2.5 臨床に関する概括評価

目　次

目　次 2
表 一 覧 4
図 一 覧 5
略号一覧 6
臨床試験一覧表 8
1 製品開発の根拠 10
1.1 目標適応症及び開発の根拠 10
1.1.1 多発性硬化症の臨床的／病態生理学的特性 10
1.1.2 多発性硬化症に対する現在の治療法とその問題点 13
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 14
1.2 臨床開発計画 16
1.2.1 臨床開発計画の概略 16
1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 18
1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 19
2 生物薬剤学に関する概括評価 19
2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性 19
2.2 生物薬剤学の結論 19
3 臨床薬理に関する概括評価 20
3.1 薬物動態 20
3.1.1 薬物動態試験の概略 21
3.1.2 吸収，分布，代謝，排泄 21
3.1.3 特別な患者集団での薬物動態 21
3.2 薬力学 22
3.2.1 薬力学試験の概略 22
3.2.2 薬力学データ 22
3.2.3 その他の試験 23
3.3 臨床薬理の結論 23
3.3.1 薬物動態 23
3.3.2 薬力学 23
3.3.3 免疫原性 24
4 有効性の概括評価 25
4.1 有効性評価の計画 25
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 25
4.1.2 有効性の評価方法 29
4.2 用法・用量設定の根拠 35

4.3 目標適応症に対する有効性 36
4.3.1 被験者の内訳 36
4.3.2 人口統計学的特性及び疾患特性 37
4.3.3 有効性の結果 38
4.4 特別な患者集団での有効性 48
4.4.1 部分集団での検討（G2301 試験及び G2302 試験） 48
4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性 49
4.5.1 効果の持続 49
4.5.2 耐薬性又は反跳現象 49
4.6 有効性の結論 49
5 安全性の概括評価 51
5.1 安全性評価の計画 51
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略 51
5.1.2 安全性の評価方法 51
5.2 曝露状況 54
5.3 人口統計学的特性及びその他の特性 55
5.4 有害事象 55
5.4.1 比較的よくみられる有害事象 55
5.4.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 57
5.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 59
5.5.1 注射に関連する反応 61
5.5.2 感染症 64
5.5.3 良性，悪性および詳細不明の新生物 66
5.5.4 薬剤誘発性肝障害 67
5.5.5 好中球減少症 69
5.5.6 急性腎不全関連事象 70
5.5.7 自殺念慮又は自殺行為 70
5.5.8 薬物乱用又は薬物依存 71
5.6 臨床検査，バイタルサイン，心電図 72
5.6.1 臨床検査 72
5.6.2 バイタルサイン 73
5.6.3 心電図 73
5.7 特別な患者集団での安全性 74
5.7.1 部分集団での検討 74
5.7.2 特別な患者集団での検討 74
5.8 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性 74
5.9 安全性に関するその他の事項 75

5.9.1 過量投与 75
5.9.2 乱用を誘発する可能性 75
5.9.3 離脱症状及び反跳現象 75
5.9.4 妊娠，出産，及び授乳 75
5.10 安全性の結論 76
6 ベネフィットとリスクに関する結論 77
6.1 治療の背景 77
6.1.1 疾患又は症状 77
6.1.2 現行の治療 77
6.2 ベネフィット 77
6.3 リスク 80
6.4 ベネフィット・リスク評価 82
7 参考文献 84

表 一 覧

Table 1-1 国内で使用可能な多発性硬化症に対する治療薬の一覧 14
Table 1-2 臨床データパッケージ 18
Table 4-1 本書に提示した有効性評価項目（G2301 試験，G2302 試験，G1301 試験） 29
Table 4-2 年間再発率（G2301 試験，G2302 試験，FAS） 39
Table 4-3 年間再発率（G1301 試験，FAS） 40
Table 4-4 投与期間別の年間再発率（G1301 試験，Extension FAS） 41
Table 4-5 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数（G2301 試験，G2302 試験，FAS） 45
Table 4-6 投与 24 週後までの 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数（G1301 試験，FAS） 45
Table 4-7 投与期間別の 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数（G1301 試験，Extension FAS） 47
Table 5-1 有害事象の概要（外国第 III 相併合データ及び G1301 試験，SAF） 55
Table 5-2 注目すべき有害事象の要約（外国第 III 相併合データ及び G1301 試験，SAF） 60
Table 6-1 重要なベネフィットの要約（G2301 試験，G2302 試験，FAS） 78

図 一 覧

Figure 1-1 MS の臨床経過による病型分類及び症状（縦軸：障害進行，横軸：時間） 12
Figure 4-1 試験デザイン（G2301 試験及び G2302 試験） 27
Figure 4-2 試験デザイン（G1301 試験） 28
Figure 4-3 多重性の調整（G2301 試験及び G2302 試験） 35
Figure 4-4 初回 3mCDW が認められるまでの期間（外国第 III 相併合データ，FAS） 42
Figure 4-5 初回 6mCDW が認められるまでの期間（外国第 III 相併合データ，FAS） 43
Figure 4-6 初回 6mCDI が認められるまでの期間（外国第 III 相併合データ，FAS） 44
Figure 4-7 地域別の 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数（G1301 試験，FAS） ... 46
Figure 6-1 年間再発率の抑制効果に関する多剤比較（network meta-analysis） 79

略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
3mCDW	3-month Confirmed Disability Worsening	3 ヵ月持続する障害増悪
6mCDI	6-month Confirmed Disability Improvement	6 ヵ月持続する障害改善
6mCDW	6-month Confirmed Disability Worsening	6 ヵ月持続する障害増悪
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AI	autoinjector	オートインジェクター
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARR	annualized relapse rate	年間再発率
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	血漿（血清／血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
AUCtau	area under the drug plasma (serum/blood) concentration time curve during a dosing interval	投与間隔（tau）における血漿（血清／血液）中薬物濃度曲線下面積
BE	bioequivalence	生物学的同等性
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CI	confidence interval	信頼区間
CIDP	chronic inflammatory demyelinating neuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー
CIS	clinically isolated syndromes	—
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿（血清／血液）中薬物濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
EDSS	expanded disability status scale	総合障害度スケール
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOS	end of study	試験終了時
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FS	functional system	機能別障害度
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
Gd	gadolinium	ガドリニウム
GGT	gamma-glutamyl-transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GSK	GlaxoSmithKline	グラクソ・スミスクライン
HLT	high level term	高位用語
i.v.	intravenous(ly)	静脈内
ICH	International Council on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
JCV	JC virus	JC ウイルス
K-PD	Kinetic-PD	キネティック薬力学
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MS	multiple sclerosis	多発性硬化症
NfL	neurofilament light chain	ニューロフィラメント L 鎖
NMQ	Novartis MedDRA queries	—
NSD	needle safety device	安全装置
OMB	ofatumumab	オファツムマブ
PD	pharmacodynamics	薬力学
PFS	pre-filled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
po	per os	経口投与
PPMS	primary progressive multiple sclerosis	一次性進行型多発性硬化症
PT	preferred term	基本語
q4w	every 4 weeks	4 週ごと
q12w	every 12 weeks	12 週ごと
qd	quaque die	1 日 1 回
QTcF	Fridericia formula for QT interval corrected for heart rate	Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
RMS	relapsing multiple sclerosis	再発を伴う多発性硬化症
RRMS	relapsing-remitting multiple sclerosis	再発寛解型多発性硬化症
RSABE	reference-scaled average bioequivalence	—
SAF	safety set	安全性解析対象集団
sc	subcutaneous(ly)	皮下
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SPMS	secondary progressive multiple sclerosis	二次性進行型多発性硬化症
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
TER	teriflunomide	—
ULN	upper limit of normal	基準値上限

臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数（登録）	対象	投与期間	資料区分	添付資料番号
生物薬剤学試験										
比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験	G2102 [a)]	外国	製剤 (AI, PFS) 及び注射部位 (大腿部, 腹部) の BE，安全性，薬物動態 (PK)	第 II 相, 多施設共同, ランダム化, オープンラベル, 並行群間比較	OMB 20 mg を Day 1，7，14，28，以降 4 週ごとに皮下投与 (AI 腹部，PFS 腹部，AI 大腿部，PFS 大腿部)	計 284 AI 腹部：128 PFS 腹部：130 AI 大腿部：13 PFS 大腿部：13	RMS 患者	12 週間	評価	5.3.1.2-1
臨床薬力学（PD）試験										
患者における PD 試験及び PK/PD 試験	OMS 112831	外国	有効性, 安全性, 用量反応, PK/PD	第 II 相, 多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較, 用量反応	OMB 3 mg, 30 mg，60 mg を 12 週ごとに皮下投与又は OMB 60 mg を 4 週ごとに皮下投与 [b)] プラセボ対照投与期にプラセボを皮下投与されていた被験者には 12 週後に OMB 3 mg を単回皮下投与	計 232 OMB 3 mg q12w：34 OMB 30 mg q12w：32 OMB 60 mg q12w：35 OMB 60 mg q4w：64 プラセボ：67	RRMS 患者	24 週間 (プラセボ対照投与期：12 週間 継続投与期：12 週間)	参考	5.3.4.2-1
	OMS 115102	外国	有効性, 安全性, PK/PD	第 II 相, 多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, クロスオーバー	OMB 100 mg, 300 mg，700 mg 又はプラセボを 2 週間隔で 2 回静脈内投与 24 週後にクロスオーバーし，プラセボを投与されていた被験者には OMB 100 mg，300 mg 又は 700 mg を，OMB を投与されていた被験者にはプラセボを，2 週間隔で 2 回静脈内投与	計 38 OMB 700 mg i.v.：7 OMB 300 mg i.v.：11 OMB 100 mg i.v.：8 プラセボ：12	RRMS 患者	48 週間 (24 週後にクロスオーバー)	参考	5.3.4.2-3

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数（登録）	対象	投与期間	資料区分	添付資料番号
有効性及び安全性試験										
申請する適応症に関する比較対照試験	G2301 [a)]	外国	有効性，安全性，PK/PD	第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，実薬対照，並行群間比較，event-driven	OMB 20 mg を Day 1，7，14，28，以降 4 週ごとに皮下投与+プラセボ入りカプセルを Day 1 から 1 日 1 回経口投与 又は TER 14 mg 錠入りカプセルを Day 1 から 1 日 1 回経口投与+プラセボを Day 1，7，14，28，以降 4 週ごとに皮下投与	計 927 OMB：465 TER：462	RMS 患者	最長 30 ヵ月間	評価	5.3.5.1-1
	G2302 [a)]	外国	G2301 試験と同一	G2301 試験と同一	G2301 試験と同一	計 955 OMB：481 TER：474	RMS 患者	最長 30 ヵ月間	評価	5.3.5.1-2
	G1301 [c)]	国際共同	有効性，安全性，PK/PD	第 II 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，2 パート	コアパート: OMB 20 mg 又はプラセボを Day 1，7，14，28，以降 4 週ごとに皮下投与 継続投与パート [d)]: OMB 20 mg を 4 週ごとに皮下投与	計 64 OMB：43 (21) プラセボ：21 (11) (括弧内は国内被験者数)	日本人を含む RMS 患者	コアパート：24 週間 (二重盲検投与期) 継続投与パート：24 週間以上 48 週間以下 ［二重盲検負荷投与期 [d)] (4 週間) 及び非盲検投与期］	評価	5.3.5.1-3（投与 24 週後まで） 5.3.5.1-4（投与 48 週後まで）

RRMS：再発寛解型多発性硬化症，RMS：再発を伴う多発性硬化症
OMB：OMB157，TER：teriflunomide，AI：オートインジェクター，PFS：プレフィルドシリンジ
a) 進行中（投与期間：完了）。
b) 目標用量での投与 1 週間前に低用量の OMB を投与することで OMB 投与後の全身反応が軽減されるかを探索的に評価するために，治験薬初回投与時に，OMB 30 mg 又は 60 mg の投与群に割り付けられた被験者の半数には OMB 3 mg を投与し，残りの半数及び OMB 3 mg の投与群又はプラセボ群に割り付けられた被験者にはプラセボを投与した。
c) コアパートを完了し，継続投与パートを進行中。
d) 継続投与パートの二重盲検負荷投与期では，コアパートでプラセボ群にランダム化された被験者に対して，Week 24，Week 25，及び Week 26 に OMB 20 mg を負荷投与した。一方，コアパートで OMB 群にランダム化された被験者に対しては，Week 24 に OMB 20 mg を，Week 25 及び Week 26 にはプラセボを，皮下投与した。

1 製品開発の根拠

オファツムマブ（遺伝子組換え）（開発コード：OMB157，以下 OMB 又は本剤）は，ヒト型抗 CD20 モノクローナル抗体であり，再発又は難治性の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（CLL）に対する治療薬（販売名：アーゼラ点滴静注液 100 mg，1000 mg）として国内外で承認されている。OMB は，グラクソ・スミスクライン社（GSK 社）により開発され，2015 年 12 月にノバルティス社が導入した。

OMB は，B 細胞及び一部の T 細胞サブセット表面に発現するヒト CD20 の細胞外小ループ及び大ループに特異的に結合し，補体依存性細胞傷害（CDC）活性及び抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性により標的細胞を溶解し枯渇させる。多発性硬化症（MS）に認められる炎症性脱髄の形成には自己反応性 T 細胞及び自己反応性 B 細胞が重要な役割を担っており，B 細胞は自己抗原を提示して T 細胞を活性化させるほか，自己抗体や炎症性サイトカイン等の産生を介して病態を進展させる。OMB は細胞溶解作用を介して自己免疫応答を抑制し，MS に対して治療効果を示すと期待される。

本書では，MS に対する OMB の臨床開発で得られたデータを概括する。

1.1 目標適応症及び開発の根拠

1.1.1 多発性硬化症の臨床的／病態生理学的特性

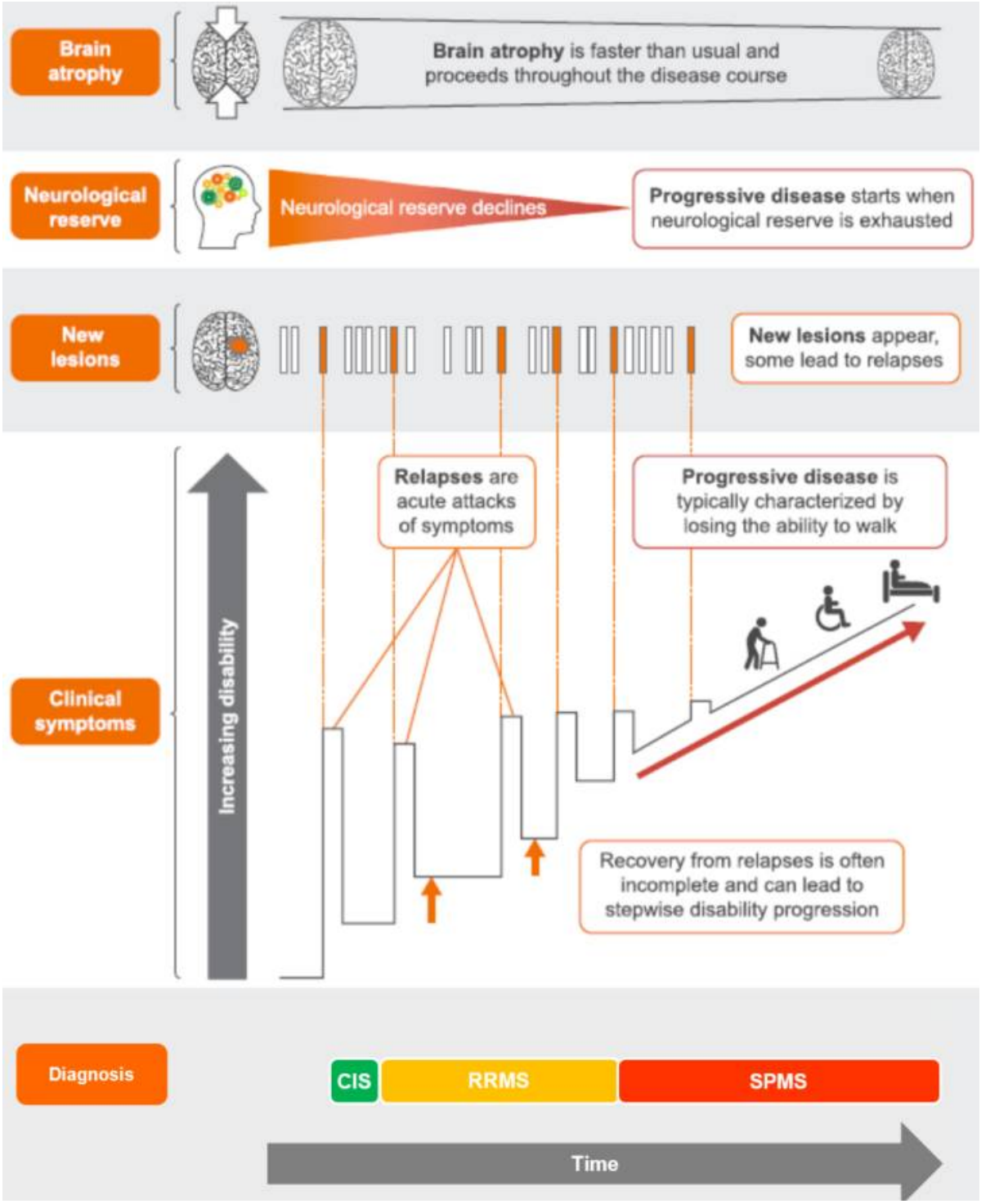
MS は，中枢神経内に病変が多発する慢性炎症性脱髄疾患であり，指定難病（告示番号 13）に認定されている。MS は中枢神経内の炎症により脱髄や軸索に損傷が生じ，神経障害を来たす。MS では，発症後，炎症を繰り返すことで病巣の硬化や脳萎縮が進み，障害が進行するため，MRI 画像上の炎症性の活動性病変を抑制し，再発を予防することが，障害進行を抑制する上で重要である。MS の発症要因には遺伝的要因と環境要因があり，MS はこれらが複合的に関与して発症すると考えられるが，その原因はいまだ特定されていない。MS の慢性炎症性脱髄は，中枢神経の髄鞘タンパクあるいはオリゴデンドロサイトを標的とした自己免疫応答により生じると考えられている（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017a）。MS の診断には，McDonald 診断基準が国際的に参照されており（Polman et al. 2011），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）も概ね同じで，臨床症状や MRI 画像所見に基づき，脱髄病変の時間的・空間的多発性を確認し，他の疾患を除外することで MS と確定診断される。

MS の病型は，単一の臨床症状を呈した clinically isolated syndrome（CIS），再発と寛解を繰り返す再発寛解型 MS（RRMS），RRMS の経過を辿った後，再発の有無にかかわらず身体の機能障害が徐々に進行する二次性進行型 MS（SPMS），再発寛解を示さず身体の機能障害が進行する一次性進行型 MS（PPMS）に分類される（Figure 1-1，Filippi et al. 2018）。CIS では画像所見において無症候性脱髄病変の多発を認め疾患活動性がみられることから，CIS は将来的に RRMS へと進行する初発段階ととらえられている（Lublin et al. 2014）。MS 患者の約 85%が再発と寛解

を繰り返す RRMS として発症後，15～20 年で約半数が SPMS に移行する（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017a）。SPMS に移行後，再発は徐々に認められなくなる（Figure 1-1）。

MS の症状は脱髄病変の生じる部位により異なり，MS に特異的な症状はない。病変は脳・視神経・脊髄といった中枢神経系のさまざまな部位に生じ，発病初期には回復しやすいが，次第に後遺症を残すようになる。よく認められる MS の症状は，視力・視野障害，眼球運動障害，めまい，構音障害，筋力低下，感覚障害，小脳失調，膀胱直腸障害等で多岐にわたる。また，注意障害，情報処理機能低下，遂行機能障害，長期記憶障害等の認知機能障害や，抑うつ等の精神症状を認めることも多い（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017a）。主な身体的障害は，歩行障害であり，適切な時期に適切な治療が受けられなければ，病態が進行し，歩行に補助具を要するようになり，車椅子生活を余儀なくされる場合もある。これらの MS の症状は患者の生活の質を低下させるのみならず，病態が進行して歩行障害，認知機能障害等がみられると，患者だけでなく家族の日常生活及び雇用を含む社会生活にも大きな影響を及ぼし，患者及び家族の肉体的，精神的，経済的な負担は大きくなる（MS International Federation 2016，Orme et al. 2007，Naoshy et al. 2015）。

Figure 1-1　　MS の臨床経過による病型分類及び症状（縦軸：障害進行，横軸：時間）



Source：Giovannoni et al. 2016 から改変
CIS：clinically isolated syndrome，RRMS：再発寛解型多発性硬化症，SPMS：二次性進行型多発性硬化症

MS は，平均 30 歳前後で発症し，国内外ともに男性に比べて女性で約 2～3 倍多い（MS International Federation 2016，Osoegawa et al. 2009）。全世界の MS の推定患者数は 230 万人で，推定有病率（中央値）は 10 万人あたり 33 人であり，有病率は高緯度地域ほど高い（MS International Federation 2016）。国内では，2004 年に厚生労働省特定疾患対策研究事業免疫性神経疾患に関する調査研究班により全国臨床疫学調査が実施されており，MS の推定患者数は 9900 人，推定有病率は 10 万人あたり 7.7 人と報告されている（Osoegawa et al. 2009）。MS の特定疾患医療受給者証所持者数は，疫学調査が行われた 2004 年度には約 10800 人であったものが，2014 年度には約 19400 人まで増加した（難病情報センター 2016）。このように，日本での MS の有病率は外国に比べ低いものの，近年，日本でも MS の患者数は増加する傾向にある。

1.1.2 多発性硬化症に対する現在の治療法とその問題点

現在，MS の発症を予防する，又は MS を根治できる治療法はない。MS は，発症後，再発と寛解を繰り返しながら障害が進行していくため，再発を予防することで長期的な障害進行を抑制することが重要である（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017a）。MS の身体機能障害を評価する指標である総合障害度スケール（EDSS）スコアが 3.0 を超えると一定の速度で障害が進行するとの報告（Leray et al. 2010）があり，発症早期から疾患修飾薬で治療介入することが重要である（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 2017 において，MS 患者に対する第一選択薬（ベースライン薬）としてインターフェロン β 及びグラチラマー酢酸塩，ベースライン薬を用いても十分な効果が得られない場合の第二選択薬としてフィンゴリモド及びナタリズマブ［進行性多巣性白質脳症（PML）の発症リスクが高い抗 JC ウイルス（JCV）抗体陽性の場合は第三選択薬］への切替えが推奨されている。一方，発症早期から頻回な再発や MRI 画像上の活動性病変が多くみられる疾患活動性が高い MS 患者に対しては，ベースライン薬から治療を開始した場合，障害進行を抑制できず有効な治療時期を逸し，進行型に移行するリスクがあるため，フィンゴリモドやナタリズマブ等の第二選択薬を発症早期から使用することが推奨されている（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017a）（Table 1-1）。

Table 1-1 国内で使用可能な多発性硬化症に対する治療薬の一覧

	インターフェロン β-1b	インターフェロン β-1a	グラチラマー酢酸塩	フィンゴリモド	ナタリズマブ	フマル酸ジメチル
日本の承認日	2000 年 9 月	2006 年 7 月	2015 年 9 月	2011 年 9 月	2014 年 3 月	2016 年 12 月
効能・効果	多発性硬化症の再発予防及び進行抑制	多発性硬化症の再発予防	多発性硬化症の再発予防	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
主な作用機序	免疫調整作用			二次リンパ組織から末梢血中へのリンパ球の移出を抑制	リンパ球の血液脳関門の通過を抑制	抗炎症作用 抗酸化作用
治療薬の選択（1） Escalation therapy	第一選択薬（ベースライン薬）			第二選択薬	抗 JCV 抗体陰性：第二選択薬 抗 JCV 抗体陽性：第三選択薬	未定 a)
治療薬の選択（2） Induction therapy	疾患活動性の高い患者に対して，ベースライン薬から開始すると，障害進行を抑制できず，有効な治療時期を逸してしまう危険がある			発症早期から使用	PML リスクを考慮の上，使用	未定 a)

Source: 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017a；CQ 11-2，巻末資料 9，多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017b；フマル酸ジメチル追加情報
a) ガイドライン上，国内では 2016 年 12 月に承認されたばかりで国内での位置付け判定は時期尚早とされているものの，ベースライン薬で効果が不十分な場合には切り替えるメリットは大きいとされている。

しかしながら，MS の病態は多様であり，第二選択薬を用いても MS の再発や MRI 病変を抑えきれず，障害進行を抑制できない患者のほか，既存薬に対する忍容性又は PML を含む重篤な感染症等の長期安全性に対する懸念から，投与を継続できない患者が少なからず存在する。また，CIS では MS 治療薬の投与を早期に開始することで長期的な予後が改善されることが示されている（Melendez-Torres et al. 2018，Cree et al. 2019）一方で，既存薬に対する安全性の懸念から，MRI 画像上の疾患活動性が高い等，予後に懸念がある場合でも CIS の段階からの治療介入に躊躇するケースが考えられる。

以上のことから，CIS を含む未治療の MS 患者から既存薬では制御できない疾患活動性を有する MS 患者まで，幅広い MS 患者に対して利用可能な，既存薬に比べ高い有効性と優れた忍容性・安全性を有する新しい作用機序の治療薬が求められている。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

OMB は CD20 分子エピトープを特異的に認識する遺伝子組換えヒト型免疫グロブリン（Ig）G1κ モノクローナル抗体である。OMB は B 細胞及び一部の T 細胞サブセット表面に発現したヒト CD20 分子上の大小の細胞外ループの一部をエピトープとして認識して細胞に結合し，CDC 及び ADCC を誘発して細胞を溶解し，体内から除去し枯渇させる。

MS 再発時に認められる急性期病巣の形成には，自己反応性 T 細胞及び B 細胞が中心的な役割を担っている。末梢リンパ節において抗原提示細胞から自己抗原の提示を受け活性化した自己反応性 T 細胞が中枢神経局所へ浸潤し，再度抗原提示を受け，炎症性サイトカイン及びケモカイン

を産生し，ミクログリア等の炎症細胞を動員し，炎症性脱髄病巣が形成される。B 細胞は T 細胞へ自己抗原を提示するほか，中枢神経局所へ浸潤して自己抗体や炎症性サイトカイン等の産生を介して病態を進展させると考えられている（Greenfield and Hauser 2018，Jelcic et al. 2018，D'Amico et al. 2019，多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017a）。これらの自己免疫応答は CIS に至るより早期から開始されていると考えられており，臨床症状を伴わない炎症性脱髄病巣の多発が CIS の段階で認められている（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017a）。RRMS から SPMS へ移行後も中枢神経局所への自己反応性 T 細胞及び B 細胞浸潤による急性期病巣の形成がみられるが，時間経過に伴い徐々に限局的となり，自然免疫系が関与する神経変性が優位に認められるようになる（Antel et al. 2012，Mahad et al. 2015）。

OMB は主として B 細胞表面の CD20 を認識して CDC 及び ADCC を誘発して B 細胞を溶解させる。また，CD20 陽性 T 細胞サブセットも同様に溶解させる。これにより，末梢及び CNS 病巣において自己反応性 B 細胞及び T 細胞の免疫反応が抑制され，炎症性脱髄の形成及び進行が抑制されることにより，多発性硬化症の再発及び進行を抑制し治療効果を示すと期待される。

健常ドナー由来の初代培養ヒト B 細胞を用いた *in vitro* 試験において，OMB は CDC 及び ADCC を誘発した。OMB 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 CDC 活性と比べて低い。また，OMB の CDC 活性はリツキシマブ及び ocrelizumab と比べ高く，かつ持続することが示された（2.6.2-2.3 項）。サルに OMB（1 mg/kg）を導入投与として計 3 回皮下投与し，末梢血又は二次リンパ組織における CD20 陽性細胞を評価した結果，CD20 陽性 B 細胞及び CD20 陽性 T 細胞が速やかかつ強力に抑制され，その後ベースラインまで回復した（2.6.2-2.4.1.1 項）。MS における炎症性脱髄形成において，B 細胞のみならず CD20 陽性 T 細胞も重要な役割を担うことから，OMB は B 細胞に加え，CD20 陽性 T 細胞を溶解することで炎症性脱髄の形成及び再発を抑制すると考えられる。

マウスを用いて免疫応答への抗 CD20 抗体の影響を検討した結果，抗 CD20 抗体は抗原接種により誘導される免疫応答に対し影響を及ぼさなかった（2.6.2-2.4.4 項）。二次リンパ組織での辺縁帯 B 細胞サブセットは病原体に対する免疫応答に重要な役割を担っており，抗 CD20 抗体はこの辺縁帯 B 細胞サブセットに対して完全には抑制しないことが示されている（2.6.2-2.4.1 項）。このことから，OMB の臨床使用時において病原体の侵入に対する免疫応答は正常に機能し，免疫監視機構は維持されると考えられる。

マウスにおいて，抗 CD20 抗体の皮下投与後の組織分布及び蓄積を静脈内投与と比較して検討した結果，皮下投与では静脈内投与と比べ，抗 CD20 抗体のリンパ節への蓄積が高かった（2.6.2-2.4.3 項）。MS 病態形成に重要な役割を担う自己反応性 B 細胞は二次リンパ組織において T 細胞に抗原提示を行う。そのため，OMB を皮下投与したとき，OMB は所属リンパ節に優先的に送達され自己反応性 B 細胞に作用すると考えられる。一般的に，抗体製剤のような高分子化合物を皮下投与した場合，投与後の拡散及び吸収は緩徐である。このため，皮下への投与は静脈内投与と比べて低用量で安定した全身曝露が得られ，持続した効果を示すと考えられる。これらのことか

ら，MS 治療において OMB の皮下投与は静脈内投与と比べより適した投与経路であり，皮下投与により OMB は二次リンパ組織に送達されて自己反応性 B 細胞に作用して溶解させる。投与量は静脈内投与と比べより低用量で優れた効果を示すと期待できる。

以上の薬理学的特性から，OMB は自己反応性 B 細胞及び CD20 陽性 T 細胞を溶解することで免疫反応を抑制し，炎症性脱髄の形成を抑制して多発性硬化症の再発及び進行を抑制し治療効果を示すと考えられる。以上，MS に対する本薬の有効性が確認され，その治療薬として本薬を使用することは支持されると判断した。

1.2 臨床開発計画

1.2.1 臨床開発計画の概略

OMB の MS に対する開発は GSK 社により開始され，2015 年 12 月にノバルティス社が OMB を導入し，MS に対する開発を継承した。

外国の開発計画

OMB の MS に対する開発は，患者数が多い欧米を中心に，外国規制当局と協議の上で進められた。

まず，OMB の RRMS 患者に対する安全性を検討し，有効性を探索するために，プラセボ対照，第 II 相，静脈内投与試験（OMS115102 試験）を 2008 年から実施した。その結果，OMB 100～700 mg を 2 週間隔で 2 回，静脈内投与したときの血中 CD19 陽性 B 細胞数及び新規 MRI 病変数の減少効果が認められた。

次に，静脈内投与に比べ，通院回数の削減や治療時間の短縮が期待できる皮下投与での至適用法用量を検討するために，RRMS 患者を対象とした，プラセボ対照，第 II 相，皮下投与試験（OMS112831 試験）を 2011 年から実施した。その結果，OMB 3～60 mg の 12 週間隔投与及び OMB 60 mg の 4 週間隔投与で，血中 CD19 陽性 B 細胞数及び新規 MRI 病変について用量依存的な減少効果が認められた。本試験の臨床データ，モデル解析（経験的モデル及び Kinetic-PD モデル），及びシミュレーションに基づき，B 細胞数を速やかに減少させ 8 cells/μL 以下に維持することにより，OMB の効果は速やかに得られ，持続できることが示唆されたことから（4.2 項），用法用量は，OMB 20 mg を，導入投与として Day 1，Day 7，Day 14，維持投与として Day 28 以降 4 週ごとに皮下投与と設定し，第 III 相検証試験の実施計画を GSK 社が立案した。

2015 年にノバルティス社が GSK 社から開発権を継承し，ノバルティス社は GSK 社が検討していた第 III 相検証試験の実施計画を再評価し，FDA 及び EMA からの助言を得ながら改変し，対照薬を国内未承認薬のインターフェロン β-1a 皮下投与（Rebif®）から同じく国内未承認薬の teriflunomide（Aubagio®，以下，TER）に変更した上で，再発を伴う多発性硬化症（RMS）患者での再発予防効果及び障害の進行抑制効果を検証するために，2 つの外国第 III 相検証試験

（G2301 試験及び G2302 試験）を 2016 年から実施した。RMS には，CIS，RRMS，及び再発を伴う SPMS が含まれる（EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2. 2015）。これら 2 試験の中間集計（event driven 試験の終了基準を満たした時点での主要解析）の結果，OMB の有効性が検証され，かつ安全性プロファイルも良好であったことから，FDA 及び EMA と協議の上，米国は 2019 年 12 月に，欧州は 2020 年 1 月に承認申請し，いずれも審査中である。

また，市販用製剤として開発した 2 製剤，すなわち安全装置（NSD）付きプレフィルドシリンジ（PFS）製剤（以下，PFS 製剤）及び PFS を組み込んだオートインジェクター（AI）製剤（以下，AI 製剤）を皮下投与したときの PK の類似性を検討する試験（G2102 試験）を 2018 年から実施した。その結果，両製剤間で生物学的同等性基準が満たされた。

国内の開発計画

第 III 相検証試験の対照薬が国内未承認薬の TER に変更されたことから，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]機構と事前面談を行った。その結果，[redacted]が示された。この見解を受け，TER を対照とした第 III 相検証試験に日本は参加しなかった。

欧米に比べ MS 患者数の少ない日本でも実施可能な臨床開発計画を立案し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]相談（[redacted]）を実施した。その結果，[redacted]することで合意した[redacted]。また，2020 年 3 月に，OMB は MS を対象に希少疾病用医薬品の指定を受けた。

G1301 試験の中間集計（投与後 24 週間の主要解析）の結果から，本剤の MRI 病変抑制効果は国内被験者においても外国被験者と同様に認められ，安全性プロファイルも日本人特有の問題となるものはなかったことから，[redacted]相談（[redacted]）に諮り[redacted]，本剤の RMS 患者に対する再発予防効果及び障害進行抑制効果を示した外国第 III 相検証試験（G2301 試験及び G2302 試験）を含む臨床データパッケージ（Table 1-2）を用いて AI 製剤を承認申請することとした。

Table 1-2 臨床データパッケージ

資料区分	対象患者	相	主な目的	外国	国際共同	進行中の試験のデータカットオフ日
評価資料	RMS	第 III 相	teriflunomide に対する優越性の検証	G2301 試験，G2302 試験	—	2019 年 7 月 5 日，2019 年 7 月 10 日
	RMS	第 II 相	日本人を含む患者での有効性及び安全性の検討	—	G1301 試験	2019 年 12 月 26 日
	RMS	第 II 相	生物学的同等性	G2102 試験	—	2019 年 8 月 26 日
参考資料	RRMS	第 II 相	用量設定（皮下投与）	OMS112831 試験	—	—
	RRMS	第 II 相	用量設定（静脈内投与）	OMS115102 試験	—	—

RMS：再発を伴う多発性硬化症，RRMS：再発寛解型多発性硬化症
G2301 試験，G2302 試験，G1301 試験，及び G2102 試験を完了した被験者を対象とした継続投与試験（G2399 試験）を実施中であるが，試験総括報告書は未作成である。

1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

日本を含む国際共同試験として実施した G1301 試験の対照群，主要評価項目，及び主要評価期間の妥当性を本項に示す。その他の試験デザインの特徴，有効性の評価項目，及び解析方法を 4.1 項及び「2.7.3 臨床的有効性」に，用法用量の設定根拠を 4.2 項に示す。

G1301 試験は，RMS 患者を対象に，OMB 20 mg を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，国際共同第 II 相試験である。本試験は，コアパート［スクリーニング期（最長 45 日間）及び二重盲検投与期（24 週間）］及び継続投与パート［二重盲検負荷投与期（4 週間）及び非盲検投与期（24 週間以上 48 週間以下）］の 2 パートで構成された（Figure 4-2）。

対照群はプラセボとした。プラセボ対照とすれば，実薬対照に比べ少ない被験者数で主要目的を達成でき，かつ本剤に特異的な効果と非特異的な効果に関する情報が得られる。なお，コアパート終了後にはプラセボ群の被験者でも本剤の投与が受けられる試験デザインとする等（2.7.3-1.1.1.2 項），プラセボ投与の倫理的な問題を最小化した。

主要評価項目は，MRI 画像に基づく Gd 造影 T1 病変数とした。Gd 造影 T1 病変数は，疾患活動性の客観的指標であり，再発に比べ検出感度が高く，短期間でも評価可能であることから，RMS 患者を対象とした第 II 相試験の主要評価項目として一般的に用いられている。なお，Gd 造影 T1 病変数は臨床的再発との相関が報告されている（Sormani et al. 2009, Sormani and Bruzzi 2013）。

主要評価期間，すなわち二重盲検投与期の評価期間は 24 週間とした。本剤のプラセボを対照とした外国第 II 相試験（OMS112831 試験）において，本剤の MRI 病変抑制効果がこの期間内で認められている。

1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づき，各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

PFS 製剤と AI 製剤の生物学的同等性の評価のために，外国人 RMS 患者を対象に両製剤を用いて OMB を皮下投与した（G2102 試験）。試験の詳細については，「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」に示した。その他，G2301 試験，G2302 試験，及び G1301 試験では PFS 製剤を用いた。

2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性

G2102 試験では，AI 製剤（申請製剤）と PFS 製剤を用いて，RMS 患者 284 名を対象に OMB 20 mg を皮下投与したときの生物学的同等性を評価した。FDA から提唱されている reference-scaled average bioequivalence（RSABE）法を用いて評価したところ，投与後 8 週目～12 週目における AUCtau 及び Cmax の幾何平均値の比（AI 製剤対 PFS 製剤）が 0.8～1.25 の範囲内かつ RSABE 基準の 95%信頼区間の上限が 0 を下回り，生物学的同等性の基準は満たされた。本邦における「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（2020 年 3 月 19 日，薬生薬審発 0319 第 1 号）を参照して評価したところ，AI 製剤と PFS 製剤の生物学的同等性評価パラメータである AUCtau 及び Cmax の幾何平均値の比の 90%信頼区間はともに 0.80～1.25 の範囲内であり，生物学的同等性の基準は満たされた（2.7.1-2.1 項，2.7.1-3.2 項）。

2.2 生物薬剤学の結論

G2102 試験で使用した AI 製剤と PFS 製剤は生物学的に同等であることが示された。

3 臨床薬理に関する概括評価

RRMS 又は RMS 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験では，OMB を点滴静脈内注射又は皮下投与したときの薬物動態と薬力学との関係及び民族差を評価した。

RRMS 患者を対象とした第 II 相試験である OMS115102 試験及び OMS112831 試験では，OMB をそれぞれ静脈内投与（100 mg，300 mg，又は 700 mg を 2 回）又は皮下投与（3 mg，30 mg，又は 60 mg を 12 週間隔，あるいは 60 mg を 4 週間隔）し，薬物動態及び薬力学（B 細胞数）を評価した。以後の試験（第 III 相試験：G2301 試験及び G2302 試験，第 II 相試験：G1301 試験及び G2102 試験）の用法用量は，OMS112831 試験におけるデータを用いて決定した（4.2 項）。

G2301 試験，G2302 試験，及び G1301 試験では，OMB 20 mg を PFS 製剤を用いて，導入投与として Day 1，Day 7，Day 14，維持投与として Day 28 以降 4 週ごとに皮下投与した。G2301 試験及び G2302 試験では外国人 RMS 患者を対象に OMB 20 mg を皮下投与したときの，有効性，安全性，薬物動態，及び薬力学を評価した。G1301 試験では日本人を含む RMS 患者を対象に OMB 20 mg を皮下投与したときの，有効性，安全性，薬物動態，及び薬力学を評価した。

G2102 試験で AI 製剤と PFS 製剤を用いて，OMB 20 mg を皮下投与したときの生物学的同等性を評価したところ，両製剤は生物学的に同等であることが示された（2.1 項）。

臨床薬理評価に関する詳細は「2.7.2 臨床薬理試験」に示した。

3.1 薬物動態

OMB の消失には 2 種の経路が存在する。一つは標的に依存しない経路（細網内皮系による貪食等）であると考えられる（Wang et al. 2008）。もう一つは標的を介した消失であり，OMB では B 細胞への結合が関連する。OMB の初回投与後の B 細胞減少は速やか，かつ持続的であるため，その後の投与で OMB が結合可能な抗原を有する B 細胞が枯渇する。その結果として，OMB の最終投与後には初回投与時に比べてクリアランスは低下し，消失半減期は延長すると考えられる。また，治療初期に B 細胞が枯渇すると，その後の投与期間を通してクリアランスが低下すると考えられる（1.13.1-1-CTD2.7.2-3.1.4 項）。

OMB はヒト型 IgG1κ モノクローナル抗体であるため，チトクローム P450 系又は他の薬物代謝酵素により代謝される薬剤とクリアランス経路を共有しない。OMB の薬物動態には典型的な代謝及び排泄経路は関与していないため，薬物相互作用試験，並びに肝機能障害及び腎機能障害を有する被験者での薬物動態試験は実施しなかった。

3.1.1 薬物動態試験の概略

3.1.2 吸収，分布，代謝，排泄

G2102 試験で RMS 患者を対象に OMB 20 mg を導入投与として Day 1，Day 7，Day 14，維持投与として Day 28 以降 4 週ごとに皮下投与したとき，投与 8 週目～12 週目の AUCtau 及び Cmax の幾何平均値はそれぞれ 483 µg·h/mL 及び 1.43 µg/mL であった。OMB は，他の IgG 分子と同様に標的に依存しない経路と B 細胞結合に関連する標的を介する経路の 2 種の消失経路で除去される。

母集団薬物動態／薬力学解析に基づき，OMB 20 mg を皮下投与したときの薬物動態パラメータ推定値は他の多くのモノクローナル抗体と類似しており，クリアランスは 0.339 L/day，分布容積は 2.57 L，吸収速度定数は 0.153 day^{-1} と推定された（2.7.2-3.1.2 項）。

3.1.3 特別な患者集団での薬物動態

特別な患者集団を対象とした薬物動態試験は実施しなかった。G1301 試験では，国内被験者と外国被験者の血漿中 OMB 濃度を比較した。OMS115102 試験，OMS112831 試験，G2301 試験，G2302 試験，及び G2102 試験のデータを併合し，OMB の薬物動態／薬力学モデルを作成するため母集団薬物動態／薬力学解析を実施した。また G1301 試験結果を加え，母集団薬物動態／薬力学解析を更新し，日本人と外国人の薬物動態及び B 細胞動態を比較した（2.7.2-3.1.2 項，2.7.2-3.2.2 項）。

3.1.3.1 民族的要因

G1301 試験で RMS 患者を対象に OMB 20 mg を皮下投与したとき，国内被験者の血漿中 OMB 濃度は外国被験者と比較して高く推移したが，体重の差によるものと考えられた（2.7.2-2.3.3.1 項）。

G1301 試験結果を含む母集団薬物動態／薬力学解析モデルのシミュレーションで得られた結果から，同じ体重の日本人及び外国人で定常状態の AUC 及び Cmax を比較すると，日本人は外国人よりそれぞれ 13.7%及び 25.0%低かった。一方，OMB 投与 12 週目までの日本人の血漿中 OMB 濃度（中央値）は外国人と比較し全体的にわずかに高く推移したものの，試験全体を通して日本人の 95 パーセントタイル濃度は外国人の最も高い 95 パーセントタイル濃度を超えることはなかった（2.7.2-3.1.2 項）。

CLL 患者を対象とした外国試験での PK データと国内及び日本・韓国の試験での薬物動態データの間に明らかな違いは確認されていない（1.13.1-1-CTD2.7.2-3.1 項，1.13.1-1-CTD2.7.2-3.6 項）。

3.1.3.2 内因性要因

3.1.3.2.1 年齢

母集団薬物動態／薬力学解析の結果，年齢 18～56 歳の範囲内で，OMB の薬物動態に年齢の影響は認められなかった（2.7.2-3.1.3.1 項）。

3.1.3.2.2 体重

母集団薬物動態／薬力学解析の結果，体重は OMB の薬物動態に対して影響を及ぼすことが示された（2.7.2-3.1.3.2 項）。しかしながら，申請用法用量ではほぼすべての被験者で B 細胞数の枯渇が認められ，B 細胞動態は体重の影響を受けにくいと考えられる（2.7.2-3.2.2 項）。

3.1.3.2.3 性別

母集団薬物動態／薬力学解析の結果，OMB のバイオアベイラビリティに性別の影響は認められなかった（2.7.2-3.1.3.3 項）。

3.2 薬力学

3.2.1 薬力学試験の概略

OMS112831 試験で得られたデータに基づくモデリング（経験的モデル及び Kinetic-PD モデル）及びシミュレーションから B 細胞動態を推定した。OMS115102 試験，OMS112831 試験，G2301 試験，G2302 試験，及び G2102 試験のデータを併合し，母集団薬物動態／薬力学解析を実施した。また G1301 試験結果を加え，母集団薬物動態／薬力学解析を更新し，日本人と外国人の B 細胞動態を比較した（2.7.2-3.1.2 項，2.7.2-3.2.2 項）。

3.2.2 薬力学データ

OMS112831 試験では，OMB 3 mg，30 mg 又は 60 mg を 12 週ごとに皮下投与，又は OMB 60 mg を 4 週ごとに皮下投与したとき，検討したいずれの用量においても B 細胞が速やかに枯渇した。OMS112831 試験データを用いた経験的モデル及び Kinetic-PD モデルによる B 細胞数のシミュレーション結果から，投与中止後に B 細胞数が回復するまでの期間（中央値）は約 40 週間と推定された（2.7.2-2.3.5 項）。

G2301 試験，G2302 試験，G1301 試験，及び G2102 試験のいずれにおいても，OMB 20 mg を皮下投与したとき，投与 2 週間以内に B 細胞数（中央値）が 10 cells/μL 未満に減少した（2.7.2-3.2.1 項）。G2301 試験及び G2302 試験の併合データ（n = 946）について同様の解析を行ったところ，ほとんどの被験者（81.9%）で投与 2 週間以内に B 細胞数が 10 cells/μL 以下になることが示された。投与 4 週目までに B 細胞数が 10 cells/μL 以下になった被験者の割合は 91.8%であった。この 10 cells/μL 未満の枯渇は，約 95%の被験者で投与 120 週目まで維持された（2.7.2-3.2.1 項）。

年齢，体重，民族

PFS 製剤を用いて申請用法用量で OMB を皮下投与したときの 728 日目における B 細胞数及び投与終了後に LLN（40 cells/μL）まで回復する期間をシミュレーションで検討したところ，年齢及び体重の違いは結果に影響を与えなかった（2.7.2-3.2.2 項）。AUC 及び Cmax に対する体重の

影響が認められたものの（2.7.2-3.1.3.2 項），申請用法用量ではほぼすべての被験者で B 細胞の枯渇が確認されており（2.7.2-3.2.1 項），B 細胞動態は体重の影響を受けにくいと考えられる。

G1301 試験で RMS 患者を対象に OMB を皮下投与したとき，国内被験者における B 細胞数の推移は外国被験者と同様であった（2.7.2-2.3.3.2 項）。また，G1301 試験結果を含む母集団薬物動態／薬力学解析モデルのシミュレーションで得られた結果から，日本人と外国人の間で薬力学的（B 細胞）作用に臨床的に意味のある差は認められなかった（2.7.2-3.2.2 項）。

3.2.3 その他の試験

3.2.3.1 免疫原性

OMB はヒト型 IgG1κ モノクローナル抗体であることから，免疫原性を示す可能性は低い。OMS115102 試験，OMS112831 試験，G2301 試験，G2302 試験，及び G2102 試験では，抗薬物抗体の発現率は非常に低く（発現率 2%未満），その発現も一過性であった。G2301 試験，G2302 試験，G1301 試験，及び G2101 試験におけるすべての抗薬物抗体陽性検体について中和抗体を評価したところ，陰性であることが確認された。いずれの被験者においても抗薬物抗体が薬物動態，B 細胞動態，及び安全性に及ぼす影響は認められなかった（2.7.2-4.1 項）。

3.3 臨床薬理の結論

3.3.1 薬物動態

OMB は，他の IgG 分子と同様に標的に依存しない経路と B 細胞結合に関連する標的を介する経路の 2 種の消失経路で除去される。

G2102 試験で RMS 患者を対象に OMB 20 mg を導入投与として Day 1，Day 7，Day 14，維持投与として Day 28 以降 4 週ごとに皮下投与したとき，投与 8 週目～12 週目の AUCtau 及び Cmax の幾何平均値はそれぞれ 483 μg·h/mL 及び 1.43 μg/mL であった。

OMB の薬物動態パラメータ推定値は多くのモノクローナル抗体と類似しており，クリアランスは 0.339 L/day，分布容積は 2.57 L と推定された。体重は OMB の薬物動態に対して影響を及ぼすことが示されたが，B 細胞動態は体重の影響を受けにくいと考えられた。

3.3.2 薬力学

OMS112831 試験では OMB を皮下投与したとき，検討したいずれの用量においても，B 細胞は速やかに枯渇した。経験的モデル及び Kinetic-PD モデルによるシミュレーション結果から，投与中止後に B 細胞数が回復するまでの期間（中央値）は約 40 週間と推定された。

G2301 試験，G2302 試験，G1301 試験，及び G2102 試験では，皮下投与後 2 週間以内に B 細胞数（中央値）が 10 cells/μL 未満に減少した。G2301 試験及び G2302 試験の併合解析から，10 cells/μL 以下の枯渇は約 95%の被験者で投与 120 週目まで維持された。

3.3.3 免疫原性

OMB はヒト型モノクローナル抗体であるため，免疫原性を示す可能性は低い。OMS115102 試験，OMS112831 試験，G2301 試験，G2302 試験，及び G2102 試験では，抗薬物抗体の発現率は非常に低く（発現率 2%未満），その発現も一過性であった。G2301 試験，G2302 試験，G1301 試験，及び G2101 試験におけるすべての抗薬物抗体陽性検体について中和抗体を評価したところ，陰性であることが確認された。いずれの被験者においても抗薬物抗体が薬物動態，B 細胞動態，及び安全性に及ぼす影響は認められなかった。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

RMS 患者に OMB 20 mg を皮下投与したときの有効性は，主に，国内未承認の TER を対照とした外国第 III 相検証試験（G2301 試験及び G2302 試験），及びプラセボを対照とした日本からも参加した国際共同第 II 相試験（G1301 試験）の結果に基づき評価した。RMS 患者を対象とした 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 event-driven 試験であり，年間再発率を主要評価項目として OMB の TER に対する優越性を評価した。同じく RMS 患者を対象とした G1301 試験では，G2301 試験及び G2302 試験と同一の用法用量を用いて，OMB の Gd 造影 T1 病変の抑制効果をプラセボと比較して評価した。また，日本から参加した被験者（以下，国内被験者）でも外国から参加した被験者（以下，外国被験者）と同様に，Gd 造影 T1 病変の抑制効果が認められるかについても評価した。

本書では，G2301 試験，G2302 試験，及び G1301 試験の 3 試験を有効性の評価資料とし，いずれの試験も主要評価時点（G2301 試験及び G2302 試験：二重盲検投与期終了時，G1301 試験：投与 24 週後まで）のデータを提示した。また，本承認申請後に G1301 試験の投与 48 週後までの中間集計データ（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）が得られたため追加提出し，本書にも提示した。本項では，これら 3 試験の有効性評価の計画を示す。

この他に，RRMS 患者を対象とした外国第 II 相用量設定試験（OMS112831 試験）及び外国第 II 相静脈内投与試験（OMS115102 試験）の結果についても有効性の参考資料として評価した。これら 2 試験の有効性評価の結果は，「2.7.3 臨床的有効性」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

G2301 試験及び G2302 試験

G2301 試験及び G2302 試験は，RMS 患者を対象に，年間再発率（再発の頻度）を指標として，OMB 20 mg の TER 14 mg に対する優越性を検証することを主要目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，実薬対照，並行群間比較，event-driven，国際共同，第 III 相試験である。G2301 試験及び G2302 試験は，試験デザイン，選択除外基準，及び用法用量すべてが同じであり，同時期に実施し，治験実施医療機関及び医師はいずれか一方の試験にのみ参加できることとした。目標ランダム化被験者数は，いずれの試験も 900 名（OMB 群 450 名，TER 群 450 名）とした。

スクリーニング期（最長 45 日），二重盲検投与期（最長 30 ヵ月），及び追跡調査期（最短 9 ヵ月）の 3 期で構成された（Figure 4-1）。以下 3 つの基準をすべて満たした時点（以下，EOS cut-off）で，全被験者の二重盲検投与期を終了した。

- 主要評価項目である年間再発率に対して，各試験データで 90%の検出力を示すのに十分なデータが集積されている。
- 主要な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（3mCDW）に対して，2 試験の併合データで 90%の検出力を示すのに十分な 3mCDW イベントが集積されている。
- 主要な副次評価項目である EDSS に基づく 6 ヵ月持続する障害増悪（6mCDW）に対して，2 試験の併合データで 80%の検出力を示すのに十分な 6mCDW イベントが集積されている。

スクリーニング期の評価で適格と判定された被験者は，二重盲検投与期の Day 1 に，OMB 群又は TER 群に 1 : 1 の比でランダム化され，割り付けられた治験薬を二重盲検下で投与された。ランダム化の層別因子は，地域及び MS の病型（RRMS 又は SPMS）とした。

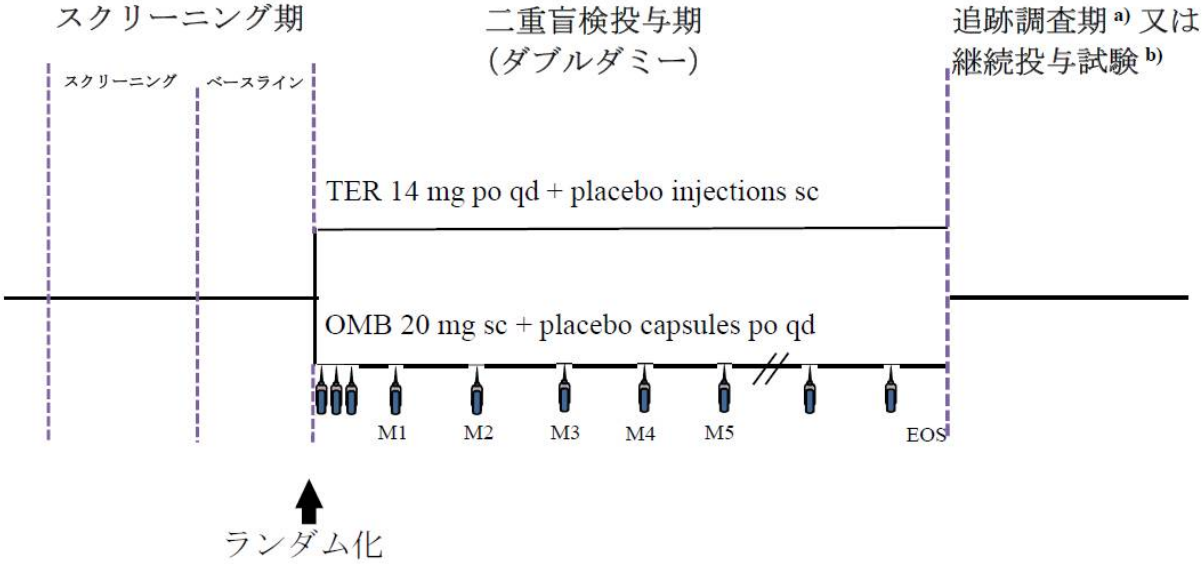
二重盲検投与期では，OMB 群の被験者に対し，OMB 20 mg を導入投与として Day 1，Day 7，Day 14，維持投与として Day 28 以降 4 週ごとに皮下投与し，プラセボを Day 1 から 1 日 1 回経口投与した。TER 群の被験者に対しては，OMB 群と同様の用法でプラセボを皮下投与し，TER 14 mg を Day 1 から 1 日 1 回経口投与した。初回投与（Day 1）は院内にて医療機関のスタッフが皮下投与することとしたが，Day 7 から Day 28 は，被験者の希望に応じて，院内にてスタッフの指導下で，被験者又は介護者が自己投与できることとした。Month 2 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。

二重盲検投与期を完了した被験者は，継続投与試験（G2399 試験）に参加可能とし，参加しない被験者は追跡調査期に移行することとした。また，治験薬投与を中止した被験者のうち，二重盲検投与期を継続することに同意しなかった被験者，及び EOS cut-off（又は Month 30 のいずれか早い方）の時点で治験薬投与中止後の追跡調査期間が 9 ヵ月未満であった被験者も追跡調査期に移行した。なお，追跡調査期は，B 細胞数の回復が見込まれる期間として，治験薬投与完了又は中止後，最短 9 ヵ月としたが，以下の基準のいずれかに該当する被験者は，該当しなくなるまで 9 ヵ月以降も 3 ヵ月ごとに評価来院を続けることとした。該当・非該当の評価は中央検査機関で行い，治療担当医師及び治験依頼者に対しては追跡調査の必要性のみが伝えられた。

- 治験薬投与中止後 9 ヵ月時点で，B 細胞数がベースライン値又は基準値下限まで回復していない。
- 治験薬投与中止後 9 ヵ月時点で，TER の血漿中濃度が 0.02 mg/L を超える。

MRI 画像の読影は MRI 中央評価機関が盲検下で行い，EDSS の評価は，評価の独立性を保つため，治療担当医師とは異なる医療従事者（EDSS 評価者）が行った。また盲検性の維持に影響する可能性がある B 細胞数等の臨床検査値は，治験薬の割付コードが開錠されるまで治験実施医療機関及び治験依頼者の治験チームには提示されないこととした。

Figure 4-1　　試験デザイン（G2301 試験及び G2302 試験）



Source：5.3.5.1-1-G2301 試験-Figure 9-1，5.3.5.1-2-G2302 試験-Figure 9-1
M = Month，EOS = End of study，po qd = 1 日 1 回経口投与，sc = 皮下投与
スクリーニング期 = スクリーニング（Day −45～Day −8）＋ベースライン（Day −7～Day 1 の治験薬初回投与直前まで）
a) 追跡調査期は，1) 二重盲検投与期を完了し継続投与試験へ参加しない被験者，2) 二重盲検投与期で治験薬投与を中止し，二重盲検投与期を継続することに同意しない被験者，3) 二重盲検投与期で治験薬投与を中止し，二重盲検投与期を継続していたが，EOS cut-off 又は Month 30（いずれか早い方）の時点で，治験薬投与中止後の追跡調査期間が 9 ヵ月未満の被験者を対象とした。
b) 継続投与試験 = G2399 試験

G1301 試験

G1301 試験は，日本人を含む RMS 患者を対象に，OMB 20 mg の有効性及び安全性をプラセボとの比較により評価することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，国際共同，第 II 相試験である。本試験は，コアパート及び継続投与パートの 2 パート，並びに追跡調査期で構成された（Figure 4-2）。目標ランダム化被験者数は 60 名（OMB 群 40 名，プラセボ群 20 名）であり，うち 30 名は国内の実施医療機関より組み入れることとした。

コアパートは，スクリーニング期（最長 45 日間）及び二重盲検投与期（24 週間）の 2 期で構成された。スクリーニング期で適格と判定された被験者は，二重盲検投与期の Day 1 に OMB 群又はプラセボ群に 2：1 の比でランダム化され，割り付けられた治験薬を Day 1，Day 7，Day 14，Day 28（Week 4），以降 4 週ごとに，Week 20 まで皮下投与された。ランダム化の層別因子は，地域（日本又は外国）及びベースラインの Gd 造影 T1 病変数（0 又は 1 以上）とした。初回投与（Day 1）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，2 回目以降は被験者の希望に応じて，院内にてスタッフの指導下で，被験者又は介護者が自己投与できることとした。

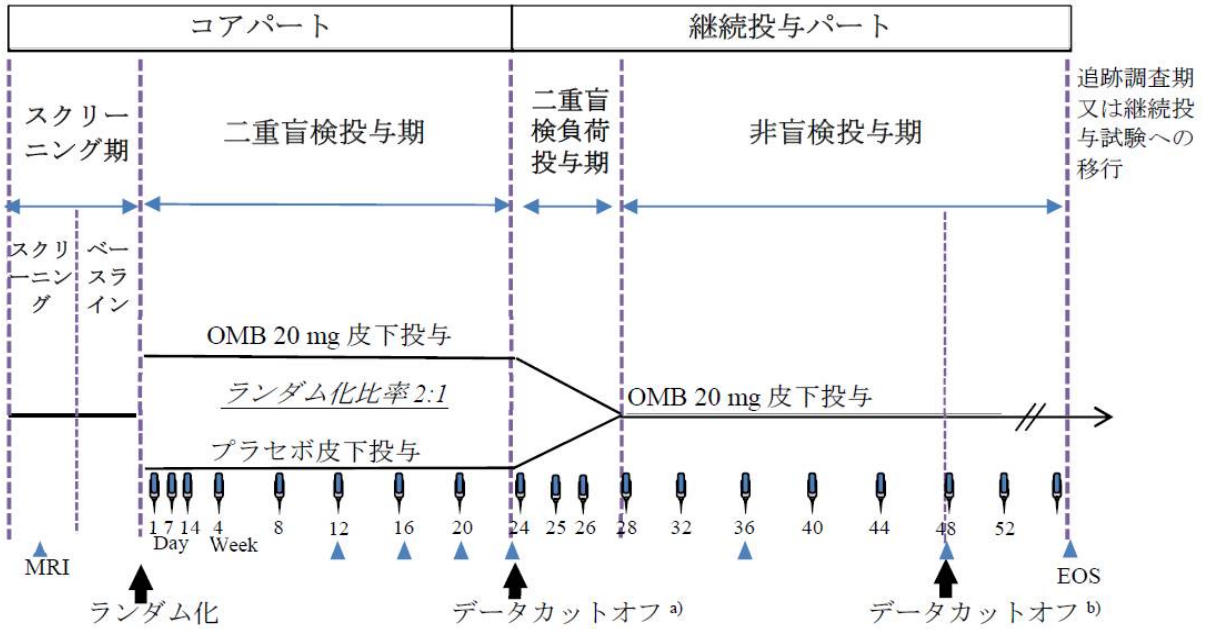
継続投与パート（24 週間以上 48 週間以下）は，二重盲検負荷投与期（4 週間）及び非盲検投与期の 2 期で構成された。二重盲検負荷投与期では，コアパートでプラセボ群であった被験者に

対しては，Week 24，Week 25，及び Week 26 で OMB 20 mg を皮下投与し，コアパートで OMB 群であった被験者に対しては，Week 24 で OMB 20 mg，Week 25 及び Week 26 でプラセボを皮下投与した。非盲検投与期では，すべての被験者に対して，Week 28 以降 4 週ごとに，OMB 20 mg を皮下投与した。Week 25 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。継続投与パートを完了した被験者は，継続投与試験（G2399 試験）に参加可能とした。

追跡調査期は，治験薬投与を完了したが継続投与試験に参加しない被験者又は治験薬投与を中止した被験者のみ移行することとし，B 細胞数を最短 36 週間（B 細胞数が基準値下限以上又はベースライン値以上に回復するまで）観察した。

MRI 画像の読影は MRI 中央評価機関が盲検下で行い，EDSS の評価は，評価の独立性を保つため，治療担当医師とは異なる医療従事者（EDSS 評価者）が行った。また盲検性の維持に影響する可能性がある B 細胞数等の臨床検査値は，治験薬の割付コードが開錠されるまで治験実施医療機関及び治験依頼者の治験チームには提示されないこととした。

Figure 4-2　　試験デザイン（G1301 試験）



Source：5.3.5.1-3-G1301 試験-Figure 9-1
EOS = End of study
追跡調査は，コアパート又は継続投与パートで治験薬投与を中止した被験者，又は本試験を完了し継続投与試験に参加しない被験者を対象とした。追跡調査期では，12 週ごとに B 細胞数を測定し，最短 36 週間（B 細胞数が基準値下限以上又はベースライン値以上に回復するまで）観察した。
継続投与試験 = G2399 試験
a) コアパートのデータカットオフ日は，最後の被験者が Week 24 のすべての評価を完了した時点とした。
b) 継続投与パートのデータカットオフ日は，最後の被験者が Week 48 のすべての評価を完了した時点とした。
スクリーニング期 = スクリーニング（Day −45～Day −8）＋ベースライン（Day −7～Day 1 の治験薬初回投与直前まで）

4.1.2 有効性の評価方法

4.1.2.1 評価項目

本書に提示した G2301 試験，G2302 試験，及び G1301 試験の有効性評価項目，並びに各試験の主要評価項目の設定根拠を以下に示す。主要評価項目以外の評価項目の設定根拠は，2.7.3-1.2 項に示した。

Table 4-1 本書に提示した有効性評価項目（G2301 試験，G2302 試験，G1301 試験）

	G2301 試験/ G2302 試験	G1301 試験（投与 24 週後）	G1301 試験（投与 48 週後）
再発に関する評価（確定再発）			
年間再発率	◎	○	○
初回再発までの期間	○	○	○
MRI 画像に基づく評価			
1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数	●	◎	○
年間の新規又は拡大 T2 病変数	●	○	○
脳容積のベースラインからの年間変化率	●	—	—
障害進行／改善に関する評価			
EDSS に基づく 3mCDW が認められるまでの期間	●	△	—
EDSS に基づく 6mCDW が認められるまでの期間	●	△	—
EDSS に基づく 6mCDI が認められるまでの期間	●	△	—
バイオマーカー			
血清 NfL 濃度	●	—	—

◎主要評価項目，●主要な副次評価項目，○副次評価項目，△探索的評価項目
G2301 試験及び G2302 試験の障害進行／改善に関する評価項目は，外国第 III 相併合データを用いて評価した。
EDSS = 総合障害度スケール，3mCDW = 3 ヵ月持続する障害増悪，6mCDW = 6 ヵ月持続する障害増悪，
6mCDI = 6 ヵ月持続する障害改善，NfL = ニューロフィラメント L 鎖

主要評価項目の設定根拠

G2301 試験及び G2302 試験では，TER を対照として，OMB の再発予防効果を評価するため，年間再発率（再発の頻度）を各試験の主要評価項目とし，再発に関する解析には，EDSS の悪化を伴う確定再発を用いた。一方，G1301 試験では，疾患活動性の客観的指標であり，再発に比べ検出感度が高く，短期間でも評価可能な MRI 画像に基づく Gd 造影 T1 病変数を主要評価項目とした。Gd 造影 T1 病変数は臨床的再発との相関が報告されており（Sormani et al. 2009, Sormani and Bruzzi 2013），RMS 患者を対象とした第 II 相試験の主要評価項目として一般的に用いられている。

4.1.2.2 解析対象

主要評価時点の有効性の主要な解析対象集団は，最大の解析対象集団（FAS）とした。FAS は，ランダム化されたすべての被験者の集団と定義し，実際に受けた治療が割り付けられた治療と異なる場合，ランダム化時に割り付けられた治療に基づき解析することとした。有効性評価では，特に記載のない限り，FAS の結果を示す。また，G1301 試験の投与 48 週後までの中間集計では，継続投与パートの最大の解析対象集団（Extension FAS）を有効性の主要な解析対象集団とした。Extension FAS は，継続投与パートで OMB が 1 回以上投与されたすべての FAS と定義し，ランダム化時に割り付けられた治療に基づき解析することとした。Extension FAS の解析には，コアパート及び継続投与パートで得られたすべての評価を含めた。

4.1.2.3 解析方法

本項では，Table 4-1 に示した有効性評価項目の解析方法の概略を示す。その他の評価項目及び部分集団解析については，2.7.3-1.2 項に示した。

4.1.2.3.1 再発に関する評価

再発に関する評価では，EDSS に基づく確定再発を解析対象とした。確定再発は，EDSS 評価に基づく臨床的に重要な変化，つまり前回の評価（再発中の評価を除く）と比べて 0.5 ポイント以上の増加，又は 2 種類以上の機能別障害度（FS）で 1 ポイント以上の増加，若しくは 1 種類の FS（膀胱直腸機能及び大脳機能を除く）で 2 ポイント以上の増加を伴う再発と定義した。

年間再発率

年間再発率は，1 年あたりの確定再発数と定義した。

G2301 試験及び G2302 試験（主要評価項目）では，OMB 群の TER 群に対する優越性を，帰無仮説「年間再発率に基づき評価した確定再発の頻度の抑制効果が投与群間で差がない」に対する対立仮説「投与群間で差がある」を設定して検証した。主要解析では，対数リンク関数を使用し，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，ベースラインの EDSS，ベースラインの Gd 造影 T1 病変数，及びベースラインの年齢を共変量，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）の自然対数を異なる試験期間を調整するためのオフセット変数とした，負の二項回帰モデルを用いて解析した。本モデルで，各投与群の調整年間再発率（共変量で調整したモデルに基づく推定値），TER 群と比較した OMB 群の年間再発率の比とその 95%信頼区間，及び年間再発率の低下率を推定した。

G1301 試験の投与 24 週後までの評価では，年間再発率について，対数リンク関数を使用し，投与群及び地域（日本又は外国）を要因，被験者ごとの試験期間（年）の自然対数を異なる試験期間を調整するためのオフセット変数とした，負の二項回帰モデルを用いて解析した。本モデルで，各投与群の調整年間再発率（共変量で調整したモデルに基づく推定値），プラセボ群と比較した OMB 群の年間再発率の比とその 95%信頼区間，及び年間再発率の低下率を推定した。また，

投与 48 週後までの評価では，年間再発率について，投与群及び投与期間別に要約統計量を算出した。

初回再発までの期間

初回再発までの期間は，治験薬の投与開始日から確定再発が初めて認められるまでの期間と定義し，「確定再発が初めて認められた日 − 治験薬初回投与日 + 1」として算出した。

G2301 試験及び G2302 試験では，投与群，地域，ベースラインの過去 1 年間の再発回数，ベースラインの EDSS，ベースラインの Gd 造影 T1 病変数，及びベースラインの年齢を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて，TER 群に対する OMB 群のハザード比の推定値，95%信頼区間，及び p 値を算出した。

G1301 試験の投与 24 週後までの評価では，投与群，地域（日本又は外国），及びベースラインの Gd 造影 T1 病変数（0 又は 1 以上）を要因，ベースラインの過去 1 年間の再発回数及び EDSS を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて，プラセボ群に対する OMB 群のハザード比の推定値，95%信頼区間，及び p 値を算出した。また，投与 24 週後及び投与 48 週後までの評価では，投与群別にイベント累積発現率の推移を Kaplan-Meier 曲線を用いて示した。

4.1.2.3.2 障害進行／改善に関する評価

EDSS に基づく 3 ヵ月持続する障害増悪（3mCDW）／6 ヵ月持続する障害増悪（6mCDW）が認められるまでの期間

EDSS に基づく 3mCDW（又は 6mCDW）が認められるまでの期間は，「EDSS に基づく障害増悪」の開始が確認された日以降 3 ヵ月（又は 6 ヵ月）後にもその継続が確認された場合に，「3mCDW（又は 6mCDW）の開始が認められた EDSS 評価日 − 治験薬初回投与日 + 1」として算出した。「EDSS に基づく障害増悪」の定義は，ベースラインの EDSS スコアが 0 の被験者はベースラインから 1.5 ポイント以上増加した場合，ベースラインの EDSS スコアが 0.5 以上 5.0 以下の被験者はベースラインから 1 ポイント以上増加した場合，ベースラインの EDSS スコアが 5.5 以上の被験者はベースラインから 0.5 ポイント以上増加した場合とした。

G2301 試験及び G2302 試験では，2 試験を併合したデータ（外国第 III 相併合データ）を用いた Pre-specified meta-analysis として，OMB 群の TER 群に対する優越性を，帰無仮説「障害増悪が認められるまでの期間が投与群間で差がない」に対する対立仮説「投与群間で差がある」を設定して検証した。帰無仮説は，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検証した。両試験の併合データから，治療効果（TER 群に対する OMB 群）のハザード比の推定値，95%信頼区間，及び p 値を算出した。さらに，試験と投与群の交互作用を伴う拡張モデルをデータに適合させ，試験間の相違を試験と投与群の交互作用の type-3test を用いて検定し，p 値を算出した。

G1301 試験では，イベント（3mCDW 又は 6mCDW）が認められた被験者の一覧を提示した。

EDSS に基づく 6 ヵ月持続する障害改善（6mCDI）が認められるまでの期間

EDSS に基づく 6mCDI が認められるまでの期間は，「EDSS に基づく障害改善」の開始が確認された日以降 6 ヵ月後にもその継続が確認された場合に，「6mCDI の開始が認められた EDSS 評価日 − 治験薬初回投与日 + 1」として算出した。「EDSS に基づく障害改善」の定義は，ベースラインの EDSS スコアが 0 以上 1.5 以下の被験者では改善の可能性なしとし，ベースラインの EDSS スコアが 2.0 以上 6.0 以下の被験者ではベースラインから 1 ポイント以上減少した場合，ベースラインの EDSS スコアが 6.5 以上 9.5 以下の被験者ではベースラインから 0.5 ポイント以上減少した場合とした。

G2301 試験及び G2302 試験では，外国第 III 相併合データを用いた Pre-specified meta-analysis として，OMB 群の TER 群に対する優越性を，帰無仮説「障害改善が認められるまでの期間が投与群間で差がない」に対する対立仮説「投与群間で差がある」を設定して検証した。帰無仮説の検証には，3mCDW 及び 6mCDW と同じ解析方法を用いた。

G1301 試験では，イベント（6mCDI）が認められた被験者の一覧を提示した。

4.1.2.3.3 MRI 画像に基づく評価

1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数

G2301 試験及び G2302 試験では，1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数について，OMB 群の TER 群に対する優越性を，帰無仮説「Gd 造影 T1 病変数が投与群間で差がない」に対する対立仮説「投与群間で差がある」を設定して，負の二項回帰モデルを用いて検証した。本モデルには，投与群及び地域を要因，年齢及びベースラインの Gd 造影 T1 病変数を連続共変量として含めた。Gd 造影 T1 病変数を 95%信頼区間とともに投与群別に推定した。また，Gd 造影 T1 病変の累積数を反応変数とし，被験者ごとの MRI スキャン回数の相違を調整するために，MRI スキャン回数の自然対数をオフセット変数として用いた。当該 Gd 造影 T1 病変数の比で示した治療効果の投与群間差を，95%信頼区間及び p 値とともに算出した。さらに，1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数の相対的な減少率を，「1 − 当該病変数の比」として算出し，割合（%）として示した。

G1301 試験（主要評価項目）では，投与 24 週後まで（MRI 評価時点：Week 12，16，20，24）の 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変の累積数について，OMB 群のプラセボ群に対する優越性を，帰無仮説「投与 24 週後までの Gd 造影 T1 病変の累積数が投与群間で差がない」に対する対立仮説「投与群間で差がある」を設定して検証した。帰無仮説は，対数リンクによる負の二項回帰モデルを用いて検証した。Gd 造影 T1 病変の累積数を反応変数とし，被験者ごとの MRI スキャン回数の相違を調整するために，MRI スキャン回数の自然対数をオフセット変数として用いた。本モデルには，投与群，地域（日本又は外国），ベースラインの Gd 造影 T1 病変数（0 又は 1 以上）を要因として含めた。Gd 造影 T1 病変数を 95%信頼区間とともに投与群別に推定した。当該 Gd 造影 T1 病変数の比で示した治療効果の投与群間差を，95%信頼区間及び p 値とともに算出した。さらに，1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数の相対的な減少率を，「当該病変数の

比－1」として算出し，割合（%）として示した。また，主要評価項目に関する地域間（日本又は外国）の一貫性を評価するため，投与群と地域の交互作用を要因として含めた統計モデルを用いて，投与 24 週後まで（MRI 評価時点：Week 12，16，20，24）の Gd 造影 T1 病変の累積数を投与群別及び地域別に解析した。当該 Gd 造影 T1 病変数の比で示した治療効果の投与群間差は，地域別に 95%信頼区間とともに算出し，いずれの地域でも投与群間差が 1 未満の場合に，治療効果が地域間で一貫していると定義した。また，投与群と地域の交互作用の p 値を示した。投与 48 週後までの評価では，Gd 造影 T1 病変の累積数（MRI 評価時点：Week 12，16，20，24，36，48）について，投与群及び投与期間別に要約統計量を算出した。

年間の新規又は拡大 T2 病変数

G2301 試験及び G2302 試験では，年間の新規又は拡大 T2 病変数について，OMB 群の TER 群に対する優越性を，帰無仮説「年間の新規又は拡大 T2 病変数が投与群間で差がない」に対する対立仮説「投与群間で差がある」を設定して，負の二項回帰モデルを用いて検証した。本モデルには，投与群及び地域を要因，年齢及びベースラインの新規又は拡大 T2 病変数を連続共変量として含めた。また，前回の MRI スキャンの新規又は拡大 T2 病変数を反応変数として用い，被験者ごとの投与期間を調整するためにベースラインから当該 MRI 評価までの期間（年）の自然対数をオフセット変数として用いた。年間の新規又は拡大 T2 病変数を 95%信頼区間とともに投与群別に推定した。当該年間病変数の比で示した治療効果の投与群間差を，95%信頼区間及び p 値とともに算出した。さらに，年間の新規又は拡大 T2 病変数の相対的な減少率を「1－当該年間病変数の比」として算出し，割合（%）として示した。

G1301 試験の投与 24 週後までの評価では，年間の新規又は拡大 T2 病変数について，対数リンクによる負の二項回帰モデルを用いて解析した。前回の MRI スキャンの新規又は拡大 T2 病変数を反応変数，被験者ごとの投与期間を調整するためにベースラインから当該 MRI 評価までの期間（年）の自然対数をオフセット変数として用いた。本モデルには，投与群，地域（日本又は外国），及びベースラインの Gd 造影 T1 病変数（0 又は 1 以上）を要因，ベースラインの T2 病変容積を連続変数の共変量として含めた。年間の新規又は拡大 T2 病変数を 95%信頼区間とともに投与群別に推定した。当該年間病変数の比で示した治療効果の投与群間差を，95%信頼区間及び p 値とともに算出した。さらに，年間の新規又は拡大 T2 病変数の相対的な減少率を「当該年間病変数の比－1」として算出し，割合（%）として示した。また，投与 48 週後までの評価では，年間の新規又は拡大 T2 病変数について，投与群及び投与期間別に要約統計量を算出した。

脳容積のベースラインからの年間変化率

G2301 試験及び G2302 試験では，脳容積のベースラインからの変化率について，OMB 群の TER 群に対する優越性を，帰無仮説「脳容積の変化率が投与群間で差がない」に対する対立仮説「投与群間で差がある」を設定して検証した。脳容積は頭蓋容積により補正した値を用いた。被験者ごとの投与期間を調整するためにランダム係数モデルを用いた。本モデルには，投与群及び

地域を固定効果（要因），時間，ベースラインの Gd 造影 T1 病変数，ベースラインの T2 病変容積，ベースラインの脳容積を連続共変量として，また投与群と時間の交互作用を含めた。投与 12 ヵ月後及び 24 ヵ月後の脳容積変化率の投与群間差を，95%信頼区間とともに算出した。投与群間差は，信頼区間を用いて点推定し，傾きの差の検定には p 値を用いた。

4.1.2.3.4 バイオマーカー

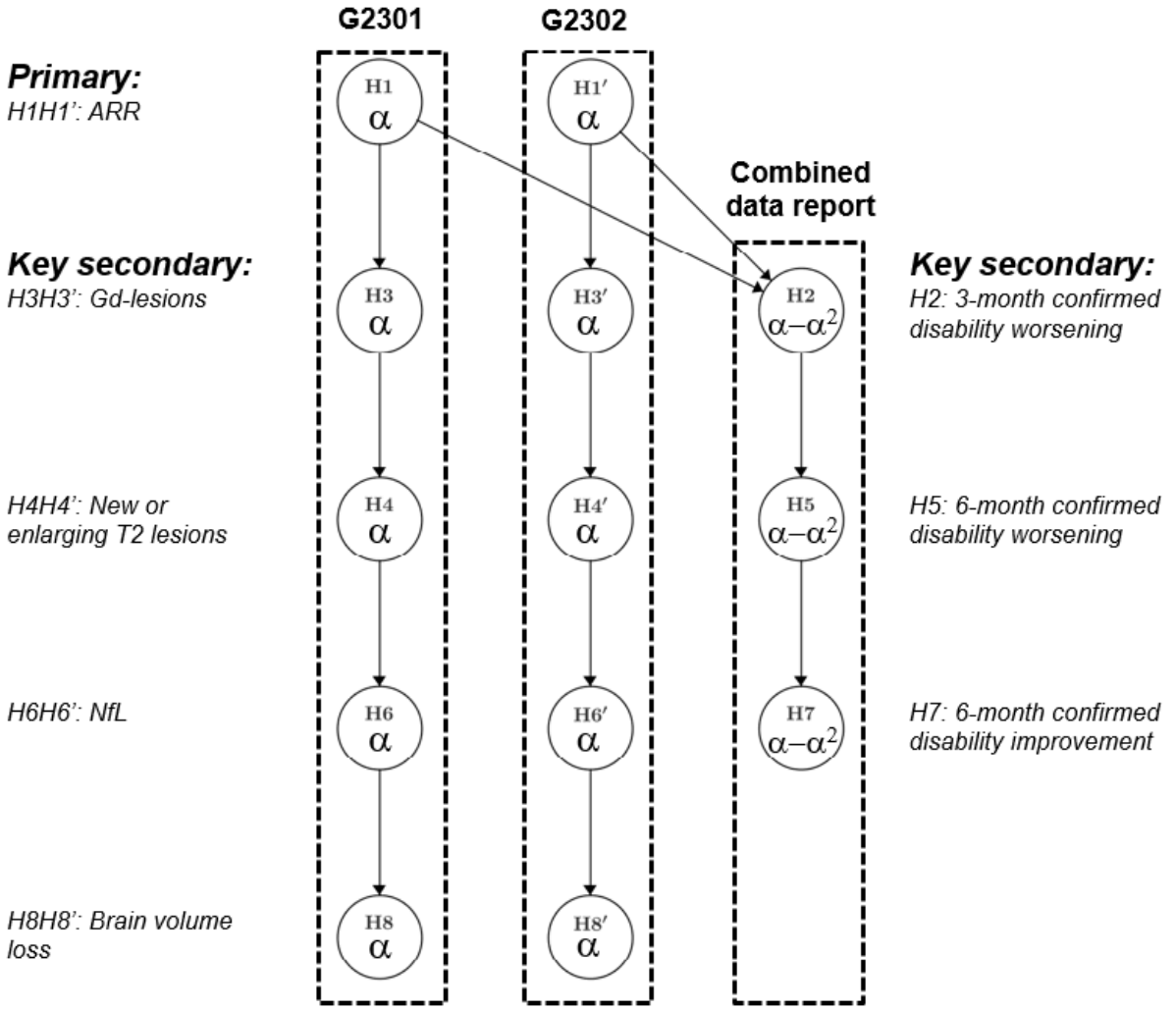
血清 NfL 濃度

G2301 試験及び G2302 試験では，血清 NfL 濃度について，OMB 群の TER 群に対する優越性を，帰無仮説「投与 3 ヵ月後の血清 NfL 濃度が投与群間で差がない」に対する対立仮説「投与群間で差がある」を設定して検証した。血清 NfL 濃度（幾何平均）は反復測定混合モデルを用いて検証した。本モデルには，投与群，地域，年齢，Visit を要因，ベースラインの Gd 造影 T1 病変数，ベースラインの T2 病変容積，及び対数変換したベースラインの血清 NfL 濃度を連続共変量として含めた。また，投与の影響を経時的に変化させるために評価時点と投与群の交互作用も含めた。血清 NfL 濃度は対数正規分布に従うと予想されるため，血清 NfL 濃度の対数変換した値を反応変数として用いた。幾何平均比で示した治療効果の投与群間差を，95%信頼区間及び p 値とともに算出した。

4.1.2.3.5 多重性の調整（G2301 試験及び G2302 試験）

主要評価項目及び主要な副次評価項目の仮説検定は，第一種の過誤を個々の試験レベル及び同一デザインの試験（G2301 試験及び G2302 試験）を合わせたレベルで管理するために，階層的な順序で実施した（Figure 4-3）。主要評価項目（年間再発率）の帰無仮説が各試験で棄却された場合，MRI 及び NfL 関連の仮説は，進行中の仮説が有意水準 0.05（両側）ですべて棄却される限り，各試験内で逐次的な順序で検証した。障害進行／改善に関する評価項目の仮説については，いずれの試験でも主要評価項目の帰無仮説が棄却された場合に，両試験を合わせた外国第 III 相併合データを用いて有意水準 0.04875（両側）で検証した（Pre-specified meta-analysis）。第一種の過誤率（片側）は，個々の試験レベルでは ≤ 0.025 に制御され，外国第 III 相併合データでは，主要評価項目の仮説には ≤ 0.000625（$= 0.025^2$），すべての評価項目を考慮すると ≤ 0.025 に制御された。

Figure 4-3　　多重性の調整（G2301 試験及び G2302 試験）



Source：5.3.5.1-1-G2301 試験-Figure 9-2，5.3.5.1-2-G2302 試験-Figure 9-2

4.2　　用法・用量設定の根拠

G2301 試験，G2302 試験，及び G1301 試験で検討した OMB の用法用量の設定根拠の概略を以下に，詳細を 2.7.3-1.1.1 項に示す。

G2301 試験及び G2302 試験

G2301 試験及び G2302 試験の OMB の用法用量は，OMS112831 試験の臨床データ，モデル解析，及びシミュレーションに基づき，「OMB20 mg を導入投与として Day 1，Day 7，Day 14，維持投与として Day 28 以降 4 週ごとに皮下投与」とした。RMS は長期投与が予想される慢性疾患であり，用法用量は有効性と安全性のバランスを考慮して設定した。

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。その結果，B 細胞数は 30 mg まで用量依存的に速やかに減少し，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。しかしながら，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，30 mg q12w 群及び 60 mg q12w 群と比較して Gd 造影 T1 病変の抑制効果に大きな違いは認められなかった。また，有害事象発現率は OMB 60 mg q4w 群で最も高く，重篤な有害事象はすべて OMB 60 mg 投与群で発現した。

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）を実施した結果，B 細胞数を速やかに減少させ，8 cells/μL 以下に維持させることにより，OMB 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/μL 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/μL 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。

G1301 試験

OMB の国内承認取得のために，G2301 試験及び G2302 試験と同一の用法用量で OMB を皮下投与したときの MRI 病変の抑制効果を評価することを主目的として，G1301 試験を実施した。よって，用法用量の設定根拠は上述のとおりである。なお，CLL 患者を対象とした臨床試験で，OMB の薬物動態及び安全性に明らかな民族差が認められなかったことから，G1301 試験で，G2301 試験及び G2302 試験と同一の用法用量を用いることは適切と考えた。

4.3 目標適応症に対する有効性

4.3.1 被験者の内訳

G2301 試験では，927 名（OMB 群 465 名，TER 群 462 名，以下同順）がランダム化され，すべての被験者に対して割り付けられた治験薬が投与され，792 名（416 名，376 名）が二重盲検投与期を完了した。二重盲検投与期に試験を中止した被験者の割合（10.3%，17.5%）は，TER 群に比べ OMB 群で低かった。主な中止理由は，被験者又は法的保護者の判断（3.4%，9.1%）及び有害事象（3.0%，3.0%）であり，被験者又は法的保護者の判断により中止となった被験者の割合は

TER 群に比べ OMB 群で低かった。ランダム化されたすべての被験者が FAS の対象となった（2.7.3-3.1.2.1 項）。

G2302 試験では，955 名（481 名，474 名）がランダム化され，すべての被験者に対して割り付けられた治験薬が投与され，786 名（397 名，389 名）が二重盲検投与期を完了した。二重盲検投与期に試験を中止した被験者の割合（17.3%，17.7%）は，投与群間で大きな違いはなく，主な中止理由は，被験者又は法的保護者の判断（6.7%，8.6%）及び有害事象（3.3%，2.7%）であった。ランダム化されたすべての被験者が FAS の対象となった（2.7.3-3.1.2.1 項）。

G1301 試験では，64 名（OMB 群 43 名，プラセボ群 21 名，以下同順）がランダム化され，すべての被験者に対して割り付けられた治験薬が投与され，59 名（40 名，19 名）が二重盲検投与期を完了した。二重盲検投与期に試験を中止した被験者の割合［7.0%（3 名），9.5%（2 名）］は，投与群間で大きな違いはなく，中止理由は，効果不十分（1 名，1 名），被験者又は法的保護者の判断（1 名，1 名），及び追跡不能（1 名，0 名）であった。ランダム化されたすべての被験者が FAS の対象となった（2.7.3-3.1.2.2 項）。二重盲検投与期を完了した 59 名全員が，継続投与パートで OMB の投与を受けた。59 名中 40 名はコアパートで OMB 群に割り付けられた被験者（以下，OMB 群）であり，19 名はプラセボ群に割り付けられ継続投与パートから OMB を投与された被験者（以下，プラセボ-OMB 群）であった。59 名中 57 名が Week 48 の評価を完了し，残りの 2 名（いずれも OMB 群）は有害事象のため Week 48 までに継続投与パートを中止した。継続投与パートに移行したすべての被験者が Extension FAS の対象となった（2.7.3-3.4.1 項）

4.3.2 人口統計学的特性及び疾患特性

G2301 試験，G2302 試験，及び G1301 試験はいずれも，18 歳以上 55 歳以下で，国際的に参照されている McDonald 診断基準の 2010 年改訂版に基づき MS と診断され，EDSS スコアが 0 以上 5.5 以下の RMS 患者を組入れ対象とした。G2301 試験及び G2302 試験は，過去 1 年間に 1 回又は過去 2 年間に 2 回の臨床的脱髄イベント，若しくは過去 1 年間に MRI 病変が認められた患者を対象としたのに対し，G1301 試験では，過去 2 年間に臨床的脱髄イベント，かつ過去 1 年間に MRI 病変が認められた患者を対象とした。

G2301 試験及び G2302 試験の主な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に関して，各試験で投与群間に不均衡はみられず，また試験間で結果は類似していた。FAS の男女比は約 1：2 で女性が多く，平均年齢は 38 歳であり，ほとんどの被験者は白人であった。MS 初発からの平均罹病期間は約 8 年であり，新たに MS と診断された被験者から MS 診断後 30 年超の被験者まで幅広く組み入れられ，MS 治療薬による治療歴がない被験者も約 40%認められた。ベースライン時に Gd 造影 T1 病変がみられなかった被験者の割合は約 60%，過去 1 年間の平均再発回数は 1.2～1.3 回であった。ベースラインの EDSS スコアの中央値は約 3.0，ほとんどの被験者が RRMS であり，SPMS の割合は約 6%であった（2.7.3-3.1.3.1 項）。

G1301 試験では，FAS の約 90%は女性で，平均年齢は 35 歳であり，アジア人（国内被験者）と白人（外国被験者）の割合はそれぞれ 50%であった。MS 初発からの平均罹病期間は約 8 年であり，新たに MS と診断された被験者から MS 診断後 20 年超の被験者まで幅広く組み入れられ，MS 治療薬による治療歴がない被験者も約 30%認められた。ベースライン時に Gd 造影 T1 病変がみられなかった被験者の割合は約 60%，過去 1 年間の平均再発回数は 1.5 回であった。ベースラインの EDSS スコアの中央値は 2.00 で，すべての被験者が RRMS であった。国内被験者と外国被験者ではベースラインの MS の疾患特性に若干の違いがみられ，MS 初発からの平均罹病期間は，外国被験者（約 6 年）に比べ，国内被験者（約 10 年）で長かった。MS 治療薬による治療歴を有する被験者の割合も，外国被験者（62.5%）に比べ，国内被験者（75.0%）で高く，外国被験者では，ほとんどの被験者でベースライン薬（インターフェロン β 又はグラチラマー酢酸塩）のみが使用されていたのに対し，国内被験者では，ベースライン薬だけでなく，フマル酸ジメチル（65.6%），フィンゴリモド（40.6%），又はナタリズマブ（21.9%）による治療歴を有する被験者も多かった。ベースラインの EDSS スコアの中央値は国内被験者（2.00）と外国被験者（2.00）で同じであった（2.7.3-3.1.3.2 項）。Extension FAS の人口統計学的特性及び疾患特性は，2.7.3-3.4.2 項に示した。

4.3.3 有効性の結果

本項では，各評価項目について，外国第 III 相検証試験（G2301 試験及び G2302 試験），日本からも参加した国際共同第 II 相試験（G1301 試験）の順に，試験ごとの結果を提示する。ただし，外国第 III 相検証試験の障害進行／改善に関する評価項目については，事前に計画したとおり 2 試験の併合データを用いて解析した結果を提示する。

4.3.3.1 年間再発率

G2301 試験及び G2302 試験：主要評価項目

G2301 試験では OMB 群（769 人年）で 90 件，TER 群（741 人年）で 177 件，G2302 試験では OMB 群（768 人年）で 95 件，TER 群（750 人年）で 198 件の確定再発が認められた（2.7.3-3.2.1.1 項）。負の二項回帰モデルで推定した年間再発率（95%信頼区間）は，G2301 試験では OMB 群で 0.11（0.09～0.14），TER 群で 0.22（0.18～0.26），G2302 試験では OMB 群で 0.10（0.08～0.13），TER 群で 0.25（0.21～0.30）であった。TER 群に対する OMB 群の年間再発率の比（95%信頼区間）は，G2301 試験で 0.495（0.374～0.654），G2302 試験で 0.415（0.308～0.559）であり，TER 群に比べて OMB 群では年間再発率がそれぞれ 50.5%，58.5%低下し，いずれの試験でも投与群間に有意な差が認められた（いずれも $p < 0.001$，両側有意水準 0.05）（Table 4-2）。

Table 4-2 年間再発率（G2301 試験，G2302 試験，FAS）

Study	Treatment	Adjusted ARR (95% CI)	Comparison [a)]	Between-treatment comparison		
				Rate reduction	ARR ratio (95% CI)	P-value
G2301	OMB 20 mg N = 454	0.11 (0.09, 0.14)	vs TER 14 mg	50.5%	0.495 (0.374, 0.654)	< 0.001*
	TER 14 mg N = 452	0.22 (0.18, 0.26)				
G2302	OMB 20 mg N = 469	0.10 (0.08, 0.13)	vs TER 14 mg	58.5%	0.415 (0.308, 0.559)	< 0.001*
	TER 14 mg N = 469	0.25 (0.21, 0.30)				

Source：5.3.5.1-1-G2301 試験-Table 14.2-1.1，5.3.5.1-2-G2302 試験-Table 14.2-1.1
ARR = Annualized relapse rate（年間再発率）
a) 対数リンク関数を使用し，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，ベースラインの EDSS スコア，ベースラインの Gd 造影 T1 病変数，及びベースラインの年齢を共変量，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，異なる試験期間を調整するためのオフセット変数とした負の二項回帰モデルを用いて解析した。
*：有意水準 0.05（両側）で有意であることを示す。

感度分析

本来の役割とは異なるデータベースへのアクセス権が付与された評価者による影響を受けた可能性のある被験者，及び本来の役割とは異なるデータの共有又はレビューに関連する治験実施計画書からの逸脱に該当する被験者を除外した集団を対象として，年間再発率の感度分析を実施した結果，当該事例による有効性評価への影響はみられなかった（2.7.3-1.2.6 項，3.2.1 項）。

初回再発までの期間

Cox 比例ハザードモデルで推定した TER 群に対する OMB 群の初回再発のハザード比（95%信頼区間）は，G2301 試験で 0.55（0.41～0.73），G2302 試験で 0.45（0.33～0.60）であり，TER 群に比べて OMB 群では，初回再発の発現リスクが G2301 試験で 45.13%，G2302 試験で 55.45%減少した（それぞれ，$p < 0.001$）。また，Kaplan-Meier 法で推定した確定再発の累積発現率においても，TER に比べて OMB は初回再発の発現を遅延させることが示された（2.7.3-3.2.1.1 項）。

G1301 試験（投与 24 週後まで）

負の二項回帰モデルで推定した年間再発率（95%信頼区間）は，OMB 群で 0.2640（0.111～0.629），プラセボ群で 0.6286（0.276～1.430）であり，プラセボ群に対する OMB 群の年間再発率の比（95%信頼区間）は 0.420（0.141～1.250）であった（Table 4-3）。プラセボ群に比べて OMB 群では年間再発率が 58.0%低下し，OMB はプラセボに比べ再発を抑制する傾向が認められた。

Table 4-3 年間再発率（G1301 試験，FAS）

					Between-treatment comparison			
Treatment	N	Adjusted ARR	(95% CI)	Comparison [a)]	Rate reduction	ARR ratio	(95% CI)	P-value
OMB 20 mg	43	0.2640	(0.111, 0.629)	vs Placebo	58.0%	0.420	(0.141, 1.250)	0.119
Placebo	21	0.6286	(0.276, 1.430)					

Source：5.3.5.1-3-G1301 試験-Table 14.2-3.1
a) 対数リンク関数を使用し，投与群及び地域を要因，被験者ごとの試験期間（年）の自然対数を異なる試験期間を調整するためのオフセット変数とした負の二項回帰モデルを用いて解析した。

初回再発までの期間

Cox 比例ハザードモデルで推定したプラセボ群に対する OMB 群の初回再発のハザード比（95%信頼区間）は 0.49（0.16～1.48）であり，プラセボ群に比べて OMB 群では初回再発の発現リスクが 51.4%減少した。また，Kaplan-Meier 法で推定した確定再発の累積発現率においても，投与 16 週後まではいずれの投与群でも再発はほとんど認められなかったが，投与 16 週後より投与群間の差が明確となり，OMB はプラセボに比べ初回再発の発現を遅延させる傾向がみられた（2.7.3-3.2.1.2 項）。

G1301 試験（投与 48 週後まで）

投与 48 週後のデータカットオフ日までの投与期間別の年間再発率は，OMB 群ではベースライン～Week 24 は 0.217 であり，Week 24～Week 48 データカットオフ日ではさらに低下して 0.081 であった。また，patient-based の年間再発率の平均値はそれぞれ 0.215，0.262 であった。プラセボ-OMB 群の年間再発率は，ベースライン～Week 24 が 0.684，Week 24～Week 48 データカットオフ日が 0.083 であり，プラセボから OMB 投与に切り替えた Week 24 より後に明らかに減少した。この傾向は patient-based の年間再発率の平均値でも同様にみられた（ベースライン～Week 24：0.681，Week 24～Week 48 データカットオフ日：0.074）（Table 4-4）。

Table 4-4 投与期間別の年間再発率（G1301 試験，Extension FAS）

Time period	Endpoint	Statistics	OMB 20 mg N = 40	Placebo-OMB 20 mg N = 19
Baseline, Week 24	ARR (patient-based)	n	40	19
		Mean	0.215	0.681
		SD	0.6547	1.0302
		Minimum	0.00	0.00
		Median	0.000	0.000
		Maximum	2.16	2.19
	Number of relapses	Sum	4	6
	Time in study(days)	Sum	6741	3206
	ARR (time-based)		0.217	0.684
Week 24, date of Cut-off 2	ARR (patient-based)	n	40	19
		Mean	0.262	0.074
		SD	1.3970	0.3235
		Minimum	0.00	0.00
		Median	0.000	0.000
		Maximum	8.70	1.41
	Number of relapses	Sum	2	1
	Time in study(days)	Sum	9049	4385
	ARR (time-based)		0.081	0.083

Source：5.3.5.1-4-G1301 試験-Table 14.2-3.1
年間再発率（time-based）＝全被験者の再発数の合計/全被験者の評価期間（日）の合計 × 365.25 で算出した。
年間再発率（patient-based）＝各被験者の再発数の合計/各被験者の評価期間（日）× 365.25 で算出した。

初回再発までの期間

投与 48 週後のデータカットオフ日までの Kaplan-Meier 法で推定した確定再発の累積発現率において，プラセボ-OMB 群では OMB 群と比べて Week 16 より初回再発が増加したが，プラセボから OMB 投与に切り替えた Week 24 以降，初回再発は認められなかった（2.7.3-3.4.5 項）。

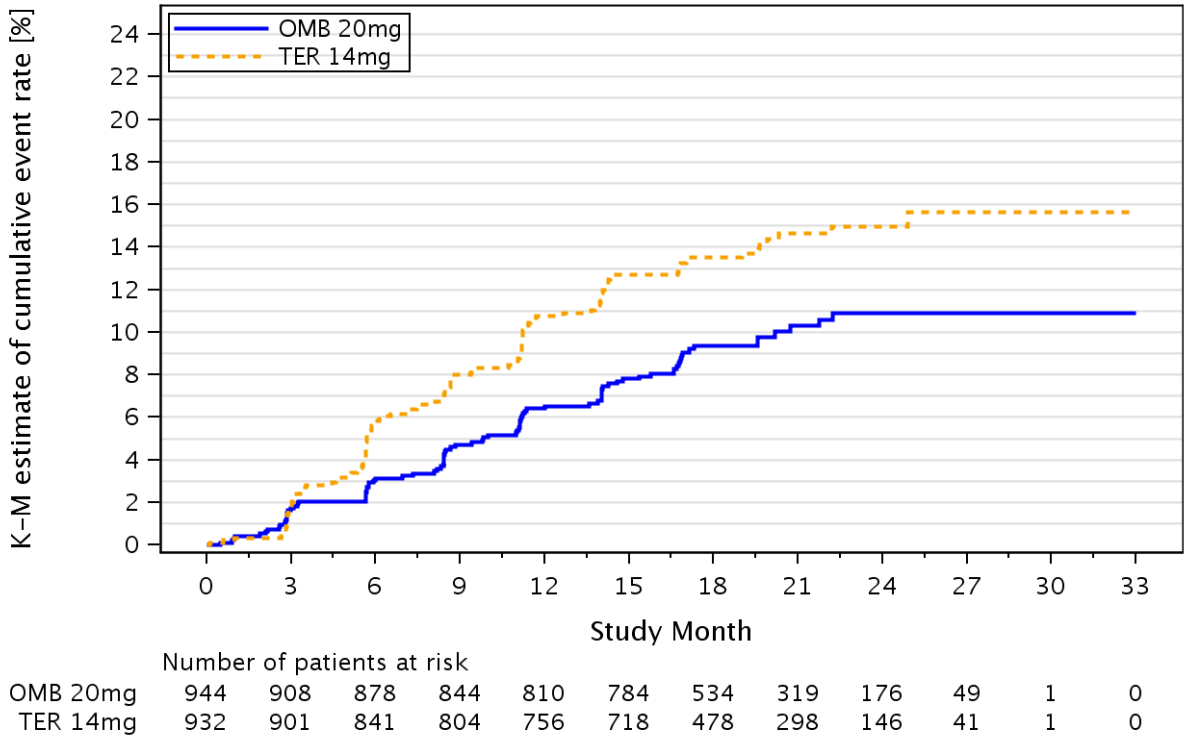
4.3.3.2 障害進行／改善に関する評価

G2301 試験及び G2302 試験

EDSS に基づく 3mCDW が認められるまでの期間

外国第 III 相併合データで，初回 3mCDW（イベント）は OMB 群の 88 名（9.3%），TER 群の 125 名（13.4%）に計 213 件認められた。Cox 比例ハザードモデルで推定した TER 群に対する OMB 群の 3mCDW 初回発現のハザード比（95%信頼区間）は 0.656（0.499～0.862）であり，TER 群に比べて OMB 群では 3mCDW の発現リスクが 34.4%減少し，投与群間に有意な差が認められた（p = 0.002，両側有意水準 0.04875）（2.7.3-3.2.2.1.1 項）。また，Kaplan-Meier 法で推定した初回 3mCDW の累積発現率の結果でも，OMB は TER に比べて 3mCDW の発現を遅延させることが示された（Figure 4-4）。

Figure 4-4　　初回 3mCDW が認められるまでの期間（外国第 III 相併合データ，FAS）

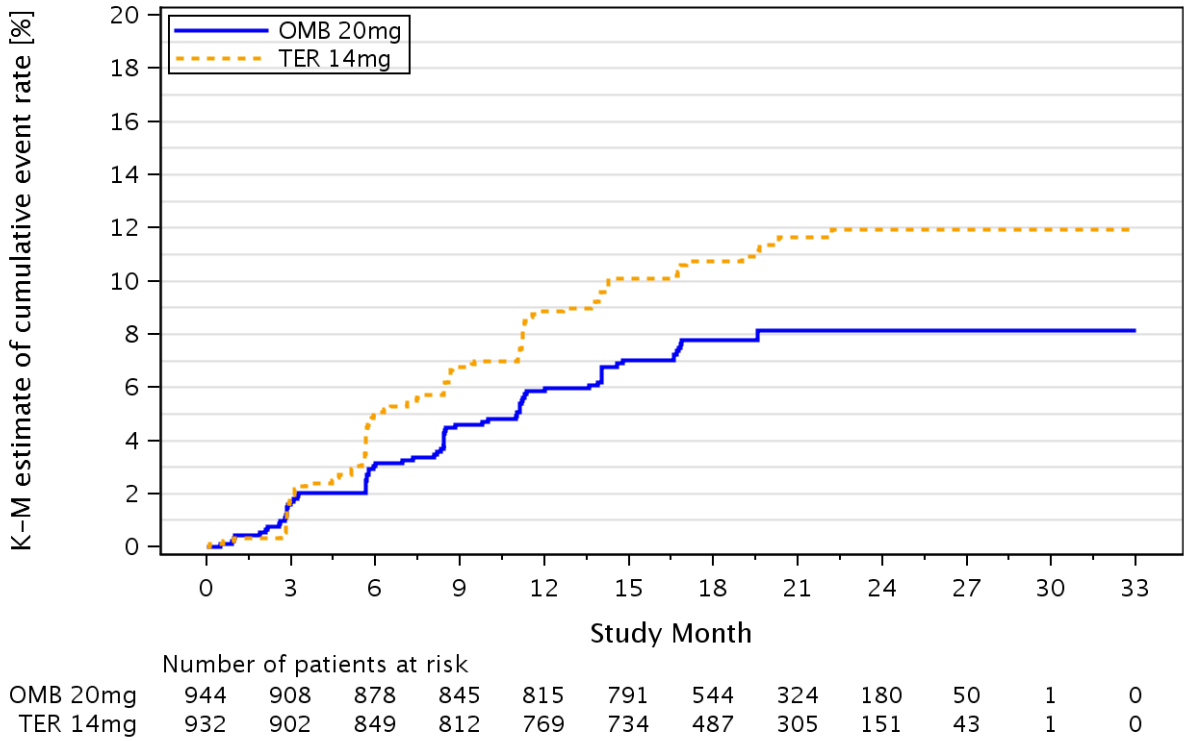


Source：5.3.5.3-1-Figure 14.2-6.1

EDSS に基づく 6mCDW が認められるまでの期間

外国第 III 相併合データで，初回 6mCDW（イベント）は OMB 群の 71 名（7.5%），TER 群の 99 名（10.6%）に計 170 件認められた。Cox 比例ハザードモデルで推定した TER 群に対する OMB 群の 6mCDW 初回発現のハザード比（95%信頼区間）は 0.675（0.498～0.916）であり，TER 群に比べて OMB 群では 6mCDW の発現リスクが 32.5%減少し，投与群間に有意な差が認められた（p＝0.012，両側有意水準 0.04875）（2.7.3-3.2.2.1.1 項）。Kaplan-Meier 法で推定した初回 6mCDW の累積発現率の結果でも，OMB は TER に比べて 6mCDW の発現を遅延させることが示された（Figure 4-5）。

Figure 4-5　　初回 6mCDW が認められるまでの期間（外国第 III 相併合データ，FAS）



Source：5.3.5.3-1-Figure 14.2-7.1

感度分析

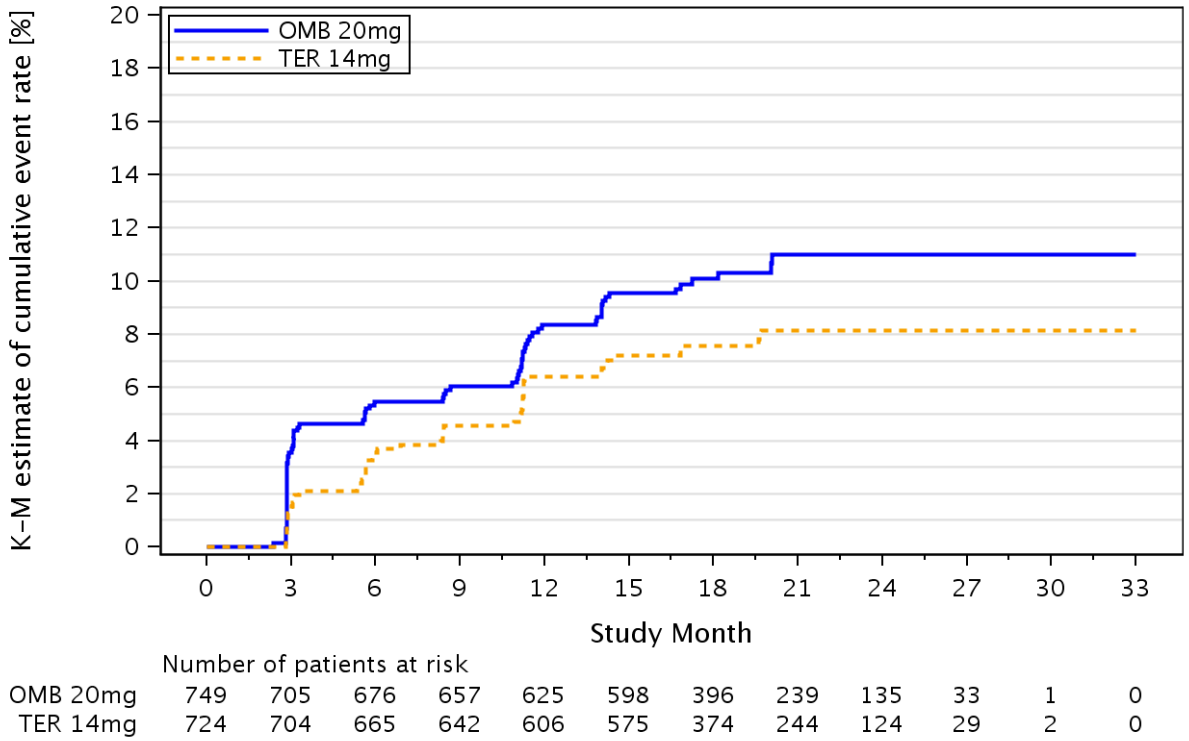
本来の役割とは異なるデータベースへのアクセス権が付与された評価者による影響を受けた可能性のある被験者，及び本来の役割とは異なるデータの共有又はレビューに関連する治験実施計画書からの逸脱に該当する被験者を除外した集団を対象として，3mCDW 及び 6mCDW の感度分析を実施した結果，当該事例による有効性評価への影響はみられなかった（2.7.3-1.2.6 項，3.2.2 項）。

EDSS に基づく 6mCDI が認められるまでの期間

外国第 III 相併合データで，初回 6mCDI（イベント）は OMB 群の 74 名（9.9%），TER 群の 53 名（7.3%）に計 127 件認められた。これは治験実施計画書の仮定に基づき 80%の検出力を得るために必要なイベント数（133 件）より少なく，6mCDI の解析に必要な検出力は確保できなかった。Cox 比例ハザードモデルで推定した TER 群に対する OMB 群の 6mCDI 初回発現のハザード比（95%信頼区間）は 1.352（0.950～1.924）であり，TER 群に比べて OMB 群では 6mCDI の発現が 35.2%増加したが，投与群間に有意な差は認められなかった（p＝0.094，両側有意水準 0.04875）（2.7.3-3.2.2.1.2 項）。Kaplan-Meier 法で推定した初回 6mCDI の累積発現率の結果でも，

OMB は TER に比べて投与 3 ヵ月後頃から 6mCDI の発現を促進する傾向がみられた（Figure 4-6）。

Figure 4-6　　初回 6mCDI が認められるまでの期間（外国第 III 相併合データ，FAS）



Source：5.3.5.3-1-Figure 14.2-8.1

G1301 試験（投与 24 週後まで）

投与 24 週後までに，OMB 群の 1 名でのみ 3mCDW（イベント）が認められた。6mCDW（イベント）及び 6mCDI（イベント）はいずれの群でも認められなかった（2.7.3-3.2.2.2 項）。

4.3.3.3　1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数

G2301 試験及び G2302 試験

負の二項回帰モデルで推定した 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数（調整済み平均値，以下同様）の TER 群に対する OMB 群の比（95%信頼区間）は，G2301 試験で 0.025（0.013～0.049），G2302 試験で 0.062（0.037～0.101）であった。TER 群に比べて OMB 群では Gd 造影 T1 病変数が G2301 試験で 97.5%，G2302 試験で 93.8%減少し，いずれの試験でも投与群間に有意な差がみられた（いずれも $p < 0.001$，両側有意水準 0.05）（Table 4-5）。

Table 4-5 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数（G2301 試験，G2302 試験，FAS）

						Between-treatment comparison			
Study	Treatment	N	Adjusted mean number of Gd-enhancing T1 lesions per scan	(95% CI)	Comparison [a)]	Rate reduction	Rate ratio	(95% CI)	P-value
G2301	OMB 20 mg	432	0.0115	(0.006, 0.022)	vs TER 14 mg	97.5%	0.025	(0.013, 0.049)	< 0.001*
	TER 14 mg	422	0.4523	(0.356, 0.575)					
G2302	OMB 20 mg	439	0.0317	(0.021, 0.048)	vs TER 14 mg	93.8%	0.062	(0.037, 0.101)	< 0.001*
	TER 14 mg	434	0.5141	(0.402, 0.658)					

Source：5.3.5.1-1-G2301 試験-Table 14.2-2.1，5.3.5.1-2-G2302 試験-Table 14.2-2.1
ステロイド療法終了後 30 日以内に収集したスキャンに基づく Gd 造影 T1 病変は解析から除外した。
a) 投与群及び地域を要因，年齢及びベースラインの Gd 造影 T1 病変数を連続共変量とした負の二項回帰モデルを用いて解析した。Gd 造影 T1 病変数の評価の際の MRI スキャン回数の自然対数をオフセット変数として，1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数の相対的な減少率を算出した。
*：有意水準 0.05（両側）で有意であることを示す。

G1301 試験：主要評価項目（投与 24 週後まで）

負の二項回帰モデルで推定した投与 24 週後までの 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数のプラセボ群に対する OMB 群の比（95%信頼区間）は 0.064（0.018～0.232）であり，プラセボ群に比べて OMB 群では Gd 造影 T1 病変数が 93.6%減少し，投与群間で有意な差がみられた（$p < 0.001$）（Table 4-6）。

Table 4-6 投与 24 週後までの 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数（G1301 試験，FAS）

					Between-treatment comparison			
Treatment	N	Adjusted mean number of Gd-enhancing T1 lesions rate per scan	(95% CI)	Comparison [a)]	Rate reduction	Rate ratio	(95% CI)	P-value
OMB 20 mg	39	0.0670	(0.027, 0.167)	vs Placebo	93.6%	0.064	(0.018, 0.232)	< 0.001*
Placebo	20	1.0413	(0.465, 2.331)					

Source：5.3.5.1-3-G1301 試験-Table 14.2-1.1
ステロイド療法終了後 14 日以内に収集したスキャンに基づく Gd 造影 T1 病変は解析から除外した。
a) 投与群，地域（日本，外国），及びベースラインの Gd 造影 T1 病変数を要因とした負の二項回帰モデルを用いて解析した。Gd 造影 T1 病変数の評価の際の MRI スキャン回数の自然対数をオフセット変数として，1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数の相対的な減少率を算出した。
*：有意水準 0.05（両側）で有意であることを示す。

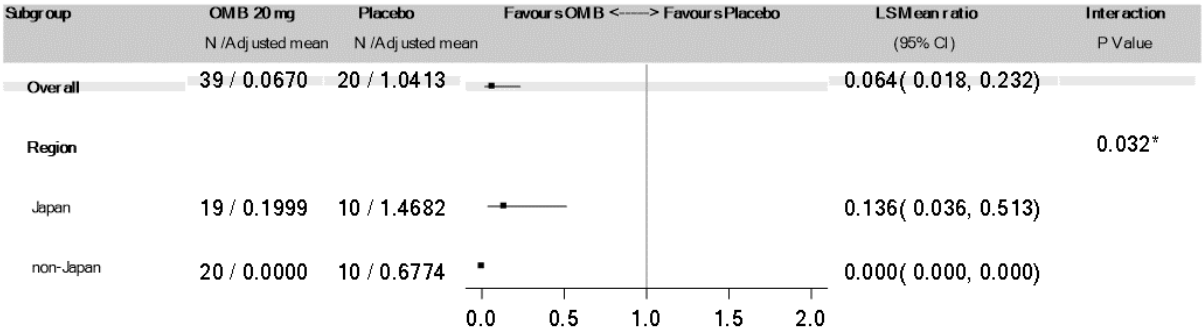
地域間（日本及び外国）の一貫性（G1301 試験）

国内被験者では，負の二項回帰モデルで推定した 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数は，OMB 群で 0.1999 個，プラセボ群で 1.4682 個であった。プラセボ群に対する OMB 群の Gd 造影 T1 病変数の比（95%信頼区間）は 0.136（0.036～0.513）であり，プラセボ群に比べて OMB 群では Gd 造影 T1 病変数が 86.4%減少した。一方，外国被験者では，1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数は，OMB 群で 0.0000 個，プラセボ群で 0.6774 個であった。プラセボ群に対する OMB 群

の Gd 造影 T1 病変数の比（95%信頼区間）は 0.000（0.000～0.000）であり，プラセボ群に比べて OMB 群では Gd 造影 T1 病変数が 100%減少した（Figure 4-7）。

国内被験者及び外国被験者のいずれにおいても，Gd 造影 T1 病変数のプラセボ群に対する OMB 群の比は 1 未満であり，OMB の Gd 造影 T1 病変の抑制効果について，事前に定義した地域間の一貫性が示された。国内被験者では，4.3.2 項で示したように，ベースライン薬以外の MS 治療薬による治療歴を有する被験者の割合が高かったにもかかわらず，外国被験者と同様に，Gd 造影 T1 病変に対する OMB の抑制効果が認められた。

Figure 4-7　　地域別の 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数（G1301 試験，FAS）



Source：5.3.5.1-3-G1301 試験-Figure 14.2-1.1
ステロイド療法終了後 14 日以内に収集したスキャンに基づく Gd 造影 T1 病変は解析から除外した。
投与群，地域（日本，外国），投与群と地域の交互作用，及びベースラインの Gd 造影 T1 病変数を要因とした負の二項回帰モデルを用いて解析した。Gd 造影 T1 病変数の評価の際の MRI スキャン回数の自然対数をオフセット変数として，1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数の相対的な減少率を算出した。
*：有意水準 0.05（両側）で有意であることを示す。

G1301 試験：（投与 48 週後まで）

投与 48 週後までの投与期間別の 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数（平均値，以下同様）は，OMB 群ではベースライン～Week 24（MRI 評価時点：Week 12，16，20，24）は 0.106 個であり，Week 24～Week 48（MRI 評価時点：36，48）ではさらに減少して 0.027 個であった。プラセボ-OMB 群では，ベースライン～Week 24 が 1.150 個，Week 24～Week 48 が 0.025 個であり，プラセボから OMB 投与に切り替えた Week 24 より後に Gd 造影 T1 病変数は明らかに減少した（Table 4-7）。

Table 4-7 投与期間別の 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数（G1301 試験, Extension FAS）

Time period	Endpoint	Statistics	OMB 20 mg N = 40	Placebo-OMB 20 mg N = 19
Baseline, Week 24	Number of patients included	n	39	19
	Number of Gd-enhancing T1 lesions	Sum	14	69
	Number of scans	Sum	132	60
	Mean number of Gd-enhancing T1 lesions per scan		0.106	1.150
Week 24, Week 48	Number of patients included	n	38	19
	Number of Gd-enhancing T1 lesions	Sum	2	1
	Number of scans	Sum	74	40
	Mean number of Gd-enhancing T1 lesions per scan		0.027	0.025

Source：5.3.5.1-4-G1301 試験-Table 14.2-1.1
ステロイド療法終了後 14 日以内に収集したスキャンに基づく Gd 造影 T1 病変は解析から除外した。
1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数の平均値 = Gd 造影 T1 病変数の合計/MRI スキャン数で算出した。

4.3.3.4 年間の新規又は拡大 T2 病変数

G2301 試験及び G2302 試験

負の二項回帰モデルで推定した年間の新規又は拡大 T2 病変数（対ベースライン）の TER 群に対する OMB 群の比（95%信頼区間）は，G2301 試験で 0.18（0.15～0.22），G2302 試験で 0.15（0.13～0.19）であった。TER 群に対する OMB 群の病変の減少率は，G2301 試験で 81.9%，G2302 試験で 84.5%であり，いずれの試験でも投与群間に有意な差がみられた（いずれも $p < 0.001$，両側有意水準 0.05）（2.7.3-3.2.4.1 項）。

G1301 試験（投与 24 週後まで）

負の二項回帰モデルで推定した年間の新規又は拡大 T2 病変数（対ベースライン）のプラセボ群に対する OMB 群の比（95%信頼区間）は 0.284（0.130～0.620）であり，プラセボ群に対する OMB 群の病変の減少率は 71.6%であった（$p = 0.002$）（2.7.3-3.2.4.2 項）。

G1301 試験（投与 48 週後まで）

投与期間別の年間の新規又は拡大 T2 病変数は，OMB ではベースライン～Week 24（対ベースライン）は 4.810 個であり，Week 24～Week 48（対 Week 24）ではさらに減少して 0.230 個であった。プラセボ-OMB 群ではそれぞれ 12.080 個，0.813 個であり，プラセボから OMB 投与に切り替えた Week 24 より後に，年間の新規又は拡大 T2 病変数は明らかに減少した（2.7.3-3.4.4 項）。

4.3.3.5 血清ニューロフィラメントＬ鎖（NfL）濃度

G2301 試験及び G2302 試験

いずれの試験でも，OMB は神経軸索の損傷を反映する血清 NfL 濃度を TER に比べて有意に減少させた。G2301 試験で，投与 3 ヵ月後の血清 NfL 濃度（調整済み幾何平均値，以下同様）は，TER 群に比べ OMB 群で 7%減少し，投与群間で有意な差がみられた（$p = 0.011$，両側有意水準 0.05）。投与 12 ヵ月後，投与 24 ヵ月後の血清 NfL 濃度も TER 群に比べ OMB 群で，それぞれ 27%，23%減少した（いずれも，$p < 0.001$）。G2302 試験でも同様に，投与 3 ヵ月後の血清 NfL 濃度は，TER 群に比べ OMB 群で 11%減少し，投与群間で有意な差がみられた（$p < 0.001$，両側有意水準 0.05）。投与 12 ヵ月後，投与 24 ヵ月後の血清 NfL 濃度も TER 群に比べ OMB 群で，それぞれ 26%，24%減少した（いずれも，$p < 0.001$）。また，ベースラインの血清 NfL 濃度が高いほど，試験期間中に新規又は拡大 T2 病変数が増加する傾向がみられたが，ベースラインの血清 NfL 濃度にかかわらず，TER に比べて OMB は年間の新規又は拡大 T2 病変数を抑制した（2.7.3-3.2.5.1 項）。

4.3.3.6 脳容積のベースラインからの年間変化率

G2301 試験及び G2302 試験

G2301 試験及び G2302 試験のいずれの群においても，投与 12 ヵ月後及び投与 24 ヵ月後の脳容積は，ベースラインと比べて減少した。脳容積のベースラインからの年間変化率（調整済み平均値）（95%信頼区間）は，G2301 試験で OMB 群−0.28（−0.34～−0.22）%，TER 群−0.35（−0.41～−0.29）%，G2302 試験で OMB 群−0.29（−0.35～−0.23）%，TER 群−0.35（−0.42～−0.29）%であり，いずれの試験でも投与群間で大きな違いはみられなかった（2.7.3-3.2.6.1 項）。

4.4 特別な患者集団での有効性

4.4.1 部分集団での検討（G2301 試験及び G2302 試験）

外国第 III 相併合データを用いて，再発（年間再発率）及び障害進行（3mCDW 及び 6mCDW）について，人口統計学的特性（年齢，性別，体重，地域）及びベースラインの疾患特性（MS の病型，EDSS スコア，過去 2 年の再発回数，Gd 造影 T1 病変数，T2 病変容積，及び MS 治療薬の治療歴）を因子として部分集団別に評価した。年間再発率については，いずれの部分集団でも一貫して全体集団と同様に，TER 群と比べて OMB 群で高い再発抑制効果が認められた。障害進行（3mCDW 及び 6mCDW）についても，ほとんどの部分集団で全体集団と同様に，TER 群と比べて OMB 群で高い障害進行抑制効果が認められた。6mCDW の体重別及び T2 病変容積別の一部の部分集団では，ハザード比の点推定値が 1 を上回ったものの，いずれの因子についても部分集団別のハザード比に特定の傾向はみられず，臨床的な意味はないと考える（2.7.3-3.3 項）。

4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性

4.5.1 効果の持続

外国第 III 相併合データを用いて，年間再発率を累積期間別及び投与期間別に評価した結果，TER と比べた OMB の高い再発抑制効果は長期間持続することが確認された。両試験は，最長 30 ヵ月まで投与可能なデザインであり，OMB 群 312 名，TER 群 217 名が 2 年を超える治験薬の投与を受けた（2.7.3-5.1 項）。

4.5.2 耐薬性又は反跳現象

外国第 III 相併合データを用いて，投与中止後の疾患活動性（年間再発率及び Gd 造影 T1 病変数）を評価した結果，OMB の投与中止後に疾患活動性が高まる傾向はみられなかった（2.7.3-5.2 項）。

4.6 有効性の結論

RMS 患者を対象とした外国第 III 相検証試験（G2301 試験及び G2302 試験）で，外国での第一選択薬の一つである TER に優る OMB の治療効果が示された。多重性を調整した解析の結果，TER に比べて OMB は，再発（年間再発率）及び身体的障害進行（3mCDW，6mCDW）だけでなく，MRI 画像上の疾患活動性（Gd 造影 T1 病変数，新規又は拡大 T2 病変数）及び神経軸索損傷のバイオマーカー（血清 NfL 濃度）も有意に抑制することが検証された。

TER に優る OMB の再発予防効果及び障害進行抑制効果は，ベースラインの疾患活動性，MS の病型，及び MS 治療薬の治療歴の有無別のいずれの部分集団においても一貫して全体集団と同様に認められた。また，ベースラインの血清 NfL 濃度が高いほど試験期間中の新規又は拡大 T2 病変数は増加する傾向がみられたが，TER と比べた OMB の新規又は拡大 T2 病変に対する高い抑制効果は，ベースラインの血清 NfL 濃度にかかわらず一貫して認められ，OMB は広範な RMS 患者に有効であることが示唆された。

日本からも参加した国際共同第 II 相試験（G1301 試験）では，外国第 III 相検証試験（G2301 試験及び G2302 試験）と同一の用法用量で，OMB はプラセボと比べて Gd 造影 T1 病変を有意に抑制することが示され，再発も抑制する傾向がみられた。また，国内被験者では外国被験者に比べ MS の罹病期間が長く，ベースライン薬以外の MS の治療薬の治療歴を有する被験者の割合が高かったにもかかわらず，外国被験者と同様に，OMB の高い Gd 造影 T1 病変の抑制効果が示された。これらの結果は，[redacted]相談（[redacted]）で PMDA と合意した有効性に関するすべての要件（1.2.1 項）を満たしており，G2301 試験及び G2302 試験で示された OMB の再発及び身体的障害進行等に関する有効性は，国内の患者でも同様に期待できると考える。本承認申請後に得られた G1301 試験の投与 48 週後までの中間集計では，OMB は投与開始からの 24 週間に比べて

投与 24 週後以降に疾患活動性（MRI 評価及び再発）をさらに抑制する傾向がみられた。また，プラセボから OMB へ切り替えることで，疾患活動性が抑制された。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

RMS 患者に OMB 20 mg を皮下投与したときの安全性は，主に，外国第 III 相検証試験の 2 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），計 3 試験の結果に基づき評価した。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，被験者の組入れ基準，治験薬の用法・用量，対照群，評価項目，及び評価スケジュールも同一で，人口統計学的特性，曝露期間，及び安全性の結果も類似していたことから，本書では，発現率が低い事象も包括的に評価可能となる 2 試験を併合したデータ（以下，外国第 III 相併合データ）に基づき評価した。本書では，安全性の主な評価結果を提示し，詳細な結果及び解析方法は「2.7.4 臨床的安全性」に，試験別の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

この他に，本承認申請では，AI 製剤（申請製剤）と PFS 製剤を用いて皮下投与したときの生物学的同等性を評価した外国第 II 相試験（G2102 試験），皮下投与時の用法用量を検討した外国第 II 相試験（OMS112831 試験），及び静脈内投与時の安全性及び有効性を評価した外国第 II 相試験（OMS115102 試験）の 3 試験の結果も安全性評価の参考として用いたが，これらの試験結果は「2.7.4 臨床的安全性」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

なお，OMB は再発又は難治性の CD20 陽性の CLL に対する治療薬として，アーゼラの商品名で国内外で承認されているが，CLL での用法用量（初回は 300 mg，2 回目以降は 2000 mg を点滴静注）は MS（20 mg を皮下投与）と大幅に異なること，CLL と MS で疾患特性も異なることから，CLL の市販後データは本承認申請資料に含めなかった。

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

安全性の評価資料とした G2301 試験，G2302 試験，及び G1301 試験の概要及び治験薬の投与方法は 4.1.1 項に示した。これらの 3 試験で，安全性解析対象となった被験者は 1946 名（うち国内被験者数は 32 名）であった。このうち OMB 群の被験者数は 989 名（うち国内被験者数は 21 名）であり，OMB の投与期間が 96 週を超える被験者 312 名が含まれた。

5.1.2 安全性の評価方法

本項では，G2301 試験，G2302 試験，及び G1301 試験の安全性の評価方法の概要を示し，詳細は「2.7.4 臨床的安全性」に示した。

5.1.2.1 評価項目

本書での安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，IgG 濃度，IgM 濃度），バイタルサイン，及び心電図とした。B 細胞数及び免疫原性は，3 章で評価した。

5.1.2.2 評価方法

有害事象は，治験参加に関する同意取得後に被験者に生じたあらゆる望ましくない医療上の出来事［あらゆる好ましくない，意図しない徴候（臨床検査値異常を含む），症状又は疾患］と定義し，治験薬の使用と事象との時間的関係又は因果関係の有無を問わない。また，臨床検査値又はその他の検査結果の異常は，それらが臨床的徴候又は症状を伴った場合，臨床的に重要と考えられる場合，又は治療を必要とした場合にのみ有害事象とした。

重篤な有害事象は，「死に至るもの又は生命を脅かすもの」，「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」，「先天異常を来すもの」，「治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの」，「医学的に重要なもの，すなわち被験者を危険にさらすか，又は内科的又は外科的処置を必要とするような事象」のいずれかに該当する有害事象と定義した。すべての悪性腫瘍は，「医学的に重要なもの」以外の重篤の定義を満たさない場合でも，「医学的に重要なもの」として重篤と評価した。MS 再発及び障害進行は，有効性評価項目であるため，重症度が非常に高い又は医学的に予測できない MS 再発又は障害進行であり特別な報告が必要と治療担当医師が判断した場合を除き，重篤な有害事象の報告対象外とした。

有害事象の標準化には ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 22.0 又は 22.1（解析時点で最新の version）を用い，日本語訳には MedDRA 日本語版（MedDRA/J）を使用した（2.7.4-1.1.2.1.1 項）。

5.1.2.3 解析対象

安全性解析対象集団（SAF）は，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。被験者は，実際に投与された治験薬の投与群に従って解析した。本書では，特に記載のない限り，SAF の結果を示す。

5.1.2.4 解析方法

有害事象

有害事象の発現被験者数及び発現率を，投与群別，治験薬との関連の有無別，及び CTCAE version 5.0 のグレード 1～4 の重症度別に集計した。また，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，休薬を要した有害事象を集計した。死亡及び重篤な有害事象の集計には，各試験のデータカットオフ日（G2301 試験：2019 年 7 月 5 日，G2302 試験：2019 年 7 月 10 日，G1301 試験：2019 年 12 月 26 日）時点で報告されているすべての事象を含めた。その他は，特に記載のない限り，治験薬最終投与から 100 日後までのデータを集計した。

有害事象の発現率の合計には，少なくとも 1 回有害事象が発現した被験者数を示した。有害事象は器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別に集計し，特に記載のない限り PT を記載した。同一の有害事象を複数回発現した被験者は，各 PT で 1 名と集計し，また，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した被験者は，SOC の合計で 1 名と集計した。

なお，G1301 試験の投与 24 週後までの中間集計では，プラセボ群に初めて OMB を投与した投与 24 週後の注射当日に発現した有害事象も含まれていたことから，開鍵後に，9 回目の注射当日に発現した有害事象を除外した事後解析を行い，本剤の有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現率をプラセボと比較した。

注目すべき有害事象

OMB 及びその類薬で懸念されるリスク，外国第 III 相検証試験の対照薬である TER で懸念されるリスク，並びに中枢神経系に作用する薬剤で一般的に懸念されるリスクに該当する以下の事象を，注目すべき有害事象として設定した。注目すべき有害事象に関連する事象は，MedDRA 標準検索式（SMQ）等を用いて定義し（2.7.4-Table 1-8），評価した。

- OMB 及びその類薬で懸念されるリスク：
  - 注射に関連する反応（注射に伴う全身反応及び注射部位反応）
  - 感染症（日和見感染，B 型肝炎ウイルスの感染及び再活性化，PML を含む）
  - 良性，悪性および詳細不明の新生物（悪性腫瘍及び前癌状態）
- 外国第 III 相検証試験の対照薬である TER で懸念されるリスク：
  - 薬剤誘発性肝障害
  - 好中球減少症
  - 急性腎不全関連事象
- 中枢神経系に作用する薬剤で一般的に懸念されるリスク：
  - 自殺念慮又は自殺行為
  - 薬物乱用又は薬物依存

臨床検査

血液学的検査及び血液生化学的検査は，CTCAE グレードの判定基準（2.7.4-Table 1-9）に基づき，ベースライン後に新たに発現又は悪化した異常が認められた被験者数とその割合を集計した。また，肝機能検査値は，上記に加え，臨床的に注目すべき異常の基準（2.7.4-Table 1-10）に基づき，ベースライン後に新たに発現した異常を，同様に集計した。各臨床検査値のベースラインには，Day 1 以前又は Day 1 の治験薬投与開始前の直近に測定した値を用いた。

IgG 濃度及び IgM 濃度は，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また，あらかじめ設定した基準（異常低値）に達した被験者数とその割合を集計した。

バイタルサイン，心電図

バイタルサイン，心電図に対して臨床的に注目すべき異常の基準を定義し，基準に該当した被験者数とその割合を集計した（2.7.4-Table 1-11，2.7.4-Table 1-12）。

部分集団

外国第 III 相併合データを対象に，以下を因子とした有害事象，重篤な有害事象，及び注目すべき有害事象の部分集団解析を実施した。

- 年齢：40 歳以下，40 歳超
- 性別：男性，女性
- 人種：白人，アジア人，黒人又はアフリカ系アメリカ人，その他
- 地域：
  - 北米，欧州，その他
  - アジア（インド，韓国，台湾，タイ），その他
- 前治療：なし，あり

また，G1301 試験を対象に，以下を因子とした有害事象及び重篤な有害事象の部分集団解析を実施した。

- 地域：日本，外国（ロシア）

5.2 曝露状況

外国第 III 相併合データ

外国第 III 相併合データに含まれる G2301 試験及び G2302 試験では，計 1882 名（OMB 群 946 名，TER 群 936 名）がランダム化された。ランダム化された 1882 名全員に治験薬が投与され，SAF に含まれた（2.7.4-1.2.1.1 項）。

外国第 III 相併合データの治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は，OMB 群で 599.5（31～873）日，TER 群で 576.0（13～848）日であった。両群とも約 9 割（OMB 群：87.9%，TER 群：87.1%，以下同順）の被験者に 48 週以上治験薬が投与された。このうち，96 週を超えて治験薬が投与された被験者の割合（33.0%，23.2%）は，TER 群と比べ OMB 群で高かった。総曝露期間は，OMB 群で 1486.7 人年，TER 群で 1397.8 人年であり，TER 群と比べ OMB 群で長かった（2.7.4-1.2.2.1 項）。

G1301 試験

G1301 試験では，64 名（OMB 群 43 名，プラセボ群 21 名）がランダム化された。ランダム化された 64 名全員に治験薬が投与され，SAF に含まれた（2.7.4-1.2.1.2 項）。

G1301 試験の治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は，OMB 群で 199.0（59～202）日，プラセボ群で 199.0（45～201）日であり，両群で同程度であった。両群とも 9 割以上（OMB 群：93.0%，プラセボ群：90.5%）の被験者に 24 週以上治験薬が投与された。総曝露期間は，OMB 群で 22.4 人年，プラセボ群で 10.9 人年であり，ランダム化比 2：1 から予想されるとおり，OMB 群ではプラセボ群の約 2 倍であった（2.7.4-1.2.2.2 項）。

5.3 人口統計学的特性及びその他の特性

各試験の対象集団の特性を 4.3.2 項に，外国第 III 相併合データの対象集団の特性を 2.7.4-1.3.1 項に示した。

女性の割合，アジア人の割合は，外国第 III 相検証試験（G2301 試験，G2302 試験）に比べ G1301 試験で高かった。その他，外国第 III 相検証試験と G1301 試験との間に大きな違いはなかった。

5.4 有害事象

外国第 III 相併合データ及び G1301 試験で発現した有害事象の概要を Table 5-1 に示す。

Table 5-1 有害事象の概要（外国第 III 相併合データ及び G1301 試験，SAF）

	外国第 III 相併合データ		G1301 試験	
	OMB 20 mg N = 946 n (%)	TER 14 mg N = 936 n (%)	OMB 20 mg N = 43 n (%)	Placebo N = 21 n (%)
総曝露期間（人年）	1486.7	1397.8	22.4	10.9
有害事象	791 (83.6)	788 (84.2)	30 (69.8) [a)]	17 (81.0) [a)]
グレード 3 又は 4	76 (8.0)	79 (8.4)	1 (2.3)	1 (4.8)
死亡 [b)]	0 (0.0)	1 (0.001) [b)]	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬投与中の死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	86 (9.1)	74 (7.9)	1 (2.3)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	54 (5.7)	49 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：2.7.4-Table 1-16，2.7.4-Table 1-17，2.7.4-Table 2-1，2.7.4-Table 2-2，2.7.4-2.1.1.3 項，2.7.4-2.1.2 項，2.7.4-2.1.3 項，2.7.4-2.1.4 項
a) 本集計には投与 24 週後の注射当日，すなわちプラセボ群の被験者の OMB 初回投与日に発現した有害事象を含む。9 回目の注射当日に発現した有害事象を除外した事後解析でも，発現被験者数及び発現率は同一であった。
b) G2302 試験の追跡調査期に，TER 群の 1 名（被験者番号 G2302-2035-001）が大動脈解離により死亡した。

5.4.1 比較的よくみられる有害事象

外国第 III 相併合データ

外国第 III 相併合データの有害事象発現率は，OMB 群で 83.6%（791/946 名），TER 群で 84.2%（788/936 名）であり，両群で同程度であった（Table 5-1）。

SOC 別で，OMB 群で発現率が最も高かった有害事象は「感染症および寄生虫症」（OMB 群：51.6%，TER 群：52.7%，以下同順）であり，次いで「傷害，中毒および処置合併症」（29.4%，24.1%），「神経系障害」（28.8%，32.1%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（27.2%，21.7%），「筋骨格系および結合組織障害」（26.1%，24.6%）であった。OMB 群で

TER 群と比べて発現率が 5%以上高かった事象は，「傷害，中毒および処置合併症」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」であった（2.7.4-2.1.1.1.1 項）。

PT 別で，OMB 群で発現率が最も高かった有害事象は，注射に伴う反応（20.6%，15.3%）であり，次いで上咽頭炎（18.0%，16.7%），頭痛（13.3%，12.4%），注射部位反応（10.9%，5.6%）であった。OMB 群で TER 群と比べて発現率が 5%以上高かった事象は，注射に伴う反応及び注射部位反応であった（2.7.4-2.1.1.1.2 項）。

有害事象の重症度は，ほとんどがグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 又は 4 の有害事象の発現率は，OMB 群で 8.0%，TER 群で 8.4%であり，両群で同程度であった。投与群別のグレード 3 又は 4 の有害事象の発現率は，いずれの事象も 1%未満であった。OMB 群での発現率が TER 群に比べ 0.5%以上高かった事象は，虫垂炎（0.7%，0.1%）及び血中免疫グロブリン M 減少（0.7%，0.1%）であった（2.7.4-2.1.1.3 項）。

副作用については，試験別に結果を示す。

G2301 試験の副作用発現率は，OMB 群で 44.3%（206/465 名），TER 群で 48.9%（226/462 名）であった。OMB 群で発現率が最も高かった副作用は注射に伴う反応（OMB 群：16.3%，TER 群：16.7%，以下同順）であり，次いで注射部位反応（9.0%，5.6%），血中免疫グロブリン M 減少（5.4%，2.4%），上咽頭炎（5.2%，3.0%）であった。その他に，OMB 群での発現率が TER 群と比べて 2%以上高かった事象はなかった。

G2302 試験の副作用発現率は，OMB 群で 57.8%（278/481 名），TER 群で 52.7%（250/474 名）であった。OMB 群で発現率が最も高かった副作用は注射に伴う反応（24.7%，13.9%）であり，次いで注射部位反応（12.7%，5.5%），血中免疫グロブリン M 減少（6.2%，1.5%）であった。その他に，OMB 群での発現率が TER 群に比べて 2%以上高かった事象はなかった（2.7.4-2.1.1.2 項）。

G1301 試験

G1301 試験の投与 24 週後までの有害事象発現率は，OMB 群で 69.8%（30/43 名），プラセボ群で 81.0%（17/21 名）であり，プラセボ群と比べて OMB 群で低かった（Table 5-1）。SOC 別で，OMB 群で発現率が最も高かった有害事象は「感染症および寄生虫症」（OMB 群：37.2%，プラセボ群：38.1%，以下同順）であり，次いで「傷害，中毒および処置合併症」（27.9%，33.3%），「神経系障害」（20.9%，23.8%），「筋骨格系および結合組織障害」（14.0%，9.5%）であった。OMB 群でプラセボ群と比べて発現率が 5%以上高かった事象は「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（9.3%，0%）及び「眼障害」（7.0%，0%）であった。

OMB 投与時の有害事象発現率をプラセボ投与時と詳細に比較するために，9 回目の注射当日に発現した有害事象を除外した事後解析（5.1.2.4 項）を実施した。事後解析での有害事象発現率は OMB 群で 69.8%，プラセボ群で 81.0%であり，事後解析前と同じであったが，SOC 別の「傷害，中毒および処置合併症」（PT：注射に伴う反応を含む）の発現率は，OMB 群で 27.9%，プラセ

ボ群で 19.0%となり，プラセボ群と比べて OMB 群で高かった。SOC 別の「一般・全身障害および投与部位の状態」（PT：注射部位反応を含む）の発現率は，OMB 群で 9.3%，プラセボ群で 19.0%であり，事後解析前と同じであった（2.7.4-2.1.1.1.1 項）。

PT 別で，OMB 群で発現率が最も高かった有害事象は，注射に伴う反応（OMB 群：23.3%，プラセボ群：33.3%，以下同順）であり，次いで上咽頭炎（14.0%，14.3%），口腔ヘルペス（9.3%，0%），緊張性頭痛（9.3%，14.3%）であった。OMB 群でプラセボ群と比べて発現率が 5%以上高かった事象は口腔ヘルペスであった。

9 回目の注射当日に発現した有害事象を除外した事後解析では，PT 別の注射に伴う反応の発現率は OMB 群で 20.9%，プラセボ群で 19.0%（以下同順），注射部位反応の発現率は 2.3%，9.5%であり，いずれもプラセボ群と比べて OMB 群で高くなる傾向は認められなかった（2.7.4-2.1.1.1.2 項）。

有害事象の重症度はほとんどがグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の有害事象は，各群で 1 名ずつ報告されたが，グレード 4 の有害事象の報告はなかった。OMB 群の 1 名（被験者番号 JPN-[redacted]）で報告されたグレード 3 の事象は，重篤な慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP）であり，事象の概要を 5.4.2.2 項に示す。プラセボ群の 1 名で報告されたグレード 3 の事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加で，いずれも無処置で消失し，治験薬の投与は継続された（2.7.4-2.1.1.3 項）。

副作用発現率は，OMB 群で 27.9%，プラセボ群で 38.1%であり，プラセボ群と比べて OMB 群で低かった。OMB 群で発現率が最も高かった副作用は注射に伴う反応（OMB 群：23.3%，プラセボ群：33.3%，以下同順）であり，次いでリンパ球減少症（4.7%，0%），注射部位反応（2.3%，9.5%），上咽頭炎，副鼻腔炎，慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（いずれも 2.3%，0%）であった。OMB 群で 2 名以上に発現かつプラセボ群と比べて発現率が 2%以上高かった事象は，リンパ球減少症であった。

9 回目の注射当日に発現した有害事象を除外した事後解析での副作用発現率は OMB 群で 27.9%，プラセボ群で 33.3%であり，プラセボ群と比べて OMB 群で低かった。注射に伴う反応の副作用発現率は，OMB 群で 20.9%，プラセボ群で 19.0%であり，両群で同程度であった。注射部位反応の副作用発現率は，事後解析前と同じであった（2.7.4-2.1.1.2 項）。

5.4.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.4.2.1 死亡

外国第 III 相併合データ

外国第 III 相併合データでは，二重盲検投与期に死亡の報告はなかった。

なお，G2302 試験の追跡調査期（治験薬投与中止後 153 日目）に，TER 群の 1 名が大動脈解離により死亡した。本事象は治験薬との関連なしと判断された（2.7.4-2.1.2 項）。

G1301 試験

G1301 試験では，死亡の報告はなかった（2.7.4-2.1.2 項）。

5.4.2.2 重篤な有害事象

外国第 III 相併合データ

外国第 III 相併合データの重篤な有害事象発現率は，OMB 群で 9.1%（86/946 名），TER 群で 7.9%（74/936 名）であり，両群で同程度であった（Table 5-1）。

両群ともに，PT 別で発現率が 1%以上の重篤な有害事象はなかった。OMB 群で TER 群に比べ発現率が 0.5%以上高かった事象は，虫垂炎（OMB 群：0.8%，TER 群：0.2%）であった。OMB 群で報告された重篤な虫垂炎は，いずれも治験薬の投与中止に至ることなく，適切な処置により消失し，1 件を除き，治験薬との関連なしと判断された（2.7.4-2.1.3 項）。

G1301 試験

G1301 試験の重篤な有害事象は，OMB 群の 1 名（被験者番号 JPN-[redacted]，4[redacted] 歳，女性，アジア人）で報告された CIDP のみであった（Table 5-1）。本事象は Day 22 に発現したが，MS の再発と判定されていたため，治験薬の投与は継続され，G1301 試験を完了し，継続投与試験（G2399 試験）に移行した。G2399 試験移行後の Day 407 に，MS の再発と判定されていた所見は CIDP と診断され，Day 423 に G2399 試験の治験薬の投与中止と判断された（最終投与日 Day 421）。治験薬の投与中止約 10 ヵ月後，本事象は消失していなかったものの病態は安定していたことから，追跡調査は終了された。本事象は治療担当医師により治験薬との関連ありと判断されたが，治験薬投与開始後約 3 週間の短期間で発現しており，CIDP の疾患特性を考慮すると，本事象の発現と治験薬との関連はないと治験依頼者は判断している（2.7.4-2.1.3 項）。

なお，上記の G1301 試験の中間集計結果には含まれなかったものの，本試験の継続投与パート移行後に，OMB 群の 1 名（被験者番号 JPN-[redacted]，3[redacted] 歳，女性，アジア人）に重篤な急性心不全の報告があった。本事象は Day 194 に発現し，院内での MRI 画像判定上，同時期に発現した MS の再発との関連が疑われたものの，治療担当医師により治験薬との関連ありと判定された。本事象の経過の詳細は 2.7.4-2.1.3 項に示した。

5.4.2.3 その他の重要な有害事象

5.4.2.3.1 投与中止に至った有害事象

外国第 III 相併合データ

外国第 III 相併合データの投与中止に至った有害事象発現率は，OMB 群で 5.7%（54/946 名），TER 群で 5.2%（49/936 名）であり，両群で同程度であった（Table 5-1）。

OMB 群で発現率が最も高かった投与中止に至った有害事象は，血中免疫グロブリン M 減少（OMB 群：2.0%，TER 群：0.6%，以下同順）であり，次いで免疫グロブリン減少（1.1%，0%）であった。これは，治験実施計画書上，IgM 濃度が基準値下限より 10%低くなった場合には治験薬投与を中断するよう規定し，治験薬投与の再開は基準値範囲内に回復した場合のみ許容していたことによるものと考えられる（2.7.4-2.1.4.1 項）。

G1301 試験

G1301 試験では，治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった（2.7.4-2.1.4.1 項）。

5.4.2.3.2 休薬を要した有害事象

G2301 試験及び G2302 試験

G2301 試験及び G2302 試験で，休薬を要した有害事象の発現状況に試験間で明らかな違いはなく，いずれの試験も両群で同程度であった［G2301 試験の OMB 群 8.8%（41/465 名），TER 群：8.4%（39/462 名），G2302 試験の OMB 群：9.4%（45/481 名），TER 群：8.6%（41/474 名）］。

G2301 試験及び G2302 試験で，OMB 群で発現率が最も高かった休薬を要した有害事象は，血中免疫グロブリン M 減少（G2301 試験の OMB 群：3.7%，TER 群：2.4%，G2302 試験の OMB 群：4.2%，TER 群：1.1%）であった。これは，治験実施計画書上，IgM 濃度が基準値下限より 10%低くなった場合には治験薬投与を中断するよう規定し，治験薬投与の再開は基準値範囲内に回復した場合のみ許容していたことによるものと考えられる（2.7.4-2.1.4.2 項）。

G1301 試験

G1301 試験では，休薬を要した有害事象の報告はなかった（2.7.4-2.1.4.2 項）。

5.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，OMB 投与に関連する安全性の問題やリスクを検討するため，5.1.2.4 項に示した事象を注目すべき有害事象として設定し，主に外国第 III 相併合データを用いて，関連する有害事象及び臨床検査値を包括的に評価した。日本が参加した G1301 試験の結果も提示した。

外国第 III 相併合データ及び G1301 試験の注目すべき有害事象の要約を Table 5-2 に示す。

Table 5-2 注目すべき有害事象の要約（外国第 III 相併合データ及び G1301 試験，SAF）

	外国第 III 相併合データ		G1301 試験	
注目すべき有害事象	OMB 20 mg N = 946 n (%)	TER 14 mg N = 936 n (%)	OMB 20 mg N = 43 n (%)	Placebo N = 21 n (%)
総曝露期間（人年）	1486.7	1397.8	22.4	10.9
注射に関連する反応 [a]				
注射に伴う全身反応 [b]	191 (20.2)	140 (15.0)	10 (23.3)	7 (33.3)
注射部位反応 [c]	102 (10.8)	52 (5.6)	1 (2.3)	2 (9.5)
感染症 [d]	488 (51.6)	493 (52.7)	16 (37.2)	8 (38.1)
上気道感染	373 (39.4)	354 (37.8)	10 (23.3)	6 (28.6)
尿路感染	113 (11.9)	89 (9.5)	0 (0.0)	1 (4.8)
ヘルペスウイルス感染	46 (4.9)	39 (4.2)	4 (9.3)	0 (0.0)
下気道感染	30 (3.2)	43 (4.6)	1 (2.3)	0 (0.0)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	18 (1.9)	8 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
日和見感染	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
B 型肝炎ウイルスの感染及び再活性化	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性，悪性および詳細不明の新生物 [d]	24 (2.5)	23 (2.5)	0 (0.0)	1 (4.8)
悪性腫瘍	5 (0.5)	4 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
前癌状態	7 (0.7)	5 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬剤誘発性肝障害	44 (4.7)	77 (8.2)	1 (2.3)	3 (14.3)
好中球減少症	9 (1.0)	32 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎不全関連事象	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺念慮又は自殺行為	8 (0.8)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物乱用又は薬物依存	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 2.7.4-Table 1-16，2.7.4-Table 1-17，2.7.4-Table 2-12，2.7.4-Table 2-13

a) G1301 試験では，投与 24 週後の注射当日，すなわちプラセボ群の被験者の OMB 初回投与日に発現した有害事象を含む。

b) G1301 試験の 9 回目の注射当日に発現した有害事象を除外した事後解析では，OMB 群で 9 名（20.9%），プラセボ群で 4 名（19.0%）であった。

c) G1301 試験の 9 回目の注射当日に発現した有害事象を除外した事後解析でも，発現率は同一であった。

d) primary SOC の「感染症および寄生虫症」及び「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」を提示。

同一被験者に同一の事象が複数回にわたって発現している場合，1 名としてカウント。

注射に伴う全身反応は，注射後 24 時間以内に発現した反応又は症状を集計した。外国第 III 相併合データでは，注射時刻，反応又は症状の発現時刻，又は症状が欠測の被験者 7 名（OMB 群 4 名，TER 群 3 名）を集計から除外した。

5.5.1 注射に関連する反応

外国第 III 相併合データ

注射に関連する反応のうち，注射に伴う全身反応（PT 別の注射に伴う反応）は，治験薬の注射以外の影響で発現した事象を除外するために，治験薬の注射後 24 時間以内に発現した反応又は症状を集計した。注射に伴う全身反応及び注射部位反応（PT 別の注射部位反応）の発現率は，いずれも TER 群と比べて OMB 群で高く，いずれの投与群でも，初回注射時に最も高かった（2.7.4-2.1.5.1 項）。

1）注射に伴う全身反応

注射に伴う全身反応（OMB 群：20.2%，TER 群：15.0%，以下同順）の多くが，初回注射時（14.4%，7.5%）に発現した。その発現率は，初回注射時は TER 群と比べて OMB 群で高かったが，注射 2 回目以降は OMB 群と TER 群で明らかな違いはなかった（Table 5-2，2.7.4-2.1.5.1 項）。

注射に伴う全身反応として OMB 群で最も多く報告された症状は，発熱（7.0%，1.8%）であり，次いで，頭痛（5.3%，3.1%），筋肉痛（3.9%，1.5%），悪寒（3.7%，1.7%），及び疲労（2.6%，1.9%）であった。これらの症状の多くは初回注射時に発現した。

グレード 3 の注射に伴う全身反応が OMB 群の 2 名の初回注射時に発現したが，その他の事象の重症度はいずれもグレード 1 又は 2 であった。OMB 群の 2 名で報告されたグレード 3 の事象は，いずれも治験薬との関連ありと判断されたが，いずれも薬物治療により 2 日後までに消失した。グレード 3 の 2 件の事象のうち 1 件（被験者番号 G2301-8064-003，28 歳，男性，白人）は，重篤な事象として報告され，グレード 3 の重篤な注射部位反応を併発したが，本事象も薬物治療により 2 日後に消失した。治験薬の投与は継続され，これらの事象を再発することなく治験薬の投与を完了した。残る 1 件は，非重篤な事象として報告されたが，本事象により治験薬の投与が中止された。本事象以外に，治験薬の投与中止に至った事象の報告はなかった。

重篤な注射に伴う全身反応は，OMB 群 2 名（上述の被験者番号 G2301-8064-003 を含む）の初回注射時に発現した。2 名で報告された重篤な事象はいずれも治験薬との関連ありと判断されたが治験薬の投与は継続され，薬物治療で 2 日後までに消失した。いずれの被験者も，本事象を再発することなく治験薬投与を完了した。

注射に関連する反応を予防するために，治験実施計画書上，治験薬投与の前投与として，アセトアミノフェン及び抗ヒスタミン薬（以下，非ステロイド）のいずれか又は両方の経口投与が推奨されていた。また，初回注射時の前投与として，副腎皮質ステロイド薬（以下，ステロイド）の静脈内投与も推奨されていた。

初回注射時に，前投与が行われなかった被験者は OMB 群で 291 名，TER 群で 291 名（以下同順），ステロイドが前投与された被験者（非ステロイドも前投与された被験者を含む）は 602 名，578 名，非ステロイドのみが前投与された被験者は 53 名，67 名であった。

初回注射時に，前投与が行われなかった被験者での注射に伴う全身反応の発現率は，OMB 群で 18.2%，TER 群で 2.7%であり，TER 群と比べて OMB 群で高かった。ステロイド（非ステロイドとの併用を含む）が前投与された被験者での注射に伴う全身反応の発現率は，OMB 群で 10.6%，TER 群で 10.0%であり，投与群間で同程度であった。非ステロイドのみが前投与された被験者での注射に伴う全身反応の発現率は，OMB 群で 35.8%，TER 群で 6.0%であり，TER 群と比べて OMB 群で高かった。

OMB 群では，初回注射時にステロイド（非ステロイドとの併用を含む）が前投与された被験者は前投与が行われなかった被験者に比べ注射に伴う全身反応の発現率が低く，前投与による注射に伴う全身反応の予防効果が示唆された。一方，TER 群では，初回注射時にステロイド（非ステロイドとの併用を含む）が前投与された被験者の方が前投与が行われなかった被験者に比べ注射に伴う全身反応の発現率が高く，潮紅，頭痛，及び疲労等の前投与による副作用の影響を受けたと考えられた。

なお，初回注射時に，非ステロイドのみが前投与された被験者において，注射に伴う全身反応の発現率が前投与が行われなかった被験者に比べ高くなっていたものの，当該部分集団は他の部分集団に比べ被験者数が極端に少なく，非ステロイドの前投与により注射に伴う全身反応の発現リスクが高まると結論付けるのは困難と考えられた（2.7.4-2.1.5.1 項）。

外国第 III 相併合データにおいて，OMB 群ではステロイド（非ステロイドとの併用を含む）の前投与による注射に伴う全身反応の予防効果が示唆されたものの，TER 群で前投与された被験者では，前投与による副作用が疑われる全身反応が認められたことから，本剤の初回注射時の前投与は必ずしも推奨されない。

2）注射部位反応

注射部位反応（OMB 群：10.8%，TER 群：5.6%，以下同順）の発現率は，初回注射時（2.7%，1.6%）に最も高かった（Table 5-2，2.7.4-2.1.5.1 項）。

注射部位反応として OMB 群で最も多く報告された症状は，紅斑・発赤（5.8%，1.6%）であり，次いで疼痛（3.1%，2.0%）であった。

グレード 3 の注射部位反応が OMB 群の 1 名（被験者番号 G2301-8064-003）の初回注射時に発現したが，その他の事象の重症度はいずれもグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の事象が報告された被験者は，上述の重篤な注射に伴う全身反応を併発した被験者と同一である。本事象以外に，重篤な注射部位反応の報告はなかった。また，治験薬の投与中止に至った注射部位反応の報告はなかった（2.7.4-2.1.5.1 項）。

G1301 試験

G2301 試験及び G2302 試験と同様に，G1301 試験でも，注射に関連する反応を予防するために，治験実施計画書上，治験薬投与の前投与として，非ステロイドの経口投与が推奨されていた。ま

た，初回注射時及びプラセボ群で OMB を初回投与される投与 24 週後（9 回目）の注射時の前投与として，ステロイドの静脈内投与も推奨されていた（2.7.4-2.1.5.1 項）。

1）注射に伴う全身反応

注射に関連する反応のうち，注射に伴う全身反応の発現率は OMB 群で 23.3%（10/43 名），プラセボ群で 33.3%（7/21 名）であり，プラセボ群と比べて OMB 群で低かった。9 回目の注射当日に発現した有害事象を除外した事後解析では，注射に伴う全身反応の発現率は OMB 群で 20.9%（9 名），プラセボ群で 19.0%（4 名）であり，両群で同程度であった（Table 5-2）。

OMB 群の被験者に発現した注射に伴う全身反応（23.3%，10 名）の多くが初回注射時（14.0%，6 名）に発現した。プラセボ群では注射 9 回目，すなわち投与 24 週後の OMB 初回投与時（21.1%，4 名）に発現率が最も高かった。

OMB 群の初回注射時に最も多く報告された注射に伴う全身反応の症状は，頭痛及び潮紅（いずれも OMB 群で 3 名，プラセボ群で 1 名，以下同順）であり，次いで，関節痛（2 名，0 名），浮動性めまい，悪寒，疲労，発熱，筋肉痛，及びその他の全身性症状（いずれも 1 名，0 名）であった。

プラセボ群の注射 9 回目，すなわち投与 24 週後での OMB 初回注射時に最も多く報告された注射に伴う全身反応の症状は，OMB 群の初回注射時と同様であった。

G1301 試験で発現した注射に伴う反応の重症度はいずれもグレード 1 又は 2 で，重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象の報告はなかった（2.7.4-2.1.5.1 項）。

2）注射部位反応

注射部位反応の発現率は OMB 群で 2.3%（1/43 名），プラセボ群で 9.5%（2/21 名）であり，プラセボ群と比べて OMB 群で低かった。9 回目の注射当日に発現した有害事象を除外した事後解析でも，注射部位反応の発現率は同一で，プラセボ群と比べて OMB 群で低かった（Table 5-2）。

OMB 群の 1 名で報告された注射部位反応は注射 3 回目及び注射 4 回目に発現し，初回注射時には発現しなかった。プラセボ群の 2 名で報告された注射部位反応はいずれも注射 2 回目に発現し，注射 9 回目には発現しなかった。

OMB 群の 1 名で報告された注射部位反応の症状は紅斑・発赤であり，プラセボ群の 2 名で報告された症状は紅斑・発赤及び硬結・腫脹が各 1 名であった。

G1301 試験で報告された注射部位反応の重症度はいずれもグレード 1 で，重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象の報告はなかった（2.7.4-2.1.5.1 項）。

以上，外国第 III 相併合データ及び G1301 試験の結果から，初回注射後 24 時間は，発熱，頭痛，筋肉痛，悪寒，及び疲労等の注射に伴う全身反応の発現に注意する必要があるものの，発現した場合でもほとんどがグレード 1 又は 2 であり，注射 2 回目以降はその発現率が減少したことから，

本剤による治療の導入及び治療の継続上，大きな支障はないと考える。添付文書案では，本剤の投与開始早期は，注射に伴う全身反応の発現に注意するよう促した。

5.5.2 感染症

外国第 III 相併合データ

本項では，感染症及び重篤な感染症の発現状況の概要を提示し，上気道感染，下気道感染，尿路感染，ヘルペスウイルス感染，B 型肝炎ウイルスの感染及び再活性化，PML，並びに日和見感染の検討結果を示す。

感染症（感染症及び寄生虫症，primary SOC）の有害事象発現率は，OMB 群で 51.6%，TER 群で 52.7%であり，両群で同程度であった。PT 別の事象の内容に投与群間で大きな違いはなく，ほとんどが上気道感染（NMQ）に含まれる非重篤の事象であった。いずれの群も発現した事象のほとんどが消失した（Table 5-2，2.7.4-2.1.5.2 項）。

重篤な感染症の発現率は，OMB 群で 2.5%，TER 群で 1.8%，総曝露期間で調整した重篤な感染症の発現率は，OMB 群で 1.44 名/100 人年（総曝露期間 1486.7 人年），TER 群で 1.04 名/100 人年（総曝露期間 1397.8 人年）と，いずれも TER 群と比べて OMB 群でわずかに高かったが，いずれの群でも感染症による死亡の報告はなかった。OMB 群で発現率が最も高かった PT 別の重篤な感染症は虫垂炎（OMB 群：0.8%，TER 群：0.2%，以下同順）であり，次いで尿路感染（0.3%，0.2%），胃腸炎（0.3%，0%）であった。OMB 群の 8 名で報告された重篤な虫垂炎はいずれも治験薬の投与中止に至ることなく消失し，1 件を除き，治験薬との関連なしと判断された。重篤な感染症の発現率が TER 群と比べて OMB 群で若干高かったが，これは，OMB 群で発現率が最も高かった虫垂炎の偶然の偏りによるものと考えられた。

治験薬の投与中止に至った感染症の発現率は，OMB 群で 0.3%（3 名），TER 群で 0.2%（2 名）であり，PT 別の事象は OMB 群で上気道感染，気道感染，及び胃腸炎が各 1 名，TER 群で潜伏結核及び敗血症が各 1 名であった。いずれの群でも発現率は低く，ほとんどの感染症は治験薬の投与を中止することなく薬物療法により管理可能であった。

1）上気道感染

上気道感染（NMQ）の有害事象発現率は，OMB 群で 39.4%，TER 群で 37.8%であり，両群で同程度であった。OMB 群で発現率が最も高かった PT 別の事象は上咽頭炎（OMB 群：18.0%，TER 群：16.7%，以下同順）であり，次いで上気道感染（10.3%，12.8%），インフルエンザ（6.6%，6.3%），副鼻腔炎（3.2%，3.3%），咽頭炎（3.0%，2.0%），鼻炎（2.6%，2.4%），ウイルス性上気道感染（2.3%，1.4%）であった（Table 5-2，2.7.4-2.1.5.2 項）。

重篤な上気道感染（NMQ）は，OMB 群の 3 名（0.3%）に発現したが，TER 群では発現しなかった。OMB 群の 3 名に発現した PT 別の事象は，インフルエンザが 2 名，上気道感染が 1 名であった。このうち上気道感染は治験薬との関連ありと判断され，本事象により治験薬の投与が中止

されたが，本事象は薬物治療により消失した。本事象のほか，治験薬の投与が中止された事象はなく，いずれの事象も薬物治療により消失した。

2）下気道感染

下気道感染（NMQ）の有害事象発現率は，OMB 群で 3.2%，TER 群で 4.6%であり，両群で同程度であった。OMB 群で発現率が最も高かった PT 別の事象は気管支炎（OMB 群：2.5%，TER 群：3.5%，以下同順）であり，次いで肺炎（0.4%，0.7%），下気道感染（0.2%，0.3%）であった（Table 5-2，2.7.4-2.1.5.2 項）。

重篤な下気道感染（NMQ）は，いずれの群も 2 名（各 0.2%）に発現した。発現した PT 別の事象は，OMB 群で肺炎及び下気道感染が各 1 名，TER 群で肺炎及びインフルエンザ性肺炎が各 1 名であった。OMB 群で発現した事象はいずれも薬物治療により消失し，治験薬の投与が中止された事象はなかった。

3）尿路感染

尿路感染（NMQ）の有害事象発現率は，OMB 群で 11.9%，TER 群で 9.5%であり，両群で同程度であった。OMB 群で発現率が最も高かった PT 別の事象は尿路感染（OMB 群：10.3%，TER 群：8.3%，以下同順）であり，次いで膀胱炎（2.0%，1.6%），大腸菌性尿路感染（0.2%，0%）であった（Table 5-2，2.7.4-2.1.5.2 項）。

重篤な尿路感染（NMQ）は，OMB 群の 5 名（0.5%），TER 群の 3 名（0.3%）に発現した。発現した PT 別の事象は，OMB 群で尿路感染が 3 名，膀胱炎及び大腸菌性尿路感染が各 1 名であり，TER 群で尿路感染が 2 名，膀胱炎が 1 名であった。OMB 群で発現した事象はいずれも加療又は無処置で消失し，治験薬の投与が中止された事象はなかった。

4）ヘルペスウイルス感染

ヘルペスウイルス感染（HLT）の有害事象発現率は，OMB 群で 4.9%，TER 群で 4.2%であった。OMB 群で発現率が最も高かった PT 別の事象は口腔ヘルペス（OMB 群：2.6%，TER 群：2.7%，以下同順）であり，次いで帯状疱疹（1.6%，0.7%），単純ヘルペス（0.3%，0.4%）であった。重篤な事象はなく，治験薬の投与が中止された事象もなかった（Table 5-2，2.7.4-2.1.5.2 項）。

水痘帯状疱疹ウイルス感染（NMQ）の有害事象発現率は，OMB 群で 1.9%，TER 群で 0.9%であった。このほか，水痘帯状疱疹ウイルス感染（NMQ）の集計には含まれなかったものの PT 別でヘルペス眼感染（医師報告事象名 zoster opthalmicus left side）に該当する事象が OMB 群の 1 名で報告された。OMB 群で発現率が最も高かった PT 別の事象は帯状疱疹であり，次いで水痘（OMB 群：0.2%，TER 群：0.1%，以下同順），眼帯状疱疹（0.1%，0%）であった。播種性帯状疱疹の報告はなかった。重篤な事象はなく，治験薬の投与が中止された事象もなかった。

5）B 型肝炎ウイルスの感染及び再活性化

B 型肝炎ウイルスの感染及び再活性化に関する有害事象（B 型肝炎感染，NMQ）は，OMB 群では発現しなかった。TER 群の 1 名に非重篤の無症候性の B 型肝炎コア抗体陽性が Day 400 に発現した。本事象の経過の詳細は 2.7.4-2.1.5.2 項に示した（Table 5-2）。

6）進行性多巣性白質脳症（PML）

PML の報告はなかった（2.7.4-2.1.5.2 項）。

7）日和見感染

日和見感染（NMQ）に該当する有害事象は，OMB 群の 1 名が粘膜皮膚カンジダ症を Day 381 に発現した。本事象は非重篤で，治験薬の投与は継続され，フルコナゾール，ミコナゾール，及び nystatin の投与で 1 ヵ月以内に消失した。本被験者は，その他にも，口腔カンジダ症を Day 77 に，外陰部膣カンジダ症を Day 92 に発現していたが，いずれの事象もフルコナゾールの投与で 1 ヵ月以内に消失していた。治療担当医師は，粘膜皮膚カンジダ症は治験薬との関連なしと判断した。治験依頼者は，本事象の局在性，発現期間，治療の種類，転帰等から日和見感染には該当しないと判断した（Table 5-2，2.7.4-2.1.5.2 項）。

G1301 試験

感染症の有害事象発現率は，OMB 群で 37.2%（16/43 名），プラセボ群で 38.1%（8/21 名）であり，両群で同程度であった（Table 5-2）。OMB 群で 2 名以上に発現した PT 別の事象は上咽頭炎（OMB 群：6 名，プラセボ群：3 名，以下同順），口腔ヘルペス（4 名，0 名），鼻炎（2 名，0 名）であった。いずれの群も水痘帯状疱疹ウイルス感染，B 型肝炎ウイルスの感染及び再活性化，PML，日和見感染に該当する事象の発現はなかった。

G1301 試験では，重篤な感染症及び治験薬の投与中止に至った感染症の報告はなかった（2.7.4-2.1.5.2 項）。

以上，外国第 III 相併合データ及び G1301 試験の結果から，本剤の皮下投与により感染症のリスクが高まる傾向は認められなかった。しかしながら，本剤は，主として B 細胞表面の CD20 に結合し B 細胞を溶解するため，免疫機能に対して影響を及ぼす。そのため，本剤の投与により PML や B 型肝炎ウイルスの再活性化を含む日和見感染が発現する可能性は否定できないことから，これらの発現に引き続き注意する必要がある。

5.5.3 良性，悪性および詳細不明の新生物

外国第 III 相併合データ

良性，悪性および詳細不明の新生物［良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む），primary SOC］の有害事象発現率は，OMB 群及び TER 群のいずれも 2.5%であり，投与群間で違いはなかった（Table 5-2）。

1）悪性腫瘍

悪性腫瘍（SMQ）の有害事象発現率は，OMB 群で 0.5%（5 名），TER 群で 0.4%（4 名）であり，いずれの群も低く，両群で同程度であった。OMB 群の 5 名に発現した事象は，基底細胞癌（発現日：Day 120，Day 258）が 2 名，再発非ホジキンリンパ腫（発現日：Day 31），表皮内悪

性黒色腫（発現日：Day 39），浸潤性乳癌（発現日：Day 149）が各 1 名であり，すべて重篤な有害事象として報告された。長期投与に伴い増加する傾向は認められなかった。TER 群の 4 名に発現した事象は，基底細胞癌（発現日：Day 8，Day 401）が 2 名，子宮頚部癌（発現日：Day 341）及び線維肉腫（発現日：Day 652）が各 1 名であった。OMB 群に発現した事象のうち，浸潤性乳癌は本事象により治験薬の投与が中止されたが未消失，再発非ホジキンリンパ腫は治験薬投与中止 2 日後の発現で転帰不明であったが，その他の事象は加療により消失し，治験薬の投与も継続された。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された（2.7.4-2.1.5.3 項）。

2）前癌状態

前癌状態（SMQ）の有害事象発現率は，OMB 群で 0.7%（7 名），TER 群で 0.5%（5 名）であり，いずれの群でも低く，両群で同程度であった。OMB 群の 7 名に発現した事象の内容は，子宮頚部上皮異形成が 3 名，大腸ポリープが 2 名，腸管ポリープ及び異形成母斑が各 1 名であった。OMB 群に発現した事象のうち，子宮頚部上皮異形成（発現日 Day 1），異形成母斑（発現日 Day 137）の各 1 件は加療を受けたが未消失，その他の事象は加療又は無処置で消失した。治験薬の投与が中止された事象はなかった。子宮頚部上皮異形成（発現日：Day 159），大腸ポリープ（発現日：Day 788），腸管ポリープ（発現日：Day 492）の各 1 件が重篤な有害事象として報告されたが，いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された（2.7.4-2.1.5.3 項）。

G1301 試験

良性，悪性および詳細不明の新生物の有害事象は，OMB 群では発現しなかった。プラセボ群の 1 名が非重篤の脂肪腫を Day 148 に発現した。本事象は継続中であるが無処置で，治験薬との関連なしと判断され，治験薬の投与も継続された（Table 5-2，2.7.4-2.1.5.3 項）。

G1301 試験では，悪性腫瘍及び前癌状態の有害事象の報告はなかった。

以上，外国第 III 相併合データ及び G1301 試験の結果から，本剤の皮下投与により良性，悪性および詳細不明の新生物，悪性腫瘍，並びに前癌状態のリスクが高まる傾向は認められなかった。しかしながら，現時点で本剤の MS 患者に対する投与経験は限られていることから，免疫抑制作用を有する薬剤で一般的に懸念される悪性腫瘍の発現に引き続き注意する必要がある。

5.5.4 薬剤誘発性肝障害

本項では，薬剤誘発性肝障害に関する有害事象及び肝機能検査値の異常を評価した。

外国第 III 相併合データ

薬剤誘発性肝障害に関する有害事象（薬剤に関連する肝障害―包括的検索，SMQ，narrow）の発現率は，OMB 群で 4.7%，TER 群で 8.2%であり，TER 群と比べて OMB 群で低かった。OMB 群で発現率が最も高かった PT 別の事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（OMB 群：1.8%，TER 群：4.0%，以下同順）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1.8%，

2.5%）であり，次いでγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（1.0%，2.0%）であった（Table 5-2, 2.7.4-2.1.5.4 項）。

重篤な有害事象は，OMB 群の 1 名に肝機能検査値上昇，TER 群の 1 名に肝不全が発現した。OMB 群で肝機能検査値上昇を発現した被験者（被験者番号 G2301-4006-051，38 歳，男性，白人）は，ALT 及び AST が基準値上限の 10 倍超を示した。本事象は Day 97 に発現した発熱に対して投与されたアモキシシリン・クラブラン酸の開始 2 日後（Day 103）かつセフトリアキソンの開始日に発現したが，治療担当医師により治験薬との関連ありと判断され，本事象及び白血球減少症（5.5.5 項）により治験薬の投与は中止され（最終投与日：Day 82），本事象は Day 114 に消失した。

治験薬の投与中止に至った事象の発現率は，OMB 群で 0.2%（2 名），TER 群で 1.0%（9 名）であり，いずれの群も低かった。OMB 群の 2 名の内訳は，上述の重篤な肝機能検査値上昇を発現した 1 名（被験者番号 G2301-4006-051），並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の 3 事象を Day 567 に発現した 1 名であった。3 事象を発現した被験者は，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加以外の事象は治験薬との関連ありと判断され，これら 3 事象により治験薬投与は中止され（最終投与日：Day 560），いずれの事象も Day 596 に消失した。

臨床検査では，ALT，AST，ALP，TBL の臨床的に注目すべき異常が認められた被験者の割合が，TER 群と比べて OMB 群で明らかに高かった検査項目はなかった。OMB 群で，Hy's law の基準に該当した被験者は認められず，薬剤性肝障害は認められなかった。

G1301 試験

薬剤誘発性肝障害に関する有害事象の発現率は，OMB 群で 2.3%（1/43 名），プラセボ群で 14.3%（3/21 名）であり，プラセボ群と比べて OMB 群で低かった。OMB 群で発現した PT 別の事象は血中ビリルビン増加（OMB 群：1 名，プラセボ群：1 名）であった。その他，プラセボ群では，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（同一被験者に発現），並びにトランスアミナーゼ上昇が各 1 名に発現した（Table 5-2，2.7.4-2.1.5.4 項）。いずれの群も重篤な事象はなく，治験薬の投与が中止された事象もなかった。

臨床検査では，TBL > 1 × ULN（OMB 群：3 名，プラセボ群：1 名）を除き，OMB 群で肝機能検査値の臨床的に注目すべき異常を示した被験者は認められなかった。いずれの群も，Hy's law の基準に該当した被験者は認められず，薬剤性肝障害は認められなかった。

以上，外国第 III 相併合データ及び G1301 試験の結果から，本剤の皮下投与により薬剤誘発性肝障害が生じるリスクは低いと考える。

5.5.5 好中球減少症

本項では，好中球減少症に関する有害事象の発現状況に加えて，臨床検査の好中球数の CTCAE グレードを評価した。

外国第 III 相併合データ

好中球減少症（NMQ）の有害事象発現率は，OMB 群で 1.0%，TER 群で 3.4%であり，TER 群と比べて OMB 群で低かった。OMB 群で発現率が最も高かった PT 別の事象は白血球数減少（OMB 群：0.3%，TER 群：1.4%，以下同順），好中球減少症（0.3%，1.3%），及び白血球減少症（0.3%，1.1%）であった（Table 5-2，2.7.4-2.1.5.5 項）。

重篤な有害事象は，OMB 群の 2 名（0.2%）で報告されたが，TER 群での報告はなかった。OMB 群で報告された重篤な有害事象は，白血球減少症（被験者番号 G2301-4006-051，5.5.4 項に示した併用薬の投与開始直後に重篤な肝機能検査値上昇を発現した被験者と同一）及び好中球減少性敗血症（被験者番号 G2301-8081-003）であった。白血球減少症は，アモキシシリン・クラブラン酸及びパラセタモールの開始日と同日の Day 101 に発現した。治験薬との関連ありと判断され，本事象及び肝機能検査値上昇により治験薬の投与が中止された（最終投与日：Day 82）ほかは無処置で，本事象は Day 107 に消失した。好中球減少性敗血症は，Day 520 に発現し，本事象により治験薬は休薬され，抗生物質による加療により Day 522 に消失した。

治験薬の投与中止に至った事象は，上述の重篤な白血球減少症（被験者番号 G2301-4006-051）のみであった。

臨床検査で，好中球数低値が新たに認められた又は治験薬投与後に悪化した被験者の割合は，TER 群に比べ OMB 群で低かった。グレード 3 及び 4 の低値を示した場合でもそのほとんどが一過性で，好中球数低値を示した 1～2 回後の来院時に基準値範囲内に回復した。2 回以上連続した来院時に，好中球数低値のグレードが 1 以上悪化した被験者の割合は，TER 群に比べ OMB 群で低かった（2.7.4-2.1.5.5 項）。

G1301 試験

G1301 試験では，好中球減少症（NMQ）の有害事象の報告はなかった（Table 5-2）。

臨床検査で，好中球数低値が治験薬投与後に新たに認められた又は悪化した被験者の割合は，投与群間で明らかな違いは認められなかった（2.7.4-2.1.5.5 項）。

以上，外国第 III 相併合データ及び G1301 試験の結果から，本剤の皮下投与により好中球減少症が生じるリスクは低いと考える。

5.5.6 急性腎不全関連事象

本項では，急性腎不全関連事象の発現状況に加えて，クレアチニン値の CTCAE グレードを評価した。

外国第 III 相併合データ

OMB 群では急性腎不全関連事象の報告はなかった。TER 群の 1 名にグレード 3 の急性腎障害の有害事象が発現した。本事象は薬物治療により消失した。本事象の経過の詳細は 2.7.4-2.1.5.6 項に示した。

クレアチニン高値が治験薬投与後に新たに認められた又は悪化した被験者は，ほとんどがグレード 1 又は 2 で，これらに該当する異常値を示した被験者の割合は TER 群よりも OMB 群でわずかに高かったが，OMB 群でグレード 3 又は 4 の高値を示した被験者は認められなかった［グレード 1：OMB 群で 11.4%，TER 群で 7.8%（以下同順），グレード 2：1.7%，0.8%，グレード 3：0%，0.2%，グレード 4：0%，0%］（2.7.4-2.1.5.6 項）。

G1301 試験

G1301 試験では，急性腎不全関連事象の報告はなかった（Table 5-2）。

クレアチニン高値が治験薬投与後に新たに認められた又は悪化した被験者は，OMB 群では認められなかったが，プラセボ群では 1 名にグレード 2 の高値が認められた（2.7.4-2.1.5.6 項）。

以上，外国第 III 相併合データ及び G1301 試験の OMB 群で，急性腎不全関連事象の報告はなく，治験薬投与後に新たにグレード 3 又は 4 のクレアチニン高値を示した被験者もなかったことから，本剤の皮下投与により急性腎不全関連事象が生じるリスクは低いと考える。

5.5.7 自殺念慮又は自殺行為

外国第 III 相併合データ

自殺念慮又は自殺行為（うつ病および自殺／自傷，SMQ）の有害事象の発現率は，OMB 群で 0.8%（8 名），TER 群で 0.3%（3 名）であった。OMB 群の 8 名に認められた 9 件の事象は，自殺念慮が 4 件，自殺企図が 2 件，コロンビア自殺評価スケール異常，希死念慮を有するうつ病，及び企図的過量投与が各 1 件であった。TER 群の 3 名に認められた 3 件の事象は，自殺念慮が 2 件，自殺企図が 1 件であった。これらの事象を発現した計 11 名の被験者のうち，OMB 群の 3 名が，それぞれ自殺企図，希死念慮を有するうつ病，企図的過量投与により，治験薬の投与が中止された。両群で計 12 件の事象はすべて消失した。これらの事象を発現した被験者の多くは，精神疾患の既往歴を有しており，いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された（Table 5-2，2.7.4-2.1.5.7 項）。

コロンビア自殺評価スケールにおいて，治験薬投与前に「自殺念慮」又は「自殺行動」が陽性であった被験者の割合は OMB 群で 10.7%（101/946 名），TER 群で 11.1%（104/936 名）であった。治験薬投与前に両評価が陰性であった被験者のうち，治験薬投与後にいずれかの評価が陽性となった被験者の割合は OMB 群で 2.6%（22/831 名），TER 群で 2.3%（19/816 名）であり，いずれの群でも低く，両群で同程度であった。

G1301 試験

G1301 試験では，自殺念慮又は自殺行為の有害事象の報告はなかった（Table 5-2）。

MS 患者では，認知機能障害や抑うつ症状等の精神症状を合併している患者が多く，人種や地域によって差はあるものの，自殺による死亡リスクが一般の人に比べ約 2 倍高いとの報告がある（Marrie et al. 2015，Manouchehrinia et al. 2016）。上述の外国第 III 相併合データ及び G1301 試験の結果から，本剤の皮下投与により自殺念慮又は自殺行為のリスクが高まる傾向は認められなかった。

5.5.8 薬物乱用又は薬物依存

外国第 III 相併合データ

本剤による薬物乱用又は薬物依存が疑われる有害事象の報告はなかった。薬物乱用および依存（SMQ，narrow）の有害事象として，企図的過量投与が OMB 群の 1 名に発現したが，本事象はアセトアミノフェンを過量服用したものであり，5.5.7 項のうつ病および自殺／自傷（SMQ）で抽出された事象と同一であった。治療担当医師は，被験者の私生活のストレス（失恋）が影響している可能性があると判断し，治験薬との関連なしと判断した（Table 5-2，2.7.4-2.1.5.8 項）。

G1301 試験

薬物乱用又は薬物依存の有害事象の報告はなかった（Table 5-2）。

以上，外国第 III 相併合データ及び G1301 試験の結果から，本剤の皮下投与により薬物乱用又は薬物依存が生じるリスクは低いと考える。

5.6 臨床検査，バイタルサイン，心電図

5.6.1 臨床検査

外国第 III 相併合データ

治験薬投与開始後に新たに認められた又は悪化した CTCAE グレードに基づく血液学的検査値又は血液生学的検査値の異常は，ほとんどがグレード 1 又は 2 であり，グレード 3 又は 4 はわずかであった。臨床的に問題となる異常は示唆されなかった（2.7.4-3.1 項，2.7.4-3.2 項）。

IgG 濃度の平均値及び四分位範囲は，ベースラインでは両群で同程度であったが，治験薬投与開始以降のいずれの評価時点でも TER 群と比べて OMB 群で高かった。評価期間中の IgG 濃度の平均値は，いずれの群も基準値範囲内であり，大きな変動はなかった。治験実施計画書の休薬基準である IgG 濃度が基準値下限より 20%低値に該当した被験者の割合は，OMB 群で 1.3%，TER 群で 3.2%であり，TER 群と比べて OMB 群で低かった（2.7.4-3.3 項）。

IgM 濃度の平均値及び四分位範囲は，ベースラインでは両群で同程度であったが，治験薬投与開始以降のいずれの評価時点でも TER 群と比べて OMB 群で低かった。評価期間中の IgM 濃度の平均値は，いずれの群も基準値範囲内であったもののベースラインと比べて低下し，TER 群と比べて OMB 群で低下幅が大きかった。治験実施計画書の休薬基準である IgM 濃度が基準値下限より 10%低値に該当した被験者の割合は，OMB 群で 14.3%，TER 群で 4.5%であり，TER 群と比べて OMB 群で高かった（2.7.4-3.3 項）。

G1301 試験

治験薬投与開始後に新たに認められた又は悪化した CTCAE グレードに基づく血液学的検査値又は血液生学的検査値の異常は，ほとんどがグレード 1 又は 2 で，グレード 3 はわずかであり，グレード 4 の報告はなかった。臨床的に問題となる異常は示唆されなかった（2.7.4-3.1 項，2.7.4-3.2 項）。

IgG 濃度の平均値及び四分位範囲は，ベースラインでは両群で同程度であったが，治験薬投与開始以降のいずれの評価時点でもプラセボ群と比べて OMB 群でわずかに低かった。評価期間中の IgG 濃度の平均値は，いずれの群も基準値範囲内であり，大きな変動はなかった。IgG 濃度低値（基準値下限より 20%低値）に該当した被験者は認められなかった（2.7.4-3.3 項）。

IgM 濃度の平均値及び四分位範囲は，ベースラインではプラセボ群と比べて OMB 群でわずかに低く，治験薬投与開始以降，OMB 群で若干低下し，プラセボ群との差はわずかに増大した。評価期間中の IgM 濃度の平均値は，いずれの群も基準値範囲内であり，大きな変動はなかった。IgM 濃度低値（基準値下限より 10%低値）に該当した被験者は認められなかった（2.7.4-3.3 項）。

5.6.2 バイタルサイン

外国第 III 相併合データ

治験薬投与開始後に新たに認められた又は悪化したバイタルサインの臨床的に注目すべき異常のうち，OMB 群で TER 群と比べて発現率が 5%以上高かった項目は，60 bpm 未満の脈拍数（OMB 群で 29.8%，TER 群で 23.8%，以下同順），及びベースラインから 7%以上の体重増加（23.6%，14.0%）であった。また，ベースラインから 7%以上の体重減少（15.0%，25.1%）は，TER 群と比べて OMB 群で発現率が低かった。収縮期血圧，拡張期血圧，及び体温では，臨床的に注目すべき異常の発現率は OMB 群で TER 群と比べて低い又は同程度であった（2.7.4-4.1 項）。

G1301 試験

治験薬投与開始後に新たに認められた又は悪化したバイタルサインの臨床的に注目すべき異常のうち，OMB 群でプラセボ群と比べて発現率が 5%以上高かった項目は，ベースラインから 7%以上の体重増加［OMB 群で 3 名（7.1%），プラセボ群で 0 名］であった。脈拍数，収縮期血圧，拡張期血圧，及び体温では，臨床的に注目すべき異常の発現率は OMB 群でプラセボ群と比べて低い又は同程度であった（2.7.4-4.1 項）。

5.6.3 心電図

外国第 III 相併合データ

心電図パラメータ（QTcF，QRS，PR 間隔，心拍数）の臨床的に注目すべき異常が認められた被験者の割合は，いずれの群でも低く，投与群間で同程度であった。OMB 群で QTcF 値が 500 msec 超に該当した被験者は認められなかった（2.7.4-4.2 項）。

G1301 試験

心電図パラメータ（QTcF，QRS，PR 間隔，心拍数）の臨床的に注目すべき心電図の異常が認められた被験者の割合は，いずれの群でも低く，投与群間で同程度であった。いずれの群も QTcF 値が 500 msec 超に該当した被験者は認められなかった（2.7.4-4.2 項）。

5.7 特別な患者集団での安全性

5.7.1 部分集団での検討

本項では，有害事象に関する部分集団での検討結果の概要を要約し，曝露期間を含む詳細な検討結果は，2.7.4-5.1 項及び 2.7.4-5.2 項に示す。

外国第 III 相併合データ

年齢別（40 歳以下，40 歳超），性別（男性，女性），人種別（白人，アジア人，黒人又はアフリカ系アメリカ人，その他），地域別［（北米，欧州，その他）及び（アジア，その他）］，前治療の有無別の部分集団での安全性を，有害事象，重篤な有害事象，及び注目すべき有害事象の発現状況を指標に検討した。その結果，有害事象及び重篤な有害事象の発現率は，因子別の一部の部分集団間で違いが認められたが（40 歳超，女性，及び北米で高く，アジア及びアジア人で低い），いずれの因子別の部分集団でも投与群間で明らかな違いはなく，全体集団と同様の傾向であった。注目すべき有害事象については，注射に伴う全身反応の発現率は女性，欧州で高く，アジアで低く，注射部位反応の発現率は女性，北米で高く，アジア人，アジアで低く，新生物・悪性腫瘍の発現率は 40 歳超，女性で高く，感染症の発現率は女性で高く，アジア人，アジアで低かったものの，投与群間の比較では，いずれの部分集団でも全体集団と同様の傾向がみられた（2.7.4-5.1 項，2.7.4-5.2 項）。

G1301 試験

地域別［日本，外国（ロシア）］の部分集団での安全性を，有害事象の発現状況を指標に検討した。その結果，有害事象の発現率は，いずれの群でも外国に比べ日本で高かったものの，いずれの地域もプラセボ群と比べて OMB 群で低く，全体集団と同様の傾向であった（2.7.4-5.2.1 項）。

以上，外国第 III 相併合データ及び G1301 試験の結果から，OMB の安全性プロファイルについて，年齢別，性別，人種別，地域別，前治療の有無別で明らかな違いは認められず，特別な注意喚起を要する部分集団は特定されなかった。

5.7.2 特別な患者集団での検討

特別な患者集団を対象とした試験は実施しなかった。

5.8 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

本承認申請時点で，利用可能な MS 患者での市販後データはない。

5.9 安全性に関するその他の事項

5.9.1 過量投与

MS 患者を対象とした臨床試験では，OMB の過量投与の報告はない。なお，静脈内投与で 700 mg まで，皮下投与で 60 mg までの用量が検討されているが，用量制限毒性は認められていない（2.7.4-5.5 項）。

5.9.2 乱用を誘発する可能性

カニクイザルを用いた中枢神経系検査で，本薬投与に関連した変化は認められなかった。また，既知の乱用薬物と化学的及び薬理学的に類似しておらず，刺激作用，抑うつ作用，カンナビノイド作用，及びオピオイド作用を生じないと考えられる（2.4-5.8 項）。したがって，OMB は薬物乱用を誘発する可能性はないと考えられる。

MS 患者を対象とした臨床試験で，OMB の薬物乱用を示唆する所見は得られていない（5.5.8 項）。

5.9.3 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を検討する試験は実施していない。

G2301 試験又は G2302 試験で治験薬投与完了又は中止後（以下，治験薬投与中止後）のデータが得られた OMB 群の被験者 794 名を対象に，治験薬投与中止後の年間再発率を評価した。OMB 群の治験薬投与期間（投与開始日から投与終了後 30 日まで）及び治験薬投与中止日からの追跡期間（治験終了日又は追跡調査終了日のいずれか遅い方の日まで）は，それぞれ計 451042 日及び計 6645 日で，各期間での年間再発率は，それぞれ 0.130 及び 0.000 であり，OMB の再発抑制効果は，投与中止後も持続していた（2.7.3-5.2 項）。これは，OMB 投与中止後の B 細胞の再増殖は緩徐であるという OMB の薬理学的特徴を反映した結果と考えられた。OMB の治療効果の持続性から，OMB の投与中止後の離脱症状及び反跳現象の懸念は低いと考えられる（2.7.4-5.7 項）。

5.9.4 妊娠，出産，及び授乳

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，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。したがって，添付文書案では，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注意喚起した（2.4-7 項）。

G2301 試験及び G2302 試験で，OMB が投与された女性被験者に 3 件，OMB が投与された男性被験者のパートナーに 1 件，計 4 件の妊娠が報告された。これらの妊娠例で，胎児異常又は新生児の先天異常は報告されていない。

G1301 試験では妊娠の報告はなかった（2.7.4-5.4 項）。

5.10 安全性の結論

RMS 患者を対象とした外国第 III 相検証試験（G2301 試験及び G2302 試験）で 946 名，同じく RMS 患者を対象とした日本を含む国際共同試験（G1301 試験）で 43 名（うち国内被験者 21 名），計 989 名の被験者に申請用量の OMB 20 mg が 1 回以上皮下投与された（5.2 項）。外国第 III 相併合データを検討した結果，有害事象，重篤な有害事象，治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は TER 群と同程度であり，OMB の忍容性は良好であった。G1301 試験の投与 24 週後までのデータを検討した結果，有害事象の発現率は，OMB 群でプラセボ群に比べ低く，本試験終了後に CIDP と診断された重篤な有害事象の報告があったものの，治験薬投与中止に至った有害事象は認められず，OMB の忍容性は良好であった（5.4 項）。注射に伴う全身反応の発現に注意する必要があるものの，発現した場合でもほとんどがグレード 1 又は 2 であり，注射 2 回目以降はその発現率が減少したことから，本剤による治療の導入及び治療の継続上，大きな支障はないと考える。OMB の薬理学的特性及び類薬の安全性プロファイルから潜在的リスクとして設定した PML 及び B 型肝炎ウイルスの再活性化を含む日和見感染に関連する有害事象並びに悪性腫瘍の副作用は認められなかった（5.5 項）。なお，申請後に G1301 試験の最終被験者が投与 48 週後の評価を完了した時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までの中間集計（以下，投与 48 週後中間集計）データが得られたが，OMB の安全性プロファイルに影響を及ぼすような新たな所見は認められなかった（2.7.4-5.9 項）。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

MS は，中枢神経内に病変が多発する慢性炎症性脱髄疾患であり，中枢神経内の炎症により脱髄や軸索に損傷が生じ，神経障害を来たす。MS では，発症後，炎症を繰り返すことで病巣の硬化や脳萎縮が進み，障害が進行するため，MRI 画像上の炎症性の活動性病変を抑制し，再発を予防することが，障害進行を抑制する上で重要である。適切な時期に適切な治療が受けられなければ，病態が進行し，歩行に補助具を要し，車椅子生活を余儀なくされたり，認知機能障害が進行し，就労にも影響が生じるようになる。MS の多岐にわたる症状は患者の生活の質を低下させるのみならず，病態の進行に伴い，患者だけでなく家族の日常生活及び社会生活にも影響を及ぼし，患者や家族の肉体的，精神的，経済的な負担は大きくなる。

MS は平均 30 歳前後で発症する働き盛りの成人に多い疾患で，国内の MS 患者数は増加する傾向にある（1.1 項）。

6.1.2 現行の治療

現在，MS の発症を予防する，又は MS を根治できる治療法はない。MS と診断された患者に対しては，早期に治療介入し，MRI 画像上の炎症性の活動性病変を抑制し，再発を予防することで，長期的な障害進行を抑制することが重要である。

既存薬では，再発や MRI 病変を抑えきれず，障害進行を抑制できない患者のほか，既存薬に対する忍容性又は長期安全性（PML を含む重篤な感染症等）に対する懸念から，投与を継続できない患者が少なからず存在する。また，CIS を含む未治療の MS 患者では，早期に治療介入することで長期的な予後の改善が期待できる一方で，既存薬に対する安全性の懸念から，MRI 画像上の疾患活動性が高い場合でも，積極的な治療介入に躊躇する場合があると考えられる。

以上のことから，CIS を含む未治療の MS 患者，すなわち初めて MS と診断された患者から既存薬を第二選択薬まで用いても制御できない疾患活動性を有する MS 患者まで，幅広い MS 患者に対して有効性を示し，かつ長期に安全に使用できる，新しい作用機序の治療薬が求められている（1.1.2 項）。

6.2 ベネフィット

OMB はヒト型抗 CD20 モノクローナル抗体であり，自己反応性 B 細胞を溶解することで MS に対して治療効果を示す。MS の治療では，再発を予防し障害進行を抑制することが重要となることから，MS 患者に対する OMB のベネフィットは，「再発予防」及び「身体的障害の進行抑

制」を主な項目として，外国第 III 相検証試験（G2301 試験及び G2302 試験）から得られたデータに基づき評価した。「再発予防」は年間再発率，「身体的障害の進行抑制」は 3mCDW 及び 6mCDW を指標とした。これらの結果の要約を Table 6-1 に示す。なお，日本からも参加した G1301 試験では，OMB の Gd 造影 T1 病変の抑制効果が，全体集団だけでなく国内被験者及び外国被験者のいずれでも示された（4.3.3.3 項）。また，全体集団では OMB が再発を予防する傾向も示され，外国第 III 相検証試験と一貫した有効性が認められた。よって，国内の MS 患者に対する OMB のベネフィットについても，主に，外国第 III 相検証試験の結果に基づき評価した。

Table 6-1　重要なベネフィットの要約（G2301 試験，G2302 試験，FAS）

	OMB 群	TER 群	ARR 低下率	p 値
ARR（95%信頼区間）				
G2301 試験	0.11 (0.09, 0.14)	0.22 (0.18, 0.26)	50.5%	< 0.001*
G2302 試験	0.10 (0.08, 0.13)	0.25 (0.21, 0.30)	58.5%	< 0.001*
	ハザード比		リスク減少率	
3mCDW（95%信頼区間）	0.656 (0.499, 0.862)		34.4%	0.002**
6mCDW（95%信頼区間）	0.675 (0.498, 0.916)		32.5%	0.012**

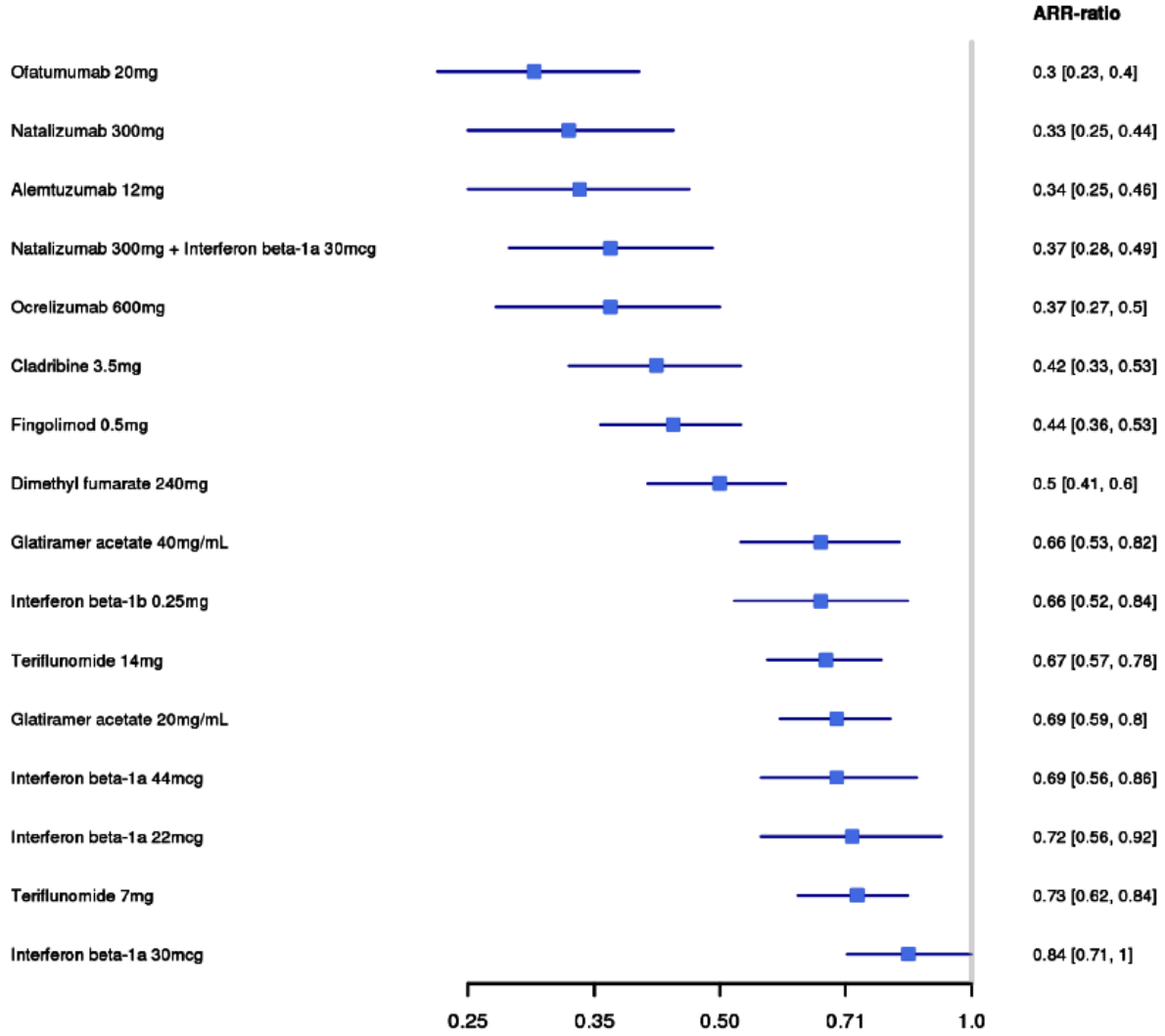
Source：5.3.5.1-1-G2301 試験-Table 14.2-1.1，5.3.5.1-2-G2302 試験-Table 14.2-1.1，5.3.5.3-1-Table 14.2-13.1，Table 14.2-14.1
ARR = 年間再発率，3mCDW = 3 ヵ月持続する障害増悪，6mCDW = 6 ヵ月持続する障害増悪
3mCDW 及び 6mCDW は，外国第 III 相併合データを用いて評価した。
*：有意水準 0.05（両側）で有意であることを示す。
**：有意水準 0.04875（両側）で有意であることを示す。

再発予防

OMB の RMS 患者に対する再発予防効果は，TER に比べて優れることが検証された。OMB は TER に比べて，主要評価項目である年間再発率を，G2301 試験で 50.5%，G2302 試験で 58.5%減少させ，いずれの試験でも投与群間に有意な差が認められた（いずれも $p < 0.001$，負の二項回帰モデル）。また，ベースラインの疾患活動性，MS の病型，及び MS 治療薬の治療歴の有無別を含むいずれの部分集団においても，OMB の再発予防効果が一貫して示された（4.4.1 項）。

OMB の再発予防効果（年間再発率）について，抗 CD20 モノクローナル抗体である ocrelizumab を含む他の MS 治療薬と比較するため，OMB の外国第 III 相検証試験の結果，及び各治療薬の米国添付文書 14 章に記載されている臨床試験結果を統合して評価した network meta-analysis の結果を Figure 6-1 に示す。Network meta-analysis に含めた MS 治療薬及び解析の手法は 5.3.5.3-2-5 項に示した。各治療薬の臨床試験の対照群は異なるため，仮想のプラセボに対する各治療薬の年間再発率の比を推定して間接的に比較した結果，OMB の再発予防効果は他の治療薬と同等又は大きいことが示された。

Figure 6-1　　年間再発率の抑制効果に関する多剤比較（network meta-analysis）



各薬剤の臨床試験結果は，米国添付文書より入手した。
Network meta-analysis の手法は，5.3.5.3-2-5 項に示した。

身体的障害の進行抑制

外国第 III 相併合データを用いて評価した結果，OMB は TER に比べ身体的障害進行を抑制することが示された。歩行障害を含めた MS の身体的障害度の指標である EDSS に基づく 3mCDW の発現リスクを，OMB は TER に比べ 34.4%減少させ，投与群間に有意な差が認められた（p = 0.002，Cox 比例ハザードモデル）。この抑制効果は，6mCDW の評価でもみられ，OMB はその発現リスクを TER に比べて 32.5%減少させ，投与群間の差は有意であった（p = 0.012，Cox 比例ハザードモデル）（4.3.3.2 項）。また，ベースラインの疾患活動性，MS の病型，及び MS 治療薬の治療歴の有無別の部分集団で評価した結果，いずれの患者集団でも一貫した治療効果が認められた（4.4.1 項）。

上記のとおり，OMB 20 mg は，RMS に対する治療薬として世界各国で承認されている TER 14 mg と比べて優れた再発及び身体的障害進行の抑制効果を示しただけでなく，以下の点でも優れていると考えられる。

幅広い患者集団に対する有効性

G2301 試験及び G2302 試験では，新たに MS と診断された被験者から診断後 30 年超の被験者まで幅広い患者集団が組み入れられ，MS 治療薬の治療歴がない被験者も約 40%含まれていたが，ベースラインの疾患活動性及び MS 治療薬の治療歴の有無別の部分集団で評価した結果，いずれの部分集団でも OMB の再発予防効果及び身体的障害進行の抑制効果が一貫して認められた（4.4.1 項）。また，神経軸索損傷のバイオマーカーとして注目される血清 NfL 濃度のベースライン値が治験薬投与開始後の新規又は拡大 T2 病変数の予測因子となることが示され，TER に優る OMB の新規又は拡大 T2 病変の抑制効果は，血清 NfL 濃度のベースライン値にかかわらず一貫して示された（4.3.3.5 項）。

G1301 試験では，国内被験者と外国被験者で MS 治療薬の治療歴に違いが認められ，外国被験者の大部分はインターフェロン β やグラチラマー酢酸塩等のベースライン薬のみが使用されていたのに対し，国内被験者では多くの被験者で，ベースライン薬だけでなく，フマル酸ジメチル，フィンゴリモド，ナタリズマブ等も使用されていた。それにもかかわらず，OMB の Gd 造影 T1 病変の抑制効果は，国内被験者でも外国被験者と同様に一貫して認められた（4.3.3.3 項）。

投与方法

OMB は皮下注射剤であることから，点滴による静脈内投与が必要な薬剤に比べて，通院時の所用時間を短縮することができる。また，治験時と同様に，市販後においても患者又は家族等による在宅での自己注射が許容されれば，薬剤投与のためだけの通院は不要となり，患者又は家族等の負担を増やすことなく OMB による治療が可能となる。G2301 試験，G2302 試験，及び G1301 試験で，在宅自己注射が行われた被験者の安全性及び有効性データを評価した結果，在宅自己注射を行っても OMB の安全性及び有効性に影響は認められなかった（2.7.3-3.2 項，2.7.4-2.1.1.4.2 項，5.9.3.4 項）。治験時は PFS 製剤を使用したが，患者又家族等による自己注射を容易にするため，市販用製剤として AI 製剤を開発した。

6.3 リスク

RMS 患者を対象とした外国第 III 相検証試験（G2301 試験及び G2302 試験）及び日本を含む国際共同試験（G1301 試験）で，計 989 名の被験者に申請用量の OMB 20 mg が 1 回以上皮下投与された。外国第 III 相併合データの OMB 群 946 名の総曝露期間は 1486.7 人年であり，G1301 試験の OMB 群 43 名の総曝露期間は 22.4 人年であった。

外国第 III 相併合データを検討した結果，OMB 群での有害事象，重篤な有害事象，治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は TER 群と同程度であり，OMB の忍容性は良好であった。G1301 試験の投与 24 週後までのデータを検討した結果，有害事象の発現率は，OMB 群でプラセボ群に比べ低く，本試験終了後に CIDP と診断された重篤な有害事象の報告があったものの，治験薬投与中止に至った有害事象はなく，OMB の忍容性は良好であった。

OMB を皮下投与したときの重要な潜在的リスクとして，PML 及び B 型肝炎ウイルス再活性化を含む日和見感染，並びに悪性腫瘍が考えられ，外国第 III 相併合データ及び G1301 試験の成績に基づき評価した。注射に伴う全身反応は，初回注射後 24 時間はその発現に注意する必要があるものの，発現した場合でもほとんどがグレード 1 又は 2 であり，注射 2 回目以降はその発現率が減少したことから，本剤による治療の導入及び治療の継続上，大きな支障はないと考えた。その他，注目すべき有害事象として評価した事象は，いずれも本剤の投与によりリスクが高まる傾向は認められなかった（5.10 項）。

PML 及び B 型肝炎ウイルス再活性化を含む日和見感染

一般的に日和見感染は，まれではあるが重篤化し死亡に至る場合もある。本剤は，CD20 への結合を介して B 細胞を溶解するため，免疫機能に対して影響を及ぼす。そのため，本剤の投与により日和見感染を含む感染症のリスクが増大することが懸念される。外国第 III 相併合データ及び G1301 試験データを検討した結果，OMB 群で日和見感染と同定された事象はなく，B 型肝炎ウイルスの感染及び再活性化に関する有害事象，並びに PML の報告はなかった（5.5.2 項，2.7.4-5.9.8.2 項）。

以上，外国第 III 相併合データ及び G1301 試験の結果から，本剤の皮下投与により日和見感染のリスクが高まる傾向はみられなかった。しかしながら，現時点で本剤の MS 患者に対する投与経験は限られており，本剤投与後の B 細胞の溶解により免疫監視機能に影響する可能性を考慮すると，PML や B 型肝炎ウイルスの再活性化を含む日和見感染が発現する可能性は否定できない。したがって，添付文書案では，本剤投与中は PML を示唆する臨床的徴候，MRI 所見に注意し，PML が疑われる場合は本剤の投与を中断することとし，B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎が発現するおそれがあるため，本剤の投与開始前に B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認するよう注意喚起した。

悪性腫瘍

一般的に，免疫抑制剤を投与した患者や免疫機能が低下している患者では悪性腫瘍の発現リスクが増大すると考えられる。外国第 III 相併合データでの悪性腫瘍の有害事象発現率は，OMB 群と TER 群で同程度であった。OMB 群に発現した悪性腫瘍はいずれも治験薬との関連なしと判断され，治験薬の投与が中止された事象は浸潤性乳癌の 1 件のみであった。G1301 試験では，悪性腫瘍の報告はなかった（5.5.3 項，2.7.4-5.9.8.3 項）。

以上，外国第 III 相併合データ及び G1301 試験の結果から，本剤の皮下投与により悪性腫瘍のリスクが高まる傾向はみられなかった。しかしながら，本剤の免疫応答及び免疫監視機構への影響により腫瘍免疫が減弱する可能性を考慮すると，市販後も，悪性腫瘍の発現に注意する必要がある。

6.4 ベネフィット・リスク評価

推奨する使用法

本剤の申請効能効果は「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」で，申請用法用量は「通常，成人にはオファツムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 20 mg を以下の投与間隔で皮下投与する。導入期：初回投与時，1 週後，2 週後　維持期：4 週後，以降 4 週間隔」とした。

効能又は効果（案），効能又は効果に関連する注意（案），用法及び用量（案），用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠は CTD1.8 に示した。

総合的なベネフィットとリスク

MS の病態は多様であり，既存薬では再発や MRI 病変を抑えきれず，障害進行を抑制できない患者，既存薬に対する忍容性又は安全性上の問題で投与を継続できない患者が認められることから，炎症性の活動性病変を抑制し，再発を予防することで，障害進行を抑制し，かつ良好な安全性プロファイルを有する，既存薬とは異なる作用機序を有する治療薬の開発が望まれている（6.1 項）。

再発又は MRI 病変を有する MS 患者を対象とした外国第 III 相検証試験において，OMB は，TER に優る再発予防効果を示すことが検証された。OMB の TER に優る再発予防効果は，患者の背景因子や疾患特性にかかわらず一貫して認められた。また，外国第 III 相併合データにおいて，OMB は，TER に優る身体的障害の進行抑制効果を示した。日本が参加した国際共同試験 G1301 試験では，プラセボに比べ，OMB の強力な MRI 病変抑制効果が示され，再発も抑制する傾向がみられた。OMB の MRI 病変抑制効果は国内被験者と外国被験者で一貫して認められたことから，国内の MS 患者においても，外国第 III 相検証試験で示された，OMB の再発予防効果及び身体的障害の進行抑制効果が期待できる（6.2 項）。

外国第 III 相併合データにおいて，OMB 20 mg を投与したときの有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現率は，TER 群と同程度であり，OMB の安全性プロファイルは良好であることが示された。また，G1301 試験では，OMB 群での有害事象の発現率はプラセボ群に比べ低く，治験薬投与中止に至った有害事象は認められず，OMB の安全性プロファイルは良好であった。PML 及び B 型肝炎ウイルス再活性化を含む日和見感染，並びに悪性腫瘍は，いずれの試験でも，本剤の投与で発現リスクが高まる傾向は認められなかった。しかしながら，本剤投与後の B 細胞溶解による免疫機能及び免疫監視機構への影響を考慮し，市販後も，PML 及

び B 型肝炎ウイルス再活性化を含む日和見感染，並びに悪性腫瘍について注意を促すこととする（6.3 項）。

本剤は，国内初の B 細胞を標的とした MS 治療薬で，既存薬とは異なる作用機序を有する。再発又は MRI 病変を有する MS 患者を対象とした外国第 III 相検証試験及び日本が参加した国際共同第 II 相試験の結果から，本剤は既存薬に優る有効性が示され，かつ良好な安全性プロファイルも示された。よって，本剤は，CIS を含む未治療の MS 患者，すなわち初めて MS と診断された患者から既存薬では制御できない疾患活動性を有する MS 患者まで，幅広い MS 患者に対して利用可能な利便性の高い治療選択肢になり得ると考える。

7 参考文献

[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.

[Cree BAC, Mares J, Hartung HP (2019)] Current therapeutic landscape in multiple sclerosis: an evolving treatment paradigm. Curr Opin Neurol; 32(3):365-77.

[D'Amico E, Zanghì 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.

[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

[Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. (2018)] Multiple sclerosis. Nat Rev Dis Primers; 4(1):43.

[Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, et al. (2016)] Brain health: time matters in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord; 9(Suppl 1):S5-48.

[Greenfield AL and Hauser SL (2018)] B-cell therapy for multiple sclerosis: entering an era. Ann Neurol; 83(1):13-26.

[Jelcic I, Al Nimer F, Wang J, et al. (2018)] Memory B cells activate brain-homing, autoreactive $CD4^+$ T cells in multiple sclerosis. Cell; 175(1):85-100.

[Leray E, Yaouanq J, Le Page E, et al. (2010)] Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. Brain; 133(Pt 7):1900-13.

[Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. (2014)] Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology; 83(3):278-86.

[Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H (2015)] Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. Lancet Neurol; 14(2):183-93.

[Manouchehrinia A, Tanasescu R, Tench CR, et al. (2016)] Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 87(3):324-31.

[Marrie RA, Reingold S, Cohen J, et al. (2015)] The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: A systematic review. Mult Scler; 21(3):305-17.

[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. BMC Neurol; 18(1):162.

[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)

[Naoshy S, Pike J, Jones E, et al. (2015)] The Impact of Increasing Multiple Sclerosis (Ms) Severity Level on Employment and Caregiver Burden. Value Health; 18(7):A759.

[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. Value Health; 10(1):54-60.

[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. Mult Scler; 15(2):159-73.

[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.

[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.

[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.

[Wang W, Wang EQ, Balthasar JP (2008)] Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther; 84(5):548-58.

[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)

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)

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―について. (internet) Available from: <https://www.neurology-jp.org/guidelinem/koukasyo_tuiho.html> (Accessed 12 Jun 2020) (available upon request)