剤群 43 例、以下同順) 全例が安全性解析対象集団及び有効性の主たる解析対象集団である FAS とされた。二重盲検期での中止例は 5 例 (2 例、3 例) であり、中止理由は効果不十分 2 例 (1 例、1 例)、被験者又は法的保護者の判断 2 例 (1 例、1 例)、及び追跡不能 1 例 (0 例、1 例) であった。

28) 主な選択基準は①McDonald 診断基準 (2010 年改訂版) により MS と診断された患者、②RMS 患者、③スクリーニング前 2 年以内に新規の神経学的異常又は既存の神経学的異常の悪化が 1 回以上認められ、かつ、無作為化前 1 年以内に MRI スキャンにより疾患活動性 (Gd 造影 T1 病変あるいは新規又は拡大 T2 病変) が認められた患者、④スクリーニング時の EDSS スコアが 0 以上 5.5 以下の患者、⑤無作為化前 1 カ月間、神経学的に安定している患者

29) 追跡調査は、二重盲検期又は継続投与期で治験薬投与を中止した被験者、又は本試験を完了し、継続投与期に参加しない被験者を対象とした。

30) 地域及びベースライン時の Gd 造影 T1 病変の有無を因子とした層別割付が実施された。

31) 初回投与は院内にて医療機関のスタッフが投与し、2 回目以降は被験者の希望に応じて、院内にてスタッフの監視下で、被験者又は介護者が自己投与できるように指導した。

32) 二重盲検期において、プラセボ群に割り付けられた被験者には 24、25 及び 26 週時に本剤 20 mg が投与され、本剤群に割り付けられた被験者は 24 週時に本剤 20 mg、25 及び 26 週時にプラセボがそれぞれ投与された。

33) 治験担当医師の判断で、各皮下投与時の前投与薬としてアセトアミノフェン又は抗ヒスタミン薬の使用が可能とされ、初回投与時のみこれらの薬剤に加えてステロイドの使用も可能とされた。

主要評価項目とされた投与 24 週後まで（MRI 評価時点：投与 12、16、20 及び 24 週時）の MRI スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数³⁴⁾は表 23 のとおりであり、本剤群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な Gd 造影 T1 病変数の低下が認められた。

表 23 投与 24 週後までの MRI スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数（G1301 試験、FAS）

	評価例数	Gd 造影 T1 病変数 ^{a)} (調整済み平均値) [95%CI]	群間比較	
			群間比 ^{b)} [95%CI]	p 値 ^{c)}
プラセボ群	20	1.0413 [0.465, 2.331]	0.064 [0.018,0.232]	< 0.001
本剤群	39	0.0670 [0.027, 0.167]		

対数リンク関数を用いて、投与群、地域及びベースライン時の Gd 造影 T1 病変数を因子、Gd 造影 T1 病変の累積数を反応変数、MRI スキャン回数の自然対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルによる解析

a) 再発に対するステロイド療法終了後 14 日以内に実施された MRI スキャンに基づく病変数は解析から除外された。

b) 本剤群/プラセボ群

c) 有意水準 0.05（両側）

二重盲検期の有害事象は、プラセボ群 81.0%（17/21 例）及び本剤群 69.8%（30/43 例）に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は、本剤群の 1 例（慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー）に認められ、治験担当医師により治験薬との関連ありとされた。日本人集団では、有害事象はプラセボ群 90.9%（10/11 例）及び本剤群 81.0%（17/21 例）に認められ、死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は本剤群で 1 例（慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー）に認められた（上記と同一症例）。

治験薬との関連ありとされた有害事象は、プラセボ群 38.1%（8/21 例）及び本剤群 27.9%（12/43 例）に認められ（以下同順）、主な事象は注射に伴う反応³⁵⁾（7 例、10 例）、リンパ球減少症（0 例、2 例）、注射部位反応³⁵⁾（2 例、1 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍、体重及び体温）の異常変動¹⁴⁾について、脈拍数低値（0 例、1 例）、脈拍数高値（1 例、0 例）、収縮期血圧低値（2 例、5 例）、収縮期血圧高値（1 例、0 例）、拡張期血圧低値（2 例、4 例）、拡張期血圧高値（1 例、1 例）、体重増加（0 例、3 例）が認められた。

心電図について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 海外第Ⅲ相試験①（CTD 5.3.5.1-1: G2301 試験<2016 年 9 月～継続中（2019 年 7 月データカットオフ、二重盲検期終了時点）>）

RMS 患者³⁶⁾（目標被験者数 900 例：本剤群 450 例、TER 群 450 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態/薬力学を検討するため、TER³⁷⁾を対照とした二重盲検並行群間比較試験が 28 カ国³⁸⁾で実施された（薬物動態/薬力学については 6.2.1.3 参照）。

34) MRI 画像は中央評価機関にて評価された。

35) 投与 24 時間以内に認められた全身性又は注射部位の反応がそれぞれ注射に伴う反応又は注射部位反応の PT で収集され、具体的な症状についてはそれぞれ MedDRA とは異なる項目別に収集された。

36) 主な選択基準は①McDonald 診断基準（2010 年改訂版）により MS と診断された患者、②RMS 患者、③スクリーニング前 1 年以内に 1 回以上の再発、スクリーニング前 2 年以内に 2 回以上の再発、又は無作為化前 1 年以内に MRI スキャンにより疾患活動性（Gd 造影 T1 病変あるいは新規又は拡大 T2 病変）が認められた患者（過去に Gd 造影がない場合にスクリーニング時に Gd 造影病変が認められた患者を含む）、④スクリーニング時の EDSS スコアが 0 以上 5.5 以下の患者、⑤無作為化前 1 カ月間、神経学的に安定している患者

37) Teriflunomide を有効成分とする多発性硬化症治療薬であり、国内未承認薬である。

38) アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、ブルガリア、カナダ、クロアチア、チェコ、デンマーク、エストニア、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、インド、イスラエル、イタリア、メキシコ、オランダ、ポーランド、ロシア、スロバキア、スペイン、スウェーデン、スイス、タイ、トルコ、英国、米国

本試験は二重盲検期（最長 30 カ月）及び追跡調査期（最短 9 カ月³⁹⁾）で構成された³⁹⁾。試験終了基準⁴⁰⁾を満した時点で、すべての被験者の二重盲検期が終了することとされた。

用法・用量について、本剤群、TER 群に 1:1 の比で被験者を無作為に割り付けた後、二重盲検下（ダブルダミー法）で、本剤群では本剤 20 mg を 0、1、2 及び 4 週時に、以降 4 週ごとに皮下投与し、プラセボを 1 日 1 回経口投与することとされた。TER 群ではプラセボを 0、1、2 及び 4 週時に、以降 4 週ごとに皮下投与し、TER 14 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた^{33) 41)}。なお、8 週時以降、在宅で自己投与することが可能とされた。

無作為化され治験薬が投与された 927 例（本剤群 465 例、TER 群 462 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団及び有効性の主たる解析対象集団である FAS とされた。二重盲検期での中止例は 129 例（48 例、81 例）であり、主な中止理由は被験者又は法的保護者の判断（16 例、42 例）、有害事象（14 例、14 例）、追跡不能（10 例、5 例）、効果不十分（1 例、12 例）であった。

主要評価項目とされた年間再発率（1 年あたりの確定再発⁴²⁾数）の結果は表 24 のとおりであり、本剤群で TER 群と比較して統計学的に有意な年間再発率の低下が認められた。

表 24 年間再発率（G2301 試験、FAS）

	評価例数	年間再発率 (調整済み推定値) [95%CI]	群間比較		
			リスク減少率 ^{a)}	群間比 ^{b)} [95%CI]	p 値 ^{c)}
本剤群	454	0.11 [0.09, 0.14]	50.5%	0.495 [0.374, 0.654]	< 0.001
TER 群	452	0.22 [0.18, 0.26]			

対数リンク関数を使用し、投与群及び地域を因子、ベースラインの過去 1 年間の再発回数、ベースラインの EDSS スコア、ベースラインの Gd 造影 T1 病変数、ベースラインの年齢を共変量、確定再発の累積数を反応変数、試験期間（年）の自然対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルによる解析

a) $(1 - \text{群間比}) \times 100$

b) 本剤群/TER 群

c) 有意水準 0.05（両側）

有害事象⁴³⁾は、本剤群 82.2%（382/465 例）及び TER 群 82.3%（380/462 例）に認められた。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は表 25 のとおりであった。

39) 二重盲検期を完了した被験者は継続投与試験（G2399 試験）に移行することが可能とされ、当該試験に参加しない被験者は追跡調査期に移行することとされた。

40) G2301 試験及び G2302 試験において、以下の基準をすべて満たした時点で両試験を同時に終了することとされた。

① G2301 試験及び G2302 試験のそれぞれの ARR において、TER 群と比較して 40%の抑制効果を 90%の検出力で検出するための十分なデータ（40.3 以上）が集積されている。

② G2301 試験及び G2302 試験の併合データの 3mCDW において、TER 群と比較して 38.6%の抑制効果を 90%の検出力で検出するために十分なイベント数（178 イベント以上）が集積されている。

③ G2301 試験及び G2302 試験の併合データの 6mCDW において、TER 群と比較して 38.6%の抑制効果を 80%の検出力で検出するために十分なイベント数（133 イベント以上）が集積されている。

41) 初回投与は院内にて医療機関のスタッフが皮下投与し、1、2 及び 4 週時は、被験者の希望に応じて、院内にてスタッフの指導下で、被験者又は介護者が自己投与できることとした。

42) 確定再発は、臨床的に重要な EDSS スコアの変化（①前回の評価（再発中の評価を除く）と比べて 0.5 ポイント以上の増加、②少なくとも 2 種類の機能別障害度で 1 ポイント以上の増加、又は③1 種類の機能別障害度（膀胱直腸機能及び大脳機能を除く）で 2 ポイント以上の増加）を伴う再発と定義された。

43) 安全性データのカットオフ日（治験薬最終投与から 100 日後）までのデータを用いて解析され、重篤な有害事象は当該カットオフ日以降に報告された事象も含められた。

表 25 重篤な有害事象一覧 (G2301 試験、安全性解析対象集団)

本剤群 10.3% (48/465 例)	胃腸炎、自殺念慮、虫垂炎各 2 例、膀胱炎*・慢性胆嚢炎、上気道感染*、十二指腸潰瘍、腰仙部神経根障害、回転性めまい、脱落胆石・胆道仙痛、肺サルコイドーシス、表皮内悪性黒色腫、尺骨骨折、子宮頸部上皮異形成・子宮平滑筋腫、大腸ポリープ、感音性難聴、うつ病、腸管ポリープ、精神病性障害、浸潤性乳癌、白血球減少症*・肝機能検査値上昇*、閉塞性膵炎、精神医学的評価・胆嚢炎、背部痛、浮動性めまい・回転性めまい、子宮付属器嚢胞・虫垂炎、靱帯断裂・半月板損傷、腓骨骨折、再発非ホジキンリンパ腫、骨髄炎、大腸菌性尿路感染・腎感染、ストレス、貧血・月経過多・アナフィラキシー反応、希死念慮を有するうつ病、身体症状症、企図的過量投与、尿路感染、精神状態変化、大腿骨寛骨臼インピンジメント、インフルエンザ*、筋痙縮、背部痛・多発性硬化症再発、注射に伴う反応*、自殺企図、注射に伴う反応*・注射部位反応*、好中球減少性敗血症*各 1 例
TER 群 8.2% (38/462 例)	多発性硬化症再発 4 例、腎結石症 2 例、子宮ポリープ、頸腕症候群、卵管卵巣炎、肺塞栓症・月経過多、滑液嚢腫、肺炎、線維肉腫、椎間板突出、上腹部痛、脛骨骨折、顎骨嚢胞、血栓性静脈炎、モルフェア・滑膜炎、肺塞栓症、背部痛、虫垂炎、インフルエンザ性肺炎*、汗腺膿瘍*、三叉神経痛、カンピロバクター感染・膵炎・小脳虚血、錯感覚、誤嚥性肺炎、片麻痺性片頭痛、体重減少*・嘔吐*・悪心*・下痢*・上腹部痛*・脱水*、子宮頸部癌、関節可動域低下、急性胆嚢炎、不正子宮出血、尿閉、ダニ媒介ウイルス脳炎、感覚鈍麻、失神各 1 例

* 治験薬との関連ありとされた事象

治験薬との関連ありとされた有害事象は、本剤群 44.3% (206/465 例) 及び TER 群 48.9% (226/462 例) に認められた。主な事象は注射に伴う反応 (本剤群 76 例、TER 群 77 例、以下同順)、注射部位反応 (42 例、26 例)、血中免疫グロブリン M 減少 (25 例、11 例)、上咽頭炎 (24 例、14 例)、脱毛症 (21 例、50 例)、悪心 (13 例、9 例)、頭痛 (10 例、11 例)、尿路感染 (10 例、7 例)、下痢 (6 例、33 例) であった。

バイタルサイン (脈拍数、血圧、体温及び体重) の異常変動¹⁴⁾ について、脈拍数低値 (15 例、5 例)、脈拍数高値 (1 例、1 例)、収縮期血圧低値 (22 例、15 例)、収縮期血圧高値 (8 例、15 例)、拡張期血圧低値 (6 例、4 例)、拡張期血圧高値 (11 例、30 例)、体温上昇 (0 例、1 例)、体重増加 (103 例、52 例) が認められた。

心電図について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験② (CTD 5.3.5.1-2: G2302 試験<2016 年 8 月～継続中 (2019 年 7 月データカットオフ、二重盲検期終了時点)>)

RMS 患者³⁶⁾ (目標被験者数 900 例: 本剤群 450 例、TER 群 450 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態/薬力学を検討するため、TER³⁷⁾を対照とした二重盲検並行群間比較試験が 30 カ国⁴⁴⁾で実施された (薬物動態/薬力学については 6.2.1.3 参照)。

本試験の構成及び用法・用量は、G2301 試験と同様とされた (7.2.1 参照)。

無作為化され治験薬が投与された 955 例 (本剤群 481 例、TER 群 474 例、以下同順) 全例が安全性解析対象集団及び有効性の主たる解析対象集団である FAS とされた。二重盲検期での中止例は 167 例 (83 例、84 例) であり、主な中止理由は被験者又は法的保護者の判断 (32 例、41 例)、有害事象 (16 例、13 例)、医師の判断 (14 例、11 例)、効果不十分 (7 例、9 例)、追跡不能 (9 例、5 例) であった。

主要評価項目とされた年間再発率 (1 年あたりの確定再発⁴²⁾ 数は表 26 のとおりであり、本剤群で TER 群と比較して統計学的に有意な年間再発率の低下が認められた。

44) 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、クロアチア、チェコ、フィンランド、フランス、ドイツ、ハンガリー、インド、イタリア、ラトビア、リトアニア、メキシコ、ノルウェー、ペルー、ポーランド、ポルトガル、ロシア、スロバキア、南アフリカ、スペイン、スイス、台湾、トルコ、英国、米国

表 26 年間再発率 (G2302 試験、FAS)

	評価 例数	年間再発率 (調整済み推定値) [95%CI]	群間比較		
			リスク減少率 ^{a)}	群間比 ^{b)} [95%CI]	p 値 ^{c)}
本剤群	469	0.10 [0.08, 0.13]	58.5%	0.415 [0.308, 0.559]	< 0.001
TER 群	469	0.25 [0.21, 0.30]			

対数リンク関数を使用し、投与群及び地域を因子、ベースラインの過去 1 年間の再発回数、ベースラインの EDSS スコア、ベースラインの Gd 造影 T1 病変数、ベースラインの年齢を共変量、確定再発の累積数を反応変数、試験期間 (年) の自然対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルによる解析

a) $(1 - \text{群間比}) \times 100$

b) 本剤群/TER 群

c) 有意水準 0.05 (両側)

有害事象⁴³⁾は、本剤群 85.0% (409/481 例) 及び TER 群 86.1% (408/474 例) に認められた。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は表 27 のとおりであった。

表 27 重篤な有害事象一覧 (G2302 試験、安全性解析対象集団)

本剤群 7.9% (38/481 例)	虫垂炎 4 例、基底細胞癌 3 例、子宮平滑筋腫、足関節部骨折 2 例、インフルエンザ*、発熱*、乳腺線維腺腫、膈ヘルニア、尿路性敗血症*・精巣梗塞*・尿路感染*、心筋梗塞、下気道感染*、三叉神経痛・四肢麻痺、急性膵炎・胆石症、上腕骨骨折、頭痛、上腹部痛・失神、薬剤離脱症候群、小腸炎、頸部痛・ウイルス性気道感染*、虫垂炎*、尿路感染、自殺念慮、失神・肺炎*・交通事故、血管浮腫、転倒・椎間板圧迫・脳震盪・肋骨骨折・腱損傷、上肢骨折、結節性不整脈、胃腸炎、両側性脚ブロック・肺サルコイドーシス・椎間板突出、関節脱臼、脊椎炎、胆石症、悪性黒色腫各 1 例
TER 群 7.6% (36/474 例)	子宮ポリープ 2 例、橈骨骨折、自殺企図・大うつ病、ウイルス感染、虫垂炎、大腿骨頸部骨折・大動脈解離、胆嚢炎、頭部損傷、子宮出血、尿閉・尿路感染、腹膜炎、敗血症*、癩痕ヘルニア、骨髄炎・病的骨折、うつ病・不安、非心臓性胸痛、基底細胞癌、良性前立腺肥大症、複視、脊髄症、骨挫傷・椎間板突出・頭蓋脳損傷・靭帯捻挫、転倒、冠動脈疾患、膀胱炎、多発性硬化症、子宮平滑筋腫・術後膿瘍・処置後血腫、尿路感染、爪囲炎*、腸閉塞、子宮腔脱、深部静脈血栓症*・肺塞栓症*、処置後炎症、多発性硬化症再発、腰髄神経根障害、肝不全*各 1 例

* 治験薬と関連ありとされた事象

治験薬との関連ありとされた有害事象は、本剤群 57.8% (278/481 例) 及び TER 群の 52.7% (250/474 例) に認められた。主な事象は注射に伴う反応 (本剤群 119 例、TER 群 66 例、以下同順)、注射部位反応 (61 例、26 例)、血中免疫グロブリン M 減少 (30 例、7 例)、脱毛症 (22 例、68 例)、頭痛 (16 例、16 例)、上気道感染 (16 例、14 例)、悪心 (15 例、16 例)、鼻咽頭炎 (15 例、10 例)、尿路感染 (11 例、4 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (7 例、20 例)、下痢 (6 例、24 例) であった。

バイタルサイン (脈拍数、血圧、体温及び体重) の異常変動¹⁴⁾について、脈拍数低値 (10 例、8 例)、脈拍数高値 (2 例、3 例)、収縮期血圧低値 (15 例、9 例)、収縮期血圧高値 (10 例、17 例)、拡張期血圧低値 (8 例、2 例)、拡張期血圧高値 (23 例、31 例)、体重増加 (120 例、79 例) が認められた。

心電図について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージの適切性について

7.R.1.1 海外第Ⅲ相試験に本邦が参加せず、国際共同第Ⅱ相試験を実施した経緯について

機構は、海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: G2301 試験及び CTD 5.3.5.1-2: G2302 試験) に本邦が参加しなかった経緯を説明した上で、国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-3: G1301 試験) を海外第Ⅲ相試験と並行して実施した経緯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。

- 本剤の RMS 患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験を計画するにあたり、MS の患者数が多い欧米の規制当局と協議した結果、盲検性維持の観点から、対照薬としては頻回な自己投与が必要な第一選択薬 (インターフェロンβ、グラチラマー) ではなく、海外で承認されている経口投与可能な第一選択薬である TER³⁷⁾とすることとした。一方、TER は本邦未承認であること、TER の前駆体であるレフルノミドは本邦でも関節リウマチを効能・効果として承認されているものの、本邦では海

外と比較して間質性肺炎のリスクが高く、より慎重な安全対策（投与前の胸部X線検査等の実施等）が講じられていること等から、当該試験に本邦からは参加しなかった。

- 一方、本邦における MS 患者数が限られていることから、再発予防又は身体的障害の進行抑制を主要評価項目とした検証的試験を本邦のみで実施することは困難であった。そのため、日本人患者に対する本剤の有効性及び安全性については実施可能な範囲で検討することとし、プラセボを対照に MRI 病変を有効性の指標とする臨床試験を実施することにした。
- 再発又は身体的障害の進行に対する有効性について、本剤の海外第Ⅲ相試験（G2301 試験及び G2302 試験）で対照薬とされた TER は、RMS 患者を対象とした 2 つの海外第Ⅲ相プラセボ対照無作為化比較試験で再発予防及び身体的障害の進行抑制効果が検証されており（N Engl J Med 2011; 365: 1293-303、Lancet Neurol 2014; 13: 247-56）、本剤の海外第Ⅲ相試験では TER に対する本剤の優越性を検証することを目的としている。
- したがって、日本人患者に対する再発又は身体的障害の進行に対する有効性については、日本人を含む RMS 患者を対象とした国際共同試験を実施し、日本人と外国人で有効性及び安全性が類似していること等が示されれば、海外第Ⅲ相試験を利用して評価することが可能と考えた。
- 以上を踏まえ、日本人患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討するとともに、海外臨床試験の利用可能性を検討することを目的とした国際共同第Ⅱ相試験（G1301 試験）を海外第Ⅲ相試験（G2301 試験及び G2302 試験）と並行して実施することとした。

7.R.1.2 国際共同第Ⅱ相試験の適切性及び海外臨床試験成績の利用可能性について

機構は、国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-3: G1301 試験）を国際共同試験として実施したことの適切性、及び得られた結果に基づく海外臨床試験成績の利用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。

- 国際共同試験である G1301 試験の実施を検討するにあたり、内因性及び外因性民族的要因について、以下の検討を行った結果、国内外における外因性・内因性民族的要因に大きな差異は認められなかったことから、これらの観点からは国際共同試験を実施することに問題はないと考えた。
 - 外因性要因について、MS の診断は国内外で共通の診断基準（McDonald 診断基準）が使用されており（Ann Neurol 2011; 69: 292-302）、MS に対する治療薬は海外（米国、欧州、及びロシアを含む）では本邦と比較して利用可能な選択肢は多いものの、欧米の MS に関する診療ガイドライン（Neurology 2018; 90: 777-88、Multiple Sclerosis Journal 2018; 24: 96-120）で推奨される治療方針は国内 MS 診療ガイドラインと同様である。
 - 内因性要因について、本薬を慢性リンパ性白血病患者に静脈内投与した臨床試験において、日本人と外国人との間で本薬の薬物動態に明確な差異は認められておらず、日本では欧米と比較して MS の有病率は低いものの、MS 患者の年齢、男女比は国内外で類似しており、また病態形成に民族的差異が認められているとの報告はなされていない。
- 国際共同第Ⅱ相試験（G1301 試験）の主要評価項目としては、試験目的及び本邦における MS 患者数を考慮し、MRI 病変数（MRI 画像に基づく Gd 造影 T1 病変数）とした。MRI 病変数は疾患活動性の客観的指標であり、再発を指標とする評価項目と比較し検出感度が高く、短期間でも評価可能であることから、RMS 患者を対象とした第Ⅱ相試験の主要評価項目として一般的に用いられており、再発との相関も報告されている（Lancet Neurol 2013; 12: 669-76 等）。

- G1301 試験の主要評価項目の評価期間について、本剤のプラセボを対照とした海外第Ⅱ相試験（参考CTD 5.3.4.2-1: 112831 試験）において、24 週間でMRI 病変抑制効果が認められていることから、24 週間とした。
- 国際共同第Ⅱ相試験（G1301 試験）の本剤の用法・用量について、本薬を慢性リンパ性白血病患者に静脈内投与した臨床試験において、日本人と外国人との間で本薬の薬物動態に明確な差異は認められていないことを踏まえ、海外第Ⅲ相試験での設定用法・用量（本剤 20 mg を 0、1、2、4 週時に皮下投与し、以降は 4 週ごとに皮下投与）と同一とした。
- その結果、国際共同第Ⅱ相試験（G1301 試験）の主要評価項目である 24 週時まで Gd 造影 T1 病変数の全集団及び地域別の結果は表 28 のとおりであり、全集団でプラセボ群に対する本剤群の統計学的に有意な MRI 病変の抑制効果が示されるとともに、MRI 病変の抑制効果の地域間における一貫性⁴⁵⁾が確認された。また、全集団において本剤群ではプラセボ群と比較して再発を抑制する傾向が認められた（7.R.2.1 参照）。

表 28 地域別の投与 24 週後までの MRI スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数 (G1301 試験、FAS)

		評価例数	Gd 造影 T1 病変数 ^{a)} (調整済み平均値) [95%CI]	群間比 ^{b)} [95%CI]
全集団 (全地域)	プラセボ群	20	1.0413 [0.465, 2.331]	0.064 [0.018, 0.232]
	本剤群	39	0.0670 [0.027, 0.167]	
日本	プラセボ群	10	1.4682 [0.538, 4.004]	0.136 [0.036, 0.513]
	本剤群	19	0.1999 [0.082, 0.485]	
海外	プラセボ群	10	0.6774 [0.234, 1.962]	0.000 [0.000, 0.000]
	本剤群	20	0.0000 [0.000, 0.000]	

対数リンク関数を用いて、投与群、地域及びベースライン時の Gd 造影 T1 病変数を因子、Gd 造影 T1 病変の累積数を反応変数、MRI スキャン回数の自然対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルによる解析（地域別の解析のみ、投与群と地域の交互作用を因子として追加）

a) 再発に対するステロイド療法終了後 14 日以内に実施された MRI スキャンに基づく病変数は解析から除外された。

b) 本剤群/プラセボ群

- 国際共同第Ⅱ相試験（G1301 試験）における薬物動態について、日本人での血漿中本薬濃度は外国人と比較して高く推移したが、体重の影響が考えられ、また日本人と外国人の曝露量の差異が本剤の B 細胞数減少作用に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた（6.R.1 参照）。
- 国際共同第Ⅱ相試験（G1301 試験）における安全性について、地域別の有害事象の発現状況は表 29 のとおりであり、すべての有害事象の発現割合は海外と比較し日本で高かったものの、いずれの地域でも本剤群での発現割合はプラセボ群と比較して低かったこと等から、本剤の安全性プロファイルに臨床問題となる地域間での違いは認められなかった。

45) 主要評価項目における群間比（本剤群/プラセボ群）が日本及び海外においてそれぞれ 1 未満であることと事前に定義された。

表 29 地域別の有害事象の発現状況 (G1301 試験^{a)}、安全性解析対象集団)

	全集団 (全地域)		日本		海外	
	プラセボ群 ^{b)}	本剤群	プラセボ群 ^{b)}	本剤群	プラセボ群 ^{b)}	本剤群
評価例数	21	43	11	21	10	22
すべての有害事象	17 (81.0)	30 (69.8)	10 (90.9)	17 (81.0)	7 (70.0)	13 (59.1)
Grade 3 以上の有害事象	1 (4.8)	1 (2.3)	0	1 (4.8)	1 (10.0)	0
重篤な有害事象	0	1 (2.3)	0	1 (4.8)	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
主な有害事象						
注射に伴う反応	7 (33.3)	10 (23.3)	5 (45.5)	4 (19.0)	2 (20.0)	6 (27.3)
上咽頭炎	3 (14.3)	6 (14.0)	3 (27.3)	6 (28.6)	0	0
口腔ヘルペス	0	4 (9.3)	0	1 (4.8)	0	3 (13.6)
緊張性頭痛	3 (14.3)	4 (9.3)	0	0	3 (30.0)	4 (18.2)
背部痛	1 (4.8)	3 (7.0)	1 (9.1)	0	0	3 (13.6)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 24 週時カットオフデータ

b) プラセボ群に本剤を投与した 24 週時の注射当日に発現した有害事象を含む。

- 以上より、実施可能な範囲で日本人を含む RMS 患者における本剤の有効性及び安全性を検討するとともに、海外臨床試験成績の利用可能性を検討することを目的とし G1301 試験を国際共同試験として実施したことは適切であったと考える。また、得られた結果を踏まえると、国際共同試験として実施した G1301 試験の全集団の成績に基づき、日本人 MS 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能であり、加えて本邦における海外臨床試験成績を利用して評価することに大きな問題はないと考える。

7.R.1.3 海外第Ⅲ相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

海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: G2301 試験及び CTD 5.3.5.1-2: G2302 試験) において、主要評価項目で用いる EDSS の評価の独立性を担保することを目的に 2 つの独立したデータベースが構築されたが、各データベースへのアクセス権管理が不適切であったため、一部の評価者に本来許可されるべきではないデータベースへのアクセス権が付与されていた。

機構は、データベースのアクセス権管理が不適切であったことが、本剤の有効性及び安全性評価に影響を与えていないか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。

- 海外第Ⅲ相試験 (G2301 試験及び G2302 試験) では、主要評価項目で用いる EDSS の評価と他の臨床評価の独立性を担保するために、EDSS を評価する評価者と他の評価を行う治療担当医師を分けるとともに、EDSS データを収集するデータベースと他の主要な臨床データを収集するデータベースを分けて構築した。
- しかしながら、データベース間のアクセス権のクロスチェック等が不十分であったため、一部の評価者 (EDSS 評価者 26 名及び治療担当医師 19 名、両試験合計、以下同様) に対して本来許可されるべきデータベースとは異なるデータベースへのアクセス権が付与された結果、EDSS 評価と他の臨床評価の独立性が担保されていない可能性が完全に否定できない症例 (202 例) が確認された。
- 当該事象による有効性評価の影響を検討するため、上記症例に加え、盲検性及び評価の独立性に関連した他の治験実施計画書からの逸脱⁴⁶⁾が認められた症例 (計 299 例) をすべて FAS から除外した

46) 以下に分類される治験実施計画書からの逸脱を含む。

- 「EDSS 評価者が治療担当医師の役割を担った」又は「治療担当医師が EDSS 評価者の役割を担った」
- 「試験の完全性を損なうような治験実施計画書の盲検化に関する手順から逸脱した」
- 「治療担当医師が MRI データ又は MRI レポートをレビューした」
- 「治療担当医師が EDSS 評価をレビューした」又は「EDSS 評価者が臨床データをレビューした」

感度解析を主要評価項目である年間再発率に対して実施した。その結果は表 30 のとおりであり、対照群と比較した本剤の治療効果は、FAS における主解析の結果と同様であった。また主要な副次評価項目と設定された 3mCDW 及び 6mCDW についても同様の感度解析を実施した結果、対照群と比較した本剤の治療効果は FAS における主解析の結果と同様であった。以上より、データベースのアクセス権の不適切な管理による有効性評価への影響は認められなかった。

表 30 年間再発率における感度解析結果 (G2301 試験及び G2302 試験、FAS)

試験名	解析対象集団	投与群	評価例数	年間再発率	群間比 ^{a)}
				(調整済み推定値) [95%CI]	[95%CI]
G2301 試験	FAS	本剤群	454	0.11 [0.09, 0.14]	0.495 [0.374, 0.654]
		TER 群	452	0.22 [0.18, 0.26]	
	感度分析対象集団 ^{b)}	本剤群	369	0.10 [0.08, 0.13]	0.504 [0.369, 0.688]
		TER 群	378	0.20 [0.16, 0.25]	
G2302 試験	FAS	本剤群	469	0.10 [0.08, 0.13]	0.415 [0.308, 0.559]
		TER 群	469	0.25 [0.21, 0.30]	
	感度分析対象集団 ^{b)}	本剤群	403	0.10 [0.08, 0.13]	0.402 [0.290, 0.556]
		TER 群	395	0.25 [0.21, 0.31]	

対数リンク関数を使用し、投与群及び地域を因子、ベースラインの過去 1 年間の再発回数、ベースラインの EDSS スコア、ベースラインの Gd 造影 T1 病変数、ベースラインの年齢を共変量、確定再発の累積数を反応変数、試験期間 (年) の自然対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルによる解析

a) 本剤群/TER 群

b) FAS からデータベースのアクセス権の不適切な管理により EDSS 評価の独立性が担保されていない可能性が否定できない症例並びに盲検性及び評価の独立性に関連した他の治験実施計画書からの逸脱が認められた症例を除いた集団

- さらに安全性についても同様の感度解析を実施し、その結果は表 31 のとおりであり、いずれの投与群においても安全性解析対象集団と感度解析対象集団との間で安全性プロファイルが大きく異なる傾向は認められなかったことから、データベースのアクセス権の不適切な管理による安全性評価への影響は認められなかった。

表 31 安全性に関する感度解析結果 (G2301 試験及び G2302 試験併合、安全性解析対象集団)

	安全性解析対象集団		感度分析対象集団 ^{a)}	
	本剤群	TER 群	本剤群	TER 群
評価例数	946	936	789	783
すべての有害事象	791 (83.6)	788 (84.2)	659 (83.5)	666 (85.1)
主な有害事象				
注射に伴う反応	195 (20.6)	143 (15.3)	159 (20.2)	122 (15.6)
上咽頭炎	170 (18.0)	156 (16.7)	140 (17.7)	132 (16.9)
頭痛	126 (13.3)	116 (12.4)	112 (14.2)	100 (12.8)
注射部位反応	103 (10.9)	52 (5.6)	77 (9.8)	43 (5.5)
上気道感染	97 (10.3)	120 (12.8)	85 (10.8)	105 (13.4)
尿路感染	97 (10.3)	78 (8.3)	81 (10.3)	64 (8.2)
背部痛	72 (7.6)	58 (6.2)	58 (7.4)	46 (5.9)
疲労	71 (7.5)	72 (7.7)	54 (6.8)	59 (7.5)
インフルエンザ	62 (6.6)	59 (6.3)	50 (6.3)	54 (6.9)
悪心	61 (6.4)	64 (6.8)	53 (6.7)	53 (6.8)
血中免疫グロブリン M 減少	56 (5.9)	21 (2.2)	53 (6.7)	18 (2.3)
脱毛症	54 (5.7)	138 (14.7)	44 (5.6)	113 (14.4)
下痢	49 (5.2)	111 (11.9)	38 (4.8)	92 (11.7)
関節痛	49 (5.2)	44 (4.7)	37 (4.7)	36 (4.6)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 安全性対象集団から EDSS 評価の独立性が担保されていない可能性が否定できない症例並びに盲検性及び評価の独立性に関連した他の治験実施計画書からの逸脱が認められた症例を除いた集団

- 以上より、データベースのアクセス権の不適切な管理による有効性及び安全性評価への影響は認められなかったことから、EDSS 評価の独立性が担保されていない可能性が否定できない症例も含めたデータに基づき本剤の有効性及び安全性を評価することに問題はないと考える。

機構は、以上の7.R.1.1～7.R.1.3について、以下のように考える。

- 7.R.1.1 及び 7.R.1.2 の申請者の説明及び国際共同第Ⅱ相試験（G1301 試験）成績における地域間の一貫性が確認されたこと等を踏まえると、G1301 試験における全集団の試験成績及び海外第Ⅲ相試験（G2301 試験及び G2302 試験）成績を基に、日本人 MS 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することに大きな問題はない。
- また、7.R.1.3 の申請者の説明及び感度解析結果（表 30 及び表 31）を踏まえると、海外第Ⅲ相試験（G2301 試験及び G2302 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、有効性及び安全性評価への影響は限定的であることから、EDSS 評価の独立性が担保されていない可能性が否定できない症例も含めた全集団の解析結果に基づき評価を行うことは可能と考える。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 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。

- 本剤の再発予防効果を検証することを主要な目的とされた海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: G2301 試験及び CTD 5.3.5.1-2: G2302 試験）において、スクリーニング前 1 年以内に 1 回以上の再発、スクリーニング前 2 年以内に 2 回以上の再発又は無作為化前 1 年以内の Gd 造影病変のいずれかが認められる疾患活動性を有する患者を対象とした結果、いずれの試験でも本剤群では TER³⁷群と比較して統計学的に有意な年間再発率に対する抑制効果が認められた（表 32）。

表 32 年間再発率（G2301 試験及び G2302 試験、FAS）

	G2301 試験					G2302 試験				
	評価例数	年間再発率 (調整済み推定値) [95%CI]	群間比較			評価例数	年間再発率 (調整済み推定値) [95%CI]	群間比較		
			リスク減少率 ^{a)}	群間比 ^{b)} [95%CI]	p 値 ^{c)}			リスク減少率 ^{a)}	群間比 ^{b)} [95%CI]	p 値 ^{c)}
本剤群	454	0.11 [0.09, 0.14]	50.5%	0.495 [0.374, 0.654]	< 0.001	469	0.10 [0.08, 0.13]	58.5%	0.415 [0.308, 0.559]	< 0.001
TER 群	452	0.22 [0.18, 0.26]				469	0.25 [0.21, 0.30]			

対数リンク関数を使用し、投与群及び地域を因子、ベースラインの過去 1 年間の再発回数、ベースラインの EDSS スコア、ベースラインの Gd 造影 T1 病変数、ベースラインの年齢を共変量、確定再発の累積数を反応変数、試験期間（年）の自然対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルによる解析

- a) $(1 - \text{群間比}) \times 100$
- b) 本剤群/TER 群
- c) 有意水準 0.05（両側）

- 本邦も参加した国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-3: G1301 試験）では、試験期間が比較的短いことを考慮し、疾患活動性の低い患者の組入れを避けるため、スクリーニング前 2 年以内に 1 回以上の再発及び無作為化前 1 年以内の Gd 造影病変が認められる患者を対象とした。その結果、主要評価項目においてプラセボ群に対する本剤群の Gd 造影 T1 病変数の抑制効果が示された（表 28）。また、副次評価項目の年間再発率については表 33 のとおりであり、本剤群ではプラセボ群と比較して再発を抑制する傾向が認められた。

表 33 年間再発率 (G1301 試験、FAS)

	評価 例数	年間再発率 (調整済み推定値) [95%CI]	群間比較	
			リスク減少率 ^{a)}	群間比 ^{b)} [95%CI]
プラセボ群	21	0.6286 [0.276, 1.430]	58.0%	0.420 [0.141, 1.250]
本剤群	43	0.2640 [0.111, 0.629]		

対数リンク関数を使用し、投与群及び地域を因子、試験期間 (年) の自然対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルによる解析

a) $(1 - \text{群間比}) \times 100$

b) 本剤群/プラセボ群

- 以上より、海外第Ⅲ相試験 (G2301 試験及び G2302 試験) において TER を上回る本剤の再発予防効果が示され、国際共同第Ⅱ相試験 (G1301 試験) では、再発との相関性が報告されている MRI 病変 (Gd 造影 T1 病変) に対する本剤の抑制効果が示されるとともに、年間再発率を指標とした再発予防効果においても抑制する傾向が認められたことから、日本人も含め本剤の RMS 患者における再発予防効果は期待できると考える。

機構は、以上の申請者の説明について了承し、日本人 RMS 患者における本剤の再発予防効果は期待できると考える。

7.R.2.2 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。

- RMS 患者に対する治療では再発を予防し身体的障害進行を抑制することが重要であるため、海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: G2301 試験及び CTD 5.3.5.1-2: G2302 試験) では、主要な副次評価項目として EDSS に基づく障害増悪⁴⁷⁾ (3mCDW 及び 6mCDW) を設定し、身体的障害の進行抑制効果を検討することとした。
- EDSS を用いた身体的障害関連の評価項目で仮説を検証するために必要な症例数は、一般的に年間再発率を評価項目とする場合と比較して多くなるため、G2301 試験及び G2302 試験の併合データを用いて、身体的障害の進行抑制効果を評価することとした。なお、2 つの試験の独立性を保ちつつ併合可能性を高めるため、各試験の試験デザインは同一とした上で、同時期に開始し、治験実施計画書で予め定めた共通の試験終了基準⁴⁸⁾を満たした場合に、同時に終了するなどの対策を講じた。併合データを用いた解析を行うことは事前に規定し、検定の多重性は各試験データ及び併合データを用いた仮説検定を階層的な手順⁴⁸⁾で実施することで調整した。
- その結果、G2301 試験及び G2302 試験の併合データに基づく、3mCDW 又は 6mCDW が認められるまでの期間は表 34 並びに表 35 及び図 1 のとおりであり、いずれの評価項目においても TER 群と比較して本剤群で統計学的に有意な進行抑制効果が認められた。なお、試験間における患者集団の疾患特性は類似しており、また併合せずに実施した 3mCDW 及び 6mCDW に関する解析結果は試験間

47) 規定来院外を含むすべての EDSS 評価時点で以下の障害増悪の基準を満たす場合と定義され、この定義に基づく障害増悪が 3 カ月以上持続することが確認された場合は 3mCDW、6 カ月以上持続することが確認された場合は 6mCDW と定義された。

- ・ ベースラインの EDSS スコアが 0 の被験者はベースラインから 1.5 ポイント以上増加した場合
- ・ ベースラインの EDSS スコアが 0.5 以上 5.0 以下の被験者ではベースラインから 1 ポイント以上増加した場合
- ・ ベースラインの EDSS スコアが 5.5 以上の被験者ではベースラインから 0.5 ポイント以上増加した場合

48) 各試験の主要評価項目 (年間再発率) に対する仮説検定の結果、いずれの試験でも帰無仮説が棄却された場合にのみ、併合データを用いた仮説検定を 3mCDW、6mCDW の順に実施することとされた。

で一貫していたことから（表 34 及び表 35）、併合データを用いた解析を行うことに問題はなかったと考える。

表 34 3mCDW が認められるまでの期間（G2301 試験及び G2302 試験併合、FAS）

投与群	G2301 試験及び G2302 試験併合				G2301 試験		G2302 試験	
	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]	p 値 ^{c)}	イベント 発現割合 (n/N)	ハザード比 ^{b)} [95%CI]	イベント 発現割合 (n/N)	ハザード比 ^{b)} [95%CI]
本剤群	9.3% (88/944)	34.4%	0.656 [0.499, 0.862]	0.002	9.7% (45/465)	0.652 [0.445, 0.957]	9.0% (43/479)	0.660 [0.447, 0.974]
TER 群	13.4% (125/931)				13.7% (63/459)		13.1% (62/472)	

N：評価例数、n：イベント発現被験者数

a) $(1 - \text{ハザード比}) \times 100$

b) 試験を層、投与群及び地域を因子、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よる解析

c) 有意水準 0.04875（両側）

表 35 6mCDW が認められるまでの期間（G2301 試験及び G2302 試験併合、FAS）

投与群	G2301 試験及び G2302 試験併合				G2301 試験		G2302 試験	
	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]	p 値 ^{c)}	イベント 発現割合 (n/N)	ハザード比 ^{b)} [95%CI]	イベント 発現割合 (n/N)	ハザード比 ^{b)} [95%CI]
本剤群	7.5% (71/944)	32.5%	0.675 [0.498, 0.916]	0.012	7.5% (35/465)	0.607 [0.396, 0.930]	7.5% (36/479)	0.756 [0.489, 1.170]
TER 群	10.6% (99/931)				11.5% (53/459)		9.7% (46/472)	

N：評価例数、n：イベント発現被験者数

a) $(1 - \text{ハザード比}) \times 100$

b) 試験を層、投与群及び地域を因子、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よる解析

c) 有意水準 0.04875（両側）

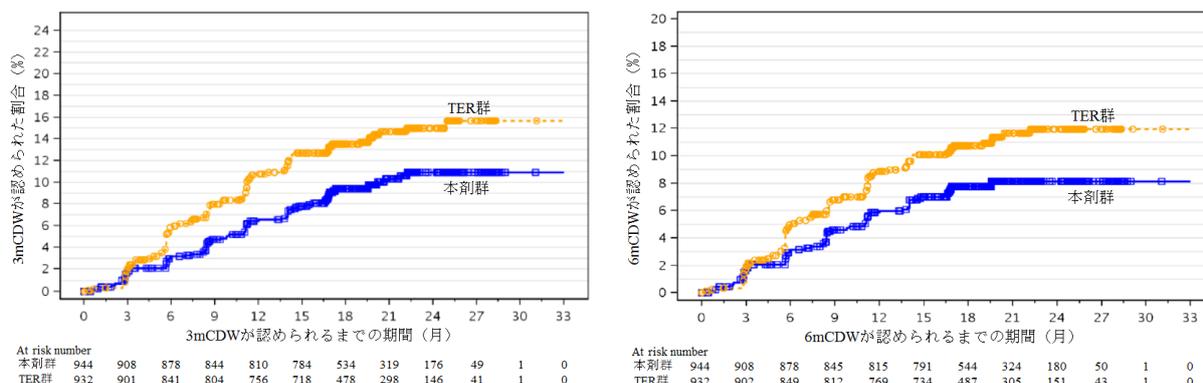


図 1 3mCDW（左）及び 6mCDW（右）が認められるまでの期間（G2301 試験及び G2302 試験併合、FAS）

- なお、国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-3: G1301 試験）では、試験期間が比較短かったため、EDSS に基づく身体的障害の進行に関する評価は困難であったが、G1301 試験において Gd 造影 T1 病変数の抑制効果が認められていること等から、日本人患者でも身体的障害の進行抑制効果が期待できると考える。
- 以上より、日本人も含め本剤の RMS 患者における身体的障害の進行抑制効果は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

- 海外第Ⅲ相試験（G2301 試験及び G2302 試験）の併合解析結果（表 34 及び表 35）から本剤の RMS 患者に対する身体的障害の進行抑制効果は示されている。
- 国際共同第Ⅱ相試験（G1301 試験）では試験デザイン上、身体的障害の進行に対する効果は検討できていないものの、海外第Ⅲ相試験の併合解析結果及び 7.R.1.2 の項における海外臨床試験の利用可能性に関する検討結果に加え、RMS 患者における身体的障害の進行は再発後の不十分な回復が一部関与していると考えられ、本剤は日本人患者においても再発予防効果が期待できると考えること

(7.R.2.1 参照) 等を考慮すると、日本人 RMS 患者における本剤の身体的障害の進行抑制効果は期待できる。

7.R.2.3 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

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。

- 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: G2301 試験及び CTD 5.3.5.1-2: G2302 試験) における年間再発率について、背景因子別の部分集団解析を実施した結果は表 36 のとおりであり、全集団と同様にいずれの部分集団でも一貫して TER 群と比較して本剤群で高い再発予防効果が認められた。

表 36 患者背景因子別の年間再発率 (G2301 試験及び G2302 試験併合、FAS)

		本剤群	TER 群	HR [95%CI]
年齢	40 歳以下	0.12 (529)	0.29 (564)	0.41 [0.31, 0.53]
	40 歳超	0.12 (417)	0.20 (372)	0.62 [0.45, 0.85]
性別	女性	0.13 (637)	0.24 (636)	0.56 [0.44, 0.71]
	男性	0.09 (309)	0.29 (300)	0.32 [0.22, 0.47]
体重	Q1 未満	0.16 (240)	0.24 (227)	0.66 [0.45, 0.96]
	Q1 以上 Q2 未満	0.12 (249)	0.28 (224)	0.42 [0.29, 0.63]
	Q2 以上 Q3 未満	0.12 (226)	0.25 (244)	0.47 [0.31, 0.71]
	Q3 以上	0.09 (231)	0.25 (241)	0.36 [0.23, 0.55]
罹病期間	6.32 年 ^{a)} 未満	0.10 (478)	0.26 (462)	0.40 [0.30, 0.54]
	6.32 年 ^{a)} 以上	0.14 (468)	0.25 (473)	0.55 [0.41, 0.72]
MS 病型	RRMS	0.12 (890)	0.26 (884)	0.47 [0.38, 0.58]
	SPMS ^{b)}	0.11 (56)	0.20 (52)	0.57 [0.23, 1.38]
過去 2 年以内の再発回数	2 回以下	0.10 (695)	0.21 (666)	0.46 [0.35, 0.59]
	2 回超	0.19 (251)	0.37 (270)	0.52 [0.37, 0.71]
ベースライン時の Gd 造影病巣	なし	0.11 (561)	0.23 (584)	0.51 [0.39, 0.66]
	あり	0.13 (362)	0.31 (338)	0.42 [0.31, 0.58]
ベースライン時の EDSS スコア	3.5 以下	0.10 (670)	0.25 (679)	0.39 [0.31, 0.51]
	3.5 超	0.18 (276)	0.28 (257)	0.65 [0.46, 0.91]
MS に対する前治療薬の有無	なし	0.09 (386)	0.18 (363)	0.49 [0.34, 0.70]
	あり	0.14 (560)	0.30 (573)	0.47 [0.37, 0.60]

年間再発率 (評価例数)、Q1: 第 1 四分位点、Q2: 第 2 四分位点、Q3: 第 3 四分位点、HR: ハザード比対数リンク関数を使用し、試験、投与群、検討対象の部分集団及び部分集団と投与群の交互作用を共変量、確定再発の累積数を反応変数、試験期間 (年) の自然対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルによる解析

a) 中央値

b) 疾患活動性を有する SPMS

- 海外第Ⅲ相試験 (G2301 試験及び G2302 試験) における 3mCDW 及び 6mCDW について、背景因子別の部分集団解析を実施した結果は表 37 のとおりであり、ほとんどの部分集団で全集団と同様に、TER 群と比較して本剤群で高い身体的障害の進行抑制効果が認められた。

表 37 患者背景因子別の 3mCDW 及び 6mCDW (G2301 試験及び G2302 試験併合、FAS)

		3mCDW			6mCDW		
		本剤群	TER 群	HR[95%CI]	本剤群	TER 群	HR[95%CI]
年齢	40 歳以下	6.8 (527)	11.6 (560)	0.56 [0.37, 0.84]	6.1 (527)	9.3 (560)	0.63 [0.41, 0.98]
	40 歳超	12.5 (417)	16.1 (372)	0.75 [0.52, 1.09]	9.4 (417)	12.6 (372)	0.72 [0.47, 1.11]
性別	女性	8.2 (636)	12.9 (635)	0.61 [0.43, 0.86]	7.1 (636)	10.4 (635)	0.66 [0.45, 0.96]
	男性	11.7 (308)	14.5 (297)	0.78 [0.50, 1.22]	8.4 (308)	11.1 (297)	0.75 [0.45, 1.25]
体重	Q1 未満	9.6 (240)	11.1 (226)	0.83 [0.47, 1.46]	8.8 (240)	8.4 (226)	1.01 [0.54, 1.87]
	Q1 以上 Q2 未満	6.8 (249)	13.5 (223)	0.50 [0.28, 0.91]	5.6 (249)	9.9 (223)	0.57 [0.29, 1.11]
	Q2 以上 Q3 未満	9.8 (225)	15.2 (243)	0.61 [0.36, 1.04]	7.6 (225)	11.9 (243)	0.61 [0.34, 1.11]
	Q3 以上	11.3 (230)	13.8 (240)	0.79 [0.47, 1.33]	8.3 (230)	12.1 (240)	0.66 [0.37, 1.18]
罹病期間	6.32 年 ^{a)} 未満	8.4 (476)	12.6 (460)	0.65 [0.44, 0.98]	6.5 (476)	10.0 (460)	0.64 [0.41, 1.02]
	6.32 年 ^{a)} 以上	14.2 (468)	14.2 (471)	0.68 [0.47, 0.99]	8.5 (468)	11.3 (471)	0.73 [0.48, 1.10]
MS 病型	RRMS	9.0 (888)	12.5 (880)	0.70 [0.52, 0.93]	7.2 (888)	10.0 (880)	0.70 [0.51, 0.97]
	SPMS ^{b)}	14.3 (56)	28.8 (52)	0.46 [0.19, 1.07]	12.5 (56)	21.2 (52)	0.56 [0.22, 1.44]
過去 2 年以内の再発回数	2 回以下	8.6 (694)	12.7 (663)	0.66 [0.48, 0.92]	7.1 (694)	9.7 (663)	0.72 [0.49, 1.04]
	2 回超	11.2 (250)	15.2 (269)	0.69 [0.43, 1.12]	8.8 (250)	13.0 (269)	0.65 [0.38, 1.10]
ベースライン時の Gd 造影病巣	なし	9.1 (560)	14.3 (582)	0.60 [0.42, 0.85]	7.3 (560)	11.7 (582)	0.60 [0.40, 0.88]
	あり	9.1 (361)	11.6 (337)	0.78 [0.49, 1.25]	7.2 (361)	8.6 (337)	0.84 [0.49, 1.43]
ベースライン時の EDSS スコア	3.5 以下	7.6 (668)	11.4 (676)	0.66 [0.46, 0.93]	6.0 (668)	9.2 (676)	0.64 [0.43, 0.96]
	3.5 超	13.4 (276)	18.8 (256)	0.66 [0.43, 1.01]	11.2 (276)	14.5 (256)	0.72 [0.45, 1.17]
MS に対する前治療の有無	なし	8.6 (384)	11.6 (362)	0.74 [0.47, 1.16]	6.0 (384)	9.4 (362)	0.64 [0.38, 1.08]
	あり	9.8 (560)	14.6 (570)	0.64 [0.45, 0.90]	8.6 (560)	11.4 (570)	0.72 [0.49, 1.04]

イベント発現率 (評価例数)、Q1: 第 1 四分位点、Q2: 第 2 四分位点、Q3: 第 3 四分位点、HR: ハザード比
試験を層、投与群、検討対象の部分集団及び部分集団と投与群の交互作用を因子とした Cox 比例ハザードモデルによる解析

a) 中央値

b) 疾患活動性を有する SPMS

- 同様に国際共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-3: G1301 試験) における MRI スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数について部分集団解析を実施した結果は表 38 のとおりであり、全集団と同様にいずれの部分集団でもプラセボ群と比較して本剤群で高い Gd 造影 T1 病変の抑制効果が認められた。なお、国際共同第 II 相試験 (G1301 試験) は海外第 III 相試験 (G2301 試験及び G2302 試験) と同様に RMS 患者²⁸⁾を対象としたが、結果的に SPMS 患者は組み入れられなかった。

表 38 患者背景因子別の投与 24 週後までの MRI スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数 (G1301 試験、FAS)

		プラセボ群	本剤群	HR [95%CI]
		年齢	35 歳 ^{a)} 未満	0.98 (10)
	35 歳 ^{a)} 以上	1.19 (10)	0.10 (19)	0.09 [0.02, 0.43]
性別	女性	1.21 (18)	0.11 (35)	0.09 [0.03, 0.28]
	男性	— (2)	— (5)	—
体重	57.2 kg ^{a)} 未満	0.99 (4)	0.15 (25)	0.15 [0.02, 1.04]
	57.2 kg ^{a)} 以上	1.11 (16)	— (15)	—
罹病期間	5.62 年 ^{a)} 未満	0.77 (8)	0.06 (23)	0.08 [0.01, 0.48]
	5.62 年 ^{a)} 以上	1.29 (12)	0.14 (17)	0.11 [0.03, 0.49]
過去 2 年以内の再発回数	2 回以下	0.81 (14)	0.12 (33)	0.15 [0.04, 0.51]
	2 回超	1.72 (6)	— (7)	—
ベースライン時の Gd 造影病巣	なし	0.90 (10)	0.08 (24)	0.09 [0.02, 0.43]
	あり	1.26 (10)	0.13 (15)	0.11 [0.02, 0.55]
ベースライン時の EDSS スコア	3.5 以下	1.03 (17)	0.10 (37)	0.1 [0.03, 0.34]
	3.5 超	1.39 (3)	— (3)	—
MS に対する前治療の有無	なし	0.78 (6)	— (14)	—
	あり	1.21 (14)	0.15 (26)	0.13 [0.04, 0.43]

MRI スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数 (評価例数)、—: 調整済み推定値の算出不可、HR: ハザード比
対数リンク関数を用いて、投与群、検討対象の部分集団及び部分集団と投与群の交互作用を因子、Gd 造影 T1 病変の累積数を反応変数、MRI スキャン回数の自然対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルによる解析

a) 中央値

- 以上より、本剤の有効性に大きな影響を与える因子は特定されず、幅広い患者集団に対する本剤の有効性が確認されたと考える。

機構は、以上の申請者の説明について了承するが、国際共同第Ⅱ相試験（G1301試験）にはSPMS患者が組み入れられず当該患者における有効性は検討できなかったことから、SPMS患者を本剤の投与対象として含めることの可否を含め本剤の効能・効果については7.R.5の項で引き続き検討する。

7.R.3 安全性について

機構は、今般提出された臨床試験成績及び以下の7.R.3.1～7.R.3.8の検討結果⁴⁹⁾から、本剤投与にあたっては、特に注射に伴う全身反応、感染症、白血球数減少、免疫グロブリン濃度の低下、進行性多巣性白質脳症、B型肝炎ウイルスの再活性化について注意する必要があるものの、適切な注意喚起の下であれば管理可能であり、本剤の有効性（7.R.2参照）を考慮すると、本剤の安全性は許容可能と考える。

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.3.1 注射に伴う全身反応について

機構は、本剤投与による注射に伴う全身反応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。

- 海外第Ⅲ試験（CTD 5.3.5.1-1: G2301試験及びCTD 5.3.5.1-2: G2302試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-3: G1301試験）における注射に伴う全身反応⁵⁰⁾の発現状況は表39のとおりであり、対照群（TER群又はプラセボ群）と比較して本剤群で注射に伴う全身反応の発現割合が高かったが、発現事象のほとんどがGrade 1又は2であり、Grade 3以上の事象、重篤な事象、投与中止に至った事象はまれであり、いずれも薬物治療又は薬物治療なしで回復し、管理可能なものであった。海外第Ⅱ相試験²⁶⁾（参考CTD 5.3.4.2-1: 112831試験）では、Grade 3又は重篤な事象は3例に認められるとともに、重篤と判断されたサイトカイン放出症候群（Grade 2の悪心、嘔吐及び悪寒）も認められた。

表39 注射に伴う全身反応の発現状況（G2301試験及びG2302試験併合並びにG1301試験、安全性解析対象集団）

	G2301試験及びG2302試験併合		G1301試験 ^{a)} （24週カットオフ）	
	本剤群	TER群	プラセボ群	本剤群
評価例数	946	936	21	43
すべての有害事象	191 (20.2)	140 (15.0)	4 (19.0)	9 (20.9)
Grade 3以上の有害事象	2 (0.2)	0	0	0
重篤な有害事象	2 (0.2)	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
主な症状				
発熱	66 (7.0)	17 (1.8)	3 (14.3)	1 (2.3)
頭痛	50 (5.3)	29 (3.1)	2 (9.5)	5 (11.6)
筋肉痛	37 (3.9)	14 (1.5)	0	1 (2.3)
悪寒	35 (3.7)	16 (1.7)	1 (4.8)	1 (2.3)
疲労	25 (2.6)	18 (1.9)	0	1 (2.3)

発現例数（発現割合（%））

a) 24週時（9回目の注射）当日に発現した有害事象を除外した解析結果

- 海外第Ⅲ試験（G2301試験及びG2302試験）における投与時期別の注射に伴う全身反応の発現状況は表40のとおりであり、本剤群及びTER群で認められた注射に伴う全身反応の多くが初回投与時

49) G1301試験、G2301試験及びG2302試験では、有害事象の重症度（Grade）はCTCAEを用いて評価され（Grade 5は使用せず）、CTCAEでは以下の原則に従って定義されている。なお、CTCAEに該当する有害事象がない場合、1:軽度、2:中等度、3:高度、4:生命を脅かすで評価され、112831試験でもこの定義を用いて評価された。

Grade 1: ①軽症、②症状がない又は軽度の症状がある、③臨床所見又は検査所見のみ、もしくは④治療を要さない

Grade 2: ①中等症、②最小限/局所的/非侵襲的治療を要する、もしくは③年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限

Grade 3: ①重症又は医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない、②入院又は入院期間の延長を要する、もしくは③身の回りの日常生活動作の制限

Grade 4: ①生命を脅かす、又は②緊急処置を要する

50) MedDRA PT「注射に伴う反応」に該当する事象のうち、治験薬注射後24時間以内に発現した事象が集計された。

に発現し、Grade 3 又は重篤な事象は初回投与時のみに発現しており、2 回目以降は投与時では発現割合に本剤群と TER 群で明らかな違いはなく、Grade 3 以上又は重篤な事象も認められなかった。また、海外第Ⅱ相試験（112831 試験）で認められた Grade 3 又は重篤な事象についても、発現時期はいずれも初回投与時であった。

表 40 投与時期別の注射に伴う全身反応の発現状況（G2301 試験及び G2302 試験併合、安全性解析対象集団）

	全回数		1 回目		2 回目		3 回目		4 回目		9 回目	
	本剤群	TER 群	本剤群	TER 群	本剤群	TER 群	本剤群	TER 群	本剤群	TER 群	本剤群	TER 群
評価例数	946	936	946	936	942	936	937	934	934	929	889	878
全有害事象	191 (20.2)	140 (15.0)	136 (14.4)	70 (7.5)	41 (4.4)	48 (5.1)	23 (2.5)	37 (4.0)	16 (1.7)	15 (1.6)	12 (1.3)	4 (0.5)
Grade 1	138 (14.6)	99 (10.6)	101 (10.7)	47 (5.0)	32 (3.4)	41 (4.4)	18 (1.9)	32 (3.4)	14 (1.5)	12 (1.3)	8 (0.9)	4 (0.5)
Grade 2	51 (5.4)	41 (4.4)	33 (3.5)	23 (2.5)	9 (1.0)	7 (0.7)	5 (0.5)	5 (0.5)	2 (0.2)	3 (0.3)	4 (0.4)	0
Grade 3	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

発現例数（割合（％））

- 以上より、本剤の注射に伴う全身反応は、Grade 3 以上又は重篤な事象の発現はまれであり、いずれの事象も薬物治療又は薬物治療なしで回復し管理可能であったこと、発現時期としては初回投与時の発現が多かったことから、添付文書の重要な基本的注意の項において、本剤の投与後、特に初回投与後 24 時間は注射に伴う全身反応の発現に注意すること、初回投与は医療従事者の指導の下で行う必要があることを注意喚起することで管理可能と考える。

機構は、提出された主な臨床試験（G2301 試験、G2302 試験及び G1301 試験）では、注射に伴う反応を予防するために、治験薬投与前投与薬として、アセトアミノフェン又は抗ヒスタミン薬（非ステロイド）の経口投与が推奨されていたのに加えて、初回投与時には副腎皮質ステロイド（ステロイド）の静脈内投与も推奨されていたことから、本剤投与にあたり前投与薬を使用する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。

- 海外第Ⅲ相試験（G2301 試験及び G2302 試験）における前投与薬の有無及び種類別の注射に伴う全身反応の発現状況は表 41 のとおりであった。

表 41 前投与薬の有無及び種類別の注射に伴う全身反応の発現状況（G2301 試験及び G2302 試験併合、安全性解析対象集団）

投与時期 (回数)		前投与薬									
		なし		ステロイド ^{a)}		ステロイドのみ		ステロイド +非ステロイド		非ステロイドのみ	
		本剤群	TER 群	本剤群	TER 群	本剤群	TER 群	本剤群	TER 群	本剤群	TER 群
1 回目	評価例数	291	291	602	578	113	115	489	463	53	67
	すべての有害事象	53 (18.2)	8 (2.7)	64 (10.6)	58 (10.0)	15 (13.3)	9 (7.8)	49 (10.0)	49 (10.6)	19 (35.8)	4 (6.0)
	Grade 3 の有害事象	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
	重篤な有害事象	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2 回目	評価例数	642	634	47	62	9	5	38	57	253	240
	すべての有害事象	22 (3.4)	15 (2.4)	6 (12.8)	10 (16.1)	0	0	6 (15.8)	10 (17.5)	13 (5.1)	23 (9.6)
3 回目	評価例数	685	683	26	35	6	1	20	34	226	216
	すべての有害事象	9 (1.3)	18 (2.6)	2 (7.7)	5 (14.3)	0	0	2 (10.0)	5 (14.7)	12 (5.3)	14 (6.5)

発現例数（発現割合（％））

a) ステロイドのみを前投与した場合及びステロイドと非ステロイドを併用し前投与した場合を含む

- ステロイドの前投与について、本剤群における初回投与時にステロイドが前投与された被験者の有害事象の発現割合は、前投与薬なしの被験者と比較して低かったことから（表 41）、初回投与時には、ステロイドの前投与による注射に伴う全身反応の予防効果が示唆されたが、2 回目以降においては、予防効果は示唆されなかった。一方、TER 群について、初回投与時にステロイドが前投与さ

れた被験者の有害事象の発現割合は、前投与薬なしの被験者と比較して高かったことから(表 41)、ステロイドによる副作用(潮紅、頭痛、疲労等)の影響を受けたと考えられる。また、初回投与時に注射に伴う全身反応が発現した被験者に対する、2 回目の投与時における前投与薬の有無及び種類別の注射に伴う全身反応の発現状況は表 42 のとおりであり、ステロイドの前投与による明確な予防効果は示唆されなかった。

表 42 初回投与時に注射に伴う全身反応が発現した被験者における 2 回目の投与時における前投与薬の有無及び種類別の注射に伴う全身反応の発現状況 (G2301 試験及び G2302 試験併合、安全性解析対象集団)

	評価例数 ^{a)}	2 回目投与時の前投与薬				
		なし	ステロイド ^{b)}	ステロイドのみ	ステロイド+非ステロイド	非ステロイドのみ
本剤群	136	19.2 (15/78)	45.5 (5/11)	0 (0/3)	62.5 (5/8)	15.6 (7/45)
TER 群	70	20.0 (5/25)	70.0 (7/10)	0 (0/0)	70.0 (7/10)	37.1 (13/35)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

a) 初回投与時に注射に伴う全身反応が発現した被験者 (前投与薬の有無や種類を問わない)

b) ステロイドのみを前投与した場合及びステロイドと非ステロイドを併用し前投与した場合を含む

- 以上より、初回投与時にはステロイドの前投与による予防効果は示唆されたものの、本剤の注射に伴う全身反応は重症化することはまれであり、対症療法で管理可能であること、ステロイドの前投与によるステロイドの副作用のリスクがあることを考慮すると、本剤投与にあたり投与時期にかかわらずステロイドの前投与を推奨する必要はないと考える。
- 非ステロイドの前投与について、本剤群及び TER 群ともにいずれの投与時期においても、非ステロイドのみが前投与された被験者の方が、前投与薬なしの被験者に比べ、注射に伴う全身反応の発現割合が高く(表 41)、非ステロイドの前投与による注射に伴う全身反応の予防効果は認められなかったことから、本剤投与にあたり非ステロイドの前投与を推奨する必要はないと考える。なお、非ステロイドの前投与により注射に伴う全身反応の発現割合が高かった理由は不明であるが、非ステロイドのみを前投与した被験者数は限られていること等から、非ステロイドの前投与により注射に伴う全身反応の発現リスクが高まると結論付けることは困難と考える。
- 以上より、本剤投与にあたっては、前投与薬(ステロイド及び非ステロイド)の投与は推奨されず、添付文書の重要な基本的注意の項において、これら前投与薬の投与による注射に伴う全身反応の予防効果は限定的であった旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

- 海外第Ⅲ相試験(G2301 試験及び G2302 試験)及び国際共同第Ⅱ相試験(G1301 試験)において、注射に伴う全身反応は高頻度(20.2~20.9%)に発現しており、海外第Ⅲ相試験(G2301 試験及び G2302 試験)では Grade 3 又は重篤な事象も複数例で認められ、海外第Ⅱ相試験(112831 試験)においても申請用法・用量よりも高用量である 60 mg 投与時ではあるものの、重篤なサイトカイン放出症候群も認められている。したがって、本剤投与による注射に伴う全身反応には十分な注意が必要であり、添付文書の重大な副作用の項にも記載するなどさらなる注意喚起を行うことが適切である。
- 前投与薬の必要性について、本剤投与による注射に伴う全身反応を予防する上で、非ステロイドの前投与はその予防効果が示唆されていないものの、ステロイドの前投与についてはその予防効果が示唆されている。また、海外第Ⅱ相試験(112831 試験)及び海外第Ⅲ相試験(G2301 試験及び G2302 試験)において、重篤な注射に伴う全身反応が認められた症例では、いずれもステロイドの前投与を受けていなかった症例であり、ステロイドの前投与を受けた症例では Grade 3 の事象が 1 例で認

められたものの、重篤な事象は認められていない。以上より、特に注射に伴う全身反応を発現するリスクの高い初回投与時においては、ステロイドの前投与を考慮する旨を注意喚起することが適切である。

- 臨床試験における前投与薬の有無及び種類別の注射に伴う全身反応の発現状況については、医療現場において前投与薬の必要性を判断する上で有用と考えられることから、医療従事者向けの資材等で適切に情報提供すべきである。
- なお、本剤投与による注射に伴う全身反応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。

7.R.3.2 注射部位反応について

機構は、本剤投与による注射部位反応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。

- 海外第Ⅲ試験（CTD 5.3.5.1-1: G2301 試験及び CTD 5.3.5.1-2: G2302 試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-3: G1301 試験）における注射部位反応⁵¹⁾の発現状況は表 43 のとおりであり、海外第Ⅲ相試験では本剤群の発現割合は TER 群よりも高かったが、国際共同第Ⅱ相試験では本剤群の発現割合はプラセボ群よりも低かった。Grade 3 及び重篤な有害事象の発現は本剤群の 1 例（重篤な注射に伴う全身反応と併発）のみであり、薬物治療により消失し、治験薬投与は継続された。

表 43 注射部位反応の発現状況（G2301 試験及び G2302 試験併合並びに G1301 試験、安全性解析対象集団）

投与群	G2301 試験及び G2302 試験併合		G1301 試験 ^{a)} (24 週カットオフ)	
	本剤群	TER 群	プラセボ群	本剤群
評価例数	946	936	21	43
すべての有害事象	102 (10.8)	52 (5.6)	2 (9.5)	1 (2.3)
Grade 3 以上の有害事象	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
重篤な有害事象	1 (0.1)	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
主な症状				
紅斑・発赤	55 (5.8)	15 (1.6)	1 (4.8)	1 (2.3)
硬結・腫脹	22 (2.3)	3 (0.3)	1 (4.8)	0
疼痛	29 (3.1)	19 (2.0)	0	0
そう痒	25 (2.6)	4 (0.4)	0	0
その他の局所症状	35 (3.7)	21 (2.2)	0	0

発現例数（発現割合 (%)）

a) 24 週時（9 回目の注射）当日に発現した有害事象を除外した解析結果

- 以上を踏まえ、添付文書等で注射に伴う注射部位反応の主な症状を記載し、また、本剤投与にあたっては投与ごとに注射部位を変え、敏感な部位や異常のある部位には注射しないよう注意喚起することで適切に管理が可能と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.3.3 感染症について

機構は、本剤は B 細胞数を減少させ免疫機能に影響を与えることから、本剤投与による感染症（PML 及び B 型肝炎ウイルスの再活性化を除く）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。

51) MedDRA PT 「注射部位反応」

- 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: G2301 試験及び CTD 5.3.5.1-2: G2302 試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-3: G1301 試験）における感染症⁵²⁾の発現状況は表 44 のとおりであり、対照群（プラセボ群又は TER 群）と比較して本剤群で感染症の発現リスクが増加する傾向は認められなかった。国際共同第Ⅱ相試験（G1301 試験）では重篤な事象は認められず、海外第Ⅲ相試験（G2301 試験及び G2302 試験）の本剤群で認められた重篤な感染症例 24 例のうち、2 例は治験薬の投与が中止され、残りの 22 例のうち 11 例では投与が中断されたものの再開され、いずれも薬物治療又は薬物治療なしで回復し、管理可能なものであった。

表 44 感染症の発現状況（G2301 試験及び G2302 試験併合並びに G1301 試験、安全性解析対象集団）

	G2301 試験及び G2302 試験併合		G1301 試験		
	本剤群	TER 群	24 週カットオフ ^{a)}		48 週カットオフ ^{b)}
			プラセボ群	本剤群	全被験者
評価例数	946	936	21	43	59
すべての有害事象	488 (51.6)	493 (52.7)	8 (38.1)	16 (37.2)	31 (52.5)
Grade 3 以上の有害事象	21 (2.2)	17 (1.8)	0	0	0
重篤な有害事象	24 (2.5)	17 (1.8)	0	0	0
投与中止に至った事象	3 (0.3)	2 (0.2)	0	0	0
主な有害事象					
上咽頭炎	170 (18.0)	156 (16.7)	3 (14.3)	6 (14.0)	13 (22.0)
上気道感染	97 (10.3)	120 (12.8)	0	1 (2.3)	2 (3.4)
尿路感染	97 (10.3)	78 (8.3)	1 (4.8)	0	0
インフルエンザ	62 (6.6)	59 (6.3)	1 (4.8)	1 (2.3)	3 (5.1)
副鼻腔炎	30 (3.2)	31 (3.3)	0	1 (2.3)	2 (3.4)
咽頭炎	28 (3.0)	19 (2.0)	1 (4.8)	0	1 (1.7)
胃腸炎	27 (2.9)	22 (2.4)	0	0	1 (1.7)
口腔ヘルペス	25 (2.6)	25 (2.7)	0	4 (9.3)	6 (10.2)
鼻炎	25 (2.6)	22 (2.4)	0	2 (4.7)	3 (5.1)
気管支炎	24 (2.5)	33 (3.5)	0	1 (2.3)	3 (5.1)
ウイルス性上気道感染	22 (2.3)	13 (1.4)	1 (4.8)	0	0
膀胱炎	19 (2.0)	15 (1.6)	0	0	1 (1.7)

発現例数（発現割合（%））

- a) 24 週時（9 回目の注射）当日に発現した有害事象を含めた解析結果
b) 二重盲検期におけるプラセボ投与下の有害事象を除外した解析結果

- 海外第Ⅲ相試験（G2301 試験及び G2302 試験）における初回発現時期別の感染症関連の有害事象の発現状況（本剤群）は表 45 のとおりであり、投与期間の延長に伴い発現割合が高まる傾向は認められなかった。

52) MedDRA SOC 「感染症および寄生虫症」

表 45 初回発現時期別の感染症の発現状況（本剤群）（G2301 試験及び G2302 試験併合、安全性解析対象集団）

	本剤投与からの日数					
	～30 日	31 日～180 日	181 日～360 日	361 日～540 日	541 日～720 日	721 日～
評価例数	946	944	913	848	712	244
すべての有害事象	100 (10.6)	197 (20.9)	110 (12.0)	52 (6.1)	27 (3.8)	2 (0.8)
各有害事象						
上咽頭炎	27 (2.9)	63 (6.7)	44 (4.8)	24 (2.8)	12 (1.7)	0
上気道感染	15 (1.6)	29 (3.1)	26 (2.8)	11 (1.3)	13 (1.8)	3 (1.2)
尿路感染	16 (1.7)	28 (3.0)	30 (3.3)	15 (1.8)	7 (1.0)	1 (0.4)
インフルエンザ	10 (1.1)	21 (2.2)	16 (1.8)	9 (1.1)	6 (0.8)	0
副鼻腔炎	3 (0.3)	9 (1.0)	6 (0.7)	7 (0.8)	5 (0.7)	0
咽頭炎	2 (0.2)	4 (0.4)	8 (0.9)	7 (0.8)	7 (1.0)	0
胃腸炎	3 (0.3)	11 (1.2)	4 (0.4)	7 (0.8)	1 (0.1)	1 (0.4)
口腔ヘルペス	5 (0.5)	11 (1.2)	3 (0.3)	4 (0.5)	0	2 (0.8)
鼻炎	4 (0.4)	11 (1.2)	5 (0.5)	4 (0.5)	1 (0.1)	0
気管支炎	0	5 (0.5)	9 (1.0)	7 (0.8)	2 (0.3)	1 (0.4)
ウイルス性上気道感染	5 (0.5)	5 (0.5)	7 (0.8)	3 (0.4)	2 (0.3)	0
膀胱炎	2 (0.2)	5 (0.5)	6 (0.7)	5 (0.6)	1 (0.1)	0

発現例数（発現割合（%））

- 海外第Ⅲ相試験（G2301 試験及び G2302 試験）において認められた重篤な有害事象のうち、いずれかの投与群で 2 例以上に認められたものは、本剤群で虫垂炎 8 例、胃腸炎 3 例、尿路感染 3 例及びインフルエンザ 2 例、TER 群で虫垂炎 2 例及び尿路感染 2 例が認められ、本剤群の虫垂炎 1 例、尿路感染 1 例及びインフルエンザ 2 例では治験薬との関連ありとされた。本剤群では重篤な虫垂炎及び胃腸炎の発現例数が TER 群より多かったが、投与開始から発現までの期間に特定の傾向は認められず、偶発的な発現である可能性が高いと考える。
- 以上より、本剤投与により感染症のリスクが高まる傾向は認められなかったが、本剤投与後の B 細胞数減少による全身的な免疫調整及び免疫監視機能の低下を考慮し、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項において、感染症を合併している患者に対する注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

- 本剤は B 細胞数を減少させ免疫機能に影響を与えること、また MS 患者に対する本剤の投与は長期間に亘ることが想定されることを踏まえると、本剤投与による感染症のリスクが増加することが想定される。
- 海外第Ⅲ相試験（G2301 試験及び G2302 試験）において、欧米の添付文書において感染症が注意喚起されている TER³⁷⁾と比較して、本剤では重篤な感染症の発現割合が高い傾向が認められており、本剤との関連ありとされた重篤な感染症も複数例で認められている。
- 以上より、本剤投与にあたっては、感染症の発現に十分注意する必要がある、重大な副作用の項にも記載するなどさらなる注意喚起を行うことが適切である。
- なお、本剤投与による感染症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。

7.R.3.4 白血球減少、リンパ球減少及び好中球減少について

機構は、既承認本薬製剤の添付文書において、白血球減少、リンパ球減少及び好中球減少について注意喚起されていることから、本剤投与による白血球減少、リンパ球減少及び好中球減少の発現状況並びに感染症との関連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。

- 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: G2301 試験及び CTD 5.3.5.1-2: G2302 試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-3: G1301 試験）における白血球減少関連の有害事象⁵³⁾の発現状況は表 46 のとおりであり、対照薬（プラセボ又は TER）と比較して本剤群で発現リスクが増加する傾向は認められなかった。本剤群で認められた重篤な有害事象（白血球減少症⁵⁴⁾、好中球減少性敗血症⁵⁵⁾各 1 例）はいずれも治験薬との関連ありとされ、白血球減少症は投与中止に至り、好中球減少性敗血症は投与中断されたものの再開された。

表 46 白血球減少関連の有害事象の発現状況（G2301 試験及び G2302 試験併合並びに G1301 試験、安全性解析対象集団）

	G2301 試験及び G2302 試験併合		G1301 試験		
			24 週カットオフ ^{a)}		48 週カットオフ ^{b)}
	本剤群	TER 群	プラセボ群	本剤群	全被験者
評価例数	946	936	21	43	59
すべての有害事象	15 (1.6)	37 (4.0)	1 (4.8)	2 (4.7)	3 (5.1)
Grade 3 の有害事象	3 (0.3)	0	0	0	0
重篤な有害事象	2 (0.2)	0	0	0	0
投与中止に至った事象	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
各有害事象					
白血球減少症	3 (0.3)	10 (1.1)	0	0	1 (1.7)
白血球数減少	3 (0.3)	13 (1.4)	0	0	0
リンパ球減少症	3 (0.3)	2 (0.2)	0	2 (4.7)	2 (3.4)
リンパ球数減少	3 (0.3)	4 (0.4)	1 (4.8)	0	1 (1.7)
好中球減少症	3 (0.3)	12 (1.3)	0	0	0
好中球数減少	1 (0.1)	9 (1.0)	0	0	0
好中球減少性敗血症	1 (0.1)	0	0	0	0
単球数減少	1 (0.1)	3 (0.3)	0	0	0

発現例数（発現割合（％））

a) 24 週時（9 回目の注射）当日に発現した有害事象を含めた解析結果

b) 二重盲検期におけるプラセボ投与下の有害事象を除外した解析結果

- 海外第Ⅲ相試験（G2301 試験及び G2302 試験）において、白血球、リンパ球及び好中球の最低値（CTCAE Grade⁵⁶⁾）別の感染症の発現割合は表 47 のとおりであり、本剤群で、白血球、リンパ球又は好中球の試験期間中の最低値が Grade 1～4 に該当しなかった部分集団と比較して Grade 1～3 に該当した各部分集団において Grade 依存的に感染症の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

53) MedDRA SMQ 「造血障害による白血球減少症」

54) 投与 97 日目に認められた発熱に対して投与 101 日目に抗菌薬及び解熱鎮痛薬が投与され、同日に白血球減少症が重篤な有害事象として報告された。

55) 投与 518 日目に口腔咽頭痛及び口腔内潰瘍形成が認められ、その 2 日後に好中球減少性敗血症が重篤な有害事象として報告された。

56) (好中球) Grade 1 : 1500/mm³ 以上 2100/mm³ 未満、Grade 2 : 1000/mm³ 以上 1500/mm³ 未満、Grade 3 : 500/mm³ 以上 1000/mm³ 未満、Grade 4 : 500/mm³ 未満、(白血球) Grade 1 : 3000/mm³ 以上 3500/mm³ 未満、Grade 2 : 2000/mm³ 以上 3000/mm³ 未満、Grade 3 : 1000/mm³ 以上 2000/mm³ 未満、Grade 4 : 1000/mm³ 未満

表 47 白血球、リンパ球又は好中球の最低値別の感染症の発現状況（G2301 試験及び G2302 試験併合、安全性解析対象集団）

NCI-CTCAE Grade	本剤群 (946 例)					TER 群 (936 例)				
	—	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	—	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
白血球										
評価例数	857	62	21	0	0	720	126	81	6	0
すべての感染症	439 (51.2)	36 (58.1)	9 (42.9)	0	0	385 (53.5)	68 (54.0)	37 (45.7)	3 (50.0)	0
Grade 3 以上の感染症	19 (2.2)	2 (3.2)	0	0	0	14 (1.9)	2 (1.6)	1 (1.2)	0	0
重篤な感染症	19 (2.2)	4 (6.5)	1 (4.8)	0	0	14 (1.9)	1 (0.8)	2 (2.5)	0	0
投与中止に至った感染症	1 (0.1)	0	2 (9.5)	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0
リンパ球										
評価例数	893	0	46	5	0	865	0	59	9	0
すべての感染症	463 (51.8)	0	21 (45.7)	4 (80.0)	0	452 (52.3)	0	36 (61.0)	5 (55.6)	0
Grade 3 以上の感染症	20 (2.2)	0	1 (2.2)	0	0	17 (2.0)	0	0	0	0
重篤な感染症	21 (2.4)	0	3 (6.5)	0	0	17 (2.0)	0	0	0	0
投与中止に至った感染症	2 (0.2)	0	1 (2.2)	0	0	2 (0.2)	0	0	0	0
好中球										
評価例数	790	117	21	9	5	568	249	92	20	4
すべての感染症	405 (51.3)	65 (55.6)	11 (52.4)	5 (55.6)	0	298 (52.5)	143 (57.4)	45 (48.9)	7 (35.0)	0
Grade 3 以上の感染症	18 (2.3)	2 (1.7)	1 (4.8)	0	0	10 (1.8)	7 (2.8)	0	0	0
重篤な感染症	17 (2.2)	4 (3.4)	3 (14.3)	0	0	11 (1.9)	6 (2.4)	0	0	0
投与中止に至った感染症	1 (0.1)	0	2 (9.5)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））、—：Grade 1～4 に該当せず

- 以上より、MS に対して本剤を投与することで白血球、リンパ球及び好中球の減少が生じる傾向は認められなかったことから、添付文書において特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

- 海外第Ⅲ相試験（G2301 試験及び G2302 試験）において、本剤群では TER 群と比較して好中球減少、白血球減少及びリンパ球減少に関連する有害事象の発現割合が少ない傾向にあるものの、本剤群でも発現が認められており、治験薬との関連ありとされた重篤な事象（白血球減少症、好中球減少性敗血症）は本剤群でのみ認められている。
- 海外第Ⅲ相試験（G2301 試験及び G2302 試験）からは Grade 2 以上の白血球等の減少が確認された症例は限られており、解釈に限界があるものの、Grade 2 以上の白血球減少、リンパ球減少又は好中球減少が生じた被験者においては、減少が生じなかった被験者（Grade 1～4 に該当しなかった被験者）と比べて、重篤な感染症の発現割合が高い傾向にある。
- 以上より、本剤投与により好中球及びリンパ球が減少することで感染症が生じる又は悪化する可能性があることから、添付文書において、患者の状態を十分に観察する旨を注意喚起する必要がある。
- なお、本剤投与に伴う白血球減少と感染症リスクとの関連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.3.5 免疫グロブリン濃度の低下について

機構は、既承認本薬製剤の添付文書において、免疫グロブリン濃度の低下について注意喚起されていることから、本剤投与による免疫グロブリン濃度の低下の発現状況及び感染症との関連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。

- 抗 CD20 抗体による治療を受けた自己免疫疾患の患者において、免疫グロブリン濃度の低下とそれに伴う感染症のリスクが報告されている（J Rheumatol 2015; 42: 1761-6 等）。そのため、海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: G2301 試験及び CTD 5.3.5.1-2: G2302 試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（CTD

5.3.5.1-3: G1301 試験) では、投与期間中に IgG 濃度が LLN より 20%低いことが確認された場合、又は IgM 濃度が LLN より 10%低いことが確認された場合には、治験薬の投与を中止することを規定した。

- 海外第Ⅲ相試験 (G2301 試験及び G2302 試験) における免疫グロブリン濃度の低下関連の有害事象⁵⁷⁾の発現状況は表 48 のとおりであり、TER 群と比較して本剤群で免疫グロブリン濃度の低下関連の有害事象が高い傾向が認められたが、重篤な有害事象は認められず、多くは Grade 1 又は 2 の事象であり、ほとんどの被験者では投与継続が可能であった。なお、国際共同第Ⅱ相試験 (G1301 試験) (48 週カットオフ) において 1 例のみに血中免疫グロブリン M 減少が認められた。

表 48 免疫グロブリン濃度の低下関連の有害事象の発現状況 (G2301 試験及び G2302 試験併合、安全性解析対象集団)

	本剤群	TER 群
評価例数	946	936
すべての有害事象	73 (7.7)	29 (3.1)
Grade 3 以上の有害事象	8 (0.8)	1 (0.1)
重篤な有害事象	0	0
投与中止に至った事象	32 (3.4)	7 (0.7)
各有害事象		
血中免疫グロブリン M 減少	56 (5.9)	21 (2.2)
免疫グロブリン減少	15 (1.6)	2 (0.2)
血中免疫グロブリン G 減少	4 (0.4)	9 (1.0)
血中免疫グロブリン G 異常	2 (0.2)	0
血中免疫グロブリン M 異常	2 (0.2)	0

発現例数 (発現割合 (%))

- 海外第Ⅲ相試験 (G2301 試験及び G2302 試験) における投与期間中の免疫グロブリン濃度の最低値別の感染症の発現割合は表 49 のとおりであり、症例数が限られている集団が存在するため、免疫グロブリン濃度別でのリスク評価に限界はあるものの、本剤群において免疫グロブリン濃度の低下に伴い感染症の発現割合が明らかに増加する傾向は認められなかった。

表 49 免疫グロブリン濃度の最低値別の感染症の発現状況 (G2301 試験及び G2302 試験併合、安全性解析対象集団)

IgG	本剤群				TER 群			
	全体	IgG の LLN からの減少率			全体	IgG の LLN からの減少率		
		20%~30%	31%~50%	51%以上		20%~30%	31%~50%	51%以上
評価例数	946	8	4	0	936	20	10	0
すべての感染症	488 (51.6)	4 (50.0)	2 (50.0)	0	493 (52.7)	9 (45.0)	5 (50.0)	0
Grade 3 以上の感染症	21 (2.2)	1 (12.5)	0	0	17 (1.8)	0	1 (10.0)	0
重篤な感染症	24 (2.5)	2 (25.0)	0	0	17 (1.8)	0	0	0
投与中止に至った感染症	3 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
IgM	全体	IgM の LLN からの減少率			全体	IgM の LLN からの減少率		
		10~30%	31~50%	51%以上		10~30%	31~50%	51%以上
	評価例数	946	99	16	20	936	33	3
すべての感染症	488 (51.6)	53 (53.5)	10 (62.5)	10 (50.0)	493 (52.7)	19 (57.6)	2 (66.7)	2 (33.3)
Grade 3 以上の感染症	21 (2.2)	1 (1.0)	1 (6.3)	1 (5.0)	17 (1.8)	1 (3.0)	0	1 (16.7)
重篤な感染症	24 (2.5)	1 (1.0)	0	1 (5.0)	17 (1.8)	0	0	0
投与中止に至った感染症	3 (0.3)	1 (1.0)	0	0	2 (0.2)	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

57) MedDRA PT で以下の事象

血中免疫グロブリン A 異常、血中免疫グロブリン A 減少、血中免疫グロブリン D 減少、血中免疫グロブリン E 異常、血中免疫グロブリン E 減少、血中免疫グロブリン G 異常、血中免疫グロブリン G 減少、血中免疫グロブリン M 異常、血中免疫グロブリン M 減少、免疫グロブリン異常、免疫グロブリン減少

- 以上より、本剤投与に伴う免疫グロブリン濃度の減少と感染症リスクとの関連は認められなかったが、本剤投与により免疫グロブリン濃度が減少し感染症が発現又は悪化した場合には適切な処置が必要となることから、添付文書において患者の状態を十分に観察する旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

- 他の抗 CD20 抗体製剤による治療を受けた患者において、免疫グロブリン濃度の低下とそれに伴う感染症のリスクが報告されており、海外第Ⅲ相試験（G2301 試験及び G2302 試験）において、免疫グロブリン濃度の低下関連の有害事象の発現割合は TER 群と比較し本剤群で高い傾向にあり、かつ Grade 3 の事象も TER 群と比較して本剤群で高い傾向である（表 48）。
- また海外第Ⅲ相試験（G2301 試験及び G2302 試験）では免疫グロブリン濃度に基づく中止基準が設定されていたことから、免疫グロブリン濃度に基づく本剤の休薬等を行わない状況下での免疫グロブリン濃度に対する、特に長期的な影響は不明である。
- 以上より、本剤投与により免疫グロブリン濃度が減少することで感染症が生じる又は悪化する可能性があることから、本剤投与にあたり患者の状態を十分に観察する旨を注意喚起することは適切である。
- なお、本剤投与に伴う免疫グロブリン濃度の低下と感染症リスクとの関連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.3.6 進行性多巣性白質脳症について

機構は、既承認本薬製剤を含む抗 CD20 抗体の添付文書において進行性多巣性白質脳症（PML）が発現するおそれがある旨が注意喚起されていることから、本剤投与による PML の発現状況等を踏まえ、本剤においても注意喚起する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。

- 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: G2301 試験及び CTD 5.3.5.1-2: G2302 試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-3: G1301 試験）において、PML は報告されなかった。
- PML はまれな日和見感染症であり、通常、免疫不全患者で発現すると考えられており、悪性腫瘍患者で最も多く報告されている（Neurology 2018; 90: e498-506、J Neurol 2019; 266: 515-21）。
- 一方、MS 患者では悪性腫瘍患者のように極度な免疫不全となることはなく、MS に対する治療も悪性腫瘍に対する治療とは異なり他の免疫抑制剤との併用は行われないことから、免疫抑制の程度は異なると考えられる。
- 以上より、本剤の PML の発現リスクは CLL 患者を適応症とする既承認本薬製剤と比較して低いと考えるものの、本薬を含む抗 CD20 抗体を投与した際に PML の発現が報告されていること、また本剤投与後の B 細胞枯渇による全身的な免疫調整及び免疫監視機能の低下を考慮し、添付文書において、本剤投与中は PML を示唆する臨床的徴候、MRI 所見に注意し、PML が疑われる場合は、PML が除外されるまで本剤の投与を中断する旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

- MS に対する臨床試験では PML は報告されていないものの、既承認本薬製剤を含む抗 CD20 抗体を悪性腫瘍患者に投与した際に PML が報告されていること、MS 患者においても他の薬剤（ナタリズマブ、フィンゴリモド、フマル酸ジメチル）で PML の発現が報告されていること、PML は致命的

又は機能障害を残す可能性があることを考慮すると、本剤においても PML の発現には十分注意が必要である。

- 添付文書における注意喚起については、既承認本薬製剤を含む抗 CD20 抗体の添付文書と同様に、重大な副作用の項にも記載するなどさらなる注意喚起を行うことが適切である。
- なお、本剤投与による PML 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。

7.R.3.7 B 型肝炎ウイルスの再活性化について

機構は、既承認本薬製剤を含む抗 CD20 抗体の添付文書において B 型肝炎ウイルスの再活性化について注意喚起されていることから、本剤投与による B 型肝炎ウイルスの再活性化の発現状況等を踏まえ、本剤における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。

- 既承認本薬製剤において、CLL 患者で B 型肝炎が発現又は再燃し、死亡に至ったと考えられる症例が報告されていること、及び B 型肝炎ウイルスの再活性化が既承認本薬製剤を含む免疫抑制と関連した治療により引き起こされる可能性があることから、B 型肝炎（劇症肝炎含む）の発現について添付文書において注意喚起がされている。
- 本剤の海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: G2301 試験及び CTD 5.3.5.1-2: G2302 試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-3: G1301 試験）では、除外基準において肝炎の発症又は再活性化のリスクを有する患者が設定⁵⁸⁾された。その結果、TER 群の 1 例で B 型肝炎コア抗体陽性が認められたが、本剤群では認められなかった。
- MS 患者では悪性腫瘍患者のように極度な免疫不全となることはなく、併用薬等が異なることから、免疫抑制の程度は異なると考えられること、本剤の臨床試験では B 型肝炎ウイルス感染及び再活性化は本剤群では報告されていないことから、本剤の B 型肝炎ウイルスの再活性化のリスクは既承認本薬製剤を CLL 患者に使用する場合とは異なると考える。
- 一方、既承認本薬製剤を含む抗 CD20 抗体を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化により、劇症肝炎、肝不全を来し、死亡に至った例が報告されている。なお、本剤の米国添付文書では、活動性 B 型肝炎患者への投与は禁忌とされている。
- 本邦における添付文書の注意喚起について、本剤投与後の B 細胞枯渇による全身的な免疫調整及び免疫監視機能の低下が生じる可能性を考慮し、既承認本薬製剤を含む抗 CD20 抗体製剤を参考に、本剤においても重要な基本的注意及び特定の背景を有する患者に関する注意の項において以下の内容を注意喚起する。
 - 本剤投与に先立って B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。
 - 活動性 B 型肝炎患者では本剤の投与は避けることが望ましい。また B 型肝炎の血清学的検査陽性の患者は、投与開始前に肝疾患の専門医に相談し、B 型肝炎の再活性化を予防するため、モニタリング及び管理を行うこと。

58) G2301 試験及び G2302 試験：スクリーニング時に以下の血清学的マーカーの検査で陽性だった患者（B 型肝炎に関するもののみ抜粋）

- 「B 型肝炎表面抗原、又は IgM 型抗 B 型肝炎コア抗体、又は B 型肝炎ウイルス DNA」
- 「抗 B 型肝炎表面抗体陰性かつ抗 B 型肝炎コア抗体」

G1301 試験：スクリーニング時に以下の血清学的マーカーの検査で陽性だった患者（B 型肝炎に関するもののみ抜粋）

- 「B 型肝炎表面抗原、又は IgM 型抗 B 型肝炎コア抗体、又は IgG 型抗 B 型肝炎コア抗体」
- 「抗 B 型肝炎表面抗体単独陽性（B 型肝炎表面抗原陰性かつ IgM/IgG 型 B 型肝炎コア抗体陰性）でワクチン接種歴が不明」

機構は、以下のように考える。

- MSに対する臨床試験では本剤投与によるB型肝炎ウイルスの再活性化は報告されていないものの、海外第Ⅲ相試験（G2301 試験及び G2302 試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（G1301 試験）ではB型肝炎ウイルスキャリアの患者等のハイリスク患者が除外されていたこと、既承認本薬製剤を含む抗CD20抗体を悪性腫瘍患者に投与した際にB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されていること、B型肝炎ウイルスの再活性化は致死的な経過を辿る可能性があること等を考慮すると、本剤においてもB型肝炎ウイルスの再活性化の発現には十分な注意が必要である。
- 添付文書における注意喚起については、本剤投与前のB型肝炎ウイルスの再活性化のリスク評価を徹底する観点から、申請者が提案する注意喚起に加えて、警告欄においても注意喚起を行うことが適切である。
- なお、本剤投与によるB型肝炎ウイルスの再活性化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.3.8 悪性腫瘍について

機構は、本剤投与によりB細胞数が減少し免疫機能に影響を及ぼすことから、本剤投与による悪性腫瘍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。

- 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: G2301 試験及び CTD 5.3.5.1-2: G2302 試験）における悪性腫瘍関連の有害事象⁵⁹⁾として、本剤群で5例（基底細胞癌2例、再発非ホジキンリンパ腫、表皮内悪性黒色腫、浸潤性乳癌各1例）、TER群で4例（基底細胞癌2例、子宮頸部癌、線維肉腫各1例）が報告されたが、いずれも治験薬との関連はなしとされた。また国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-3: G1301 試験）では報告されなかった。
- 抗CD20抗体であるリツキシマブに関する市販後安全性情報等から悪性腫瘍のリスク増加は示唆されていない。また、同じく抗CD20抗体であるOcrelizumab（本邦未承認）の臨床試験ではプラセボ群と比較してOcrelizumab群で乳がんの発現割合が高かったものの、疫学調査から予測される乳がんの発現割合と比較すると高くないこと等から、Ocrelizumab群で乳がんの発現割合がプラセボ群と比較して高かったことの臨床的意義はないと考える（5.2参照）。
- 以上より、本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクは臨床上問題となる可能性は低いと考えることから、添付文書において特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、本剤投与による悪性腫瘍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 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。

- 国内MS診療ガイドラインにおいて、MSに対する治療薬（疾患修飾薬）の第一選択薬（ベースライン薬）としてインターフェロンβとグラチラマーが推奨されている。また、少なくとも治療開始1

59) MedDRA SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」

年後に、再発頻度と障害度の進行、MRI 画像の変化により治療反応を評価することが重要であると記載されている。十分な効果が得られない場合に、第二選択薬としてフィンゴリモドやナタリズマブへの切替えが推奨されている。一方、早期から疾患活動性の高い患者に対しては、ベースライン薬から治療を開始した場合、障害進行を抑制できず有効な治療時期を逸してしまうリスクがあるため、第二選択薬で治療を開始する場合もあるとされている。

- 一方、MS の病態は多様であり、第二選択薬を用いても疾患活動性（再発及び MRI 病変）を十分抑えきれず、障害進行を抑制できない患者や既承認薬に対する忍容性又は PML を含む重篤な感染症等から投与を継続できない患者が少なからず存在することから、新しい治療薬が求められている。
- 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: G2301 試験及び CTD 5.3.5.1-2: G2302 試験）で対照薬とされた TER について、米国神経学会ガイドラインでは、疾患活動性の高い患者に対して推奨されるフィンゴリモドやナタリズマブのような、比較的効果が強いとされる治療薬のカテゴリーには含まれていないため、TER³⁷⁾の米国における位置付けとしては、国内でベースライン薬とされているインターフェロンβやグラチラマーと同様と考えられる。
- 本剤は MS に対する本邦の既承認薬とは異なる作用機序を有しており、海外第Ⅲ相試験において、本邦未承認薬ではあるが、TER に優る再発予防効果及び身体的障害の進行抑制効果を有することが示され（7.R.2 参照）、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合は TER 群と同程度であり、本剤の安全性プロファイルは良好であった（7.R.3 参照）。
- 以上より、本剤は幅広い患者に対する新たな治療選択肢になると考える。

機構は、以下のように考える。

- 海外第Ⅲ相試験（G2301 試験及び G2302 試験）において、本剤は TER を上回る再発予防効果及び身体的障害の進行抑制効果を示した（7.R.2 参照）。
- また本剤の安全性について、長期的な影響は不明であるものの、提出された臨床試験成績からは安全性上の重大な懸念は示唆されていない（7.R.3 参照）。したがって、現時点で本剤をナタリズマブと同様に添付文書上で第二選択薬と位置付けて注意喚起する必要はない。
- 以上に加え、本剤は MS に対する既承認薬とは異なる作用機序を有していることも踏まえると、本剤は前治療の有無にかかわらず MS 治療における新たな治療選択肢を提供するものである。ただし、本剤投与は B 細胞数を減少させ免疫機能に影響を及ぼすことから、安全性に対する長期的な影響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.5 効能・効果について

機構は、海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: G2301 試験及び CTD 5.3.5.1-2: G2302 試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-3: G1301 試験）では、RMS 患者（RRMS 及び疾患活動性を有する SPMS 患者）が対象とされていたことを踏まえ、本剤の適切な投与対象を説明した上で、申請効能・効果（多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制）において病型を限定しないことの適切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。

- MS の病型は、再発と寛解を繰り返す RRMS、RRMS の経過を辿った後、再発の有無にかかわらず身体の機能障害が徐々に進行する SPMS、再発寛解を示さず身体の機能障害が進行する PPMS に分類される（Nat Rev Dis Primers 2018; 4: 43）。また、欧米では、再発が認められる段階にある SPMS

と RRMS をまとめて再発性の MS (RMS) と称することもある (Mult Scler Relat Disord 2016; 9(Suppl 1): 5-48)。また、MS の病態として、RRMS、PPMS、SPMS に加え、炎症性脱髄性疾患を示唆する中枢神経病巣を呈する状態が 24 時間以上続く急性の発作で、それ以前には脱髄性疾患を示唆する発作がない病態は CIS と呼ばれている (国内 MS 診療ガイドライン)。

- 海外第Ⅲ相試験 (G2301 試験及び G2302 試験) では、MS の国際的な診断基準である McDonald 診断基準 (2010 年版)⁶⁰⁾ (Ann Neurol 2011; 69: 292-302) を満たし、最新の病型分類 (Neurology 2014; 83: 278-86) に基づき RRMS 又は疾患活動性を有する SPMS に該当すると判断された RMS 患者を対象として試験を実施した結果、本剤の再発予防効果及び身体的障害の進行抑制効果が示された (7.R.2 参照)。また、G2301 試験及び G2302 試験における全集団のうち SPMS が占める割合はそれぞれ 5.9% 及び 5.5% と限られていたものの、主要な有効性評価項目 (年間再発率、3mCDW 及び 6mCDW) に対する病型別の部分集団解析において、全集団で認められた効果が各病型 (RRMS 及び疾患活動性を有する SPMS) においても一貫して認められた (7.R.2.3 参照)。
- 海外第Ⅲ相試験 (G2301 試験及び G2302 試験) 結果を踏まえ、本剤は、米国において、RRMS に加えて疾患活動性を有する SPMS も含めた効能・効果 (the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (MS), to include clinically isolated syndrome, relapsing-remitting disease, and active secondary progressive disease, in adults) で承認されている。
- 本邦が参加した国際共同第Ⅱ相試験 (G1301 試験) において、RRMS 及び疾患活動性を有する SPMS 患者を投与対象としたが、SPMS 患者は結果的に組み入れられず、日本人 SPMS 患者に対する本剤の投与経験は得られなかったが、RRMS 患者に対する MRI 病変の抑制効果は国内と海外で一貫していたこと (7.R.1.2 参照) を踏まえると、疾患活動性を有する日本人 SPMS 患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。
- 海外第Ⅲ相試験 (G2301 試験及び G2302 試験) 及び国際共同第Ⅱ相試験 (G1301 試験) においては、PPMS 患者及び疾患活動性を有さない SPMS 患者は除外した。
- 以上を踏まえると、本邦における本剤の適切な投与対象としては、海外第Ⅲ相試験 (G2301 試験及び G2302 試験) 及び国際共同第Ⅱ相試験 (G1301 試験) の投与対象であり、米国の承認効能・効果と同様の RMS 患者と考える。
- 一方、本邦での申請効能・効果について、SPMS に限定して承認されているシポニモドを除き、本邦における MS に対する既承認薬 (インターフェロンβ、グラチラマー、フマル酸ジメチル、フィンゴリモド、ナタリズマブ) では、主に RRMS からなる RMS 患者を対象とした試験成績に基づき、病型を限定しない効能・効果で承認されていることを踏まえ、本剤においても効能・効果では病型を限定せず、効能・効果に関連する注意において臨床試験で投与対象とした病型等を記載することとした。
- しかしながら、本剤が適切な投与対象 (RMS 患者) に投与されるよう、以下のように、本邦の効能・効果においても、米国の承認効能・効果と同様に RMS に限定することとした。また、国内 MS 診療ガイドライン及び国内診断基準 (厚生労働省診断基準 2015) では、RMS の定義に関する記載がないことから、本邦の処方医による本剤の適応判定時の混乱を避けるため、以下のように、RMS に含ま

60) 本剤の開発中に McDonald 診断基準は 2010 年版から 2017 年版に更新されており、主な変更点は、時間的多発性の証明として、MRI 病変が認められなくても、髄液検査でオリゴクローナルバンドが認められれば MS と診断できることになったことに加え、MRI 病変についても臨床的症状の有無にかかわらず時間的・空間的多発性の証明として利用できるようになった (Lancet Neurol 2018; 17: 162-73)。

れる病型を効能・効果に関連する注意において記載することとした。病型の記載にあたっては、上述の米国における効能・効果及び欧州の MS 治療薬の開発ガイドライン⁶¹⁾における RMS の定義⁶²⁾を参考に、MRI 画像等で時間的及び空間的多発性を示す CIS も含めて記載することとした。

【効能・効果】

再発性の多発性硬化症に対する再発予防及び身体的障害の進行抑制

【効能・効果に関連する注意】

再発性の多発性硬化症は以下の病型を含む。

- ・ MRI 画像等で時間的及び空間的多発性を示す Clinically isolated syndrome (CIS)
- ・ 再発寛解型多発性硬化症
- ・ 疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症

機構は、まず本剤の適切な投与対象について、以下のように考える。

- ・ 本邦の MS に対する既承認薬では、主に RRMS 患者を対象とした臨床試験成績に基づき、効能・効果では病型を限定せずに承認されているが、承認後に行われた臨床試験において、SPMS 又は PPMS に対する有効性は検証されなかった薬剤も複数報告されている (Ann Neurol 2007; 61: 14-24、Lancet 2016; 387: 1075-84、Lancet Neurol 2018; 17: 405-15 等)。
- ・ また、欧州の MS 治療薬の開発ガイドラインにおいて、病型ごとに臨床試験を実施する必要があるとされており、従来より臨床試験の対象患者及び試験成績に基づき、病型を限定して効能・効果が付与されている。本邦においても、シポニモドが、SPMS を対象とした臨床試験成績に基づき SPMS に限定して承認され、SPMS に対する新たな治療選択肢とされている。
- ・ 国内外の MS の診療ガイドラインにおいて、病型ごとに推奨されている薬物治療は異なっている (Neurology 2018; 90: 777-88、Multiple Sclerosis Journal 2018; 24: 96-120、国内 MS 診療ガイドライン)。
- ・ したがって、MS 治療薬の各病型に対する有効性等は、基本的に病型ごとの臨床試験成績を基に検討する必要がある。本剤の主な臨床試験 (G2301 試験、G2302 試験、G1301 試験) では、RMS 患者が対象とされ、主に RRMS 患者が組み入れられたものの、海外第Ⅲ相試験の部分集団解析において再発及び身体的障害の進行に対する有効性は、疾患活動性を有する SPMS においても認められていること (7.R.2.3 参照) 等から、RMS 患者に対する本剤の有効性は期待できる。
- ・ 一方、PPMS 及び疾患活動性を有さない SPMS は本剤の臨床試験の対象とされておらず、薬理的にも十分な効果が期待できるとは言えないことから (3.R.1 参照)、これら病型に対する有効性は不明である。
- ・ 以上より、RRMS 及び疾患活動性を有する SPMS を含めた RMS を本剤の投与対象とする申請者の見解に問題はない。

機構は、次に「効能・効果」及び「効能・効果に関連する注意」について、以下のように考える。

61) EMA, Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis 2015

62) The term relapsing MS includes 1) patients with RRMS, 2) patients with SPMS and superimposed relapses and 3) patients with a clinically isolated demyelination event and evidence of dissemination of lesions in time and space on the MRI.

- RMS 患者における本剤の再発予防効果及び身体的障害の進行抑制効果は期待できると考えることから（7.R.2 参照）、効能・効果において「再発予防及び身体的障害の進行抑制」を明記することに特に問題はない。
- 上述のように、RRMS 及び疾患活動性を有する SPMS を含めた RMS を本剤の投与対象とすることに問題ないとするが、効能・効果を RMS と記載することについて、国内 MS 診療ガイドライン及び国内診断基準（厚生労働省診断基準 2015）では、RMS の定義が記載されていない。
- 効能・効果に関連する注意に病型を記載する場合に、「MRI 画像等で時間的及び空間的多発性を示す CIS」を明記することについて、米国の承認効能・効果では CIS が明記されているものの、国際的な病型分類（Neurology 2014; 83: 278-86）では、CIS のうち MS の診断基準を満たした場合は RRMS と診断されると記載されている。国内診断基準（厚生労働省診断基準 2015）においても、CIS は MS の病型の一つとしての独立した記載はなく、CIS のうち中枢神経病変の時間的及び空間的な多発性が臨床症候又は MRI 所見により証明される場合は RRMS と診断できると記載されている。以上を踏まえると、RRMS と記載することで、CIS を別途記載しなくとも、適切に本剤の投与対象を判断可能であると考えられる。
- 以上を踏まえると、「効能・効果」を RMS とし、「効能・効果に関連する注意」に病型を記載すること、及び病型を記載する場合に RRMS に加えて CIS を明記することの適切性については、本邦において処方医が本剤の投与対象を判断する際の混乱を避ける必要があり、医療現場への影響を考慮し慎重に判断する必要があるため、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 用法・用量について

機構は、海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: G2301 試験及び CTD 5.3.5.1-2: G2302 試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-3: G1301 試験）における本剤の用法・用量の設定根拠を踏まえ、本剤の申請用法・用量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。

- 海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.4.2-1: 112831 試験）において、本剤群として、本剤 3 mg Q12W 群、本剤 30 mg Q12W 群、本剤 60 mg Q12W 群及び本剤 60 mg Q4W 群を設定したところ、投与 12 週後までの新規 Gd 造影 T1 病変の累積数について、本剤の各用量群の間に差異は認められなかった（表 21）。一方、投与 4 週後までの新規 Gd 造影病変は、本剤による B 細胞数減少作用が認められる前に生じたと考えられることから、投与 4 週後までの新規 Gd 造影病変を除外して解析したところ、用量依存的な新規 Gd 造影 T1 病変の抑制効果が認められた（表 50）。また、E_{max} モデルを用いて新規 Gd 造影 T1 病変の抑制効果と投与 12 週までの累積投与量の関係性を検討したところ、投与 12 週までに 60 mg を投与することで最大効果が得られると考えられた（図 2）。

表 50 投与 4～12 週後^{a)}までの MRI スキャンあたりの新規 Gd 造影 T1 病変数 (112831 試験、ITT)

	評価例数	新規 Gd 造影 T1 病変数 (調整済み平均値)	プラセボ群との比 ^{b)} [95%CI]
プラセボ/本剤 3 mg 群	67	0.84	
本剤 3 mg Q12W 群	32	0.25	0.29 [0.133, 0.643]
本剤 30 mg Q12W 群	30	0.09	0.10 [0.056, 0.187]
本剤 60 mg Q12W 群	33	0.08	0.09 [0.049, 0.170]
本剤 60 mg Q4W 群	62	0.07	0.08 [0.044, 0.162]

Q12W : 12 週ごと投与、Q4W : 4 週ごと投与

対数リンク関数を用いて、スクリーニング時の Gd 造影病変数を因子、新規 Gd 造影 T1 病変数の累積数を反応変数、MRI スキャン回数をオフセット変数とした E_{max} モデルによる解析

a) 投与 4 週までの新規 Gd 造影 T1 病変数は除外した解析

b) 本剤群/プラセボ群

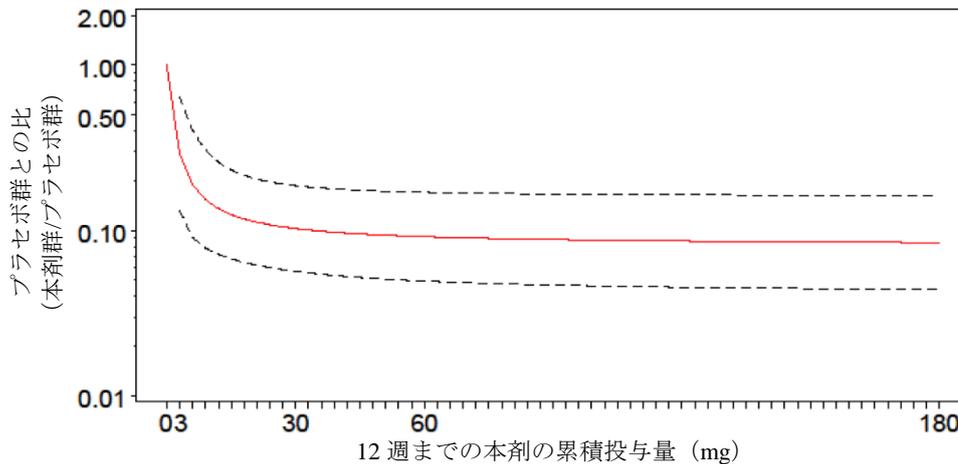


図 2 投与 4～12 週後までの MRI スキャンあたりの新規 Gd 造影 T1 病変数と 12 週までの本剤の累積投与量の関係性 (112831 試験、ITT)

- 安全性について、本剤 60 mg が投与された群では、有害事象の発現割合が高くなる傾向、かつ重篤な有害事象も認められたことから (表 22)、1 回投与量として本剤 60 mg は安全性の観点から適切ではないと考えられた。
- また本剤 30 mg Q12W 群及び 60 mg Q12W 群では、次回投与前に B 細胞数の一部回復が認められたが、本剤 60 mg Q4W 群では、次回投与前に B 細胞数が回復する傾向は認められず効果が持続していたことから (表 9)、本剤の投与間隔としては 4 週間が適切と考えられた。
- 以上より、本剤の第Ⅲ相試験等における用法・用量としては、20 mg を 4 週ごとに投与することとするが、本剤の効果を速やかに得るためには、投与初期に負荷投与を行い、速やかに B 細胞数を減少させる必要があると考えた。そこで、海外第Ⅱ相試験 (112831 試験) において効果的な B 細胞数の減少が認められた本剤 60 mg を 4 週ごとに投与する用法・用量の範囲内で、用量又は投与回数を変えたシミュレーション等を実施した結果 (6.R.2 参照)、導入期として本剤 20 mg を初回投与時、1 及び 2 週時に投与することとし、維持期として 4 週時以降は本剤 20 mg を 4 週ごとに投与することとした。
- 上記の用法・用量で実施した海外第Ⅲ相試験 (G2301 試験及び G2302 試験) 及び国際共同第Ⅱ相試験 (G1301 試験) において、本剤の有効性が確認され (7.R.2 参照)、安全性に大きな問題は認めなかったことから (7.R.3 参照)、これらの試験で設定された用法・用量に基づき本剤の申請用法・用量を設定することとした。
- なお、負荷投与時の安全性について、海外第Ⅲ相試験 (G2301 試験及び G2302 試験) 及び国際共同第Ⅱ相試験 (G1301 試験) における導入期の有害事象の発現状況は表 51 及び表 52 のとおりであり、注射に伴う反応を除き、有害事象、投与中止に至った有害事象、主な事象の発現割合は、対照群 (プ

ラセボ又は TER) と比較して本剤群で明らかに高まる傾向は認められなかった。G2301 試験において重篤な事象が本剤群で 6 例 (注射に伴う反応、注射に伴う反応・注射部位反応、背部痛・多発性硬化症再発、精神医学的評価、尿路感染、うつ病各 1 例) 認められたが、注射に伴う反応及び注射部位反応を除き本剤との関連はなしとされ、いずれも投与中止には至っておらず、臨床的に重大な問題は認められなかった。

表 51 導入期における有害事象の発現状況 (G2301 試験及び G2302 試験、安全性解析対象集団)

	本剤群				TER 群			
	導入期全体	～7 日	8～14 日	15～28 日	導入期全体	～7 日	8～14 日	15～28 日
G2301 試験								
評価例数	465	465	465	465	462	462	462	462
すべての有害事象	198 (42.6)	135 (29.0)	27 (5.8)	36 (7.7)	197 (42.6)	117 (25.3)	44 (9.5)	36 (7.8)
重篤な有害事象	6 (1.3)	4 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
投与中止に至った有害事象	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
主な有害事象								
注射に伴う反応	61 (13.1)	55 (11.8)	4 (0.9)	2 (0.4)	60 (13.0)	44 (9.5)	8 (1.7)	8 (1.7)
G2302 試験								
評価例数	481	481	481	480	474	474	474	473
すべての有害事象	258 (53.6)	174 (36.2)	41 (8.5)	43 (9.0)	206 (43.5)	122 (25.7)	38 (8.0)	46 (9.7)
重篤な有害事象	0	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0
投与中止に至った有害事象	3 (0.6)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	3 (0.6)	1 (0.2)	0	2 (0.4)
主な有害事象								
注射に伴う反応	102 (21.2)	89 (18.5)	8 (1.7)	5 (1.0)	52 (11.0)	34 (7.2)	12 (2.5)	6 (1.3)
注射部位反応	30 (6.2)	22 (4.6)	5 (1.0)	3 (0.6)	14 (3.0)	8 (1.7)	3 (0.6)	3 (0.6)
頭痛	26 (5.4)	12 (2.5)	6 (1.2)	8 (1.7)	21 (4.4)	12 (2.5)	4 (0.8)	5 (1.1)

発現例数 (発現割合 (%))

表 52 導入期における有害事象の発現状況 (G1301 試験、安全性解析対象集団)

	プラセボ群				本剤群			
	導入期全体	～7 日	8～14 日	15～28 日	導入期全体	～7 日	8～14 日	15～28 日
評価例数	21	21	21	21	43	43	43	43
すべての有害事象	12 (57.1)	5 (23.8)	5 (23.8)	2 (9.5)	23 (53.5)	9 (20.9)	3 (7.0)	11 (25.6)
重篤な有害事象	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
主な有害事象								
注射に伴う反応	4 (19.0)	2 (9.5)	2 (9.5)	0	7 (16.3)	6 (14.0)	0	1 (2.3)
緊張性頭痛	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0	3 (7.0)	0	1 (2.3)	2 (4.7)

発現例数 (発現割合 (%))

機構は、海外第 II 相試験 (112831 試験) を踏まえたシミュレーション結果から海外第 III 相試験 (G2301 試験及び G2302 試験) 及び国際共同第 II 相試験 (G1301 試験) の用法・用量を設定し (6.R.2 参照)、本剤の用法・用量は、海外第 III 相試験 (G2301 試験及び G2302 試験) 及び国際共同第 II 相試験 (G1301 試験) の用法・用量とするとの申請者の説明を了承するが、用法・用量の適切性については専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7 自己投与について

機構は、国際共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-3: G1301 試験) の継続投与パートでは、被験者の希望に応じて、医師の判断により、被験者又は介護者による在宅自己投与が可能とされていたことから、自己投与による本剤の有効性及び安全性に対する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。

- MS 患者での症状進行に伴う通院の困難さ、再発がない場合の一般的な通院頻度、本剤の投与頻度を踏まえ、本剤は在宅での自己投与の必要性がある薬剤と考え、臨床試験においても在宅自己投与を行った。

- 国際共同第Ⅱ相試験（G1301 試験）において、初回投与は院内にて医療機関のスタッフが皮下投与することとしたが、1 週目以降は被験者の希望に応じて、院内にてスタッフの指導下で、被験者又は介護者が自己投与できることとした。また、継続投与パートでは、被験者の希望に応じて、医師の判断により、被験者又は介護者による在宅自己投与を許容した。その結果、継続投与パートに移行した被験者のうち 64.4%（38/59 例（うち 10 例が日本人被験者））で在宅自己投与が行われ、有効性について、在宅自己投与が行われた日本人被験者 10 例のうち、投与 48 週時までに Gd 造影 T1 病変が認められたのは 1 例のみであった。また、安全性については、在宅自己投与が行われた日本人被験者 10 例のうち、5 例で在宅自己投与の開始以降に有害事象（発疹、下痢、上気道感染・過敏症・血中免疫グロブリン M 減少、体調不良、上咽頭炎各 1 例）が認められたが、いずれも Grade 1 又は 2 であり、血中免疫グロブリン M 減少以外は投与継続に影響しなかった。
- 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: G2301 試験及び CTD 5.3.5.1-2: G2302 試験）では、初回投与は院内にて医療機関のスタッフが皮下投与し、1、2 及び 4 週時は、被験者の希望に応じて、院内にてスタッフの指導下で、被験者又は介護者が自己投与できることとした。投与 8 週時以降は、被験者の希望に応じて、医師の判断により、被験者又は介護者による在宅自己投与を許容した。その結果、本剤群の約 87%（822/946 例）で在宅自己投与が行われ、在宅自己投与が行われた被験者の有効性及び安全性は全集団の結果と同様であった。
- 以上より、自己投与による有効性及び安全性の観点での特段の懸念はないと考える。

なお、申請者は、本剤の有効性は B 細胞数に依存すると考えられ、母集団薬物動態／薬力学モデルを用いたシミュレーション結果から、B 細胞数が定常状態に到達しているときに 1 回投与ができなかった場合、次の投与までの間に B 細胞数の中央値はわずかに上昇すると推定された。したがって、投与予定日に本剤を投与できなかった場合は、できるだけ速やかに投与し、その後は用法及び用量に規定された投与間隔で投与する旨を注意喚起すると説明した。

機構は、以上の申請者の説明について了承するが、MS は神経障害を呈し得る疾患であることに配慮し、自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその介護者が理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施する必要があると考える。また、機構は、患者向け資材を用いて医師により患者に適切な指導が行われるようにする必要があると考える。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

機構は、7.R.3 の項の検討を踏まえると、注射に伴う全身反応、感染症（白血球減少及び免疫グロブリン濃度の低下との関連を含む）、進行性多巣性白質脳症、B 型肝炎ウイルスの再活性化、悪性腫瘍の発生状況について、製造販売後において引き続き情報収集する必要があると考える。

なお申請者は、本剤の使用実態下における安全性を確認するため、本剤の製造販売後調査として、本剤が投与された症例を対象に観察期間 24 カ月間、目標症例数 330 例とする特定使用成績調査を実施予定であると説明している。

機構は、製造販売後の検討事項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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

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、本品目の再発性の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。本剤は多発性硬化症患者に対する新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また、本剤の安全性、効能・効果、用法・用量、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3年2月9日

申請品目

[販売名]	ケシンプタ皮下注 20 mg ペン
[一般名]	オフアツムマブ (遺伝子組換え)
[申請者]	ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日]	令和2年7月29日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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。

1.1 有効性及び効能・効果について

機構は、海外第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: G2301 試験及びCTD 5.3.5.1-2: G2302 試験)においてTERを上回る本剤の再発予防効果が示され、G2301 試験及びG2302 試験の併合解析結果から身体的障害の進行抑制効果は示されていること、国際共同第Ⅱ相試験(CTD 5.3.5.1-3: G1301 試験)において、再発との相関性が報告されているMRI病変(Gd造影T1病変)について、プラセボに対する本剤の抑制効果が示され、年間再発率を指標とした再発予防効果においても抑制する傾向が認められていることから、RMS患者における本剤の再発予防効果及び身体的障害の進行抑制効果は示されていると考えた(審査報告(1) 7.R.2.1 及び7.R.2.2 参照)。そのため、機構は、効能・効果に「再発予防及び身体的障害の進行抑制」を明記することに問題はないと考えた(審査報告(1) 7.R.5 参照)。また機構は、本剤の臨床試験(G2301 試験、G2302 試験、G1301 試験)ではRMS患者を対象とされたこと等から、RRMS及び疾患活動性を有するSPMSを含むRMSを本剤の投与対象とすることに問題はないが、効能・効果をRMSと記載することについて、国内MS診療ガイドライン及び国内診断基準(厚生労働省診断基準2015)では、RMSの定義が記載されていないことから、医療現場への影響を考慮し慎重に判断する必要があると考えた(審査報告(1) 7.R.5 参照)。さらに機構は、国内診断基準(厚生労働省診断基準2015)における記載等を踏まえると、RMSに含まれる病型として、申請者が提案する「MRI画像等で時間的及び空間的多発性を示すCIS」を明記せずとも、RRMSと記載することで本剤の投与対象を適切に判断可能であると考えた(審査報告(1) 7.R.5 参照)。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- 現在の国内MS診療ガイドライン、国内診断基準(厚生労働省診断基準2015)、国際疾病分類第11版等ではRRMS及びSPMSは定義されている一方、RMSは定義されていないことから、本邦にお

ける効能・効果としては、RMSではなく、RRMS及び疾患活動性を有するSPMSと、病型を具体的に明記することが適切である。

- 効能・効果において「疾患活動性」を記載する場合は、医療現場において本剤の投与対象を適切に判断できるようにするため、国内MS診療ガイドラインを参考に、疾患活動性を有すると判断する指標についても添付文書で注意喚起した方がよい。

機構は、専門委員からの意見について、国内MS診療ガイドライン等を参考にすると、疾患活動性は再発及びMRI画像所見を指標に判断することが適切であるが、具体的な基準は現在の国内MS診療ガイドラインには明確に定義されていないこと等を踏まえ、本剤の投与対象の選択にあたっては、本剤の臨床試験（G2301試験、G2302試験、G1301試験）に組み入れられた患者における再発又はMRI画像所見に基づく疾患活動性も参考に注意喚起することが適切と判断し、当該判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のように設定するとともに、添付文書の臨床成績の項において、G2301試験、G2302試験及びG1301試験の疾患活動性に係る選択基準を記載するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]

下記患者における再発予防及び身体的障害の進行抑制

再発寛解型多発性硬化症

疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症

[効能・効果に関連する注意]

臨床試験に組み入れられた患者における再発又はMRI画像所見に基づく疾患活動性も参考に、投与対象を選択すること。

1.2 安全性について

機構は、本剤投与にあたっては、特に注射に伴う全身反応、感染症、白血球数減少、免疫グロブリン濃度の低下、進行性多巣性白質脳症、B型肝炎ウイルスの再活性化について注意する必要があるものの、適切な注意喚起の下であれば管理可能であり、本剤の有効性を考慮すると、本剤の安全性は許容可能と考えた（審査報告（1）7.R.3参照）。また機構は、上記事象に対する注意喚起について、申請者の提案に加え、主に以下の追加対応が必要と考えた（審査報告（1）7.R.3参照）。

- 注射に伴う全身反応のリスクの高い初回投与時においては、ステロイドの前投与を考慮する旨を注意喚起するとともに、また前投与薬の有無及び種類別の注射に伴う全身反応の発現状況については医療従事者向け資料を用いて情報提供する。
- 本剤投与により免疫グロブリン濃度の低下並びに好中球、白血球及びリンパ球の減少があらわれ、これに伴い感染症が生じる又は悪化する可能性があることから、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査をするなど患者の状態を十分に観察することを注意喚起する。
- 本剤投与にあたってはB型肝炎ウイルスの再活性化の発現には十分な注意が必要であり、本剤投与前のB型肝炎ウイルスの再活性化のリスク評価を徹底する必要があることから、添付文書の警告の項を含め十分な注意喚起を行う。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- 注射に伴う全身反応について、初回投与時にはステロイドの前投与による予防効果は示唆されたものの、本剤の注射に伴う全身反応は重症化することはまれであり、ステロイドの副作用のリスクも考慮すると、ステロイドの前投与の要否は医師の裁量により選択できるようにすることが望ましい。以上を踏まえ、機構は、添付文書等において必要な注意喚起を行うよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.3 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量を、国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-3:G1301 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: G2301 試験及びCTD 5.3.5.1-2: G2302 試験）で設定された用法・用量とすることについて問題はないと考えた（審査報告（1）7.R.6 参照）。また機構は、本剤投与中はB細胞数の減少状態が持続すること、本剤投与中止後もB細胞数の減少状態は一定期間持続することから、本剤投与中に加え投与中止後においても感染症等の発現に注意する必要がある、投与開始以降（本剤投与中止後を含む）のB細胞数の推移について添付文書等にて注意喚起することが適切と考えた（審査報告（1）6.R.2 参照）。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、本剤の用法・用量を以下のように整備し、添付文書の重要な基本的注意の項に以下の内容を記載した上で、添付文書において臨床試験における本剤投与中及び投与中止以降のB細胞数の推移を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。

[用法・用量]

通常、成人にはオフアツムマブ（遺伝子組換え）として1回20mgを初回、1週後、2週後、4週後に皮下注射し、以降は4週間隔で皮下注射する。

[重要な基本的注意]

本剤投与によりB細胞数が減少し、本剤投与中止後も長期間にわたりB細胞数の低下が持続する。そのため、本剤投与中止後においても、免疫抑制作用により細菌やウイルス等による感染症が生じる又は悪化する可能性があるため、患者の状態を十分に観察すること。

1.4 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53に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表54に示す追加の医薬品安全性監視活動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 53 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
<ul style="list-style-type: none"> 感染症 注射に伴う全身反応 	<ul style="list-style-type: none"> B型肝炎ウイルス（HBV）再活性化 進行性多巣白質脳症（PML） 悪性腫瘍 免疫応答の低下 妊婦への投与による児への影響 	<ul style="list-style-type: none"> 長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 54 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
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査 製造販売後臨床試験^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> 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

a) 継続投与試験（G2399 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、RRMS 及び疾患活動性を有する SPMS 患者を対象として、表 55 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 55 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤を使用実態下で長期投与したときの安全性等を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	RRMS 及び疾患活動性を有する SPMS 患者
観察期間	24 カ月
予定症例数	330 例
主な調査項目	患者背景（身長、体重、MS の発症時期、診断日、病型、投与開始前 12 カ月間の再発回数等） 前治療薬及び併用薬の使用状況 本剤の投与状況（投与日、投与量、自己注射等） 本剤の中止状況（中止の有無、中止理由） 本剤投与毎の前投与薬の使用状況 臨床検査値の推移（白血球数、好中球数、リンパ球数、免疫グロブリン（IgM、IgG）濃度、血中 B 細胞数） 医師による疾患活動性の全般的評価、EDSS、MRI による Gd 造影病変数、臨床的再発有害事象の発現状況

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情報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
8	表 3、脚注	—：算出せず	BA：バイオアベイラビリティ、—：算出せず
34	表 37 3mCDW、本剤群 罹病期間、6.32 年以上	<u>14.2</u> (468)	<u>10.3</u> (468)

3. 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

3.1 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適合性書面調査を実施した。その結果、全体としては承認申請資料が信頼性の基準に従って収集、かつ、作成されていたことから、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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.1-2 において以下の事項が認められたため、承認申請者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- 評価に関する2つのデータベースを構築し、各々のデータベースに対するアクセス権を管理することによって有効性主要評価項目及び副次評価項目に関連する評価の独立性を確保することを計画していたが、これらのデータベースへのアクセス権管理が不十分であったため、当該評価の独立性が維持されていたとは言い難い状況であった。
- 治験責任医師が内容を確認していないデータを一部含む症例報告書を用いて総括報告書を作成していた。
- 有効性主要評価項目及び副次評価項目に影響する可能性のある2症例のデータに対して評価者が変更を要求していたにもかかわらず、当該要求への対応が未完了のまま解析を行っていた。

3.2 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 5.3.5.1-3）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、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。

4. 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、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、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、生物由来製品に該当し、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

下記患者における再発予防及び身体的障害の進行抑制

再発寛解型多発性硬化症

疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症

[用法・用量]

通常、成人にはオフアツムマブ（遺伝子組換え）として1回20mgを初回、1週後、2週後、4週後に皮下注射し、以降は4週間隔で皮下注射する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	Antibody dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AUC	Area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
CD	Cluster of differentiation	分化抗原群
CDC	Complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CI	Confidence interval	信頼区間
CIS	Clinically isolated syndrome	－
CL	－	全身クリアランス
CLL	Chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
C _{max}	Maximum serum (Plasma) concentration	最高血清（血漿）中濃度
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	－
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
EAE	Experimental autoimmune encephalomyelitis	実験的自己免疫性脳脊髄炎
EDSS	Expanded disability status scale	総合障害度評価尺度
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E _{max}	Maximum effect	最大効果
Gd	Gadolinium	ガドリニウム
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
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
ITT	Intent to treat	治療企図（解析）
KLH	Keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
LLN	Lower limit of normal	基準値下限
3mCDW	3 month confirmed disability worsening	3 カ月持続する障害増悪
6mCDW	6 month confirmed disability worsening	6 カ月持続する障害増悪
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	Master file	原薬等登録原簿
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
MS	Multiple sclerosis	多発性硬化症
NK	Natural killer	ナチュラルキラー
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PPMS	Primary progressive multiple sclerosis	一次性進行型多発性硬化症
PT	Preferred term	基本語
RH	Relative humidity	相対湿度
RMS	Relapsing multiple sclerosis	再発性の MS
RRMS	Relapsing-remitting multiple sclerosis	再発寛解型多発性硬化症
RSABE	Reference-scaled average bioequivalence	－

SOC	System organ class	器官別大分類
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
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TER	Teriflunomide	—
V/F	Apparent volume of distribution	みかけの分布容積
112831 試験	—	OMS112831 試験 (参考 CTD 5.3.4.2-1)
115102 試験	—	OMS115102 試験 (参考 CTD 5.3.4.2-3)
G1301 試験	—	COMB157G1301 試験 (CTD 5.3.5.1-3)
G2102 試験	—	COMB157G2102 試験 (CTD 5.3.1.2-1)
G2301 試験	—	COMB157G2301 試験 (CTD 5.3.5.1-1)
G2302 試験	—	COMB157G2302 試験 (CTD 5.3.5.1-2)
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
既承認本薬製剤	—	アーゼラ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 1000 mg
国内 MS 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
本剤	—	ケシンプタ皮下注 20 mg ペン
本薬	—	オファツムマブ (遺伝子組換え)
インターフェロンβ	—	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)
オビヌツズマブ	—	オビヌツズマブ (遺伝子組換え)
グラチラマー	—	グラチラマー酢酸塩
シポニモド	—	シポニモド フマル酸
ナタリズマブ	—	ナタリズマブ (遺伝子組換え)
フィンゴリモド	—	フィンゴリモド塩酸塩
リツキシマブ	—	リツキシマブ (遺伝子組換え)