

ケシンプタ皮下注20 mg ペンに関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、
ノバルティスファーマ株式会社にあります。
当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を
利用することはできません。

ノバルティスファーマ株式会社

「起源又は発見の経緯及び開発の経緯」等の資料

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については「2.5 臨床に関する概括評価」を参照。

開発の経緯図を Figure 1-1 に示す。

Figure 1-1 **開発の経緯図**

[illegible]

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目 次

目 次	2
1 外国における使用状況等	3
2 外国の添付文書等の概要	3

1 外国における使用状況等

2020 年 12 月末現在、本剤は米国を含む 4 カ国において承認されており、EU を含む 20 以上の国又は地域で承認申請されている。主要国における申請・承認状況を Table 1-1 に、米国及び EU の添付文書における効能効果を Table 1-2 に示す。なお、オーストラリア、カナダ、スイス、シンガポールについては、Australia-Canada-Singapore-Switzerland the New Active Substance (ACSS NAS) working sharing initiative の対象品目として審査されている。

Table 1-1 主要国での申請・承認状況

国又は地域	申請年月日	承認年月日
米国	2019 年 12 月 20 日	2020 年 8 月 20 日
EU	20 年 月 日	審査中
オーストラリア	20 年 月 日	審査中
スイス	20 年 月 日	審査中
シンガポール	20 年 月 日	審査中
カナダ	20 年 月 日	審査中

Table 1-2 米国及び EU の添付文書における効能効果

国名	効能・効果
米国	KESIMPTA は CD20 を標的とした細胞傷害活性を有する抗体で、再発を伴う多発性硬化症（CIS、再発寛解型、疾患活動性を有する二次性進行型を含む）を有する成人患者の治療に適応される。 (原文) KESIMPTA is a CD20-directed cytolytic antibody indicated for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (MS), to include clinically isolated syndrome, relapsing-remitting disease, and active secondary progressive disease, in adults.
EU	(申請時) (原文)

2 外国の添付文書等の概要

スイス・ノバルティスファーマ社の企業中核データシート（CCDS / Basic Prescribing Information, version 1.0 20 年 月 日改訂）及び米国の添付文書（2020 年 8 月）を添付する。

Core Data Sheet

[Redacted]

[Redacted] (ofatumumab)
20 mg Solution for injection in a pre-filled syringe
or pre-filled pen

Core Data Sheet (CDS)

[Redacted]

[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	

[Redacted]

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use KESIMPTA safely and effectively. See full prescribing information for KESIMPTA.

KESIMPTA® (ofatumumab) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2009

INDICATIONS AND USAGE

KESIMPTA is a CD20-directed cytolytic antibody indicated for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (MS), to include clinically isolated syndrome, relapsing-remitting disease, and active secondary progressive disease, in adults. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Hepatitis B virus (HBV) and quantitative serum immunoglobulins screening are required before the first dose. (2.1)
- Administer KESIMPTA by subcutaneous injection only. (2.2, 2.3)
- Initial Dosing: 20 mg administered at Week 0, 1, and 2. (2.2)
- Subsequent Dosing: 20 mg administered monthly starting at Week 4. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Injection: 20 mg/0.4 mL solution in a single-dose prefilled Sensoready® pen (3)
- Injection: 20 mg/0.4 mL solution in a single-dose prefilled syringe (3)

CONTRAINDICATIONS

- Active HBV infection. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Infections:** Delay KESIMPTA administration in patients with an active infection until the infection is resolved. Vaccination with live-attenuated or live vaccines is not recommended during treatment with KESIMPTA and after discontinuation, until B-cell repletion. (5.1)
- Injection-Related Reactions:** Management for injection-related reactions depends on the type and severity of the reaction. (5.2)
- Reduction in Immunoglobulins:** Monitor the level of immunoglobulins at the beginning, during, and after discontinuation of treatment with KESIMPTA until B-cell repletion. Consider discontinuing KESIMPTA if a patient develops a serious opportunistic infection or recurrent infections if immunoglobulin levels indicate immune compromise. (5.3)
- Fetal Risk:** May cause fetal harm based on animal data. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use an effective method of contraception during treatment and for 6 months after stopping KESIMPTA. (5.4, 8.1)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence greater than 10%) are upper respiratory tract infection, headache, injection-related reactions, and local injection site reactions. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-888-669-6682 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 8/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1	INDICATIONS AND USAGE
2	DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1	Assessments Prior to First Dose of KESIMPTA
2.2	Recommended Dosage
2.3	Administration Instructions
2.4	Preparation of KESIMPTA
3	DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4	CONTRAINDICATIONS
5	WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1	Infections
5.2	Injection-Related Reactions
5.3	Reduction in Immunoglobulins
5.4	Fetal Risk
6	ADVERSE REACTIONS
6.1	Clinical Trials Experience
6.2	Immunogenicity
7	DRUG INTERACTIONS
7.1	Immunosuppressive or Immune-Modulating Therapies
8	USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1	Pregnancy

8.2	Lactation
8.3	Females and Males of Reproductive Potential
8.4	Pediatric Use
8.5	Geriatric Use
11	DESCRIPTION
12	CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1	Mechanism of Action
12.2	Pharmacodynamics
12.3	Pharmacokinetics
13	NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1	Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14	CLINICAL STUDIES
16	HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1	How Supplied
16.2	Storage and Handling
17	PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

KESIMPTA is indicated for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (MS), to include clinically isolated syndrome, relapsing-remitting disease, and active secondary progressive disease, in adults.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Assessments Prior to First Dose of KESIMPTA

Hepatitis B Virus Screening

Prior to initiating KESIMPTA, perform Hepatitis B virus (HBV) screening. KESIMPTA is contraindicated in patients with active HBV confirmed by positive results for Hepatitis B surface antigen [HBsAg] and anti-HBV tests. For patients who are negative for HBsAg and positive for Hepatitis B core antibody [HBcAb+] or are carriers of HBV [HBsAg+], consult liver disease experts before starting and during treatment with KESIMPTA [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Serum Immunoglobulins

Prior to initiating KESIMPTA, perform testing for quantitative serum immunoglobulins [see *Warnings and Precautions* (5.3)]. For patients with low serum immunoglobulins, consult immunology experts before initiating treatment with KESIMPTA.

Vaccinations

Because vaccination with live-attenuated or live vaccines is not recommended during treatment and after discontinuation until B-cell repletion, administer all immunizations according to immunization guidelines at least 4 weeks prior to initiation of KESIMPTA for live or live-attenuated vaccines, and whenever possible, at least 2 weeks prior to initiation of KESIMPTA for inactivated vaccines [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

2.2 Recommended Dosage

The recommended dosage of KESIMPTA is:

- initial dosing of 20 mg by subcutaneous injection at Weeks 0, 1, and 2, followed by
- subsequent dosing of 20 mg by subcutaneous injection once monthly starting at Week 4.

Missed Doses

If an injection of KESIMPTA is missed, it should be administered as soon as possible without waiting until the next scheduled dose. Subsequent doses should be administered at the recommended intervals.

2.3 Administration Instructions

Administer by subcutaneous injection only.

KESIMPTA is intended for patient self-administration by subcutaneous injection.

Administer KESIMPTA in the abdomen, thigh, or outer upper arm subcutaneously. Do not give injection into moles, scars, stretch marks or areas where the skin is tender, bruised, red, scaly or hard.

The first injection of KESIMPTA should be performed under the guidance of a healthcare professional [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

KESIMPTA Sensoready® pens and syringes are for one-time use only and should be discarded after use. See Instructions for Use for complete administration instructions.

2.4 Preparation of KESIMPTA

The KESIMPTA “Instructions for Use” for each presentation contains more detailed instructions on the preparation of KESIMPTA.

Before administration, remove KESIMPTA Sensoready pen or KESIMPTA prefilled syringe from the refrigerator and allow KESIMPTA to reach room temperature for about 15 to 30 minutes. DO NOT remove the needle cover while allowing the prefilled syringe to reach room temperature.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Do not use if the liquid contains visible particles or is cloudy.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

KESIMPTA is a clear to slightly opalescent, and colorless to slightly brownish-yellow solution available as follows:

- Injection: 20 mg/0.4 mL in a single-dose prefilled Sensoready pen
- Injection: 20 mg/0.4 mL in a single-dose prefilled syringe

4 CONTRAINDICATIONS

KESIMPTA is contraindicated in patients with:

- Active HBV infection [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Infections

An increased risk of infections has been observed with other anti-CD20 B-cell depleting therapies.

KESIMPTA has the potential for an increased risk of infections, including serious bacterial, fungal, and new or reactivated viral infections; some of these infections have been fatal in patients treated with other anti-CD20 antibodies. In Study 1 and Study 2 [*see Clinical Studies (14)*], the overall rate of infections and serious infections in patients treated with KESIMPTA was similar to patients who were treated with teriflunomide (51.6% vs 52.7%, and 2.5% vs 1.8%, respectively). The most common infections reported by KESIMPTA-treated patients in the randomized clinical relapsing MS (RMS) trials included upper respiratory tract infection (39%) and urinary tract infection (10%). Delay KESIMPTA administration in patients with an active infection until the infection is resolved.

Possible Increased Risk of Immunosuppressant Effects with Other Immunosuppressants

When initiating KESIMPTA after an immunosuppressive therapy or initiating an immunosuppressive therapy after KESIMPTA, consider the potential for increased immunosuppressive effects [*see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.2)*]. KESIMPTA has not been studied in combination with other MS therapies.

Hepatitis B Virus

Reactivation

There were no reports of HBV reactivation in patients with MS treated with KESIMPTA. However, HBV reactivation, in some cases resulting in fulminant hepatitis, hepatic failure, and death, has occurred in patients being treated with ofatumumab for chronic lymphocytic leukemia (CLL) (at higher intravenous doses than the recommended dose in MS but for a shorter duration of treatment) and in patients treated with other anti-CD20 antibodies.

Infection

KESIMPTA is contraindicated in patients with active hepatitis B disease. Fatal infections caused by HBV in patients who have not been previously infected have occurred in patients being treated with ofatumumab for CLL (at higher intravenous doses than the recommended dose in MS but for a shorter duration of treatment). HBV screening should be performed in all patients before initiation of treatment with KESIMPTA. At a minimum, screening should include Hepatitis B surface antigen (HBsAg) and Hepatitis B Core Antibody (HBcAb) testing. These can be complemented with other appropriate markers as per local guidelines. For patients who are negative for HBsAg and positive for HB core antibody [HBcAb+] or are carriers of HBV [HBsAg+], consult liver disease experts before starting and during treatment with KESIMPTA. These patients should be monitored and managed following local medical standards to prevent HBV infection or reactivation.

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is an opportunistic viral infection of the brain caused by the JC virus (JCV) that typically occurs in patients who are immunocompromised, and that usually leads to death or severe disability.

Although no cases of PML have been reported for KESIMPTA in the RMS clinical studies, PML resulting in death has occurred in patients being treated with ofatumumab for CLL (at substantially higher intravenous doses than the recommended dose in MS but for a shorter duration of treatment). In addition, JCV infection resulting in PML has also been observed in patients treated with other anti-CD20 antibodies and other MS therapies. At the first sign or symptom suggestive of PML, withhold KESIMPTA and perform an appropriate diagnostic evaluation. Magnetic resonance imaging (MRI) findings may be apparent before clinical signs or symptoms. Typical symptoms associated with PML are diverse, progress over days to weeks, and include progressive weakness on one side of the body or clumsiness of limbs, disturbance of vision, and changes in thinking, memory, and orientation leading to confusion and personality changes.

If PML is confirmed, treatment with KESIMPTA should be discontinued.

Vaccinations

Administer all immunizations according to immunization guidelines at least 4 weeks prior to initiation of KESIMPTA for live or live-attenuated vaccines, and whenever possible, at least 2 weeks prior to initiation of KESIMPTA for inactivated vaccines.

KESIMPTA may interfere with the effectiveness of inactivated vaccines.

The safety of immunization with live or live-attenuated vaccines following KESIMPTA therapy has not been studied. Vaccination with live or live-attenuated vaccines is not recommended during treatment and after discontinuation until B-cell repletion [see *Clinical Pharmacology* (12.2)].

Vaccination of Infants Born to Mothers Treated with KESIMPTA During Pregnancy

In infants of mothers treated with KESIMPTA during pregnancy, do not administer live or live-attenuated vaccines before confirming the recovery of B-cell counts. Depletion of B-cells in these infants may increase the risks from live or live-attenuated vaccines.

Inactivated vaccines may be administered, as indicated, prior to recovery from B-cell depletion, but an assessment of vaccine immune responses, including consultation with a qualified specialist, should be considered to determine whether a protective immune response was mounted.

5.2 Injection-Related Reactions

In Study 1 and Study 2, systemic and local injection reactions were reported in 21% and 11% of patients treated with KESIMPTA compared to 15% and 6% of patients treated with teriflunomide who received matching placebo injections, respectively [see *Adverse Reactions* (6.1) and *Clinical Studies* (14)].

Injection-related reactions with systemic symptoms observed in clinical studies occurred most commonly within 24 hours of the first injection, but were also observed with later injections. Symptoms observed included fever, headache, myalgia, chills, and fatigue, and were predominantly (99.8%) mild to moderate in severity. There were no life-threatening injection reactions in the RMS clinical studies.

Local injection-site reaction symptoms observed in clinical studies included erythema, swelling, itching, and pain.

Only limited benefit of premedication with corticosteroids, antihistamines, or acetaminophen was observed in RMS clinical studies. The first injection of KESIMPTA should be performed under the guidance of an appropriately trained healthcare professional. If injection-related reactions occur, symptomatic treatment is recommended.

5.3 Reduction in Immunoglobulins

As expected with any B-cell depleting therapy, decreased immunoglobulin levels were observed. Decrease in immunoglobulin M (IgM) was reported in 7.7% of patients treated with KESIMPTA compared to 3.1% of patients treated with teriflunomide in RMS clinical trials [see *Adverse Reactions* (6.1)]. Treatment was discontinued because of decreased immunoglobulins in 3.4% of patients treated with KESIMPTA and in 0.8% of patients treated with teriflunomide. No decline in immunoglobulin G (IgG) was observed at the end of the study. Monitor the levels of quantitative serum immunoglobulins during treatment, especially in patients with opportunistic or recurrent infections, and after discontinuation of therapy until B-cell repletion. Consider discontinuing KESIMPTA therapy if a patient with low immunoglobulins develops a serious opportunistic infection or recurrent infections, or if prolonged hypogammaglobulinemia requires treatment with intravenous immunoglobulins.

5.4 Fetal Risk

Based on animal data, KESIMPTA can cause fetal harm due to B-cell lymphopenia and reduce antibody response in offspring exposed to KESIMPTA in utero. Transient peripheral B-cell depletion and lymphocytopenia have been reported in infants born to mothers exposed to other anti-CD20 B-cell depleting antibodies during pregnancy. Advise females of reproductive potential to use effective contraception while receiving KESIMPTA and for at least 6 months after the last dose [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are discussed in greater detail elsewhere in the labeling:

- Infections [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Injection-Related Reactions [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Reduction in Immunoglobulins [see *Warnings and Precautions* (5.3)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reactions rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Approximately 1500 patients with RMS received KESIMPTA in clinical studies. In Study 1 and Study 2, 1882 patients with RMS were randomized, 946 of whom were treated with KESIMPTA for a median duration of 85 weeks; 33% of patients receiving KESIMPTA were treated for up to 120 weeks [see *Clinical Studies* (14.1)]. The most common adverse reactions occurring in greater than 10% of patients treated with KESIMPTA and more frequently than in patients treated with teriflunomide were upper respiratory tract infections, injection-related reactions (systemic), headache, and injection-site reactions (local). The most common cause of discontinuation in patients treated with KESIMPTA was low immunoglobulin M (3.3%), defined in trial protocols as IgM at 10% below the lower limit of normal (LLN).

Table 1 summarizes the adverse drug reactions that occurred in Study 1 and Study 2.

Table 1: Adverse Reactions in Patients with RMS with an Incidence of at Least 5% with KESIMPTA and a Greater Incidence Than Teriflunomide (Pooled Study 1 and Study 2)

Adverse Reactions	KESIMPTA 20 mg N = 946 %	Teriflunomide 14 mg N = 936 %
Upper respiratory tract infections ^a	39	38
Injection-related reactions (systemic)	21	15
Headache	13	12
Injection-site reactions (local)	11	6
Urinary tract infection	10	8
Back pain	8	6
Blood immunoglobulin M decreased	6	2

^aIncludes the following: nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, influenza, sinusitis, pharyngitis, rhinitis, viral upper respiratory infection, tonsillitis, acute sinusitis, pharyngotonsillitis, laryngitis, pharyngitis streptococcal, viral rhinitis, sinusitis bacterial, tonsillitis bacterial, viral pharyngitis, viral tonsillitis, chronic sinusitis, nasal herpes, tracheitis.

Injection-Related Reactions and Injection-Site Reactions

The incidence of injection-related reactions (systemic) was highest with the first injection (14.4%), decreasing with subsequent injections (4.4% with second, less than 3% with third injection). Injection-related reactions were mostly (99.8%) mild to moderate in severity. Two (0.2%) patients treated with KESIMPTA reported serious injection-related

reactions. There were no life-threatening injection-related reactions. Most frequently reported symptoms (2% or greater) included fever, headache, myalgia, chills, and fatigue.

In addition to systemic injection-related reactions, local reactions at the administration site were very common. Local injection-site reactions were all mild to moderate in severity. The most frequently reported symptoms (2% or greater) included erythema, pain, itching, and swelling [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

Laboratory Abnormalities

Immunoglobulins

In Study 1 and Study 2, a decrease in the mean level of IgM was observed in KESIMPTA-treated patients but was not associated with an increased risk of infections [see *Warnings and Precautions* (5.3)]. In 14.3% of patients in Study 1 and Study 2, treatment with KESIMPTA resulted in a decrease in a serum IgM that reached a value below 0.34 g/dL. KESIMPTA was associated with a decrease of 4.3% in mean IgG levels after 48 weeks of treatment and an increase of 2.2% after 96 weeks.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors, including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medication, and the underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other ofatumumab products may be misleading.

Treatment induced anti-drug antibodies (ADAs) were detected in 2 of 914 (0.2%) KESIMPTA-treated patients; no patients with treatment enhancing or neutralizing ADAs were identified. There was no impact of positive ADA titers on PK, safety profile or B-cell kinetics in any patient; however, these data are not adequate to assess the impact of ADAs on the safety and efficacy of KESIMPTA.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Immunosuppressive or Immune-Modulating Therapies

Concomitant usage of KESIMPTA with immunosuppressant drugs, including systemic corticosteroids, may increase the risk of infection. Consider the risk of additive immune system effects when coadministering immunosuppressive therapies with KESIMPTA.

When switching from therapies with immune effects, the duration and mechanism of action of these therapies should be taken into account because of potential additive immunosuppressive effects when initiating KESIMPTA.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of KESIMPTA in pregnant women. Ofatumumab may cross the placenta and cause fetal B-cell depletion based on findings from animal studies (*see Data*).

Transient peripheral B-cell depletion and lymphocytopenia have been reported in infants born to mothers exposed to other anti-CD20 antibodies during pregnancy. B-cell levels in infants following maternal exposure to KESIMPTA have not been studied in clinical trials. The potential duration of B-cell depletion in infants exposed to ofatumumab *in utero*, and the impact of B-cell depletion on the safety and effectiveness of vaccines, are unknown. Avoid administering live vaccines to neonates and infants exposed to KESIMPTA *in utero* until B-cell recovery occurs [see *Warnings and Precautions* (5.2) and *Clinical Pharmacology* (12.2)].

Following administration of ofatumumab to pregnant monkeys, increased mortality, depletion of B-cell populations, and impaired immune function were observed in the offspring, in the absence of maternal toxicity, at plasma levels substantially higher than that in humans (*see Data*).

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

Data

Animal Data

Intravenous administration of ofatumumab (weekly doses of 0, 20, or 100 mg/kg) to pregnant monkeys during the period of organogenesis (gestations days 20 to 50) resulted in no adverse effects on embryofetal development; however, B-cell depletion was observed in fetuses at both doses when assessed on gestation day 100. Plasma exposure (C_{ave}) at the no-effect dose (100 mg/kg) for adverse effects on embryofetal development was greater than 5000 times that in humans at the recommended human maintenance dose of 20 mg. A no-effect dose for effects on B-cells was not identified; plasma exposure (C_{ave}) at the low-effect dose (20 mg/kg) was approximately 780 times that in humans at the recommended human maintenance dose (RHMD) of 20 mg/month.

Intravenous administration of ofatumumab (5 weekly doses of 0, 10, and 100 mg/kg, followed by biweekly doses of 0, 3, and 20 mg/kg) to pregnant monkeys throughout pregnancy resulted in no adverse effects on the development of the offspring. However, postnatal death, B-cell depletion, and impaired immune function were observed in the offspring at the high dose. The deaths at the high dose were considered secondary to B-cell depletion. Plasma exposure (C_{ave}) in dams at the no-effect dose (100/20 mg/kg) for adverse developmental effects was approximately 500 times that in humans at RHMD. A no-effect level for mortality and immune effects in offspring was not established because of the limited number of evaluable offspring at the low dose.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of ofatumumab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Human IgG is excreted in human milk, and the potential for absorption of ofatumumab to lead to B-cell depletion in the infant is unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for KESIMPTA and any potential adverse effects on the breastfed infant from KESIMPTA or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females of childbearing potential should use effective contraception while receiving KESIMPTA and for 6 months after the last treatment of KESIMPTA [see *Warnings and Precautions* (5.4) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of KESIMPTA did not include sufficient numbers of geriatric patients to determine whether they respond differently from younger subjects.

11 DESCRIPTION

Ofatumumab is a recombinant human monoclonal immunoglobulin G1 (IgG1) antibody that binds to human CD20 expressed on B-cells. Ofatumumab is produced in a murine NS0 cell line and consists of two IgG1 heavy chains and two kappa light chains with a molecular weight of approximately 146 kDa.

KESIMPTA (ofatumumab) injection is a sterile, preservative-free solution for subcutaneous use.

Each 20 mg/0.4 mL KESIMPTA Sensoready pen or prefilled syringe delivers 0.4 mL of solution. Each 0.4 mL contains 20 mg of ofatumumab, and arginine (4 mg), disodium edetate (0.007 mg), polysorbate 80 (0.08 mg), sodium acetate trihydrate (2.722 mg), sodium chloride (1.192 mg), and Water for Injection, USP with a pH of 5.5. Hydrochloric acid may have been added to adjust pH.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The precise mechanism by which ofatumumab exerts its therapeutic effects in multiple sclerosis is unknown, but is presumed to involve binding to CD20, a cell surface antigen present on pre-B and mature B lymphocytes. Following cell surface binding to B lymphocytes, ofatumumab results in antibody-dependent cellular cytotoxicity and complement-mediated lysis.

12.2 Pharmacodynamics

B-cell Depletion

For B-cell counts, assays for CD19+ B-cells are used because the presence of KESIMPTA interferes with the CD20 assay. In Study 1 and Study 2, KESIMPTA administered as recommended, resulted in a reduction of CD19+ B-cells to below the LLN in 77.0% and 78.8% of patients, respectively, one week after treatment initiation, and in 95.0% and 95.8% of patients, respectively, two weeks after treatment initiation [see *Dosage and Administration (2.2) and Clinical Studies (14)*]. In Study 1 and Study 2, at Week 12, 99.3% to 99.5% of patients had CD19+ B-cell counts below LLN. The CD19+ B-cell counts remained below LLN for approximately 97% of patients in Study 1 and 92% of patients in Study 2 from 12 weeks through 120 weeks while on KESIMPTA treatment.

In a study of bioequivalence using the same dosing regimen as in Study 1 and Study 2, before initiation of the maintenance phase, total CD19+ B-cell levels below the defined threshold of 10 cells/ μ L were achieved in 94% of patients starting at Week 4 and 98% of patients at Week 12.

B-cell Repletion

Data from RMS clinical studies indicate B-cell recoveries over the LLN in at least 50% of patients in 24 to 36 weeks post treatment discontinuation. Modeling and simulation for B-cell repletion corroborates these data, predicting median time to B-cell recovery of 40 weeks post treatment discontinuation.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

A subcutaneous dose of 20 mg every 4 weeks leads to a mean AUC_{tau} of 483 mcg h/mL and a mean C_{max} of 1.43 mcg/mL at steady state.

After subcutaneous administration, ofatumumab is believed to be predominantly absorbed via the lymphatic system similarly to other therapeutic monoclonal antibodies.

Distribution

The volume of distribution at steady-state was estimated to be 5.42 L following subcutaneous administration of repeated KESIMPTA 20 mg dose.

Elimination

Metabolism

Ofatumumab is a protein for which the expected metabolic pathway is degradation to small peptides and amino acids by ubiquitous proteolytic enzymes.

Excretion

Ofatumumab is eliminated in two ways: a target-independent route as with other IgG molecules and a target-mediated route that is related to binding to B-cells. Higher baseline B-cell count results in greater component of target-mediated elimination clearance and shorter ofatumumab half-life at the start of therapy. Following B cell depletion, clearance was estimated to be 0.34 L/day following repeated subcutaneous administration of KESIMPTA 20 mg injections. The half-life at steady state was estimated to be approximately 16 days following subcutaneous administration of repeated KESIMPTA 20 mg dose.

Specific Populations

The following population characteristics do not have a clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of ofatumumab: body weight, sex, age, race, or baseline B-cell count.

Patients with Renal/Hepatic Impairment

Pharmacokinetics of ofatumumab in patients with renal or hepatic impairment have not been studied.

Drug Interaction Studies

Ofatumumab does not share a common clearance pathway with chemical drugs that are metabolized by the cytochrome P450 system or other drug metabolizing enzymes. Additionally, there is no evidence that CD20 monoclonal antibodies are involved in the regulation of the expression of drug metabolizing enzymes. Interactions between KESIMPTA and other medicinal products have not been investigated in formal studies.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

No carcinogenicity studies have been conducted to assess the carcinogenic potential of ofatumumab.

Mutagenesis

No studies have been conducted to assess the mutagenic potential of ofatumumab. As an antibody, ofatumumab is not expected to interact directly with DNA.

Impairment of Fertility

No effects on reproductive parameters, including hormones, menstrual cycle, sperm analysis, or histopathological evaluation of reproductive organs, were observed in male or female monkeys administered ofatumumab by intravenous injection (5 weekly doses of 0, 10, and 100 mg/kg, followed by biweekly doses of 0, 3, and 20 mg/kg). Plasma exposures (C_{ave}) at the high dose tested in monkey are greater than 500 times that in humans at the recommended human maintenance dose of 20 mg/month.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of KESIMPTA was demonstrated in two randomized, double-blind, double-dummy, active comparator-controlled clinical trials of identical design, in patients with relapsing forms of MS [Study 1 (NCT02792218) and Study 2 (NCT02792231)]. Both studies enrolled patients with at least one relapse in the previous year, 2 relapses in the previous 2 years, or the presence of a T1 gadolinium-enhancing (GdE) lesion in the previous year. Patients were also required to have an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score from 0 to 5.5.

Patients were randomized to receive either KESIMPTA, 20 mg subcutaneously on Days 1, 7, and 14, followed by 20 mg every 4 weeks thereafter starting at Week 4 with a daily oral placebo, or the active comparator, teriflunomide, at a dose of 14 mg orally once daily with a placebo administered subcutaneously on Days 1, 7, 14, and every 4 weeks thereafter. The treatment duration for an individual patient was variable based on when the end of study criteria were met. The maximal duration of treatment for an individual patient was 120 weeks. Neurologic evaluations were performed at baseline, every 3 months during blinded treatment, and at the time of a suspected relapse. Brain MRI scans were performed at baseline, 1 and 2 years.

The primary endpoint of both trials was the annualized relapse rate (ARR) over the treatment period. Additional outcome measures included: 1) the time to 3-month confirmed disability progression for the pooled populations, 2) the number of T1 GdE lesions per scan at Weeks 24, 48, and 96, and 3) the annualized rate of new or enlarging T2 MRI lesions. Disability progression was defined as an increase in EDSS of at least 1.5, 1, or 0.5 points in patients with a baseline EDSS of 0, 1 to 5, or 5.5 or greater, respectively.

In Study 1, a total of 927 patients were randomized to receive KESIMPTA (n = 465) or teriflunomide (n = 462). Of those randomized to KESIMPTA, 90% completed the study; of those randomized to teriflunomide, 81% completed the study. Demographics and disease characteristics were balanced across treatment arms. The mean age was 38 years, 89% were White, and 69% were female. The mean time since MS diagnosis was 5.7 years and the median EDSS score at baseline was 3.0; 60% had been treated with a non-steroid therapy for MS. At baseline, the mean number of relapses in the previous year was 1 and the mean number of T1 GdE lesions on MRI scan was 1.5.

In Study 2, a total of 955 patients were randomized to receive KESIMPTA (n = 481) or teriflunomide (n = 474). Of those randomized to KESIMPTA, 83% completed the study; of those randomized to teriflunomide, 82% completed the study.

Demographics and disease characteristics were balanced across treatment arms. The mean age was 38 years, 87% were White, and 67% were female. The mean time since MS diagnosis was 5.5 years and the median EDSS score at baseline was 2.5; 61% had been treated with a non-steroid therapy for MS. At baseline, the mean number of relapses in the previous year was 1.3, and the mean number of T1 GdE lesions on MRI scan was 1.6.

In both studies, KESIMPTA significantly lowered the ARR compared to teriflunomide.

KESIMPTA significantly reduced the risk of 3-month confirmed disability progression compared to teriflunomide.

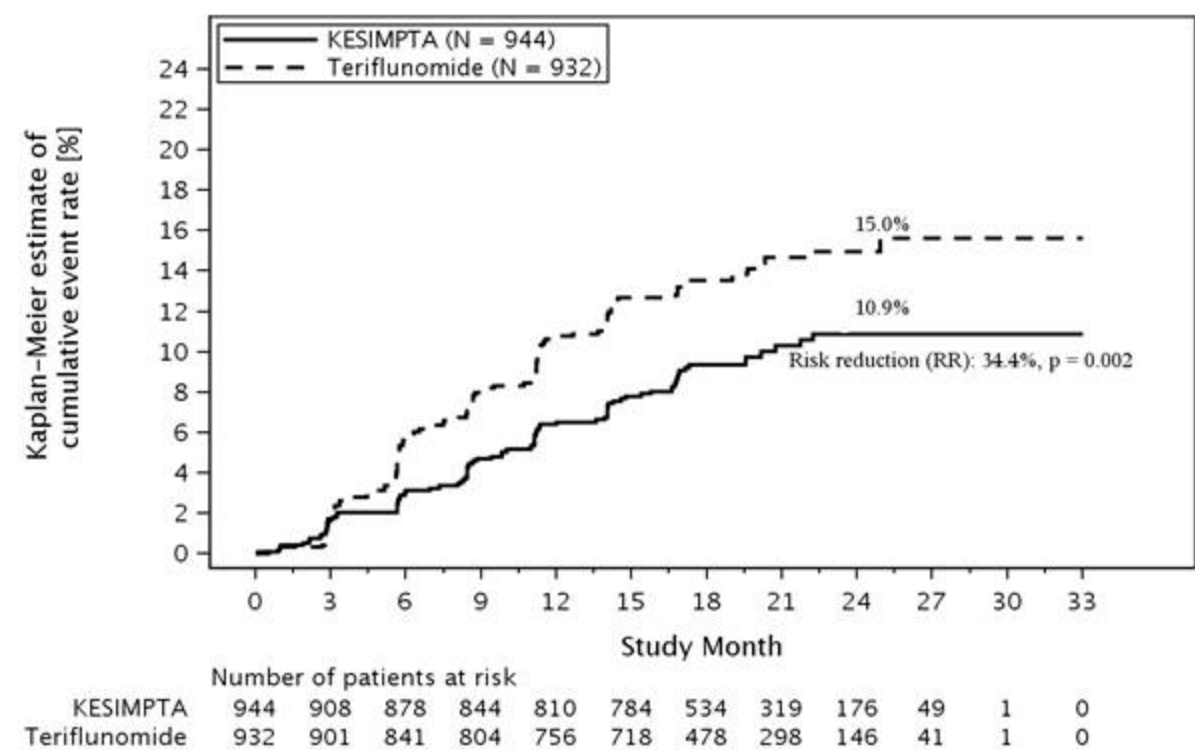
KESIMPTA significantly reduced the number of T1 GdE lesions and the rate of new or enlarging T2 lesions in both studies.

Key results for Study 1 and Study 2 are presented in Table 2 and Figure 1.

Table 2: Key Clinical and MRI Endpoints From Study 1 and Study 2

Endpoints	Study 1		Study 2	
	KESIMPTA 20 mg (n = 465)	Teriflunomide 14 mg (n = 462)	KESIMPTA 20 mg (n = 481)	Teriflunomide 14 mg (n = 474)
Clinical Endpoints				
Annualized relapse rate (Primary Endpoint)	0.11	0.22	0.10	0.25
Relative Reduction	51% (p < 0.001)		59% (p < 0.001)	
Proportion of Patients with 3-month Confirmed Disability Progression ^{a,b}	10.9% KESIMPTA vs 15.0% teriflunomide			
Relative Risk Reduction	34.4% (p = 0.002)			
MRI Endpoints				
Mean number of T1 Gd-enhancing lesions per MRI scan	0.01	0.45	0.03	0.51
Relative Reduction	98% (p < 0.001)		94% (p < 0.001)	
Number of new or enlarging T2 lesions per year	0.72	4.00	0.64	4.15
Relative Reduction	82% (p < 0.001)		85% (p < 0.001)	
^a Disability progression was defined as an increase in EDSS of at least 1.5, 1, or 0.5 points in patients with a baseline EDSS of 0, 1 to 5, or 5.5 or greater, respectively.				
^b Prospective pooled analysis of Studies 1 and 2. Proportion of patients with 3-month confirmed disability progression refers to Kaplan-Meier estimates at Month 24.				

Figure 1: Time to First 3-month Confirmed Disability Progression by Treatment Full Analysis Set



A similar effect of KESIMPTA on the key efficacy results compared to teriflunomide was observed across the two studies in exploratory subgroups defined by sex, age, body weight, prior non-steroid MS therapy, and baseline disability and disease activity.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

KESIMPTA (ofatumumab) injection is a preservative-free, clear to slightly opalescent and colorless to slightly brownish-yellow solution for subcutaneous administration, which is supplied as follows:

KESIMPTA Sensoready Pen:

Carton of one 20 mg/0.4 mL single-dose prefilled Sensoready pen NDC 0078-1007-68

KESIMPTA Prefilled Syringe:

Carton of one 20 mg/0.4 mL single-dose prefilled syringe NDC 0078-1007-69

16.2 Storage and Handling

KESIMPTA Sensoready pens and prefilled syringes must be refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Keep the product in the original carton to protect from light until the time of use. Do not freeze. To avoid foaming, do not shake.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use).

Infections

Advise patients to contact their healthcare provider for any signs of infection during treatment or after the last dose. Signs include fever, chills, constant cough, or dysuria [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Advise patients that KESIMPTA may cause reactivation of hepatitis B infection and that monitoring will be required if they are at risk [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Advise patients that PML has happened with an intravenous form of ofatumumab administered at a higher intravenous dosage in patients with CLL, as well as with drugs that are similar to KESIMPTA, and may happen with KESIMPTA. Inform the patient that PML is characterized by a progression of deficits and usually leads to death or severe disability over weeks or months. Instruct the patient of the importance of contacting their healthcare provider if they develop any symptoms suggestive of PML. Inform the patient that typical symptoms associated with PML are diverse, progress over days to weeks, and include progressive weakness on one side of the body or clumsiness of limbs, disturbance of vision, and changes in thinking, memory, and orientation leading to confusion and personality changes [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Vaccinations

Advise patients to complete any required live or live-attenuated vaccinations at least 4 weeks and, whenever possible at least 2 weeks prior to initiation of KESIMPTA for inactivated vaccines.

Administration of live-attenuated or live vaccines is not recommended during KESIMPTA treatment and until B-cell recovery [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Injection-Related Reactions

Inform patients about the signs and symptoms of injection-related reactions, and that these reactions generally occur within 24 hours and predominantly following the first injection. Advise patients to contact their healthcare provider if they experience signs or symptoms of injection-related reactions [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

Contraception

Advise females of childbearing potential to use effective contraception while receiving KESIMPTA and for 6 months after the last treatment of KESIMPTA [see *Warnings and Precautions* (5.4) and *Use in Specific Populations* (8.3)].

Instruction on Injection Technique

Patients or caregivers should be instructed by a healthcare professional on how to administer KESIMPTA [see *Instructions for Use*].

Instruct patients or caregivers in the technique of proper syringe and needle disposal, and advise them not to reuse these items. Instruct patients to inject the full amount of KESIMPTA according to the directions provided in the Instructions for Use. Dispose of pens and syringes in a puncture-resistant container.

Manufactured by:
Novartis Pharmaceuticals Corporation
East Hanover, NJ 07936
U.S. License No.: 1244

KESIMPTA and SENSOREADY is a [registered] trademark of Novartis AG.

1.7 同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照する

目 次

目 次	2
1 オファツムマブ（遺伝子組換え）/フマル酸ジメチル/ナタリズマブ（遺伝子組換え）/フィンゴリモド塩酸塩/インターフェロンベータ-1b（遺伝子組換え）	3

1 オファツムマブ（遺伝子組換え）/フマル酸ジメチル/ナタリズマブ（遺伝子組換え）/フィンゴリモド塩酸塩/インターフェロンベータ-1b（遺伝子組換え）

販売名	ケシンプタ皮下注 20 mg ペン	[テクフィデラカプセル 120 mg/テクフィデラカプセル 240 mg]	[タイサブリ点滴静注 300 mg]	[イムセラカプセル 0.5 mg/ジレニアカプセル 0.5 mg]	[ベタフェロン皮下注用 960 万国際単位]
一般名	オフアツムマブ（遺伝子組換え）	フマル酸ジメチル	ナタリズマブ（遺伝子組換え）	フィンゴリモド塩酸塩	インターフェロンベータ-1b（遺伝子組換え）
会社名	ノバルティスファーマ株式会社	バイオジェン・ジャパン株式会社	バイオジェン・ジャパン株式会社	田辺三菱製薬株式会社 ノバルティスファーマ株式会社	バイエル薬品株式会社
効能又は効果	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制	多発性硬化症の再発予防及び進行抑制
添付文書改訂日	—	2016 年 12 月作成	2016 年 9 月改訂	2019 年 12 月改訂	2019 年 12 月改訂

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照する

貯法：2～8℃に保存
有効期間：24ヵ月

多発性硬化症治療剤/ヒト型抗CD20モノクローナル抗体
オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤
ケシンプタ®皮下注 20mg ペン
Kesimpta® for s.c. injection 20mg pen

日本標準商品分類番号

87119

承認番号	—
販売開始	—

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

 **NOVARTIS**

1. 警告

1.1 慢性リンパ性白血病の治療のためにオフアツムマブを点滴静注した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肝不全に至り死亡した例が報告されている。
[8.1、9.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ケシンプタ皮下注20mgペン
有効成分	(1本0.4mL中) オフアツムマブ（遺伝子組換え）20.0mg
添加剤	(1本0.4mL中) L-アルギニン 4.00mg 酢酸ナトリウム水和物 2.72mg ポリソルベート80 0.080mg エデト酸ナトリウム水和物0.007mg その他、pH調節剤及び等張化剤を含有する。

本剤はマウスミエローマ（NS0）細胞を用いて製造される。
マスターセルバンクの培地成分としてウシ胎児血清を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	ケシンプタ皮下注20mgペン
性状	無色～微褐色の澄明又はわずかに混濁した液
pH	5.3～5.7
浸透圧	240～380mOsm/kg

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。
[17.1.1、17.1.2参照]

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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「6.用法及び用量」に規定された投与間隔で投与すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがあるので、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。[1.1、9.1.1参照]

8.2 本剤投与により免疫グロブリン濃度の低下、並びに白血球、好中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おそれがある。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行うなど患者の状態を十分に観察すること。また、感染症の自覚症状に注意し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関に相談するよう患者に指導すること。
[9.1.2、11.1.1参照]

8.3 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おそれがあるため、患者の状態を十分に観察すること。
[9.1.2、11.1.1、16.8.1参照]

8.4 本剤の投与後に注射に伴う全身反応（発熱、頭痛、筋肉痛、悪寒、疲労等）があらわれることがある。臨床試験では、多くは初回投与時に認められているが、2回目以降の投与時にも認められている。投与開始早期は注射に伴う全身反応の発現に注意するよう患者に指導すること。本剤の初回投与時には、注射に伴う全身反応を軽減させるために、必要に応じて副腎皮質ステロイド等の前投与を考慮すること。
[11.1.2参照]

8.5 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。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こと。自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、速やかに医療機関へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 活動性B型肝炎患者、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

活動性B型肝炎患者では、肝炎の治療を優先すること。本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）ではB型肝炎ウイルスの再活性化により肝炎があらわれるおそれがある。[1.1、8.1参照]

9.1.2 感染症のある患者

感染症を合併している場合は、感染症の治療を優先すること。感染症が増悪するおそれがある。[8.2、8.3、11.1.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び本剤最終投与後6ヵ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5.1参照]

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。サルを用いた胚及び胎児発生・拡充型出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験においてオフアツムマブは胎盤を通過することが確認されており、胎児・乳児で末梢血B細胞数の枯渇及び脾臓重量の減少、乳児でキーホールリンペットヘモシアニン（KLH）に対する液性免疫応答の低下が認められている。臨床曝露量の160倍（AUCを指標）で母動物（サル）の乳児において、免疫調節による感染症を起因とした早期死亡が認められている。[9.4、9.5.2参照]

9.5.2 妊娠中に本剤を投与した患者からの出生児においては、B細胞数の回復が確認されるまでは、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを投与しないこと。B細胞の枯渇は、生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクを増大するおそれがある。不活化ワクチンはB細胞枯渇から回復する前に投与してもよいが、十分な免疫応答が得られているか評価すること。[9.5.1参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の母乳中への移行は不明であるが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 弱毒生ワクチン	生ワクチン又は弱毒生ワクチンは本剤投与開始の少なくとも4週間前までに接種すること。治療中及び投与中止後にB細胞数が回復するまでは生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種しないことが望ましい。	生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクが増大するおそれがある。
不活化ワクチン	不活化ワクチンは本剤投与開始の少なくとも2週間前までに接種すること。	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤又は免疫調節剤 フマル酸ジメチル フィンゴリモド ナタリズマブ等	これらの薬剤から切り替える場合は、本剤開始時に相加的な免疫抑制作用が生じるおそれがある。これらの薬剤の作用持続時間及び作用機序を考慮すること。	相加的に免疫系に作用するリスクがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症（15.0%）

上気道感染（上咽頭炎、上気道感染、インフルエンザ）等の感染症があらわれることがある。[8.2、8.3、9.1.2参照]

11.1.2 注射に伴う全身反応（20.6%）

発熱、頭痛、筋肉痛、悪寒、疲労等の注射に伴う全身反応があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知機能障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、構音障害、失語等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤の多発性硬化症を対象とした臨床試験ではPMLの報告はないが、慢性リンパ性白血病患者に対し点滴静注するオフアツムマブ製剤を含む他の抗CD20抗体製剤及び他の多発性硬化症治療薬を投与した患者においてJCウイルス感染によるPMLが報告されている。

11.2 その他の副作用

	5%以上
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応（紅斑、疼痛、そう痒、腫脹）

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、硬結等）には注射しないこと。

14.2.2 注射部位は腹部、大腿部又は上腕部とし、投与毎に注射部位を変えること。

14.2.3 本剤は1回使用の製剤であるため、使用済みの注射器は再使用せず廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験で抗オフアツムマブ抗体の陽性例が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

再発を伴う多発性硬化症患者（21例）に本剤20mgを皮下投与（初回、1週後、2週後、4週後、以降4週間隔で投与）したとき、血漿中濃度は以下のとおりであった。

評価時点 (初回投与後)	本剤の血漿中濃度 (μg/mL) 平均値 ± 標準偏差
2日	0.43 ± 0.38 (n=21)
5日	0.88 ± 0.40 (n=21)
7日	0.84 ± 0.39 (n=21)
14日	2.17 ± 0.63 (n=21)
4週	2.69 ± 0.86 (n=21)
12週	0.66 ± 0.62 (n=20)
24週	0.84 ± 0.60 (n=20)

再発寛解型多発性硬化症患者、再発を伴う多発性硬化症患者を対象とした国際共同第II相試験及び海外臨床試験から得られた血漿中濃度データ（1483例、9464測定点）を用いて実施した母集団薬物動態解析の結果から、クリアランスは0.339L/day、分布容積は2.57L、バイオアベイラビリティは0.681と推定された。

16.2 吸収

再発を伴う多発性硬化症患者（284例）に本剤20mgを皮下投与（初回、1週後、2週後、4週後、以降4週間隔で投与）したとき、定常状態でのAUCtau及びCmaxの幾何平均値（幾何変動係数）はそれぞれ483μg・h/mL（90%）及び1.43μg/mL（77%）であった（n=282、外国人データ）。

16.8 その他

16.8.1 薬力学

再発を伴う多発性硬化症患者（32例）に本剤20mg又はプラセボを皮下投与（初回、1週後、2週後、4週後、以降4週間隔で投与）したとき、B細胞数の推移は以下のとおりであった。

	本剤群		プラセボ群	
	評価 例数	B細胞数 (cells/μL)	評価 例数	B細胞数 (cells/μL)
ベースライン	21	230.2 ± 135.5	11	305.2 ± 222.5
2日目	21	9.9 ± 16.2	11	339.5 ± 165.9
5日目	20	9.0 ± 12.8	10	305.3 ± 193.7
1週目	21	4.5 ± 5.1	11	276.6 ± 167.0
2週目	21	2.9 ± 5.0	11	276.6 ± 129.3
4週目	21	2.4 ± 4.0	10	281.6 ± 110.0
12週目	20	1.4 ± 1.9	10	265.7 ± 126.2
24週目	19	0.9 ± 1.2	8	235.1 ± 119.4

平均値±標準偏差

本剤投与中止36週目にB細胞数がベースライン又は基準値下限（40cells/μL）まで回復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）であり、本剤の投与中止後のB細胞数の推移は以下のとおりであった（外国人データ）。[8.3参照]

	G2301 試験		G2302 試験	
	評価 例数	B細胞数 (cells/μL)	評価 例数	B細胞数 (cells/μL)
本剤投与中の最終評価時	462	3.9 ± 24.0	477	8.4 ± 47.9
本剤投与中止後の追跡期間				
12週目	310	5.1 ± 22.5	347	9.7 ± 39.7
24週目	33	48.8 ± 55.0	52	70.2 ± 76.1
36週目	27	52.6 ± 51.2	37	86.5 ± 80.8
48週目	17	71.8 ± 87.6	23	138.3 ± 109.3
60週目	13	113.8 ± 97.1	10	135.0 ± 103.7
72週目	4	55.0 ± 52.0	8	123.8 ± 109.7
96週目	1	0 ^{a)}	3	80.0 ± 105.8

平均値±標準偏差, a) 個別値

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1国際共同第II相試験（G1301試験）

再発を伴う多発性硬化症患者^{注1)}（64例、うち日本人患者32例）を対象として無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を実施した。本剤20mg（初回、1週後、2週後、4週後、以降4週間隔で投与）、又はプラセボ（本剤と同一用法）を24週間皮下投与した（ランダム化比 2:1）。

主要評価項目である投与12～24週後のGd造影T1病変数を本剤群はプラセボ群に比べ93.6%抑制した。

	評価 例数	Gd造影T1病変 数／スキャン (95%信頼区間)	プラセボとの比較	
			群間比 (95%信頼 区間)	P値
プラセ ボ群	20	1.0413 (0.465, 2.331)	NA	NA
本剤群	39	0.067 (0.027, 0.167)	0.064 (0.018, 0.232)	p<0.001

負の二項回帰モデルを用いて解析した。投与群、地域（日本、外国）、及びベースラインのGd造影T1病変数を要因、Gd造影T1病変数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てモデルに含めた。

副作用は、本剤群で27.9%（12/43例）に認められ、主な副作用は、注射に伴う全身反応23.3%（10/43例）、リンパ球減少症4.7%（2/43例）であった。[5.1参照]

注1) 以下のいずれにも該当する患者

- McDonald診断基準（2010年改訂版）で多発性硬化症と診断された患者
- 再発寛解型多発性硬化症又は疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症患者
- 過去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、過去1年以内に脳MRI画像で疾患活動性（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

17.1.2 海外第III相試験（G2301試験、G2302試験）

G2301試験及びG2302試験は同時期に実施された同一デザインの試験であり、再発を伴う多発性硬化症患者^{注2)}（G2301試験：927例、G2302試験：955例）を対象とした無作為化二重盲検teriflunomide（国内未承認）対照並行群間比較試験である。本剤20mg（初回、1週後、2週後、4週後、以降4週間隔で皮下投与）、又はteriflunomide 14mg（1日1回経口投与）を1:1の比で割り付けた。投与期間は患者毎に異なり、終了基準を満たすまで投与を継続した。両試験の併合データの投与期間の中央値は本剤群で599.5日、対照群で576.0日であった。両試験の主要評価項目である年間再発率を本剤群は対照群に比べ、各々50.5%及び58.5%抑制した。予め計画した両試験の併合解析により、副次評価項目であるEDSSに基づく3ヵ月持続する障害増悪及び6ヵ月持続する障害増悪を本剤群は対照群に比べ各々34.4%及び32.5%抑制した。

評価項目	G2301試験		G2302試験	
	本剤群 N=465	対照群 N=462	本剤群 N=481	対照群 N=474
年間再発率 (抑制率) a)	0.11	0.22	0.10	0.25
	50.5% (p<0.001)		58.5% (p<0.001)	
3ヵ月持続す	本剤群：10.9%、対照群：15.0%			

る障害増悪を示した被験者の割合 ^{b)}	本剤群での対照群に対する抑制率：34.4% (p=0.002)
6カ月持続する障害増悪を示した被験者の割合 ^{b)}	本剤群：8.1%、対照群：12.0% 本剤群での対照群に対する抑制率：32.5% (p=0.012)

N：評価例数（FAS）

a) 負の二項回帰モデルを用いて解析した。投与群及び地域を要因、ベースラインの過去1年間の再発回数、EDSSスコア、Gd造影T1病変数、及び年齢を共変量、被験者ごとの確定再発の累積数を反応変数、被験者ごとの試験期間（年）の自然対数をオフセット変数としてモデルに含めた。

b) 治験実施計画書で事前に規定したとおり、G2301試験及びG2302試験の併合データを用いて解析した。試験を層、投与群及び地域を要因、ベースラインのEDSSを連続共変量とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて解析した。

G2301試験での副作用は、本剤群で44.3%（206/465例）に認められ、主な副作用は、注射に伴う全身反応16.3%（76/465例）、注射部位反応9.0%（42/465例）、血中IgM減少5.4%（25/465例）であった。G2302試験での副作用は、本剤群で57.8%（278/481例）に認められ、主な副作用は、注射に伴う全身反応24.7%（119/481例）、注射部位反応12.7%（61/481例）、血中IgM減少6.2%（30/481例）であった。[5.1参照]

注2) 以下のいずれにも該当する患者

- McDonald診断基準（2010年改訂版）で多発性硬化症と診断された患者
- 再発寛解型多発性硬化症又は疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症患者
- 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、又は過去1年以内に脳MRI画像で疾患活動性（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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

オフアツムマブはヒトCD20の細胞外小ループ及び大ループに特異的に結合し¹⁾、補体依存性細胞傷害（CDC）活性及び抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性によりCD20陽性B細胞及びCD20陽性T細胞を溶解させると考えられる^{2,3)}。

18.2 ヒトCD20への特異的結合作用

B細胞株に発現するCD20に対して強い結合能を示し（平衡解離定数 K_D 値167 pM）⁴⁾、CD20からの解離速度は遅かった³⁾（*in vitro*）。本薬は細胞膜に近接してCD20に結合すると考えられ、これにより優れたCDC活性を示す¹⁾。

18.3 CD20陽性細胞溶解作用

初代培養ヒトB細胞の検討から、本薬の細胞溶解作用は主としてCDC活性によるものであり、ADCC活性の程度は低かった²⁾（*in vitro*）。ヒトCD20をトランスフェクトしたT細胞株において、CD20発現量の少ない細胞に対してもCDC活性を示した³⁾（*in vitro*）。カニクイザルに1 mg/kgを1週間隔で計3回皮下投与したとき、末梢血中のCD20陽性B細胞数及びCD20陽性T細胞数が完全に抑制され、リンパ節中のCD20陽性B細胞数が減少した⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

オフアツムマブ（遺伝子組換え）

Ofatumumab (Genetical Recombination)

本質

オフアツムマブは、遺伝子組換えヒト抗ヒトCD20モノクローナル抗体であるIgG1である。オフアツムマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。オフアツムマブは、452個の

アミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2分子で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

分子式

$C_{6480}H_{10022}N_{1742}O_{2020}S_{44}$ （糖鎖部分を含まない）

20. 取扱い上の注意

光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。

21. 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。

22. 包装

1本

23. 主要文献

- 1) Cheson, BD.: J Clin Oncol. 2010; 28: 3525-30[20152211]
- 2) 社内資料：初代培養ヒトB細胞に対する溶解作用の検討（CTD2.6.2.2.3）[XXXXXXX]
- 3) Teeling, JL, et al.: J Immunol. 2006; 177: 362-71 [XXXXXXX]
- 4) 社内資料：CD20結合特性の検討（CTD2.6.2.2.1）[XXXXXXX]
- 5) Theil, D, et al.: Front Immunol. 2019; 10: 1340 [XXXXXXX]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

ノバルティスファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1

(01)

**1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及び
その設定根拠**

目 次

目 次	2
1 効能又は効果及びその設定根拠	3
1.1 効能又は効果	3
1.2 効能又は効果の設定根拠	3
1.3 効能又は効果に関連する注意	4
1.4 効能又は効果に関連する注意の設定根拠	4
2 用法及び用量及びその設定根拠	4
2.1 用法及び用量	4
2.2 用法及び用量の設定根拠	4
2.3 用法及び用量に関連する注意	6
2.4 用法及び用量に関連する注意の設定根拠	6
3 参考文献	6

1 効能又は効果及びその設定根拠

1.1 効能又は効果

4. 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

1.2 効能又は効果の設定根拠

外国第 III 相試験（G2301 試験及び G2302 試験）では，国内の多発性硬化症（MS）の診療ガイドライン（[多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017a](#)，[多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017b](#)）又は厚生労働省研究班が示した診断基準（[厚生労働省診断基準 2015](#)）で記載されている病型のうち，McDonald 診断基準 2010 改訂版で MS の診断基準を満たし，再発寛解型多発性硬化症，若しくは疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症と診断された患者に相当する relapsing MS を対象とした。外国第 III 相試験の結果から，本剤は，relapsing MS に対して，teriflunomide に比べ有意な再発予防効果及び身体的障害の進行抑制効果を示すことが検証された。日本からも参加した国際共同第 II 相試験（G1301 試験）では，relapsing MS を対象に G2301 試験及び G2302 試験と同一の用法用量で本剤を投与したところ，プラセボに比べ，Gd 造影 T1 病変数を有意に抑制し，再発も抑制する傾向を示した。本剤によるプラセボに比べ有意な Gd 造影 T1 病変数の抑制効果は，国内被験者でも外国被験者と同様にみられた。よって，G2301 試験及び G2302 試験で検証された本剤による relapsing MS に対する再発予防効果及び身体的障害の進行抑制効果は，国内患者でも同様に期待できることから，本剤の効能又は効果を，relapsing MS に相当する病型を用いて，「再発寛解型多発性硬化症及び疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症における再発予防及び身体的障害の進行抑制」とすることは妥当と考える。

国内での本剤の開発計画は，事前に，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下，機構）と [REDACTED]（[REDACTED]，20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日実施）にて協議した。機構との協議の結果，外国では，多発性硬化症に対する本剤の再発予防効果及び身体的障害の進行抑制効果を検証するため，海外第 III 相試験（G2301 試験及び G2302 試験）が計画されたが，[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]。また，同機構相談では，[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

1.3 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

1.4 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

本剤の効能又は効果として設定した再発寛解型多発性硬化症及び疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症における再発予防効果及び身体的障害の進行抑制効果は，外国第 III 相試験（G2301 試験及び G2302 試験）で検証されている。効能又は効果に，疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症を設定しているが，疾患活動性の有無を判断するための基準は，国内の MS の診療ガイドライン（[多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017a](#)，[多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017b](#)）又は厚生労働省研究班が示した診断基準（[厚生労働省診断基準 2015](#)）で明確に定義されていないことから，本剤を投与する際には，臨床試験に組み入れられた患者の疾患活動性を参考にするよう注意喚起を行うことが適切と考え，「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」と設定した。

2 用法及び用量及びその設定根拠

2.1 用法及び用量

6. 通常，成人にはオフアツムマブ（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。

2.2 用法及び用量の設定根拠

MS は長期投与が予想される慢性疾患であることから，MS を対象とした外国第 III 相試験（G2301 試験及び G2302 試験）及び日本からも参加した国際共同第 II 相試験（G1301 試験）では，皮下投与による用法用量設定試験である OMS112831 試験の臨床データ，モデル解析，及びシミュレーションの結果に基づき，有効性と安全性のバランスを考慮の上で MS に適した本剤の用法用量を設定し，オフアツムマブ（以下，OMB）20 mg を導入期は初回投与時，1 週後，2 週後，維持期は 4 週後，以降 4 週間隔で皮下投与することとした。その結果，G2301 試験及び G2302 試験では，teriflunomide に比べ本剤による MS の再発予防効果及び身体的障害の進行抑制効果が有意に示され，G1301 試験では，プラセボに比べ本剤による MRI 病変の抑制効果が有意に示された。また，いずれの試験においても本剤の安全性プロファイルは良好であった。以上の

ことから、本剤の用法用量は「通常、成人にはオフアツムマブ（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」として承認申請することは妥当と考える。以下に，MSを対象としたG2301試験，G2302試験及びG1301試験で用いた用法用量の設定根拠となるOMS112831試験の臨床データ，モデル解析及びシミュレーションの結果の概略を示す。

OMS112831試験では，OMBを3用量（3 mg，30 mg，又は60 mg）で12週ごと（以下，q12w）又は60 mgを4週ごと（以下，q4w）に皮下投与した。B細胞数は30 mgまで用量依存的に速やかに減少し，24週間の観察期間を通して新規ガドリニウム（Gd）造影T1病変数も30 mgまで用量依存的に減少した[5.3.4.2-1-OMS112831試験-Figure 10.12, Table 7.92]。すべての投与群の実測値及びモデルを用いて，投与後4週～12週でのB細胞数（平均値）と新規Gd造影T1病変数の関係性を評価したところ，B細胞数がより低値の場合に新規Gd造影T1病変数が減少していたことから，十分な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が示唆された[5.3.4.2-1-OMS112831試験-7.2.2項]。しかしながら，有効性に関しては，60 mg q4w群では最も急速なB細胞の枯渇が認められたものの，投与12週後までの新規Gd造影T1病変の累積数のプラセボ群に対する減少率は，30 mg q12w及び60 mg q12w群で大きな違いは認められなかった[5.3.4.2-1-OMS112831試験-Table 11.07]。安全性に関しては，投与12週後までの有害事象発現率は，OMB 60 mg q4w群で81%，OMB 60 mg q12w群で65%，OMB 30 mg q12w群で72%，OMB 3 mg q12w群で71%であり，OMB 60 mg q4w群で高かった[5.3.4.2-1-OMS112831試験-Table 41]。また，投与12週後までに発現した重篤な有害事象5件はいずれもOMB 60 mg投与群で発現し，そのうち注射に伴う反応2件（いずれもOMB 60 mg q4w群）及びサイトカイン放出症候群1件（OMB 60 mg q12w群）では，治験薬との関連は否定されなかった[5.3.4.2-1-OMS112831試験-8.2.2項]。

第III相試験の用法用量をより適切に設定するため，OMS112831試験データを用いてモデル解析（経験的モデル及びKinetic-PDモデル）を実施した[2.7.2-2.3.5.3項]。解析結果から，B細胞数を速やかに減少させ8 cells/ μ L以下に維持することにより，本剤によるGd造影T1病変の抑制効果は速やかに得られることが示唆された。以下に，モデル構築後のシミュレーション結果を示す。

- 導入投与として，OMB 20 mgを3回（Day 1，Day 7，及びDay 14）皮下投与することにより，95%を超える被験者で，B細胞数を新規Gd造影T1病変数の十分な減少に必要とされる値（8 cells/ μ L以下）にまで枯渇させることができる。
- この導入投与（20 mgを3回）により，OMB 60 mgの単回皮下投与に比べ効果的にB細胞数を8 cells/ μ L以下にまで枯渇させることができる。
- 維持投与として，OMB 20 mgを4週間隔で皮下投与することにより，B細胞が枯渇しているほとんどの被験者（95%超）に対して，B細胞の枯渇を維持することができる。

2.3 用法及び用量に関連する注意

7.1 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「6. 用法及び用量」に規定された投与間隔で投与すること。

2.4 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

投与予定日に本剤を投与できなかった場合は，次回投与予定日にかかわらず，その時点から「6. 用法及び用量」に規定された投与間隔で投与する必要があることから設定した。この規定は，維持期のみではなく導入期にも適応すべきものである。

本剤の MS での炎症性の疾患活動性に対する抑制効果は B 細胞数に依存する。導入期の投与間隔は，本剤の有効性を示すために必要とされるレベルまで B 細胞数を安全かつ速やかに減少させるために設定し，維持期の投与間隔は，本剤の有効性を示すために必要とされるレベルで B 細胞数を維持するために設定した（2.2 項）。よって，「6. 用法及び用量」で規定した推奨投与間隔より投与間隔が長くなると，導入期では，MS の炎症性の疾患活動性（臨床的再発や MRI 病変）を期待通りに抑制できないリスクがあり，維持期では，MS の炎症性の疾患活動性（臨床的再発や MRI 病変）が再燃するリスクがある。

3 参考文献

多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン(2017a)「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会編. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 東京: 医学書院. (internet) Available from: <https://www.neurology-jp.org/guidelinem/koukasyo_onm_2017.html> (Accessed 12 Jun 2020) (available upon request)

多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン(2017b)「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会編. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017 追補版—フマル酸ジメチルーについて. (internet) Available from: <https://www.neurology-jp.org/guidelinem/koukasyo_tuiho.html> (Accessed 12 Jun 2020) (available upon request)

厚生労働省診断基準 (2015) 13 多発性硬化症／視神経脊髄炎（平成 27 年 1 月 1 日施行の指定難病）. (internet) Available from: <<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000089938.pdf>> (Accessed 12 Jun 2020) (available upon request)

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

目 次

目 次	2
1. 警告欄	3
2. 禁忌欄	3
8. 重要な基本的注意欄	3
9. 特定の背景を有する患者に関する注意欄	6
9.1 合併症・既往歴等のある患者欄	6
9.4 生殖能を有する者欄	7
9.5 妊婦欄	7
9.6 授乳婦欄	8
9.7 小児等欄	8
10. 相互作用欄	8
10.2 併用注意欄	8
11. 副作用欄	9
14. 適用上の注意欄	11
15. その他の注意欄	11
20. 取扱い上の注意欄	11

1. 警告欄

1. 警告

1.1 慢性リンパ性白血病の治療のためにオフアツムマブを点滴静注した 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肝不全に至り死亡した例が報告されている。[8.1, 9.1.1 参照]

1. 警告の設定根拠

多発性硬化症（MS）を対象としたオフアツムマブの臨床試験では B 型肝炎の再燃は報告されていない。また、MS 患者では、悪性腫瘍患者のように極度の免疫不全となることはなく、免疫抑制剤の併用の有無も異なることから、免疫抑制の程度は異なると考えられ、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慢性リンパ性白血病患者に使用する場合とは異なる。

一方、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して、警告の項を設定し、慢性リンパ性白血病を対象とした既承認本薬製剤の臨床試験で B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されていることを記載した。

2. 禁忌欄

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 禁忌の設定根拠

本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として記載した。

8. 重要な基本的注意欄

8. 重要な基本的注意

8.1 B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがあるので、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。[1.1, 9.1.1 参照]

- 8.2 本剤投与により免疫グロブリン濃度の低下、並びに白血球、好中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おそれがある。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行うなど患者の状態を十分に観察すること。また、感染症の自他覚症状に注意し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関に相談するよう患者に指導すること。[9.1.2, 11.1.1 参照]
- 8.3 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おそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2, 11.1.1, 16.8.1 参照]
- 8.4 本剤の投与後に注射に伴う全身反応（発熱、頭痛、筋肉痛、悪寒、疲労等）があらわれることがある。臨床試験では、多くは初回投与時に認められているが、2 回目以降の投与時にも認められている。投与開始早期は注射に伴う全身反応の発現に注意するよう患者に指導すること。本剤の初回投与時には、注射に伴う全身反応を軽減させるために、必要に応じて副腎皮質ステロイド等の前投与を考慮すること。[11.1.2 参照]
- 8.5 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。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こと。自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、速やかに医療機関へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

8. 重要な基本的注意の設定根拠

8.1 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機能の低下を考慮し、B 型肝炎ウイルスキャリアに対する注意を設定した。B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎増悪を防ぐために、日本肝臓学会作成の B 型肝炎治療ガイドラインを参考に、本剤投与開始前に必要なウイルスマーカー検査を行い感染の有無を確認し、あらかじめリスクを評価すること。

8.2 免疫グロブリン濃度の低下に関して、海外第 III 相試験（G2301 試験及び G2302 試験）では、重篤な有害事象の報告はなく、ほとんどがグレード 1 又は 2 の事象であり、本剤が投与されたほとんどの被験者で投与継続が可能であったが、免疫グロブリン減少関連の有害事象、副作用、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び治験薬の投与中止に至った副作用は、teriflunomide 群

（国内未承認）に比べ本剤群で発現率が高い傾向が認められた。また、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いる。

好中球減少、白血球減少及びリンパ球減少に関して、海外第Ⅲ相試験（G2301 試験及び G2302 試験）において、本剤群では teriflunomide 群と比較してこれらの有害事象の発現頻度が低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た。また、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頻度が高い傾向にあった。

これらを踏まえ、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おそれがあることから、本剤の投与にあたり患者の状態を十分に観察する旨の注意喚起を設定した。

8.3 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、本剤投与により感染症のリスクが増加することが想定される。また、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 teriflunomide と比較して、本剤では重篤な感染症の発現頻度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た。これらを踏まえ、感染症の発現について、本剤投与中止後も患者の状態を十分に観察する旨の注意喚起を設定した。

8.4 海外第Ⅲ相試験（G2301 試験及び G2302 試験）において、本剤による注射に伴う全身反応は、ほとんどの事象がグレード 1 又は 2 の非重篤な事象であり、治療の継続上問題となる事象ではなかった。また、副腎皮質ステロイド及び／又は非ステロイド（アセトアミノフェン、抗ヒスタミン剤）を前投与したときの本剤群での注射に伴う全身反応の発現率は、プラセボ群と同程度であった。プラセボ群でも注射に伴う全身反応が認められたことから、前投与による影響も考えられた。

一方、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た。また、海外第Ⅱ相試験（112831 試験）においては、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（グレード 2 の悪心、嘔吐及び悪寒であり、外来で長時間観察することが出来ず入院を要した症例）も認められている。

さらに、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は、いずれも初回投与時の発現で前投与を受けていなかった症例であり、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なかった。

これらを踏まえ、注射に伴う全身反応について本剤投与開始初期に注意が必要であり、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、患者の状態に応じてステロイド等の前投与を考慮する必要があると考え、注意喚起を設定した。

8.5 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た。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（G2301 試験及び 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体集団の結果と同様であった。

これらを踏まえ、医師が自己投与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医師が確認した上で、医師の管理指導の下で自己投与を実施する必要があることから設定した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意欄

9.1 合併症・既往歴等のある患者欄

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 活動性 B 型肝炎患者、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）

活動性 B 型肝炎患者では、肝炎の治療を優先すること。本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）では B 型肝炎ウイルスの再活性化により肝炎があらわれるおそれがある。[1.1, 8.1 参照]

9.1.2 感染症のある患者

感染症を合併している場合は、感染症の治療を優先すること。感染症が増悪するおそれがある。[8.2, 8.3, 11.1.1 参照]

9.1 合併症・既往歴等のある患者の設定根拠

9.1.1 1.1 項, 8.1 項の設定根拠参照

9.1.2 8.2 項, 8.3 項の設定根拠参照

9.4 生殖能を有する者欄

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び本剤最終投与後 6 ヶ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5.1 参照]

9.4 生殖能を有する者の設定根拠

カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験で、妊娠中の本薬投与により胎児の B 細胞に影響（9.5.1 参照）、出生児については感染リスク及び免疫への影響が増加する可能性があることから設定した。

9.5 妊婦欄

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。サルを用いた胚及び胎児発生・拡充型出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験においてオフアツムマブは胎盤を通過することが確認されており、胎児・乳児で末梢血 B 細胞数の枯渇及び脾臓重量の減少、乳児でキーホールリンペットヘモシアニン（KLH）に対する液性免疫応答の低下が認められている。臨床曝露量の 160 倍（AUC を指標）で母動物（サル）の乳児において、免疫調節による感染症を起因とした早期死亡が認められている。[9.4, 9.5.2 参照]

9.5.2 妊娠中に本剤を投与した患者からの出生児においては、B 細胞数の回復が確認されるまでは、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを投与しないこと。B 細胞の枯渇は、生ワクチン又は弱毒生

ワクチンによる感染症発現のリスクを増大するおそれがある。不活化ワクチンは B 細胞枯渇から回復する前に投与してもよいが、十分な免疫応答が得られているか評価すること。[9.5.1 参照]

9.5 妊婦の設定根拠

9.5.1 カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験において、末梢血 B 細胞数の枯渇及び脾臓重量の減少、KLH に対する液性免疫応答の低下が認められた。また、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）」（平成 31 年 1 月 17 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）No. 36 を踏まえて設定した。

9.5.2 B 細胞が枯渇している場合には、予防接種に対する免疫応答が障害される可能性が考えられることから設定した。

9.6 授乳婦欄

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の母乳中への移行は不明であるが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。

9.6 授乳婦の設定根拠

本剤の母乳中への移行性については確認されていないが、一般的に、ヒト IgG は母乳中へ移行することが知られていることから設定した。

9.7 小児等欄

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7 小児等の設定根拠

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことを明記した。

10. 相互作用欄

10.2 併用注意欄

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 弱毒生ワクチン	生ワクチン又は弱毒生ワクチンは本剤投与開始の少なくとも 4 週間前までに接種すること。治療中及び投与中止後に B 細胞数が回復するまでは生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種しないことが望ましい。	生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクが増大するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
不活化ワクチン	不活化ワクチンは本剤投与開始の少なくとも2週間前までに接種すること。	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。
免疫抑制剤又は免疫調節剤 フマル酸ジメチル フィンゴリモド ナタリズマブ等	これらの薬剤から切り替える場合は、本剤開始時に相加的な免疫抑制作用が生じるおそれがある。これらの薬剤の作用持続時間及び作用機序を考慮すること。	相加的に免疫系に作用するリスクがある。

10.2 併用注意の設定根拠

生ワクチン又は弱毒生ワクチン、不活化ワクチン

本剤による治療中及び治療中止後 B 細胞数が回復するまでの間に、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種すると、ワクチンによる感染症発現リスクが増大する可能性がある。また、不活化ワクチンを接種する場合でもワクチン効果が減弱する可能性があることから設定した。

免疫抑制剤又は免疫調節剤

これらの薬剤の投与を受けている患者では免疫機能が低下しているため、本剤の投与により過度の免疫抑制状態となり感染症を誘発する可能性があることから設定した。

11. 副作用欄

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11. 副作用の設定根拠

副作用に対する全般的な注意として記載した。

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症（15.0%）

上気道感染（上咽頭炎、上気道感染、インフルエンザ）等の感染症があらわれることがある。
[8.2, 8.3, 9.1.2 参照]

11.1.2 注射に伴う全身反応（20.6%）

発熱、頭痛、筋肉痛、悪寒、疲労等の注射に伴う全身反応があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.3 進行性多巣性白質脳症(PML)（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知機能障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、構音障害、失語等の症状があらわれた場合には、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤の多発性

硬化症を対象とした臨床試験では PML の報告はないが、慢性リンパ性白血病患者に対し点滴静注するオフアツムマブ製剤を含む他の抗 CD20 抗体製剤及び他の多発性硬化症治療薬を投与した患者において JC ウイルス感染による PML が報告されている。

11.1 重大な副作用の設定根拠

11.1.1 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、対照群（プラセボ又は teriflunomide）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。

一方、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 teriflunomide と比較して、本剤では重篤な感染症の発現頻度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。また、国際共同第Ⅱ相試験（G1301 試験）では重篤な感染症は認められず、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 24 例のうち、2 例は治験薬投与が中止された。残りの 22 例のうち 11 例では、治験薬投与が中断されたがその後再開され、いずれも回復し、管理可能なものであった。また、本剤を長期間投与した場合でも、感染症の発現頻度が増加する傾向は認められなかった。

以上を踏まえ、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ことから注意喚起を設定した。

11.1.2 8.4 項の設定根拠参照

11.1.3 多発性硬化症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 抗体の点滴静注を悪性腫瘍患者等に投与した際に 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して、注意喚起を設定した。

11.2 その他の副作用

	5%以上
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応（紅斑，疼痛，そう痒，腫脹）

11.2 その他の副作用の設定根拠

本剤の企業中核データシートに記載の副作用に基づき設定した。なお、重大な副作用の項を含め、副作用発現頻度は海外第 III 相試験（G2301 試験，G2302 試験）での本剤群での副作用の集計に基づき記載した。

14. 適用上の注意欄

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、硬結等）には注射しないこと。

14.2.2 注射部位は腹部、大腿部又は上腕部とし、投与毎に注射部位を変えること。

14.2.3 本剤は 1 回使用の製剤であるため、使用済みの注射器は再使用せず廃棄すること。

14. 適用上の注意の設定根拠

14.1.1 必要な事前の準備について記載した。皮下注時の痛みが薬液と体温との温度差で起こることがあり、薬液を体温に近い温度とするために室温に戻すことを記載している。

14.2.1 投与部位反応の報告があるため、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位には注射しないことを明記した。

14.2.2 皮下注射を行う際に適切と考えられる部位を明記した。また、投与部位反応の報告があるため、同一箇所を繰り返し注射することは避けることとした。

14.2.3 本剤は単回投与の製剤であるため、残液を再使用しないことを明記した。

15. その他の注意欄

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験で抗オフアツムマブ抗体の陽性例が報告されている。

15.1 臨床使用に基づく情報の設定根拠

本剤の臨床試験において抗オフアツムマブ抗体の陽性例が認められたことから設定した。

20. 取扱い上の注意欄

20. 取扱い上の注意

光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。

20. 取扱い上の注意の設定根拠

光安定性試験の結果を踏まえ設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

薬食審査発 0304 第 3 号
平成 22 年 3 月 4 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

別添

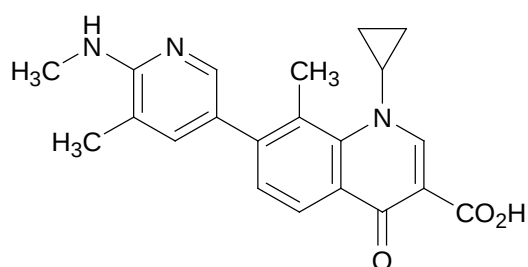
○INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 2)

登録番号： 21-1-B6

J A N (日本名)： オゼノキサシン

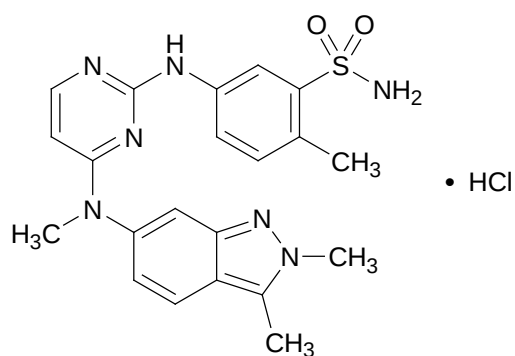
J A N (英 名)： Ozenoxacin



登録番号： 21-1-B7

J A N (日本名)： パゾパニブ塩酸塩

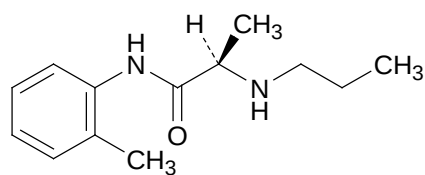
J A N (英 名)： Pazopanib Hydrochloride



登録番号： 21-1-B8

J A N (日本名)： プロピトカイン

J A N (英 名)： Propitocaine



及び鏡像異性体

登録番号： 21-1-B10

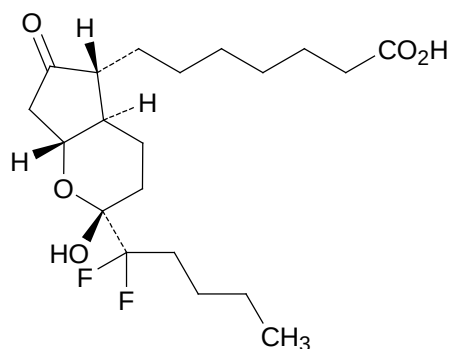
J A N（日本名）： オファツムマブ（遺伝子組換え）

J A N（英 名）： Ofatumumab (Genetical Recombination)

登録番号： 21-1-B12

J A N（日本名）： ルビプロストン

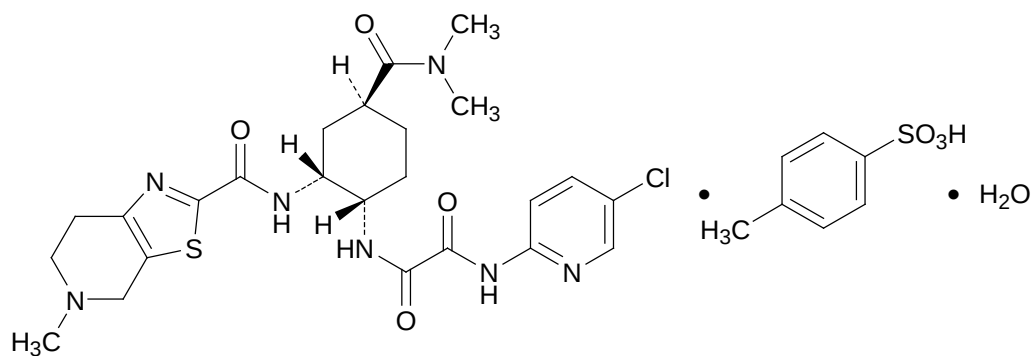
J A N（英 名）： Lubiprostone



登録番号： 21-2-B3

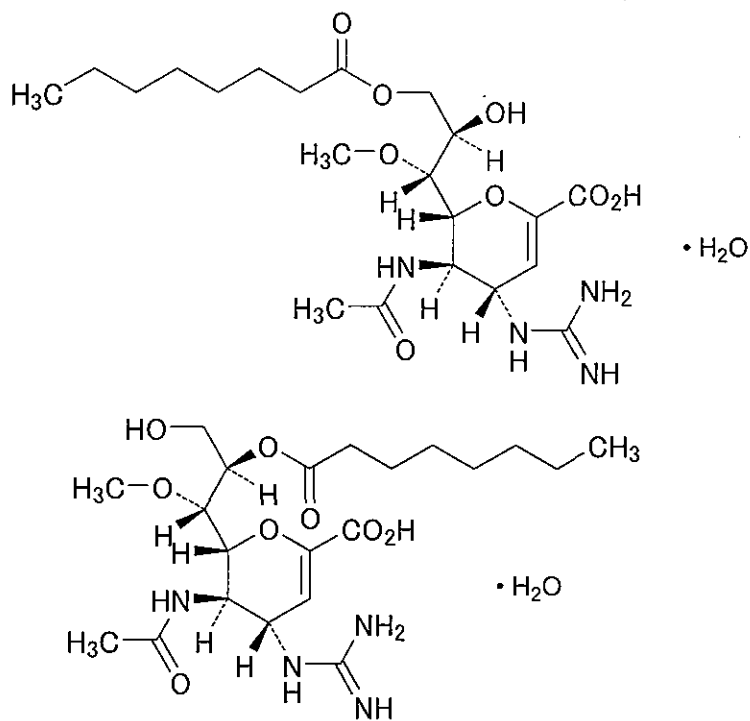
J A N（日本名）： エドキサバントシル酸塩水和物

J A N（英 名）： Edoxaban Tosilate Hydrate



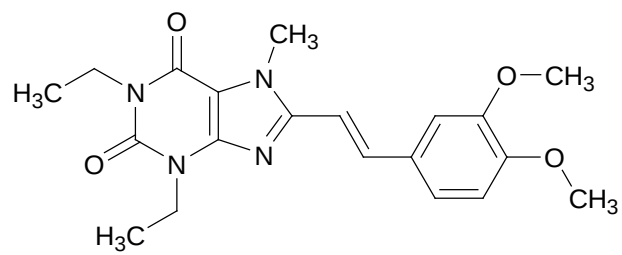
登録番号： 21-2-B 7
 J A N（日本名）： ロミプロスチム（遺伝子組換え）
 J A N（英 名）： Romiplostim (Genetical Recombination)

登録番号： 21-2-B8
 J A N（日本名）： ラニナミビルオクタン酸エステル水和物
 J A N（英 名）： Laninamivir Octanoate Hydrate



登録番号： 21-2-B9
 J A N（日本名）： ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
 J A N（英 名）： Ustekinumab (Genetical Recombination)

登録番号： 21-3-B1
 J A N（日本名）： イストラデフィリン
 J A N（英 名）： Istradefylline



International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 55

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–91) and Recommended (1–52) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 11, 2004* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 55

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–91) et recommandées (1–52) dans la *Liste récapitulative No. 11, 2004* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 55

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–91) y Recomendadas (1–52) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 11, 2004* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin , English, French, Spanish: <i>Recommended INN</i>	<i>Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula</i>
<i>DCI Recommandée</i>	<i>Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée</i>
<i>DCI Recomendada</i>	<i>Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada</i>

apixabanum

apixaban

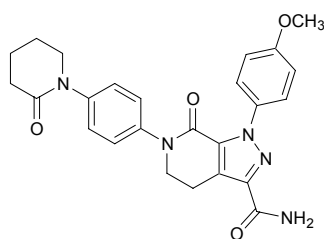
1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide

apixaban

1-(4-méthoxyphényl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopipéridin-1-yl)phényl]-4,5,6,7-tétrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide

apixabán

1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

C₂₅H₂₅N₅O₄**apratastatum**

apratastat

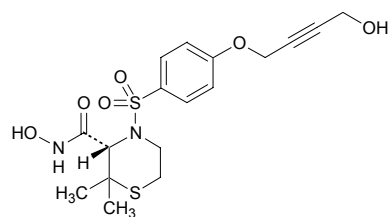
(2S)-N-hydroxy-4-({4-[(4-hydroxybut-2-yn-1-yl)oxy]phenyl})sulfonyl)-2,2-dimethylthiomorpholine-3-carboxamide

apratastat

(2S)-N-hydroxy-4-[4-[(4-hydroxybut-2-ynyl)oxy]phényl]sulfonyl]-2,2-diméthylthiomorpholine-3-carboxamide

apratastat

(2S)-N-hidroxi-4-({4-[(4-hidroxi-but-2-in-1-il)oxi]fenil})sulfonyl)-2,2-dimetiltiomorfolina-3-carboxamida

C₁₇H₂₂N₂O₆S₂

arasertaconazolum

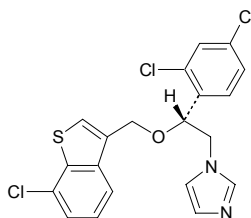
arasertaconazole

1-[(2*R*)-2-[(7-chloro-1-benzothiophen-3-yl)methoxy]-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-1*H*-imidazole

arasertaconazole

(-)-1-[(2*R*)-2-[(7-chloro-1-benzothiophén-3-yl)méthoxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-1*H*-imidazole

arasertaconazol

1-[(2*R*)-2-[(7-cloro-1-benzotiofen-3-il)metoxi]-2-(2,4-diclorofenil)etil]-1*H*-imidazolC₂₀H₁₅Cl₃N₂OS**bapineuzumabum**

bapineuzumab

immunoglobulin G1, anti-(human β -amyloid) (human-mouse monoclonal heavy chain), disulfide with human-mouse monoclonal light chain, dimer

bapineuzumab

immunoglobuline G1, anti-(protéine β -amyloïde humaine), dimère du disulfure entre la chaîne lourde et la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris humanisé

bapineuzumab

immunoglobulina G1, anti-(proteína β -amiloide humana), dímero del disulfuro entre la cadena pesada y la cadena ligera del anticuerpo monoclonal humanizado de ratónC₆₄₆₆H₁₀₀₁₈N₁₇₃₄O₂₀₂₆S₄₄**brivaracetamum**

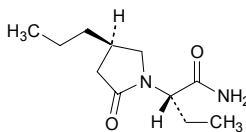
brivaracetam

(2*S*)-2-[(4*R*)-2-oxo-4-propylpyrrolidin-1-yl]butanamide

brivaracétam

(2*S*)-2-[(4*R*)-2-oxo-4-propylpyrrolidin-1-yl]butanamide

brivaracetam

(2*S*)-2-[(4*R*)-2-oxo-4-propilpirrolidin-1-il]butanamidaC₁₁H₂₀N₂O₂

caricotamidum

caricotamide

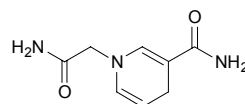
1-(2-amino-2-oxoethyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide

caricotamide

1-(2-amino-2-oxoéthyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide

caricotamida

1-(2-amino-2-oxoetil)-1,4-dihdropiridina-3-carboxamida

 $C_8H_{11}N_3O_2$ **catumaxomabum**

catumaxomab

immunoglobulin G2a, anti-(human antigen 17-1A) (mouse monoclonal Ho-3/TP-A-01/TPBs01 heavy chain), disulfide with mouse monoclonal Ho-3/TP-A-01/TPBs01 light chain, disulfide with immunoglobulin G2b anti-(human CD3 (antigen)) (rat monoclonal 26/II/6-1.2/TPBs01 heavy chain), bidisulfide with rat monoclonal 26/II/6-1.2/TPBs01 light chain

catumaxomab

hétérodimère entre l'immunoglobuline G2a, anti-(molécule d'adhésion des cellules épithéliales (Ep-CAM) humaine), disulfure entre la chaîne lourde et la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris Ho-3/TP-A-01/TPBs01 (monomère) et l'immunoglobuline G2b, anti-(antigène CD3 humain), disulfure entre la chaîne lourde et la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de rat 26/II/6-1.2/TPBs01 (monomère)

catumaxomab

heterodímero entre la inmunoglobulina G2a, anti-(molécula de adhesión de las células epiteliales (Ep-CAM) humana), disulfuro entre la cadena pesada y la cadena ligera del anticuerpo monoclonal de ratón Ho-3/TP-A-01/TPBs01 (monómero) y la inmunoglobulina G2b, anti-(antígeno CD3 humano), disulfuro entre la cadena pesada y la cadena ligera del anticuerpo monoclonal de rata 26/II/6-1.2/TPBs01 (monómero)

dapiclerminum

dapiclermin

[17-alanine,63-arginine]ciliary neurotrophic factor-(2-185)-peptide (human)

dapiclermine

[17-alanine,63-arginine]facteur neurotrophique ciliaire humain-(2-185)-peptide

dapiclermina

[17-alanina ,63-arginina]factor neurotrófico ciliar humano-(2-185)-péptido

 $C_{945}H_{1482}N_{266}O_{278}S_3$

AFTEHSPLT PHRRDLASRS IWLARKIRSD LTALTESYVK
 HQGLNKNINL DSADGMPVAS TDRWSELTEA ERLQENLQAY
 RTFHVLLARL LEDQQVHFTP TEGDFHQAIH TLLLQVAAFA
 YQIEELMILL EYKIPRNEAD GMPINVGDGG LFEKKLWGLK
 VLQELSQWTV RSIHDLRFIS SHQTG

dexlansoprazolum

dexlansoprazole

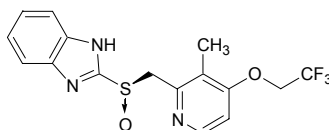
(+)-2-[(*R*)-{[3-méthyl-4-(2,2,2-trifluoroéthoxy)pyridin-2-yl]méthyl}=sulfinyl]-1*H*-benzimidazole

dexlansoprazole

(+)-2-[(*R*)-{[3-méthyl-4-(2,2,2-trifluoroéthoxy)pyridin-2-yl]méthyl}=sulfinyl]-1*H*-benzimidazole

dexlansoprazol

(+)-2-[(*R*)-{[3-méthyl-4-(2,2,2-trifluoroéthoxy)pyridin-2-yl]méthyl}=sulfinyl]-1*H*-benzimidazole

C₁₆H₁₄F₃N₃O₂S**dianiclinum**

dianicline

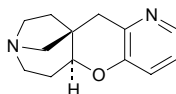
(5*a*S,8*S*,10*a**R*)-6,7,9,10-tetrahydro-5*a**H*,11*H*-8,10a-methanopyrido[2',3':5,6]pyrano[2,3-*d*]azepine

dianicline

(-)-(5*a*S,10*a**R*)-6,7,9,10-tétrahydro-5*a**H*,11*H*-8,10a-méthanopyrido[2',3':5,6]pyrano[2,3-*d*]azépine

dianiclina

(5*a*S,8*S*,10*a**R*)-6,7,9,10-tetrahidro-5*a**H*,11*H*-8,10a-metanopirido[2',3':5,6]pirano[2,3-*d*]azepina

C₁₃H₁₆N₂O**ecallantidum**

ecallantide

[Glu²⁰,Ala²¹,Arg³⁶,Ala³⁸,His³⁹,Pro⁴⁰,Trp⁴²]tissue factor pathway inhibitor (human)-(20-79)-peptide (modified on reactive bond region Kunitz inhibitor 1 domain containing fragment)

écallantide

[Glu²⁰,Ala²¹,Arg³⁶,Ala³⁸,His³⁹,Pro⁴⁰,Trp⁴²]inhibiteur de la voie du facteur tissulaire humain-(20-79)-peptide (fragment du TFPI contenant le domaine de type Kunitz 1 modifié au niveau de sa boucle réactive)

ecalantida

[Glu²⁰,Ala²¹,Arg³⁶,Ala³⁸,His³⁹,Pro⁴⁰,Trp⁴²]inhibidor de la vía del factor tisular humano-(20-79)-péptido (fragmento del TFPI que contiene el dominio de tipo Kunitz 1 modificado en su región reactiva)

C₃₀₅H₄₄₂N₈₈O₉₁S₈

EWFFNIFTRQ CEEFIYGGCE GNQNRFESE ECKKMCTRD
E AMHSFCAFKA DDGPCRAAHP

ertumaxomabum

ertumaxomab

immunoglobulin G2a, anti-(human neu (receptor)) (mouse monoclonal 2502A/TP-A-02/TPBs03 heavy chain), disulfide with mouse monoclonal 2502A/TP-A-02/TPBs03 light chain, disulfide with immunoglobulin G2b anti-(human CD3 (antigen)) (rat monoclonal 26/II/6-1.2/TPBs03 heavy chain), bidisulfide with rat monoclonal 26/II/6-1.2/TPBs03 light chain

ertumaxomab

hétérodimère entre l'immunoglobuline G2a, anti-(récepteur erbB-2 tyrosine protéine kinase (HER2, NEU) humain), disulfure entre la chaîne lourde et la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris 2502A/TP-A-02/TPBs03 (monomère) et l'immunoglobuline G2b, anti-(antigène CD3 humain), disulfure entre la chaîne lourde et la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de rat 26/II/6-1.2/TPBs03 (monomère)

ertumaxomab

heterodímero entre la inmunoglobulina G2a, anti-(receptor erbB-2 tirosina proteína kinasa (HER2, NEU) humano), disulfuro entre la cadena pesada y la cadena ligera del anticuerpo monoclonal de ratón 2502A/TP-A-02/TPBs03 (monómero) y la inmunoglobulina G2b, anti-(antígeno CD3 humano), disulfuro entre la cadena pesada y la cadena ligera del anticuerpo monoclonal de rata 26/II/6-1.2/TPBs03 (monómero)

esmirtazapinum

esmirtazapine

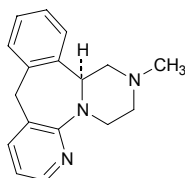
(14bS)-2-methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydropyrazino[2,1-a]pyrido=[2,3-c][2]benzazepine

esmirtazapine

(+)-(14bS)-2-méthyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydropyrazino=[2,1-a]pyrido[2,3-c][2]benzazépine

esmirtazapina

(14bS)-2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidropirazino[2,1-a]pirido=[2,3-c][2]benzazepina

C₁₇H₁₉N₃**fosfluridinum tidoxilum**

fosfluridine tidoxil

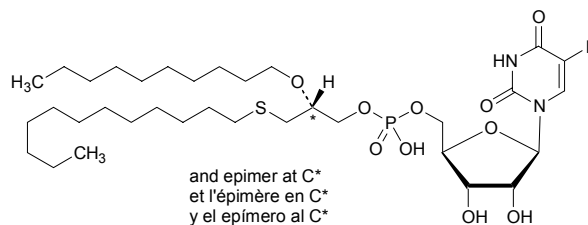
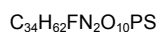
5-fluorouridine 5'-[(2RS)-2-(decyloxy)-3-(dodecylsulfanyl)propyl hydrogen phosphate]

fosfluridine tidoxil

hydrogénophosphate de (2RS)-2-(décyloxy)-3-(dodécylsulfanyl)=propyle et de [(2R,3S,4R,5R)-5-(5-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3,4-dihydroxytétrahydrofuran-2-yl]méthyle

fosfluridina tidoxilo

5-fluorouridina 5'-[(2RS)-2-(deciloxi)-3-(dodecilsulfanil)propil hidrógeno fosfato]



ispronidinum
ispronidine

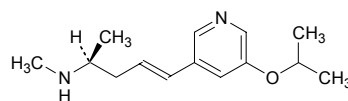
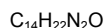
(2*S*,4*E*)-*N*-methyl-5-[5-[(propan-2-yl)oxy]pyridin-3-yl]pent-4-en-2-amine

ispronidine

(2*S*,4*E*)-*N*-méthyl-5-[5-(1-méthyléthoxy)pyridin-3-yl]pent-4-én-2-amine

ispronidina

(2*S*,4*E*)-*N*-metil-5-[5-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]pent-4-en-2-amina



istaroximum
istaroxime

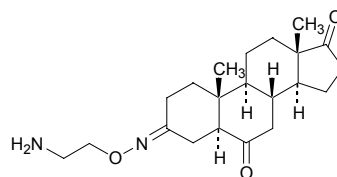
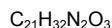
3-[(2-aminoethoxy)imino]-5 α -androstan-6,17-dione

istaroxime

3-[(2-aminoéthoxy)imino]-5 α -androstane-6,17-dione

istaroxima

3-[(2-aminoetoxi)imino]-5 α -androstan-6,17-diona



lecozotanum
lecozotan

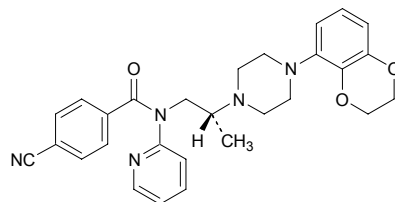
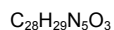
4-cyano-*N*-[(2*R*)-2-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazin-1-yl]propyl]-*N*-(pyridin-2-yl)benzamide

lécozotan

(+)-4-cyano-*N*-[(2*R*)-2-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)pipérazin-1-yl]propyl]-*N*-(pyridin-2-yl)benzamide

lecozotán

4-ciano-*N*-[(2*R*)-2-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)piperazin-1-il]propil]-*N*-(piridin-2-il)benzamida

**levolsoprazolum**

levolsoprazole

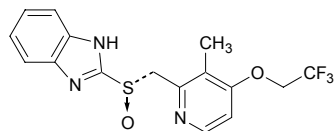
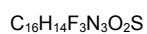
(-)-2-[(S)-{[3-méthyl-4-(2,2,2-trifluoroéthoxy)pyridin-2-yl]méthyl}=sulfinyl]-1*H*-benzimidazole

lévolansoprazole

(-)-2-[(S)-{[3-méthyl-4-(2,2,2-trifluoroéthoxy)pyridin-2-yl]méthyl}=sulfinyl]-1*H*-benzimidazole

levolsoprazol

(-)-2-[(S)-{[3-méthyl-4-(2,2,2-trifluoroéthoxy)pyridin-2-yl]méthyl}=sulfinyl]-1*H*-benzimidazole

**manitimusum**

manitimus

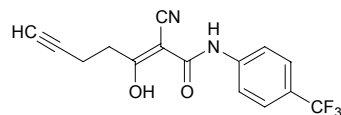
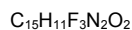
(2*Z*)-2-cyano-3-hydroxy-*N*-[4-(trifluorométhyl)phényl]hept-2-en-6-ynamide

manitimus

(2*Z*)-2-cyano-3-hydroxy-*N*-[4-(trifluorométhyl)phényl]hept-2-én-6-ynamide

manitimús

(2*Z*)-2-ciano-3-hidroxi-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]hept-2-en-6-inamida



mapatumumabum

mapatumumab

immunoglobulin G1, anti-(human cytokine receptor DR4 (death receptor 4))(human monoclonal TRM-1 heavy chain), disulfide with human monoclonal TRM-1 λ -chain, dimer

mapatumumab

immunoglobuline G1, anti-(élément 10A humain dans la « superfamille » du récepteur du facteur de nécrose tumorale (récepteur DR4)), dimère du disulfure entre la chaîne lourde et la chaîne λ de l'anticorps monoclonal humain TRM-1

mapatumumab

inmunoglobulina G1, anti-(elemento 10A humano de la « superfamilia » del receptor del factor de necrosis tumoral (receptor DR4)), dímero del disulfuro entre la cadena pesada y la cadena λ del anticuerpo monoclonal humano TRM-1 $C_{6748}H_{10408}N_{1800}O_{2092}S_{52}$ **nebicaponum**

nebicapone

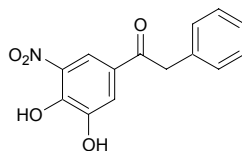
1-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-2-phenylethan-1-one

nébicapone

1-(3,4-dihydroxy-5-nitrophényl)-2-phényléthanone

nebicapone

1-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-2-feniletan-1-ona

 $C_{14}H_{11}NO_5$ **nerispirdinum**

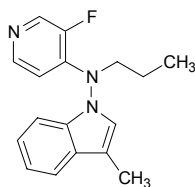
nerispiridine

N-(3-fluoropyridin-4-yl)-3-methyl-*N*-propyl-1*H*-indol-1-amine

nérispiridine

N-(3-fluoropyridin-4-yl)-3-méthyl-*N*-propyl-1*H*-indol-1-amine

nerispiridina

N-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metil-*N*-propil-1*H*-indol-1-amina $C_{17}H_{18}FN_3$ 

ofatumumabum

ofatumumab

immunoglobulin G1, anti-(human CD20 (antigen))(human monoclonal HuMax-CD20 heavy chain), disulfide with human monoclonal HuMax-CD20 κ -chain, dimer

ofatumumab

immunoglobuline G1, anti-(antigène CD20 humain), dimère du disulfure entre la chaîne lourde et la chaîne κ de l'anticorps monoclonal humain HuMax-CD20

ofatumumab

immunoglobulina G1, anti-(antígeno CD20 humano), dímero del disulfuro entre la cadena pesada y la cadena κ del anticuerpo monoclonal humano HuMax-CD20

$$\text{C}_{6480}\text{H}_{10022}\text{N}_{1742}\text{O}_{2020}\text{S}_{44}$$
olmesartanum

olmesartan

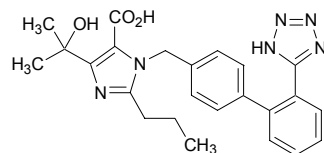
4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazole-5-carboxylic acid

olmésartan

acide 4-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)-2-propyl-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)=biphényl-4-yl]méthyl]-1H-imidazole-5-carboxylique

olmesartán

ácido 4-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1H-imidazol-5-carboxílico

$$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3$$
**padoporphinum**

padoporphin

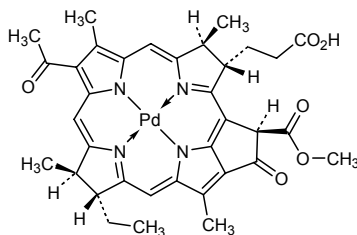
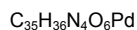
{hydrogen 3-[(2²R,7R,8R,17S,18S)-12-acetyl-7-ethyl-2²-(methoxycarbonyl)-3,8,13,17-tetramethyl-2¹-oxo-2^{1,2,2,7,8,17,18-hexahydrocyclopenta[*a*]porphorin-18-yl]propanoato- κ 4N²¹,N²²,N²³,N²⁴}palladium}

padoporfine

(SP-4-2)-[hydrogène-3-[(2²R,7R,8R,17S,18S)-12-acétyl-7-éthyl-2²-(méthoxycarbonyl)-3,8,13,17-tétraméthyl-2¹-oxo-2^{1,2,2,7,8,17,18-hexahydrocyclopenta[*a*]porphyrin-18-yl]propanoato- κ N²¹, κ N²², κ N²³, κ N²⁴]}palladium}

padoporfina

(SP-4-2)-[hidrógeno-3-[(2²R,7R,8R,17S,18S)-12-acetil-7-etil-2²-(metoxicarbonil)-3,8,13,17-tetrametil-2¹-oxo-2^{1,2,2,7,8,17,18-hexahidrociclopenta[*a*]porfirin-18-il]propanoato- κ N²¹, κ N²², κ N²³, κ N²⁴]}paladio}



pagibaximabum
pagibaximab

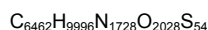
immunoglobulin G1, anti-(*Staphylococcus epidermidis* lipoteichoic acid)(human-mouse monoclonal heavy chain), disulfide with human-mouse monoclonal κ -chain, dimer

pagibaximab

immunoglobuline G1, anti-(acide lipotéichoïque *Staphylococcus epidermis*), dimère du disulfure entre la chaîne lourde et la chaîne κ de l'anticorps monoclonal chimérique homme-souris

pagibaximab

inmunoglobulina G1, anti-(ácido lipoteicoico de *Staphylococcus epidermis*), dímero del disulfuro entre la cadena pesada y la cadena κ del anticuerpo monoclonal quimérico hombre-ratón



palirodenum
paliroden

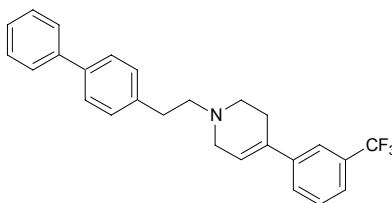
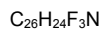
1-[2-(biphenyl-4-yl)ethyl]-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine

palirodène

1-[2-(biphényl-4-yl)éthyl]-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1,2,3,6-tétrahydropyridine

palirodeno

1-[2-(bifenil-4-il)etil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina



peforelinum
peforelin

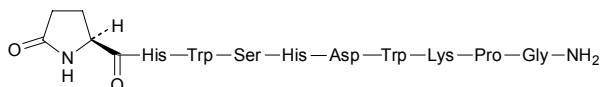
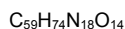
5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-histidyl-L- α -asparagyl-L-tryptophyl-L-lysyl-L-prolylglycinamide

péforéline

5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-séryl-L-histidyl-L- α -aspartyl-L-tryptophyl-L-lysyl-L-prolylglycinamide

peforelina

5-oxo-L-proil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-histidil-L- α -asparagil-L-triptofil-L-lisil-L-proililglicinamida

**plerixaforum**

plerixafor

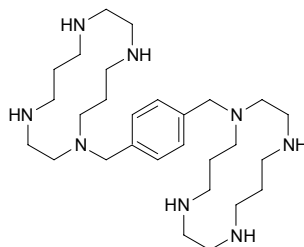
1,1'-(1,4-phenylenebismethylene)bis(1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane)

plérixafor

1,1'-(1,4-phénylènebisméthylène)bis(1,4,8,11-tétraazacyclotétradécane)

plerixafor

1,1'-(1,4-fenilenobismetileno)bis(1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano)

**plitidepsinum**

plitidepsin

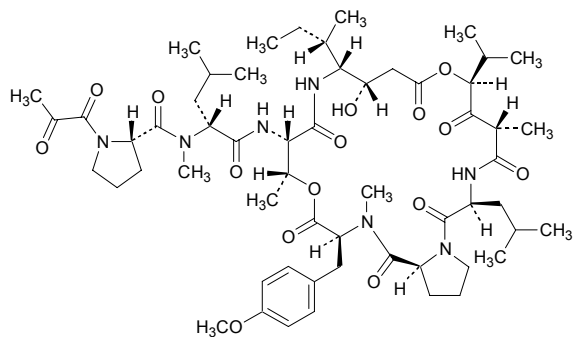
3,6-anhydro(*N*-{[(2*S*,4*S*)-4-[(3*S*,4*R*,5*S*)-3-hydroxy-4-[[*N*-(2-oxopropanoyl)-*L*-prolyl-*N*-methyl-*D*-leucyl-*L*-threonyl]amino]-5-methylheptanoyloxy]-2,5-dimethyl-3-oxohexanoyl]-*L*-leucyl-*L*-prolyl-*N*,*O*-dimethyl-*L*-tyrosine})

plitidepsine

(-)-(3*S*,6*R*,7*S*,10*R*,11*S*,15*S*,17*S*,20*S*,25*aS*)-11-hydroxy-3-(4-méthoxybenzyl)-2,6,17-triméthyl-15-(1-méthyléthyl)-7-[[[(2*R*)-4-méthyl-2-[méthyl[[[(2*S*)-1-(2-oxopropanoyl)pyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]pentanoyl]amino]-10-[(1*S*)-1-méthylpropyl]-20-(2-méthylpropyl)tétradécahydro-15*H*-pyrrolo[2,1-*f*]]=[1,15,4,7,10,20]dioxatétrazacyclotricosine-1,4,8,13,16,18,21(17*H*)-heptone

plitidepsina

3,6-anhidro(*N*-{[(2*S*,4*S*)-4-[(3*S*,4*R*,5*S*)-3-hidroxi-4-[[*N*-(2-oxopropanoil)-*L*-proliil-*N*-metil-*D*-leucil-*L*-treonil]amino]-5-metilheptanoiloxi]-2,5-dimetil-3-oxohexanoil]-*L*-leucil-*L*-proliil-*N*,*O*-dimetil-*L*-tirosina})

$C_{57}H_{87}N_7O_{15}$ 

pradefovirum
pradefovir

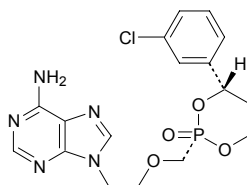
(2*R*,4*S*)-2-[[2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)ethoxy]methyl]-
4-(3-chlorophenyl)-1,3,2λ⁵-dioxaphosphinan-2-one

pradéfovīr

(2*R*,4*S*)-2-[[2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)éthoxy]méthyl]-
4-(3-chlorophényl)-1,3,2λ⁵-dioxaphosphinan-2-one

pradefovir

(2*R*,4*S*)-2-[[2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)etoxi]metil]-4-(3-clorofenil)-
1,3,2λ⁵-dioxafosfinan-2-ona

 $C_{17}H_{19}ClN_5O_4P$ 

radequinilum
radequinil

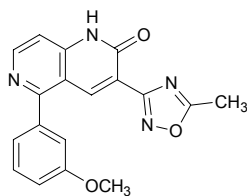
5-(3-methoxyphenyl)-3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-
1,6-naphthyridin-2(1*H*)-one

radéquinil

5-(3-méthoxyphényl)-3-(5-méthyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-
1,6-naphtyridin-2(1*H*)-one

radequinilo

5-(3-metoxifenil)-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,6-naftiridin-
2(1*H*)-ona

 $C_{18}H_{14}N_4O_3$ 

rimacalibum

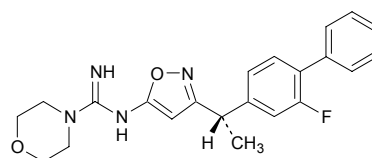
rimacalib

N-{3-[(1*S*)-1-(2-fluorobiphenyl-4-yl)ethyl]-1,2-oxazol-5-yl}morpholine-4-carboximidamide

rimacalib

(+) -*N*-[3-[(1*S*)-1-(2-fluorobiphényl-4-yl)éthyl]isoxazol-5-yl]morpholine-4-carboximidamide

rimacalib

N-{3-[(1*S*)-1-(2-fluorobifenil-4-il)etil]-1,2-oxazol-5-il}morfolina-4-carboximidamida $C_{22}H_{23}FN_4O_2$ **rivaniclinum**

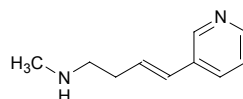
rivanicline

(3*E*)-*N*-methyl-4-(pyridin-3-yl)but-3-en-1-amine

rivanicline

(3*E*)-*N*-méthyl-4-(pyridin-3-yl)but-3-én-1-amine

rivaniclina

ácido (3*E*)-*N*-metil-4-(piridin-3-il)but-3-en-1-amina $C_{10}H_{14}N_2$ **rivenprostum**

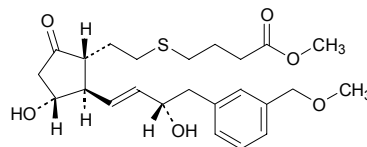
rivenprost

methyl 4-({2-[(1*R*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-[(1*E*,3*S*)-3-hydroxy-4-[3-(methoxymethyl)phenyl]but-1-en-1-yl]-5-oxocyclopentyl]ethyl)sulfanyl)butanoate

rivenprost

4-[[2-[(1*R*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-[(1*E*,3*S*)-3-hydroxy-4-[3-(méthoxyméthyl)phényl]but-1-ényl]-5-oxocyclopentyl]=éthyl]sulfanyl]butanoate de méthyle

rivenprost

4-{{2-[(1*R*,2*R*,3*R*)-3-hidroxi-2-[(1*E*,3*S*)-3-hidroxi-4-[3-(metoximetil)=fenil]but-1-en-1-il]-5-oxociclopentil]etil}sulfanil}butanoato de metilo $C_{24}H_{34}O_6S$ 

satavaptanum

satavaptan

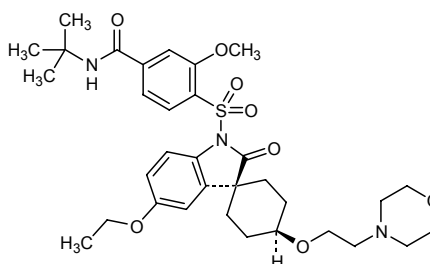
N-tert-butyl-4-({cis-5'-ethoxy-4-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]}-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclohexane-1:3'-indole]-1'-yl)sulfonyl)-3-methoxybenzamide

satavaptan

*N-(1,1-diméthyléthyl)-4-[[cis-5'-éthoxy-4-[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]-2'-oxospiro[cyclohexane-1,3'-[3*H*]indol]-1'(2'*H*)-yl)sulfonyl]-3-méthoxybenzamide*

satavaptán

N-terc-butil-4-({cis--5'-etoxi-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]}-2'-oxo-1',2'-dihidrospiro[ciclohexano-1:3'-indol]-1'-il)sulfonil)-3-metoxibenzamida

C₃₃H₄₅N₃O₈S**seletracetamum**

seletracetam

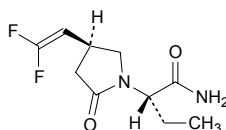
(2*S*)-2-[(4*S*)-4-(2,2-difluoroethyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl]butanamide

sélétracétam

(2*S*)-2-[(4*S*)-4-(2,2-difluoroéthényl)-2-oxopyrrolidin-1-yl]butanamide

seletracetam

(2*S*)-2-[(4*S*)-4-(2,2-difluoroetenil)-2-oxopirrolidin-1-il]butanida

C₁₀H₁₄F₂N₂O₂**sipoglitazarum**

sipoglitazar

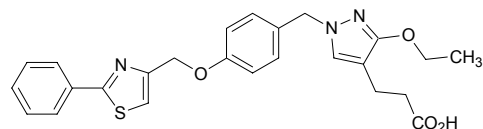
3-(3-ethoxy-1-{4-[(2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)methoxy]benzyl}-1*H*-pyrazol-4-yl)propanoic acid

sipoglitazar

acide 3-[3-éthoxy-1-[4-[(2-phénylthiazol-4-yl)méthoxy]benzyl]-1*H*-pyrazol-4-yl]propanoïque

sipoglitazar

ácido 3-(3-etoxi-1-{4-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metoxi]bencil}-1*H*-pirazol-4-il)propanoico

C₂₅H₂₅N₃O₄S

sunitinibum

sunitinib

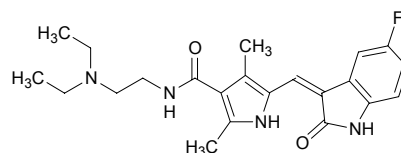
N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(*Z*)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3*H*-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

sunitinib

N-[2-(diéthylamino)éthyl]-5-[(*Z*)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3*H*-indol-3-ylidène)méthyl]-2,4-diméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

sunitinib

N-[2-(diethylamino)etil]-5-[(*Z*)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

C₂₂H₂₇FN₄O₂**surinabantum**

surinabant

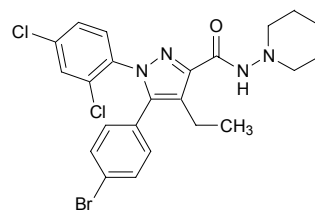
5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethyl-*N*-(piperidin-1-yl)-1*H*-pyrazole-3-carboxamide

surinabant

5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-*N*-(pipéridin-1-yl)-1*H*-pyrazole-3-carboxamide

surinabant

5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-*N*-(piperidin-1-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida

C₂₃H₂₃BrCl₂N₄O**tasidotinum**

tasidotin

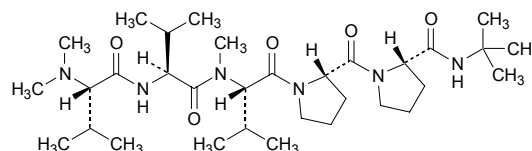
N,N-dimethyl-L-valyl-L-valyl-*N*-methyl-L-valyl-L-prolyl-*N*-(*tert*-butyl)-L-prolinamide

tasidotine

N,N-diméthyl-L-valyl-L-valyl-*N*-méthyl-L-valyl-L-prolyl-*N*-(1,1-diméthyléthyl)-L-prolinamide

tasidotina

N,N-dimetil-L-valil-L-valil-*N*-metil-L-valil-L-prolil-*N*-(*terc*-butil)-L-prolinamida

C₃₂H₅₈N₆O₅

tasquinimodum

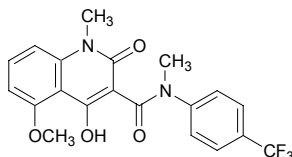
tasquinimod

4-hydroxy-5-methoxy-*N*,1-dimethyl-2-oxo-*N*-[4-(trifluoromethyl)=phenyl]-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide

tasquinimod

4-hydroxy-5-méthoxy-*N*,1-diméthyl-2-oxo-*N*-[4-(trifluorométhyl)=phényl]-1,2-dihydroquinoléine-3-carboxamide

tasquinimod

4-hidroxi- *N*,1-dimetil 5-metoksi-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamidaC₂₀H₁₇F₃N₂O₄**terutrobanum**

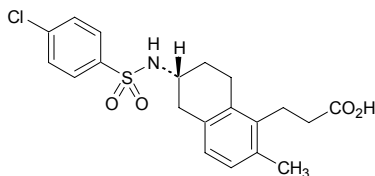
terutroban

3-[(6*R*)-6-(4-chlorobenzenesulfonamido)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl]propanoic acid

téutroban

acide 3-[(6*R*)-6-[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino]-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-1-yl]propanoïque

terutrobán

ácido 3-[(6*R*)-6-(4-clorobencenosulfonamido)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il]propanoicoC₂₀H₂₂ClNO₄S**tesetaxelum**

tesetaxel

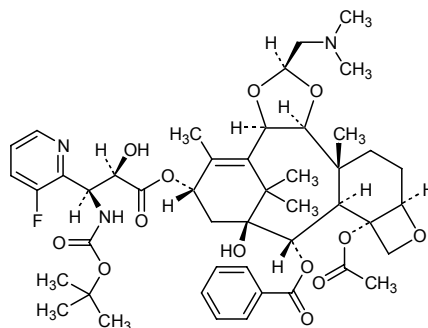
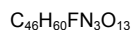
2'-[(dimethylamino)methyl]-1-hydroxy-5β,20-epoxy-9α,10α-dihydro[1,3]dioxolo[4',5':9,10]tax-11-ene-2α,4,13α-triyl 4-acetate 2-benzoate 13-[(2*R*,3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-(3-fluoropyridin-2-yl)-2-hydroxypropanoate]

tésétaxel

(-)-2a-acétate, 3-benzoate et 6-[(2*R*,3*S*)-3-[(1,1-diméthyléthoxy)=carbonyl]amino]-3-(3-fluoropyridin-2-yl)-2-hydroxypropanoate] de (2*aS*,2*bR*,3*S*,4*S*,6*S*,8*aR*,10*S*,11*aS*,11*bR*,13*aR*)-10-[(diméthylamino)méthyl]-4-hydroxy-7,11*b*,14,14-tétraméthyl-3,4,5,6,8*a*,11*a*,11*b*,12,13,13*a*-décahydro-4,8-méthano-2*H*-oxéto[3'',2''':3',4']benzo[1',2':3,4]cyclodéca[1,2-*d*][1,3]dioxol-2*a*,3,6(2*bH*)-triyle

tesetaxel

2'-[(dimetilamino)metil]-1-hidroxi-5β,20-epoxi-9α,10α-dihidro[1,3]dioxolo[4',5':9,10]tax-11-eno-2α,4,13α-triil 4-acetato 2-benzoato 13-[(2*R*,3*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(3-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxiopropanoato]

**tretazicarum**

tretazicar

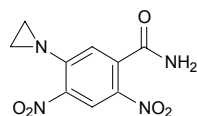
5-(aziridin-1-yl)-2,4-dinitrobenzamide

trétazicar

5-(aziridin-1-yl)-2,4-dinitrobenzamide

tretazicar

5-(aziridin-1-il)-2,4-dinitrobenzamida

**udenafilum**

udenafil

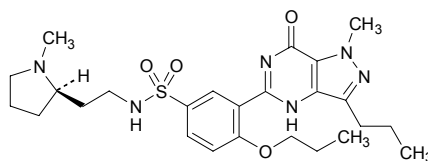
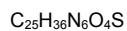
3-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-4,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-N-{2-[(2RS)-1-methylpyrrolidin-2-yl]ethyl}-4-propoxybenzenesulfonamide

udénafil

3-(1-méthyl-7-oxo-3-propyl-4,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-N-[2-[(2RS)-1-méthylpyrrolidin-2-yl]éthyl]-4-propoxybenzènesulfonamide

udenafilo

3-(1-metil-7-oxo-3-propil-4,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-{2-[(2RS)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-4-propoxibencenosulfonamida

and enantiomer
et énantiomère
y enantiómero

valategrastum

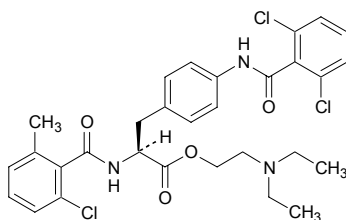
valategrast

2-(diethylamino)ethyl *N*-(2-chloro-6-methylbenzoyl)-4-(2,6-dichlorobenzamido)-L-phenylalaninate

valatégrast

(2*S*)-2-[(2-chloro-6-méthylbenzoyl)amino]-3-[4-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]phényl]propanoate de 2-(diéthylamino)éthyle

valategrast

2-(dietilamino)etil *N*-(2-cloro-6-metilbenzoi)-4-(2,6-diclorobenzamido)-L-fenilalaninato $C_{30}H_{32}Cl_3N_3O_4$ **valopicitabinum**

valopicitabine

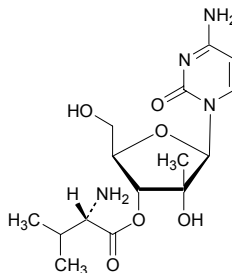
3'-O-(L-valyl)-2'-C-methylcytidine

valopicitabine

4-amino-1-[3-O-[(2*S*)-2-amino-3-méthylbutanoyl]-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyl]pyrimidin-2(1*H*)-one

valopicitabina

3'-O-(L-valil)-2'-C-metilcitidina

 $C_{15}H_{24}N_4O_6$ **volociximabum**

volociximab

immunoglobulin G4, anti-(human $\alpha 5\beta 1$ integrin)(human-mouse clone p200-M heavy chain), disulfide with human-mouse clone p200-M κ -chain, dimer

volociximab

immunoglobuline G4, anti-(intégrine $\alpha 5\beta 1$ humaine), dimère du disulfure entre la chaîne lourde et la chaîne κ de l'anticorps monoclonal chimérique homme-souris p200-M

volociximab

immunoglobulina G4, anti-(integrina $\alpha 5\beta 1$ humana), dímero del disulfuro entre la cadena pesada y la cadena κ del anticuerpo monoclonal quimérico hombre-ratón p200-M $C_{6434}H_{9942}N_{1706}O_{2040}S_{52}$

yttrium (⁹⁰Y) tacatuzumabum tetraxetanum
yttrium (⁹⁰Y) tacatuzumab tetraxetan

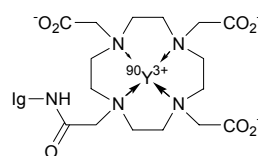
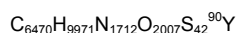
immunoglobulin G1, anti-(human α -fetoprotein) (human-mouse monoclonal hAFP-31 γ 1-chain), disulfide with human-mouse monoclonal hAFP-31 κ -chain, dimer, 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid conjugate, yttrium-⁹⁰Y chelate

yttrium (⁹⁰Y) tacatuzumab tétraxétan

chélate d'yttrium (⁹⁰Y) d'immunoglobuline G1, anti-(α -fétoprotéine humaine) ; dimère du disulfure entre la chaîne γ 1 et la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris humanisé hAFP-31 liée à l'acide 2,2',2'',2'''-(1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1,4,7,10-tétril)=tétraacétique par une fonction amide

yttrio (⁹⁰Y) tacatuzumab tetraxetán

quelato d'yttrio (⁹⁰Y) de la inmunoglobulina G1, anti-(α -fetoproteína humana) ; dímero del disulfuro entre la cadena γ 1 y la cadena κ del anticuerpo monoclonal de ratón humanizado hAFP-31 vinculada al ácido 2,2',2'',2'''-(1,4,7,10-tetraazacyclododecano-1,4,7,10-tetril)=tetraacético por una función amida

**zabofloxacinum**

zabofloxacin

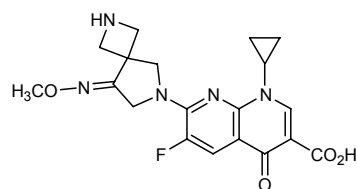
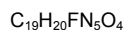
1-cyclopropyl-6-fluoro-7-[8-(methoxyimino)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid

zabofloxacin

acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-[8-(méthoxyimino)-2,6-diazaspiro[3.4]oct-6-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxylique

zabofloxacino

ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-[8-(metoxiimino)-2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



zalutumumabum

zalutumumab

immunoglobulin G1, anti-(human epidermal growth factor receptor)(human monoclonal 2F8 heavy chain), disulfide with human monoclonal 2F8 κ -chain, dimer

zalutumumab

immunoglobuline G1, anti-(récepteur du facteur de croissance épidermal humain), dimère du disulfure entre la chaîne lourde et la chaîne κ de l'anticorps monoclonal humain 2F8

zalutumumab

inmunoglobulina G1, anti-(receptor del factor de crecimiento epidérmico humano), dímero del disulfuro entre la cadena pesada y la cadena κ del anticuerpo monoclonal humano 2F8

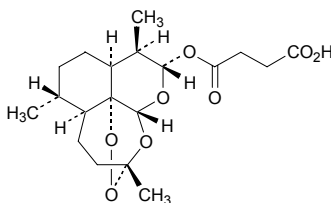
 $C_{6512}H_{10074}N_{1734}O_{2032}S_{46}$

**AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES**

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 30
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 30
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 30
(WHO Drug Information, Vol. 4, No. 3, 1990)

p. 2 **artesanatum**
 artesunate
 artésunate
 artesonato

insert the following graphic formula:
insérer la formule graphique suivante:
insertáse la fórmula desarrollada por la siguiente:



Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 43
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 43
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 43
(WHO Drug Information, Vol. 14, No. 1, 2000)

p. 70 *suprimase*
 tezosentano

insértese
 tezosentán

Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales

The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les listes des DCI proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en las listas de DCI propuestas.

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	オフアツムマブは、遺伝子組換えヒト抗ヒト CD20 モノクローナル抗体である IgG1 である。オフアツムマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。オフアツムマブは、452 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 分子及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 分子で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。					
	分子式 C ₆₄₈₀ H ₁₀₀₂₂ N ₁₇₄₂ O ₂₀₂₀ S ₄₄ （糖鎖部分を含まない）					
構 造 式	省略					
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 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。					
劇 薬 等 の 指 定						
市 販 名 及 び 有効成分・分量	原体：オフアツムマブ（遺伝子組み換え） 製剤：ケンシンプタ皮下注 20 mg ペン [1 本（0.4 mL）中の含有量：オフアツムマブ（遺伝子組換え）20.0 mg 含有]					
毒 性	単回投与毒性試験（概略の致死量）					
	動物種		静脈内			
	カニクイザル		>150 mg/kg			
	反復投与毒性試験					
	動物種	投与期間 （間欠）	投与 経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
	カニクイザル	4 週 （4 回）	静脈内	20, 100	雌雄：100	≥20 mg/kg：CD20 陽性 B 細胞数減少，リンパ系組織の萎縮（薬理作用に関連する影響）
	カニクイザル	7 ヶ月 （13 回）	静脈内	20, 100	雌雄：100	≥20 mg/kg：死亡（感染症・溶血性貧血による），CD20 陽性 B 細胞数減少，赤血球系パラメータ低値・網状赤血球高値，リンパ系組織の萎縮（薬理作用／抗オフアツムマブ抗体産生に関連する影響）
副 作 用	外国第 III 相試験（COMB157G2301 試験及び COMB157G2302 試験）及び国際共同第 II 相試験（COMB157G1301 試験）でみられた主な副作用の発現率を示す。 COMB157G2301 試験での副作用は、本剤群で 44.3%（206／465 例）に認められ、主な副作用は、注射に伴う全身反応 16.3%（76/465 例），注射部位反応 9.0%（42／465 例），血中 IgM 減少 5.4%（25／465 例）であった。COMB157G2302 試験での副作用は、本剤群で 57.8%（278／481 例）で認められ、主な副作用は、注射に伴う全身反応 24.7%（119／481 例），注射部位反応 12.7%（61／481 例），血中 IgM 減少 6.2%（30／481 例）であった。 COMB157G1301 試験での副作用発現率は、本剤群で 27.9%（12／43 例）に認められ、主な副作用は、注射に伴う全身反応 23.3%（10／43 例），リンパ球減少症 4.7%（2／43 例）であった。					
会 社	ノバルティスファーマ株式会社 原体：輸入，製剤：輸入					

1.12 添付資料一覧

目 次

目 次	2
1 第 3 部	3
2 第 4 部	3
3 第 5 部	9

1 第3部

添付資料番号	表 題	試験実施期間及び試験実施場所	報種類 (国内／海外)	評価／参考
3.2 データ又は報告書				
	原薬：オフアツムマブ（遺伝子組み換え） 製剤：ケンシンプタ皮下注 20 mg ペン	—	海外	評価

2 第4部

添付資料番号	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	評価／参考
4.2 試験報告書					
4.2.1 薬理試験					
4.2.1.1 効力を裏付ける試験					
4.2.1.1-1	Determination of kinetic rate constants and affinities of ofatumumab and ocrelizumab on CD20 expressing cells	20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価
4.2.1.1-2	<i>In vitro</i> comparison of the mode of action of anti-CD20 antibodies: ofatumumab and ocrelizumab	20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価
4.2.1.1-3	MAPPs analysis of ofatumumab	20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価
4.2.1.1-4	Imaging Mass Cytometry and Single-cell Genomics Reveals Differential Depletion and Repletion of B cell Populations Following Ofatumumab Treatment in Cynomolgus Monkeys	20 年 月 日	ノバルティス	海外	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験					
	該当資料なし	—	—	—	—
4.2.1.3 安全性薬理試験					
	該当資料なし	—	—	—	—
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験					
	該当資料なし	—	—	—	—

添付資料番号	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/海外)	評価/参考
4.2.2 薬物動態試験					
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書					
4.2.2.1-1	The Validation of a Method for the Determination of GSK1841157 in Monkey Plasma (range 1.00-25.00 µg/mL) using a Chemiluminescent Immunoassay Method Reference Number: GSK1841157CYPLVALA	20 年 月 日	米国	海外	参考
4.2.2.1-2	Determination of OMB157 in Cynomolgus Monkey Serum Samples	20 年 月 日	イギリス	海外	評価
4.2.2.1-3	Quantitative determination of OMB157 (Ofatumumab) in Cynomolgus Monkey Serum by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Method description and validation	20 年 月 日	イギリス	海外	評価
4.2.2.1-4	Quantitative determination of OMB157 (Ofatumumab) in Cynomolgus Monkey Serum by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Method description and validation Amended Final	20 年 月 日	イギリス	海外	評価
4.2.2.1-5	Amendment no.2- Quantitative determination of OMB157 (Ofatumumab) in Cynomolgus Monkey Serum by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Method description and validation	20 年 月 日	イギリス	海外	評価
4.2.2.1-6	GSK1841157: Development and Validation of an Method to Quantitate Antibodies against GSK1841157 in Serum of Cynomolgus Monkeys (GlaxoSmithKline Study No. M07354)	20 年 月 日	米国	海外	評価
4.2.2.1-7	Development and Qualification of an Immunoassay for Detection of Anti-OMB157 Antibodies in Cynomolgus Monkey Serum	20 年 月 日	イギリス	海外	評価
4.2.2.2 吸収					
4.2.2.2-1	Pilot and Pharmacokinetic Study in Cynomolgus Monkeys using HuMax-CD20 Report Amendment 1	20 年 月 日	イギリス	海外	参考
4.2.2.3 分布					
	該当資料なし	—	—	—	—
4.2.2.4 代謝					
	該当資料なし	—	—	—	—
4.2.2.5 排泄					
	該当資料なし	—	—	—	—
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）					
	該当資料なし	—	—	—	—

添付資料番号	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	評価／参考
4.2.2.7 その他の薬物動態試験					
	該当資料なし	—	—	—	—
4.2.3 毒性試験					
4.2.3.1 単回投与毒性試験					
	該当資料なし	—	—	—	—
4.2.3.2 反復投与毒性試験					
4.2.3.2-1	2-Dose Subcutaneous and Intravenous Toxicity Study in Female Cynomolgus Monkeys Followed by a 33-Week Off-Dose Period	20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	米国	海外	参考
4.2.3.3 遺伝毒性試験					
	該当資料なし	—	—	—	—
4.2.3.4 がん原性試験					
4.2.3.4.1 長期がん原性試験					
	該当資料なし	—	—	—	—
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験					
	該当資料なし	—	—	—	—
4.2.3.4.3 その他の試験					
4.2.3.4.3-1	Carcinogenicity risk assessment	20 年 月 日	ノバルティス	海外	参考
4.2.3.5 生殖発生毒性試験					
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験					
4.2.3.5.1-1	13 Week intravenous administration for effects on female and male fertility in the cynomolgus monkey with at least an 8 week recovery period	20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	ドイツ	海外	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験					
	該当資料なし	—	—	—	—

添付資料番号	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	評価／参考
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験					
4.2.3.5.3-1	Enhanced study for effects on pre- and postnatal development in cynomolgus monkeys	20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	ドイツ	海外	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験					
	該当資料なし	—	—	—	—
4.2.3.6 局所刺激性試験					
	該当資料なし	—	—	—	—
4.2.3.7 その他の毒性試験					
	該当資料なし	—	—	—	—

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
4.3 参考文献 (評価／参考の別: 参考資料)		
4.3-1	Antel J, Antel S, Caramanos Z, et al. (2012) Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity? Acta Neuropathol; 123(5): 627-38.	海外
4.3-2	Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ, et al. (2018) Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology; 90: e1805-14.	海外
4.3-3	Bugelski PJ, Volk A, Walker MR, et al. (2010) Critical review of preclinical approaches to evaluate the potential of immunosuppressive drugs to influence human neoplasia. Int J Toxicol; 29(5):435-66.	海外
4.3-4	Bussiere JL (2003) Animal models as indicators of immunogenicity of therapeutic proteins in humans. Dev Biol; 112:135-9.	海外
4.3-5	Cheson BD (2010) Ofatumumab, a novel anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of B-cell malignancies. J Clin Oncol; 28(21):3525-30.	海外
4.3-6	Cleary KLS, Chan HTC, James S, et al. (2017) Antibody distance from the cell membrane regulates antibody effector mechanisms. J Immunol; 198(10):3999-4011.	海外
4.3-7	D'Amico E, Zanghi A, Gastaldi M, et al. (2019) Placing CD20-targeted B cell depletion in multiple sclerosis therapeutic scenario: Present and future perspectives. Autoimmun Rev; 18(7):665-72.	海外
4.3-8	Du J, Yang H, Guo Y, et al. (2009) Structure of the fab fragment of therapeutic antibody ofatumumab provides insights into the recognition mechanism with CD20. Mol Immunol; 46(11-12):2419-23.	海外
4.3-9	Genovese MC, Kaine JL, Lowenstein MB, et al. (2008) Ocrelizumab, a humanized anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I/II randomized, blinded, placebo-controlled, dose-ranging study. Arthritis Rheum; 58(9):2652-61.	海外
4.3-10	Golay J, Zaffaroni L, Vaccari T, et al. (2000) Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. Blood; 95(12):3900-8.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
4.3-11	Greenfield AL and Hauser SL (2018) B cell therapy for multiple sclerosis: Entering an era. <i>Ann Neurol</i> ; 83(1):13-26.	海外
4.3-12	Hauser SL, Waubant E, Arnold DL et al. (2008) B-cell depletion with rituximab in relapsing- remitting multiple sclerosis. <i>N Engl J Med</i> ; 358:676-88.	海外
4.3-13	Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. (2017) Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. <i>N Engl J Med</i> ; 376:221-34.	海外
4.3-14	Heyen JR, Rojko J, Evans M, et al. (2014) Characterization, biomarkers, and reversibility of a monoclonal antibody-induced immune complex disease in cynomolgus monkeys (macaca fascicularis). <i>Toxicol Pathol</i> ; 42(4):765-73.	海外
4.3-15	Huck C, Leppert D, Wegert V, et al. (2019) Low-dose subcutaneous anti-CD20 treatment depletes disease relevant B-cell subsets and attenuates neuroinflammation. <i>J Neuroimmune Pharmacol</i> ; 14(4):709-19.	海外
4.3-16	Husar E, Solonets M, Kuhlmann O, et al. (2017) Hypersensitivity reactions to obinutuzumab in cynomolgus monkeys and relevance to humans. <i>Toxicol Pathol</i> ; 45(5):676-86.	海外
4.3-17	Jelcic I, Al Nimer F, Wang J, et al. (2018) Memory B cells activate brain-homing, autoreactive CD4 ⁺ T cells in multiple sclerosis. <i>Cell</i> ; 175: 85–100.	海外
4.3-18	Johnson P and Gleenie M (2003) The mechanisms of action of rituximab in the elimination of tumour cells. <i>Semin Oncol</i> ; 30(1 suppl 2):3-8.	海外
4.3-19	Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. (2011) Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. <i>Lancet</i> ; 378:1779–87	海外
4.3-20	Karle A, Spindeldreher S, Kolbinger F (2016) Secukinumab, a novel anti-IL-17A antibody, shows low immunogenicity potential in human in vitro assays comparable to other marketed biotherapeutics with low clinical immunogenicity. <i>MAbs</i> ; 8(3):536-50.	海外
4.3-21	Kronenberg S, Husar E, Schubert C, et al. (2017) Comparative assessment of immune complex-mediated hypersensitivity reactions with biotherapeutics in the non-human primate: Critical parameters, safety and lessons for future studies. <i>Regul Toxicol Pharmacol</i> ; 88:125-37.	海外
4.3-22	Leach MW, Rottman JB, Hock MB, et al. (2014) Immunogenicity/hypersensitivity of biologics. <i>Toxicol Pathol</i> ; 42(1):293-300.	海外
4.3-23	Li H, Ayer LM, Lytton J, et al. (2003) Store-operated cation entry mediated by CD20 in membrane rafts. <i>J Biol Chem</i> ; 278(43):42427-34.	海外
4.3-24	Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. (2014) Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. <i>Neurology</i> ; 83(3):278-86.	海外
4.3-25	Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H (2015) Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. <i>Lancet Neurol</i> ; 14(2):183-93.	海外
4.3-26	Migotto MA, Mardon K, Orian J, et al. (2019) Efficient distribution of a novel zirconium-89 labeled anti-CD20 antibody following subcutaneous and intravenous administration in control and experimental autoimmune encephalomyelitis-variant mice. <i>Frontiers Immunol</i> ; 10:2437.	海外
4.3-27	Pedersen IM, Buhl AM, Klausen P, et al. (2002) The chimeric anti-CD20 antibody rituximab induces apoptosis in B-cell chronic lymphocytic leukemia cells through a p38 mitogen activated protein-kinase-dependent mechanism. <i>Blood</i> ; 99(4):1314-9.	海外
4.3-28	Polyak MJ and Deans JP (2002) Alanine-170 and proline-172 are critical determinants for extracellular CD20 epitopes; heterogeneity in the fine specificity of CD20 monoclonal antibodies is defined by additional requirements imposed by both amino acid sequence and quaternary structure. <i>Blood</i> ; 99(9):3256-62.	海外
4.3-29	Polyak MJ, Li H, Shariat N, et al. (2008) CD20 homo-oligomers physically associate with the B cell antigen receptor. Dissociation upon receptor engagement and recruitment of phosphoproteins and calmodulin-binding proteins. <i>J Biol Chem</i> ; 283(27):18545-52.	海外
4.3-30	Richter WF and Jacobsen B (2014) Subcutaneous absorption of biotherapeutics: knowns and unknowns. <i>Drug Metab Dispos</i> ; 42:1881–89.	海外
4.3-31	Riley JK and Sliwkowski MX (2000) CD20: A gene in search of a function. <i>Semin Oncol</i> ; 27(6 Suppl 12):17-24.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
4.3-32	Rojko JL, Evans MG, Price SA, et al. (2014) Formation, clearance, deposition, pathogenicity, and identification of biopharmaceutical-related immune complexes: Review and Case Studies. Toxicologic Pathology; 42:725-64.	海外
4.3-33	Ruuls SR, Lammerts van Bueren JJ, Van de Winkel JG, et al. (2008) Novel human antibody therapeutics: the age of the Umabs. Biotechnol J; 3(9-10):1157-71.	海外
4.3-34	Taylor RP and Lindorfer MA (2008) Immunotherapeutic mechanisms of anti-CD20 monoclonal antibodies. Curr Opin Immunol; 20(4):444-9.	海外
4.3-35	Teeling JL, Mackus WJ, Wiegman LJ, et al. (2006) The biological activity of human CD20 monoclonal antibodies is linked to unique epitopes on CD20. J Immunol; 177(1):362-71.	海外
4.3-36	Theil D, Smith P, Huck C, et al. (2019) Imaging mass cytometry and single-cell genomics reveal differential depletion and repletion of B-cell populations following ofatumumab treatment in cynomolgus monkeys. Front Immunol; 10:1340.	海外
4.3-37	Torres JB, Sealey M, Kneuer R, et al. (2019) Distribution and efficacy of ofatumumab and ocrelizumab in humanized-CD20 mice following subcutaneous or intravenous administration(P2.2-0.52). [abstract] Neurology; 92(15 Suppl).	海外
4.3-38	Uettwiller F, Rigal E, Hoarau C (2011) Infections associated with monoclonal antibody and fusion protein therapy in humans. MAbs; 3(5):461-6.	海外
4.3-39	van Meer PJ, Kooijman M, Brinks V, et al. (2013) Immunogenicity of mAbs in non-human primates during nonclinical safety assessment. MAbs; 5(5):810-6.	海外
4.3-40	Van Walle I, Gansemans Y, Parren PW, et al. (2007) Immunogenicity screening in protein drug development. Expert Opin Biol Ther; 7(3):405-18.	海外
4.3-41	Veerhuis R, Nielsen HM, Tenner AJ (2011) Complement in the brain. Mol Immunol; 48(14):1592-1603.	海外
4.3-42	Von Essen MR, Ammitzbøll C, Hansen RH, et al. (2019) Proinflammatory CD20+ T cells in the pathogenesis of multiple sclerosis. Brain; 142(1):120-32.	海外
4.3-43	Walshe CA, Beers SA, French RR, et al. (2008) Induction of cytosolic calcium flux by CD20 is dependent upon B cell antigen receptor signaling. J Biol Chem; 283(25):16971-84.	海外
4.3-44	Gelfand JM, Cree BAC, Hauser SL (2017) Ocrelizumab and other CD20+ B-Cell-depleting therapies in multiple sclerosis. Neurotherapeutics; 14(4):835-41.	海外
4.3-45	Kingwell E, Bajdik C, Phillips N, et al. (2012) Cancer risk in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. Brain; 135(Pt 10):2973-9.	海外
4.3-46	Nielsen NM, Rostgaard K, Rasmussen S, et al. (2006) Cancer risk among patients with multiple sclerosis: a population-based register study. Int J Cancer; 118(4):979-84.	海外
4.3-47	Wormser D, Evershed J, Ferreira G, et al. (2019) VERISMO: A post-marketing safety study to determine the incidence of all malignancies and breast cancer in patients with multiple sclerosis treated with Ocrelizumab.	海外

3 第5部

添付資料 番号	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	評価／ 参考	電子データの 提出
5.2 全臨床試験一覧表						
5.2	全臨床試験一覧表	—	—	国内	評価	—
5.3 臨床試験報告書						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書						
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書						
5.3.1.2-1	A 12 week randomized open label parallel group multicenter study to evaluate bioequivalence of 20 mg subcutaneous ofatumumab injected by pre-filled syringe or autoinjector in adult RMS patients	2018 年 9 月 11 日～ 2019 年 8 月 26 日	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、計 41 施設	海外	評価	あり
	Bioanalytical data report: Determination of OMB157 in human plasma (K2 EDTA) samples from clinical study COMB157G2102 using ELISA.	20 年 月 日	イギリス	海外	評価	—
	Bioanalytical data report: Determination of anti-OMB157 antibodies in human serum samples from clinical study COMB157G2102 using MSD.	20 年 月 日	イギリス	海外	評価	—
	Bioanalytical data report: Detection of anti-OMB157 neutralizing antibodies in human serum	20 年 月 日	米国	海外	評価	—
5.3.1.3 <i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書						
	該当資料なし	—	—	—	—	—
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4-1	Quantitative determination of OMB157 in human plasma by ELISA Method description and validation report	20 年 月 日	イギリス	海外	評価	—
	Amendment no. 2 - Quantitative determination of OMB157 in human plasma by ELISA Method description and validation	20 年 月 日	イギリス	海外	評価	—
5.3.1.4-2	The Validation of a Method for the Determination of GSK1841157 in Human Plasma (range 100 - 2500 ng/mL) using a Chemiluminescent Immunoassay Method Reference Number: GSK1841157HUPLVALA	20 年 月 日	米国	海外	参考	—

添付資料 番号	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	評価／ 参考	電子データの 提出
5.3.1.4-3	Partial Validation of a Method for the Quantitation of GSK1841157 in K ₃ EDTA Human Plasma using Chemiluminescent Immunoassay Assay Validation Final Report	20 年 月 日	米国	海外	参考	—
5.3.1.4-4	Supplemental Validation Data to "The Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GSK1841157 in Human Plasma (range 100 to 2500 ng/mL) using Chemiluminescent immunoassay" Method Reference Number: GSK1841157HUPLVALB	20 年 月 日	米国	海外	参考	—
5.3.1.4-5	Determination of anti-OMB157 antibodies in human serum by ElectroChemiluminescence Assay (ECLA) Method description and validation	20 年 月 日	イギリス	海外	評価	—
5.3.1.4-6	Validation of a Cell-Based Binding Assay for Detection of Anti-Ofatumumab Neutralizing Antibodies in Human Serum Method description and validation	20 年 月 日	米国	海外	評価	—
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
	該当資料なし	—	—	—	—	—
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書						
	該当資料なし	—	—	—	—	—
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書						
	該当資料なし	—	—	—	—	—
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書						
	該当資料なし	—	—	—	—	—
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書						
	該当資料なし	—	—	—	—	—
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書						
5.3.3.5-1	Population pharmacokinetics of OMB157 in relapsing multiple sclerosis patients Modeling Report	20 年 月 日	スイス	海外	参考	あり
5.3.3.5-2	Population pharmacokinetics-B-cell modeling of ofatumumab in relapsing multiple sclerosis patients Modeling Report	20 年 月 日	スイス	海外	評価	あり
5.3.3.5-3	Population pharmacokinetics-B-cell modeling of ofatumumab (OMB157) in relapsing Japanese Multiple Sclerosis patients Modeling Report	20 年 月 日	スイス	海外	評価	あり

添付資料 番号	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	評価／ 参考	電子データの 提出
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書						
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書						
	該当資料なし	—	—	—	—	—
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書						
5.3.4.2-1	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study to Investigate the MRI Efficacy and Safety of Six Months' administration of Ofatumumab in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)	2011 年 11 月 17 日 ～2013 年 7 月 26 日	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、計 52 施 設	海外	参考	あり
	OMS112831 Amendment 1	20 年 月 日 (Effective Date)	-	海外	参考	-
	OMS112831 Amendment 2	20 年 月 日 (Effective Date)	-	海外	参考	-
	OMS112831 Amendment 3	20 年 月 日 (Effective Date)	-	海外	参考	-
	OMS112831 Amendment 4	20 年 月 日 (Effective Date)	-	海外	参考	-
	IMMUNOANALYTICAL FINAL STUDY REPORT: Quantitation of GSK1841157 (Ofatumumab) in Human Plasma by Chemiluminescence Immunoassay in Support of GlaxoSmithKline Protocol Number OMS112831	20 年 月 日	米国	海外	参考	-
5.3.4.2-2	Exploratory analyses of the relationship between ofatumumab dose regimen, peripheral blood CD19+ B-cell count and MRI lesions in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. Modeling Report	20 年 月 日	ノバルティス	海外	参考	あり
5.3.4.2-3	A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter, dose-finding study of ofatumumab in relapsing remitting multiple sclerosis patients Modeling Report	2008 年 5 月 28 日～ 2010 年 5 月 4 日	ベルギー、チェコ、デン マーク、ポーランド、セ ルビア、スウェーデン、 イギリス、計 15 施設	海外	参考	なし
	OMS115102 Amendment 01	20 年 月 日 (Effective Date)	-	海外	参考	-

添付資料 番号	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	評価／ 参考	電子データの 提出
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1-1	A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ofatumumab versus teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis (ASCLEPIOS I)	2016 年 9 月 20 日～ 2019 年 7 月 5 日	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, イギリス, 米国, 計 170 施設	海外	評価	あり
	Amended Bioanalytical data report 1: Determination of OMB157 in human plasma (K2 EDTA) samples from clinical study COMB157G2301 using ELISA	20 年 月 日	イギリス	海外	評価	—
	Errata list	—	—	—	—	—
	Amendment 01 to COMB157G2301	20 年 月 日	—	—	評価	—
	Bioanalytical data report: Determination of anti-OMB157 antibodies in human serum samples from clinical study COMB157G2301 using MSD	20 年 月 日	イギリス	海外	評価	—
	Bioanalytical data report: Detection of anti-OMB157 neutralizing antibodies in human serum	20 年 月 日	米国	海外	評価	—

添付資料 番号	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	評価／ 参考	電子データの 提出
5.3.5.1-2	A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ofatumumab versus teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis (ASCLEPIOS II)	2016 年 8 月 26 日～ 2019 年 7 月 10 日	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, イギリス, 米国, 計 180 施設	海外	評価	あり
	Bioanalytical data report: Determination of OMB157 in human plasma (K2 EDTA) samples from clinical study COMB157G2302 using ELISA (Amended Bioanalytical Data Report 1)	20 年 月 日	イギリス	海外	評価	—
	Errata list	—	—	—	—	—
	Bioanalytical data report: Determination of anti-OMB157 antibodies in human multiple sclerosis serum samples from clinical study COMB157G2302 using MSD	20 年 月 日	イギリス	海外	評価	—
	Bioanalytical data report: Detection of anti-OMB157 neutralizing antibodies in human serum	20 年 月 日	米国	海外	評価	—
	Amendment 01 to COMB157G2302	20 年 月 日	—	—	評価	—
5.3.5.1-3	A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics of ofatumumab in patients with relapsing multiple sclerosis followed by an extended treatment of at least 24 weeks with open-label ofatumumab	2018 年 3 月 15 日～ 2019 年 12 月 26 日	日本, ロシア, 計 14 施設	国際共同	評価	あり
	Bioanalytical data report: Determination of OMB157 in Human plasma (K2 EDTA) Samples from Clinical Study COMB157G1301 using ELISA	20 年 月 日	イギリス	海外	評価	—
	Interim Bioanalytical data report: Determination of anti-OMB157 in Human serum samples from Clinical Study COMB157G1301 using MSD.	20 年 月 日	イギリス	海外	評価	—
	Amendment 1 to COMB157G1301	20 年 月 日	—	—	評価	—

添付資料 番号	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	評価／ 参考	電子データの 提出
5.3.5.1-4	A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics of ofatumumab in patients with relapsing multiple sclerosis followed by an extended treatment of at least 24 weeks with open-label ofatumumab	20 年 月 日	日本, ロシア, 計 14 施設	国際共同	評価	—
5.3.5.1-5	Bioanalytical data report: Determination of OMB157 in Human plasma (K2 EDTA) Samples from Clinical Study COMB157G1301 using ELISA	20 年 月 日	イギリス	海外	評価	—
	Bioanalytical data report: Determination of anti-OMB157 in Human serum samples from Clinical Study COMB157G1301 using MSD.	20 年 月 日	イギリス	海外	評価	—
	Bioanalytical data report: Detection of anti-OMB157 neutralizing antibodies in human serum	20 年 月 日	米国	海外	評価	—
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2-1	該当資料なし	—	—	—	—	—
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3-1	Clinical Study Report (Meta-analysis CSR of studies G2301 (ASCLEPIOS I) and G2302 (ASCLEPIOS II) A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ofatumumab versus teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis (ASCLEPIOS I/II)	20 年 月 日 (Release date)	-	海外	-	あり
	Clinical Study Report Amendment - Meta-analysis CSR of studies G2301 (ASCLEPIOS I) and G2302 (ASCLEPIOS II)	20 年 月 日 (Release date)	-	海外	-	—
5.3.5.3-2	Statistical Overview	20 年 月 日 (Release date)	-	海外	-	—
5.3.5.3-3	Integrated Assessment of Immunogenicity	20 年 月 日 (Release date)	-	海外	-	—
	Integrated Assessment of Immunogenicity-Amendment 01	20 年 月 日 (Release date)	-	海外	-	—
5.3.5.3-4	SCE Appendix 1 (Integrated Summary of Efficacy, data analyses)	-	-	海外	-	あり
5.3.5.3-5	SCS Appendix 1 (Integrated Summary of Safety, data analyses)	-	-	海外	—	あり
5.3.5.3-6	2.7.4 Summary of Clinical Safety in relapsing multiple sclerosis 120-day Safety Update (Addendum 1 to 2.7.4 Summary of Clinical Safety: 120-day Safety Update)	20 年 月 日 (Release date)	—	海外	—	—
	SCS Appendix 1 Addendum (120-day Safety Update, updated data analyses)	—	—	海外	—	—
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書						
	該当資料なし	—	—	—	—	—

添付資料 番号	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	評価／ 参考	電子データの 提出
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
	該当資料なし	—	—	—	—	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7-1	患者データ一覧表	—	—	国内	参考	—

添付資料 番号	著者・表 題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
5.4 参考文献 (評価／参考の別：参考資料)		
5.4-1	Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, et al. (2017) Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. <i>Mult Scler</i> ; 23(5):721-33.	海外
5.4-2	Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, et al. (2011) Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. <i>Blood</i> ; 117(5):1499-506.	海外
5.4-3	Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. (2014) Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Neurol</i> ; 13(3):247-56.	海外
5.4-4	Cree BAC, Mares J, Hartung HP (2019) Current therapeutic landscape in multiple sclerosis: an evolving treatment paradigm. <i>Curr Opin Neurol</i> ; 32(3):365-77.	海外
5.4-5	De Stefano N, Airas L, Grigoriadis N, et al. (2014) Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis. <i>CNS Drugs</i> ; 28(2):147-56.	海外
5.4-6	European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA CHMP) (2015) Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011 Rev.2	海外
5.4-7	Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. (2018) Multiple sclerosis. <i>Nat Rev Dis Primers</i> ; 4(1):43.	海外
5.4-8	Freedman MS (2013) Teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: therapeutic utility. <i>Ther Adv Chronic Dis</i> ; 4(5):192-205.	海外
5.4-9	Gaetano L, Häring DA, Radue EW, et al. (2018) Fingolimod effect on gray matter, thalamus, and white matter in patients with multiple sclerosis. <i>Neurology</i> ; 90(15):e1324-32.	海外
5.4-10	Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, et al. (2016) Brain health: time matters in multiple sclerosis. <i>Mult Scler Relat Disord</i> ; 9(Suppl 1):S5-48.	海外
5.4-11	Leray E, Yaouanq J, Le Page E, et al. (2010) Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. <i>Brain</i> ; 133(Pt 7):1900-13.	海外
5.4-12	Manouchehrinia A, Tanasescu R, Tench CR, et al. (2016) Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> ; 87(3):324-31.	海外
5.4-13	Marrie RA, Reingold S, Cohen J, et al. (2015) The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: A systematic review. <i>Mult Scler</i> ; 21(3):305-17.	海外
5.4-14	McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. (2001) Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. <i>Ann Neurol</i> ; 50(1):121-7.	海外
5.4-15	Melendez-Torres GJ, Armoiry X, Court R, et al. (2018) Comparative effectiveness of beta-interferons and glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis of trials including recommended dosages. <i>BMC Neurol</i> ; 18(1):162.	海外
5.4-16	MS International Federation (2016) Global MS employment report 2016. (Internet) Available from: < https://www.msif.org/wp-content/uploads/2016/05/Global-MS-Employment-Report-2016.pdf > (Accessed 12 Jun 2020)	海外
5.4-17	Naoshy S, Pike J, Jones E, et al. (2015) The Impact of Increasing Multiple Sclerosis (Ms) Severity Level on Employment and Caregiver Burden. <i>Value Health</i> ; 18(7):A759.	海外
5.4-18	O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. (2011) Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. <i>N Engl J Med</i> ; 365(14):1293-303.	海外
5.4-19	Orme M, Kerrigan J, Tyas D, et al. (2007) The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. <i>Value Health</i> ; 10(1):54-60.	海外
5.4-20	Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, et al. (2009) Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. <i>Mult Scler</i> ; 15(2):159-73.	海外

添付資料 番号	著者・表 題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
5.4-21	Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol; 69(2):292-302.	海外
5.4-22	Radue EW, Sprenger T, Gaetano L, et al. (2017) Teriflunomide slows BVL in relapsing MS: A reanalysis of the TEMSO MRI data set using SIENA. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm; 4(5):e390	海外
5.4-23	Schoonheim MM, Hulst HE, Brandt RB, et al. (2015) Thalamus structure and function determine severity of cognitive impairment in multiple sclerosis. Neurology; 84(8):776-83.	海外
5.4-24	Sormani MP and Bruzzi P (2013) MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised trials. Lancet Neurol; 12(7):669-76.	海外
5.4-25	Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, et al. (2009) Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analytic approach. Ann Neurol; 65(3):268-75.	海外
5.4-26	Wang W, Wang EQ, Balthasar JP (2008) Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther; 84(5):548-58.	海外
5.4-27	難病情報センター(2016) 多発性硬化症の特定疾患医療受給者証所持者数の推移. (Internet) Available form: < http://www nanbyou.or.jp/entry/1356 > (Accessed 12 Jun 2020)	国内