2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

目次 2
表一覧 2
図一覧 2
略号一覧 3
1 背景及び概観 4
1.1 製剤開発の経緯 4
1.2 生物薬剤学試験の概観 4
1.3 分析方法 4
1.3.1 血漿中オファツムマブ測定法 4
1.3.2 抗薬物抗体測定法 5
2 個々の試験結果の要約 5
2.1 患者における試験 5
2.1.1 生物学的同等性試験（G2102 試験） 5
3 全試験を通しての結果の比較と解析 7
3.1 絶対バイオアベイラビリティ 7
3.2 生物学的同等性 7
3.3 被験者間変動 7

表一覧

Table 1-1 臨床試験に用いた製剤 4
Table 1-2 臨床試験に用いた分析法一覧 4
Table 2-1 投与 8 週目～12 週目における AUCtau 及び Cmax の生物学的同等性の評価（G2102 試験，生物学的同等性解析対象集団） 6

図一覧

Figure 2-1 試験デザイン（G2102 試験） 6

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）
AI	autoinjector	オートインジェクター
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
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿（血清／血液）中薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数（%）
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定法
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
NSD	needle safety device	安全装置
OMB	ofatumumab	オファツムマブ
PFS	pre-filled syringe	プレフィルドシリンジ
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
RMS	relapsing multiple sclerosis	再発を伴う多発性硬化症
RSABE	reference-scaled average bioequivalence	-

1 背景及び概観

1.1 製剤開発の経緯

本剤は有効成分としてオファツムマブ 20 mg/0.4 mL を含有する，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）である。

第 III 相試験（G2301 試験及び G2302 試験）では，PFS 製剤を使用した。G2102 試験では，RSABE（reference-scaled average bioequivalence）アプローチに基づき，PFS 製剤と AI 製剤の生物学的同等性を確認した。

本申請において臨床試験に用いた製剤を Table 1-1 に示す。本項では，本剤の名称として OMB を用いる。ただし，OMB は社内報告書では OMB157 又は ofatumumab と記載されている。

Table 1-1 臨床試験に用いた製剤

製剤	含量	投与方法	臨床試験番号
PFS 製剤（GSK 製造）	20 mg/0.4 mL	皮下投与	G2301 試験，G2302 試験，G1301 試験，G2102 試験
PFS 製剤（ノバルティス製造）	20 mg/0.4 mL	皮下投与	G2102 試験
AI 製剤	20 mg/0.4 mL	皮下投与	G2102 試験
バイアル製剤（酢酸処方）[1)]	100 mg/mL	皮下投与	OMS112831 試験
バイアル製剤（クエン酸処方）[1)]	20 mg/mL	1000 mL の 0.9% NaCl で希釈して点滴静注	OMS115102 試験

1): 1.13.1-1-CTD2.7.1-Table 1-1

1.2 生物薬剤学試験の概観

本剤の生物薬剤学の評価では，再発を伴う多発性硬化症（RMS）患者を対象とした PFS 製剤と AI 製剤の生物学的同等性試験（G2102 試験）を評価資料とした。G2102 試験において，PFS 製剤及び AI 製剤を用いて皮下投与したとき，投与 8 週目～12 週目における AUCtau 及び Cmax は同程度であり，本邦におけるガイドラインに基づき，両製剤の生物学的同等性を確認した。

1.3 分析方法

1.3.1 血漿中オファツムマブ測定法

ヒト血漿中 OMB 濃度は，酵素結合免疫測定法（ELISA）又は化学発光免疫測定法を用いて測定した。これらの濃度測定法の要約を Table 1-2 に示す。

Table 1-2 臨床試験に用いた分析法一覧

測定対象物質	分析方法	試料	定量下限（ng/mL）	真度及び精度	添付資料番号	臨床試験番号

測定対象物質	分析方法	試料	定量下限（ng/mL）	真度及び精度	添付資料番号	臨床試験番号
OMB	ELISA	血漿	50	真度：-5%～10% 精度：21%以下	5.3.1.4-1	G2301 試験， G2302 試験， G2102 試験， G1301 試験
OMB	化学発光免疫測定法	血漿	100	真度：-13.3%～16.2% 精度：14.4%以下	5.3.1.4-2	OMS115102 試験
OMB	化学発光免疫測定法	血漿	100	真度：-12.4%～4.9% 精度：13.8%以下	1.13.1-1-5.3.1.4-2， 5.3.1.4-3， 5.3.1.4-4	OMS112831 試験

Source: 5.3.1.4-1-DMPK R1600672-pk，DMPK R1600672-pk-01，DMPK R1600672-pk-02，5.3.1.4-2-CD2008/00745/00，5.3.1.4-3-2013N178340_00，5.3.1.4-4-2012N145316_00

1.3.2 抗薬物抗体測定法

OMS105102 試験では，ELISA を用いて抗薬物抗体を検出した（1.13.1-1-CTD2.7.1-1.3.2 項及び 1.13.1-1-CTD5.3.1.4-4）。OMS112831 試験では，電気化学発光法を用いて抗薬物抗体を検出した（1.13.1-1-CTD2.7.1-1.3.2 項及び 1.13.1-1-CTD5.3.1.4-5）。

G2301 試験，G2302 試験，G1301 試験，及び G2102 試験では，希釈した試験試料をビオチン化 OMB 及び SULFO-TAG 標識 OMB に結合させ，抗体結合複合体を形成後，試料をストレプトアビジンでコーティングしたプレートに添加した。ビオチン化 OMB をプレートに補捉させたのちに洗浄し，電気化学的刺激により生じる SULFO-TAG の化学発光シグナルで検出した（電気化学発光法：5.3.1.4-5-DMPK R1600672-ig）。OMB の中和抗体の検出には，細胞ベースの結合アッセイ法を用いた（5.3.1.4-6-DMPK R1600672-iga）。

2 個々の試験結果の要約

2.1 患者における試験

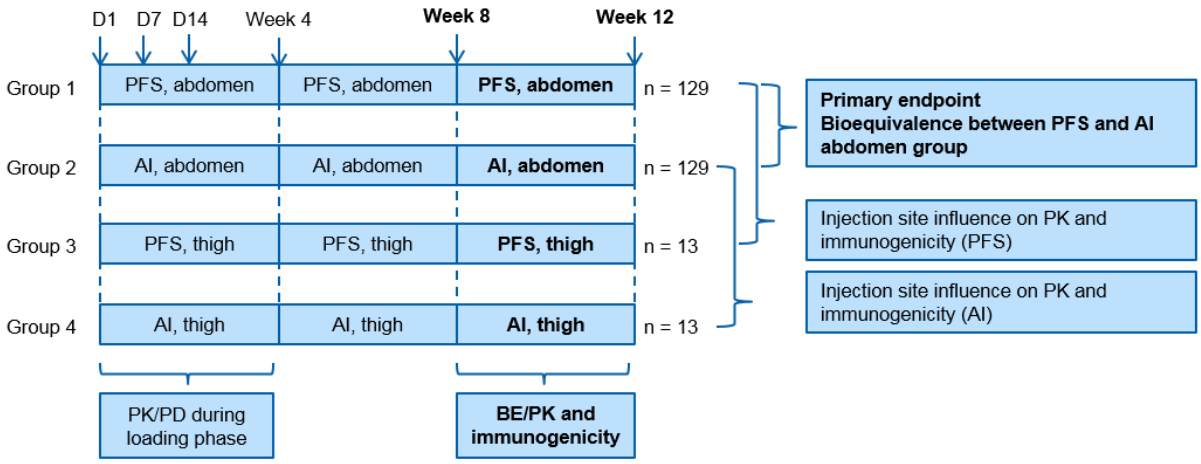
2.1.1 生物学的同等性試験（G2102 試験）

RMS 患者を対象とし，PFS 製剤又は AI 製剤のいずれかを用いて OMB 20 mg を投与 1，7，及び 14 日目，並びに 4，8，及び 12 週目に皮下投与した。被験者 284 名のうち，258 名には腹部へ皮下投与，26 名は大腿部へ皮下投与し，腹部へ皮下投与した被験者で投与 8 週目～12 週目における AUCtau 及び Cmax を算出して生物学的同等性を評価した。

FDA では AUC 又は Cmax の変動が大きい（CV が 30%以上を示す）薬剤についての生物学的同等性を評価するには，RSABE アプローチを用いることを推奨している。並行群間試験での RSABE アプローチに関する FDA ガイダンスはないため，2001 年に発出された FDA ガイダンス [FDA Guidance for Industry on Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence 2001]を参照した。本試験では，被験者内変動の代わりに被験者間変動を用いて並行群間試験デザインを構築し，試

験実施前に FDA と協議した（5.3.1.2-1-G2102 試験-9.7.5.2 項）。試験デザインを Figure 2-1 に示す。

Figure 2-1　　試験デザイン（G2102 試験）



Source: 5.3.1.2-1-G2102 試験-Figure 9-1

AUCtau 及び Cmax の幾何平均値の比（AI 腹部群対 PFS 腹部群）は，それぞれ 1.03 及び 1.00 であり，FDA で推奨されている RSABE アプローチに基づき事前に規定した基準 0.8～1.25 の範囲内であった。また，RSABE 基準の 95%信頼区間の上限は，それぞれ-0.3131 及び-0.2446 であり，0 を下回った（Table 2-1）。以上より，PFS 製剤と AI 製剤で生物学的同等性が確認された。

Table 2-1　　投与 8 週目～12 週目における AUCtau 及び Cmax の生物学的同等性の評価（G2102 試験，生物学的同等性解析対象集団）

要約統計量	OMB 20 mg AI 腹部群 N = 128	OMB 20 mg PFS 腹部群 N = 130	製剤間の比較（AI 腹部群対 PFS 腹部群）	基準に基づく可否	生物学的同等性基準 RSABE
AUCtau					
n (log)	128	128 [3]			
幾何平均値（µg·h/mL）	487.7	474.1			
幾何 CV（%）	103.5	79.7			
SDlog	0.854	0.701			
幾何平均値の比 [1]			1.03	適合	[0.8，1.25]
95%信頼区間の上限 [2]			-0.3131	適合	≤ 0
Cmax					
n (log)	128	128 [3]			
幾何平均値（µg/mL）	1.409	1.409			
幾何 CV（%）	89.2	67.9			
SDlog	0.765	0.616			

要約統計量	OMB 20 mg AI 腹部群 N = 128	OMB 20 mg PFS 腹部群 N = 130	製剤間の比較（AI 腹部群対 PFS 腹部群）	基準に基づく可否	生物学的同等性基準 RSABE
幾何平均値の比 [1)]			1.00	適合	[0.8，1.25]
95%信頼区間の上限 [2)]			-0.2446	適合	≤ 0

Source: 5.3.1.2-1-G2102 試験-Table 14.2-1.1，5.3.1.2-1-G2102 試験-Table 14.2-1.2

RSABE: Reference-Scaled Average Bioequivalence

AUCtau: 投与 8 週目～12 週目までの AUC

幾何 CV（%） = sqrt［exp（対数変換したデータの分散） − 1］ × 100

SDlog = 対数で表したデータの標準偏差

n (log) = 幾何平均値及び幾何 CV の算出に含めた被験者数

RSABE 法（SDlogr ≥ 0.294 の場合に適用）: 1）幾何平均値の比及び 2）95%信頼区間の上限がともに基準を満たす場合に生物学的同等と結論

SDlogr = 対数で表した対照群（PFS 製剤）の標準偏差

95%信頼区間の上限 =（対数で表した差の平均値）^2 − θ^2 × SDlogr^2［ここでは θ = ln(1.25) / 0.25］

3) 投与 8 週目に欠損値を有する 2 名は解析に含めていない

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 絶対バイオアベイラビリティ

母集団薬物動態／薬力学解析の結果，絶対的バイオアベイラビリティは 0.681 と推定された（2.7.2-3.1.2 項）。

3.2 生物学的同等性

G2102 試験において PFS 製剤と AI 製剤で生物学的同等性が確認された（2.1.1 項）。

なお，本邦での生物学的同等性の判断には，「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）[厚生労働省 2020]を参照した。

PFS 製剤及び AI 製剤を用いて OMB 20 mg を皮下投与したとき，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（90%信頼区間）はそれぞれ 1.03（0.88～1.21）及び 1.00（0.87～1.15）であり（5.3.1.2-1-G2102 試験-Table 14.2-1.1，5.3.1.2-1-G2102 試験-Table 14.2-1.2，一部対数変換値を使用），本邦の生物学的同等性の考え方に照らし合わせても PFS 製剤と AI 製剤は生物学的に同等と判定できる。

3.3 被験者間変動

RMS 患者を対象とした G2102 試験において，OMB を腹部又は大腿部に投与したときの AUCtau 及び Cmax の幾何平均値は，PFS 製剤と AI 製剤で投与期間を通して同程度であった。AUCtau 及び Cmax の CV（%）はそれぞれ 49.4%～82.0%及び 40.3%～71.3%，幾何 CV（%）は，73.1%～103.5%及び 50.7%～89.2%であった（5.3.1.2-1-G2102 試験-Table 14.2-1.3a）。

2.7.2 臨床薬理試験

目次

目次 2
表一覧 2
図一覧 3
略号一覧 5
1 背景及び概観 7
1.1 概観 7
1.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観 7
1.1.2 臨床薬理試験の概観 7
1.2 概要 8
1.2.1 薬物動態 8
1.2.2 薬力学 9
1.2.3 その他の試験 10
2 個々の試験結果の要約 10
2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 10
2.2 健康被験者における試験 10
2.3 患者における試験 10
2.3.1 G2301 試験 11
2.3.2 G2302 試験 12
2.3.3 G1301 試験 14
2.3.4 G2102 試験 16
2.3.5 OMS112831 試験 20
3 全試験を通しての結果の比較と解析 28
3.1 薬物動態 29
3.1.1 RMS 患者における薬物動態 29
3.1.2 母集団薬物動態解析 29
3.1.3 部分集団における薬物動態 35
3.2 薬力学 36
3.2.1 RMS 患者における薬力学 36
3.2.2 薬物動態と薬力学の関係 36
4 特別な試験 38
4.1 免疫原性 38

表一覧

Table 1-1 臨床薬理評価項目一覧表 7

Table 2-1 OMB を皮下投与したときの血漿中トラフ濃度（G2301 試験，FAS）（N = 465)..... 11
Table 2-2 OMB を皮下投与したときの血漿中トラフ濃度（G2302 試験，FAS）（N = 481)..... 13
Table 2-3 OMB を皮下投与したときの血漿中 OMB 濃度（G1301 試験，FAS）（N = 43)..... 15
Table 2-4 解析対象集団（G2102 試験）..... 17
Table 2-5 投与群及び治験薬の投与スケジュール（OMS112831 試験）..... 20
Table 2-6 OMB を投与したときに B 細胞の枯渇を達成する被験者の割合（OMS112831 試験，シミュレーション結果）..... 26
Table 2-7 B 細胞が枯渇している被験者に OMB を投与したとき，B 細胞の枯渇が持続する被験者の割合（OMS112831 試験，シミュレーション結果）..... 26
Table 2-8 K-PD モデルパラメータ..... 27
Table 3-1 共変量を含めた最終モデルのパラメータ推定値（G1301 試験結果を含まない母集団薬物動態／薬力学解析）..... 30
Table 3-2 共変量を含めた最終モデルのパラメータ推定値（G1301 試験結果を含む母集団薬物動態／薬力学解析）..... 33

図一覧

Figure 2-1 治験薬を投与したときの被験者ごとの B 細胞数の推移（G2301 試験，SAF）..... 12
Figure 2-2 治験薬を投与したときの被験者ごとの B 細胞数の推移（G2302 試験，SAF）..... 14
Figure 2-3 治験薬を投与したときの B 細胞数の推移（G1301 試験，SAF）..... 16
Figure 2-4 各評価時点（予定来院日）における血漿中トラフ濃度（G2102 試験，薬物動態解析対象集団）..... 18
Figure 2-5 OMB を皮下投与したときの被験者ごとの B 細胞数の推移（G2102 試験，SAF）..... 19
Figure 2-6 OMB を皮下投与したときの血漿中 OMB 濃度（OMS112831 試験，薬物動態解析対象集団）..... 21
Figure 2-7 OMB 60 mg を 4 週ごとに皮下投与したときの血漿中トラフ濃度分布（OMS112831 試験，薬物動態解析対象集団）..... 22
Figure 2-8 OMB を皮下投与したときの CD19 陽性 B 細胞数（OMS112831 試験，ITT）..... 23
Figure 2-9 投与 4 週目から 24 週目の B 細胞数及びスクリーニング時の Gd 造影病変有無別の 24 週目の新規 Gd 造影累積病変容積（OMS112831 試験）..... 24
Figure 2-10 投与群別の B 細胞数の経時変化（OMS112831 試験）..... 25

Figure 2-11 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の B 細胞数の経時的推移（OMS112831 試験，シミュレーション結果） 28
Figure 3-1 G2102 試験で PFS 製剤又は AI 製剤を用いて OMB を申請用法用量で Day 1 から Day 84 まで投与したときの血漿中 OMB 濃度-時間プロファイルのシミュレーション（G1301 試験結果を含まない母集団薬物動態／薬力学解析，シミュレーション結果） 32
Figure 3-2 G2102 試験で PFS 製剤又は AI 製剤を用いて OMB を申請用法用量で Day 1 から Day 84 まで投与したときの B 細胞数-時間プロファイルのシミュレーション（G1301 試験結果を含まない母集団薬物動態／薬力学解析，シミュレーション結果） 37

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）
ABD	abdomen	腹部
AI	autoinjector	オートインジェクター
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) concentrationtime 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-時間曲線下面積
CD	conditioning dose	コンディショニング投与
CL	clearance	クリアランス
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿（血清／血液）中薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
Emax	maximum effect	最大効果
F	bioavailability	バイオアベイラビリティ
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
Gd	gadolinium	ガドリニウム
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ITT	intention-to-treat	-
k	first-order rate constant	一次反応速度定数
ka	absorption rate constant	吸収速度定数
K-PD	”Kinetics of drug action” pharmacodynamics	キネティック薬力学（Kinetic-PD）
LLN	lower limit of normal	基準値下限
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
NSD	needle safety device	安全装置
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
PK/PD	Pharmacokinetics / pharmacodynamics	薬物動態／薬力学
q12w	every 12 weeks	12 週ごと
q4w	every 4 weeks	4 週ごと
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	-
RSE	relative standard error	相対標準誤差
SAEM	spatial autoregressive error model	-
SAF	safety set	安全性解析対象集団
TER	teriflunomide	-
THI	thigh	大腿部

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
V	distribution volume	分布容積
VPC	visual predictive check	-

1 背景及び概観

オファツムマブ（遺伝子組換え，開発コード：OMB157，以下 OMB）はヒト型 IgG1κ 抗 CD20 モノクローナル抗体（mAb）である。OMB は抗悪性腫瘍薬として開発され，本邦では「アーゼラ点滴静注液」として，2013 年 3 月に「再発又は難治性の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病」を効能・効果として承認されている。

今回，再発を伴う多発性硬化症（RMS）患者及び再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者を対象とした第 II 相試験及び第 III 相試験で薬物動態（PK），薬力学（PD），及び薬物動態／薬力学（PK/PD）を検討した。本概要では，臨床薬理を評価した臨床試験成績について記載した。

1.1 概観

1.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験に関する詳細は「2.6.2 薬理試験の概要文」に示した。

1.1.2 臨床薬理試験の概観

臨床薬理を評価した臨床試験の一覧（評価項目，試験番号，対象，用法用量，及び添付資料番号）を Table 1-1 に示す。

Table 1-1 臨床薬理評価項目一覧表

評価項目	試験番号	対象	用法用量	添付資料番号
薬物動態，薬力学	OMS112831	外国人 RRMS 患者	3 mg，30 mg，又は 60 mg を 12 週ごとに，あるいは 60 mg を 4 週ごとに皮下投与	5.3.4.2-1, 5.3.4.2-2
薬物動態，薬力学	OMS115102	外国人 RRMS 患者	100 mg，300 mg，及び 700 mg を 2 週間隔で 2 回静脈内投与	5.3.4.2-3
薬物動態，薬力学	G2301	外国人 RMS 患者	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	5.3.5.1-1
薬物動態，薬力学	G2302	外国人 RMS 患者	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	5.3.5.1-2
薬物動態，薬力学	G1301	日本人及び外国人 RMS 患者	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	5.3.5.1-3, 5-3-5-1.4
生物学的同等性，薬物動態，薬力学	G2102	外国人 RMS 患者	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	5.3.1.2-1

RRMS：再発寛解型多発性硬化症，RMS：再発を伴う多発性硬化症

各試験に用いた製剤について

a) 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）：G2301 試験，G2302 試験，G1301 試験，及び G2102 試験

b) 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）：G2102 試験
c) バイアル製剤（酢酸処方）：OMS112831 試験
d) バイアル製剤（クエン酸処方）：OMS115102 試験
a)及び b)の製剤の組成は同一である。PFS 製剤及び AI 製剤には，それぞれ 20 mg の OMB 注射液（50 mg/mL 溶液 0.4 mL）が含まれている

また，G1301 試験結果を含まない母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析，並びに G1301 試験結果を含む母集団薬物動態／薬力学解析を実施した。OMS112831 試験における B 細胞動態は，経験的モデル及び Kinetic-PD（K-PD）モデルを用いて解析した。

OMB はヒト型 IgG1κ mAb 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（CL）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。

1.2 概要

1.2.1 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 CL 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 CL が低下すると考えられる（1.13.1-1-CTD2.7.2-3.1.4 項）。

1.2.1.1 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 mAb と類似しており，CL は 0.339 L/day，分布容積（V）は 2.57 L，吸収速度定数（ka）は 0.153 day^{-1} と推定された（3.1.2 項）。

1.2.1.2 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

力学解析モデルを更新し，日本人と外国人の薬物動態及び B 細胞動態を比較した（3.1.3 項，3.2.2 項）。

1.2.1.2.1 年齢

母集団薬物動態／薬力学解析の結果，年齢 18 歳～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（3.1.3.1 項）。

1.2.1.2.2 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（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（3.2 項）。

1.2.1.2.3 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（F）に性別の影響は認められなかった（3.1.3.3 項）。

1.2.1.2.4 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。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（3.1.3.4 項）。

1.2.2 薬力学

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 K-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，日本人と外国人の薬物動態及び B 細胞動態を比較した（3.1.2 項，3.2 項）。

1.2.2.1 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 K-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（2.3.5 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。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 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（3.2.1 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（3.2.2 項）。

1.2.3 その他の試験

1.2.3.1 免疫原性

OMB はヒト型 IgG1κ mAb 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（4.1 項）。

2 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験に関する詳細は「2.6.2 薬理試験の概要文」に示した。

2.2 健康被験者における試験

健康被験者における試験は実施していない。

2.3 患者における試験

本概要では，主に G2301 試験，G2302 試験，G1301 試験，G2102 試験，及び OMS112831 試験の結果を示す。OMS115102 試験及び G1301 試験の継続投与パートについては，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

2.3.1 G2301 試験

本試験は，RMS 患者を対象とした第 III 相，ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，並行群間比較，実薬対照，アダプティブデザイン試験であり，個々の患者への最長投与期間は 30 ヵ月間である。本試験に参加した被験者の血漿中トラフ濃度及び B 細胞数を評価した。

被験者を以下の 2 つの投与のいずれかにランダム化した。

- 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 + teriflunomide（TER）マッチングプラセボカプセルの 1 日 1 回経口投与
- TER 14 mg カプセルの 1 日 1 回経口投与 + OMB マッチングプラセボ皮下投与

2.3.1.1 薬物動態に関する結果

投与 24 ヵ月目までの血漿中トラフ濃度が得られた。投与 1 ヵ月目まで血漿中トラフ濃度の上昇が認められ，曝露量はその後，B 細胞を抑制するのに十分な濃度レベルに維持された（Table 2-1）。

Table 2-1 OMB を皮下投与したときの血漿中トラフ濃度（G2301 試験，FAS）（N = 465)

評価時点	n (log)	血漿中トラフ濃度（幾何平均値）（μg/mL）	幾何 CV（%）
ベースライン	4	0.13 [1)]	141.47
1 ヵ月目	428	0.90	122.01
3 ヵ月目	333	0.29	146.18
6 ヵ月目	361	0.42	135.57
12 ヵ月目	355	0.63	125.17
24 ヵ月目	82	0.79	121.90
投与終了時	12	0.28	164.21
試験終了時	351	0.85	136.40

Source: 5.3.5.1-1-G2301-Table 14.2-11.1

N：解析対象集団の総被験者数

幾何 CV（%）：幾何変動係数

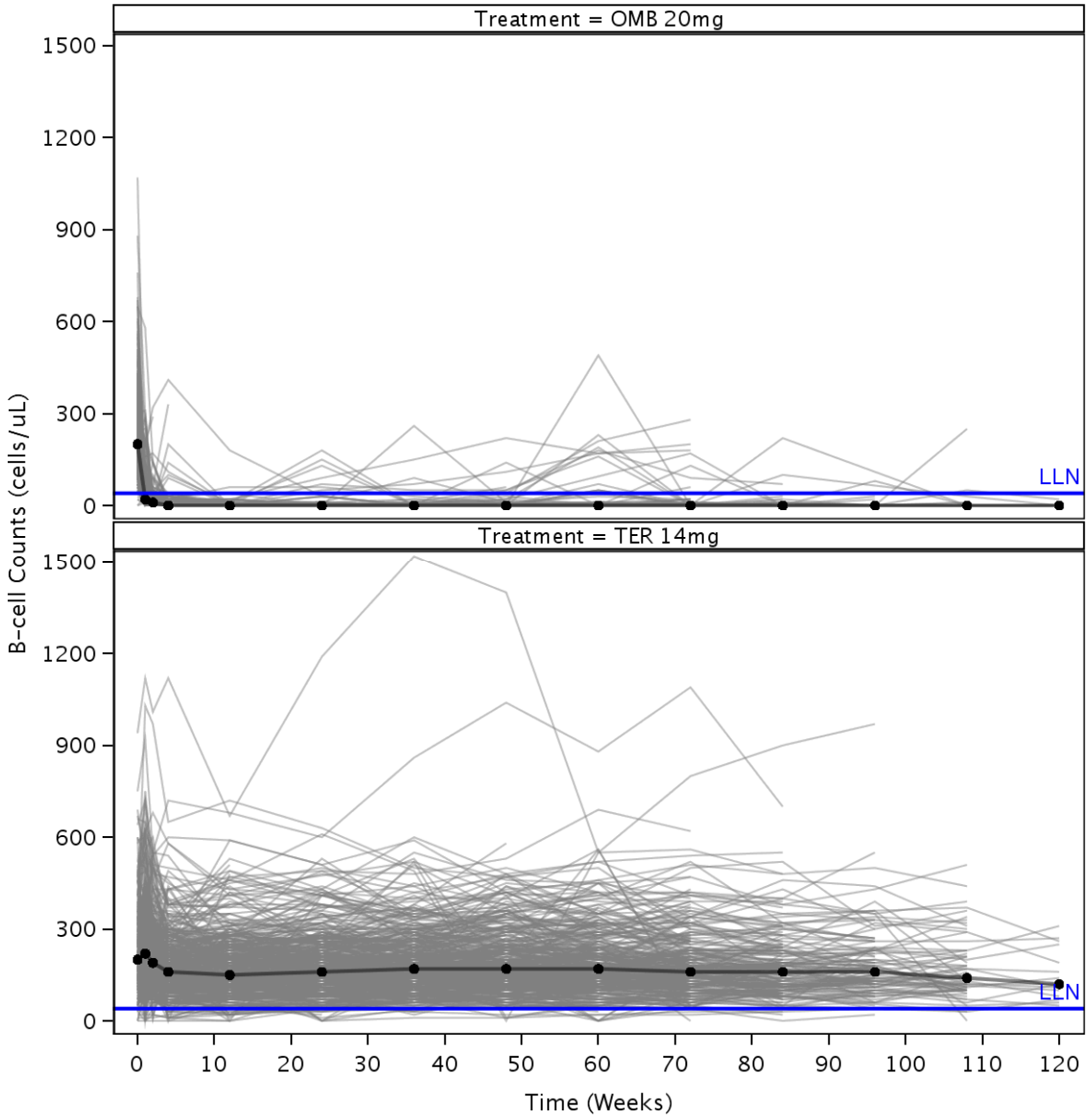
n (log)：血漿中トラフ濃度（幾何平均値）及び幾何 CV（%）の算出に含めた被験者数

1) 原因は明らかではないが，OMB 皮下投与後にベースライン検体が採取された可能性が考えられる

2.3.1.2 B 細胞に関する結果

OMB 群のほとんどの被験者（77.0%，338/439 名）では，投与 1 週目に B 細胞数が基準値下限（LLN）である 40 cells/μL 未満となり，B 細胞数が LLN 未満である被験者の割合は，投与 2 週目でさらに増加した（95.0%，420/442 名）。導入投与終了時（Day 28 の投与前）の B 細胞数（中央値）は 0 であった（5.3.5.1-1-G2301 試験-Table 14.3-2.1a）。投与 12 週目までにほとんどすべての被験者（99.3%，440/443 名）で B 細胞数が LLN 未満となり，96%を超える被験者で投与期間を通して B 細胞の枯渇が維持された（Figure 2-1）（5.3.5.1-1-G2301 試験-Table 14.3-2.11）。

Figure 2-1　治験薬を投与したときの被験者ごとの B 細胞数の推移（G2301 試験, SAF）



Source: 5.3.5.1-1-G2301 試験-Figure 14.3-2

TER：teriflunomide

青色実線：LLN（基準値下限，40 cells/μL）

黒色太線：評価時点で集計した B 細胞数（中央値）

2.3.2　G2302 試験

G2302 試験のデザイン及び治験実施計画は G2301 試験と同一である。本試験に参加した被験者の血漿中トラフ濃度及び B 細胞数を評価した。

2.3.2.1 薬物動態に関する結果

投与 24 ヵ月目までの血漿中トラフ濃度が得られた。投与 1 ヵ月目まで血漿中トラフ濃度の上昇が認められ，曝露量はその後，B 細胞を抑制するのに十分な濃度レベルに維持された（Table 2-2）。

Table 2-2 OMB を皮下投与したときの血漿中トラフ濃度（G2302 試験，FAS）（N = 481)

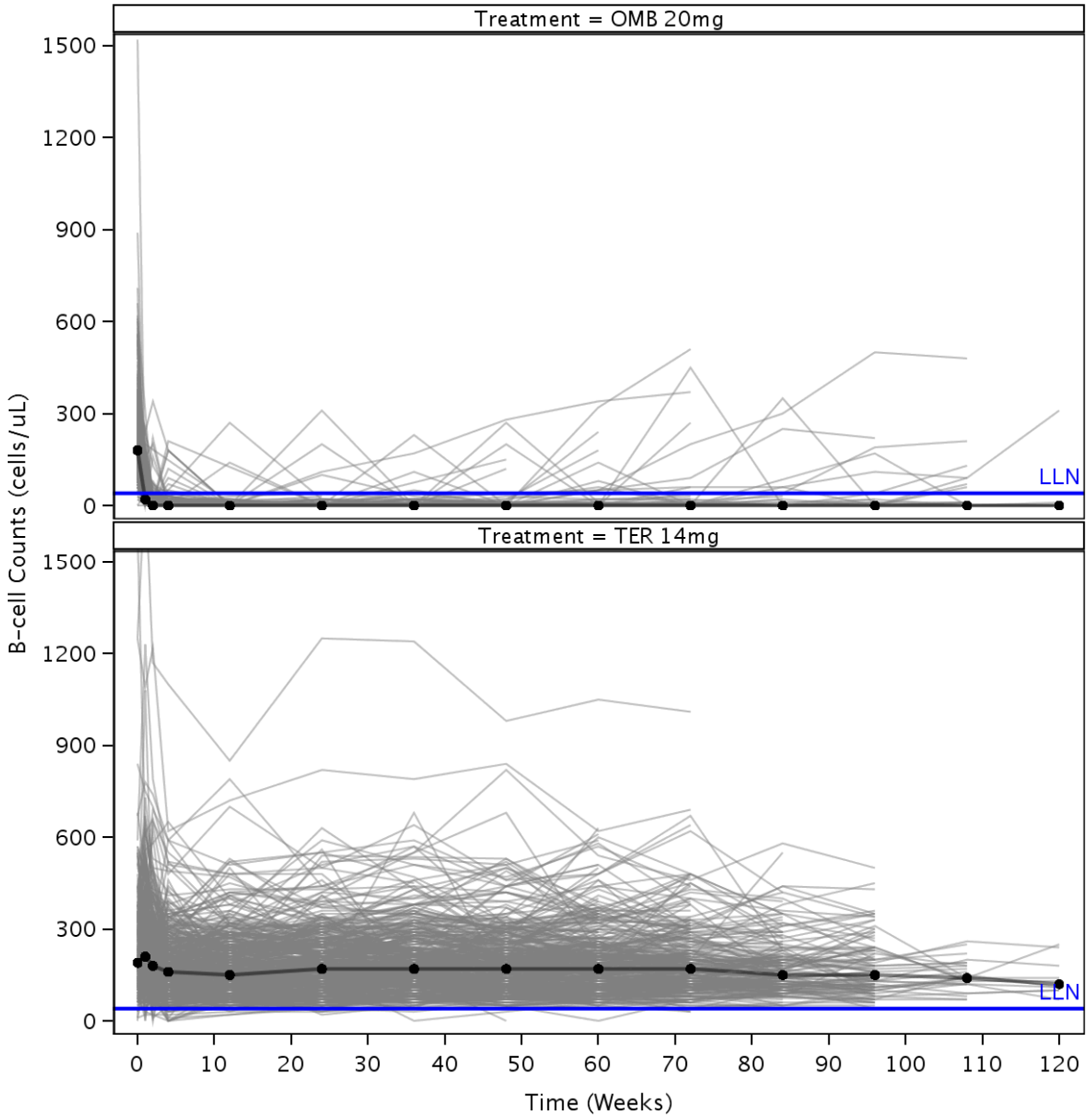
評価時点	n (log)	血漿中トラフ濃度（幾何平均値）（μg/mL）	幾何 CV（%）
ベースライン	6	0.16 [1)]	72.32
1 ヵ月目	423	0.92	121.27
3 ヵ月目	343	0.36	160.33
6 ヵ月目	382	0.50	147.63
12 ヵ月目	370	0.74	132.04
24 ヵ月目	81	1.10	103.51
投与終了時	13	0.46	106.35
試験終了時	357	0.94	118.28

Source: 5.3.5.1-2-G2302-Table 14.2-11.1
N：解析対象集団の総被験者数
幾何 CV（%）：幾何変動係数
n (log)：血漿中トラフ濃度（幾何平均値）及び幾何 CV（%）の算出に含めた被験者数
1) 原因は明らかではないが，OMB 皮下投与後にベースライン検体が採取された可能性が考えられる

2.3.2.2 B 細胞に関する結果

OMB 群のほとんどの被験者（78.8%，356/452 名）では，投与 1 週目に B 細胞数が LLN である 40 cells/μL 未満となり，B 細胞数が LLN 未満である被験者の割合は，投与 2 週目でさらに増加した（95.8%，438/457 名）。導入投与終了時（Day 28 の投与前）の B 細胞数（中央値）は 0 であった（5.3.5.1-2-G2302 試験-Table14.3-2.1a）。投与 12 週目までにほとんどすべての被験者（99.5%，441/443 名）で B 細胞数が LLN 未満となり，95%を超える被験者で投与期間を通して B 細胞の枯渇が維持された（投与 108 週目の 92.1%を除く）（Figure 2-2）（5.3.5.1-2-G2302 試験-Table 14.3-2.11）。

Figure 2-2　治験薬を投与したときの被験者ごとの B 細胞数の推移（G2302 試験，SAF）



Source: 5.3.5.1-2-G2302 試験-Figure 14.3-2

TER：teriflunomide

青色実線：LLN（基準値下限，40 cells/μL）

黒色太線：評価時点で集計した B 細胞数（中央値）

2.3.3　G1301 試験

本試験は，RMS 患者を対象とした国際共同第 II 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であり，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。本試験に参加した被験者の投与 24 週目までの血漿中 OMB 濃度及び B 細胞数を評価した。

G2301 試験及び G2302 試験と同様に，OMB 20 mg 又はプラセボ（ランダム化比は 2：1）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。

2.3.3.1 薬物動態に関する結果

投与 24 週目までの血漿中 OMB 濃度が得られた。投与 4 週目まで血漿中 OMB 濃度の上昇が認められ，曝露量はその後，B 細胞を抑制するのに十分な濃度レベルに維持された（Table 2-3）。国内被験者での血漿中 OMB 濃度は外国被験者と比較して高く推移したが，平均体重（国内被験者：54.06 kg，外国被験者：62.38 kg）の差に依存すると考えられた。

Table 2-3 OMB を皮下投与したときの血漿中 OMB 濃度（G1301 試験，FAS）（N = 43)

評価時点	国内被験者			外国被験者			全被験者		
	n (log)	血漿中濃度（μg/mL）	幾何 CV（%）	n (log)	血漿中濃度（μg/mL）	幾何 CV（%）	n (log)	血漿中濃度（μg/mL）	幾何 CV（%）
ベースライン	3	0.15	71.1	4	0.16	360.9	7	0.16[1)]	181.5
2 日目	19	0.35	102.9	15	0.27	89.1	34	0.31	96.8
5 日目	21	0.79	53.2	20	0.51	98.5	41	0.63	80.2
7 日目	21	0.76	50.4	20	0.44	73.0	41	0.58	69.2
14 日目	21	2.06	36.4	22	1.33	105.3	43	1.65	78.6
4 週目	21	2.54	39.1	22	1.56	120.5	43	1.98	88.4
12 週目	19	0.49	104.5	20	0.27	110.2	39	0.36	114.9
24 週目	20	0.63	101.4	19	0.54	80.4	39	0.58	90.2

Source: 5.3.5.1-3-G1301-Table 14.3-6.1，5.3.5.1-3-G1301-Table 14.3-6.1a

血漿中 OMB 濃度：幾何平均値で示す

N：解析対象集団の総被験者数

幾何 CV（%）：幾何変動係数

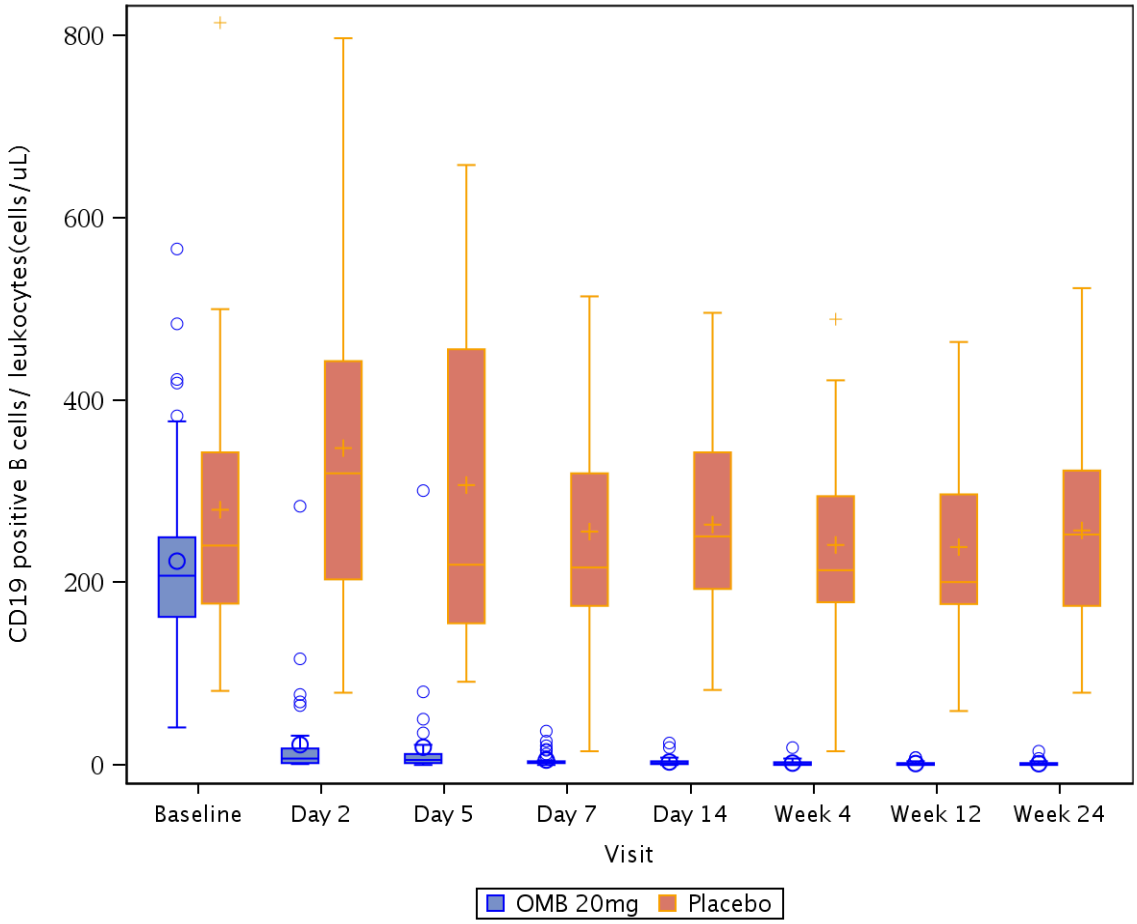
n (log)：血漿中 OMB 濃度（幾何平均値）及び幾何 CV（%）の算出に含めた被験者数

1) 7 検体中 4 検体は定量下限（LLOQ）付近（0.0696～0.0855 μg/mL），その他 3 検体は 0.139，0.304，及び 1.84 μg/mL であった

2.3.3.2 B 細胞に関する結果

OMB 群のすべての被験者で，投与 1 週目（100%，43/43 名）に B 細胞数が LLN である 80 cells/μL 未満となり，B 細胞が LLN 未満である被験者の割合（100%）は投与 24 週目まで持続した（Figure 2-3）。B 細胞数（中央値）は投与 2 日目に 7 cells/μL となり，導入投与終了時（Day 28 の投与前）から投与 24 週目まで 1 cells/μL 以下であった（5.3.5.1-3-G1301 試験-Table 14.3-8.1）。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（5.3.5.1-3-G1301 試験-Table 14.3-8.1a）。

Figure 2-3　　治験薬を投与したときの B 細胞数の推移（G1301 試験，SAF）



Source: 5.3.5.1-3-G1301 試験-Figure 14.3-2

◦：OMB 群 外れ値，◯：OMB 群 平均値，＋：プラセボ群 平均値

箱ヒゲ図の箱（青色：OMB 群，赤色：プラセボ群）は，上下の四分位点（75 及び 25 パーセンタイル点），中心線は中央値を示す。ヒゲの上下端の点はそれぞれ，最大値と 75 パーセントタイル点 + 1.5 × 四分位範囲の間の最小値，及び最小値と 25 パーセンタイル点 − 1.5 × 四分位範囲の間の最大値を示す。

2.3.4　　G2102 試験

RMS 患者を対象とした G2102 試験のデザイン及び結果は 2.7.1-2.1.1 項に示した。投与 8 週目～12 週目の血漿中 OMB 濃度，試験期間を通した血漿中トラフ濃度及び B 細胞数を評価した。

被験者 284 名を，AI 腹部群（n = 128），PFS 腹部群（n = 130），AI 大腿部群（n = 13），及び PFS 大腿部群（n = 13）にランダムに割り付けた。これらの被験者のうち 258 名で生物学的同等性の解析を，284 名で薬物動態解析を実施した（Table 2-4）。

Table 2-4 解析対象集団（G2102 試験）

解析対象集団	OMB 20 mg A 腹部群	OMB 20 mg PFS 腹部群	OMB 20 mg AI 大腿部群	OMB 20 mg PFS 大腿部群）
生物学的同等性解析対象集団	128	130	-	-
薬物動態解析対象集団	128	130	13	13

Source: 5.3.1.2-1-G2102 試験-Table 14.1-2.1

生物学的同等性解析対象集団：生物学的同等性試験の主要解析に使用される PFS 腹部群又は AI 腹部群にランダムに割り付けされた，投与 8 週目からの投与期間中の血漿中 OMB 濃度データを有する全被験者と定義した

PFS 腹部群の 2 名は投与 8 週目の投与を受けなかった。この 2 名における投与 8 週目から 12 週目までの期間における血漿中 OMB 濃度データは生物学的同等性の解析及び薬物動態の記述統計量には用いなかったが，すべての解析対象集団における PFS 腹部群の総数には含まれた

薬物動態解析対象集団：PFS 腹部群，PFS 大腿部群，AI 腹部群，又は AI 大腿部群にランダムに割り付けられ，投与期間中の血漿中 OMB 濃度データを有する全被験者とした

2.3.4.1 生物学的同等性に関する結果

PFS 製剤又は AI 製剤を用いて OMB 20 mg を腹部に皮下投与し，投与 8 週目から 12 週目までの期間における AUCtau 及び Cmax を算出して生物学的同等性を評価した。

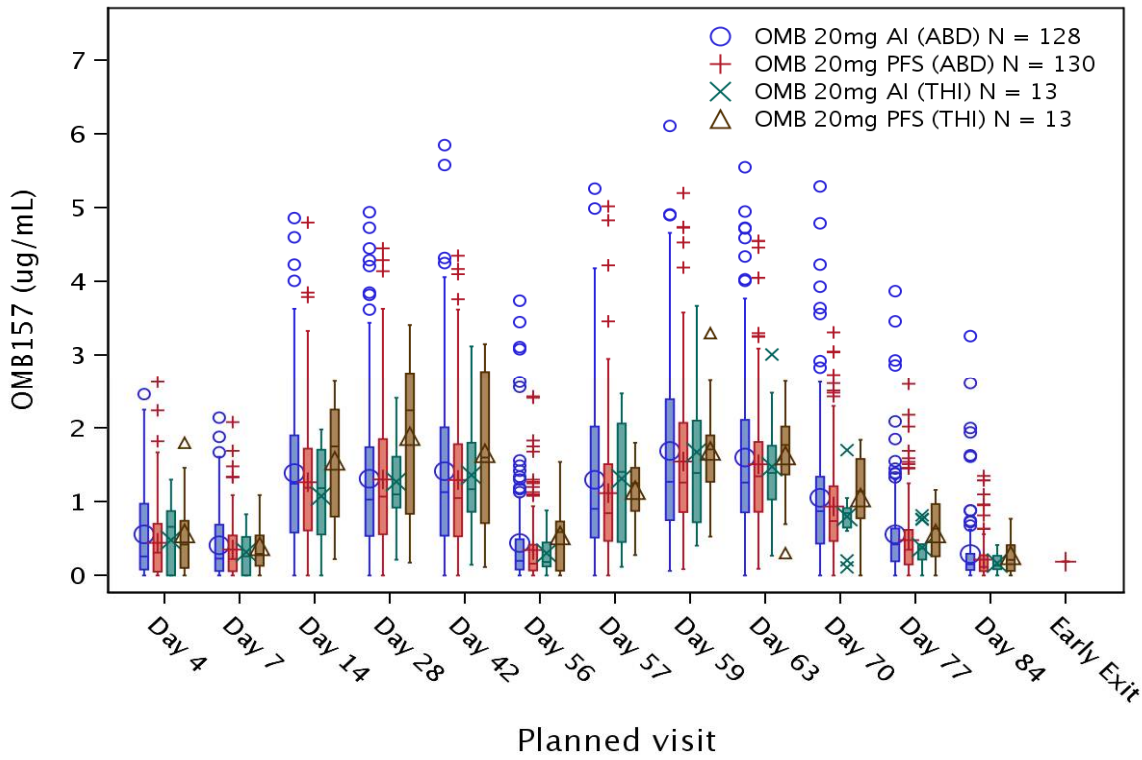
AUCtau 及び Cmax の幾何平均値の比は，それぞれ 1.03 及び 1.00 であり，FDA で推奨されている RSABE（reference-scaled average bioequivalence）アプローチに基づき事前に規定された基準 0.8～1.25 の範囲内であった。また，RSABE 基準の 95%信頼区間の上限は，それぞれ-0.3131 及び-0.2446 であり，0 を下回った。以上より，PFS 製剤と AI 製剤で生物学的同等性が確認された（2.7.1-2.1.1 項）。

2.3.4.2 薬物動態に関する結果

PFS 製剤又は AI 製剤を用いて大腿部及び腹部に OMB を皮下投与したとき，血漿中 OMB 濃度-時間プロファイルは製剤に依存せずほぼ同様であったことから，PFS 製剤と AI 製剤で吸収速度及び吸収量は同程度であることが示された（Figure 2-4）。

また，OMB を腹部又は大腿部に投与したときの AUCtau 及び Cmax の幾何平均値は，PFS 製剤と AI 製剤で投与期間を通して同程度であった（2.7.1-3.3 項）。

Figure 2-4　各評価時点（予定来院日）における血漿中トラフ濃度（G2102 試験，薬物動態解析対象集団）

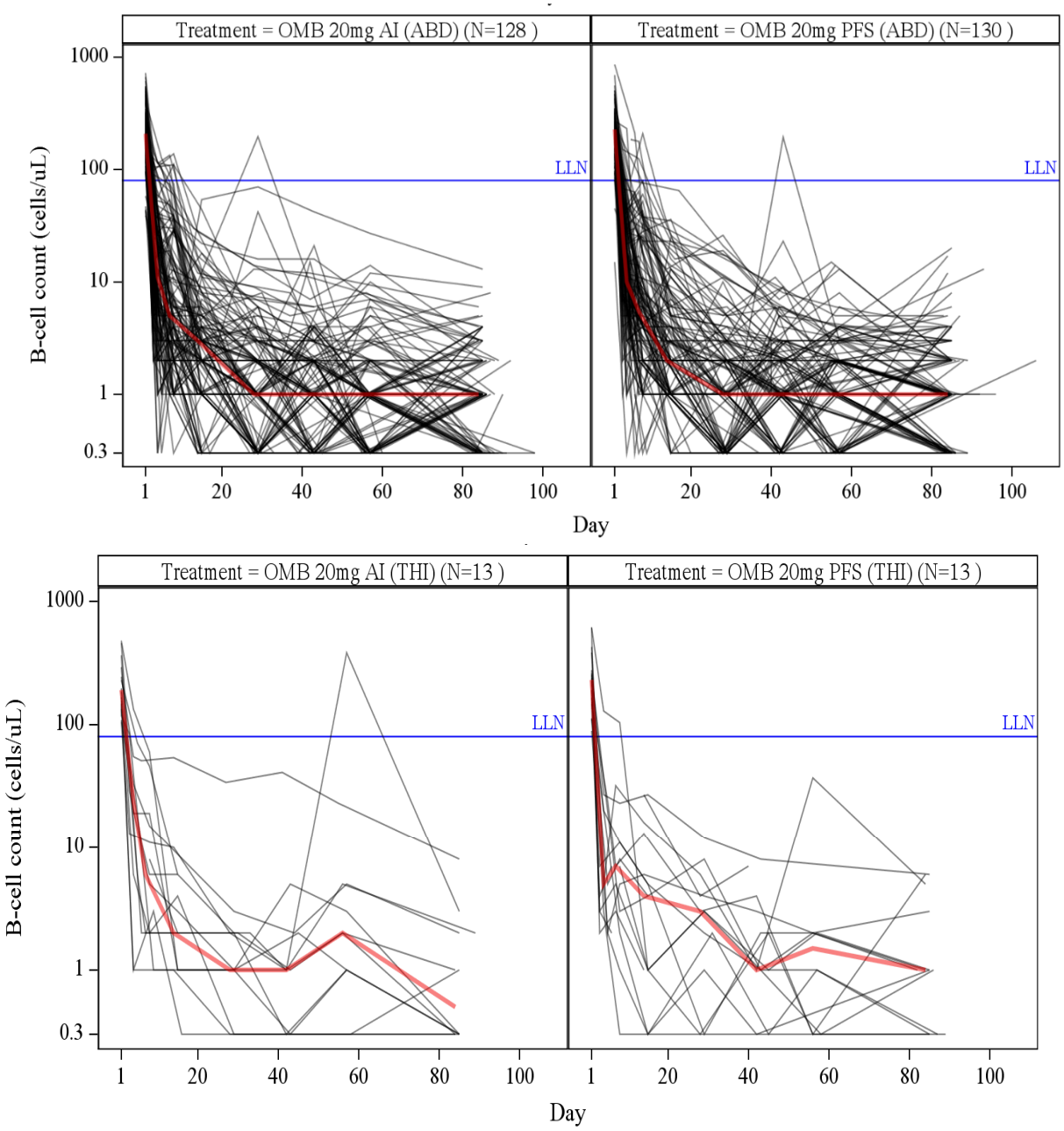


Source: 5.3.1.2-1-G2102 試験-Figure 14.2-1
ABD：腹部，THI：大腿部

2.3.4.3　B 細胞に関する結果

OMB を投与したとき，投与方法（PFS 製剤，AI 製剤）又は投与部位（腹部，大腿部）に関係なく，速やかかつ持続的な B 細胞の枯渇が認められた。投与 2 週目までにすべての被験者（100%，273/273 名）で B 細胞数が LLN である 80 cells/μL 未満に減少した（5.3.1.2-1-G2102 試験-Table 14.3-2.11）。B 細胞数（中央値）が 10 cells/μL 未満であった被験者の割合は，投与 2 週目では全体の 84.6%（231/273 名）であり，投与 4 週目で全体の 94.0%（249/265 名）となった。この 10 cells/μL 未満の枯渇は，95%を超える被験者で投与 12 週目まで維持された（5.3.1.2-1-G2102 試験-Table 14.3-2.11a）。すべての被験者から算出された B 細胞数（中央値）は，投与 4 日目までに 10 cells/μL となり，導入投与終了時（Day 28 の投与前）までに 1 cells/μL となった（Figure 2-5）（5.3.1.2-1-G2102 試験-Table 14.3-2.11b）。

Figure 2-5 OMB を皮下投与したときの被験者ごとの B 細胞数の推移（G2102 試験，SAF）



Source: 5.3.1.2-1-G2102 試験-Figure 14.3-2a

治験治療期間（投与終了後 30 日まで）のデータを含む

青色実線：LLN（基準値下限，80 cells/μL）

赤色実践：評価時点で集計した B 細胞数（中央値）

y 軸の値 0.3 は 0 と報告された値に相当

ABD：腹部，THI：大腿部

2.3.5 OMS112831 試験

本試験は，RRMS 患者を対象とした OMB の皮下投与により MRI 有効性，安全性，及び忍容性を評価する国際共同，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である。試験は計 4 つの期間からなり，被験者 232 名を以下の 8 つの投与群のいずれかにランダムに割り付けた（Table 2-5）。

薬力学的評価項目は B 細胞の枯渇及び回復とし，CD19 陽性 B 細胞数を測定した。本試験のデータを用いてモデル解析を実施し，以後実施された第 II 相及び第 III 相試験における用法用量の検討に使用した。

Table 2-5 投与群及び治験薬の投与スケジュール（OMS112831 試験）

コホート	0 週目	1 週目	4 週目	8 週目	12 週目	16 週目	20 週目
プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	3 mg	プラセボ	プラセボ
OMB 3 mg q12w	プラセボ	3 mg	プラセボ	プラセボ	3 mg	プラセボ	プラセボ
OMB 30 mg q12w	プラセボ	30 mg	プラセボ	プラセボ	30 mg	プラセボ	プラセボ
OMB 30 mg q12w + CD	3 mg	30 mg	プラセボ	プラセボ	30 mg	プラセボ	プラセボ
OMB 60 mg q12w	プラセボ	60 mg	プラセボ	プラセボ	60 mg	プラセボ	プラセボ
OMB 60 mg q12w + CD	3 mg	60 mg	プラセボ	プラセボ	60 mg	プラセボ	プラセボ
OMB 60 mg q4w	プラセボ	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg
OMB 60 mg q4w + CD	3 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg

Source: 5.3.4.2-1-OMS112831 試験-Table 1

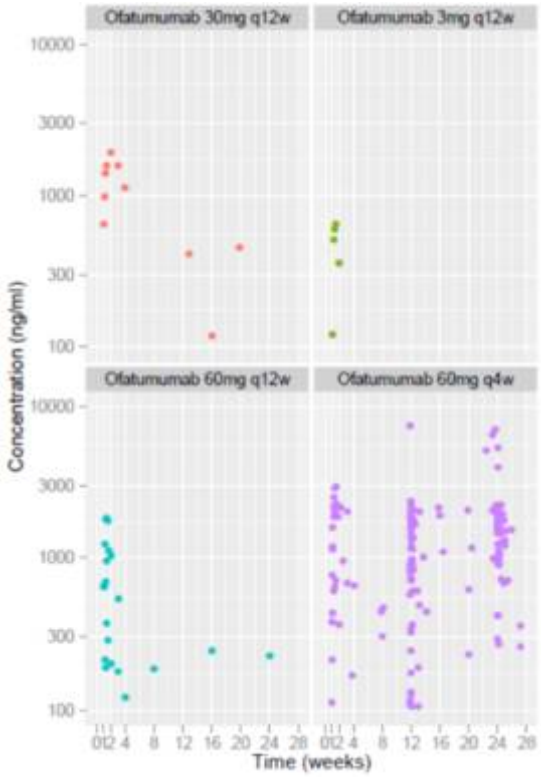
CD：コンディショニング投与［治験薬初回投与時（Week 0）に OMB 3 mg を投与］

q4w：4 週ごと，q12w：12 週ごと

2.3.5.1 薬物動態に関する結果

LLOQ（100 ng/mL）が比較的高かったため，薬物動態データが得られたのは OMB 60 mg を 4 週ごとに皮下投与した被験者がほとんどであった。OMB の用量の増加に伴い血漿中 OMB 濃度は上昇することが示された（Figure 2-6）。

Figure 2-6 OMB を皮下投与したときの血漿中 OMB 濃度（OMS112831 試験，薬物動態解析対象集団）



Source: 5.3.4.2-1-OMS112831 試験-Figure 10.01
q4w：4 週ごと，q12w：12 週ごと

最高用量群（OMB 60 mg q4w）の投与 12 週目及び 24 週目における血漿中トラフ濃度を Figure 2-7 に示す。投与 12 週目及び 24 週目における血漿中トラフ濃度の幾何平均値（95%信頼区間）はそれぞれ 806.8 ng/mL（229.3，835.2）及び 1325.9 ng/mL（1291.9，1360.8），中央値はそれぞれ 960 ng/mL 及び 1510 ng/mL であった。累積比は 1.75 倍（95%信頼区間：1.5～2.1）と低かったことから，反復投与による累積はわずかであることが示された（5.3.4.2-1-OMS112831 試験-7.1 項）。

Figure 2-7　　OMB 60 mg を 4 週ごとに皮下投与したときの血漿中トラフ濃度分布（OMS112831 試験，薬物動態解析対象集団）

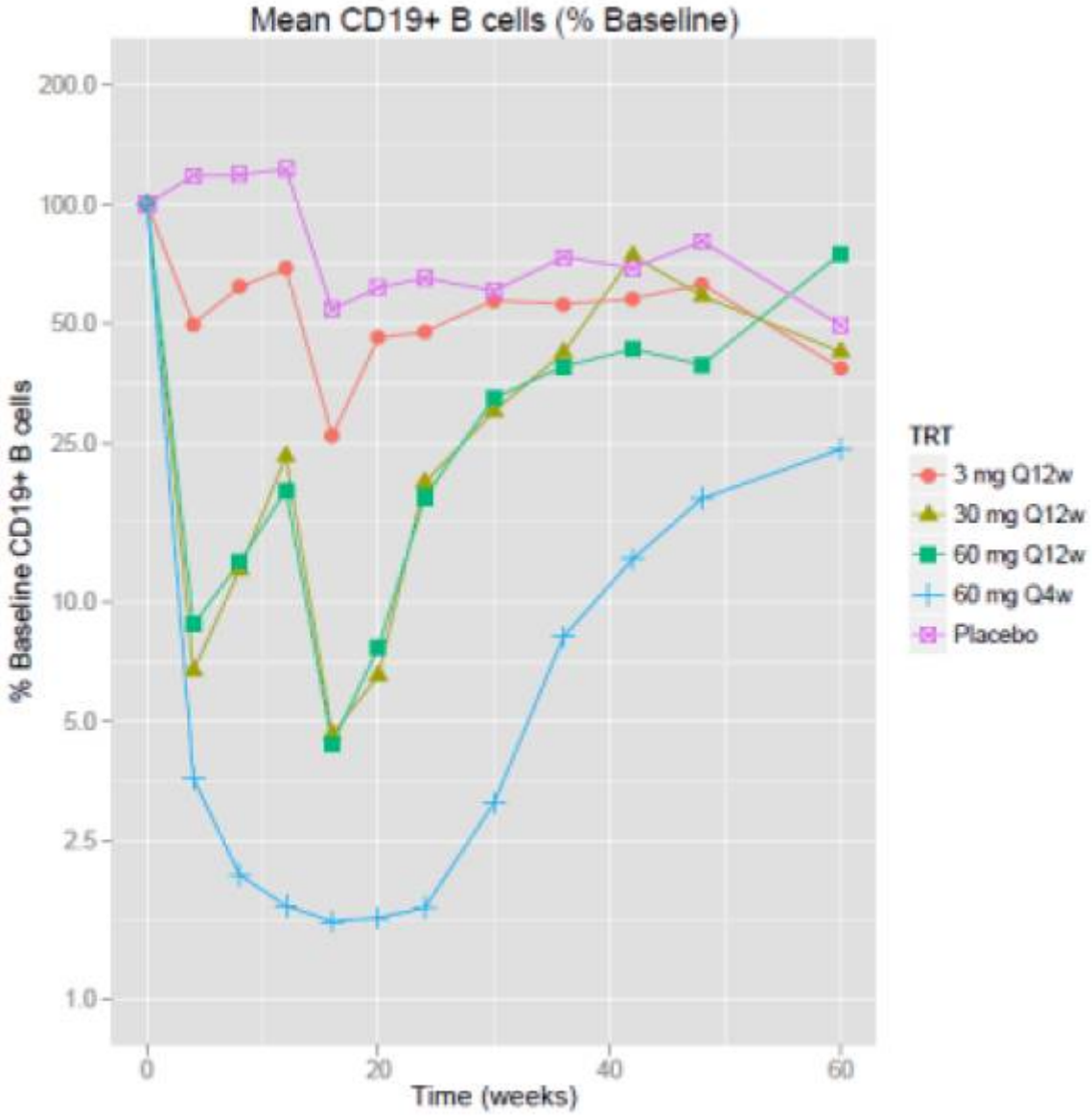


Source: 5.3.4.2-1-OMS112831 試験-Figure 10.07
q4w：4 週ごと

2.3.5.2　B 細胞に関する結果

OMB 60 mg を 4 週間隔で皮下投与したとき，投与と投与の間で B 細胞数が回復する傾向はみられなかったが，30 mg 及び 60 mg を 12 週間隔で皮下投与したときには，次の投与の前の B 細胞の抑制率はいずれも約 75%であった。最終投与後，いずれの投与群でも B 細胞数は片対数グラフで平行な回復曲線が得られたことから，投与量及び投与間隔によらず B 細胞が同様の速度で回復することが示された（Figure 2-8）。

Figure 2-8 OMB を皮下投与したときの CD19 陽性 B 細胞数（OMS112831 試験, ITT）



Source: 5.3.4.2-1-OMS112831 試験-DS Figure 10.12
プラセボ群には OMB 3 mg を投与された被験者も含む
Q4w：4 週ごと，Q12w：12 週ごと

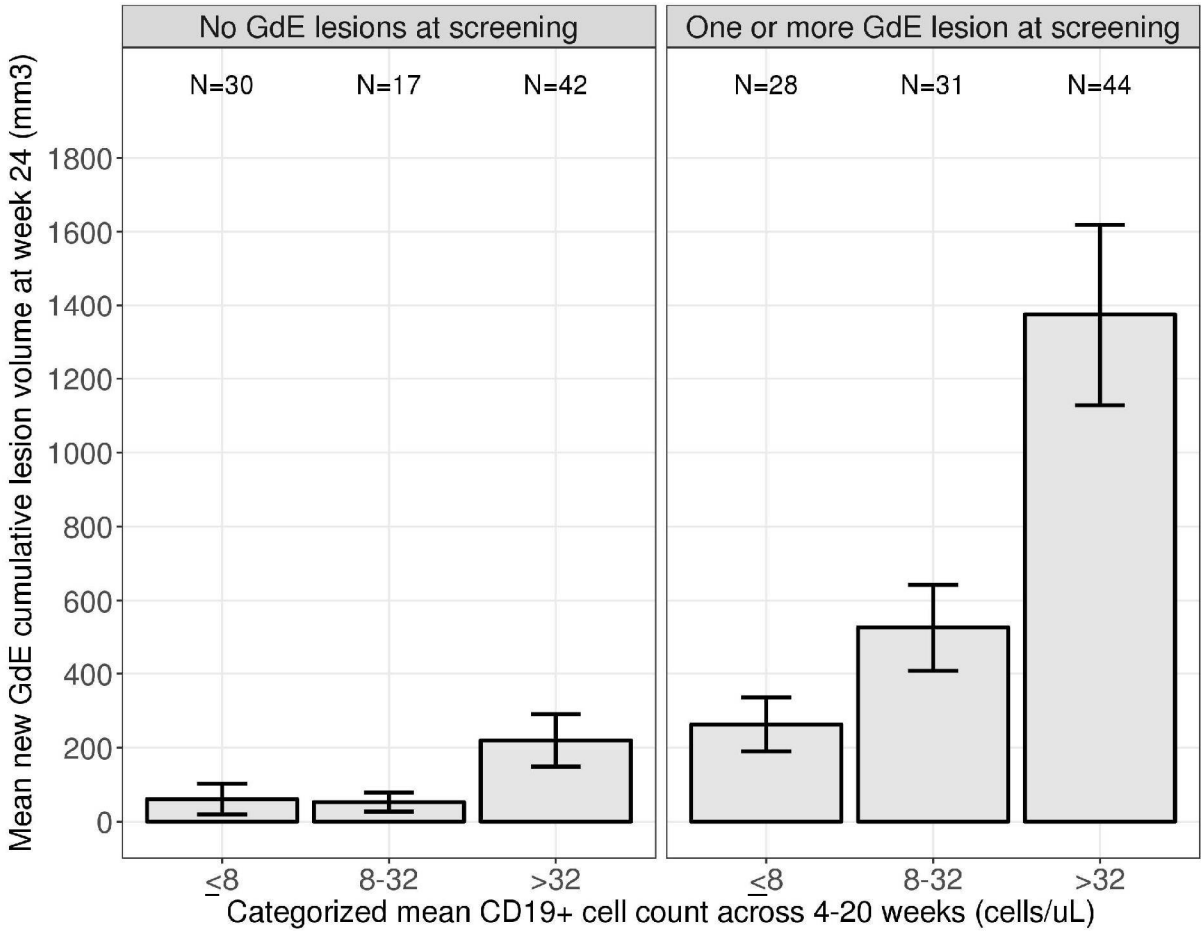
2.3.5.3 モデル解析

有効性と安全性のバランスを考慮して第 III 相試験の用法用量を決定するために，OMS112831 試験データを用いてモデル解析（経験的モデル及び K-PD モデル）を実施した（5.3.4.2-2-modeling report）。以下に，モデル構築及びシミュレーション結果を示す。

2.3.5.3.1 MRI 病変容積と B 細胞数の経験的解析

投与 4 週目から 20 週目までの B 細胞数と 24 週目での新規ガドリニウム（Gd）造影累積病変容積の関係を Figure 2-9 に示す。被験者を投与 4 週目から 20 週目までの B 細胞数に応じて 3 つのグループ（8 cells/μL 以下，8 cells/μL 超～32 cells/μL，32 cells/μL 超）に分け，また 24 週目での新規 Gd 造影累積病変容積については，スクリーニング時の新規 Gd 造影病変の有無別に解析した。スクリーニング時に病変が認められなかった被験者では，投与 24 週目での新規 Gd 造影累積病変容積は B 細胞数によらず小さかった。また，投与 24 週目の新規 Gd 造影累積病変容積は，スクリーニング時の新規 Gd 造影病変の有無によらず，B 細胞数が 8 cells/μL 以下のグループで最も小さくなり，B 細胞数が増えるほど増加した。

Figure 2-9　投与 4 週目から 24 週目の B 細胞数及びスクリーニング時の Gd 造影病変有無別の 24 週目の新規 Gd 造影累積病変容積（OMS112831 試験）



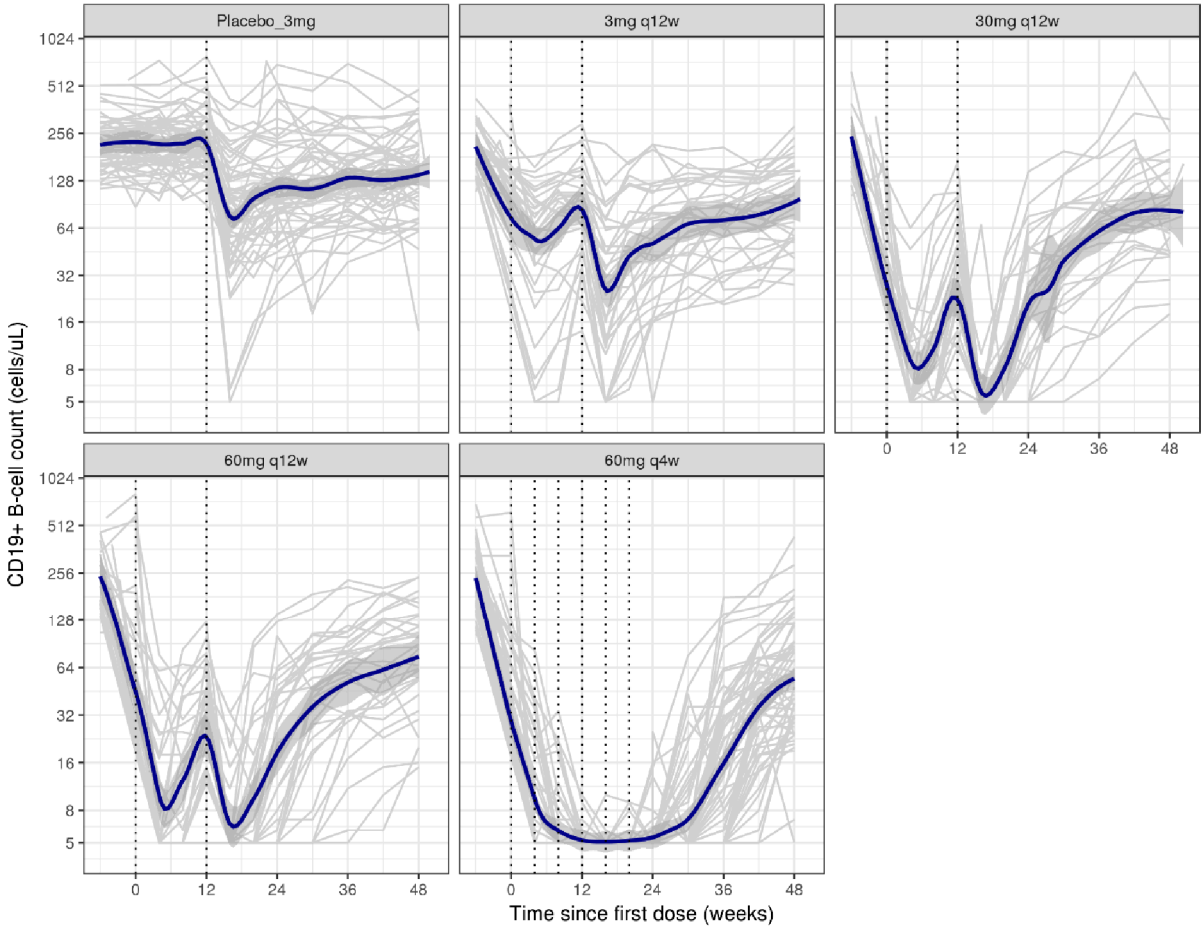
Source: 5.3.4.2-2-modeling report-Figure 5-2

2.3.5.3.2 経験的 B 細胞数モデル

モデル構築に向け B 細胞データに関連する特徴を検討するため，グラフによる探索的解析を実施した。利用可能なすべての B 細胞データを投与群別及び被験者別に経時的にプロットした

（Figure 2-10）。B 細胞数の減少は明らかな用量依存性を示し，60 mg q4w 群のほとんどの被験者で B 細胞の枯渇が観察された。投与終了後（投与 24 週目以降）の B 細胞数の情報も得られるため，LLN である 100 cells/μL までの回復速度及び回復時間を推定に用いた。

Figure 2-10　　投与群別の B 細胞数の経時変化（OMS112831 試験）



Source: 5.3.4.2-2-modeling report-Figure 5-5
q4w：4 週ごと，q12w：12 週ごと

次に，維持期（枯渇した B 細胞数を維持する期間）よりも，導入期（より速く B 細胞を枯渇させる期間）ではより高用量の OMB が必要となる可能性があるため，導入期及び維持期で別のモデルを探索した。導入期及び維持期における用量に対する B 細胞減少の回帰モデルの適合度は統計的有意性が高いことが示された（5.3.4.2-2-modeling report-Table 5-5，Table 5-6，Figure 5-7）。

シミュレーション

経験的モデルを用いて，用量及び投与回数を変えることにより B 細胞の枯渇（8 cells/μL 以下）を達成する被験者の割合をシミュレートした。結果を Table 2-6 に示す。導入期（観察期間 4 週間）において，60 mg までの単回投与により被験者の 66%で，20 mg の 3 回投与（60 mg を 3 回に分けて週 1 回投与）により被験者の 99%で B 細胞の枯渇がみられると予測された。

B 細胞が枯渇している被験者に OMB を投与したときの B 細胞枯渇レベルに関するシミュレーション結果を Table 2-7 に示す。維持用量 20 mg（4 週間隔）を用いたとき，ほとんどの被験者（98%）で B 細胞の枯渇が維持されると予測された。

これらの結果から，導入投与として総用量 60 mg（Day 1，Day 7，Day 14 にそれぞれ 20 mg）を投与し，維持投与（Day 28 以降）として 20 mg を 4 週間隔で投与する用法用量を選択した。

Table 2-6 OMB を投与したときに B 細胞の枯渇を達成する被験者の割合（OMS112831 試験，シミュレーション結果）

OMB 用量（mg）	投与回数	観察期間	被験者の割合 1)
3 mg	1	4 週間	3%
10 mg	1	4 週間	18%
20 mg	1	4 週間	37%
60 mg	1	4 週間	66%
20 mg	2	4 週間	94%
20 mg	3	4 週間	99%
20 mg	4	4 週間	> 99%
60 mg 単回投与後，4 週目に 20 mg を投与	1（60 mg）+ 1（20 mg）	8 週間	98%

Source: 5.3.4.2-2-modeling report-Table 5-8

1) 被験者の割合（%）：B 細胞の枯渇（8 cells/μL 以下）を達成する被験者の割合

Table 2-7 B 細胞が枯渇している被験者に OMB を投与したとき，B 細胞の枯渇が持続する被験者の割合（OMS112831 試験，シミュレーション結果）

OMB 用量（mg）	被験者の割合 1)
3 mg	90%
10 mg	94%
20 mg	98%
60 mg	99%

Source: 5.3.4.2-2-modeling report-Table 5-9

1) 被験者の割合： B 細胞の枯渇（8 cells/μL 以下）が持続される被験者の割合

2.3.5.3.3 K-PD モデル

B 細胞の代謝回転を明らかにするために，薬剤の作用により亢進した B 細胞の枯渇率を用いた間接反応モデルを検討した。このモデルは B 細胞の枯渇を誘発するオファツムマブの作用機序を反映している。利用可能な血漿中 OMB 濃度が少なかったため，非線形混合効果法（Nonlinear mixed effects method）ではなく，B 細胞動態の時間的特性を明らかにする K-PD モデル（特定の時点における Emax 関数）を選択した。最初のモデル実行とそれらの SAEM（spatial autoregressive error model）診断に基づき，Emax パラメータの推定値及びその個体間変量効果の推定能力は不十分と判断されたため，Emax は 1，Emax の個体間標準偏差は 0 と設定した。推定パラメータ数が多くなったため正式な共変量の検討は行わなかった。代わりに，各パラメータの経

験ベイズ推定値（baseline B-cell count，最大効果に対して 50%の効果を得る用量速度である EDK50，B 細胞消失速度である Kde，及び B 細胞増殖速度である Kin）と共変量（ベースライン時の年齢，体重，及び性別）の潜在的な影響を検討したところ（5.3.4.2-2-modeling report-Figure 5-8），いずれも大きな傾向は認められなかったことから，上記の共変量を最終モデルには追加しなかった。K-PD モデルパラメータを Table 2-8 に示す。

Table 2-8 K-PD モデルパラメータ

Parameters	θ Population parameters		Ω Inter-Individual variability variances	
	Estimate	standard error (CV %)	Estimate	standard error (CV %)
θ_1 Kde (day^{-1}), elimination rate from the biophase	0.07	0.005 (7.6%)	0.7	0.06 (8.8%)
θ_2 Kin (day^{-1}), B-cell prolifiration rate	0.64	0.04 (6.7%)	0.7	0.05 (7.2%)
θ_3 EDK50 (mg/day) dose rate that induces half of a maximal effect	2.45	0.28 (11.5%)	1.45	0.1 (7%)
θ4 Baseline B-cell count (cells/μL)	224	6.6 (3%)	0.37	0.02 (6.4%)
Additive residual error, a	0.64	0.17 (26.6%)		
Proportional residual error, b	0.3	0.01 (3.4%)		

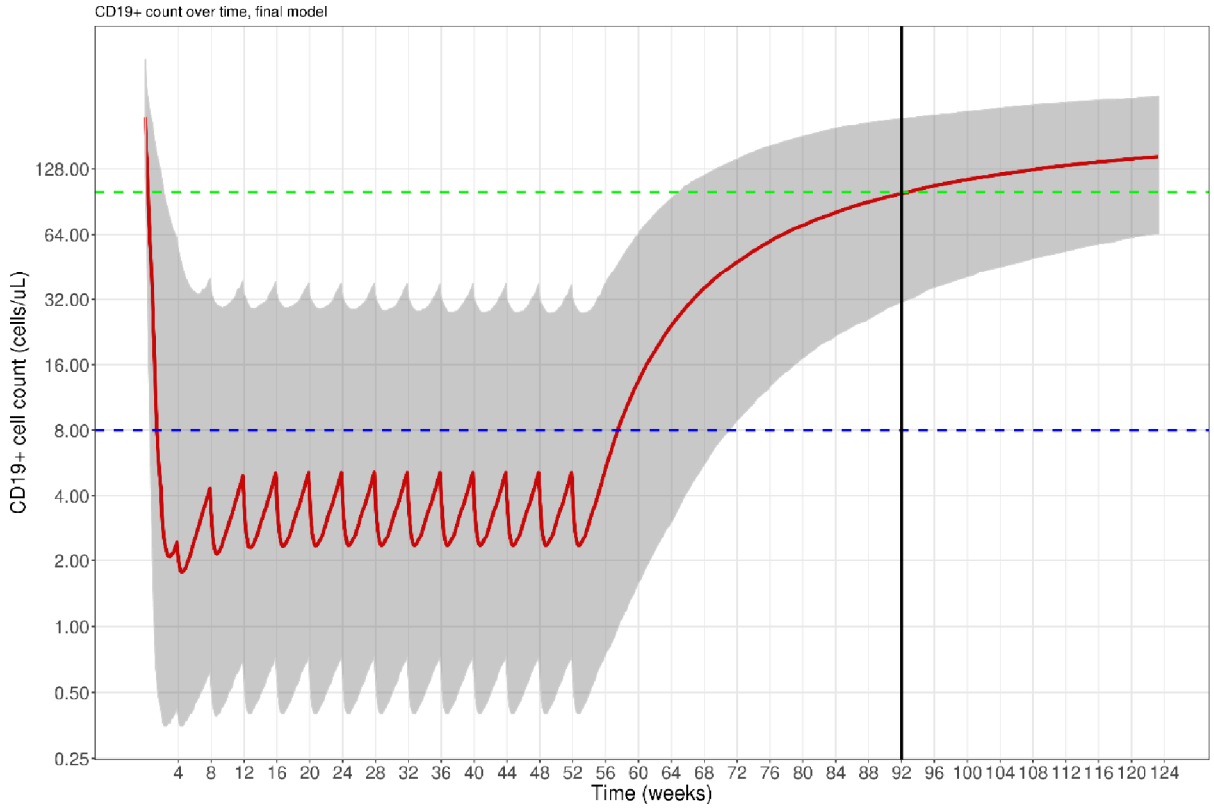
Source: 5.3.4.2-2-modeling report-Table 5-7

CV %：変動係数

シミュレーション

最終 K-PD モデルを用いて，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の B 細胞数の経時的推移をシミュレートした（Figure 2-11）。最終投与は Week 52 に行い，B 細胞の回復を評価するためにさらに Week 124 まで追跡したと仮定した。モデルに基づくシミュレーションから，予定している用法用量ではほとんどの被験者で 4 週間以内に B 細胞が枯渇すること，また，投与終了後，被験者の 50%で B 細胞数が 100 cells/μL まで回復するのに約 40 週間必要であることが示された。

Figure 2-11　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の B 細胞数の経時的推移（OMS112831 試験，シミュレーション結果）



Source: 5.3.4.2-2-modeling report-Figure 5-11
赤線：母集団中央値
灰色領域：90%予測区間
青色破線：B 細胞枯渇レベル（8 cells/μL）
緑色破線：B 細胞 LLN（100 cells/μL）
Week 52 に最終投与，Week 124 まで追跡
1000 名でのシミュレーション結果

3　全試験を通しての結果の比較と解析

OMB はヒト型 IgG1κ mAb 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 CL 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 薬物動態

3.1.1 RMS 患者における薬物動態

OMS115102 試験では，OMB は静脈内投与後に非線形の薬物動態を示し，用量を 100 mg から 700 mg に増加させると，血清中の曝露量は用量比を上回って増加した（5.3.4.2-3-OMS115102 試験-7 項）。これらの結果は，がんの患者集団における OMB の過去の報告と一致していた（1.13.1-1-CTD2.7.2 項）。

OMS112831 試験では，OMB を皮下投与したときの血漿中 OMB 濃度はほとんど LLOQ 未満で，測定可能だった血漿中 OMB 濃度の多くは OMB 60 mg を 4 週間隔で投与したときに得られたため，薬物動態の評価は実施していない。

G2301 試験，G2302 試験において，血漿中 OMB 濃度推移はほぼ同様であった（2.3.1.1 項，2.3.2.1 項）。G1301 試験では，国内被験者での血漿中 OMB 濃度は外国被験者と比較して幾何平均値の比較で約 1.2～1.8 倍高く推移したが，平均体重（国内被験者：54.06 kg，外国被験者：62.38 kg）の差に依存すると考えられた（2.3.3.1 項）。いずれの試験でも血漿中トラフ濃度が経時的に増加する傾向が認められたが，B 細胞が枯渇した後の OMB の CL がわずかに減少したためと考えられた。

3.1.2 母集団薬物動態解析

G1301 試験結果を含まない母集団薬物動態／薬力学解析

RRMS 及び RMS 患者の併合データ（G2301 試験，G2302 試験，G2102 試験，OMS112831 試験，及び OMS115102 試験）により，血漿中 OMB 濃度と B 細胞数の関係について母集団薬物動態／薬力学解析を実施した（5.3.3.5-2-pop PKPD report）。母集団薬物動態／薬力学解析には，OMS115102 試験の 700 mg 群のデータを除いた 1440 名の被験者の血漿中 OMB 濃度データ（計 9168）と 1486 名の被験者の B 細胞データ（計 17158）を用いた。母集団薬物動態解析と薬物動態／薬力学解析を同時に当てはめ，薬物動態及び薬力学の母集団パラメータを推定した。

最終的な母集団薬物動態モデルは，一次吸収過程を含む中央及び末梢コンパートメントを有する標的介在性薬物動態モデルで示された。母集団薬物動態／薬力学モデルで検討した共変量の候補は，年齢，体重，性別，民族（白人，黒人，アジア人，その他），ベースライン時の B 細胞数，試験の効果，製剤（PFS 製剤又は AI 製剤），及び投与経路であった。

最終モデルに含まれた共変量は，ka，CL，中央コンパートメントにおける分布容積（Vc），及び 0 時間における合成速度定数（Ksyn0）に対する体重の影響，ベースライン時の遊離標的受容体（R0），CL，コンパートメント間クリアランス（Q），及び定常状態における合成速度定数（Ksyni）に対する静脈内投与の影響，並びに複合体の消失速度定数（ke(P)）及び R0 に対する AI 製剤の影響であった（5.3.3.5-2-pop PKPD report-5.5 項）。共変量を含めた最終モデルのパラメータ推定値を Table 3-1 に示す。なお，先に実施された母集団薬物動態解析で認められた F に対

する性別の影響（5.3.3.5-1-pop PK report-6 項）は，最終的な母集団薬物動態／薬力学解析では認められなかった（5.3.3.5-2-pop PKPD report-6 項）。

最終モデルの母集団薬物動態パラメータのほとんどは，他の mAb と類似していた。OMB の CL は 0.343 L/day（RSE = 3.05%），Vc は 2.58 L（RSE = 2.78%）と推定された。末梢コンパートメントにおける分布容積（V2）を 2.8 L に固定したとき，Q は 0.358 L/day（RSE = 8.36%）と推定された。ka は 0.153 day^{-1}（RSE = 3.15%），F は 0.682（RSE = 2.30%）と推定された。解離定数（KD）及び解離速度（Koff）をそれぞれ 0.167 day^{-1} 及び 5.53 nmol/L に固定したとき，合成速度に対する時間効果の速度定数（Kdes）は 2.57 $year^{-1}$ と推定され，このときの合成速度定数（Ksyn）が 50%回復する半減期は 14.1 週であった（5.3.3.5-2-pop PKPD report-6 項）。

Table 3-1 共変量を含めた最終モデルのパラメータ推定値（G1301 試験結果を含まない母集団薬物動態／薬力学解析）

パラメータ（単位）	推定値	RSE %	被験者間変動	
			標準偏差	（RSE（%））［シュリンケージ%］
k_a (day^{-1})	0.153	3.15	0.653	4.11 [52]
β(ka,lwt70)	-0.592	26.6	-	-
F	0.682	2.30	0.539	8.41 [72]
V	2.58	2.78	0.124	21.3 [NA]
β(V,lwt70)	1.12	12.5	-	-
ke(P)	1.36	7.40	1.15	4.11 [65]
β(kint,AI)	0.713	21.7	-	-
ksyn0	0.996	2.41	0.0399	35.9 [99]
β(ksyn0,lwt70)	-1.38	13.6	-	-
R0	32.1	6.02	0.915	4.82 [61]
β(R0,AI)	-0.561	19.9	-	-
β(R0,IV)	0.996	25.2	-	-
CL	0.343	3.05	0.485	3.89 [53]
β(CL,lwt70)	1.53	5.34	-	-
β(CL,IV)	-1.09	10.2	-	-
Q	0.358	8.36	0.78	9.38 [81]
β(Q,IV)	-2.42	10.2	-	-
V2	2.8	-	-	-
KD	0.167	-	-	-
Koff	5.53	-	-	-
Kdes	2.57	4.27	0.68	5.63 [58]
Ksyni	0.0495	22.8	2.2	7.55 [64]
β(ksyni,IV)	2.4	23	-	-
B0	193	1.27	0.4	2.63 [26]
β(B0,lage38)	-0.283	17.1	-	-
β(B0,lwt70)	0.268	19.4	-	-
Emax	153	3.2	0.56	4.5 [57]
β(Emax,lBc200)	0.344	10	-	-

パラメータ（単位）	推定値	RSE %	被験者間変動	
			標準偏差	（RSE（%）） ［シュリンケージ%］
β(Emax,2102)	0.516	9.28	-	-
EC50	0.00578	9.43	0.953	10.1 [81]
Gamma	2.94	11.3	1.4	4.87 [80]
Kout	0.013	5.28	0.909	5.06 [64]
β(kout,lwt70)	-0.565	26	-	-
β(kout,112831)	-0.595	13.2	-	-
CLd	0.78	-	-	-
Vb	3.69	6.47	1.36	5.34 [51]
OMB157 conc additive (mg/L)	0.0317	2.75		
OMB157 conc proportional	0.278	1.59		
B cell count additive (cells/uL)	0.164	-		
B cell count proportional	0.377	-		

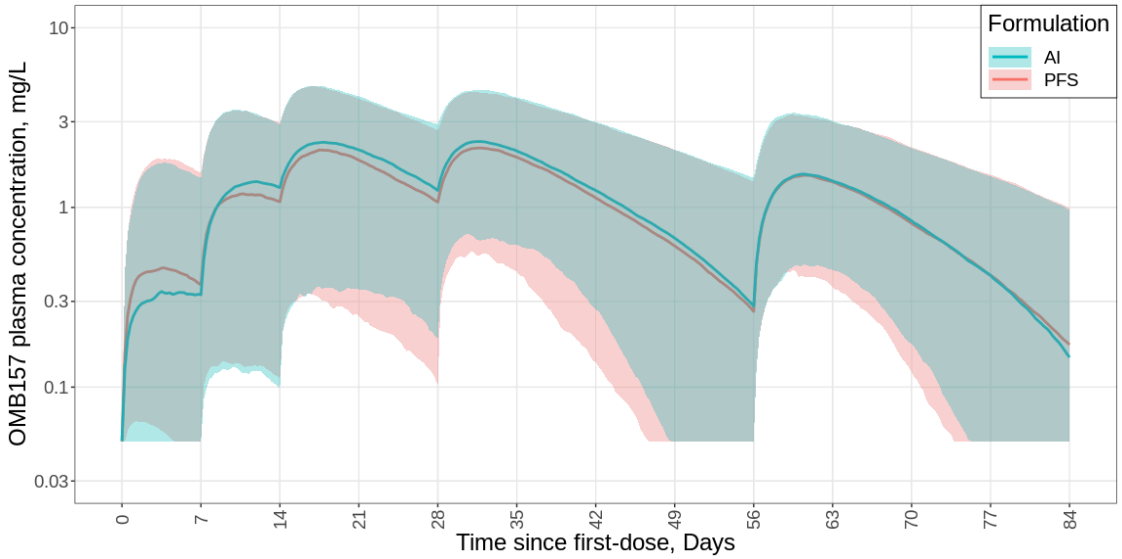
Source: 5.3.3.5-2-pop PKPD report-Table 5-12

NA：not applicable

RSE：相対標準偏差

ke(P)と R0 に対して AI 製剤は共変量であったため，PFS 製剤と AI 製剤間での薬物動態プロファイルの差を検討した。投与 84 日目（Day 1～Day 84）までの血漿中 OMB 濃度-時間プロファイルのシミュレーション結果を Figure 3-1 に示す。PFS 製剤と AI 製剤の中央値と 90%予測区間はほぼ重なり，ke(P)及び R0 に対する AI 製剤の影響は臨床的に重要ではないことが示唆された。投与 2 年後（Day 728～Day 756）での血漿中 OMB 濃度-時間プロファイルのシミュレーション結果も同様であった（5.3.3.5-2-pop PKPD report-Figure 5-40）。

Figure 3-1 **G2102 試験で PFS 製剤又は AI 製剤を用いて OMB を申請用法用量で Day 1 から Day 84 まで投与したときの血漿中 OMB 濃度-時間プロファイルのシミュレーション（G1301 試験結果を含まない母集団薬物動態／薬力学解析，シミュレーション結果）**



Source: 5.3.3.5-2-pop PKPD report-Figure 5-38
実線：中央値
帯部分：90%予測区間のシミュレーション値

G1301 試験結果を含む母集団薬物動態／薬力学解析

日本人集団と外国人集団で薬物動態及び B 細胞動態に差がみられるかどうか，以下の検討を行った（5.3.3.5-3-Japan pop PKPD report）。

G1301 試験の薬物動態及び B 細胞データとこれまでに実施された臨床試験（G2301 試験，G2302 試験，G2102 試験，OMS112831 試験，及び OMS115102 試験）のデータ及びモデリング結果の類似性を評価した。また，G1301 試験の外国人における薬物動態及び B 細胞データに対する日本人データの類似性を評価し，これまでに実施された臨床試験（G2301 試験，G2302 試験，G2102 試験，OMS112831 試験，及び OMS115102 試験）のデータ及びモデリング結果と比較した。最後に，これまでに得られた薬物動態及び B 細胞データを用いて，母集団薬物動態／薬力学モデルを更新し，最終モデルを用いて外国人及び日本人における薬物動態及び B 細胞動態をシミュレーションした。G1301 試験データとして 43 名の被験者の血漿中 OMB 濃度データ（計 296）と 64 名の被験者の B 細胞データ（計 487）を，そのうち日本人データとして，21 名の被験者の血漿中 OMB 濃度データ（計 145）と 32 名の被験者の B 細胞データ（計 249）を用いた。

G1301 試験の外国人集団から得られた薬物動態及び B 細胞数データの実測値が，現行モデルから G1301 試験の外国人集団をシミュレートした visual predictive check（VPC）の範囲内であることから，G1301 試験で得られたデータは，現行モデル構築に用いた過去の試験の薬物動態及び B 細胞動態と一致することが示された（5.3.3.5-3-Japan pop PKPD report- Figure 7-13～Figure 7-16）。

G1301 試験の日本人集団から得られた薬物動態及び B 細胞数データの実測値と，現行モデルに既に存在する共変量（特に体重）を調整して，G1301 試験の日本人集団をシミュレートした VPC から，外国人集団との間で薬物動態に差がある可能性が示されたが，B 細胞動態には差は認められなかった（5.3.3.5-3-Japan pop PKPD report-Figure 7-17～Figure 7-20）。そのため，すべての試験のデータを用い，すべての薬物動態及び薬力学パラメータに共変量として日本人の影響を評価してモデルのパラメータを再推定した。最終モデルに含まれた共変量は，ka，CL，Vc，及び Ksyn0 に対する体重の影響，ksyn 0，Kdes，ke(P)，Q，R0，及び V に対する日本人集団の影響，R0，CL，Q，及び Ksyni に対する静脈内投与の影響，並びに ke(P)及び R0 に対する AI 製剤の影響であった。共変量を含めた最終モデルのパラメータ推定値を Table 3-2 に示す。

Table 3-2　共変量を含めた最終モデルのパラメータ推定値（G1301 試験結果を含む母集団薬物動態／薬力学解析）

パラメータ（単位）	推定値	RSE %	被験者間変動	
			標準偏差	（RSE（%））［シュリンケージ%］
ka (day^{-1})	0.153	3.09	0.636	4.14 [54]
β(ka,lwt70)	-0.548	21.1	-	-
F	0.681	1.77	0.49	7.88 [74]
V	2.57	1.92	0.114	17.4 [91]
β(V,JPN)	0.943	14.3		
β(V,lwt70)	1.13	4.5	-	-
ke(P)	1.46	7.77	1.17	4.42 [70]
β(ke(P),AI)	0.624	24	-	-
β(ke(P),JPN)	-1.4	33	-	-
ksyn0	1.01	1.13	0.0333	61.5 [99]
β(ksyn0,JPN)	-1.18	NA		
β(ksyn0,lwt70)	-1.38	4.32	-	-
R0	30.7	5.96	0.949	4.74 [62]
β(R0,JPN)	-1.83	23.5		
β(R0,AI)	-0.472	26.4	-	-
β(R0,IV)	1.11	21	-	-
CL	0.339	2.78	0.48	3.91 [53]
β(CL,lwt70)	1.51	4.96	-	-
β(CL,IV)	-1.07	9.61	-	-
Q	0.356	8.13	0.723	15.5 [82]
β(Q,JPN)	-2.34	24.1		
β(Q,IV)	-2.53	9.53	-	-
V2	2.8	-	-	-
KD	0.167	-	-	-
Koff	5.53	-	-	-
Kdes	2.68	4.2	0.607	8.25 [60]
β(Kdes,JPN)	-0.857	34.4		
Ksyni	0.0631	20.3	2.01	8.01 [65]

パラメータ（単位）	推定値	RSE %	被験者間変動	
			標準偏差	（RSE（%）） ［シュリンケージ%］
β(ksyni,IV)	1.88	28.3	-	-
B0	194	1.24	0.395	2.58 [26]
β(B0,lage38)	-0.274	17.1	-	-
β(B0,lwt70)	0.237	21.2	-	-
Emax	151	3.26	0.571	4.74 [55]
β(Emax,lbc200)	0.281	11.2	-	-
β(Emax,2102&1301)	0.553	8.01	-	-
EC50	0.00567	11.6	1.02	33.6 [83]
Gamma	2.69	11.4	1.4	4.84 [80]
Kout	0.0135	5.48	0.926	4.63 [64]
β(kout,lwt70)	-0.59	20.3	-	-
β(kout,112831)	-0.619	12.7	-	-
CLd	0.78	-	-	-
Vb	3.87	7.01	1.41	5.03 [49]
OMB157 conc additive (mg/L)	0.0315	2.9		
OMB157 conc proportional	0.277	1.65		
B cell count additive (cells/μL)	0.173	-		
B cell count proportional	0.381	-		

Source: 5.3.3.5-3-Japan pop PKPD report-Table 7-3

NA：not applicable

RSE：相対標準偏差

薬物動態に対する共変量（日本人）の臨床的意義を検討するため，シミュレーションを実施した（日本人及び外国人それぞれ 1000 名）。体重 55 kg 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（5.3.3.5-3-Japan pop PKPD report-Table 7-4）。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（5.3.3.5-3-Japan pop PKPD report-Figure 7-27），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（5.3.3.5-3-Japan pop PKPD report-Figure 7-31）。また，典型的な日本人（体重 55 kg）及び外国人（体重 70 kg）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 29.5%及び 9%高かった。日本人と外国人で AUC 及び Cmax の差が最も大きくなったのは投与 28 日目～56 日目で，日本人の AUC 及び Cmax は外国人と比較してそれぞれ 88.6%及び 46.1%高かった（5.3.3.5-3-Japan pop PKPD report-Table 7-6）。

3.1.3 部分集団における薬物動態

RMS 患者を対象とした G1301 試験で得られた血漿中 OMB 濃度を国内被験者及び外国被験者で比較した。また，血漿中 OMB 濃度の比較に加え，母集団薬物動態／薬力学解析での評価も実施した。

3.1.3.1 年齢

高齢被験者を対象とした臨床試験は実施していない。定常状態における AUC 及び Cmax に対するベースライン時の年齢の影響を検討したところ，18 歳～56 歳の年齢範囲でほとんど変化しなかった（5.3.3.5-2-pop PKPD report-Table 5-16）。

3.1.3.2 体重

定常状態における AUC 及び Cmax に対するベースライン時の体重の影響を検討した。定常状態における AUC（中央値）は，70 kg の被験者と比較して 50 kg の被験者では 62.7%高く，110 kg の被験者では 52.4%低かった。定常状態における Cmax（中央値）でも同様の結果が得られた（5.3.3.5-2-pop PKPD report-Table 5-16）。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（3.2.2 項）。

3.1.3.3 性別

母集団薬物動態／薬力学解析（男性 32.2%及び女性 67.8%）を行った結果，OMB の F に対して性別の影響は認められなかった（3.1.2 項）。

3.1.3.4 民族

G1301 試験で RMS 患者を対象に OMB を皮下投与したとき，国内被験者での血漿中 OMB 濃度は外国被験者と比較して高く推移したが，平均体重（国内被験者：54.06 kg，外国被験者：62.38 kg）の差に依存すると考えられた（2.3.3.1 項）。

G1301 試験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。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（3.1.2 項）。

慢性リンパ性白血病患者を対象とした外国試験と国内及び日本・韓国の試験で薬物動態データ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）。

3.2 薬力学

3.2.1 RMS 患者における薬力学

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（2.3.5.2 項）。G2301 試験，G2302 試験，G1301 試験，及び G2102 試験では，RMS 患者に 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 2 週間以内に B 細胞数（中央値）が 10 cells/μL 未満になる傾向が認められた。

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 以下への枯渇は，約 95%の被験者で投与 120 週目まで維持された（5.3.5.3-5-SCS-Appendix1-Table C2 3.5-1a）。

B 細胞数の回復に関するデータは，いずれの試験でも投与を中断した被験者数が少なく，回復の経時変化を検出するには追跡調査が不十分であった。しかしながら，回復に関するデータが得られている被験者のうち，50%以上の被験者で投与中断後 24 週目～36 週目に LLN を超える B 細胞数の回復がみられた（5.3.5.3-5-SCS-Appendix1-Table C2 3.5-2）。この B 細胞数の回復に要する期間は，OMS112831 試験データを用いたモデルで予測したときの被験者の 50%で B 細胞数が回復するまでの期間（約 40 週間）とほぼ一致した（2.3.5.3 項）。

3.2.2 薬物動態と薬力学の関係

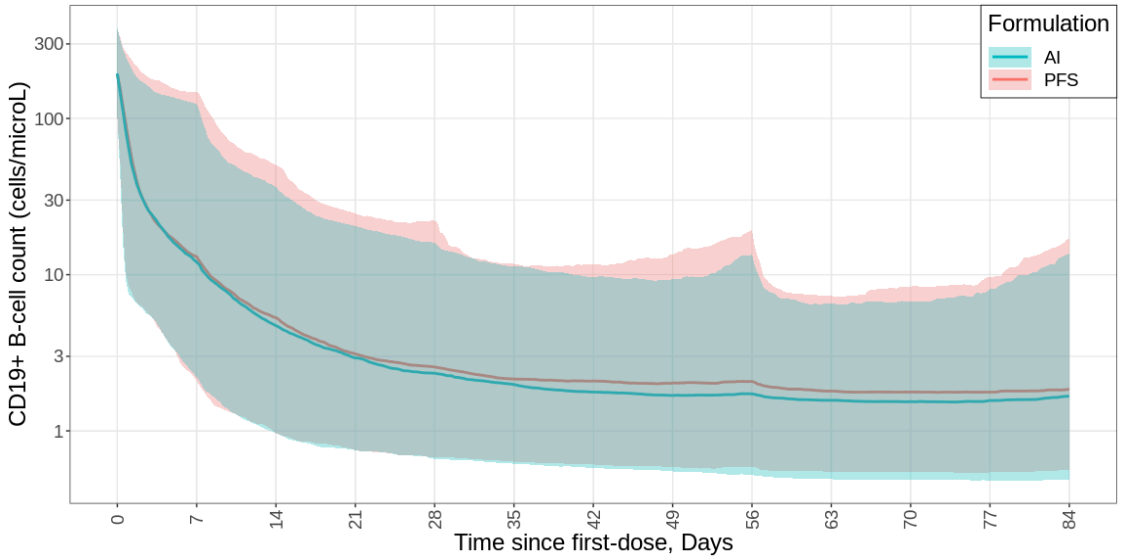
G1301 試験結果を含まない母集団薬物動態／薬力学解析

母集団薬物動態／薬力学での最終モデルは，母集団薬物動態モデルで予測した血漿中 OMB 濃度により亢進する B 細胞動態を記述した間接反応モデル（シグモイド Emax 関数）が選択され，B 細胞数に影響を及ぼす共変量を検討した。共変量の候補は，年齢，体重，性別，民族（白人，黒人，アジア人，その他），ベースライン時の B 細胞数，試験の効果，製剤（PFS 製剤又は AI 製剤），及び投与経路であった。最終モデルに含まれた共変量は，ベースライン時の B 細胞数（B0）及び B 細胞数の一時消失速度（Kout）に対する体重の影響，B0 に対する年齢の影響，Emax に対するベースライン時の B 細胞数の影響，Emax に対する G2102 試験の影響，並びに Kout に対する OMS112831 試験の影響であった（5.3.3.5-2-pop PKPD report-5.5 項）。共変量を含めた最終モデルのパラメータ推定値を Table 3-1 に示す。

ke(P)と R0 に対して AI 製剤は共変量であったため，PFS 製剤と AI 製剤間での B 細胞プロファイルの差を検討した。投与 84 日目（Day 1～Day 84）までの B 細胞数-時間プロファイルのシミュレーション結果を Figure 3-2 に示す。PFS 製剤と AI 製剤の中央値と 90%予測区間はほぼ重なり，

ke(P)及び R0 に対する AI 製剤の影響は臨床的に重要ではないことが示唆された。投与 2 年後（Day 728～Day 756）の B 細胞数-時間プロファイルのシミュレーション結果も同様であった（5.3.3.5-2-pop PKPD report-Figure 5-44）。

Figure 3-2 G2102 試験で PFS 製剤又は AI 製剤を用いて OMB を申請用法用量で Day 1 から Day 84 まで投与したときの B 細胞数-時間プロファイルのシミュレーション（G1301 試験結果を含まない母集団薬物動態／薬力学解析，シミュレーション結果）



Source: 5.3.3.5-2-pop PKPD report-Figure 5-42
実線：中央値
帯部分：90%予測区間のシミュレーション値

G1301 試験結果を含む母集団薬物動態／薬力学解析

最終モデルに含まれた共変量は，B0 及び Kout に対する体重の影響，B0 に対する年齢の影響，Emax に対するベースライン時の B 細胞数の影響，Emax に対する G2102 試験の影響，並びに Kout に対する OMS112831 試験の影響であった（5.3.3.5-3-Japan pop PKPD report-7.4 項）。共変量を含めた最終モデルのパラメータ推定値を Table 3-2 に示す。

B 細胞動態に対する共変量（日本人）の臨床的意義を検討するため，シミュレーションを実施した（日本人及び外国人それぞれ 1000 名）。体重 55 kg の日本人及び外国人で定常状態における B 細胞数を比較すると，日本人と外国人は同様の数値を示した。B 細胞が 10 cells/μL 以下に枯渇する期間は日本人及び外国人でそれぞれ 1.2 日及び 4.0 日，投与終了後に LLN（40 cells/μL）まで回復する期間はそれぞれ 260 日及び 192 日であった（5.3.3.5-3-Japan pop PKPD report-Table 7-5）。また，典型的な日本人（体重 55 kg）及び外国人（体重 70 kg）で定常状態における B 細胞数を比較すると，日本人と外国人は同様の数値を示した。B 細胞が 10 cells/μL 以下に枯渇する期間は日本人及び外国人でそれぞれ 1.5 日及び 4.2 日，投与終了後に LLN（40 cells/μL）まで回復する期間

はそれぞれ 276 日及び 164 日であった。しかしながら，最終モデルに用いた日本人データは限定的（21 名）であることに加え，日本人の B 細胞回復データがないことから，結果の解釈には注意が必要である（5.3.3.5-3-Japan pop PKPD report-Table 7-7）。

年齢，体重，民族

年齢，体重，ベースライン時の B 細胞数に関しては，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（5.3.3.5-2-pop PKPD report-Figure 5-51～Figure 5-56）。3.1.3.2 項で示したとおり AUC 及び Cmax に対する体重の影響が認められたものの，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（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（2.3.3.2 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，同じ体重の日本人及び外国人で定常状態における OMB 投与前の B 細胞数を比較すると，日本人と外国人は同様の数値を示した。また，典型的な日本人（体重 55 kg）と外国人（体重 70 kg）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。

4 特別な試験

4.1 免疫原性

OMB はヒト型 mAb であることから，本薬の活性及び安全性に影響を及ぼす明らかな免疫原性は示さないと予測される。

G2301 試験では，OMB を投与した RMS 患者 454 名のうち，4 名でベースライン時に抗薬物抗体が認められた。そのうち 1 名で最終評価時（96 週目）にも抗薬物抗体が認められた。ベースライン時に抗薬物抗体が認められなかった 1 名で投与 4 週目に抗薬物抗体が認められたが，それ以降は認められなかった（5.3.5.1-1-G2301 試験-12.5.4.2 項，Listing 16.2.9-6）。

G2302 試験では，OMB を投与した RMS 患者 469 名のうち，7 名でベースライン時に抗薬物抗体が認められた。そのうち 2 名で最終評価時（96 週目）まで持続的な抗薬物抗体陽性反応が認められた。ベースライン時に抗薬物抗体が認められなかった 1 名で投与 48 週目に抗薬物抗体が認められたが，投与 96 週目には認められなかった（5.3.5.1-2-G2302 試験-12.5.4.2 項，Listing 16.2.9-6）。

G1301 試験では，ランダム化された 64 名のうち 1 名（ランダム化前のベースライン測定時，Day -12）で抗薬物抗体が認められた。その後，本被験者は OMB 群に割り付けられたが，OMB

投与後の測定では抗薬物抗体は認められなかった（5.3.5.1-3-G1301 試験-12.5.4.2 項，Listing 16.2.9-4）。

G2102 試験では，OMB を投与した RMS 患者 284 名のうち，6 名でベースライン時に抗薬物抗体陽性が認められた。そのうち 1 名は投与後にも持続的な抗薬物抗体陽性反応が認められた。ベースライン時の抗薬物抗体が認められなかった 1 名（腹部に PFS 製剤を用いて皮下投与）で，投与 8 週目のみ抗薬物抗体が認められた。大腿部に PFS 製剤を用いて皮下投与したいずれの被験者においても，投与後に抗薬物抗体は認められなかった（5.3.1.2-1-G2102 試験-12.5.4.2 項，Listing 16.2.9-3）。

G2301 試験，G2302 試験，G1301 試験，及び G2102 試験における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，すべて陰性であることが確認された（5.3.3.1-1-G2301 試験-12.5.4.2 項，5.3.5.1-2-G2302 試験-12.5.4.2 項，5.3.5.1-3-G1301 試験-12.5.4.2 項，5.3.1.2-1-G2102 試験-12.5.4.2 項）。

抗薬物抗体に関するデータを有する被験者 1476 名（G2301 試験，G2302 試験，G2102 試験，OMS112831 試験，及び OMS115102 試験）のうち，抗薬物抗体陽性が認められた被験者は 2%未満であった（投与前に抗薬物抗体陽性が認められた被験者 1.17%を含む）。OMB 投与による抗薬物抗体陽性が認められたのは 0.5%（7/1476 名）であった（5.3.5.3-3-integrated immunogenicity summary-Table 2-1）。抗薬物抗体陽性が薬物動態，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（5.3.5.3-3-integrated immunogenicity summary-2.2 項，2-3 項，2.4 項）。

2.7.3 臨床的有効性

目次

目次 2
表一覧 3
図一覧 4
略号一覧 5
1 背景及び概観 7
1.1 有効性評価の計画 7
1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 8
1.2 有効性の評価方法 17
1.2.1 評価項目 17
1.2.2 有効性評価項目の設定根拠 21
1.2.3 解析対象 22
1.2.4 統計方法 23
1.2.5 部分集団の検討 28
1.2.6 事後解析（G2301 試験及び G2302 試験） 29
2 個々の試験結果の要約 30
3 全試験を通しての結果の比較と解析 31
3.1 試験対象集団 31
3.1.1 選択除外基準の比較 31
3.1.2 被験者の内訳 31
3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 33
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 42
3.2.1 年間再発率 42
3.2.2 障害進行／改善に関する評価 46
3.2.3 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数 50
3.2.4 年間の新規又は拡大 T2 病変数 53
3.2.5 血清ニューロフィラメント L 鎖（NfL）濃度 55
3.2.6 脳容積のベースラインからの年間変化率 60
3.2.7 その他の有効性評価項目 60
3.3 部分集団における結果の比較（G2301 試験及び G2302 試験） 62
3.4 申請後に得られた最新の有効性データ（G1301 試験） 67
3.4.1 被験者の内訳 67
3.4.2 人口統計学的特性及びその他の特性 67
3.4.3 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数 67
3.4.4 年間の新規又は拡大 T2 病変数 68
3.4.5 年間再発率 69

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 71
4.1 用法用量の検討 71
4.1.1 G2301 試験及び G2302 試験 71
4.1.2 G1301 試験 71
5 効果の持続，耐薬性 73
5.1 効果の持続 73
5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象 74
6 付録 76
6.1 選択除外基準一覧 76

表一覧

Table 1-1 有効性評価に用いた臨床試験の概略 8
Table 1-2 ランダム化比及び投与スケジュール（OMS112831 試験） 16
Table 1-3 本書に提示した有効性評価項目（G2301 試験，G2302 試験，G1301 試験） 18
Table 1-4 本書に提示した有効性評価項目の定義（G2301 試験，G2302 試験，G1301 試験） 19
Table 3-1 被験者の内訳（G2301 試験及び G2302 試験，FAS） 32
Table 3-2 主な人口統計学的特性（G2301 試験及び G2302 試験，FAS） 34
Table 3-3 ベースラインの疾患特性（G2301 試験及び G2302 試験，FAS） 35
Table 3-4 主な人口統計学的特性（G1301 試験，FAS） 37
Table 3-5 ベースラインの疾患特性（G1301 試験，FAS） 38
Table 3-6 地域別の人口統計学的特性（G1301 試験，FAS） 39
Table 3-7 地域別のベースラインの疾患特性（G1301 試験，FAS） 40
Table 3-8 年間再発率（G2301 試験，G2302 試験，FAS） 43
Table 3-9 年間再発率（G1301 試験，FAS） 45
Table 3-10 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） 52
Table 3-11 年間の新規又は拡大 T2 病変数（対ベースライン）（G1301 試験，FAS） 55
Table 3-12 ベースラインの血清 NfL 濃度（pg/mL）別の疾患特性（外国第 III 相併合データ，FAS） 58
Table 3-13 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） 68
Table 3-14 投与期間別の年間の新規又は拡大 T2 病変数（G1301 試験，Extension FAS） 69
Table 3-15 投与期間別の年間再発率（G1301 試験，Extension FAS） 69

Table 6-1 選択基準の一覧（G2301 試験，G2302 試験，G1301 試験） 76
Table 6-2 除外基準の一覧（G2301 試験，G2302 試験，G1301 試験） 76

図一覧

Figure 1-1 試験デザイン（G2301 試験及び G2302 試験） 10
Figure 1-2 試験デザイン（G1301 試験） 14
Figure 1-3 多重性の調整（G2301 試験及び G2302 試験） 25
Figure 3-1 年間再発率（外国第 III 相併合データ，FAS） 44
Figure 3-2 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） 47
Figure 3-3 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） 48
Figure 3-4 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） 50
Figure 3-5 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数（外国第 III 相併合データ，FAS） 51
Figure 3-6 地域別の 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数（G1301 試験，FAS） ... 53
Figure 3-7 年間の新規又は拡大 T2 病変数（対ベースライン）（外国第 III 相併合データ，FAS） 54
Figure 3-8 血清 NfL 濃度（外国第 III 相併合データ，FAS） 56
Figure 3-9 血清 NfL 濃度の推移（外国第 III 相併合データ，FAS） 57
Figure 3-10 年間の新規又は拡大 T2 病変数（対ベースライン）：ベースラインの血清 NfL 濃度の四分位点に基づく部分集団別（G2301 試験及び G2302 試験，FAS） 59
Figure 3-11 年間再発率：部分集団別フォレストプロット（外国第 III 相併合データ，FAS） 63
Figure 3-12 3mCDW：部分集団別フォレストプロット（外国第 III 相併合データ，FAS） 65
Figure 3-13 6mCDW：部分集団別フォレストプロット（外国第 III 相併合データ，FAS） 66
Figure 5-1 累積期間別の年間再発率（外国第 III 相併合データ，FAS） 74

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
6mCCD	6-month confirmed cognitive decline	6ヵ月持続する認知機能低下
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
9-HPT	nine-hole peg test	―
ARR	annualized relapse rate	年間再発率
BMI	body mass index	体格指数［体重 kg/(身長 m)^2］
CD	conditioning dose	コンディショニング投与
CI	confidence interval	信頼区間
EDSS	expanded disability status scale	総合障害度スケール
EOS	end of study	試験終了時
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FS	functional system	機能別障害度
Gd	gadolinium	ガドリニウム
HA, HB, HC, HE	hepatitis A, B, C, E	A 型，B 型，C 型，E 型肝炎
HAV	hepatitis A virus	A 型肝炎ウイルス
HBc	hepatitis B core	B 型肝炎コア
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎表面
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HEV	hepatitis E virus	E 型肝炎ウイルス
i.v.	intravenous(ly)	静脈内
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
K-PD	kinetic-PD	キネティック薬力学
MNAR	missing not at random	ランダムでない欠損
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MS	multiple sclerosis	多発性硬化症
MSIS-29	multiple sclerosis impact scale-29	―
NEDA	no evidence of disease activity	―
NfL	neurofilament light chain	ニューロフィラメント L 鎖
OMB	ofatumumab	オファツムマブ
PBO	placebo	プラセボ
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
po	per os	経口投与
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

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
RMS	relapsing multiple sclerosis	再発を伴う多発性硬化症
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RRMS	relapsing-remitting multiple sclerosis	再発寛解型多発性硬化症
sc	subcutaneous(ly)	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
SDMT	symbol digit modalities test	―
SPMS	secondary progressive multiple sclerosis	二次性進行型多発性硬化症
T25FW	timed 25-foot walk	25 フィート時間制限性歩行試験
TER	teriflunomide	―

1 背景及び概観

1.1 有効性評価の計画

オファツムマブ（遺伝子組換え）（開発コード：OMB157，以下 OMB）は，ヒト型抗 CD20 モノクローナル抗体であり，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活性及び抗体依存性細胞傷害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。

臨床的有効性（以下，本書）では，再発を伴う多発性硬化症（RMS）患者に OMB 20 mg を皮下投与したときの有効性を，主に，国内未承認の teriflunomide（以下，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を含む国際共同第 II 相試験（G1301 試験）の結果に基づき評価した。本書では，それぞれの試験の主要評価時点（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。

G2301 試験及び G2302 試験は，RMS 患者を対象として同時期に実施された同一デザインの event-driven 試験であり，投与期間は最長 30 ヵ月，主要評価項目は年間再発率とした。主要評価項目の帰無仮説がいずれの試験でも棄却された場合，主要な副次評価項目とした障害進行／改善に関する評価項目を 2 試験の併合データ（以下，外国第 III 相併合データ）を用いて評価する計画とし，それぞれの試験の終了基準も併合解析の検出力を考慮して設定した。

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，国内外の RMS 患者を対象とし，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。

上記試験のほか，再発寛解型 MS（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）の結果についても参考資料として評価した。

有効性評価に用いた 5 試験の概略を以下に示す。各試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各試験総括報告書に示した。

Table 1-1 有効性評価に用いた臨床試験の概略

試験番号 (資料区分)	試験 目的	試験デザイン	治験治療	被験者数 (ランダム化/完了)	対象	投与期間
G2301 及び G2302/外国 (評価) [a)]	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	G2301：927/792* OMB：465/416* TER：462/376* G2302：955/786* OMB：481/397* TER：474/389* * 二重盲検投与期完了被験者数	RMS 患者	最長 30 ヵ月間
G1301/国際共同 (評価) [a)]	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 [b)]： OMB 20 mg を 4 週ごとに皮下投与	計 64/59*/57** OMB：43/40*/38** [21/20*/19**] プラセボ： 21/19*/19** [11/10*/10**] [ ] は国内被験者数 *コアパート完了被験者数 **Week 48 完了被験者数	日本人を含む RMS 患者	コアパート：24 週間 継続投与パート：24 週間以上 48 週間以下
OMS 112831/外国 (参考)	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 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	232/214	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)
OMS 115102/外国 (参考)	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	38/36	RRMS 患者	48 週間 (24 週後にクロスオーバー)

a) 本承認申請時点で進行中［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（投与 24 週後まで）及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 48 週後まで）］
b) 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。

1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

本項では，実薬対照の外国第 III 相検証試験（G2301 試験及び G2302 試験），プラセボ対照の国際共同第 II 相試験（G1301 試験），外国第 II 相用量設定試験（OMS112831 試験），外国第 II 相静脈内投与試験（OMS115102 試験）の順に，各試験の概略を示す。各試験の詳細は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び第 5 部に添付した試験総括報告書に示した。

1.1.1.1 外国第 III 相検証試験（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），追跡調査期（最短 9 ヵ月）の 3 期で構成された（Figure 1-1）。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（G2301 試験：2019 年 7 月 5 日，G2302 試験：2019 年 7 月 10 日）。

- 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総合障害度スケール（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 又は二次性進行型 MS（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。

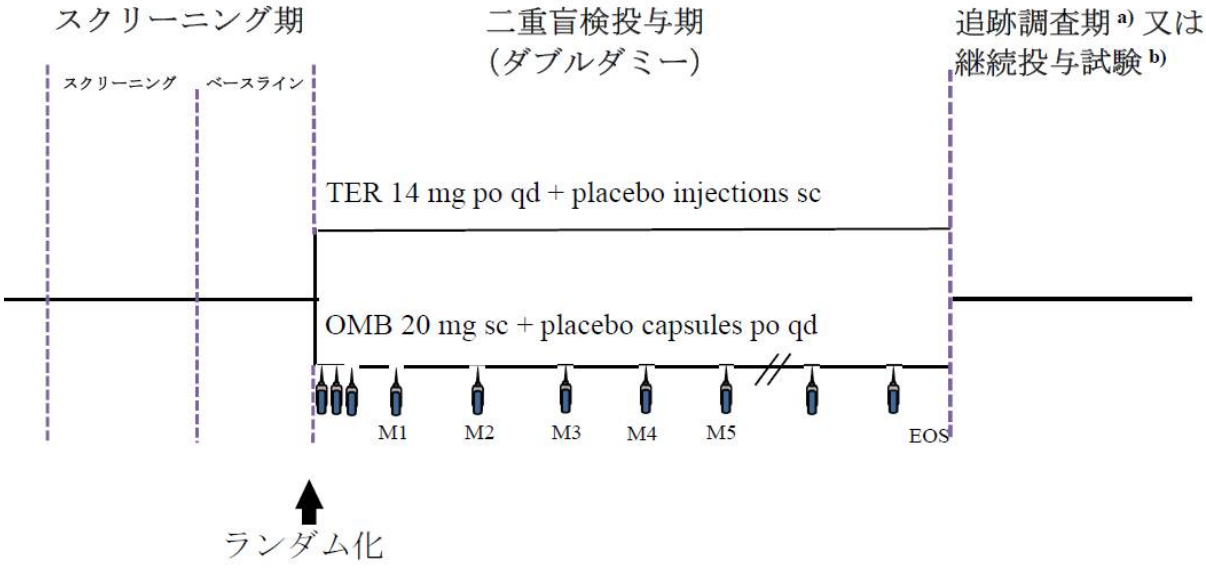
二重盲検投与期を完了した被験者は，継続投与試験（G2399 試験）に参加可能とし，参加しない被験者は追跡調査期に移行することとした。また，治験薬投与を中止した被験者のうち，二重盲検投与期を継続することに同意しなかった被験者及び EOS cut-off（又は Month 30 のいずれか早い方）の時点で治験薬投与中止後の追跡調査期間が 9 ヵ月未満であった被験者も追跡調査期に

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（以下，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 1-1　　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

用法用量の設定根拠

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，「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（1.1.1.3 項）。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た（5.3.4.2-1-OMS112831 試験-Figure 10.12）。投与 24 週後までの新規ガドリニウム（Gd）造影 T1 病変の累積数について，プラセボ群に対する減少率が最も高かった投与群は OMB 60 mg q4w 群（77%）であり，次いで OMB 60 mg q12w 群（65%），OMB 30 mg q12w 群，OMB 3 mg q12w 群（いずれも 62%）であった（5.3.4.2-1-OMS112831 試験-Table 7.92）。すべての投与群の実測値及びモデルを用いて，投与後 4 週～12 週での B 細胞数（平均値）と新規 Gd 造影 T1 病変数の関係を評価したところ，B 細胞数がより低値の場合に新規 Gd 造影 T1 病変数が減少していたことから，十分な治療効果を得るためには B 細胞数を低く維持する必要があることが示唆された（5.3.4.2-1-OMS112831 試験-7.2.2 項）。しかしながら，有効性に関しては，60 mg q4w 群では最も急速な B 細胞の枯渇が認められたものの，投与 12 週後までの新規 Gd 造影 T1 病変の累積数のプラセボ群に対する減少率は，30 mg q12w 群及び 60 mg q12w 群と比較して大きな違いは認められなかった（5.3.4.2-1-OMS112831 試験-Table 11.07）。安全性に関しては，投与 12 週後までの有害事象発現率は，OMB 60 mg q4w 群で 81%，OMB 60 mg q12w 群で 65%，OMB 30 mg q12w 群で 72%，OMB 3 mg q12w 群で 71%であり，OMB 60 mg q4w 群で高かった（5.3.4.2-1-OMS112831 試験-Table 41）。また，投与 12 週後までに発現した重篤な有害事象 5 件はいずれも OMB 60 mg 投与群で発現し，そのうち注射に伴う反応 2 件（いずれも OMB 60 mg q4w 群）及びサイトカイン放出症候群 1 件（OMB 60 mg q12w 群）では，治験薬との関連は否定されなかった（5.3.4.2-1-OMS112831 試験-8.2.2 項）。

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（2.7.2-2.3.5.3 項）。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。

対照薬の設定根拠

対照薬として用いた TER 14 mg は 1 日 1 回経口投与の錠剤であり，RMS 患者に対する疾患修飾薬として欧米を含む世界各国で承認され，第一選択薬として使用されている。RMS 患者を対象としたプラセボ対照の第 III 相試験より，TER は，年間再発率，障害進行，MRI 画像上の活動性病変，及び脳容積の減少を抑制することが示されている [O'Connor et al. 2011，Freedman 2013，Confavreux et al. 2014，Radue et al. 2017]。

一般に，RMS の第一選択薬として使用されてきたインターフェロン β やグラチラマー酢酸塩のような頻回な注射を要する薬剤に比べて，経口剤では服薬コンプライアンスが高くなる。また，注射剤に比べて経口剤は，二重盲検・ダブルダミーの試験デザインで盲検性を維持しやすい。

以上のことから，G2301 試験及び G2302 試験では，TER を対照薬として選択した。なお，TER は日本では承認されていない。

被験者数の設定根拠

G2301 試験及び G2302 試験の目標ランダム化被験者数（ランダム化比は 1：1）は，2 試験の併合データで障害進行／改善に関する主要な副次評価項目を評価するために必要な被験者数が計 1800 名と算出されたため，各試験で 900 名（各群 450 名）と設定した。

主要評価項目及び主要な副次評価項目の仮説検定は多重性調整のため階層的な順序で実施し，主要な副次評価項目は，より上位レベルの評価項目に関する仮説が棄却された場合にのみ検証する計画とした（Figure 1-3）。障害進行／改善に関する主要な副次評価項目を検証するために必要な被験者数を以下に示す。

- EDSS に基づく 3mCDW：2 年間の累積イベント発生率を TER 群 15%，OMB 群 9.5%，TER 群に対して OMB 群では 3mCDW の発現リスクが 38.6%減少する（ハザード比 0.614）と仮定すると，片側有意水準 0.025-0.025[2]，検出力 90%で OMB の優越性を検証するためには，両試験で 178 イベントが必要となる。2 年間の脱落率を 20%とすると，両群で 1774 名のランダム化が必要と見積もった。
- EDSS に基づく 6mCDW：2 年間の累積イベント発生率を TER 群 12%，OMB 群 7.548%，TER 群に対して OMB 群では 6mCDW の発現リスクが 38.6%減少する（ハザード比 0.614）と仮定すると，片側有意水準 0.025-0.025[2]，検出力 80%で OMB の優越性を検証するためには，両試験で 133 イベントが必要となる。2 年間の脱落率を 20%とすると，両群で 1662 名のランダム化が必要と見積もった。
- EDSS に基づく 6 ヵ月持続する障害改善（6mCDI）：2 年間の累積イベント発生率を TER 群 12%，OMB 群 18.8%，TER 群に対して OMB 群で 6mCDI が 63%増加する（ハザード比 = 1／0.614 = 1.63）と仮定すると，片側有意水準 0.025-0.025[2]，検出力 80%で OMB の優越性を検証するためには，両試験で 133 イベントが必要となる。2 年間の脱落率を 20%とすると，解析対象として 1052 名が必要と算出された。6mCDI は，ベースラインの EDSS スコアが 2 未

満の被験者を解析対象外とし，過去の検証試験データより，その割合はランダム化被験者の約 35%と推定されるため，両群で 1620 名のランダム化が必要と見積もった。

主要評価項目（年間再発率）及び障害進行／改善以外の主要な副次評価項目（MRI 画像に基づく評価項目及び血清 NfL 濃度）については，試験ごとに検証する計画とした。

各試験のランダム化被験者数を 900 名とした場合，年間再発率については，検出力 95%，片側有意水準 0.000625（= 0.025^2）で OMB の TER に対する優越性を検証できると見積もった。なお，試験全体の有意水準を片側 0.025，検出力を 90%，フォローアップ期間を 1.5 年間とし，各試験で TER と比べて OMB が確定再発を 40%抑制すると仮定すると，必要な被験者数は 644 名となる。脱落率を 20%と仮定すると，OMB の TER に対する優越性を検証するには，805 名のランダム化が必要と算出された。また，各試験 900 名の場合，MRI 画像に基づく評価項目については 80%以上，血清 NfL 濃度については 90%以上の検出力で評価できると見積もった。

1.1.1.2 国際共同第 II 相試験（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 1-2）。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

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

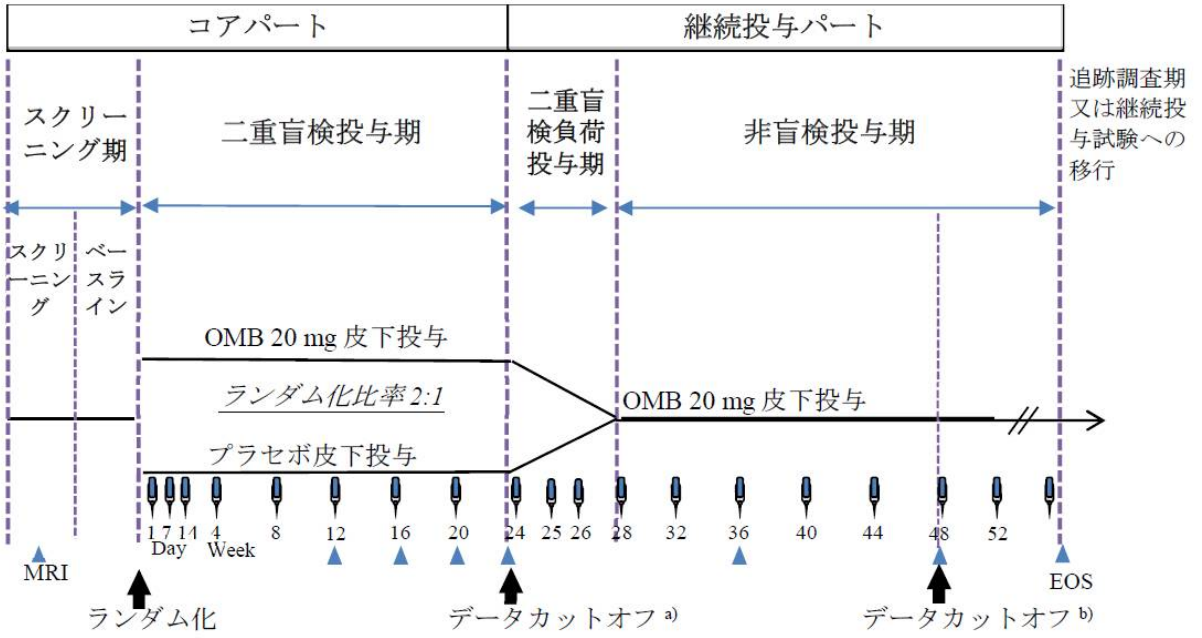
継続投与パート（24 週間以上 48 週間以下）は，二重盲検負荷投与期（4 週間）及び非盲検投与期の 2 期で構成された。二重盲検負荷投与期では，コアパートでプラセボ群であった被験者に対しては，Week 24，Week 25，及び Week 26 で OMB 20 mg を皮下投与し，コアパートで OMB 群であった被験者に対しては，Week 24 で OMB 20 mg を，Week 25 及び Week 26 でプラセボを皮下投与した。非盲検投与期では，すべての被験者に対して，Week 28 以降 4 週ごとに OMB 20 mg を皮下投与した。Week 25 以降は，被験者の希望に応じて，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 1-2　　試験デザイン（G1301 試験）



Source：5.3.5.1-3-G1301 試験-Figure 9-1
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）
EOS = End of study

用法用量の設定根拠

G1301 試験は，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が主目的の試験であり，国内被験者と外国被験者を半数ずつ組み入れ，国内被験者と外国被験者で同様の薬剤反応性が示されるかについても評価した。G2301 試験及び G2302 試験の用法用量の設定根拠は，1.1.1.1 項に示した。なお，慢性リンパ性白血病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民族による明らかな差が認められなかったことから（1.13.1-1-CTD2.7.2-3.1 項，CTD2.7.2-3.6 項，CTD2.7.4-5.1.4 項），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。

対照薬の設定根拠

G1301 試験では，プラセボを対照薬として設定した。対照薬をプラセボとすることで，薬剤による効果と薬剤とは無関係な効果（疾患の自然経過等）を区別して評価することができる。また，実薬対照に比べ少ない被験者数で薬剤の効果を評価することもできるため，MS 患者数の少ない日本を中心とした国際共同試験の実施可能性を担保できると考えた。

国内にも MS の治療薬は複数存在するが，以下に示す条件下であれば，プラセボを対照とすることは倫理的に許容可能と考えた。

- プラセボ群にランダム化された場合でも，24 週の二重盲検投与期間（コアパート）を終了した被験者に対しては，継続投与パートで 4 週ごとに OMB 20 mg 皮下投与を受ける機会が提供される。
- プラセボが 1/3 の確率で投与される可能性があること，及び G1301 試験に参加しなかった場合に受けられる他の MS の治療法について被験者に説明し，文書による同意を取得する。
- 治療担当医師の判断により，MS の再発の治療として標準的なステロイドパルス療法を実施可能とする。また，再発を生じた被験者に対しては，使用可能な MS の治療法を再度説明し，試験継続について文書による再同意を取得する。
- 被験者は，治験薬の投与を早期に中止し，既承認の MS 治療薬による治療の開始を検討することができる。治験薬の最終投与後に必要とされるウォッシュアウト期間は，開始予定の MS 治療薬の種類（作用機序）及び被験者の臨床状態に応じて，治療担当医師の判断で決定される。

被験者数の設定根拠

片側 2.5%の有意水準でプラセボに対する OMB の優越性を 90%の検出力で検証するためには，ランダム化比（OMB 群：プラセボ群）を 2：1，脱落率を 10%とした場合，計 60 名をランダム化する必要があると見積もった。この検出力は，プラセボ群の MRI スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数 = 1.0，OMB 群の相対抑制率 = 92%（OMB 群の MRI スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数 = 0.08），分散パラメータ $\kappa = 4.5$ と仮定した負の二項回帰モデルに基づいて算出された。

1.1.1.3 外国第 II 相用量設定試験（OMS112831 試験）

OMS112831 試験は，RRMS 患者を対象に，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の，有効性（MRI 評価），安全性，及び忍容性を検討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，用量反応，国際共同，第 IIb 相試験である。本試験は，スクリーニング期（最長 6 週間），二重盲検投与期（24 週間），追跡調査期（24 週間），個別追跡調査期の 4 期で構成された。主要期間は，二重盲検投与期及び追跡調査期とし，追跡調査期を完了した被験者を本試験完了被験者とした。目標ランダム化被験者数は 196 名とした。

スクリーニング期で適格と判定された被験者は，Week 0 にプラセボ又は OMB の 7 種類の用法用量の計 8 群に Table 1-2 に示す比でランダム化された。ランダム化の層別因子は，OMS112831 試験の被験者を対象とした PK サブ試験への参加の有無，スクリーニング時の Gd 造影 T1 病変数（0 又は 1 以上）とした。

二重盲検投与期は，プラセボ対照投与期（12 週間）及び継続投与期（12 週間）で構成された。治験薬初回投与時（Week 0）には，コンディショニング投与（CD）ありの群に割り付けられた被験者に対しては CD として OMB 3 mg を投与し，残りの被験者にはプラセボを投与した。CD は，目標用量での投与 1 週間前に低用量を投与することで，OMB 投与後の注射に伴う全身反応が軽減されるかを探索的に評価するために設定した。割り付けられた用法用量での治験薬投与は Week 1 から開始した。継続投与期には，プラセボ群では Week 12 に OMB 3 mg を単回投与し，プラセボ群以外では割り付けられた用法用量を継続した。

Table 1-2 ランダム化比及び投与スケジュール（OMS112831 試験）

	W0	W1	W4	W8	W12	W16	W20	目標ランダム化被験者数	ランダム化比	本書で示した投与群名
Placebo	PBO	PBO	PBO	PBO	3 mg	PBO	PBO	56	4	プラセボ群
OMB 3 mg q12 w	PBO	3 mg	PBO	PBO	3 mg	PBO	PBO	28	2	OMB 3 mg q12w 群
OMB 30 mg q12 w	PBO	30 mg	PBO	PBO	30 mg	PBO	PBO	14	1	OMB 30 mg q12w 群
OMB 30 mg q12 w + CD	3 mg	30 mg	PBO	PBO	30 mg	PBO	PBO	14	1	
OMB 60 mg q12 w	PBO	60 mg	PBO	PBO	60 mg	PBO	PBO	14	1	OMB 60 mg q12w 群
OMB 60 mg q12 w + CD	3 mg	60 mg	PBO	PBO	60 mg	PBO	PBO	14	1	
OMB 60 mg q4 w	PBO	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	28	2	OMB 60 mg q4w 群
OMB 60 mg q4 w + CD	3 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	28	2	

Source：5.3.4.2-1-OMS112831 試験-Table 1
CD = コンディショニング投与［治験薬初回投与時（Week 0）に OMB 3 mg を投与］，PBO = プラセボ，
W = Week

本書で示す試験結果は，CD として OMB 3 mg を初回に投与したか否かにかかわらず，目標用法及び用量別に 5 群で提示した。

1.1.1.4 外国第 II 相静脈内投与試験（OMS115102 試験）

OMS115102 試験は，RRMS 患者を対象に，OMB 100 mg，300 mg 又は 700 mg を 2 週間隔で 2 回静脈内投与したときの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，クロスオーバー，国際共同，第 II 相試験である。本試験は，スクリーニング期（最長 5 週間），二重盲検投与期（第 1 期：0～24 週間，第 2 期：24～48 週間），個別追跡調査期（最短 12 週間）の 3 期で構成された。二重盲検投与期では，OMB の低用量から，すなわち 100 mg，300 mg，700 mg の順に被験者を登録した。目標ランダム化被験者数は 36 名とし，各用量 12 名（OMB 投与群：8 名，プラセボ群：4 名）とした。

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 0 に，OMB の各用量内で，OMB 投与群又はプラセボ群に 2：1 の比でランダム化された。OMB 投与群の被験者には，第 1 期に OMB を，第 2 期にプラセボを投与した。プラセボ群の被験者には，第 1 期にプラセボを，第 2 期に OMB を投与した。

1.2 有効性の評価方法

本書では，RMS 患者に OMB 20 mg を皮下投与したときの有効性を，主に，G2301 試験，G2302 試験，及び G1301 試験の結果に基づき評価した。そのため，本項では，この 3 試験で用いた有効性の評価方法を中心に示し，OMS112831 試験及び OMS115102 試験の詳細は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

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の一覧を Table 1-3，その定義を Table 1-4 に示す。OMS112831 試験及び OMS115102 試験については，MRI 画像に基づく評価項目（Gd 造影 T1 病変数，新規又は拡大 T2 病変数）のみを本書に提示した。

Table 1-3 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／改善及び認知機能に関する評価			
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	●	△	—
SDMT に基づく 6mCCD が認められるまでの期間	○	—	
6mCDW 又は 6mCCD が認められるまでの期間	○	—	—
T25FW に基づく 6 ヵ月持続するベースラインからの 20%以上の悪化が認められるまでの期間	○	—	—
9-HPT に基づく 6 ヵ月持続するベースラインからの 20%以上の悪化が認められるまでの期間	○	—	—
MSIS-29 に基づく MS 疾患の身体的・精神的影響	○	—	—
総合評価			
NEDA-4	○	—	—
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
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，SDMT = Symbol Digit Modalities Test，6mCCD = 6 ヵ月持続する認知機能低下，
T25FW = 25 フィート時間制限性歩行試験，9-HPT = Nine-hole peg test，MSIS-29 = Multiple Sclerosis Impact Scale，
NEDA = No evidence of disease activity，NfL = ニューロフィラメント L 鎖
G2301 試験及び G2302 試験では，試験開始後に治験実施計画書を改訂（最初の被験者の初回来院日から約 2 年後：改訂 2）し，評価項目として血清 NfL 濃度及び SDMT に基づく 6mCCD が認められるまでの期間を追加した。

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

	定義
再発	新たな神経学的な異常の発現，又は以前から認められたが安定若しくは軽快していた神経学的異常の悪化（臨床的脱髄イベント）が，前回の臨床的脱髄イベントの発生から 30 日以上経過後に認められた場合と定義した[McDonald et al. 2001]。当該異常は 24 時間以上持続する必要があり，発熱や感染を伴わない（体温は 37.5°C 未満）。
確定再発	治療担当医師とは異なる EDSS 評価者が評価した EDSS スコアに臨床的に重要な変化，すなわち，利用可能な前回の EDSS 評価（再発中の EDSS 評価は除く）と比べて EDSS スコアが 0.5 ポイント以上増加，又は 2 種類以上の機能別障害度が 1 ポイント以上増加，若しくは 1 種類の機能別障害度（膀胱直腸機能及び大脳機能を除く）が 2 ポイント以上増加していた場合に，確定再発として取り扱った。なお，治療担当医師は，被験者の有害事象，MS 再発を含む日常の治療を管理し，試験実施の全般を担う者と定義した。
EDSS に基づく障害増悪	EDSS に基づく障害増悪の基準は，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 以下の被験者ではベースラインから 1 ポイント以上増加した場合，ベースラインの EDSS スコアが 5.5 以上の被験者ではベースラインから 0.5 ポイント以上増加した場合とし，規定来院外を含むすべての EDSS で障害増悪の基準を満たす必要がある。
EDSS に基づく障害改善	EDSS に基づく障害改善の基準は，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，規定来院外を含むすべての EDSS で障害改善の基準を満たす必要がある。
SDMT に基づく認知機能低下	SDMT がベースラインから 4 ポイント以上減少（悪化）した場合とした。
NEDA-4	NEDA は MS の疾患活動性を評価する複合的な評価指標であり，NEDA-4 は再発，MRI 病変の新規出現，身体的障害度の進行，及び脳萎縮の進行が認められない状態を示す[多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017a]。 本書では，確定再発，新規又は拡大 T2 病変，及び 3mCDW が認められず，年間の脳容積の変化率が−0.4%より大きい場合とした。

EDSS = 総合障害度スケール，T25FW = 25 フィート時間制限性歩行試験，9-HPT = Nine-hole peg test，NEDA = No evidence of disease activity

以下に，各評価項目又は検査項目の詳細を示す。

再発

再発の評価は，治療担当医師が実施した。治療担当医師は，新たに発現又は悪化した神経学的異常を認めた場合，直ちに連絡するよう被験者に指導し，被験者が報告した症状が再発の定義（Table 1-4）に一致する場合には，できる限り早期に規定外の来院を計画した。また，各規定来院時に，神経学的異常の有無を確認した。治療担当医師は，新たに発現又は悪化した神経学的異常が再発の定義に一致しているか否かを評価し，定義に合致した場合又は評価が定まらない場合，

EDSS 評価者に EDSS スコアの評価を依頼した。再発の確定は，EDSS 評価者が評価した EDSS スコアに基づき判定した。

MRI 検査

MRI 検査は，治験依頼者が提供する MRI マニュアルに従って実施され，統一した測定条件下で撮像された。有効性評価のために撮影された MRI 画像は，画像以外の被験者データが盲検化された MRI 中央評価機関で評価した。なお，ステロイドによる Gd 造影病変への影響が知られているため，再発時の MRI 検査は，ステロイド投与開始前に実施し，ステロイド投与中及び終了後一定期間（G2301 試験及び G2302 試験：30 日以内，G1301 試験：14 日以内）は実施しないこととした。

Gd 造影病変と新規又は拡大 T2 病変は，MS の疾患活動性を示す所見である[多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017a]。Gd 造影病変は，急性の疾患活動性を示す。また，血液脳関門の破綻を示唆する所見であり，臨床的再発のエピソードの 5～10 倍の頻度で活動性病変を検出できる。T2 病変は，急性期には炎症，浮腫，脱髄等を反映しており，慢性期には瘢痕化した病巣（グリオーシス）及び軸索障害を表す。

MS 患者では，発病早期から脳容積の減少（脳萎縮）がみられ，障害進行及び認知機能低下と相関する。脳容積の年間減少率は健康成人で 0.1%～0.3%であるのに対して，MS 患者では 0.5%～1.35%と報告されている[De Stefano et al. 2014]。MS 患者でみられる脳の萎縮は部位により異なり，白質より灰白質の方が萎縮し，また視床の萎縮が障害進行及び認知機能低下と特に相関すると報告されている[Schoonheim et al. 2015，Gaetano et al. 2018]。

総合障害度スケール（EDSS）

EDSS は神経学的検査に基づき MS の身体的障害度を評価する標準的な順序尺度であり，7 種類（視覚機能，脳幹機能，錐体路機能，小脳機能，感覚機能，膀胱直腸機能，大脳機能）の機能別障害度の各スコアと歩行障害のスコアから成り，EDSS スコア（0：正常～10：MS による死亡）として表される。

EDSS の評価は，評価の独立性を保つため，被験者の治療管理に関与しない医療従事者（EDSS 評価者）が行った。評価者間のばらつきを抑えるため，EDSS 評価者はあらかじめ EDSS 判定のための標準化されたトレーニングを受け，EDSS 評価者としての認定を受けること，かつ 1 年ごとに再認定を受けることを必須とした。また，可能な限り同一の EDSS 評価者が，試験期間を通じて評価した。

25 フィート時間制限性歩行試験（T25FW）

T25FW は，客観的な歩行機能の評価指標である。25 フィート（7.62 m）を歩行するのに要した秒数を，各評価時点で 2 回測定した。結果は，治療担当医師等が評価した。

Nine-hole peg test（9-HPT）

9-HPT は，客観的な上肢機能の評価指標である。9 つの杭を穴に入れて出すのに要する秒数を，各評価時点で，左腕，右腕それぞれ 2 回ずつ測定した。結果は，治療担当医師等が評価した。

Multiple Sclerosis Impact Scale（MSIS-29）

MSIS-29 version 2 は，MS が日常生活に与える影響を主観的に評価する指標であり，身体的な影響を評価する 20 項目の質問及び精神的な影響を評価する 9 項目の質問からなる[Hobart and Cano 2009]。患者自身が直近 2 週間の日常生活について，項目ごとに 1～4 の 4 段階で，5 分間で評価した。スコアが高いほど MS の日常生活への身体的及び精神的影響が大きいことを示している。

Symbol Digit Modalities Test（SDMT）

SDMT は，認知機能障害が認められる MS 患者の情報処理速度を評価する，高感度かつ特異的な認知機能検査である[Benedict et al. 2017]。9 つの記号とそれに対応する数字が記載された対応表を基に，被験者が各記号に対応する数字を制限時間内にできる限り速く口頭で答え，90 秒以内に回答できた正答数に基づきスコアを算出した。SDMT の検査用紙は，学習効果を最小化するため，交互に異なるバージョンを使用した。結果は，治療担当医師等が評価した。

血清ニューロフィラメント L 鎖（NfL）濃度

NfL は，神経軸索の損傷により脳脊髄液，次いで血液に流出する神経細胞骨格の成分であり，MS 患者の治療反応性及び障害進行を予測するバイオマーカーとして同定された。血清 NfL 濃度は，中央検査機関で測定した。

1.2.2 有効性評価項目の設定根拠

RMS 患者に対する治療では，再発を予防し，身体的障害進行を抑制することが重要となる。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た。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。また，OMB の身体的障害進行の抑制効果を評価するため，G2301 試験と G2302 試験の併合データを用いた EDSS に基づく 3mCDW，6mCDW 及び 6mCDI を主要な副次評価項目として設定した。年間再発率，3mCDW，及び 6mCDW は MS の臨床試験で広く用いられている評価項目である。その他の主要な副次評価項目として，臨床症状として捉えられない疾患の活動性や病態の進行に対する本剤の有効性についても客観的に評価するため，MRI 画像に基づく指標（Gd 造影 T1 病変数，新規又は拡大 T2 病変数，脳容積の変化率）及びバイオマーカー（血清 NfL 濃度）を設定した。

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て設定した。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。

また，G2301 試験及び G2302 試験では，OMB の有効性を多角的に評価するため，MS の臨床試験で広く使用されている T25FW（歩行機能），9-HPT（上肢機能），SDMT（認知機能のうち情報処理速度）及び MSIS-29（MS による身体的及び精神的影響）についても副次評価項目として設定した。

1.2.3 解析対象

1.2.3.1 主要な解析対象集団

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。

その他本書では，治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者の集団（以下，安全性解析対象集団）及び治験治療中止後の追跡データを有するすべての被験者の集団（以下，追跡調査集団）を解析対象とした。追跡調査集団には，治験治療を早期に中止した被験者に加え，治験治療を完了し最終投与日以降（継続投与試験の参加まで，又は追跡調査期間中）に有効性が評価された被験者を含めた。

1.2.3.2 有効性データの併合

G2301 試験及び G2302 試験の障害進行／改善に関する主要な副次評価項目については，検出力を確保するため 2 試験を併合したデータ（外国第 III 相併合データ）を用いて評価した（pre-specified meta-analysis）。また，TER と比較した OMB の有効性について，2 試験に共通した結果を推定すること，また 2 試験間での効果の一貫性について統計的に評価することを目的として，主要評価項目（年間再発率）及びすべての主要な副次評価項目（障害進行／改善に関する項目を除く）について，外国第 III 相併合データを用いた事後解析（additional meta-analyses）を実施した。なお，人口統計学的特性及び疾患特性は試験間で類似しており，2 試験のデータを併合するにあたり臨床的に問題となる点はみられなかった（3.1.3.1 項）。外国第 III 相併合データは，部分集団解析，長期投与時の有効性の評価，並びに離脱症状及び反跳現象の評価にも用いた。

1.2.4 統計方法

本項では，G2301 試験及び G2302 試験，外国第 III 相併合データ，G1301 試験の順に，有効性の主な解析方法を示す。その他の解析方法の詳細は，各試験の試験総括報告書，5.3.5.3-1 及び 5.3.5.3-2 に示した。

OMS112831 試験は，プラセボ群の被験者にも投与 12 週後に OMB を投与する試験デザインであり，本書では，OMB とプラセボの有効性を比較するために，投与 12 週後（プラセボ対照投与期）までのデータのみを事後解析した結果を評価した。また，OMS115102 試験は，投与 24 週後に OMB 投与とプラセボ投与をクロスオーバーする試験デザインであり，本書では，OMB とプラセボの有効性を比較するために，投与 24 週後（二重盲検投与期第 1 期）までのデータのみを事後解析した結果を評価した。本書に結果を提示した OMS112831 試験及び OMS115102 試験の MRI 画像に基づく評価項目（Gd 造影 T1 病変数，新規又は拡大 T2 病変数）の事後解析の方法は，G2301 試験及び G2302 試験と同様とし，解析方法の詳細は 5.3.5.3-2 に示した。

1.2.4.1 外国第 III 相検証試験（G2301 試験及び G2302 試験）

主要評価項目

年間再発率は，1 年あたりの確定再発数（Table 1-4）と定義した。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。年間再発率が TER 群に比べ OMB 群で低く，有意水準両側 0.05 で帰無仮説が棄却された場合に，OMB（20 mg を 4 週ごとに皮下投与）の TER（14 mg を 1 日 1 回経口投与）に対する優越性が示されたことになる。

年間再発率は，FAS を対象に，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，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。年間再発率の試験期間は，（二重盲検投与期の最終日 − 治験薬初回投与日 + 1）/365.25 として算出した。地域の定義は，ランダム化の層別化に用いられた定義に対応するよう意図されている。ただし，統計的な基準（モデルの非収束等）に基づいて示される場合には，地域の定義を修正することができることとした。

再発については，初回再発までの期間も副次評価項目として評価した。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。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。

主要な副次評価項目（障害進行／改善に関する項目を除く）

1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数は，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」を設定して検証した。帰無仮説は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，地域を要因，年齢，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。

年間の新規又は拡大 T2 病変数は，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」を設定して検証した。帰無仮説は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，地域を要因，年齢，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。

血清 NfL 濃度は，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 を要因とし，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。

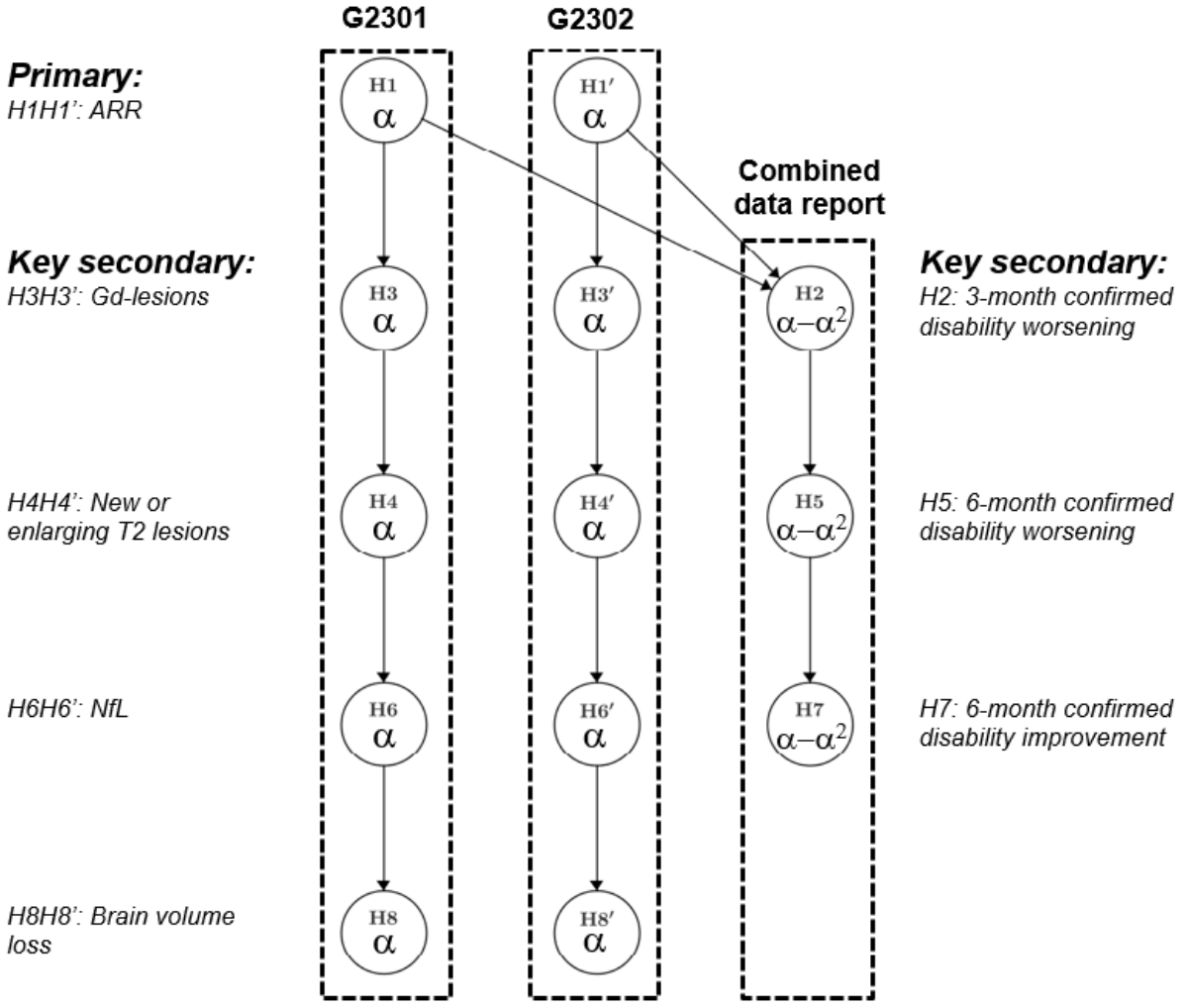
脳容積のベースラインからの変化率は，OMB 群の TER 群に対する優越性を，帰無仮説「脳容積の変化率が投与群間で差がない」に対する対立仮説「投与群間で差がある」を設定して検証した。脳容積は頭蓋容積により補正した値を用いた。被験者ごとの投与期間を調整するためにランダム係数モデルを用いた。本モデルには，投与群，地域を固定効果（要因），時間，ベースライ

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。

多重性の調整

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，Figure 1-3 に示す階層的な順序で実施した。

Figure 1-3　　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

それぞれの仮説（α，又は $\alpha - \alpha^2$）に関連する値は，その仮説を検定できる有意水準を示す。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，いずれの試験においても，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。

1.2.4.2 外国第 III 相併合データ

外国第 III 相併合データを対象とした Pre-specified meta-analysis（障害進行／改善に関する主要な副次評価項目）及び Additional meta-analyses の概要を以下に示す。各解析方法の詳細は，それぞれ，5.3.5.3-1 及び 5.3.5.3-2 に示した。

Pre-specified meta-analysis（障害進行／改善に関する主要な副次評価項目）

EDSS に基づく障害進行／改善に関する主要な副次評価項目については，評価に必要な被験者数を確保するため，治験実施計画書で事前に規定したとおり，外国第 III 相併合データを用いて解析した。第一種の過誤は，2 試験全体で調整した。

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基準は，Table 1-4 に示した。試験期間中に 3mCDW（又は 6mCDW）が認められなかった被験者は，障害増悪が認められたものの早期中止又はその他の理由により 3 ヵ月（又は 6 ヵ月）の継続が確認されなかった被験者を含め，最終評価日で打切りとした。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基準は，Table 1-4 に示した。試験期間中に 6mCDI が認められなかった被験者は，最後の EDSS 評価日で打切りとした。

OMB 群の TER 群に対する優越性を，帰無仮説「障害増悪（又は改善）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。また，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。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。

その他の障害進行／改善及び認知機能に関する副次評価項目についても，外国第 III 相併合データを用いて解析した。

Additional meta-analyses

1.2.3.2 項に示したとおり，それぞれの試験で評価した主な評価項目について，外国第 III 相併合データを用いた additional meta-analyses を実施した。各評価項目の additional meta-analyses では，試験ごとの評価と同じ統計モデルを用いたが，試験をモデルに含め調整した。また，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。

1.2.4.3 国際共同第 II 相試験（G1301 試験）

主要評価項目

1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数は，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，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。

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。

副次評価項目

投与 24 週後までの年間の新規又は拡大 T2 病変数は，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。

年間再発率は，1 年あたりの確定再発数（Table 1-4）と定義した。投与 24 週後までの評価では，年間再発率は，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，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。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，過去 1 年間の再発回数及びベースラインの EDSS を共変量として含める計画であったが，再発数が少なく数値計算が収束しなかったため，事前に規定したとおり，オフセット変数及び要因（投与群及び地域）のみを含めた簡略化モデルで解析した。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。EDSS 評価を実施していない場合，又は再発を確認するための基準を満たしていない場合は，再発開始日から 30 日以内（EDSS 評価日 − 再発開始日 ≤ 30）及び再発終了日以前のすべての EDSS 評価（EDSS 評価日 < 再発終了日）を確認することとした。基準を満たした利用可能な EDSS 評価が少なくとも 1 つある場合を確定再発とし，それ以外の場合は未確定の再発とした。各カットオフ時点での年間再発率の試験期間は，（カットオフ日 − 治験薬初回投与日 + 1）/365.25 として算出した。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。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。

1.2.5 部分集団の検討

1.2.5.1 外国第 III 相検証試験（G2301 試験及び G2302 試験）

本書では，年間再発率，3mCDW，及び 6mCDW について，以下を因子とした部分集団解析の結果を評価した。各部分集団に含まれる被験者数を確保するため，外国第 III 相併合データを用いて，年間再発率は負の二項回帰モデル，3mCDW 及び 6mCDW は Cox 比例ハザードモデルで解析した。解析方法の詳細は 5.3.5.3-2-3 項に示した。

- 人口統計学的特性
  - 年齢（40 歳以下，40 歳超）
  - 性別（男性，女性）
  - 体重（測定値の 4 分位で分けた 4 集団）
  - 地域（北米，欧州，その他）
- ベースラインの疾患特性
  - MS の病型（RRMS，SPMS）
  - EDSS スコア（3.5 以下，3.5 超）
  - 過去 2 年の再発回数（2 回以下，2 回超）
  - Gd 造影 T1 病変数（0，0 超）
  - T2 病変容積（測定値の 4 分位で分けた 4 集団）
  - MS 疾患修飾薬の治療歴（あり，なし）

1.2.5.2 国際共同第 II 相試験（G1301 試験）

投与 24 週後までの Gd 造影 T1 病変数について，地域（日本，外国）を因子として，負の二項回帰モデルを用いた部分集団解析を実施した。この地域間の一貫性の評価は G1301 試験の副次目的であり，結果は 3.2.3.2 項に示した。また，投与 48 週後までの Gd 造影 T1 病変数について，地域（日本，外国）及び在宅自己投与の実施（あり，なし）を因子とした部分集団解析を実施した。結果は 3.4.3 項に示した。

1.2.6 事後解析（G2301 試験及び G2302 試験）

感度分析

一般的に MS を対象とした第 III 相試験では，再発の確定や障害進行の判定に用いる EDSS 評価の独立性を保つため，被験者の治療を管理する治療担当医師とは異なる医療従事者を EDSS 評価者として選任する。G2301 試験及び G2302 試験においても，EDSS 評価者を治療担当医師とは分け，主要な臨床データを収集する臨床データベースと EDSS 評価結果を収集するデータベースを分けて設置し，各データベースへのアクセス権にはユーザー制限を設定して臨床評価と EDSS 評価の独立性の維持を図った。しかしながら，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事例が生じたことから，主要評価項目（年間再発率）及び主要な副次評価項目の一部（3mCDW 及び 6mCDW）について，当該事例に関連のある被験者集団を解析対象から除外した事後解析（感度分析）を実施した。除外した被験者集団には，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に加え，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含めた。結果は 3.2.1 項及び 3.2.2 項に示した。

在宅自己投与に関する解析

在宅自己投与が OMB の有効性に及ぼす影響の有無を評価するため，在宅自己投与が行われた被験者を対象として，年間再発率，3mCDW，及び 6mCDW について，全体集団と同様の解析を行った。結果は 3.2.1 項及び 3.2.2 項に示した。

2 個々の試験結果の要約

有効性の評価に用いた各試験の結果の要約は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 選択除外基準の比較

本項では，G2301 試験，G2302 試験，及び G1301 試験の主な選択除外基準を示した。これら 3 試験の基準の一覧は Table 6-1 及び Table 6-2 に示す。OMS112831 試験及び OMS115102 試験の主な選択除外基準は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

G2301 試験，G2302 試験，及び G1301 試験はいずれも，スクリーニング時点で 18 歳以上 55 歳以下の男女を対象とした。MS の診断には国際的に広く参照されている McDonald 診断基準の 2010 年改訂版を用い，RRMS 又は SPMS に該当し，疾患活動性が認められた患者を対象とした。疾患活動性については，G2301 試験及び G2302 試験では「スクリーニング前 1 年以内に 1 回以上又は 2 年以内に 2 回以上の臨床的脱髄イベント，又は，ランダム化前 1 年以内に脳 MRI で疾患活動性が認められた患者」，G1301 試験では「スクリーニング前 2 年以内に 1 回以上の臨床的脱髄イベント，かつ，ランダム化前 1 年以内に脳 MRI で疾患活動性が認められた患者」を対象とした。また，3 試験いずれもスクリーニング時の EDSS が 0 以上 5.5 以下で，ランダム化前 1 ヵ月以内に神経学的に安定している患者を対象とした。除外基準では，いずれの試験も視神経脊髄炎の診断基準に合致する患者，進行性多巣性白質脳症に合致する神経学的所見を有する患者，MS 以外の免疫系の活動性慢性疾患を有する患者を対象外とした。G2301 試験及び G2302 試験では，EDSS スコアが 2 以下かつ MS 罹病期間が 10 年以上の患者も除外した。

3.1.2 被験者の内訳

本項では，G2301 試験及び G2302 試験，G1301 試験，OMS112831 試験，OMS115102 試験の順に，被験者の内訳を示す。

3.1.2.1 G2301 試験及び G2302 試験

G2301 試験

スクリーニングされた 1277 名のうち，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た（5.3.5.1-1-G2301 試験-10.3 項，Table 14.1-1.1a）。ランダム化された 927 名のうち，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（Table 3-1）。

ランダム化されたすべての被験者が FAS の対象となった（5.3.5.1-1-G2301 試験-Table 14.1-2.1）。

G2302 試験

スクリーニングされた 1280 名のうち，955 名（OMB 群 481 名，TER 群 474 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た（5.3.5.1-2-G2302 試験-10.3 項，Table 14.1-1.1a）。ランダム化された 955 名のうち，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かった。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（Table 3-1）。

ランダム化されたすべての被験者が FAS の対象となった（5.3.5.1-2-G2302 試験-Table 14.1-2.1）。

外国第 III 相併合データ

FAS の 1882 名のうち，1578 名（OMB 群 813 名，TER 群 765 名，以下同順）が二重盲検投与期を完了した。二重盲検投与期の主な中止理由は，被験者又は法的保護者の判断（5.1%，8.9%）及び有害事象（3.2%，2.9%）であった（5.3.5.3-5-Table C2 1.2-1）。

Table 3-1　被験者の内訳（G2301 試験及び G2302 試験，FAS）

	G2301 試験			G2302 試験		
Disposition/Reason	OMB 20 mg N = 465 n (%)	TER 14 mg N = 462 n (%)	All Patients N = 927 n (%)	OMB 20 mg N = 481 n (%)	TER 14 mg N = 474 n (%)	All Patients N = 955 n (%)
Completed treatment epoch [a) b)]	416 (89.5)	376 (81.4)	792 (85.4)	397 (82.5)	389 (82.1)	786 (82.3)
On study drug	400 (86.0)	359 (77.7)	759 (81.9)	383 (79.6)	370 (78.1)	753 (78.8)
Off study drug	16 (3.4)	17 (3.7)	33 (3.6)	14 (2.9)	19 (4.0)	33 (3.5)
Discontinued treatment epoch [a) b)]	48 (10.3)	81 (17.5)	129 (13.9)	83 (17.3)	84 (17.7)	167 (17.5)
Primary reason for discontinuing treatment epoch						
Patient/guardian decision	16 (3.4)	42 (9.1)	58 (6.3)	32 (6.7)	41 (8.6)	73 (7.6)
Adverse event	14 (3.0)	14 (3.0)	28 (3.0)	16 (3.3)	13 (2.7)	29 (3.0)
Lost to follow-up	10 (2.2)	5 (1.1)	15 (1.6)	9 (1.9)	5 (1.1)	14 (1.5)
Lack of efficacy	1 (0.2)	12 (2.6)	13 (1.4)	7 (1.5)	9 (1.9)	16 (1.7)
Physician decision	3 (0.6)	4 (0.9)	7 (0.8)	14 (2.9)	11 (2.3)	25 (2.6)
Protocol deviation	3 (0.6)	2 (0.4)	5 (0.5)	2 (0.4)	0	2 (0.2)
New therapy for study indication	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Non-compliance with study treatment	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)
Pregnancy	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.4)
Technical problems	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)

Source：5.3.5.1-1-G2301 試験-Table 14.1-1.1b，5.3.5.1-2-G2302 試験-Table 14.1-1.1b
二重盲検投与期を完了した被験者には，二重盲検投与期中に治験薬投与を中止したものの二重盲検投与期完了まで追跡調査を継続した被験者を含む。
On study drug：治験薬投与を完了した被験者，Off study drug：治験薬投与を中止した被験者
a) G2301 試験の残りの 6 名は，データカットオフ時点で進行中であったものの，5 名は治験薬投与を完了し，残る 1 名は治験薬投与及び試験を中止していた。
b) G2302 試験の残りの 2 名はデータカットオフ時点で進行中であったが，治験薬投与を完了していた。

3.1.2.2 G1301 試験

スクリーニングされた 94 名のうち，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た（5.3.5.1-3-G1301 試験-Table 14.1-2.1）。ランダム化された 64 名のうち，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（5.3.5.1-3-G1301 試験-Table 14.1-1.2）。

ランダム化されたすべての被験者が FAS の対象となった（5.3.5.1-3-G1301 試験-Table 14.1-2.1）。

3.1.2.3 OMS112831 試験

232 名（OMB 60 mg q4w 群 64 名，OMB 60 mg q12w 群 35 名，OMB 30 mg q12w 群 32 名，OMB 3 mg q12w 群 34 名，プラセボ群 67 名）がランダム化され，231 名に治験薬が投与され，219 名（95%）が 12 週間のプラセボ対照投与期を完了した（5.3.4.2-1-OMS112831 試験-Table 6.01，Table 6.03）。プラセボ対照投与期を中止した被験者 13 名の主な中止理由は，有害事象（4 名，1.7%），治験実施計画書の規定による中止（4 名，1.7%）であった。有害事象により中止した 4 名はすべて OMB 群（OMB 60 mg q4w 群：1 名，OMB 30 mg q12w 群：1 名，OMB 3 mg q12w 群：2 名）であった（5.3.5.3-5-Table C1 1.2-1）。

ランダム化されたすべての被験者が FAS の対象となった（5.3.5.3-5-Table C1 1.2-1）。

3.1.2.4 OMS115102 試験

38 名（OMB 700 mg i.v.群 7 名，OMB 300 mg i.v.群 11 名，OMB 100 mg i.v.群 8 名，プラセボ群 12 名）がランダム化され，全員に治験薬が投与された。37 名が 24 週間の二重盲検投与期第 1 期の投与を完了し，残る 1 名（OMB 300 mg i.v.群）は有害事象により試験を中止した（5.3.4.2-3-OMS115102 試験-EOT1 Table 1）。

ランダム化されたすべての被験者が FAS の対象となった（5.3.5.3-5-Table C0 1.2-1）。

3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

本項では，G2301 試験及び G2302 試験，G1301 試験，OMS112831 試験，OMS115102 試験の順に，人口統計学的特性及びその他の特性を示す。

3.1.3.1 G2301 試験及び G2302 試験

以下に，各試験及び外国第 III 相併合データの主な人口統計学的特性を示す。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（Table 3-2）。

G2301 試験

FAS での男女比は約 1：2 で女性（68.5%）が多く，平均年齢は 38.4 歳，平均体重は 75.15 kg であり，ほとんどの被験者は白人（88.8%）であった（Table 3-2）。

G2302 試験

FAS での男女比は約 1：2 で女性（66.8%）が多く，平均年齢は 38.1 歳，平均体重は 73.79 kg であり，ほとんどの被験者は白人（87.4%）であった（Table 3-2）。

外国第 III 相併合データ

FAS での男女比は約 1：2 で女性（67.6%）が多く，平均年齢は 38.2 歳，平均体重は 74.46 kg であり，ほとんどの被験者は白人（88.1%）であった（5.3.5.3-5-Table C2 1.3-1）。

Table 3-2　主な人口統計学的特性（G2301 試験及び G2302 試験，FAS）

	G2301 試験			G2302 試験		
Characteristic	OMB 20 mg N = 465	TER 14 mg N = 462	All Patients N = 927	OMB 20 mg N = 481	TER 14 mg N = 474	All Patients N = 955
Age (yrs)						
n	465	462	927	481	474	955
Mean (SD)	38.9 (8.77)	37.8 (8.95)	38.4 (8.87)	38.0 (9.28)	38.2 (9.47)	38.1 (9.37)
Median (min, max)	40.0 (19, 56)	38.0 (18, 55)	39.0 (18, 56)	38.0 (18, 56)	38.0 (18, 56)	38.0 (18, 56)
Sex - n (%)						
Male	147 (31.6)	145 (31.4)	292 (31.5)	162 (33.7)	155 (32.7)	317 (33.2)
Female	318 (68.4)	317 (68.6)	635 (68.5)	319 (66.3)	319 (67.3)	638 (66.8)
Race - n (%)						
Asian	15 (3.2)	16 (3.5)	31 (3.3)	21 (4.4)	19 (4.0)	40 (4.2)
Black or African American	15 (3.2)	20 (4.3)	35 (3.8)	13 (2.7)	18 (3.8)	31 (3.2)
White	411 (88.4)	412 (89.2)	823 (88.8)	418 (86.9)	417 (88.0)	835 (87.4)
Other	22 (4.7)	14 (3.0)	36 (3.9)	20 (4.2)	14 (3.0)	34 (3.6)
Unknown	2 (0.4)	0	2 (0.2)	9 (1.9)	6 (1.3)	15 (1.6)
Weight (kg)						
n	465	462	927	481	474	955
Mean (SD)	74.84 (19.896)	75.47 (20.002)	75.15 (19.941)	73.62 (19.008)	73.97 (17.879)	73.79 (18.448)
Median (min, max)	70.20 (41.2, 171.5)	72.00 (41.7, 170.3)	71.50 (41.2, 171.5)	70.00 (40.5, 157.9)	71.00 (39.5, 143.1)	70.30 (39.5, 157.9)
BMI (kg/m^2)						
n	465	461	926	481	473	954
Mean (SD)	26.21 (6.413)	26.18 (6.110)	26.20 (6.260)	25.52 (6.009)	25.69 (5.931)	25.60 (5.968)
Median (min, max)	24.77 (15.4, 57.8)	25.22 (14.4, 53.9)	24.87 (14.4, 57.8)	24.15 (16.1, 54.5)	24.53 (14.6, 55.4)	24.28 (14.6, 55.4)

Source：5.3.5.1-1-G2301 試験-Table 14.1-3.1，5.3.5.1-2-G2302 試験-Table 14.1-3.1
年齢は治験薬初回投与日及び生年月日から算出した。
BMI は raw データに基づき算出した。

以下に，各試験及び外国第 III 相併合データのベースラインの主な疾患特性を示す。各試験で投与群間に不均衡はみられず，試験間にも大きな違いはなかった。

G2301 試験

FAS での MS 初発症状からの平均罹病期間は 8.27 年，MS 診断後の平均期間は 5.71 年，過去 1 年間の平均再発回数は 1.2 回，直近の再発からの平均期間は 7.53 ヵ月であった。ほとんどの被験者は RRMS であり，SPMS の被験者の割合は 5.9%であった。ベースラインの EDSS の中央値（範囲）は 3.00（0.0～6.5），Gd 造影 T1 病変数の中央値（範囲）は 0.0（0～47），Gd 造影 T1 病変がみられなかった被験者の割合は 63.0%であった。MS の疾患修飾薬による治療歴を有する被験者の割合は 59.8%であった（Table 3-3）。

G2302 試験

FAS での MS 初発症状からの平均罹病期間は 8.19 年，MS 診断後の平均期間は 5.54 年，過去 1 年間の平均再発回数は 1.3 回，直近の再発からの平均期間は 7.73 ヵ月であった。ほとんどの被験者は RRMS であり，SPMS の被験者の割合は 5.5%であった。ベースラインの EDSS の中央値（範囲）は 2.50（0.0～6.0），Gd 造影 T1 病変数の中央値（範囲）は 0.0（0～63），Gd 造影 T1 病変がみられなかった被験者の割合は 58.7%であった。MS の疾患修飾薬による治療歴を有する被験者の割合は 60.6%であった（Table 3-3）。

外国第 III 相併合データ

FAS での MS 初発症状からの平均罹病期間は 8.23 年，MS 診断後の平均期間は 5.62 年であり，MS 診断後 1 年未満の被験者（32.3%）から 15 年以上の被験者（9.7%）まで広範な被験者が組み入れられた。ほとんどの被験者は RRMS であり，SPMS の被験者の割合は 5.7%であった（5.3.5.3-5-Table C2 1.3-3）。過去 1 年間の平均再発回数は 1.3 回，直近の再発からの平均期間は 7.63 ヵ月であった。ベースラインの EDSS の中央値（範囲）は 3.00（0.0～6.5），Gd 造影 T1 病変がみられなかった被験者の割合は 60.8%であった（5.3.5.3-5-Table C2 1.3-2）。MS の疾患修飾薬による治療歴を有する被験者の割合は 60.2%であった（5.3.5.3-5-Table C2 1.3-4）。

Table 3-3　　ベースラインの疾患特性（G2301 試験及び G2302 試験，FAS）

	G2301 試験			G2302 試験		
	OMB 20 mg N = 465	TER 14 mg N = 462	All Patients N = 927	OMB 20 mg N = 481	TER 14 mg N = 474	All Patients N = 955
Type of MS at study entry - n (%)						
RRMS	438 (94.2)	434 (93.9)	872 (94.1)	452 (94.0)	450 (94.9)	902 (94.5)
SPMS	27 (5.8)	28 (6.1)	55 (5.9)	29 (6.0)	24 (5.1)	53 (5.5)
Duration of MS since diagnosis (years)						
n	465	462	927	481	474	955
Mean (SD)	5.77 (6.048)	5.64 (6.197)	5.71 (6.120)	5.59 (6.375)	5.48 (6.003)	5.54 (6.190)
Median (min, max)	3.94 (0.1, 29.0)	3.49 (0.1, 35.8)	3.71 (0.1, 35.8)	3.15 (0.1, 31.8)	3.10 (0.1, 33.5)	3.11 (0.1, 33.5)
Duration of MS since first symptom (years)						
n	465	462	927	481	473	954
Mean (SD)	8.36 (6.841)	8.18 (7.207)	8.27 (7.022)	8.20 (7.404)	8.19 (7.376)	8.19 (7.386)
Median (min, max)	6.41 (0.1, 38.7)	6.69 (0.2, 35.8)	6.52 (0.1, 38.7)	5.70 (0.1, 34.5)	6.30 (0.2, 36.1)	6.20 (0.1, 36.1)

	G2301 試験			G2302 試験		
	OMB 20 mg N = 465	TER 14 mg N = 462	All Patients N = 927	OMB 20 mg N = 481	TER 14 mg N = 474	All Patients N = 955
Number of relapses in the last 12 months prior to screening						
n	465	462	927	481	474	955
Mean (SD)	1.2 (0.63)	1.3 (0.69)	1.2 (0.66)	1.3 (0.74)	1.3 (0.73)	1.3 (0, 74)
Median (min, max)	1.0 (0, 4)	1.0 (0, 5)	1.0 (0, 5)	1.0 (0, 7)	1.0 (0, 6)	1.0 (0, 7)
Time since onset of the most recent relapse (months)						
n	465	462	927	480	474	954
Mean (SD)	7.13 (10.491)	7.94 (16.082)	7.53 (13.568)	7.79 (14.990)	7.66 (11.090)	7.73 (13.190)
Median (min, max)	4.86 (1.2, 119.2)	5.34 (1.2, 264.8)	5.16 (1.2, 264.8)	5.17 (1.3, 261.5)	5.22 (1.2, 150.3)	5.19 (1.2, 261.5)
EDSS [a)]						
n	465	461	926	481	473	954
Mean (SD)	2.97 (1.357)	2.94 (1.355)	2.96 (1.356)	2.90 (1.343)	2.86 (1.374)	2.88 (1.358)
Median (min, max)*	3.00 (0.0, 6.0)	3.00 (0.0, 6.5)	3.00 (0.0, 6.5)	3.00 (0.0, 6.0)	2.50 (0.0, 6.0)	2.50 (0.0, 6.0)
Number of Gd-enhancing T1 lesions						
n	454	452	906	469	470	939
Mean (SD)	1.7 (4.93)	1.2 (2.58)	1.5 (3.95)	1.6 (4.07)	1.5 (4.07)	1.5 (4.07)
Median (min, max)	0.0 (0, 47)	0.0 (0, 18)	0.0 (0, 47)	0.0 (0, 58)	0.0 (0, 63)	0.0 (0, 63)
Proportion of patients free of Gd-enhancing T1 lesions - n (%)	291 (62.6)	293 (63.4)	584 (63.0)	270 (56.1)	291 (61.4)	561 (58.7)
Total volume of T2 lesions (cc)						
n	461	457	918	473	473	946
Mean (SD)	13.168 (13.3293)	13.129 (14.6291)	13.148 (13.9839)	14.254 (14.2312)	11.989 (12.9697)	13.122 (13.6549)
Median (min, max)	8.781 (0.08, 85.90)	7.671 (0.05, 93.52)	8.190 (0.05, 93.52)	9.007 (0.08, 81.86)	7.662 (0.04, 112.33)	8.512 (0.04, 112.33)
Normalized brain volume (cc) [b)]						
n	460	454	914	469	473	942
Mean (SD)	1439.014 (80.6874)	1442.239 (79.0510)	1440.616 (79.8513)	1440.513 (77.2782)	1445.696 (76.7145)	1443.115 (76.9984)
Median (min, max)	1440.885 (1184.81, 1709.42)	1445.710 (1184.44, 1675.34)	1444.735 (1184.44, 1709.42)	1440.020 (1193.32, 1659.33)	1449.900 (1195.08, 1671.04)	1445.500 (1193.32, 1671.04)
Treatment-naive patients - n (%) [c)]	191 (41.1)	182 (39.4)	373 (40.2)	195 (40.5)	181 (38.2)	376 (39.4)
Previously treated patients - n (%)	274 (58.9)	280 (60.6)	554 (59.8)	286 (59.5)	293 (61.8)	579 (60.6)

Source：5.3.5.1-1-G2301 試験-Table 14.1-3.2，Table 14.1-3.3，Table 14.1-3.4，5.3.5.1-2-G2302 試験-Table 14.1-3.2，Table 14.1-3.3，Table 14.1-3.4

MS 診断後の期間（年）＝（治験薬初回投与日－MS 診断開始日＋1）/365.25 で算出した。

初発症状からの MS の罹病期間（年）＝（治験薬初回投与日－初回の MS 症状日＋1）/365.25 で算出した。

直近の再発からの期間（月）＝（治験薬初回投与日－直近の再発日＋1）/365.25/12 で算出した。

n＝欠損値のない被験者数

a) ベースラインの EDSS（治験薬初回投与前の直近の EDSS）を提示した。ベースラインの EDSS は，組入れ基準（EDSS 0 以上 5.5 以下）の評価に用いたスクリーニング時の EDSS を上回ることがあった。

b) 脳容積は頭蓋容積により補正した値を用いた。

c) 過去に MS 疾患修飾薬を使用したことがない被験者

3.1.3.2 G1301 試験

FAS のほとんどの被験者は女性（85.9%）であり，平均年齢は 35.2 歳，平均体重は 60.47 kg，アジア人と白人の割合はそれぞれ 50.0%であった（Table 3-4）。アジア人はすべて日本の治験実施医療機関から，白人はすべてロシアの治験実施医療機関から登録された（5.3.5.1-3-G1301 試験-Listing 16.1.7-1.1）。男性の割合はプラセボ群（9.5%）に比べ OMB 群（16.3%）で高く，平均体重はプラセボ群（64.87 kg）に比べ OMB 群（58.31 kg）で軽かった。その他の人口統計学的特性については，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 3-4）。

Table 3-4 主な人口統計学的特性（G1301 試験，FAS）

Characteristic	OMB 20 mg N = 43	Placebo N = 21	All Patients N = 64
Age (years)			
n	43	21	64
Mean (SD)	35.0 (9.49)	35.5 (8.93)	35.2 (9.24)
Median (min, max)	35.0 (18, 55)	34.0 (18, 53)	34.5 (18, 55)
Sex - Novartis (%)			
Male	7 (16.3)	2 (9.5)	9 (14.1)
Female	36 (83.7)	19 (90.5)	55 (85.9)
Race - n (%)			
Asian	21 (48.8)	11 (52.4)	32 (50.0)
White	22 (51.2)	10 (47.6)	32 (50.0)
Country - n (%)			
Japan	21 (48.8)	11 (52.4)	32 (50.0)
Russia	22 (51.2)	10 (47.6)	32 (50.0)
Weight - (kg)			
n	43	21	64
Mean (SD)	58.31 (11.839)	64.87 (9.839)	60.47 (11.567)
Median (min, max)	55.20 (44.0, 99.9)	64.30 (47.4, 86.1)	57.20 (44.0, 99.9)
BMI - (kg/m^2)			
n	43	21	64
Mean (SD)	21.41 (4.062)	23.65 (3.590)	22.15 (4.026)
Median (min, max)	19.78 (16.9, 34.3)	22.71 (18.2, 29.8)	21.21 (16.9, 34.3)

Source：5.3.5.1-3-G1301 試験-Table 14.1-3.1
BMI は raw データに基づき算出した。

FAS での MS 初発症状からの平均罹病期間は 7.95 年，MS 診断後の平均期間は 5.40 年，過去 1 年間の平均再発回数は 1.5 回，直近の再発からの平均期間は 7.27 ヵ月であった。すべての被験者が RRMS であり，ベースラインの EDSS の中央値（範囲）は 2.00（0.0～5.0），Gd 造影 T1 病変数の中央値（範囲）は 0.0（0～14），Gd 造影 T1 病変がみられなかった被験者の割合は 56.3%であった。MS の疾患修飾薬による治療歴を有する被験者の割合は 68.8%であった。過去 1 年間の平均再発回数はプラセボ群（1.2 回）に比べ OMB 群（1.6 回）で多かったが，過去 1～2 年の平均

再発回数については投与群間で違いがなかった（いずれの群も 0.6 回）。また，Gd 造影 T1 病変がみられなかった被験者の割合はプラセボ群（47.6%）に比べ OMB 群（60.5%）で高かったが，その他のベースラインの疾患特性については，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 3-5）。

Table 3-5　　ベースラインの疾患特性（G1301 試験，FAS）

	OMB 20 mg N = 43	Placebo N = 21	All Patients N = 64
Duration of MS since diagnosis (years)			
n	43	21	64
Mean (SD)	5.10 (6.307)	6.01 (6.380)	5.40 (6.295)
Median (min, max)	2.56 (0.1, 24.1)	5.48 (0.2, 24.4)	2.98 (0.1, 24.4)
Duration of MS since first symptom (years)			
n	43	21	64
Mean (SD)	7.92 (8.628)	7.99 (6.831)	7.95 (8.028)
Median (min, max)	4.93 (0.4, 34.3)	7.48 (0.3, 24.4)	5.62 (0.3, 34.3)
Number of relapses in the last 12 months prior to screening			
n	43	21	64
Mean (SD)	1.6 (0.90)	1.2 (0.70)	1.5 (0.85)
Median (min, max)	1.0 (0, 5)	1.0 (0, 3)	1.0 (0, 5)
Number of relapses in the 12 to 24 months prior to screening			
n	43	21	64
Mean (SD)	0.6 (0.95)	0.6 (0.75)	0.6 (0.88)
Median (min, max)	0.0 (0, 5)	0.0 (0, 2)	0.0 (0, 5)
Time since onset of the most recent relapse (months)			
n	43	21	64
Mean (SD)	7.50 (14.516)	6.79 (4.500)	7.27 (12.125)
Median (min, max)	4.47 (1.9, 98.0)	5.49 (1.8, 16.2)	4.52 (1.8, 98.0)
Type of MS at study entry - n (%)			
RRMS	43 (100)	21 (100)	64 (100)
EDSS [a)]			
n	43	21	64
Mean (SD)	2.20 (1.042)	2.24 (1.291)	2.21 (1.119)
Median (min, max)	2.00 (0.0, 5.0)	2.00 (0.0, 5.0)	2.00 (0.0, 5.0)
Number of Gd-enhancing T1 lesions			
n	42	21	63
Mean (SD)	1.3 (2.62)	1.0 (1.47)	1.2 (2.29)
Median (min, max)	0.0 (0, 14)	1.0 (0, 5)	0.0 (0, 14)
Proportion of patients free of Gd-enhancing T1 lesions - n (%)	26 (60.5)	10 (47.6)	36 (56.3)
Total volume of T2 lesions (cc)			
n	42	21	63
Mean (SD)	11.477 (10.9206)	11.919 (11.7926)	11.624 (11.1251)
Median (min, max)	7.170 (1.21, 45.08)	9.100 (1.14, 39.47)	7.300 (1.14, 45.08)
Normalized brain volume (cc) [b)]			
n	42	21	63
Mean (SD)	1452.371 (77.5571)	1419.606 (89.5184)	1441.450 (82.4934)
Median (min, max)	1469.005 (1274.11, 1609.59)	1443.510 (1239.39, 1570.75)	1454.060 (1239.39, 1609.59)

	OMB 20 mg N = 43	Placebo N = 21	All Patients N = 64
Treatment-naive patients - n (%) [c)]	14 (32.6)	6 (28.6)	20 (31.3)
Previously treated patients - n (%)	29 (67.4)	15 (71.4)	44 (68.8)

Source：5.3.5.1-3-G1301 試験-Table 14.1-3.2，Table 14.1-3.3，Table 14.1-3.4
MS 診断後の期間（年）＝（治験薬初回投与日－MS 診断開始日＋1）/365.25 で算出した。
初発症状からの MS の罹病期間（年）＝（治験薬初回投与日－初回の MS 症状日＋1）/365.25 で算出した。
直近の再発からの期間（月）＝（治験薬初回投与日－直近の再発日＋1）/365.25/12 で算出した。
n＝欠損値のない被験者数
a) ベースラインの EDSS（治験薬初回投与前の直近の EDSS）を提示した。
b) 脳容積は頭蓋容積により補正した値を用いた。
c) 過去に MS 疾患修飾薬を使用したことがない被験者

国内被験者と外国被験者の比較

G1301 試験で，外国被験者に比べて国内被験者では，平均年齢は高く（国内被験者 37.5 歳，外国被験者 32.8 歳，以下同順），平均体重は軽かったが（56.46 kg，64.47 kg），BMI は同程度であった（21.88 kg/m^2，22.41 kg/m^2）。国内被験者，外国被験者それぞれでみられた投与群間の違いは全体集団と同様であり，プラセボ群に比べて OMB 群では男性の割合が高く，平均体重は軽かった（Table 3-6）。

Table 3-6　地域別の人口統計学的特性（G1301 試験，FAS）

	Japan			Non-Japan		
Characteristic	OMB 20 mg N = 21	Placebo N = 11	All Patients N = 32	OMB 20 mg N = 22	Placebo N = 10	All Patients N = 32
Age (years)						
n	21	11	32	22	10	32
Mean (SD)	36.8 (10.52)	38.8 (10.41)	37.5 (10.36)	33.3 (8.28)	31.9 (5.38)	32.8 (7.44)
Median (min, max)	38.0 (20, 55)	38.0 (18, 53)	38.0 (18, 55)	33.0 (18, 51)	32.0 (23, 40)	32.0 (18, 51)
Sex - n (%)						
Male	3 (14.3)	1 (9.1)	4 (12.5)	4 (18.2)	1 (10.0)	5 (15.6)
Female	18 (85.7)	10 (90.9)	28 (87.5)	18 (81.8)	9 (90.0)	27 (84.4)
Race - n (%)						
Asian	21 (100)	11 (100)	32 (100)	0	0	0
White	0	0	0	22 (100)	10 (100)	32 (100)
Country - n (%)						
Japan	21 (100)	11 (100)	32 (100)	0	0	0
Russia	0	0	0	22 (100)	10 (100)	32 (100)
Weight - (kg)						
n	21	11	32	22	10	32
Mean (SD)	54.06 (9.207)	61.05 (8.651)	56.46 (9.499)	62.38 (12.812)	69.07 (9.724)	64.47 (12.190)
Median (min, max)	55.20 (44.0, 87.8)	62.40 (47.4, 73.0)	53.50 (44.0, 87.8)	57.20 (46.4, 99.9)	65.65 (57.8, 86.1)	63.30 (46.4, 99.9)
BMI - (kg/m^2)						
n	21	11	32	22	10	32
Mean (SD)	20.79 (3.755)	23.95 (3.334)	21.88 (3.874)	22.01 (4.337)	23.31 (4.006)	22.41 (4.217)
Median (min, max)	19.76 (16.9, 34.3)	23.16 (19.0, 28.7)	21.21 (16.9, 34.3)	20.38 (17.2, 33.9)	22.16 (18.2, 29.8)	21.13 (17.2, 33.9)

Source：5.3.5.1-3-G1301 試験-Table 14.1-3.1a
BMI は raw データに基づき算出した。

外国被験者に比べて国内被験者では，MS 初発症状からの平均罹病期間（国内被験者 10.01 年，外国被験者 5.88 年，以下同順）及び MS 診断後の平均期間（7.61 年，3.19 年）のいずれも長かった。過去 1 年間の平均再発回数は国内被験者で多かったが（1.7 回，1.3 回），過去 1～2 年の平均再発回数は国内被験者と外国被験者で違いはなかった（0.6 回，0.6 回）。ベースラインの EDSS の中央値は，国内被験者と外国被験者で同じ（2.00，2.00）であり，Gd 造影 T1 病変数の平均値は外国被験者（1.0 個）に比べ国内被験者（1.5 個）で多かった。MS の疾患修飾薬による治療歴を有する被験者の割合は外国被験者（62.5%）に比べ国内被験者（75.0%）で高かった（Table 3-7）。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（40.6%），グラチラマー酢酸塩（28.1%）］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［インターフェロン β（34.4%），グラチラマー酢酸塩（3.1%）］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く認められた（5.3.5.1-3-G1301 試験-Table 14.1-3.4a）。

Table 3-7　　地域別のベースラインの疾患特性（G1301 試験，FAS）

	Japan			Non-Japan		
	OMB 20 mg N = 21	Placebo N = 11	All Patients N =32	OMB 20 mg N = 22	Placebo N = 10	All Patients N = 32
Duration of MS since diagnosis (years)						
n	21	11	32	22	10	32
Mean (SD)	7.18 (7.810)	8.43 (7.216)	7.61 (7.518)	3.12 (3.612)	3.35 (4.189)	3.19 (3.734)
Median (min, max)	3.77 (0.2, 24.1)	7.36 (0.2, 24.4)	4.45 (0.2, 24.4)	1.21 (0.1, 12.7)	0.62 (0.2, 12.1)	0.84 (0.1, 12.7)
Duration of MS since first symptom (years)						
n	21	11	32	22	10	32
Mean (SD)	9.57 (8.933)	10.85 (7.453)	10.01 (8.354)	6.35 (8.224)	4.85 (4.583)	5.88 (7.240)
Median (min, max)	5.81 (0.4, 27.7)	10.30 (1.4, 24.4)	7.26 (0.4, 27.7)	3.01 (0.4, 34.3)	3.49 (0.3, 13.3)	3.01 (0.3, 34.3)
Number of relapses in the last 12 months prior to screening						
n	21	11	32	22	10	32
Mean (SD)	2.0 (1.05)	1.2 (0.87)	1.7 (1.05)	1.2 (0.53)	1.3 (0.48)	1.3 (0.51)
Median (min, max)	2.0 (1, 5)	1.0 (0, 3)	2.0 (0, 5)	1.0 (0, 2)	1.0 (1, 2)	1.0 (0, 2)
Number of relapses in the 12 to 24 months prior to screening						
n	21	11	32	22	10	32
Mean (SD)	0.7 (1.23)	0.5 (0.69)	0.6 (1.07)	0.5 (0.60)	0.7 (0.82)	0.6 (0.67)
Median (min, max)	0.0 (0, 5)	0.0 (0, 2)	0.0 (0, 5)	0.5 (0, 2)	0.5 (0, 2)	0.5 (0, 2)
Time since onset of the most recent relapse (months)						
n	21	11	32	22	10	32
Mean (SD)	5.28 (3.123)	8.32 (4.767)	6.32 (3.971)	9.62 (20.062)	5.12 (3.714)	8.22 (16.768)
Median (min, max)	4.17 (1.9, 11.3)	6.87 (1.8, 16.2)	5.34 (1.8, 16.2)	4.52 (2.0, 98.0)	3.52 (2.2, 12.2)	4.25 (2.0, 98.0)
Type of MS at study entry, n (%)						
RRMS	21 (100)	11 (100)	32 (100)	22 (100)	10 (100)	32 (100)
EDSS [a)]						
n	21	11	32	22	10	32
Mean (SD)	2.24 (1.169)	2.27 (1.723)	2.25 (1.356)	2.16 (0.931)	2.20 (0.632)	2.17 (0.839)
Median (min, max)	2.00 (0.0, 4.5)	2.00 (0.0, 5.0)	2.00 (0.0, 5.0)	2.00 (1.0, 5.0)	2.00 (1.5, 3.0)	2.00 (1.0, 5.0)

	Japan			Non-Japan		
	OMB 20 mg N = 21	Placebo N = 11	All Patients N =32	OMB 20 mg N = 22	Placebo N = 10	All Patients N = 32
Number of Gd-enhancing T1 lesions						
n	21	11	32	21	10	31
Mean (SD)	1.6 (3.41)	1.4 (1.63)	1.5 (2.90)	1.1 (1.51)	0.7 (1.25)	1.0 (1.43)
Median (min, max)	0.0 (0, 14)	1.0 (0, 5)	0.0 (0, 14)	0.0 (0, 5)	0.0 (0, 4)	0.0 (0, 5)
Proportion of patients free of Gd-enhancing T1 lesions, n (%)	14 (66.7)	4 (36.4)	18 (56.3)	12 (54.5)	6 (60.0)	18 (56.3)
Total volume of T2 lesions (cc)						
n	21	11	32	21	10	31
Mean (SD)	11.323 (10.2954)	14.623 (12.4140)	12.458 (10.9832)	11.631 (11.7659)	8.944 (10.9103)	10.765 (11.3856)
Median (min, max)	7.040 (1.21, 36.43)	10.560 (2.06, 39.47)	8.335 (1.21, 39.47)	7.300 (1.35, 45.08)	2.460 (1.14, 32.51)	6.490 (1.14, 45.08)
Normalized brain volume (cc) [b)]						
n	21	11	32	21	10	31
Mean (SD)	1421.714 (77.6026)	1390.348 (70.3637)	1410.932 (75.5743)	1483.029 (65.8412)	1451.790 (100.5462)	1472.952 (78.3789)
Median (min, max)	1420.610 (1274.11, 1538.48)	1398.750 (1271.12, 1482.61)	1416.690 (1271.12, 1538.48)	1487.800 (1355.91, 1609.59)	1451.970 (1239.39, 1570.75)	1486.470 (1239.39, 1609.59)
Treatment-naive patients - n (%) [c)]	7 (33.3)	1 (9.1)	8 (25.0)	7 (31.8)	5 (50.0)	12 (37.5)
Previously treated patients - n (%)	14 (66.7)	10 (90.9)	24 (75.0)	15 (68.2)	5 (50.0)	20 (62.5)

Source：5.3.5.1-3-G1301 試験-Table 14.1-3.2a，Table 14.1-3.3a，Table 14.1-3.4a
MS 診断後の期間（年）＝（治験薬初回投与日－MS 診断開始日＋1）／365.25 で算出した。
初発症状からの MS の罹病期間（年）＝（治験薬初回投与日－初回の MS 症状日＋1）／365.25 で算出した。
直近の再発からの期間（月）＝（治験薬初回投与日－直近の再発日＋1）／365.25/12 で算出した。
n＝欠損値のない被験者数
a) ベースラインの EDSS（治験薬初回投与前の直近の EDSS）を提示した。
b) 脳容積は頭蓋容積により補正した値を用いた。
c) 過去に MS 疾患修飾薬を使用したことがない被験者

3.1.3.3 OMS112831 試験

FAS の男女比は 1：2 で女性（67.2%）が多く，平均年齢は 37.2 歳，平均体重は 73.54 kg であり，ほとんどの被験者が白人（97.4%）であった。主な人口統計学的特性について，投与群間で不均衡はみられなかった（5.3.5.3-5-Table C1 1.3-1）。

FAS での MS 初発症状からの平均罹病期間は 7.44 年，MS 診断後の平均期間は 4.46 年であった。直近の再発からの平均期間は 6.024 ヵ月，過去 1 年間の平均再発回数は 1.3 回であった（5.3.5.3-5-Table C1 1.3-3）。ベースラインの EDSS の中央値（範囲）は 2.00（0.0～5.5），Gd 造影 T1 病変数の中央値（範囲）は 1.0（0～75），Gd 造影 T1 病変がみられなかった被験者は 48.7%であった（5.3.5.3-5-Table C1 1.3-2）。MS 診断後の平均期間は OMB 30 mg q12w 群（6.19 年）で他の投与群（3.57 年～4.77 年）に比べ長かったが，その他のベースラインの疾患特性について，投与群間で大きな違いはみられなかった。

3.1.3.4 OMS115102 試験

FAS の半数以上は女性（57.9%）で，平均年齢は 36.4 歳，平均体重は 72.97 kg であり，すべての被験者が白人であった。主な人口統計学的特性について，投与群間で不均衡はみられなかった（5.3.5.3-5-Table C0 1.3-1）。

FAS での MS 初発症状からの平均罹病期間は 7.94 年，MS 診断後の平均期間は 3.27 年であった。直近の再発からの平均期間は 7.374 ヵ月，過去 1 年間の平均再発回数は 1.3 回であった（5.3.5.3-5-Table C0 1.3-3）。ベースラインの EDSS の中央値（範囲）は 2.50（0.0～5.0），Gd 造影 T1 病変数の中央値（範囲）は 0.0（0～3），Gd 造影 T1 病変がみられなかった被験者は 63.2%であった（5.3.5.3-5-Table C0 1.3-2）。MS 診断後の平均期間はプラセボ群（1.80 年）に比べ OMB 投与群（2.60 年～5.07 年）で長かったが，その他のベースラインの疾患特性について，投与群間で大きな違いはみられなかった。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では，各評価項目の評価結果について，G2301 試験及び G2302 試験，G1301 試験の順に示す。また，Gd 造影 T1 病変数，及び新規又は拡大 T2 病変数については，OMS112831 試験及び OMS115102 試験の結果も示す。

G1301 試験で，プラセボに比べ OMB は MRI 病変を有意に抑制し，また年間再発率も抑制する傾向がみられた。また，OMB のプラセボに対する Gd 造影 T1 病変の有意な抑制効果は，国内被験者と外国被験者のいずれにおいても認められたことから，G2301 試験及び G2302 試験で示された OMB の臨床的再発及び障害進行／改善に関する有効性は，国内の RMS 患者でも同様に期待できる。そのため本書では，OMB の臨床的再発及び障害進行／改善に関する有効性は，主に G2301 試験及び G2302 試験のデータを用いて評価した。

3.2.1 年間再発率

3.2.1.1 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（5.3.5.1-1-G2301 試験-Table 14.2-1.4，5.3.5.1-2-G2302 試験-Table 14.2-1.4）。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%低下した（いずれも $p < 0.001$）（Table 3-8）。

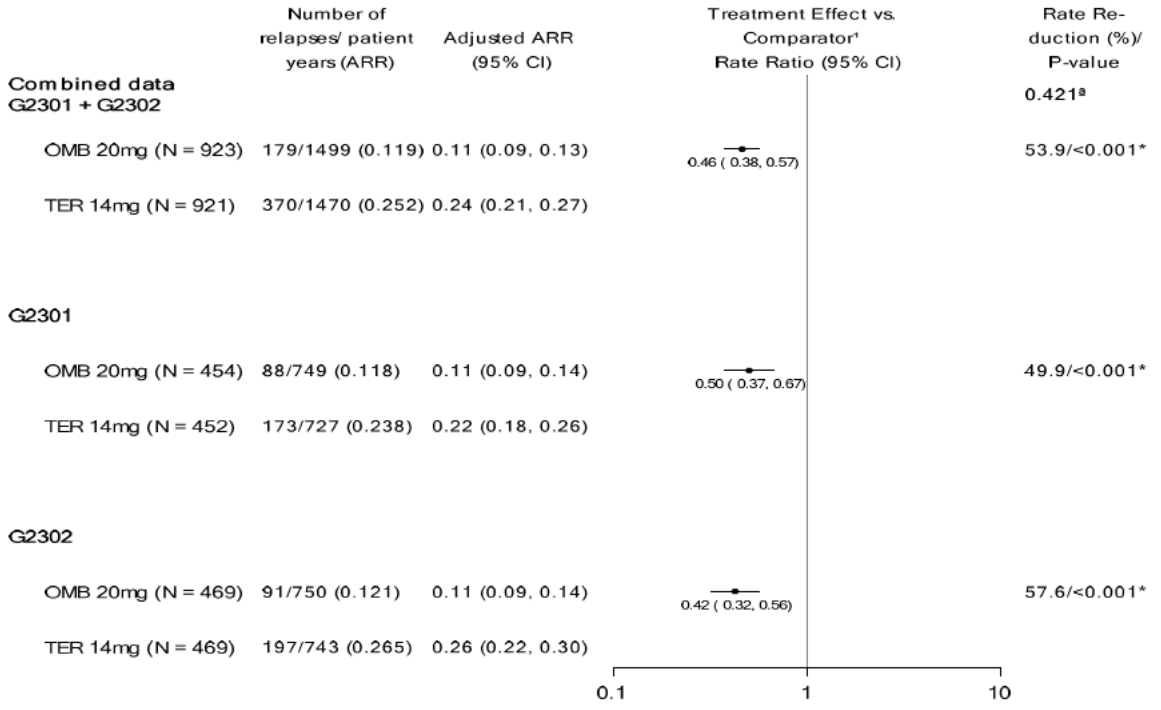
Table 3-8 年間再発率（G2301 試験，G2302 試験，FAS）

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。

外国第 III 相併合データを用いた additional meta-analyses 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 0.11（0.09～0.13），TER 群で 0.24（0.21～0.27），TER 群に対する OMB 群の年間再発率の比（95%信頼区間）は 0.46（0.38～0.57）であり，TER 群に比べて OMB 群では年間再発率が 53.9%低下した（$p < 0.001$）（Figure 3-1）。

Figure 3-1　　年間再発率（外国第 III 相併合データ，FAS）



Source：5.3.5.3-4-Figure C2 1.3.1-1
ARR：年間再発率
EDSS に臨床的に重要な変化が認められた場合，確定再発とした。
1：対数リンク関数を使用し，試験，地域，投与群，及び試験と投与群の交互作用を要因，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。
a：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。

年間再発率の感度分析

ランダムでない欠損（MNAR）が年間再発率の推定及び治療効果に影響する可能性を評価する感度分析（5.3.5.3-2-3.4.1 項）の結果，主要な解析の頑健性が示された。さまざまな MNAR の仮定の下で早期に試験を中止した被験者に対してデータを補完して評価した結果，適用した補完にかかわらず，TER 群に比べて OMB 群では年間再発率が低下した。TER 群に対する OMB 群の年間再発率の比は，G2301 試験では 0.4280～0.4877，G2302 試験では 0.3946～0.4227 であった（5.3.5.3-4-Table C2 1.3.3-6b）。

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，年間再発率について感度分析を

行った。その結果，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 0.504（0.369～0.688），G2302 試験で 0.402（0.290～0.556）であった（1.13.3-3-01-Table 33-(1)-2）。

在宅自己投与に関する解析

在宅自己投与が行われた被験者（G2301 試験：OMB 群 395 名，TER 群 405 名，G2302 試験：OMB 群 409 名，TER 群 412 名）の年間再発率（95%信頼区間）は，G2301 試験では OMB 群で 0.11（0.08～0.14），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 0.26（0.21～0.31）であった。TER 群に対する OMB 群の ARR の比（95%信頼区間）は，G2301 試験で 0.487（0.362～0.656），G2302 試験で 0.406（0.297～0.556）であり，TER 群に比べて OMB 群では ARR がそれぞれ 51.3%，59.4%低下した（いずれも $p < 0.001$）（1.13.3-3-01-Table 61-(1)-2)-3）。

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，$p < 0.001$）（5.3.5.1-1-G2301 試験-Table 14.2-1.6，5.3.5.1-2-G2302 試験-Table 14.2-1.6）。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（5.3.5.1-1-G2301 試験-Figure 14.2-1.1，5.3.5.1-2-G2302 試験-Figure 14.2-1.1）。

3.2.1.2 G1301 試験：副次評価項目

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）であった（Table 3-9）。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）であり，プラセボ群に比べて OMB 群では年間再発率が 58.0%低下し（$p = 0.119$），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 3-9 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（p = 0.203）（5.3.5.1-3-G1301 試験-Table 14.2-3.4）。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（5.3.5.1-3-G1301 試験-Figure 14.2-2.1）。

3.2.2 障害進行／改善に関する評価

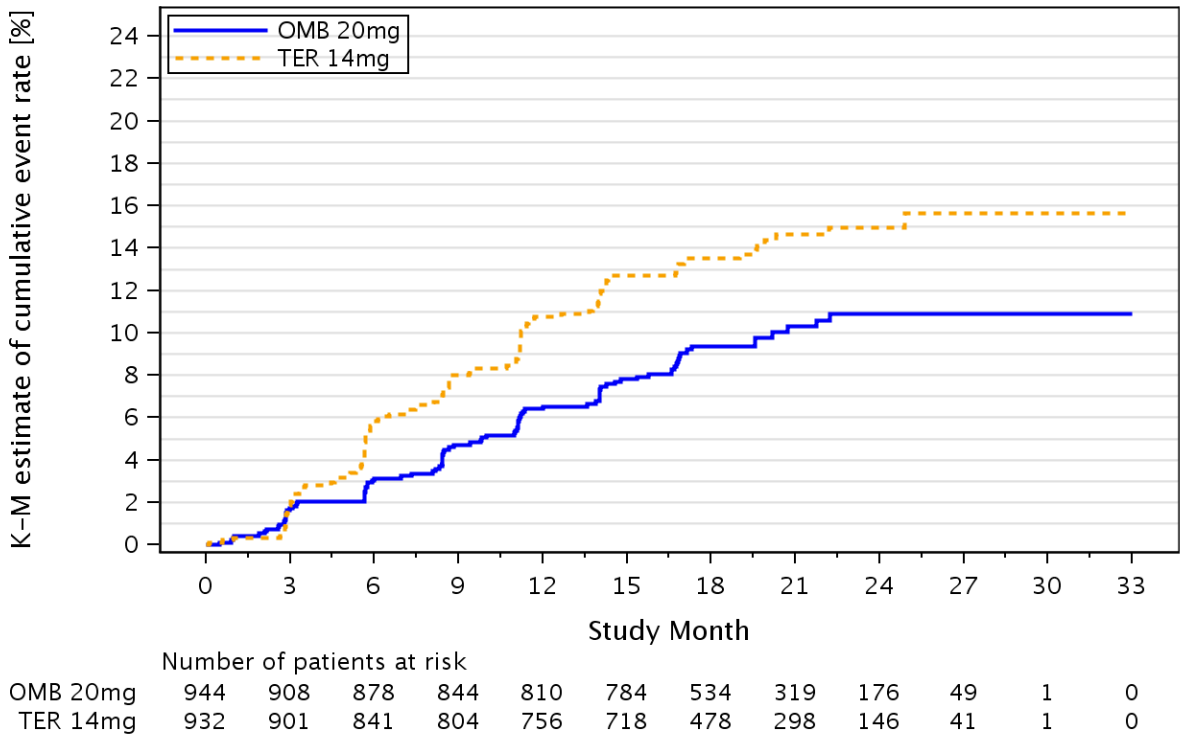
3.2.2.1 外国第 III 相併合データ：主要な副次評価項目

3.2.2.1.1 障害進行

EDSS に基づく 3mCDW が認められるまでの期間（Pre-specified meta-analysis）

外国第 III 相併合データで，解析対象とした初回 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。これは治験実施計画書の仮定に基づき 90%の検出力を得るのに必要なイベント数（178 件）より多かった。Cox 比例ハザードモデルで推定した TER 群に対する OMB 群の 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%減少した（p = 0.002，両側有意水準 0.04875）（5.3.5.3-1-Table 14.2-13.1）。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 3-2）。

Figure 3-2　　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

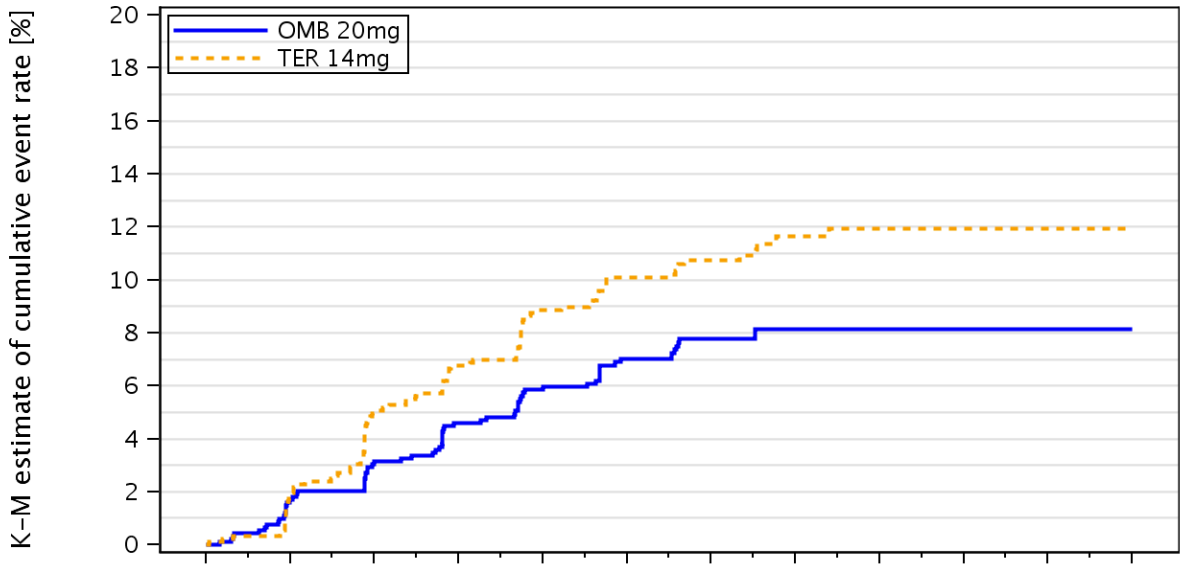
効果不十分及び死亡，又はそのいずれかの理由で試験を早期に中止した被験者に対し，中止時点で 3mCDW が認められたと仮定した感度分析を実施した（この仮定を両群に適用した場合と，OMB 群のみに適用した場合を実施）。その結果，OMB 群での 3mCDW の発現リスクは，TER 群と比べて，仮定を両群に適用した解析では 38.4%減少し（$p < 0.001$），仮定を OMB 群のみに適用した解析では 32.9%減少した（$p = 0.004$）（5.3.5.3-1-Table 14.2-13.10，Table 14.2-13.11）。また，再発とは無関係な 3 ヵ月以上持続した障害進行に関する解析（5.3.5.3-2-3.4.2.1 項）においても，OMB は TER に比べて障害進行を抑制した（5.3.5.3-4-Table C2 1.3.6-1a，Table C2 1.3.6-2a，Table C2 1.3.6-4a，Table C2 1.3.6-5a）。

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感度分析を実施した。その結果，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 0.609（0.450～0.822）であり，TER 群に比べて OMB 群では 3mCDW の発現リスクが 39.1%減少した（1.13.3-3-01-Table 33-(1)-3）。

EDSS に基づく 6mCDW が認められるまでの期間（Pre-specified meta-analysis）

外国第 III 相併合データで，解析対象とした初回 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。これは治験実施計画書の仮定に基づき 80%の検出力を得るのに必要なイベント数（133 件）より多かった。Cox 比例ハザードモデルで推定した TER 群に対する OMB 群の 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%減少した（p = 0.012，両側有意水準 0.04875）（5.3.5.3-1-Table 14.2-14.1）。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 3-3）。

Figure 3-3　　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）



Number of patients at risk

OMB 20mg	944	908	878	845	815	791	544	324	180	50	1	0
TER 14mg	932	902	849	812	769	734	487	305	151	43	1	0

Source：5.3.5.3-1-Figure 14.2-7.1

効果不十分及び死亡，又はそのいずれかの理由で試験を早期に中止した被験者に対し，中止時点で 6mCDW が認められたと仮定した感度分析を実施した（この仮定を両群に適用した場合と，OMB 群のみに適用した場合を実施）。その結果，OMB 群での 6mCDW の発現リスクは，TER 群と比べて，仮定を両群に適用した解析では 37.9%減少し（p = 0.001），仮定を OMB 群のみに適用した解析では 29.6%減少した（p = 0.022）（5.3.5.3-1-Table 14.2-14.8，Table 14.2-14.9）。また，再発とは無関係な 6 ヵ月以上持続した障害進行に関する解析（5.3.5.3-2-3.4.2.1 項）においても，

OMB は TER に比べて障害進行を抑制した（5.3.5.3-4-Table C2 1.3.6-1b，Table C2 1.3.6-2b，Table C2 1.3.6-4b，Table C2 1.3.6-5b）。

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感度分析を実施した。その結果，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 0.616（0.439～0.865）であり，TER 群に比べて OMB 群では 6mCDW の発現リスクが 38.4%減少した（1.13.3-3-01-Table 33-(1)-3）。

在宅自己投与に関する解析

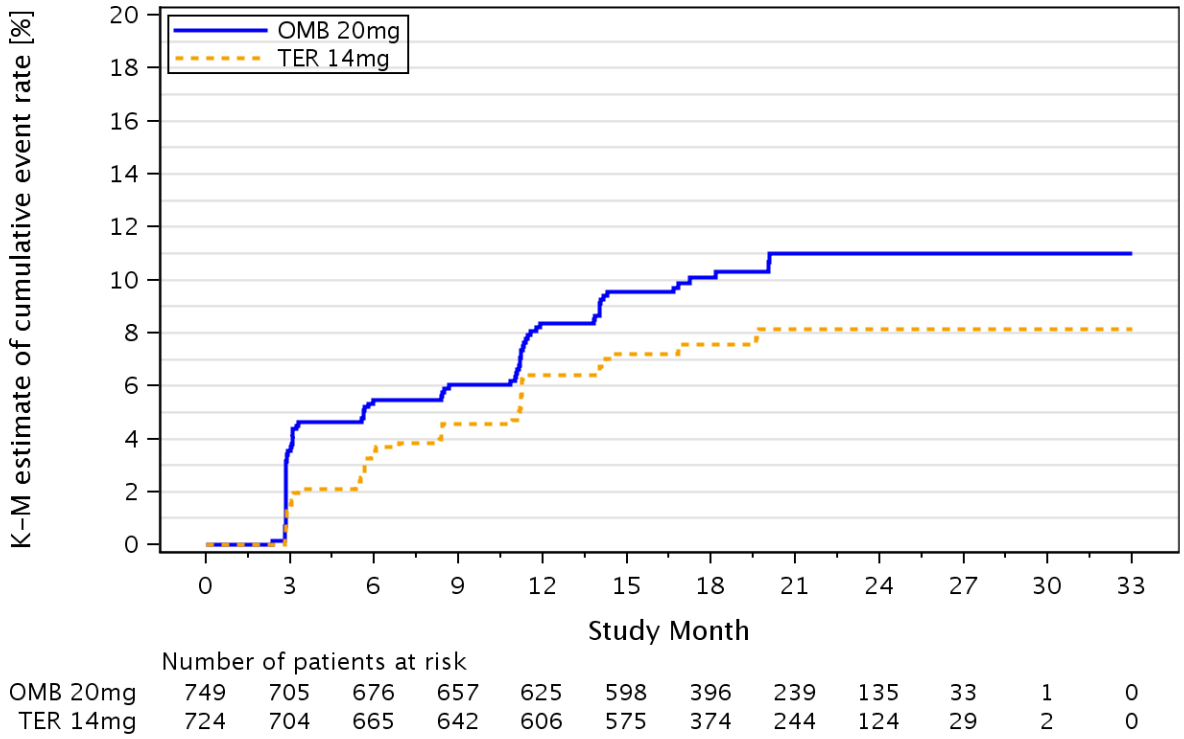
外国第 III 相併合データで，在宅自己投与が行われた被験者（OMB 群 821 名，TER 群 826 名）の TER 群に対する OMB 群の 3mCDW 及び 6mCDW の初回発現のハザード比（95%信頼区間）は 0.64（0.48～0.86）及び 0.69（0.50～0.96）であり，TER 群に比べて OMB 群では 3mCDW 及び 6mCDW の発現リスクが 35.5%及び 30.6%減少した（p = 0.003 及び p = 0.026）（1.13.3-3-01-Table 61-(1)-2)-4，Table 61-(1)-2)-5）。

3.2.2.1.2 障害改善

EDSS に基づく 6mCDI が認められるまでの期間（Pre-specified meta-analysis）

外国第 III 相併合データで，解析対象とした初回 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（p = 0.094，両側有意水準 0.04875）（5.3.5.3-1-Table 14.2-15.1）。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 3-4）。

Figure 3-4　　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

3.2.2.2　G1301 試験：探索的評価項目

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（5.3.5.1-3-G1301 試験-Listing 14.2-1.1）。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（5.3.5.1-3-G1301 試験-Listing 14.2-2.1，Listing 14.2-3.1）。

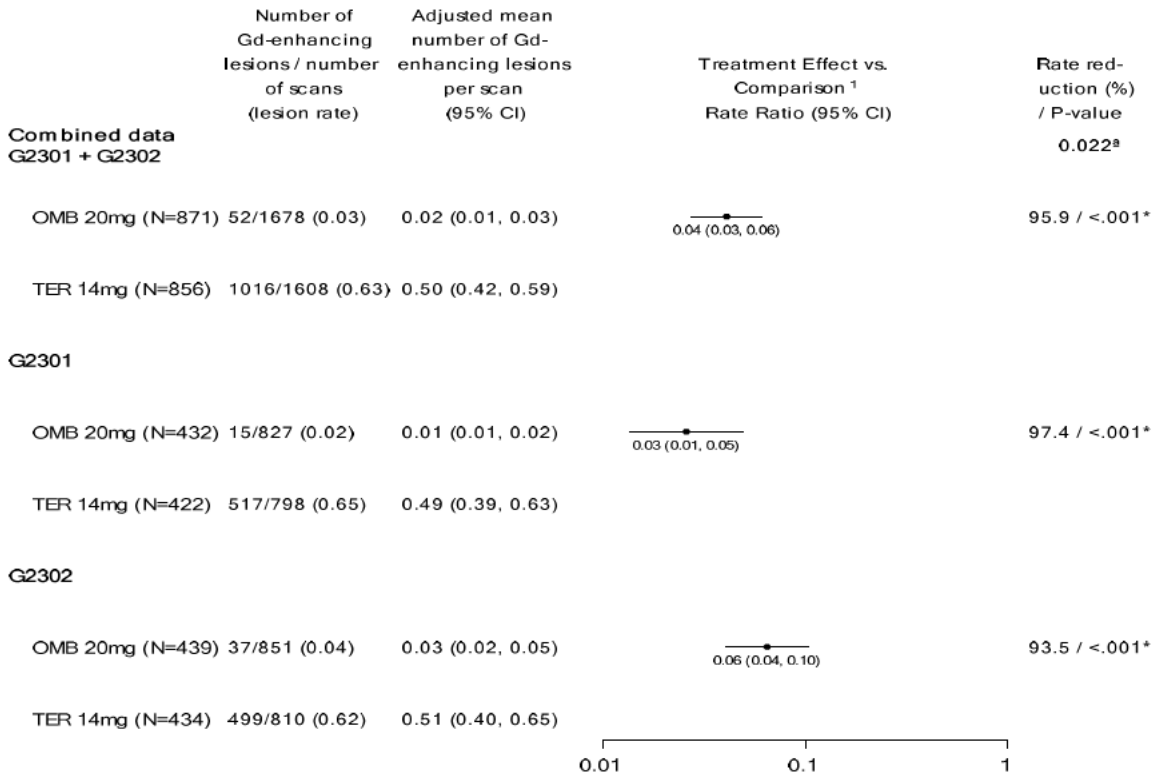
3.2.3　1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数

3.2.3.1　G2301 試験及び G2302 試験：主要な副次評価項目

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）であり，TER 群に比べて OMB 群では Gd 造影 T1 病変数がそれぞれ 97.5%，93.8%減少した（いずれも $p < 0.001$）（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）。

外国第 III 相併合データを用いた additional meta-analyses で，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 病変数の TER 群に対する OMB 群の比（95%信頼区間）は 0.04（0.03～0.06）であり，TER 群に比べて OMB 群では Gd 造影 T1 病変数が 95.9%減少した（$p < 0.001$）（Figure 3-5）。

Figure 3-5　1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数（外国第 III 相併合データ，FAS）



Source：5.3.5.3-4-Figure C2 1.3.1-2
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。
1：試験，投与群，試験と投与群の交互作用及び地域を要因，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。
a：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。

3.2.3.2 G1301 試験：主要評価項目

負の二項回帰モデルで推定した投与 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 病変数（調整済み平均値，以下同様）は，OMB 群で 0.0670 個，プラセボ群で 1.0413 個であった。プラセボ群に対する OMB 群の病変数の比（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%減少した（$p < 0.001$）（Table 3-10）。

Table 3-10 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）

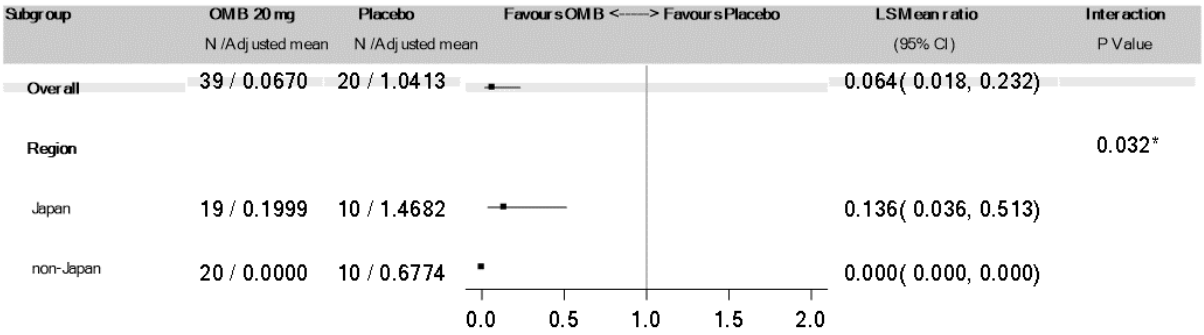
					Between-treatment comparison			
Treatment	N	Adjusted mean number of Gd-enhancing T1 lesions rate per scan	(95% CI)	Comparison [a)]	Rate reduction	Rate ratio	(95% CI)	P-value
OMB 20 mg	39	0.0670	(0.027, 0.167)	vs Placebo	93.6%	0.064	(0.018, 0.232)	< 0.001*
Placebo	20	1.0413	(0.465, 2.331)					

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（副次目的）

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 3-6，5.3.5.1-3-G1301 試験-Table 14.2-1.5）。国内被験者及び外国被験者のいずれにおいても，プラセボ群に対する OMB 群の Gd 造影 T1 病変数の比は 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。

Figure 3-6 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。

3.2.3.3 OMS112831 試験及び OMS115102 試験

OMS112831 試験（投与 12 週時点の事後解析）

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）のプラセボ群に対する OMB 群の比（95%信頼区間）は，OMB 60 mg q4w 群で 0.10（0.04～0.25），OMB 60 mg q12w 群で 0.12（0.04～0.34），OMB 30 mg q12w 群で 0.22（0.08～0.57），OMB 3 mg q12w 群で 0.15（0.05～0.45）であり，プラセボ群に対する OMB 投与群の病変の減少率は 78.3%～89.6%であった（いずれも $p < 0.01$）（5.3.5.3-4-Table C1 1.2.1-1）。

OMS115102 試験（投与 24 週時点の事後解析）

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）のプラセボ群に対する OMB 群の比（95%信頼区間）は，OMB 300 mg i.v.群で 0.01（0.00～0.12），OMB 100 mg i.v.群で 0.02（0.00～0.23）であり，プラセボ群に対する病変の減少率はそれぞれ 99.1%（$p < 0.001$），98.5%（$p = 0.003$）であった。OMB 700 mg i.v.群では，投与 24 週後までに Gd 造影 T1 病変はみられなかった（5.3.5.3-4-Table C0 1.1.1-1）。

3.2.4 年間の新規又は拡大 T2 病変数

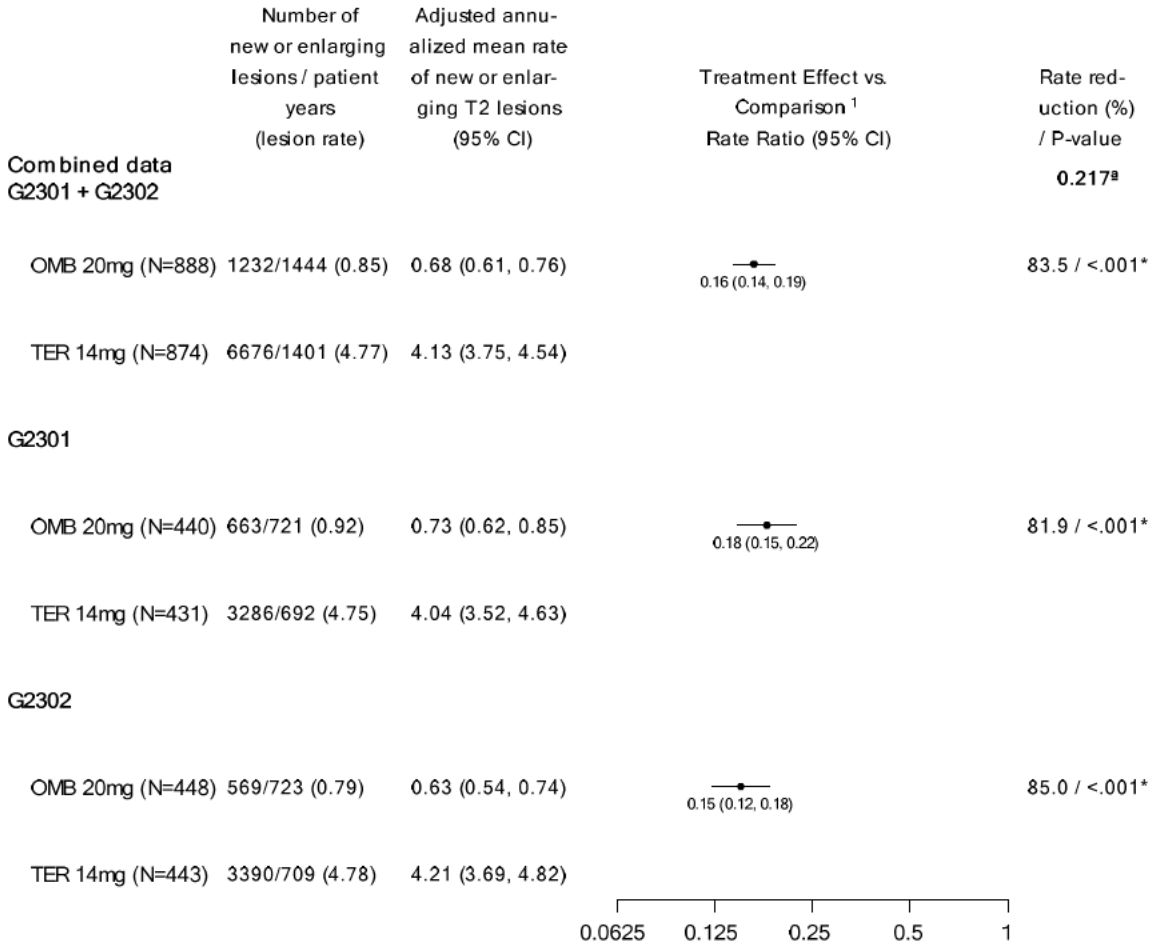
3.2.4.1 G2301 試験及び G2302 試験：主要な副次評価項目

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）であり，TER 群に対する OMB 群の病変の減少率はそれぞれ 81.9%，84.5%であっ

た（二重盲検投与期の最終スキャン時，いずれも $p < 0.001$）（5.3.5.1-1-G2301 試験-Table 14.2-3.1a1，5.3.5.1-2-G2302 試験-Table 14.2-3.1）。

外国第 III 相併合データを用いた additional meta-analyses 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 TER 群に対する OMB 群の比（95%信頼区間）は 0.16（0.14～0.19）であり，TER 群に対する OMB 群の病変の減少率は 83.5%であった（$p < 0.001$）（Figure 3-7）。

Figure 3-7　年間の新規又は拡大 T2 病変数（対ベースライン）（外国第 III 相併合データ，FAS）



Source：5.3.5.3-4-Figure C2 1.3.1-3a1
1：ベースラインと比較した新規又は拡大 T2 病変数は，試験，投与群，試験と投与群の交互作用及び地域を要因，ベースラインの年齢及び T2 病変容積を共変量とした負の二項回帰モデルで解析した。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。
*：有意水準 0.05（両側）で有意であることを示す。
a：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。

3.2.4.2 G1301 試験：副次評価項目

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）（Table 3-11）。

Table 3-11 年間の新規又は拡大 T2 病変数（対ベースライン）（G1301 試験，FAS）

					Between-treatment comparison			
Treatment	N	Adjusted annualized mean rate of new or enlarging T2 lesions	(95% CI)	Comparison [a)]	Rate reduction	Rate ratio	(95% CI)	P-value
OMB 20 mg	40	3.7344	(2.354, 5.925)	vs Placebo	71.6%	0.284	(0.130, 0.620)	0.002*
Placebo	20	13.1533	(7.197, 24.039)					

Source：5.3.5.1-3-G1301 試験-Table 14.2-2.1
a) ベースラインと比較した新規又は拡大 T2 病変数は，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（0 又は 1 以上）を要因，ベースラインの T2 病変容積を共変量とした負の二項回帰モデルで解析した。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。
*：有意水準 0.05（両側）で有意であることを示す。

3.2.4.3 OMS112831 試験及び OMS115102 試験

OMS112831 試験（投与 12 週時点の事後解析）

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（調整済み平均値）のプラセボ群に対する OMB 群の比（95%信頼区間）は，OMB 60 mg q4w 群で 0.09（0.04～0.23），OMB 60 mg q12w 群で 0.19（0.07～0.50），OMB 30 mg q12w 群で 0.15（0.05～0.41），OMB 3 mg q12w 群で 0.47（0.20～1.08）であった。プラセボ群に対する OMB 投与群の病変の減少率はそれぞれ，90.8%（p < 0.001），81.5%（p < 0.001），85.3%（p < 0.001），53.1%（p = 0.074）であった（5.3.5.3-4-Table C1 1.2.1-2）。

OMS115102 試験（投与 24 週時点の事後解析）

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（調整済み平均値）のプラセボ群に対する OMB 群の比（95%信頼区間）は，OMB 300 mg i.v.群で 0.02（0.00～0.21），OMB 100 mg i.v.群で 0.04（0.00～0.35）であり，プラセボ群に対する OMB 投与群の病変の減少率はそれぞれ 98.4%（p = 0.002），96.2%（p = 0.004）であった。OMB 700 mg i.v.群では，投与 24 週後までに新規又は拡大 T2 病変はみられなかった（5.3.5.3-4-Table C0 1.1.1-2）。

3.2.5 血清ニューロフィラメント L 鎖（NfL）濃度

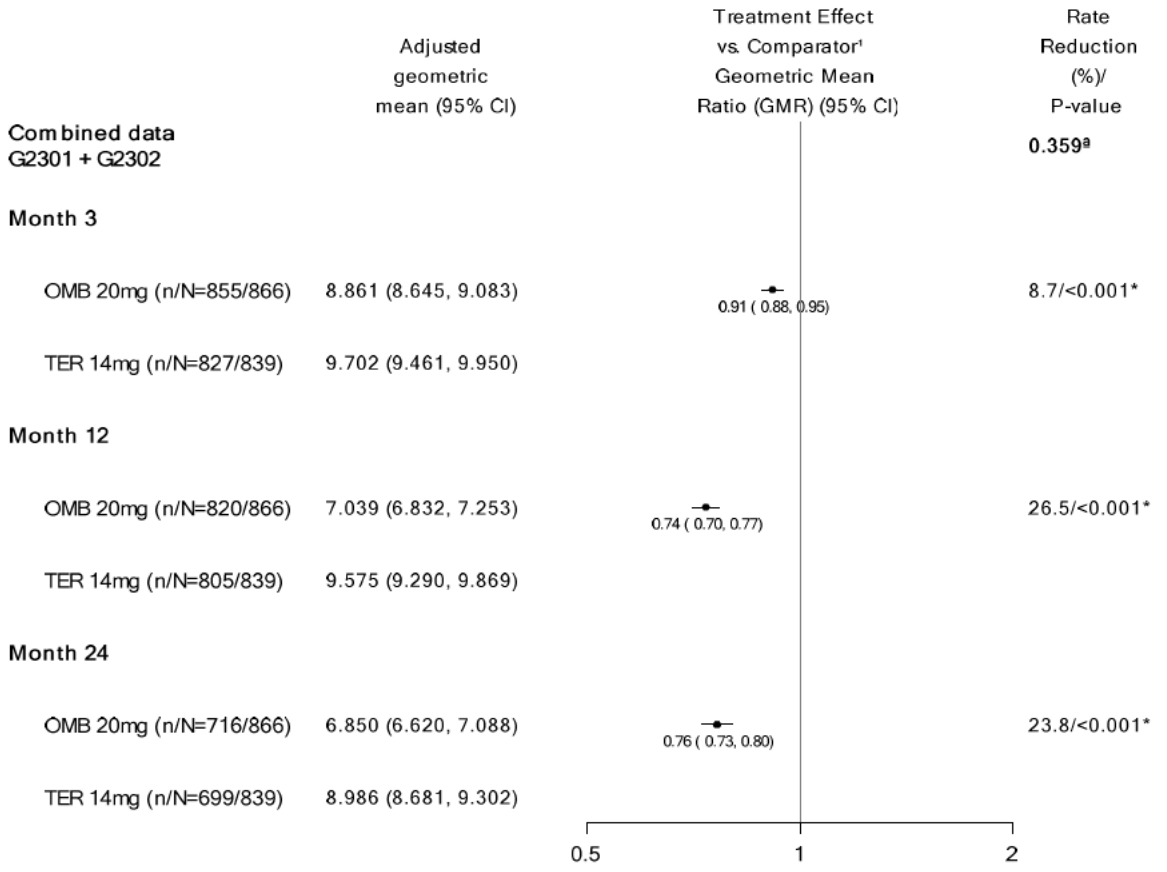
3.2.5.1 G2301 試験及び G2302 試験：主要な副次評価項目

投与 3 ヵ月後，投与 12 ヵ月後，投与 24 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，G2301 試験では 7%（p = 0.011），27%（p < 0.001），23%

（$p < 0.001$）減少し，G2302 試験では 11%，26%，24%（いずれも $p < 0.001$）減少した（5.3.5.1-1-G2301 試験-Table 14.2-12.1，5.3.5.1-2-G2302 試験-Table 14.2-12.1）。

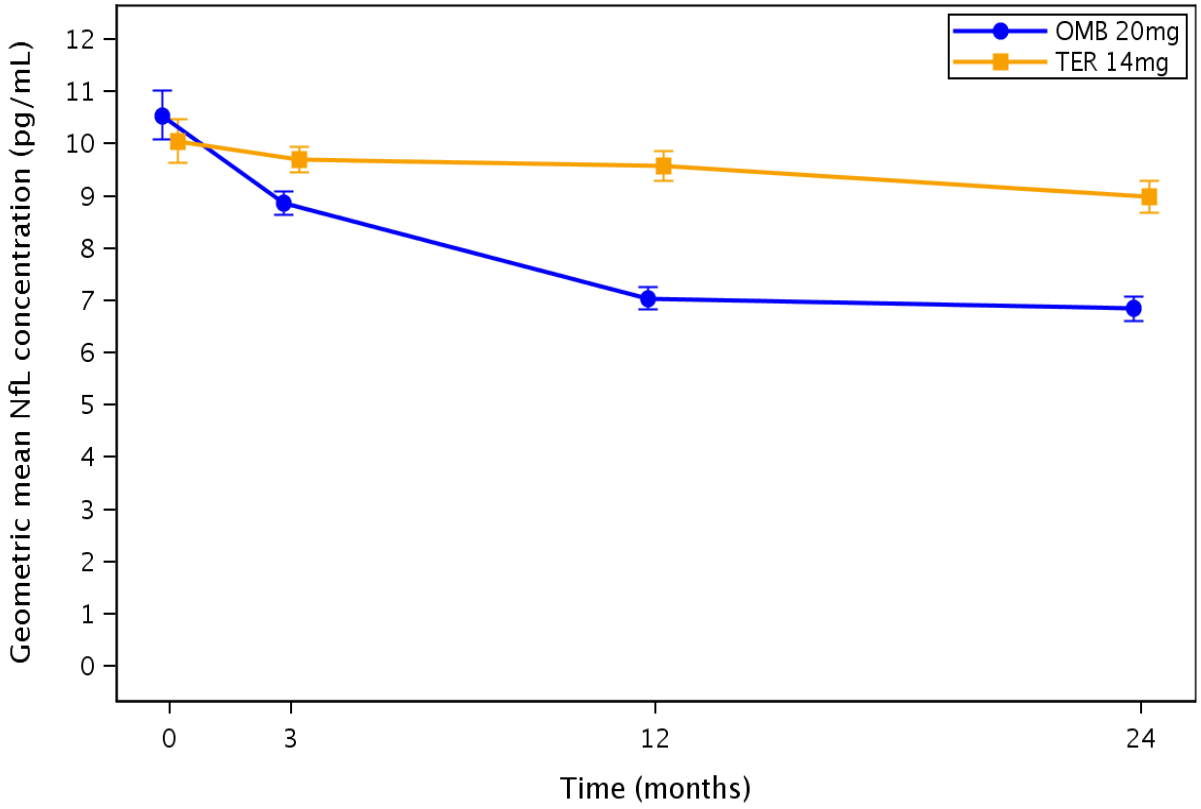
外国第 III 相併合データを用いた additional meta-analyses で，投与 3 ヵ月後，投与 12 ヵ月後，投与 24 ヵ月後の血清 NfL 濃度は，TER 群に比べ OMB 群で，それぞれ 8.7%，26.5%，23.8%減少した（いずれも $p < 0.001$）（Figure 3-8，Figure 3-9）。

Figure 3-8　　血清 NfL 濃度（外国第 III 相併合データ，FAS）



Source：5.3.5.3-4-Figure C2 1.3.1-4.1
n＝各評価時点でデータが評価可能であった被験者数
欠測値は，missing at random/not missing at random と仮定した。
1：Repeated measures mixed effect analysis を用いて，試験，投与群，visit-window，投与群と visit window の交互作用，及び地域を要因，ベースラインの年齢，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 NfL 濃度を共変量とし，さらに試験と投与群の交互作用及び試験と visit window の交互作用で調整した。
Unstructured covariance matrix を用いた。
*：有意水準 0.05（両側）で有意であることを示す。
a：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。

Figure 3-9　　血清 NfL 濃度の推移（外国第 III 相併合データ，FAS）



Source：5.3.5.3-4-Figure C2 1.3.1-4.2
反復測定モデルを用いて，各時点の 95%信頼区間，調整済み幾何平均値を算出した。
ベースラインの NfL 濃度（幾何平均）は，NfL 濃度の raw データの自然対数値の指数算術平均として算出した。

ベースラインの血清 NfL 濃度別の疾患特性

外国第 III 相併合データを用いた additional meta-analyses で，ベースラインの血清 NfL 濃度の四分位点に基づく部分集団別にベースライン特性を解析した結果，最も血清 NfL 濃度が低かった集団（Q1）に比べて，最も血清 NfL 濃度が高かった集団（Q4）の方が MS の疾患活動性及び疾患負荷が高かった（Table 3-12）。ベースラインで Gd 造影 T1 病変がみられなかった被験者の割合は，Q1（81.0%）に比べて Q4（29.0%）で低く，ベースラインの Gd 造影 T1 病変数は，Q1（0.3 個）に比べて Q4（4.3 個）で多かった。また，ベースラインの T2 病変容積も，Q1（8.6 cc）に比べて Q4（18.8 cc）で大きかった。

Table 3-12 ベースラインの血清 NfL 濃度（pg/mL）別の疾患特性（外国第 III 相併合データ，FAS）

Baseline characteristic	Q1 [a] < 6.8 N = 448	Q2 [a] 6.8 < 9.3 N = 428	Q3 [a] 9.3 < 14.2 N = 432	Q4 [a] ≥ 14.2 N = 438
Age (years) [b]	37.3	39.8	39.1	36.6
Sex (female, %)	64.5	69.9	71.1	67.4
Duration of MS since diagnosis (years) [b]	5.11	5.96	6.05	4.98
Number of relapses 1 year prior to screening [b]	1.2	1.3	1.2	1.3
Number of relapses 1-2 years prior to screening [b]	0.8	0.9	0.8	0.8
EDSS [b]	2.71	2.96	2.97	2.93
SPMS (%)	2.9	7.0	6.9	5.0
Number of Gd-enhancing T1 lesions [b]	0.3	0.5	0.9	4.3
Proportion of patients free of Gd-enhancing T1 lesions (%)	81.0	73.8	59.3	29.0
Total volume of T2 lesions (cc) [b]	8.562	10.233	14.545	18.814
Normalized brain volume (cc) [b] [c]	1455.408	1439.409	1436.158	1438.295

Source：5.3.5.3-5-Table C2 1.3-1a，Table C2 1.3-2a，Table C2 1.3-3a
a) ベースラインの NfL 濃度の四分位点に基づく部分集団
b) 平均値
c) 脳容積は頭蓋容積により補正した値を用いた。

ベースラインの血清 NfL 濃度別の疾患経過

ベースラインの血清 NfL 濃度が試験期間中の疾患経過を反映しているかどうかを検討するため，外国第 III 相併合データを用いて，ベースラインの血清 NfL 濃度の中央値（9.3 pg/mL）より高い集団（中央値超の集団）と中央値以下の集団別に，年間再発率，障害進行／改善に関する評価項目（3mCDW，6mCDW，6mCDI），年間の新規又は拡大 T2 病変数，及び脳容積のベースラインからの年間変化率を評価した。その結果，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（調整済み平均値）は，いずれの群でも，ベースラインの血清 NfL 濃度が中央値以下の集団に比べて中央値超の集団で 2～3 倍多く認められた（OMB 群：0.39 個 vs 0.95 個，TER 群：3.02 個 vs 5.28 個）（5.3.5.3-4-Figure C2 1.3.5-3a1）。また，ランダム係数モデルで推定した脳容積のベースラインからの年間変化率は，いずれの群でも，ベースラインの NfL 濃度が中央値以下の集団に比べて中央値超の集団で脳容積は減少（悪化）した（OMB 群：−0.23% vs −0.32%，TER 群：−0.29% vs −0.43%）（5.3.5.3-4-Figure C2 1.3.5-5）。しかしながら，年間再発率及び障害進行／改善に関する評価項目では，ベースラインの NfL 濃度との関連はみられなかった（5.3.5.3-4-Figure C2 1.3.5-1，5.3.5.3-1-11.3.5.1 項）。

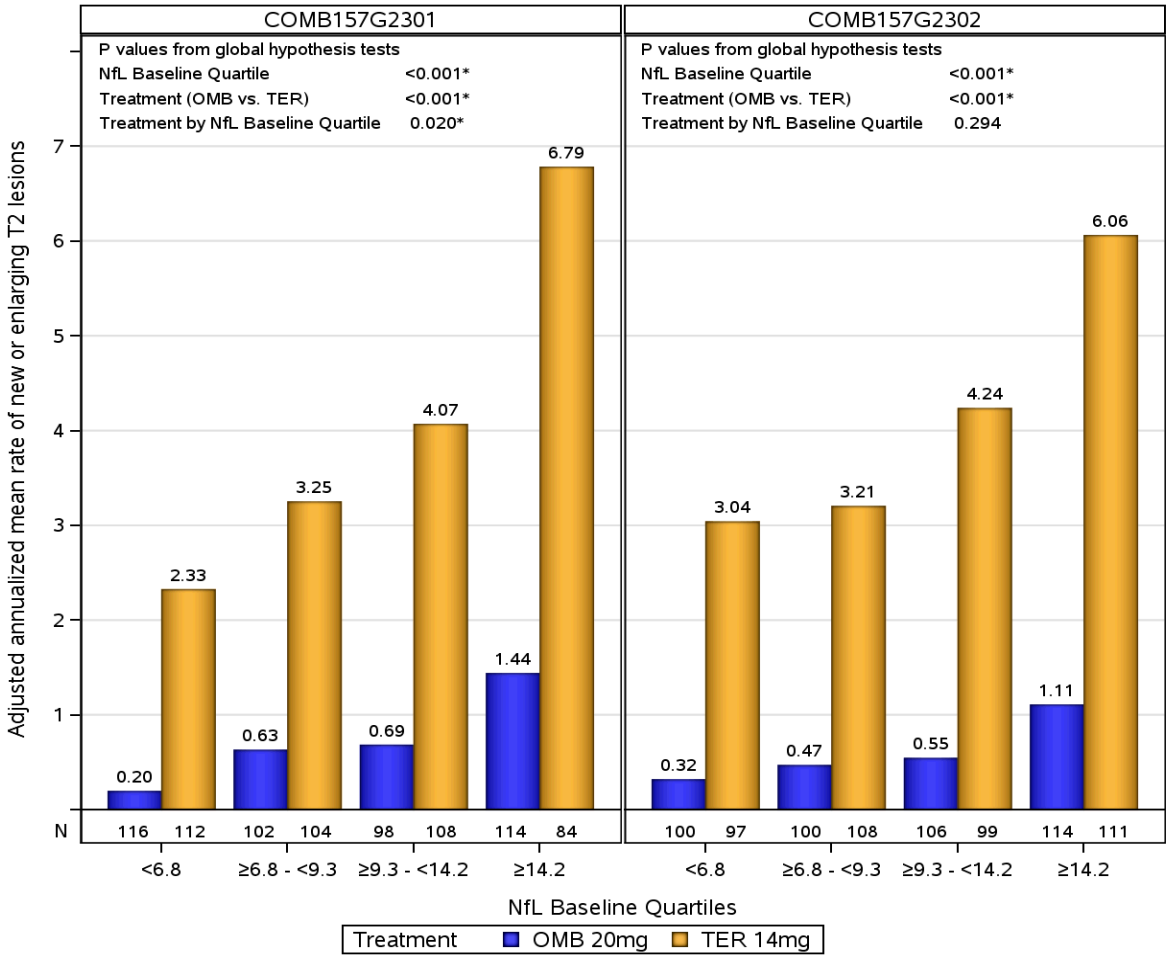
ベースラインの血清 NfL 濃度別の有効性

外国第 III 相併合データを用いて，ベースラインの血清 NfL 濃度の中央値（9.3 pg/mL）より高い集団（中央値超の集団）と中央値以下の集団別に，年間再発率，障害進行／改善に関する評価

項目（3mCDW，6mCDW，6mCDI），年間の新規又は拡大 T2 病変数，及び脳容積のベースラインからの年間変化率を評価した。その結果，いずれの集団においても全体集団と同様に，TER と比べて OMB は年間再発率，3mCDW，6mCDW，及び新規又は拡大 T2 病変を抑制し，6mCDI を促進した（5.3.5.3-4-Figure C2 1.3.5-1，Figure C2 1.3.5-3a1，5.3.5.3-1-11.3.5 項）。

G2301 試験及び G2302 試験のベースラインの血清 NfL 濃度の四分位点に基づく部分集団解析でも，ベースラインの血清 NfL 濃度にかかわらず全体集団と同様に，TER と比べて OMB は年間の新規又は拡大 T2 病変を抑制した（Figure 3-10）。

Figure 3-10　年間の新規又は拡大 T2 病変数（対ベースライン）：ベースラインの血清 NfL 濃度の四分位点に基づく部分集団別（G2301 試験及び G2302 試験，FAS）



Source：5.3.5.3-4-Figure C2 1.3.5-7a1

3.2.6 脳容積のベースラインからの年間変化率

3.2.6.1 G2301 試験及び G2302 試験：主要な副次評価項目

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，以下同様）（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（5.3.5.1-1-G2301 試験-Table 14.2-4.1，5.3.5.1-2-G2302 試験-Table 14.2-4.1）。

外国第 III 相併合データを用いた additional meta-analyses で，投与 12 ヵ月後及び投与 24 ヵ月後の脳容積は，いずれの群でも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（95%信頼区間）は，OMB 群で−0.28（−0.32～−0.24）%，TER 群で−0.35（−0.39～−0.31）%であり，投与群間差（OMB 群 − TER 群）（95%信頼区間）は 0.07（0.01～0.13）であった（p = 0.022）（5.3.5.3-4-Figure C2 1.3.1-5.1）。

皮質の灰白質，半球の白質，及び視床下部の容積

外国第 III 相併合データを用いた additional meta-analyses で，脳の部位別に，脳容積の変化率を評価した。その結果，脳容積の減少に対する有効性は部位により異なり，皮質の灰白質容積及び半球の白質容積のベースラインからの変化率は TER 群で低く，視床下部容積のベースラインからの変化率は OMB 群で低かった（5.3.5.3-4-Figure C2 1.3.3-1，Figure C2 1.3.3-2，Figure C2 1.3.3-3）。投与 24 ヵ月後で，灰白質容積の変化率は，OMB 群−0.91%，TER 群−0.69%（調整済み平均差 = −0.22，p < 0.001），白質容積の変化率は OMB 群−0.45%，TER 群−0.31%（調整済み平均差 = −0.14，p = 0.002），視床下部容積の変化率は OMB 群−1.03%，TER 群−1.36%（調整済み平均差 = 0.33，p < 0.001）であった（5.3.5.3-4-Table C2 1.3.3-4）。

3.2.7 その他の有効性評価項目

本項では，G2301 試験及び G2302 試験で評価したその他の主な有効性評価項目について，外国第 III 相併合データを用いて評価した結果を示す。各試験の結果は，試験総括報告書に示した。

3.2.7.1 障害進行及び認知機能に関する評価項目

以下の副次評価項目について評価した結果，いずれの項目でも投与群間で明らかな違いはみられず，また，併合した 2 試験間で結果は類似していた。

T25FW に基づく 6 ヵ月持続するベースラインから 20%以上の悪化が認められるまでの期間

T25FW に基づく 6 ヵ月持続するベースラインから 20%以上の増加（悪化）が認められた被験者は，OMB 群で 100 名（10.7%），TER 群で 91 名（9.8%）であった。Cox 比例ハザードモデル

で推定した TER 群に対する OMB 群のハザード比（95%信頼区間）は 1.090（0.820～1.447）であり，投与群間で明らかな違いはみられなかった（p = 0.554）（5.3.5.3-1-Table 14.2-16.1）。

9-HPT に基づく 6 ヵ月持続するベースラインから 20%以上の悪化が認められるまでの期間

9-HPT に基づく 6 ヵ月持続するベースラインから 20%以上の増加（悪化）が認められた被験者は，OMB 群で 26 名（2.8%），TER 群で 29 名（3.2%）であった。Cox 比例ハザードモデルで推定した TER 群に対する OMB 群のハザード比（95%信頼区間）は 0.882（0.519～1.497）であり，投与群間で明らかな違いはみられなかった（p = 0.641）（5.3.5.3-1-Table 14.2-17.1）。

SDMT に基づく 6 ヵ月持続する認知機能低下（6mCCD）が認められるまでの期間

SDMT に基づく 6mCCD が認められた被験者は，OMB 群で 131 名（14.1%），TER 群で 119 名（13.0%）であった。Cox 比例ハザードモデルで推定した TER 群に対する OMB 群のハザード比（95%信頼区間）は 1.089（0.850～1.396）であり，投与群間で明らかな違いはみられなかった（p = 0.499）（5.3.5.3-1-Table 14.2-18.1a1）。

6mCDW 又は 6mCCD が認められるまでの期間

6mCDW 又は 6mCCD が認められた被験者は，OMB 群で 187 名（19.9%），TER 群で 194 名（20.9%）であった。Cox 比例ハザードモデルで推定した TER 群に対する OMB 群のハザード比（95%信頼区間）は 0.929（0.759～1.135）であり，投与群間で明らかな違いはみられなかった（p = 0.470）（5.3.5.3-1-Table 14.2-19.1a1）。

3.2.7.2 No evidence of disease activity（NEDA-4）

NEDA-4 の条件（Table 1-4）を満たした被験者の割合は TER 群と比べて OMB 群で高く，投与 12 ヵ月後で OMB 群 203 名（23.6%），TER 群 137 名（16.3%），投与 24 ヵ月後で OMB 群 24 名（12.2%），TER 群 7 名（4.0%）であった。ロジスティクス回帰モデルで推定した TER 群に対する OMB 群のオッズ比（95%信頼区間）は投与 12 ヵ月後で 1.78（1.38～2.30），投与 24 ヵ月後で 3.51（1.43～8.62）であった（それぞれ，p < 0.001，p = 0.006）（5.3.5.3-4-Table C2 1.3.3-1.1）。

3.2.7.3 Multiple Sclerosis Impact Scale（MSIS-29）

TER 群と比べて OMB 群では，MSIS-29 の身体的指標及び精神的指標のいずれのスコアも減少し，MS による日常生活への影響の軽減がみられた。

MSIS-29 の身体的スコアのベースラインからの減少量（調整済み平均値）は，すべての評価時点（投与 6 ヵ月後，投与 12 ヵ月後，投与 18 ヵ月後，投与 24 ヵ月後，投与 30 ヵ月後）で，TER 群と比べて OMB 群で大きかった。減少量の群間差（OMB 群－TER 群）は，投与 6 ヵ月後で −2.00（p = 0.003）であり，その効果は投与 30 ヵ月後（群間差−3.80，p = 0.003）まで持続していた（5.3.5.3-4-Table C2 1.3.3-2.1）。

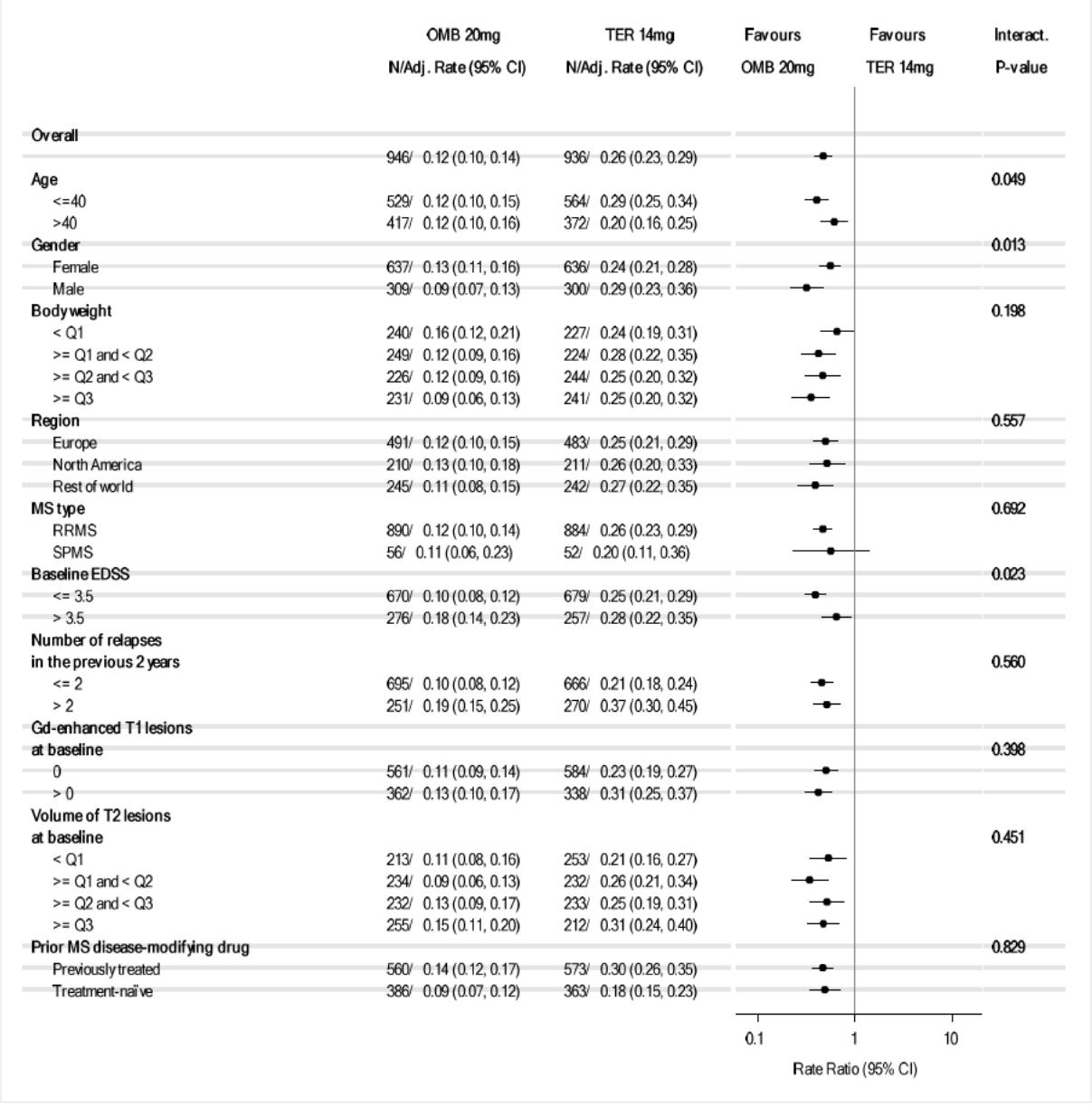
MSIS-29 の精神的スコアのベースラインからの減少量（調整済み平均値）は，すべての評価時点で，TER 群と比べて OMB 群で大きかった。減少量の群間差（OMB 群－TER 群）は，投与 6 ヵ月後で−2.11（p＝0.010）であり，その効果は投与 30 ヵ月後（群間差−4.38，p＝0.008）まで持続していた（5.3.5.3-4-Table C2 1.3.3-2.1）。

3.3 部分集団における結果の比較（G2301 試験及び G2302 試験）

年間再発率

外国第 III 相併合データを用いて，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 疾患修飾薬の治療歴）を因子として，年間再発率を部分集団別に解析した。その結果，事前に規定した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（Figure 3-11）。

Figure 3-11　年間再発率：部分集団別フォレストプロット（外国第 III 相併合データ，FAS）

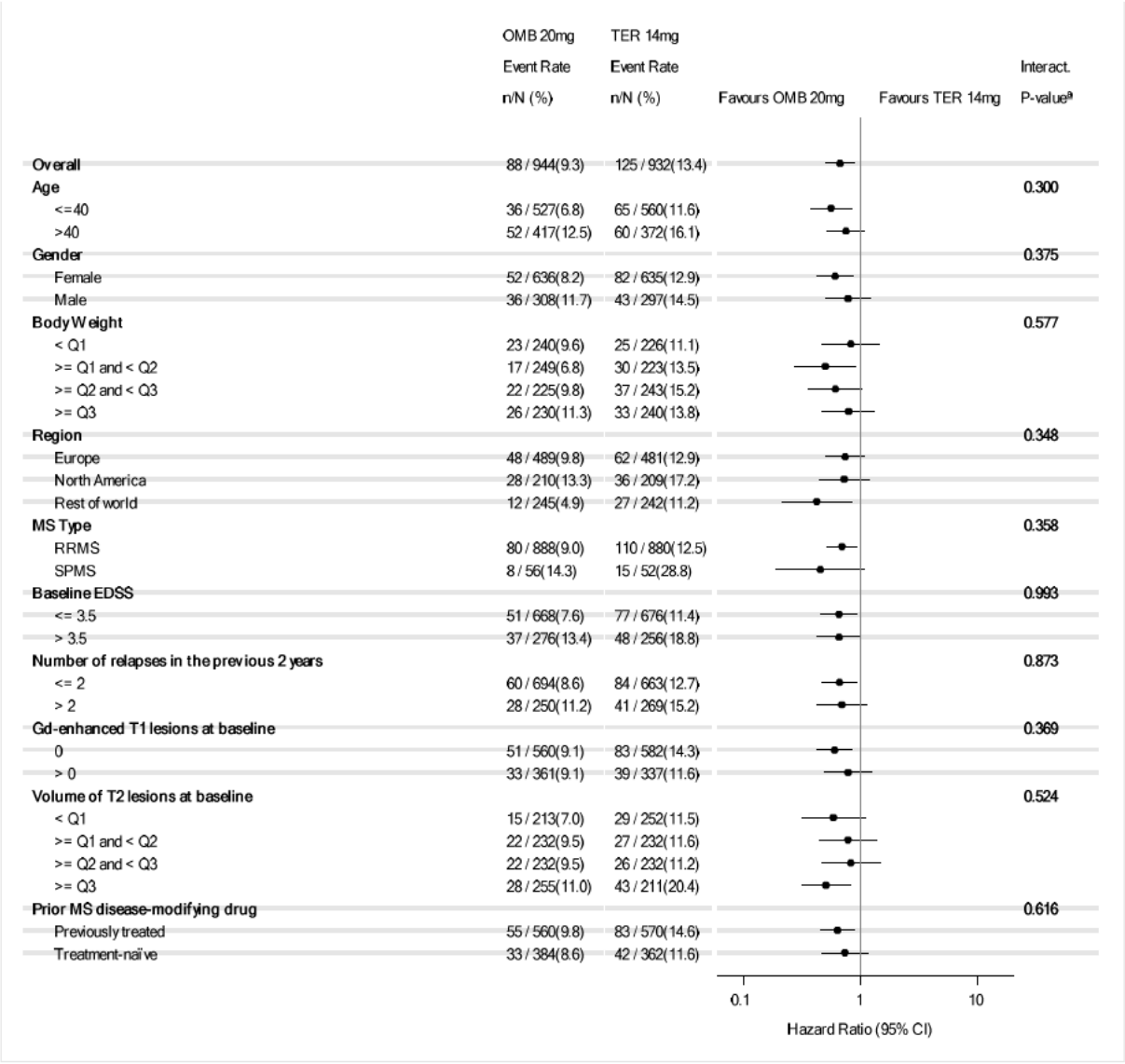


Source：5.3.5.3-4-Figure C2 1.3.2-1a
N＝各部分集団の被験者数
対数リンク関数を使用し，試験，投与群，検討対象の部分集団，及び部分集団と投与群の交互作用を共変量，被験者ごとの試験期間（年）の自然対数を異なる試験期間を調整するためのオフセット変数とした負の二項回帰モデルを用いて解析した。
部分集団と投与群の交互作用を伴う拡張モデルをデータに適合させ，試験間の相違を部分集団ごとの投与群の交互作用の type-3test を用いて検定し，p 値を算出した。

障害進行に関する評価（3mCDW 及び 6mCDW）

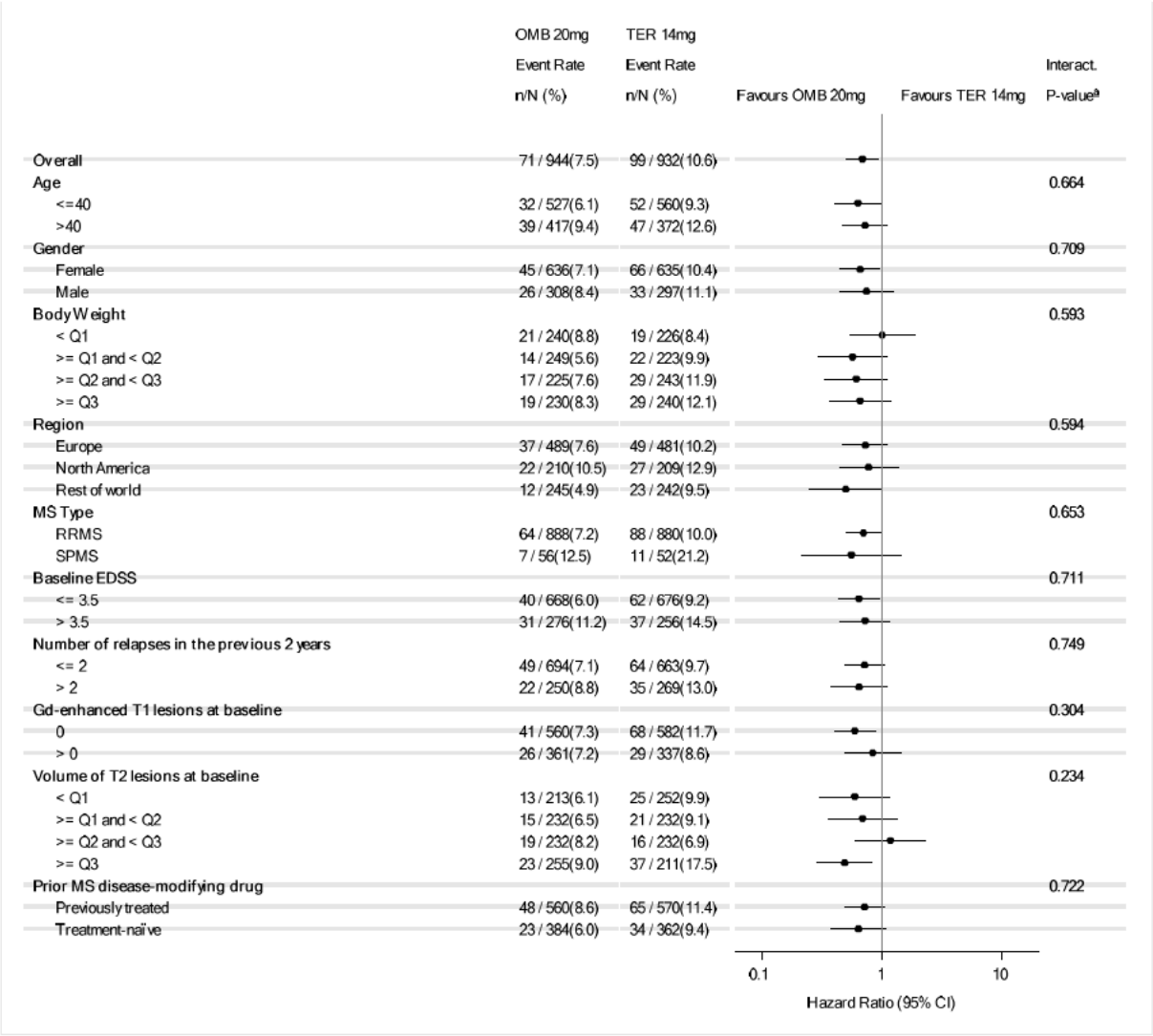
外国第 III 相併合データを用いて，人口統計学的特性（年齢，性別，体重，地域）及びベースラインの疾患特性（MS の病型，EDSS スコア，過去 2 年の再発回数，Gd 造影 T1 病変数，T2 病変容積，及び MS 疾患修飾薬の治療歴）を因子として，3mCDW 及び 6mCDW を部分集団別に解析した。3mCDW については，事前に規定したいずれの部分集団でも一貫して全体集団と同様に，TER 群と比べて OMB 群で高い障害進行抑制効果がみられた。6mCDW についても同様に，ほとんどの部分集団で OMB の抑制効果がみられた。体重別及び T2 病変容積別の一部の部分集団ではハザード比の点推定値が 1 を上回ったが，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なかった（Figure 3-12 及び Figure 3-13）。

Figure 3-12　3mCDW：部分集団別フォレストプロット（外国第 III 相併合データ，FAS）



Source：5.3.5.3-4-Figure C2 1.3.2-2a
N＝各部分集団の被験者数，n＝解析対象となったイベント（3mCDW）数
a：試験を層，投与群，検討対象の部分集団，及び部分集団と投与群の交互作用を要因とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。
部分集団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，試験間の相違を部分集団ごとの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。

Figure 3-13 6mCDW：部分集団別フォレストプロット（外国第 III 相併合データ，FAS）



Source：5.3.5.3-4-Figure C2 1.3.2-3a
N＝各部分集団の被験者数，n＝解析対象となったイベント（6mCDW）数
a：試験を層，投与群，検討対象の部分集団，及び部分集団と投与群の交互作用を要因とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。
部分集団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，試験間の相違を部分集団ごとの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。

3.4 申請後に得られた最新の有効性データ（G1301 試験）

本項には，G1301 試験の投与 48 週後までの中間集計の主な結果を示す。

3.4.1 被験者の内訳

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（5.3.5.1-4-G1301 試験-Table 14.1-1.1）。

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（5.3.5.1-4-G1301 試験-Table 14.1-2.1）。

3.4.2 人口統計学的特性及びその他の特性

Extension FAS のほとんどの被験者は女性（86.4%）であり，平均年齢は 34.9 歳，平均体重は 60.01 kg であり，アジア人と白人の割合はそれぞれ 50.8%，49.2%であった。平均体重はプラセボ-OMB 群（65.24 kg）に比べ OMB 群（57.53 kg）で軽かったが，その他の人口統計学的特性については投与群間で大きな違いはみられなかった（5.3.5.1-4-G1301 試験-Table 14.1-3.1）。

MS 初発症状からの平均罹病期間は 7.55 年，MS 診断後の平均期間は 5.35 年，過去 1 年間の平均再発回数は 1.5 回，直近の再発からの平均期間は 7.42 ヵ月であった。MS の疾患修飾薬による治療歴を有する被験者の割合は 67.8%であった。スクリーニング時の MRI 検査で，Gd 造影 T1 病変がみられなかった被験者の割合は 54.2%であり，プラセボ-OMB 群（47.4%）に比べて OMB 群（57.5%）で高かったが，Gd 造影 T1 病変の平均個数はプラセボ群（1.0 個）に比べ OMB 群（1.4 個）で多かった。その他のベースラインの疾患特性については，投与群間で大きな違いはみられなかった（5.3.5.1-4-G1301 試験-Table 14.1-3.2，Table 14.1-3.3，Table 14.1-3.4）。

3.4.3 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数

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）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 3-13）。

Table 3-13 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。

地域別（日本及び外国）の評価

地域別（日本及び外国）に，投与期間別の 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数を評価した結果は，全体集団と同様であった。OMB 群の Gd 造影 T1 病変数は，ベースライン～Week 24 では国内被験者で 0.197 個，外国被験者で 0.000 個（以下同順），Week 24～Week 48 では 0.059 個，0.000 個であり，日本及び外国のいずれの集団でも OMB の Gd 造影 T1 病変の抑制効果は持続した。プラセボ-OMB 群の Gd 造影 T1 病変数は，ベースライン～Week 24 では 1.500 個，0.750 個，Week 24～Week 48 では 0.048 個，0.000 個であり，いずれの集団でも，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（5.3.5.1-4-G1301 試験-Table 14.2-1.1a）。

在宅自己投与の有無別の評価

在宅自己投与（G1301 試験では Week 25 以降に許容）の実施有無別に，Week 24～Week 48 の 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数（平均値，以下同様）を評価した結果，いずれの集団でも OMB の Gd 造影 T1 病変の抑制効果が認められた。OMB 群の Gd 造影 T1 病変数は，在宅自己投与を行った被験者で 0.021 個，在宅自己投与を行わなかった被験者で 0.037 個であった（5.3.5.1-4-G1301 試験-Table 14.2-1.1b）。在宅自己投与が行われた 10 名の日本人被験者において，Week 48 に Gd 造影 T1 病変が 1 個認められた OMB 群の 1 名を除き，いずれの被験者でも継続投与パートで Gd 造影 T1 病変は認められなかった（5.3.5.1-4-G1301 試験-Listing 16.2.5-1，Listing 16.2.6-3）。

3.4.4 年間の新規又は拡大 T2 病変数

投与 48 週後までの投与期間別の年間の新規又は拡大 T2 病変数は，OMB 群ではベースライン～Week 24（対ベースライン）は 4.810 個であり，Week 24～Week 48（対 Week 24）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（Table 3-14）

Table 3-14　投与期間別の年間の新規又は拡大 T2 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 new or enlarging T2 lesions	Sum	97	115
	Time of MRI assessment (days)	Sum	7365	3477
	Annualized rate		4.810	12.080
Week 24, Week 48	Number of new or enlarging T2 lesions	Sum	4	7
	Time of MRI assessment (days)	Sum	6357	3146
	Annualized rate		0.230	0.813

Source：5.3.5.1-4-G1301 試験-Table 14.2-2.1
年間の新規又は拡大 T2 病変数＝新規又は拡大 T2 病変数の合計/MRI 評価期間（日）の合計 × 365.25 で算出した。
ベースライン～Week 24 の MRI 評価期間＝（Week 24 の評価日 − コアパートの治験薬初回投与日 + 1）/365.25 で算出した。
Week 24～Week 48 の MRI 評価期間＝（Week 48 の評価日又は Week 48 までの最終評価日のいずれか遅い方の日 − Week 24 の評価日）/365.25 で算出した。

3.4.5　年間再発率

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 が 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 3-15）。

Table 3-15　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

Time period	Endpoint	Statistics	OMB 20 mg N = 40	Placebo-OMB 20 mg N = 19
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（5.3.5.1-4-G1301 試験-Figure 14.2-1.1）。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

以下に示す用法用量（案）は，主に，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）の結果に基づき設定した。日本を含む国際共同第 II 相試験（G1301 試験）で，OMB の有効性，安全性，及び薬物動態／薬力学を評価した結果，国内被験者と外国被験者で大きな違いはなかったことから，本邦での RMS 患者に対する OMB の用法用量は，欧米と同一とすることが適切と考える。

用法用量（案）

通常、成人にはオファツムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 20mg 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

4.1 用法用量の検討

1.1.1.1 項に示したとおり，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，外国第 III 相検証試験（G2301 試験及び G2302 試験）における OMB の用法用量は，「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」（以下，本用法用量）とした。本用法用量を用いて，標準治療の 1 つである TER（国内未承認）に対する OMB の優越性を検証した外国第 III 相検証試験（G2301 試験及び G2302 試験）及び OMB の有効性の国内外の一貫性を評価した国際共同第 II 相試験（G1301 試験）の検討結果を以下に示す。

4.1.1 G2301 試験及び G2302 試験

RMS 患者を対象とした G2301 試験及び G2302 試験において，OMB の本用法用量による有効性は，標準治療の 1 つである TER に比べて優れることが検証された。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%低下した（いずれも $p < 0.001$）（3.2.1.1 項）。また，両試験の併合データより，TER に比べ OMB で優れた障害進行抑制効果が示された（3.2.2.1 項）。両試験において，OMB の本用法用量による忍容性も良好であった。

4.1.2 G1301 試験

G1301 試験で，日本人を含む RMS 患者に対して本用法用量を用いて，OMB の MRI 病変の抑制効果を検証した結果，プラセボに比べて OMB は Gd 造影 T1 病変を有意に抑制し，その効果は

国内被験者と外国被験者で一貫していることが示された。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，プラセボ群と比べて OMB 群では Gd 造影 T1 病変数が 93.6%減少した（$p < 0.001$）（3.2.3.2 項）。OMB の本用法用量による忍容性は良好であり，安全性プロファイルに国内外で大きな違いはなく，国内被験者で特有の安全性の懸念事項はみられなかった（2.7.4-5.2.1 項）。OMB 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べて高く推移したが，平均体重の差に依存すると考えられた（2.7.2-2.3.3 項）。なお，本用法用量で投与したほぼすべての被験者で B 細胞の枯渇が認められている（2.7.2-3.2.1 項）。また，母集団薬物動態／薬力学解析の結果，OMB の薬物動態／薬力学に大きな民族の影響は認められなかった（2.7.2-3.1.3.4 項，3.2.2 項）。

5 効果の持続，耐薬性

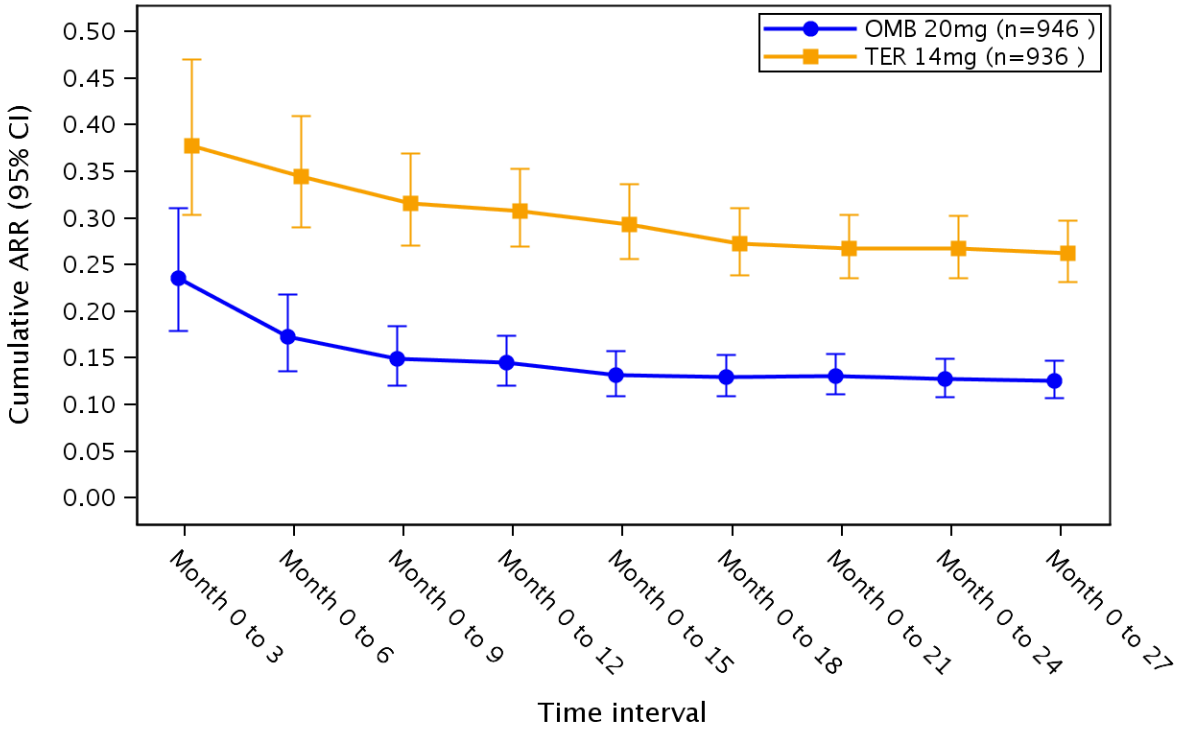
5.1 効果の持続

G2301 試験及び G2302 試験は，治験治療を最長 30 ヵ月間継続できる event-driven 試験であり，外国第 III 相併合データ（安全性解析対象集団）では，いずれの群でも約 9 割の被験者が 1 年以上の投与期間を有し，投与期間が 2 年を超えた被験者は，OMB 群で 312 名（33.0%），TER 群で 217 名（23.2%）であった（5.3.5.3-5-Table C2 1.2-3）。年間再発率の累積期間別及び投与期間別の検討結果から，試験期間を通して OMB 20 mg 皮下投与による RMS 患者に対する再発抑制効果が示され，OMB の持続的な有効性が確認された。以下に，外国第 III 相併合データを用いて検討した結果を示す。

累積期間別の年間再発率

累積期間別に年間再発率を評価した結果，「投与開始日～投与 3 ヵ月」から「投与開始日～投与 27 ヵ月」までのすべての累積期間で，年間再発率は TER 群と比べて OMB 群で低下した。年間再発率は，投与 3 ヵ月時点で TER 群と比べて 36.7%低下し，その抑制効果は投与 6 ヵ月以降も維持された（低下率 49.6%～55.2%，いずれも $p < 0.001$）（Figure 5-1，5.3.5.3-4-Table C2 1.3.3-7）。これは，主要解析での年間再発率の低下と一貫した結果であり（G2301 試験 50.5%，G2302 試験 58.5%，いずれも $p < 0.001$），TER に優る OMB の再発抑制効果は持続的に認められることが示された。

Figure 5-1　　累積期間別の年間再発率（外国第 III 相併合データ，FAS）



Source：5.3.5.3-4-Figure C2 1.3.3-4
ARR：年間再発率
年間再発率は，投与群を要因，試験期間（年）の自然対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルに基づき，累積期間別に推定した。

投与期間別の年間再発率

投与期間別に年間再発率を評価した結果，投与開始後 8 週以内（OMB 群 0.291，TER 群 0.364，以下同順），8 週超～1 年以内（0.114，0.282），1 年超～2 年以内（0.091，0.192），2 年超～試験終了時（0.032，0.038）と，OMB 群の年間再発率は経時的に低下し，またいずれの期間でも TER 群と比べて低かった（5.3.5.3-4-Table C2 1.3.3-5）。

5.2　　有効性に関する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 試験及び G2302 試験で治験治療中止後のデータが得られた被験者集団（追跡調査集団）の 1517 名（OMB 群 794 名，TER 群 723 名）を対象として，治験治療中止後に得られた疾患活動性（年間再発率，Gd 造影 T1 病変数）の追跡データを評価した。治験治療中止後のデータは限られており，結果の解釈には注意を要するが，現時点で得られているデータからは，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。以下に，検討の結果を示す。

年間再発率

OMB 群の治験治療期間（投与開始日から投与終了後 30 日まで）及び治験治療期間終了日からの追跡期間（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。なお，TER 群では追跡期間（計 9128 日）で 4 件の再発（年間再発率 0.160）が認められた（5.3.5.3-4-Table C2 1.3.4-1）。

Gd 造影 T1 病変数

OMB 群で，治験治療期間後 90 日を超えて実施された評価可能な MRI 画像を有する 68 名の Gd 造影 T1 病変数の平均値（標準偏差）は，ベースラインで 1.07（3.605），治験治療期間後 90 日超の評価で 0.06（0.293）であり，OMB の Gd 造影 T1 病変に対する抑制効果は，投与中止後も持続していた。なお，TER 群の治験治療期間（投与開始日から最終投与日まで）後 90 日超の評価では，評価可能な 52 名での Gd 造影 T1 病変数の平均値（標準偏差）は，ベースラインで 1.75（3.497），治験治療期間後 90 日超の評価で 0.40（0.955）であった（5.3.5.3-4-Table C2 1.3.4-2）。

6 付録

6.1 選択除外基準一覧

Table 6-1 選択基準の一覧（G2301 試験，G2302 試験，G1301 試験）

G2301 試験及び G2302 試験	G1301 試験
1. 本試験開始前に，文書により同意が得られた患者	1. 本試験開始前に，文書により同意が得られた患者
2. スクリーニング時点で 18 歳以上 55 歳以下の男性又は女性患者	2. スクリーニング時点で 18 歳以上 55 歳以下の男性又は女性患者
3. McDonald 診断基準（2010 年改訂版）で MS と診断された患者	3. McDonald 診断基準（2010 年改訂版）で MS と診断された患者
4. 再発を伴う MS 患者：再発寛解型 MS（RRMS）又は疾患活動性を伴う二次性進行型 MS（SPMS）患者	4. 再発を伴う MS 患者
5. スクリーニング前 1 年以内に 1 回以上又は 2 年以内に 2 回以上，新規の神経学的異常又は既存の神経学的異常の悪化が認められた患者，又は，ランダム化前 1 年以内に脳 MRI で疾患活動性（Gd 造影 T1 病変）が認められた患者	5. スクリーニング前 2 年以内に新規の神経学的異常又は既存の神経学的異常の悪化が 1 回以上認められ，かつ，ランダム化前 1 年以内に脳 MRI で疾患活動性（Gd 造影 T1 病変又は新規又は拡大 T2 病変）が認められた患者
6. スクリーニング時の障害度が EDSS スコアで 0 以上 5.5 以下の患者	6. スクリーニング時の障害度が EDSS スコアで 0 以上 5.5 以下の患者
7. ランダム化前 1 ヵ月以内に神経学的に安定している患者	7. ランダム化前 1 ヵ月以内に神経学的に安定している患者

Table 6-2 除外基準の一覧（G2301 試験，G2302 試験，G1301 試験）

G2301 試験及び G2302 試験	G1301 試験
1. 治験責任医師又は治験分担医師の判断により，治験実施計画書の規定に協力又は遵守できない又はその意思がないと考えられる患者	1. 治験責任医師又は治験分担医師の判断により，治験実施計画書の規定に協力又は遵守できない又はその意思がないと考えられる患者
2. 一次進行型 MS 患者，又は疾患活動性を有さない SPMS 患者	2. 一次進行型 MS 患者，又は疾患活動性を有さない SPMS 患者
3. 視神経脊髄炎の診断基準に合致する患者	3. 視神経脊髄炎の診断基準に合致する患者
4. EDSS スコアが 2 以下かつ MS 罹病期間が 10 年以上の患者	—
5. 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。妊婦とは受胎から妊娠期間を終了するまでの状態にある女性を指し，ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査「陽性」で確認する。	4. 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。妊婦とは受胎から妊娠期間を終了するまでの状態にある女性を指し，ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査「陽性」で確認する。
6. 妊娠可能な女性。妊娠可能な女性は，生理的に妊娠することが可能なすべての女性と定義されるが，治験薬の投与期間中及び投与終了後 12 ヵ月間，極めて有効な避妊法を使用する場合は除く。	5. 妊娠可能な女性。妊娠可能な女性は，生理的に妊娠することが可能なすべての女性と定義されるが，治験薬の投与期間中及び投与終了後 12 ヵ月間，極めて有効な避妊法を使用する場合は除く。
7. 性活動が可能な男性で，治験薬の活性が消失するまでコンドームを用いることに同意できない患者。男性患者はこの期間に子供をもうけるべきではない。	—

G2301 試験及び G2302 試験	G1301 試験
8. MS 以外の免疫系の活動性慢性疾患（例：関節リウマチ，強皮症，シェーグレン症候群，クローン病，潰瘍性大腸炎）の合併がある（又は病態は安定していても免疫療法を受けている）患者，又は免疫不全症候群（先天性免疫不全症，薬剤性誘発性免疫不全症）の合併がある患者	6. MS 以外の免疫系の活動性慢性疾患（例：関節リウマチ，強皮症，シェーグレン症候群，クローン病，潰瘍性大腸炎）の合併がある（又は病態は安定していても免疫療法を受けている）患者，又は免疫不全症候群（先天性免疫不全症，薬剤性誘発性免疫不全症）の合併がある患者
9. 細菌，ウイルス又は真菌による全身性の活動性感染症を有する患者，若しくは，後天性免疫不全症候群を合併する患者又はスクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス抗体陽性の患者	7. 細菌，ウイルス又は真菌による全身性の活動性感染症を有する患者，若しくは，後天性免疫不全症候群を合併する患者又はスクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス抗体陽性の患者
10. 進行性多巣性白質脳症（PML）に合致する神経学的所見を有する患者，又は PML を合併する患者	8. PML に合致する神経学的所見を有する患者，又は PML を合併する患者
11. 梅毒又は結核の発症又は再活性化のリスクを有する患者（梅毒に曝露したことが明らかな患者，若しくは，梅毒の既往がある患者。治療歴のある患者を含む，活動性又は潜在性の結核を有する患者）。スクリーニング前 6 ヵ月以内の梅毒及び結核検査で陰性の結果が得られている患者を除き，スクリーニング時に梅毒及び結核検査を実施する。	9. 梅毒又は結核の発症又は再活性化のリスクを有する患者（梅毒に曝露したことが明らかな患者，若しくは，梅毒の既往がある患者。治療歴のある患者を含む，活動性又は潜在性の結核を有する患者）。スクリーニング前 6 ヵ月以内の梅毒及び結核検査で陰性の結果が得られている患者を除き，スクリーニング時に梅毒及び結核検査を実施する。
12. 肝炎の発症又は再活性化のリスクを有する患者：スクリーニング時に実施した A 型肝炎（HA），B 型肝炎（HB），C 型肝炎（HC），及び E 型肝炎（HE）の血清学的マーカーの検査で以下の陽性結果が認められた患者 • IgM 型抗 HAV 抗体 • HBs 抗原，又は IgM 型抗 HBc 抗体，又は HB ウイルス DNA • 抗 HBs 抗体陰性かつ抗 HBc 抗体 • IgG 型抗 HCV 抗体（IgG 陽性の場合は HCV-RNA PCR を実施し，陰性であればランダム化することができる） • IgM 型抗 HEV 抗体（IgG 又は IgM 陽性の場合は HEV-RNA PCR を実施し，陰性であればランダム化することができる）	10. 肝炎の発症又は再活性化のリスクを有する患者：スクリーニング時に実施した A 型肝炎（HA），B 型肝炎（HB），C 型肝炎（HC），及び E 型肝炎（HE）の血清学的マーカーの検査で以下の陽性結果が認められた患者 • IgM 型抗 HAV 抗体 • HBs 抗原，IgM 型抗 HBc 抗体，又は IgG 型抗 HBc 抗体 • 抗 HBs 抗体単独陽性（HBs 抗原陰性かつ IgM/IgG 型 HBc 抗体陰性）でワクチン接種歴が不明 • IgG 型抗 HCV 抗体（IgG 陽性の場合は HCV-RNA PCR を実施し，陰性であればランダム化することができる） • IgM 型抗 HEV 抗体（IgG 又は IgM 陽性の場合は HEV-RNA PCR を実施し，陰性であればランダム化することができる）
13. ランダム化前 2 ヵ月以内に，生ワクチン又は弱毒生ワクチン（水痘帯状疱疹ウイルス又は麻疹を含む）の接種を受けた患者	11. ランダム化前 2 ヵ月以内に，生ワクチン又は弱毒生ワクチン（水痘帯状疱疹ウイルス又は麻疹を含む）の接種を受けた患者

G2301 試験及び G2302 試験	G1301 試験
14. 以下に示すいずれかの薬剤の投与を受けた患者： • スクリーニング時の MRI 検査前 30 日以内に，全身性の副腎皮質ステロイド薬，副腎皮質刺激ホルモン • ランダム化前 1 ヵ月以内に，フマル酸ジメチル • ランダム化前 2 ヵ月以内に，免疫グロブリンの静脈内投与，フィンゴリモド，ナタリズマブ（ランダム化前 6 ヵ月以内に投与していた場合は，PML を有さないことを確認する。） • ランダム化前 4 ヵ月以内に，Daclizumab • ランダム化前 3.5 ヵ月以内（又は薬物除去法によりランダム化前の血漿中 Teriflunomide 濃度が 0.02 mg/L 未満の記録がある場合はランダム化前 1 ヵ月以内）に，Teriflunomide • ランダム化前 6 ヵ月以内に，軽度から中程度の免疫抑制剤・化学療法剤（例：アザチオプリン，メトトレキサート） • ランダム化前 2 年以内に，強力な免疫抑制剤・化学療法剤（ミトキサントロン，シクロホスファミド，クラドリビン），リツキシマブやオクレリズマブのような B 細胞を標的とした治療，Laquinimod • 時期を問わず，ミトキサントロン（治療後に心毒性の所見がみられたか，生涯累積投与量が 60 mg/m^2 を超えている場合），アレムツズマブ，リンパ節照射，骨髄移植，他の強力な免疫抑制療法（効果が 6 ヵ月以上持続する可能性がある場合），オファツムマブ，Teriflunomide（安全性又は効果不十分で中止した場合）	12. 以下に示すいずれかの薬剤の投与を受けた患者： • スクリーニング時の MRI 検査前 30 日以内に，全身性の副腎皮質ステロイド薬，副腎皮質刺激ホルモン • ランダム化前 1 ヵ月以内に，フマル酸ジメチル • ランダム化前 2 ヵ月以内に，免疫グロブリンの静脈内投与，血漿交換療法，フィンゴリモド • ランダム化前 4 ヵ月以内に，Daclizumab • ランダム化前 3.5 ヵ月以内（又は薬物除去法によりランダム化前の血漿中 Teriflunomide 濃度が 0.02 mg/L 未満の記録がある場合はランダム化前 1 ヵ月以内）に，Teriflunomide • ランダム化前 6 ヵ月以内に，ナタリズマブ，軽度から中程度の免疫抑制剤・化学療法剤（例：アザチオプリン，メトトレキサート） • ランダム化前 2 年以内に，強力な免疫抑制剤・化学療法剤（ミトキサントロン，シクロホスファミド，クラドリビン），リツキシマブやオクレリズマブのような B 細胞を標的とした治療，Laquinimod • 時期を問わず，ミトキサントロン（治療後に心毒性の所見がみられたか，生涯累積投与量が 60 mg/m^2 を超えている場合），アレムツズマブ，リンパ節照射，骨髄移植，他の強力な免疫抑制療法（効果が 6 ヵ月以上持続する可能性がある場合），オファツムマブ
15. コレスチラミン又はレフルノミドの投与を受けている，又は本治験中に投与を受ける必要がある患者（Teriflunomide の除去を目的としたコレスチラミン投与を除く）	—
16. 本治験の組入れ時（スクリーニング時）に他の治験薬を使用している患者，又は本治験に組み入れる前の以下のいずれか長い方の期間内に他の治験薬を使用した患者：30 日以内，その治験薬の半減期の 5 倍に相当する期間，又は予測される薬理学的作用がベースラインのレベルに戻るまでの期間	13. 本治験の組入れ時（スクリーニング時）に他の治験薬を使用している患者，又は本治験に組み入れる前の以下のいずれか長い方の期間内に他の治験薬を使用した患者：30 日以内，その治験薬の半減期の 5 倍に相当する期間，又は予測される薬理学的作用がベースラインのレベルに戻るまでの期間
17. 過去 5 年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者。局所再発又は転移所見の有無は問わない（ただし，根治療法を受けた，たとえば，断端が陰性となるような完全に切除した基底細胞癌，皮膚扁平上皮の上皮内癌，又は子宮頸部上皮内癌を除く）	14. 過去 5 年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者。局所再発又は転移所見の有無は問わない（ただし，根治療法を受けた，たとえば，断端が陰性となるような完全に切除した基底細胞癌，皮膚扁平上皮の上皮内癌，又は子宮頸部上皮内癌を除く）

G2301 試験及び G2302 試験	G1301 試験
18. 被験者の安全性に影響する可能性がある以下の健康状態又は治療中の患者： • 心不全（NYHA 機能分類クラス II～IV），心筋梗塞（6 ヵ月以内），不安定狭心症（6 ヵ月以内），一過性脳虚血発作（6 ヵ月以内），脳卒中，治療を要する不整脈，又はコントロール不良な動脈性高血圧 • 臨床上問題となる不整脈；持続性の心室頻拍，ペースメーカーを使用しておらず臨床的に問題となる 2 度，3 度の房室ブロック • 先天性 QT 延長症候群の既往歴又はトルサード・ド・ポアントの家族歴 • 慢性閉塞性肺疾患，間質性肺炎，肺線維症等，重度の肺疾患の既往又は合併を有する患者 • 経口ステロイドの定期的な投与を要する喘息を有する患者 • 重度の肝障害（Child-Pugh class C），若しくは，慢性の肝又は胆道疾患を有する患者 • 重度の腎機能障害（糸球体濾過率 30 mL/min/1.73 m^2 未満）を有する患者 • 医学的に不安定な健康状態にある患者（治験責任医師又は治験分担医師の判断）	15. 被験者の安全性に影響する可能性がある以下の健康状態又は治療中の患者： • 心臓又は心室再分極の異常があり，以下のいずれかを満たす患者 • 治験薬投与開始前 6 ヵ月以内に心筋梗塞，狭心症，又は冠動脈バイパス移植術の既往がある。 • 臨床上問題となる不整脈（例：心室性頻脈），完全左脚ブロック，高度房室ブロック（例：二束ブロック，モビッツ 2 型，又は 3 度の房室ブロック）がみられる。 • 治験薬投与前（スクリーニング又はベースライン）の安静時心電図で QTcF が男性で 450 msec 以上，女性で 460 msec 以上の患者，又は QTcF 間隔の測定が不可能な患者 • トルサード ド ポアントのリスク因子（補正されていない低カリウム血症又は低マグネシウム血症を含む）のある患者，心不全の既往のある患者，臨床的に問題となる又は症候性の除脈の既往がある患者，QT 延長症候群の患者，突然死又は先天性 QT 延長症候群の家族歴のある患者，トルサード ド ポアントの既知のリスクがある薬剤を使用しており，その薬剤を中止又は安全な代替薬へ変更ができない患者 • 慢性閉塞性肺疾患，間質性肺炎，肺線維症等，重度の肺疾患の既往又は合併を有する患者 • 経口ステロイドの定期的な投与を要する喘息を有する患者 • 重度の肝障害（Child-Pugh class C），若しくは，慢性の肝又は胆道疾患を有する患者 • 重度の腎機能障害（糸球体濾過率 30 mL/min/1.73 m^2 未満）を有する患者 • 医学的に不安定な健康状態にある患者（治験責任医師又は治験分担医師の判断）

G2301 試験及び G2302 試験	G1301 試験
19. ランダム化前の臨床検査で以下の異常値を示した患者： • 総ビリルビン又は抱合ビリルビンが正常値上限の 1.5 倍超（ジルベール症候群を除く） • アルカリホスファターゼが正常値上限の 1.5 倍超 • AST，ALT が正常値上限の 1.5 倍超，又は γ-グルタミルトランスフェラーゼが正常値上限の 2 倍超 • 白血球数が 3500/mm^3（3.5 × 10^9/L）未満 • リンパ球数が 800/mm^3（0.8 × 10^9/L）未満 • 血清 IgG 又は IgM が正常値下限未満（中央検査機関の正常値範囲に基づく） • 治験責任医師又は治験分担医師の判断による，他に臨床的に問題となる臨床検査結果（たとえば，重度の貧血，好中球減少症，血小板減少症，骨髄機能障害の徴候を有する患者）	16. ランダム化前の臨床検査で以下の異常値を示した患者： • 総ビリルビン又は抱合ビリルビンが正常値上限の 1.5 倍超（ジルベール症候群を除く） • アルカリホスファターゼが正常値上限の 1.5 倍超 • AST，ALT が正常値上限の 1.5 倍超，又は γ-グルタミルトランスフェラーゼが正常値上限の 2 倍超 • 白血球数が 3500/mm^3（3.5 × 10^9/L）未満 • リンパ球数が 800/mm^3（0.8 × 10^9/L）未満 • 血清 IgG 又は IgM が正常値下限未満（中央検査機関の正常値範囲に基づく） • 治験責任医師又は治験分担医師の判断による，他に臨床的に問題となる臨床検査結果（たとえば，重度の貧血，好中球減少症，血小板減少症，骨髄機能障害の徴候を有する患者）
20. 重度の低タンパク血症を有する患者（ネフローゼ症候群）	—
21. ランダム化前に以下のいずれかの神経／精神障害を有する患者： • コロンビア自殺重症度評価尺度の「自殺念慮」の章の項目 4 又は項目 5 で「はい」と回答した患者（ただし，同念慮が過去 6 ヵ月以内にみられた場合），若しくは「自殺行動」の章に含まれている「非自殺的自傷行動」以外のいずれかの項目で「はい」と回答した患者（ただし，同行動が過去 2 年以内にみられた場合） • 薬物乱用（麻薬又はアルコール）又は治験実施手順への協力や遵守の妨げになると考えられるその他の要因（重篤な精神状態，薬物乱用の繰り返し）が認められる患者 • 臨床的に問題となる中枢神経系の疾患（例：脳卒中，外傷性脳損傷／脊髄損傷，脊髄症の既往・合併）の既往又は MS に類似した神経障害を有する患者	17. ランダム化前に以下のいずれかの神経／精神障害を有する患者： • コロンビア自殺重症度評価尺度の「自殺念慮」の章の項目 4 又は項目 5 で「はい」と回答した患者（ただし，同念慮が過去 6 ヵ月以内にみられた場合），若しくは「自殺行動」の章に含まれている「非自殺的自傷行動」以外のいずれかの項目で「はい」と回答した患者（ただし，同行動が過去 2 年以内にみられた場合） • 薬物乱用（麻薬又はアルコール）又は治験実施手順への協力や遵守の妨げになると考えられるその他の要因（重篤な精神状態，薬物乱用の繰り返し）が認められる患者 • 臨床的に問題となる中枢神経系の疾患（例：脳卒中，外傷性脳損傷／脊髄損傷，脊髄症の既往・合併）の既往又は MS に類似した神経障害を有する患者
22. MRI 検査を実施できない又は希望しない患者	18. MRI 検査を実施できない又は希望しない患者
23. 本治験薬，その賦形剤，又は同様の化学構造を有する薬剤に対する過敏症を有する患者	19. 本治験薬又は同様の化学構造を有する薬剤に対する過敏症を有する患者

2.7.4 臨床的安全性

目 次

目 次 2
表 一 覧 3
図 一 覧 6
略号一覧 8
1 医薬品への曝露 10
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 10
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観 10
1.1.2 安全性の評価方法 18
1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け 20
1.1.4 安全性の解析方法 21
1.1.5 安全性データの提示 27
1.2 全般的な曝露状況 28
1.2.1 被験者の内訳 28
1.2.2 総合的な曝露の程度 30
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 32
1.3.1 外国第 III 相併合データ 32
1.3.2 G1301 試験 33
1.3.3 G2102 試験 34
1.3.4 OMS112831 試験 34
1.3.5 OMS115102 試験 35
2 有害事象 36
2.1 有害事象の解析 36
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 36
2.1.2 死亡 51
2.1.3 その他の重篤な有害事象 52
2.1.4 その他の重要な有害事象 55
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 57
2.1.6 その他の情報源：追跡調査期の追加情報を含む外国第 III 相併合データ 85
2.2 個別有害事象の文章による説明 86
3 臨床検査値の評価 87
3.1 血液学的検査 87
3.2 血液生化学的検査 89
3.3 免疫グロブリン値 92
3.4 尿検査 98

4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 100
4.1 バイタルサイン 100
4.2 心電図 103
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 105
5.1 内因性要因 105
5.1.1 年齢 105
5.1.2 性別 106
5.1.3 人種 107
5.2 外因性要因 110
5.2.1 地域 110
5.2.2 前治療の有無 113
5.3 薬物相互作用 114
5.4 妊娠及び授乳時の使用 114
5.5 過量投与 115
5.6 薬物乱用 115
5.7 離脱症状及び反跳現象 116
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 116
5.9 申請後に得られた最新の安全性データ（G1301 試験） 116
5.9.1 被験者の内訳 116
5.9.2 曝露状況 117
5.9.3 比較的よくみられる有害事象 118
5.9.4 副作用 122
5.9.5 死亡 122
5.9.6 重篤な有害事象 122
5.9.7 その他の重要な有害事象 123
5.9.8 器官別又は症候群別有害事象の解析 123
6 市販後データ 129
6.1 公表論文 129
6.2 進行中の試験 129
6.3 市販後の経験 129
7 付録 130

表 一 覧

Table 1-1 安全性評価に使用した臨床試験の一覧 11
Table 1-2 安全性の評価資料とした臨床試験の試験方法の概略 11
Table 1-3 安全性の参考資料とした臨床試験の試験方法の概略 15

Table 1-4 ランダム化比及び投与スケジュール（OMS112831 試験） 17
Table 1-5 安全性に関するその他の情報源の要約 18
Table 1-6 臨床検査項目 20
Table 1-7 安全性データを併合した試験 21
Table 1-8 本書で評価対象とした注目すべき有害事象の定義 23
Table 1-9 臨床検査異常の CTCAE グレードに基づく判定基準 24
Table 1-10 肝機能検査値の臨床的に注目すべき異常の基準 25
Table 1-11 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準 25
Table 1-12 心電図パラメータの臨床的に注目すべき異常値の基準 26
Table 1-13 本書に提示した安全性データの一覧 27
Table 1-14 被験者の内訳（外国第 III 相併合データ，FAS） 28
Table 1-15 被験者の内訳（G1301 試験，FAS） 29
Table 1-16 治験薬投与期間（外国第 III 相併合データ，SAF） 30
Table 1-17 治験薬投与期間（G1301 試験，SAF） 31
Table 1-18 主な人口統計学的特性（外国第 III 相併合データ，FAS） 32
Table 1-19 主な人口統計学的特性（G1301 試験，FAS） 34
Table 2-1 SOC 別の有害事象発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（外国第 III 相併合データ，SAF） 37
Table 2-2 SOC 別の有害事象発現率（G1301 試験，SAF） 38
Table 2-3 PT 別の有害事象発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（外国第 III 相併合データ，SAF） 39
Table 2-4 PT 別の有害事象発現率（いずれかの群で発現率 5%以上）（G1301 試験，SAF） 41
Table 2-5 重症度別の有害事象発現率（いずれかの群でグレード 3 又は 4 が 2 名以上に発現）（外国第 III 相併合データ，SAF） 43
Table 2-6 SOC 別の有害事象発現率（G2102 試験，SAF） 44
Table 2-7 PT 別の有害事象発現率（全体で発現率 2%以上）（G2102 試験，SAF） 45
Table 2-8 在宅自己投与が行われた被験者の SOC 別の有害事象発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（外国第 III 相併合データ，SAF） 46
Table 2-9 在宅自己投与が行われた被験者の PT 別の有害事象発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（外国第 III 相併合データ，SAF） 47
Table 2-10 SOC 別の有害事象発現率（OMS112831 試験，投与 12 週後まで，SAF） 49
Table 2-11 PT 別の有害事象発現率（OMS112831 試験，投与 12 週後まで，SAF） 50
Table 2-12 重篤な有害事象発現率（いずれかの群で 2 名以上に発現）（外国第 III 相併合データ，SAF） 52

Table 2-13 投与中止に至った有害事象発現率（いずれかの群で 2 名以上に発現）（外国第 III 相併合データ，SAF） 55
Table 2-14 注目すべき有害事象の要約（外国第 III 相併合データ，SAF） 58
Table 2-15 注目すべき有害事象の要約（G1301 試験，SAF） 59
Table 2-16 注射回数別の注射に関連する反応の発現率（外国第 III 相併合データ，SAF） 60
Table 2-17 注射に伴う全身反応に関する症状（いずれかの群で発現率 2%以上）（外国第 III 相併合データ，SAF） 62
Table 2-18 注射部位反応に関する症状（いずれかの群で発現率 2%以上）（外国第 III 相併合データ，SAF） 65
Table 2-19 注射に伴う全身反応に関する症状（G1301 試験，SAF） 68
Table 2-20 注射部位反応に関する症状（G1301 試験，SAF） 70
Table 2-21 感染症の有害事象発現率（外国第 III 相併合データ，SAF） 71
Table 2-22 重篤な感染症の総曝露期間で調整した発現率（外国第 III 相併合データ，SAF） 72
Table 2-23 感染症の有害事象発現率（G1301 試験，SAF） 75
Table 2-24 悪性腫瘍の一覧（外国第 III 相併合データ，SAF） 76
Table 2-25 薬剤誘発性肝障害に関する有害事象の発現率（外国第 III 相併合データ，SAF） 77
Table 2-26 肝機能検査値の臨床的に注目すべき異常が認められた被験者の割合（外国第 III 相併合データ，SAF） 79
Table 2-27 肝機能検査値の臨床的に注目すべき異常が認められた被験者の割合（G1301 試験，SAF） 80
Table 2-28 自殺念慮又は自殺行為の一覧（外国第 III 相併合データ，SAF） 84
Table 3-1 CTCAE グレードに基づく血液学的検査値の異常が認められた被験者の割合（外国第 III 相併合データ，SAF） 87
Table 3-2 CTCAE グレードに基づく血液学的検査値の異常が認められた被験者の割合（G1301 試験，SAF） 88
Table 3-3 CTCAE グレードに基づく血液生化学的検査値の異常が認められた被験者の割合（外国第 III 相併合データ，SAF） 90
Table 3-4 CTCAE グレードに基づく血液生化学的検査値の異常が認められた被験者の割合（G1301 試験，SAF） 91
Table 3-5 免疫グロブリンの臨床的に注目すべき低値に該当した被験者の割合（外国第 III 相併合データ，SAF） 94
Table 4-1 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常が認められた被験者の割合（外国第 III 相併合データ，SAF） 101
Table 4-2 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常が認められた被験者の割合（G1301 試験，SAF） 102
Table 4-3 心電図の臨床的に注目すべき異常が認められた被験者の割合（外国第 III 相併合データ，SAF） 103

Table 4-4 評価時点別の心電図の臨床的に注目すべき異常が認められた被験者の割合（G1301 試験，SAF） 104
Table 5-1 年齢別の有害事象，重篤な有害事象，注目すべき有害事象の発現状況（外国第 III 相併合データ，SAF） 106
Table 5-2 性別の有害事象，重篤な有害事象，注目すべき有害事象の発現状況（外国第 III 相併合データ，SAF） 107
Table 5-3 人種別の有害事象，重篤な有害事象，注目すべき有害事象の発現状況（外国第 III 相併合データ，SAF） 109
Table 5-4 地域別（北米，欧州，その他）の有害事象，重篤な有害事象，注目すべき有害事象の発現状況（外国第 III 相併合データ，SAF） 111
Table 5-5 地域別（アジア，その他）の有害事象，重篤な有害事象，注目すべき有害事象の発現状況（外国第 III 相併合データ，SAF） 112
Table 5-6 地域別（日本，外国）の有害事象の発現状況（G1301 試験，SAF） 113
Table 5-7 前治療の有無別の有害事象，重篤な有害事象，注目すべき有害事象の発現状況（外国第 III 相併合データ，SAF） 114
Table 5-8 OMB が投与された被験者又はそのパートナーで報告された妊娠の一覧（外国第 III 相併合データ，SAF） 115
Table 5-9 被験者の内訳（G1301 試験，Extension FAS） 117
Table 5-10 OMB 投与期間（G1301 試験，Extension SAF） 117
Table 5-11 SOC 別の有害事象発現率（G1301 試験，Extension SAF） 118
Table 5-12 PT 別の有害事象発現率（全体集団で発現率 5%以上）（G1301 試験，Extension SAF） 119
Table 5-13 初回発現時期別の有害事象発現率（全体集団で発現率 5%以上）（G1301 試験，Extension SAF） 120
Table 5-14 在宅自己投与が行われた被験者の有害事象発現率（全体集団で発現率 5%以上）（G1301 試験，Extension SAF） 121
Table 5-15 地域別（日本，外国）の有害事象の発現状況（G1301 試験，Extension SAF） 122
Table 5-16 注目すべき有害事象の要約（G1301 試験，Extension SAF） 124
Table 5-17 感染症の有害事象発現率（全体集団で 2 名以上に発現）（G1301 試験，Extension SAF） 127
Table 5-18 肝機能検査値の臨床的に注目すべき異常が認められた被験者の割合（G1301 試験，Extension SAF） 128

図 一 覧

Figure 1-1 試験デザイン（G2301 試験及び G2302 試験） 13
Figure 1-2 試験デザイン（G1301 試験） 15
Figure 2-1 注射回数別，グレード別の注射に伴う全身反応の発現率の推移（外国第 III 相併合データ，SAF） 61

Figure 2-2 Forest plot：治験薬初回注射時の前投与薬別の注射に伴う全身反応の発現率及びオッズ比（外国第 III 相併合データ，SAF） 64
Figure 2-3 注射回数別，グレード別の注射部位反応の発現率の推移（外国第 III 相併合データ，SAF） 65
Figure 2-4 注射回数別，グレード別の注射に伴う全身反応の発現率の推移（G1301 試験，SAF） 67
Figure 2-5 注射回数別，グレード別の注射部位反応の発現率の推移（G1301 試験，SAF） 69
Figure 3-1 Box plot：IgG 濃度の推移（外国第 III 相併合データ，SAF） 95
Figure 3-2 Box plot：IgM 濃度の推移（外国第 III 相併合データ，SAF） 96
Figure 3-3 Box plot：IgG 濃度の推移（G1301 試験，SAF） 97
Figure 3-4 Box plot：IgM 濃度の推移（G1301 試験，SAF） 98
Figure 5-1 注射回数別，グレード別の注射に伴う全身反応の発現率の推移（G1301 試験，Extension SAF） 125
Figure 5-2 注射回数別，グレード別の注射部位反応の発現率の推移（G1301 試験，Extension SAF） 126

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
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
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
BMI	body mass index	体格指数［体重 kg／(身長 m)^2］
CD	conditioning dose	コンディショニング投与
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
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
EOS	end of study	試験終了時
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GGT	gamma-glutamyl-transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
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
IFN	interferon	インターフェロン
IFNβ	interferon-beta	インターフェロン β
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IQR	interquartile range	四分位範囲
IVIG	intravenous injection of immunoglobulin	静脈内免疫グロブリン
LLN	lower limit of normal	基準値下限
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
MS	multiple sclerosis	多発性硬化症
NMQ	Novartis MedDRA queries	—
OMB	ofatumumab	オファツムマブ
OR	odds ratio	オッズ比
PBO	placebo	プラセボ
PFS	pre-filled syringe	プレフィルドシリンジ
PISR	post-injection systemic reaction	注射後全身反応
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
po	per os	経口投与
PT	preferred term	基本語

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
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
SAF	safety set	安全性解析対象集団
sc	subcutaneous(ly)	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
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
SpO2	saturation of percutaneous oxygen	経皮的動脈血酸素飽和度
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
TER	teriflunomide	—
ULN	upper limit of normal	基準値上限

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

オファツムマブ（遺伝子組換え）（開発コード：OMB157，以下 OMB）は，ヒト型抗 CD20 モノクローナル抗体であり，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活性及び抗体依存性細胞傷害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。

臨床的安全性（以下，本書）では，再発を伴う多発性硬化症（RMS）患者に OMB 20 mg を皮下投与したときの安全性を，主に，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第 II 相試験として実施した 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（1.1.3.2 項）。

また，安全性の参考資料 3 試験では，外国第 II 相生物学的同等性試験（G2102 試験）で製剤の違いによる安全性への影響，外国第 II 相用量設定試験（OMS112831 試験）で皮下投与時の用量別の安全性，外国第 II 相静脈内投与試験（OMS115102 試験）で申請用法用量よりも高曝露の静脈内投与及び用量で重大な安全性の問題が生じていないか，それぞれ検討した結果を本書に示した。

安全性評価に使用した臨床試験 6 試験の一覧を Table 1-1 に示す。

なお，評価試験 3 試験は進行中である。本書には，G2301 試験及び G2302 試験の主要評価時点である二重盲検投与期完了時の中間集計の併合データ［OMB 群：被験者数 946 名，治験薬投与期間（平均値）574.0 日］を提示した（1.1.3.2 項）。安全性に関するその他の情報源として，両試験の治験薬投与完了又は中止後に一部の被験者のみが移行する追跡調査期（B 細胞回復の経過観察期）の追加情報を含む併合データ（120-day safety update report）の要約を，補足的な安全性情報として提示した（1.1.1.3 項）。G1301 試験は，主要評価時点である二重盲検投与期完了時，すなわち投与 24 週後までの中間集計データ［OMB 群：被験者数 43 名，治験薬投与期間（平均値）190.4 日］を提示した。本書には，主に試験全体の結果を提示し，地域別の検討結果は 5.2.1

項に示した。また，申請後に得られた最新のデータとして，最終被験者が投与 48 週後の評価を完了した時点までの中間集計（以下，投与 48 週後中間集計）データ［全体集団：被験者数 59 名，OMB 投与期間（平均値）356.6 日］を，5.9 項に示した。

安全性評価に使用した 6 試験の試験別の結果の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各試験総括報告書に示す。

Table 1-1　　安全性評価に使用した臨床試験の一覧

安全性評価での区分	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 a)
	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（投与 24 週後まで），20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最終被験者が投与 48 週後の評価を完了した時点まで）
参考資料	RMS	第 II 相	生物学的同等性	G2102 試験	—	2019 年 8 月 26 日
	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。
a) 120-day safety update report には，両試験の追跡調査期の追加情報を含む併合データ（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，治験薬曝露に関する追加情報なし）が掲載されており，その他の情報源（Table 1-5）として提示した。

1.1.1.1　安全性の評価資料とした臨床試験の概略

安全性の評価資料とした臨床試験 3 試験の試験方法の概略を Table 1-2 に示す。また，これら 3 試験の試験デザインの概略を G2301 試験及び G2302 試験，G1301 試験の順に示す。

Table 1-2　　安全性の評価資料とした臨床試験の試験方法の概略

試験番号/実施地域	試験の目的	試験デザイン	治験治療	安全性解析対象（名）	投与期間
G2301 及び G2302/ 外国	有効性，安全性，PK/PD	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	G2301：927 OMB：465 TER：462 G2302：955 OMB：481 TER：474	最長 30 ヵ月間
G1301/ 国際共同	有効性，安全性，PK/PD	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 a)： 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）	コアパート：24 週間 継続投与パート：24～48 週間

OMB：OMB157，TER：teriflunomide
a) 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。

1.1.1.1.1 G2301 試験及び G2302 試験

G2301 試験及び G2302 試験は，外国で同時期に実施された同一デザインの試験である。

両試験は，RMS 患者を対象に，年間再発率を指標として，OMB 20 mg の teriflunomide（以下，TER）14 mg に対する優越性を検証することを目的とした，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。両試験は，スクリーニング期（最長 45 日），二重盲検投与期（試験終了基準を満たすまで，最長 30 ヵ月），追跡調査期（最短 9 ヵ月）の 3 期で構成された（Figure 1-1）。

スクリーニング期に適格と判断された被験者は，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ダブルダミー・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 又は二次性進行型多発性硬化症（SPMS）］とした。

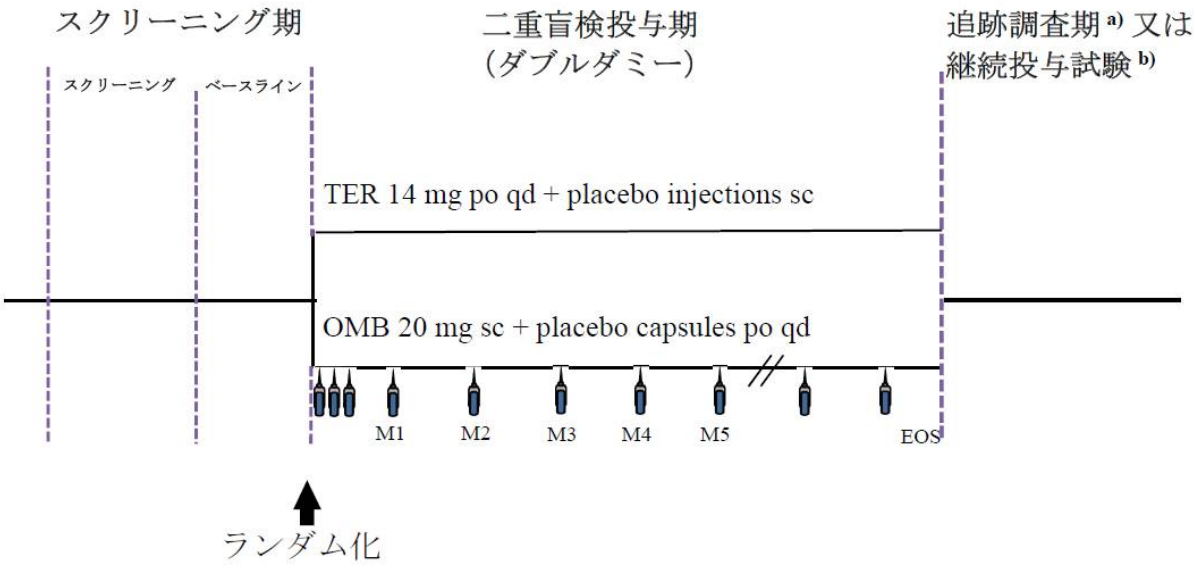
二重盲検投与期では，OMB 群の被験者に対し，OMB 20 mg を導入投与として Day 1，Day 7，Day 14，維持投与として Day 28 以降 4 週ごとに皮下投与し，プラセボを Day 1 から 1 日 1 回経口投与した。TER 群の被験者に対しては，OMB 群と同様の用法でプラセボを皮下投与し，TER 14 mg を Day 1 から 1 日 1 回経口投与した。Day 1 の初回投与は院内で治験実施医療機関のスタッフが皮下投与することとしたが，Day 7 から Day 28 は，被験者の希望に応じて，院内でスタッフの指導下で，被験者又は介護者が自己投与できることとした。Month 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。注射に関連する反応［基本語（PT）：注射に伴う反応，注射部位反応］を予防するために，治験薬投与の 30～60 分前に前投与薬として，アセトアミノフェン及び抗ヒスタミン薬（以下，非ステロイド）のいずれか又は両方の経口投与を推奨した。また，Day 1 の初回注射時には副腎皮質ステロイド薬（以下，ステロイド，メチルプレドニゾロン 100 mg 又はその等価量）の静脈内投与も推奨した。また，IgG 濃度が基準値下限より 20%低くなった場合，又は 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試験終了基準を満たした（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。

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以上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 を超えている

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



Source：5.3.5.1-1-Figure 9-1，5.3.5.1-2-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，試験終了基準を満たした（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 ヵ月未満の被験者を対象とした。
b) 継続投与試験 = G2399 試験

1.1.1.1.2 G1301 試験

G1301 試験は，日本及び外国（ロシア）の 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 1-2）。

コアパート

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。スクリーニング期に適格と判断された被験者は，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導入投与として Day 1，Day 7，Day 14，維持投与として 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）及びベースライン時の Gd 造影 T1 病変数（0 又は 1 以上）とした。Day 1 の初回投与は院内で治験実施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，院内で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。注射に関連する反応を予防するために，治験薬投与の 30～60 分前に前投与薬として，アセトアミノフェン及び抗ヒスタミン薬のいずれか又は両方の経口投与を推奨した。また，初回投与日（Day 1）及び二重盲検負荷投与期の投与開始日（Week 24）には，プレドニゾロン 100 mg（又は同等の薬剤）の静脈内投与も推奨した。IgG 濃度が基準値下限より 20%低くなった場合，又は 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た。

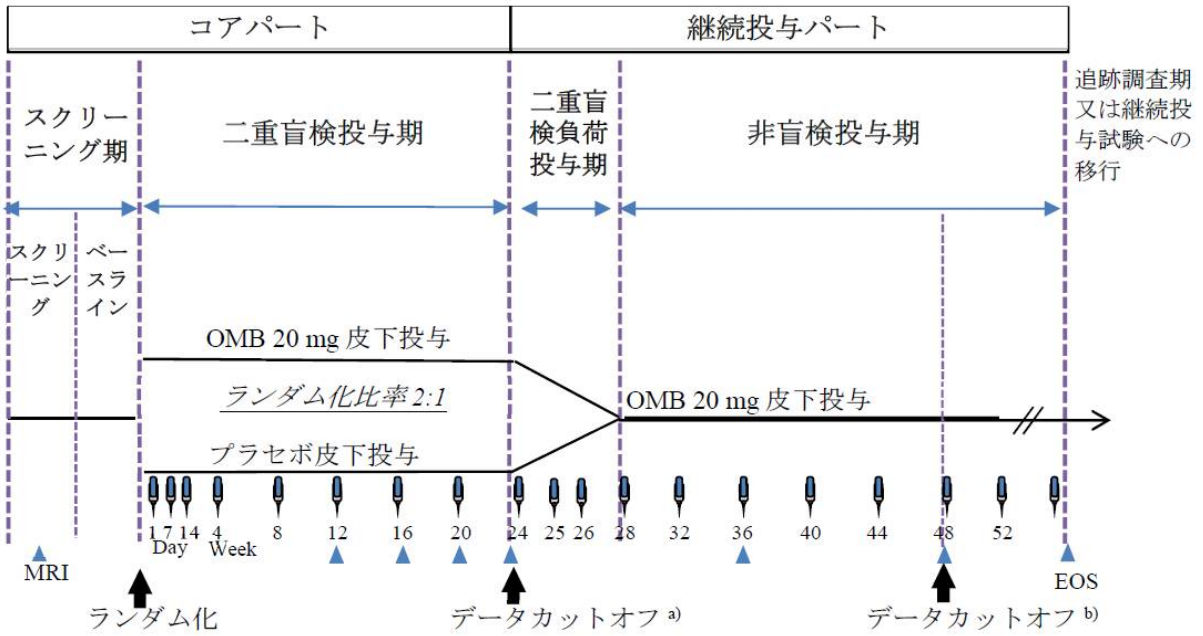
継続投与パート

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，Week 24，Week 25，及び Week 26 で OMB 20 mg を皮下投与した。コアパートで OMB 群であった被験者には，Week 24 で OMB 20 mg を，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），観察することとした。

Figure 1-2 試験デザイン（G1301 試験）



Source：5.3.5.1-3-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（G2399 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）

1.1.1.2 安全性の参考資料とした臨床試験の概略

安全性の参考資料とした臨床試験 3 試験の試験方法の概略を Table 1-3 に示す。また，これら 3 試験の試験デザインの概略を G2102 試験，OMS112831 試験，及び OMS115102 試験の順に示す。

Table 1-3 安全性の参考資料とした臨床試験の試験方法の概略

試験番号/実施地域	試験の目的	試験デザイン	治験治療	安全性解析対象（名）	投与期間
G2102/外国	製剤及び注射部位の生物学的同等性，安全性，PK	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	12 週間
OMS 112831/外国	有効性，安全性，用量反応，PK/PD	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 a) 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 231 OMB 60 mg q4w：64 OMB 60 mg q12w：34 OMB 30 mg q12w：32 OMB 3 mg q12w：34 プラセボ：67	24 週間 (プラセボ対照投与期: 12 週間 継続投与期: 12 週間)

試験番号/実施地域	試験の目的	試験デザイン	治験治療	安全性解析対象（名）	投与期間
OMS 115102/ 外国	有効性, 安全性, PK/PD	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	48 週間 (24 週後にクロスオーバー)

AI：オートインジェクター，PFS：プレフィルドシリンジ，q4w：4 週間隔，q12w：12 週間隔，i.v.：静脈内投与
a) 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。

1.1.1.2.1 G2102 試験

G2102 試験は，RMS 患者を対象に，安全装置付きプレフィルドシリンジ（PFS）製剤（以下，PFS 製剤）と 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することを目的とした，多施設共同，ランダム化，オープンラベル，並行群間比較，国際共同，第 II 相試験である。本試験は，スクリーニング期（最長 30 日間），治療期（試験終了基準を満たすまで，最長 12 週間），追跡調査期（最短 9 ヵ月間）の 3 期で構成された。

スクリーニング期に適格と判断された被験者は，治療期の Day 1 に製剤（AI 製剤又は PFS 製剤）及び注射部位（腹部又は大腿部）に基づき，AI 製剤を用いて腹部に皮下投与（AI 腹部群），PFS 製剤を用いて腹部に皮下投与（PFS 腹部群），AI 製剤を用いて大腿部に皮下投与（AI 大腿部群），PFS 製剤を用いて大腿部に皮下投与（PFS 大腿部群）の 4 群に 10：10：1：1 の比でランダム化された。ランダム化の層別因子は，体重（< 60 kg，60～90 kg，> 90 kg）とした。

治療期では，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 週ごとに皮下投与した。

追跡調査期は，治療期を完了したが継続投与試験（G2399 試験）に参加しなかった被験者，又は治験薬投与を中止した被験者のみ移行した。追跡調査期では，B 細胞数及び T 細胞数，並びに IgG 及び IgM を 12 週ごとに測定し，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。

1.1.1.2.2 OMS112831 試験

OMS112831 試験は，RRMS 患者を対象に，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の，有効性，安全性，及び忍容性を検討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，用量反応，国際共同，第 IIb 相試験である。本試験は，スクリーニング期（最長 6 週間），二重盲検投与期（24 週間），追跡調査期（24 週間），個別追跡調査期の 4 期で構成された。主要期間は，二重盲検投与期及び追跡調査期とし，追跡調査期を完了した被験者を本試験完了被験者とした。

スクリーニング期に適格と判断された被験者は，Week 0 にプラセボ又は OMB の 7 種類の用法用量の計 8 群に Table 1-4 に示す比でランダム化された。ランダム化の層別因子は，本試験の被験者を対象とした PK サブ試験への参加の有無，スクリーニング時の Gd 造影 T1 病変数（0 又は 1 以上）とした。

二重盲検投与期は，プラセボ対照投与期（12 週間）及び継続投与期（12 週間）で構成された。Week 0 の治験薬初回投与時には，コンディショニング投与（以下，CD）ありの群に割り付けられた被験者に CD として OMB 3 mg を投与し，残りの被験者にはプラセボを投与した。CD は，目標用量での投与 1 週間前に低用量を投与することで，OMB 投与後の注射に伴う全身反応が軽減されるかを探索的に評価するために設定した。割り付けられた用法用量での治験薬投与は Week 1 から開始した。継続投与期には，プラセボ群では Week 12 に OMB 3 mg を単回投与し，プラセボ群以外では割り付けられた用法用量を継続した。

Table 1-4　　ランダム化比及び投与スケジュール（OMS112831 試験）

	W0	W1	W4	W8	W12	W16	W20	目標ランダム化被験者数	ランダム化比	本書で示した投与群名
Placebo	PBO	PBO	PBO	PBO	3 mg	PBO	PBO	56	4	プラセボ群
OMB 3 mg q12 w	PBO	3 mg	PBO	PBO	3 mg	PBO	PBO	28	2	OMB 3 mg q12 w 群
OMB 30 mg q12 w	PBO	30 mg	PBO	PBO	30 mg	PBO	PBO	14	1	OMB 30 mg q12 w 群
OMB 30 mg q12 w + CD	3 mg	30 mg	PBO	PBO	30 mg	PBO	PBO	14	1	
OMB 60 mg q12 w	PBO	60 mg	PBO	PBO	60 mg	PBO	PBO	14	1	OMB 60 mg q12 w 群
OMB 60 mg q12 w + CD	3 mg	60 mg	PBO	PBO	60 mg	PBO	PBO	14	1	
OMB 60 mg q4 w	PBO	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	28	2	OMB 60 mg q4 w 群
OMB 60 mg q4 w + CD	3 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	28	2	

Source：5.3.4.2-1-Table 1 を改編
CD = コンディショニング投与（Week 0 の治験薬初回投与時に OMB 3 mg を投与），PBO = プラセボ，W = Week

追跡調査期では，二重盲検投与期を完了又は中止した被験者の安全性，有効性，及び B 細胞数を評価した。個別追跡調査期では，追跡調査期に 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しなかった被験者を対象に，B 細胞数が回復するまで（最長 Week 132 まで），B 細胞数及び安全性の評価を継続した。

本書で示す試験結果は，CD の有無にかかわらず，目標用法及び用量別に 5 群で提示した。

1.1.1.2.3 OMS115102 試験

OMS115102 試験は，RRMS 患者を対象に，OMB 100 mg，300 mg，又は 700 mg を 2 週間隔で 2 回点滴静脈内投与したときの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，クロスオーバー，国際共同，第 II 相試験である。本試験は，スクリーニング期（最長 5 週間），二重盲検投与期（第 1 期：0～24 週間，第 2 期：24～48 週間），個別追

跡調査期（最短 12 週間）の 3 期で構成された。二重盲検投与期では，OMB の低用量から，すなわち 100 mg，300 mg，700 mg の順に被験者を登録した。

スクリーニング期に適格と判断された被験者を，二重盲検投与期の Day 0 に，OMB の各用量内で，OMB 群又はプラセボ群に 2：1 の比でランダム化した。OMB 群の被験者には，第 1 期に OMB を，第 2 期にプラセボを投与した。プラセボ群の被験者には，第 1 期にプラセボを，第 2 期に OMB を投与した。

個別追跡調査期では，12 週ごとに B 細胞数及び IgG を測定し，これらの値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評価した。

1.1.1.3 安全性に関するその他の情報源

安全性に関するその他の情報源の要約を Table 1-5 に示す。

Table 1-5 安全性に関するその他の情報源の要約

項目	報告日	データカットオフ日	添付資料番号
120-day safety update report [a)]	2020 年 4 月 6 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	5.3.5.3-6

a) G2301 試験及び G2302 試験の追跡調査期の追加情報を含む併合データを，その他の情報源として提示した。治験薬曝露に関するデータは，両試験の主要評価時点である二重盲検投与期完了時の中間集計の併合データ［OMB 群：被験者数 946 名，治験薬投与期間（平均値）574.0 日］から変更はない。各試験での安全性解析対象被験者数及び治験薬投与期間は Table 1-7 に示す。

1.1.2 安全性の評価方法

本項では，OMB の安全性を評価する上で主として用いた G2301 試験，G2302 試験，及び G1301 試験の安全性評価項目及び評価方法を示す。G2102 試験，OMS112831 試験，及び OMS115102 試験の安全性評価項目及び評価方法は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

1.1.2.1 安全性の評価項目

本書で評価した安全性評価項目は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，及び心電図とした。

1.1.2.1.1 有害事象

有害事象の定義

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。

有害事象の収集方法

治療担当医師は，試験期間中の各来院時に被験者に誘導的でない質問によって有害事象の有無を調査した。また，被験者の来院時又は来院と来院の間の自発的な報告，診察，臨床検査，その他の評価により有害事象の情報を収集した。

有害事象の判定基準

1）重症度

有害事象の重症度は，有害事象共通用語規準（CTCAE）version 5.0 を用いて評価した。

CTCAE グレードは有害事象ごとに基準が設定されている。CTCAE グレード 1～4 の 4 段階で評価し，グレード 5（死亡）は使用しなかった。CTCAE に該当する有害事象がない場合，1 = 軽度，2 = 中等度，3 = 高度，4 = 生命を脅かす，で評価した。

2）治験薬との関連

治験薬との関連は 2 段階（no：なし，yes：あり）で判定した。「yes：あり」と判定された有害事象を副作用とした。

3）重篤性

以下の 5 つの基準のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」と定義した。

- 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。ただし，次の場合を除く：
  - 対象疾患に関する規定どおりの治療又は観察のための入院で，状態の悪化を伴わない場合（MS 再発治療のための入院）
  - 対象疾患には無関係な既存の病態に対する待機的治療又は以前から計画されていた治療のための入院で，同意取得以降に悪化していない場合
  - 上述の重篤な有害事象の定義のいずれにも合致しない事象に対する救急外来での治療で，入院に至らない場合
  - 全身状態の悪化を伴わない，社会的事由及び介護者の一時休息のための入院
- 医学的に重要なもの，すなわち被験者を危険にさらすか，又は上記のような結果に至ることを防止するために内科的又は外科的処置を必要とするような事象と定義されるもの

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，「医学的に重要なもの」として重篤と評価した。

MS 再発は，医学的に重要と考えられ，入院に至ることも多いため，重篤な有害事象の定義を満たす場合が考えられ，また，MS による障害進行は，重篤な有害事象の定義「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」を満たす場合が考えられる。しかし，MS 再発及び障害進行は，ともに G2301 試験，G2302 試験，及び G1301 試験の有効性評価項目の 1 つであるため，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。

使用した有害事象の辞書

いずれの事象も，有害事象の標準化には ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。外国第 III 相併合データの注目すべき有害事象では MedDRA version 22.1，それ以外の有害事象では MedDRA version 22.0 を用いた。G1301 試験の投与 24 週後までの中間集計では MedDRA version 22.1，投与 48 週後中間集計では MedDRA version 23.0 を用いた。

また，有害事象の日本語への翻訳には，標準化に使用した辞書に対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/J）を使用した。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。

重要な有害事象

「治験薬の投与中止に至った有害事象」及び「治験薬の休薬を要した有害事象」をその他の重要な有害事象と定義した。

1.1.2.1.2 臨床検査

本書で評価した臨床検査項目を Table 1-6 に示す。いずれの項目も中央検査機関で分析した。B 細胞数及び免疫原性は，CTD 2.7.2「臨床薬理試験」で評価した。

Table 1-6　臨床検査項目

血液学的検査	:	白血球数，好中球数，リンパ球数，ヘモグロビン数，血小板数
血液生化学的検査	:	総コレステロール，トリグリセリド，ALT，AST，GGT，アミラーゼ，TBL，ALP，クレアチニン
尿検査	:	グルコース，潜血，蛋白，アルブミン
その他	:	IgG 濃度，IgM 濃度

1.1.2.1.3 バイタルサイン

坐位安静時の脈拍数，収縮期血圧，拡張期血圧，体温，及び体重を評価した。

1.1.2.1.4 心電図

12 誘導心電図を評価した。

1.1.3　安全性解析における集団及びグループ分け

1.1.3.1　安全性評価対象集団

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。

Extension SAF は，G1301 試験の継続投与パートで OMB を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。

1.1.3.2 安全性データの併合

外国第 III 相検証試験 2 試験（G2301 試験及び G2302 試験）は，同時期に実施された同一デザインの検証試験であり，被験者の組入れ基準及び目標被験者数も同一で，かつ人口統計学的特性，曝露期間，及び安全性の結果も類似していた（CTD 2.7.6-4.1 項）。OMB の安全性を評価する上で，試験ごとでは傾向が評価しにくい安全性プロファイル，特に発現率が低いものの重要な有害事象を包括的に評価するために，これら 2 試験の安全性データを併合して評価した。

安全性データを併合した試験を Table 1-7 に示す。

Table 1-7 安全性データを併合した試験

データセット	対象患者	併合対象の試験	投与群	安全性解析対象（名）	治験薬投与期間（平均値）
外国第 III 相併合	RMS	G2301 試験 • データカットオフ日：2019 年 7 月 5 日 G2302 試験 • データカットオフ日：2019 年 7 月 10 日	OMB 20 mg TER 14 mg	N = 1882 OMB 群 946 TER 群 936	OMB 群 574.0 日 TER 群 545.5 日

1.1.4 安全性の解析方法

本項では，OMB の安全性を評価する上で主として用いた外国第 III 相併合データ及び G1301 試験の解析方法を示す。G2102 試験の解析方法は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

OMS112831 試験では，プラセボ群の被験者にも投与 12 週後に OMB が投与された。本書では，OMB の安全性をプラセボと比較するために，投与 12 週後（プラセボ対照投与期）までのデータのみを事後解析した結果を用いた。また，OMS115102 試験は，投与 24 週後に OMB 投与とプラセボ投与をクロスオーバーする試験デザインであった。本書では，OMB の安全性をプラセボと比較するために，投与 24 週後（二重盲検投与期第 1 期）までのデータのみを事後解析した結果を用いた。本書に提示した両試験の有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の事後解析の方法は，本項に示す外国第 III 相併合データと同様である。両試験の試験全体の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

1.1.4.1 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，CTCAE に基づく重症度別，在宅自己投与の有無別，及び初回発現時期別（G1301 試験の投与 48 週後中間集計のみ）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（Table 1-1）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。有害事象は特に記載のない限り，器官別大分類（SOC）別，PT 別に集計した。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 Week 24 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の解析

注目すべき有害事象の解析では，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，MedDRA 標準検索式（SMQ）等を用いて関連する事象を定義し（Table 1-8），外国第 III 相併合データ及び G1301 試験を対象に解析した。各事象の定義の詳細は，5.3.5.3-5-Listing 1.2-1 に示した。

- 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，進行性多巣性白質脳症（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

注射に伴う全身反応又は注射部位反応の発現の有無及び関連症状の有無に関する集計は，これらの症状を漏れなく，かつ詳細に調査するために設計された症例報告書ページ上の判定結果に基づき行った。

Table 1-8　　本書で評価対象とした注目すべき有害事象の定義

注目すべき有害事象	定義
注射に関連する反応	
注射に伴う全身反応	注射に伴う反応（PT）
注射部位反応	注射部位反応（PT）
感染症	感染症および寄生虫症（primary SOC）
上気道感染	上気道感染（NMQ）
尿路感染	尿路感染（NMQ）
ヘルペスウイルス感染	ヘルペスウイルス感染（HLT）
下気道感染	下気道感染（NMQ）
水痘帯状疱疹ウイルス感染	水痘帯状疱疹ウイルス感染（NMQ）
日和見感染	日和見感染（NMQ）
B 型肝炎ウイルスの感染及び再活性化	B 型肝炎感染（NMQ）
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）
悪性腫瘍	悪性腫瘍（SMQ）
前癌状態	前癌状態（SMQ）
薬剤誘発性肝障害	薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ）（Narrow）
好中球減少症	好中球減少症（NMQ）
急性腎不全関連事象	急性腎不全（SMQ）（Narrow）
自殺念慮又は自殺行為	うつ病および自殺／自傷（SMQ）
薬物乱用又は薬物依存	薬物乱用および依存（SMQ）（Narrow）

Source：5.3.5.3-5-Listing 1.2-1
PT：preferred term，HLT：high level term，NMQ：Novartis MedDRA queries，SMQ：standardised MedDRA queries
MedDRA version 22.1 を使用

1.1.4.2　臨床検査

血液学的検査及び血液生化学的検査は，CTCAE グレードに基づく判定基準（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投与群別に集計した。また，肝機能検査値の臨床的に注目すべき異常の基準（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。また，外国第 III 相併合データでは血液学的検査及び血液生化学的検査の推移の Box plot を作成した。

尿検査は，検査項目陽性の被験者数とその割合を評価時点別に集計し，ベースライン及び試験中に最も悪化した値が認められた時点のシフトテーブルを作成した。

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。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。また，IgG 濃度及び IgM 濃度の推移の Box plot を作成した。

Table 1-9 臨床検査異常の CTCAE グレードに基づく判定基準

臨床検査値異常	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ヘモグロビン低値	< LLN～100 g/L	< 100～80 g/L	< 80 g/L 輸血が必要	—
血小板数低値	< LLN～75.0 × 10^9/L	< 75.0～50.0 × 10^9/L	< 50.0～25.0 × 10^9/L	< 25.0 × 10^9/L
白血球数低値	< LLN～3.0 × 10^9/L	< 3.0～2.0 × 10^9/L	< 2.0～1.0 × 10^9/L	< 1.0 × 10^9/L
好中球数低値	< LLN～1.5 × 10^9/L	< 1.5～1.0 × 10^9/L	< 1.0～0.5 × 10^9/L	< 0.5 × 10^9/L
リンパ球数低値	< LLN～0.8 × 10^9/L	< 0.8～0.5 × 10^9/L	< 0.5～0.2 × 10^9/L	< 0.2 × 10^9/L
リンパ球数高値	—	> 4～20 × 10^9/L	> 20 × 10^9/L	—
ALT 高値	> ULN～3.0 × ULN	> 3.0～5.0 × ULN	> 5.0～20.0 × ULN	> 20.0 × ULN
	BL 異常の場合： > 1.5 – 3.0 × BL	BL 異常の場合： > 3.0 – 5.0 × BL	BL 異常の場合： > 5.0 – 20.0 × BL	BL 異常の場合： > 20.0 × BL
AST 高値	> ULN～3.0 × ULN	> 3.0～5.0 × ULN	> 5.0～20.0 × ULN	> 20.0 × ULN
	BL 異常の場合： 1.5 – 3.0 × BL	BL 異常の場合： > 3.0 – 5.0 × BL	BL 異常の場合： > 5.0 – 20.0 × BL	BL 異常の場合： > 20.0 × BL
TBL 高値	> ULN～1.5 × ULN	> 1.5～3.0 × ULN	> 3.0～10.0 × ULN	> 10.0 × ULN
	BL 異常の場合： > 1.0 – 1.5 × BL	BL 異常の場合： > 1.5 – 3.0 × BL	BL 異常の場合： > 3.0 – 10.0 × BL	BL 異常の場合： > 10.0 × BL
GGT 高値	> ULN ～ 2.5 × ULN	> 2.5 ～ 5.0 × ULN	> 5.0 ～ 20.0 × ULN	> 20.0 × ULN
	BL 異常の場合： 2.0 – 2.5 × BL	BL 異常の場合： > 2.5 – 5.0 × BL	BL 異常の場合： > 5.0 – 20.0 × BL	BL 異常の場合： > 20.0 × BL
ALP 高値	> ULN ～ 2.5 × ULN	> 2.5 ～ 5.0 × ULN	> 5.0 ～ 20.0 × ULN	> 20.0 × ULN
	BL 異常の場合： 2.0 – 2.5 × BL	BL 異常の場合： > 2.5 – 5.0 × BL	BL 異常の場合： > 5.0 – 20.0 × BL	BL 異常の場合： > 20.0 × BL
クレアチニン高値 a)	> ULN～1.5 × ULN	> 1.5～3.0 × ULN 又は > 1.5～3.0 × BL	> 3.0～6.0 × ULN 又は > 3.0 × BL	> 6.0 × ULN
血清アミラーゼ高値 b)	> ULN ～ 1.5 × ULN	> 1.5 ～ 2.0 × ULN	> 2.0 ～ 5.0 × ULN	> 5.0 × ULN
コレステロール高値	> ULN～7.75 mmol/L	> 7.75～10.34 mmol/L	> 10.34～ 12.92 mmol/L	> 12.92 mmol/L
トリグリセリド高値	1.71～3.42 mmol/L	> 3.42～5.7 mmol/L	> 5.7～11.4 mmol/L	> 11.4 mmol/L

LLN：基準値下限，ULN：基準値上限，BL：ベースライン
a) 測定値が ULN に対する基準及び BL に対する基準の両方に該当する場合には，グレードの高い基準に該当とした。
b) 血清アミラーゼに限り CTCAE version 4.03 の定義を使用。

Table 1-10 肝機能検査値の臨床的に注目すべき異常の基準

項目	基準
ALT 又は AST	> 3 × ULN，> 5 × ULN，> 8 × ULN，> 10 × ULN，> 20 × ULN > 3 × ULN かつ，悪心，嘔吐，疲労，全身倦怠感，腹痛のいずれか，又は好酸球増加症を伴う発疹 a)
TBL	> 1 × ULN，> 1.5 × ULN，> 2 × ULN,
ALP	> 1.5 × ULN，> 2 × ULN， > 5 × ULN
ALT 又は AST 及び TBL	ALT 又は AST > 3 × ULN 及び TBL > 1.5 × ULN, ALT 又は AST > 3 × ULN 及び TBL > 2 × ULN
ALP 及び TBL	ALP > 3 × ULN 及び TBL > 2 × ULN, ALP > 5 × ULN 及び TBL > 2 × ULN
ALT 又は AST 及び TBL 及び ALP	ALT 又は AST > 3 × ULN 及び TBL > 2 × ULN 及び ALP < 2 × ULN (Hy's Law の基準)

ULN：基準値上限
a) 外国第 III 相併合のみ

1.1.4.3 バイタルサイン

バイタルサインは，ベースライン後に新たに認められた又は悪化した臨床的に注目すべき異常値の基準（Table 1-11）に該当した被験者数とその割合を投与群別に集計した。

Table 1-11 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準

項目	併合解析/試験	基準
脈拍数	外国第 III 相併合	高値：> 100 bpm 低値：< 60 bpm
	G1301 試験	高値：> 120 bpm 低値：< 50 bpm
収縮期血圧	外国第 III 相併合	高値：> 160 mmHg，> 140 mmHg 低値：< 90 mmHg
	G1301 試験	高値：≥ 160 mmHg 低値：≤ 90 mmHg
拡張期血圧	外国第 III 相併合	高値：> 100 mmHg，> 90 mmHg 低値：< 50 mmHg
	G1301 試験	高値：≥ 100 mmHg 低値：≤ 50 mmHg
体温	外国第 III 相併合	高値：> 38.0°C 低値：< 36.0°C
	G1301 試験	高値：> 38.3°C
体重	外国第 III 相併合	高値：ベースラインから 7%以上の増加 低値：ベースラインから 7%以上の減少
	G1301 試験	高値及び低値：ベースラインから 7%以上の増減

1.1.4.4 心電図

12 誘導心電図は，心電図パラメータの臨床的に注目すべき異常値の基準（Table 1-12）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値の発現率を投与群別に集計した。

Table 1-12 心電図パラメータの臨床的に注目すべき異常値の基準

項目	併合解析/試験	基準
QTcF	外国第 III 相併合	> 500 msec，> 480 msec，> 450 msec
	G1301 試験	男女：> 500 msec，ベースラインから 60 msec 超の延長， 男性のみ：> 450 msec，< 350 mesc， 女性のみ：> 460 msec，< 360 msec
QRS	外国第 III 相併合	ベースラインから 25%超の増加かつ> 110 msec
	G1301 試験	ベースラインから 25%超の増加，< 70 msec，> 120 msec
PR 間隔	外国第 III 相併合	< 110 msec，> 200 msec
	G1301 試験	< 110 msec，> 200 msec
心拍数	外国第 III 相併合	—
	G1301 試験	< 40 beats/min，> 120 beats/min

1.1.4.5 部分集団の検討

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，及び器官別又は症候群別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）

1.1.5 安全性データの提示

本書に提示した安全性データの一覧を Table 1-13 に示す。

Table 1-13 本書に提示した安全性データの一覧

	評価資料		参考資料		
	外国第 III 相併合データ（G2301 試験及び G2302 試験，実薬対照）	G1301 試験（国際共同，プラセボ対照）	G2102 試験（生物学的同等性）	OMS112831 試験（皮下投与の用量設定）	OMS115102 試験（静脈内投与の用量設定）
曝露情報	○	○	○	○	○
人口統計学的データ	○	○	○	○	○
有害事象					
有害事象	○	○	—	—	—
副作用	○	○	—	—	—
重症度別	○	○	—	—	—
用量別	—	—	—	○	—
製剤別	—	—	○	—	—
在宅自己投与	○	○ a)	—	—	—
初回発現時期別	—	○ a)	—	—	—
死亡	○	○	○	○	○
重篤な有害事象	○	○	○	○	○
重要な有害事象					
投与中止に至った有害事象	○	○	○	○	○
休薬を要した有害事象	○	○	—	—	—
器官別又は症候群別有害事象	○	○	—	—	—
臨床検査	○	○	—	—	—
バイタルサイン	○	○	—	—	—
心電図	○	○	—	—	—
部分集団解析					
年齢	○	—	—	—	—
性別	○	—	—	—	—
人種	○	—	—	—	—
地域	○	○ b)	—	—	—
前治療	○	—	—	—	—

—：本書に提示なし
a) 投与 48 週後中間集計のみ提示
b) 日本を含む

1.2 全般的な曝露状況

本項では，外国第 III 相併合データ，G1301 試験，G2102 試験，OMS112831 試験，OMS115102 試験の順に，被験者の内訳及び曝露期間を示す。

1.2.1 被験者の内訳

1.2.1.1 外国第 III 相併合データ

G2301 試験及び G2302 試験では計 2557 名がスクリーニングされ，1882 名（OMB 群 946 名，TER 群 936 名，以下同順）がランダム化され，全員に治験薬が投与された。ランダム化された 1882 名のうち，1578 名（813 名，765 名）が二重盲検投与期を完了した（Table 1-14）。

二重盲検投与期を中止した被験者の割合（13.8%，17.6%）は，TER 群に比べて 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（5.1%，8.9%），有害事象（3.2%，2.9%）であった。

ランダム化された 1882 名全員が FAS に，治験薬が投与された 1882 名全員が SAF に含まれた。

Table 1-14 被験者の内訳（外国第 III 相併合データ，FAS）

Disposition/Reason	OMB 20 mg N = 946 n (%)	TER 14 mg N = 936 n (%)	All patients N = 1882 n (%)
二重盲検投与期を完了した被験者 [a)]	813 (85.9)	765 (81.7)	1578 (83.8)
治験薬投与を完了	783 (82.8)	729 (77.9)	1512 (80.3)
治験薬投与を中止	30 (3.2)	36 (3.8)	66 (3.5)
二重盲検投与期を中止した被験者 [a)]	131 (13.8)	165 (17.6)	296 (15.7)
二重盲検投与期の主な中止理由			
被験者又は法的保護者の判断	48 (5.1)	83 (8.9)	131 (7.0)
有害事象	30 (3.2)	27 (2.9)	57 (3.0)
医師の判断	17 (1.8)	15 (1.6)	32 (1.7)
効果不十分	8 (0.8)	21 (2.2)	29 (1.5)
追跡不能	19 (2.0)	10 (1.1)	29 (1.5)
治験実施計画書からの逸脱	5 (0.5)	2 (0.2)	7 (0.4)
妊娠	2 (0.2)	3 (0.3)	5 (0.3)
治験薬の投与不遵守	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.2)
新しい治療に変更	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
管理上の理由	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)

Source: 5.3.5.3-5-Table C2 1.2-1，Table C2 1.2-2
N：二重盲検投与期を開始した被験者数
二重盲検投与期を完了した被験者には，二重盲検投与期中に治験薬投与を中止したものの二重盲検投与期完了まで追跡調査を継続した被験者を含む。
二重盲検投与期の主な中止理由は，All patients の割合の降順に提示
a) 二重盲検投与期を完了した被験者及び二重盲検投与期を中止した被験者のいずれにも集計されていない 8 名のうち，7 名は治験薬投与を完了し，残る 1 名（OMB 群）は治験薬投与及び試験を中止していた。

1.2.1.2 G1301 試験

G1301 試験では 94 名がスクリーニングされ，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，全員に治験薬が投与された。ランダム化された 64 名のうち，59 名（40 名，19 名）が二重盲検投与期を完了し，5 名（3 名，2 名）が二重盲検投与期を中止した（Table 1-15）。

二重盲検投与期を中止した被験者の割合（7.0%，9.5%）に，投与群間で明らかな違いはなかった。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 64 名全員が FAS に，治験薬が投与された 64 名全員が SAF に含まれた。

Table 1-15 被験者の内訳（G1301 試験，FAS）

Disposition/Reason	OMB 20 mg N = 43 n (%)	Placebo N = 21 n (%)	All Patients N = 64 n (%)
二重盲検投与期を完了した被験者	40 (93.0)	19 (90.5)	59 (92.2)
二重盲検投与期を中止した被験者	3 (7.0)	2 (9.5)	5 (7.8)
二重盲検投与期の主な中止理由			
効果不十分	1 (2.3)	1 (4.8)	2 (3.1)
被験者又は法的保護者の判断	1 (2.3)	1 (4.8)	2 (3.1)
追跡不能	1 (2.3)	0	1 (1.6)

Source: 5.3.5.1-3-Table 14.1-1.2
N：二重盲検投与期を開始した被験者数
中止の主な理由は，All patients の割合の降順に提示

1.2.1.3 G2102 試験

G2102 試験では 284 名（AI 腹部群：128 名，PFS 腹部群：130 名，AI 大腿部群：13 名，PFS 大腿部群：13 名）がランダム化され，全員に治験薬が投与された。ランダム化された 284 名のうち，283 名が治療期を完了し，残る 1 名（PFS 腹部群）は有害事象により治療期を中止した（5.3.1.2-1-Table 14.1-1.1）。

治験薬が投与された 284 名全員が SAF に含まれた。

1.2.1.4 OMS112831 試験

OMS112831 試験では 232 名がランダム化され，231 名（OMB 60 mg q4w 群 64 名，OMB 60 mg q12w 群 34 名，OMB 30 mg q12w 群 32 名，OMB 3 mg q12w 群 34 名，プラセボ群 67 名，以下同順）に治験薬が投与された。ランダム化された 232 名のうち，219 名が 12 週間のプラセボ対照投与期を完了し，残る 13 名（4 名，2 名，2 名，3 名，2 名）はプラセボ対照投与期を中止した（5.3.5.3-5-Table C1 1.2-1，5.3.4.2-1-Table 6.01，Table 6.03）。

プラセボ対照投与期を中止した 13 名の主な中止理由は，有害事象（4 名，1.7%），治験実施計画書の逸脱（4 名，1.7%）であった。有害事象により中止した 4 名はすべて OMB 群であったが，そのうち 2 名は OMB 3 mg q12w 群であり，用法用量との関連は認められなかった。

治験薬が投与された 231 名全員が SAF に含まれた。

1.2.1.5 OMS115102 試験

OMS115102 試験では 38 名（OMB 群 26 名，プラセボ群 12 名）がランダム化され，全員に治験薬が投与された。ランダム化された 38 名のうち，37 名が 24 週間の二重盲検投与期第 1 期の投与を完了し，残る 1 名（OMB 300 mg i.v.群）は有害事象により二重盲検投与期第 1 期を中止した（5.3.5.3-5-Table C0 1.2-1，5.3.4.2-3-EOT1 Table 1）。

治験薬が投与された 38 名全員が SAF に含まれた。

1.2.2 総合的な曝露の程度

1.2.2.1 外国第 III 相併合データ

外国第 III 相併合データの治験薬投与期間を Table 1-16 に示す。

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。

Table 1-16 治験薬投与期間（外国第 III 相併合データ，SAF）

	OMB 20 mg N = 946	TER 14 mg N = 936
投与期間 - n (%)	946 (100.0)	936 (100.0)
< 48 weeks (1 year)	114 (12.1)	121 (12.9)
48 weeks to 96 weeks (1 to 2 years)	520 (55.0)	598 (63.9)
> 96 weeks (2 years)	312 (33.0)	217 (23.2)
投与期間（日）		
n	946	936
Mean (SD)	574.0 (186.22)	545.5 (180.81)
Q1	528.0	501.0
Median	599.5	576.0
Q3	699.0	671.5
Min-Max	31-873	13-848
総曝露期間（人年）	1486.7	1397.8

Source: 5.3.5.3-5-Table C2 1.2-3
OMB 群（28 ± 3 日ごとに皮下投与）の投与期間は，最終投与日 − 初回投与日 + 31 − ［（j + 1）回目の投与日 − j 回目の投与日 − 31］として算出した。j 及び j + 1 は，31 日を超えた間隔での連続投与を示す。
TER 群（1 日 1 回経口投与）の投与期間は，最終投与日 − 初回投与日 + 1 −（治験薬の休薬日数）として算出した。
総曝露期間（人年）は，全被験者の治験薬投与期間の合計/365.25 として算出した。

1.2.2.2 G1301 試験

G1301 試験の治験薬投与期間を Table 1-17 に示す。

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。

Table 1-17 治験薬投与期間（G1301 試験，SAF）

	OMB 20 mg N = 43	Placebo N = 21
投与期間 - n (%)	43 (100.0)	21 (100.0)
≥ 4 weeks	43 (100.0)	21 (100.0)
≥ 8 weeks	43 (100.0)	20 (95.2)
≥ 12 weeks	42 (97.7)	20 (95.2)
≥ 24 weeks	40 (93.0)	19 (90.5)
投与期間（日）		
n	43	21
Mean (SD)	190.4 (29.47)	189.8 (33.93)
Q1	196.0	197.0
Median	199.0	199.0
Q3	199.0	199.0
Min-Max	59-202	45-201
総曝露期間（人年）	22.4	10.9

Source: 5.3.5.1-3-Table 14.3-1.1
OMB 群及びプラセボ群（いずれも 28 ± 3 日ごとに皮下投与）の投与期間は，最終投与日 − 初回投与日 + 31 −［（j + 1）回目の投与日 − j 回目の投与日 − 31］として算出した。j 及び j + 1 は，31 日を超えた間隔での連続投与を示す。
総曝露期間（人年）は，全被験者の治験薬投与期間の合計/365.25 として算出した。

1.2.2.3 G2102 試験

治験薬投与期間の中央値は，いずれの群でも 85.0～86.0 日であり，投与群間で同程度であった（5.3.1.2-1-Table 14.3-1.2）。

1.2.2.4 OMS112831 試験

プラセボ対照投与期に，いずれの群もほとんどの被験者（97%～100%）で治験実施計画書の規定どおりに治験薬が投与された（5.3.4.2-1-Table 6.19）。治験薬投与期間の中央値は，いずれの群でも 87.0 日であった（5.3.5.3-5-Table C1 1.2-3）。

1.2.2.5 OMS115102 試験

二重盲検投与期第 1 期に，ほとんどの被験者（38 名中 37 名）で，治験実施計画書の規定どおりに治験薬が 2 回，静脈内投与された。残る 1 名は，OMB 300 mg の初回投与後の有害事象により投与中止となった（5.3.4.2-3-EOT1 Listing 3，EOT2 Listings 2）。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 外国第 III 相併合データ

外国第 III 相併合データの主な人口統計学的特性を Table 1-18 に示す。

FAS での男女比は約 1：2 で女性が多く，平均年齢は 38.2 歳，平均体重は 74.46 kg であり，ほとんど（88.1%）の被験者が白人であった。主な人口統計学的特性に投与群間で不均衡は認められなかった（5.3.5.3-5-Table C2 1.3-1）。

MS の初発症状からの平均罹病期間は 8.23 年，MS 診断後の平均期間は 5.62 年であった。SPMS の被験者が 5.7%含まれ，SPMS に移行後の平均期間は 3.889 年であった（5.3.5.3-5-Table C2 1.3-3）。

過去 12 ヵ月の平均再発回数は 1.3 回，過去 12～24 ヵ月の平均再発回数は 0.8 回であり，直近の再発からの平均期間は 7.630 ヵ月であった。ベースラインの疾患特性に投与群間で不均衡は認められなかった（5.3.5.3-5-Table C2 1.3-3）。

MS の疾患修飾薬の治療歴を有していた被験者は約 6 割（60.2%）であった。比較的よく使われていた疾患修飾薬は，IFN β-1a や IFN β-1b 等の IFN β（38.2%），グラチラマー酢酸塩（26.4%），フマル酸ジメチル及びフィンゴリモド（各 8.1%）であった。MS の疾患修飾薬の治療歴に投与群間で不均衡は認められなかった（5.3.5.3-5-Table C2 1.3-4）。

Table 1-18 主な人口統計学的特性（外国第 III 相併合データ，FAS）

	OMB 20 mg N = 946	TER 14 mg N = 936	All patients N = 1882
年齢（歳） - n (%)			
≥ 18 - ≤ 30 years	223 (23.6)	219 (23.4)	442 (23.5)
> 30 - ≤ 40 years	306 (32.3)	345 (36.9)	651 (34.6)
> 40 - ≤ 55 years	414 (43.8)	371 (39.6)	785 (41.7)
> 55 years[a)]	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.2)
年齢（歳）			
n	946	936	1882
Mean (SD)	38.4 (9.04)	38.0 (9.22)	38.2 (9.13)
Median	39.0	38.0	38.0
Min-Max	18-56	18-56	18-56
性別 - n (%)			
Male	309 (32.7)	300 (32.1)	609 (32.4)
Female	637 (67.3)	636 (67.9)	1273 (67.6)

	OMB 20 mg N = 946	TER 14 mg N = 936	All patients N = 1882
人種 - n (%)			
White	829 (87.6)	829 (88.6)	1658 (88.1)
Asian	36 (3.8)	35 (3.7)	71 (3.8)
Black or African American	28 (3.0)	38 (4.1)	66 (3.5)
Other	42 (4.4)	28 (3.0)	70 (3.7)
Unknown	11 (1.2)	6 (0.6)	17 (0.9)
体重 (kg)			
n	946	936	1882
Mean (SD)	74.22 (19.449)	74.71 (18.961)	74.46 (19.204)
Median	70.00	71.75	70.80
Min-Max	40.5-171.5	39.5-170.3	39.5-171.5
BMI (kg/m^2)			
n	946	934	1880
Mean (SD)	25.86 (6.217)	25.93 (6.022)	25.90 (6.119)
Median	24.38	24.89	24.61
Min-Max	15.4-57.8	14.4-55.4	14.4-57.8

Source: 5.3.5.3-5-Table C2 1.3-1
年齢は治験薬初回投与日及び生年月日から算出した。BMI は身長及び体重に基づき算出した。
a) 治験薬初回投与日及び生年（月日は不明）から算出された年齢が 56 歳であった当該 4 名は，組入れ時及びランダム化時の実際の年齢は 55 歳であり，選択基準に適合していた。

1.3.2 G1301 試験

G1301 試験の主な人口統計学的特性を Table 1-19 に示す。

FAS での男女比は約 1：6 で女性が多く，平均年齢は 35.2 歳，平均体重は 60.47 kg であり，人種はアジア人及び白人が 1：1 であった。アジア人はすべて日本の治験実施医療機関から，白人はすべてロシアの治験実施医療機関から登録された（5.3.5.1-3-Listing 16.1.7-1.1）。男性の割合はプラセボ群（9.5%）に比べ OMB 群（16.3%）で高く，平均体重はプラセボ群（64.87 kg）に比べ OMB 群（58.31 kg）で軽かった。

MS の初発症状からの平均罹病期間は 7.95 年，MS 診断後の平均罹病期間は 5.40 年であり，病型はいずれも RRMS であった（5.3.5.1-3-Table 14.1-3.3）。

過去 12 ヵ月の平均再発回数は 1.5 回，過去 12～24 ヵ月の平均再発回数は 0.6 回であり，直近の再発からの平均期間は 7.27 ヵ月であった。過去 12 ヵ月の平均再発回数はプラセボ群（1.2 回）に比べ OMB 群（1.6 回）で多かったが，過去 12～24 ヵ月の平均再発回数はいずれの群も 0.6 回で同じであった。一方，Gd 造影 T1 病変が認められなかった被験者の割合はプラセボ群（47.6%）に比べ OMB 群（60.5%）で高かった（5.3.5.1-3-Table 14.1-3.2，Table 14.1-3.3）。

MS の疾患修飾薬の治療歴を有していた被験者は 68.8%であった。比較的よく使われていた疾患修飾薬は，IFN β-1a や IFN β-1b 等の IFN β（37.5%），フマル酸ジメチル（32.8%），フィンゴリモド（20.3%），グラチラマー酢酸塩（15.6%）であった（5.3.5.1-3-Table 14.1-3.4）。

Table 1-19 主な人口統計学的特性（G1301 試験，FAS）

	OMB 20 mg N = 43 n (%)	Placebo N = 21 n (%)	All Patients N = 64 n (%)
年齢（歳） - n (%)			
18-39 years	30 (69.8)	15 (71.4)	45 (70.3)
40-55 years	13 (30.2)	6 (28.6)	19 (29.7)
年齢（歳）			
n	43	21	64
Mean (SD)	35.0 (9.49)	35.5 (8.93)	35.2 (9.24)
Median	35.0	34.0	34.5
Min-Max	18-55	18-53	18-55
性別 - n (%)			
Male	7 (16.3)	2 (9.5)	9 (14.1)
Female	36 (83.7)	19 (90.5)	55 (85.9)
人種 - n (%)			
Asian	21 (48.8)	11 (52.4)	32 (50.0)
White	22 (51.2)	10 (47.6)	32 (50.0)
体重 (kg)			
n	43	21	64
Mean (SD)	58.31 (11.839)	64.87 (9.839)	60.47 (11.567)
Median	55.20	64.30	57.20
Min-Max	44.0-99.9	47.4-86.1	44.0-99.9
BMI (kg/m^2)			
n	43	21	64
Mean (SD)	21.41 (4.062)	23.65 (3.590)	22.15 (4.026)
Median	19.78	22.71	21.21
Min-Max	16.9-34.3	18.2-29.8	16.9-34.3

Source: 5.3.5.1-3-Table 14.1-3.1
BMI は身長及び体重に基づき算出した。

1.3.3 G2102 試験

SAF での男女比は約 3：7 で女性が多く，平均年齢は 37.3 歳，平均体重は 73.70 kg であり，ほとんど（96.8%）の被験者が白人であった。主な人口統計学的特性に投与群間で不均衡は認められなかった（5.3.1.2-1-Table 14.1-3.1）。

1.3.4 OMS112831 試験

FAS での男女比は約 1：2 で女性が多く，平均年齢は 37.2 歳，平均体重は 73.54 kg であり，ほとんど（97.4%）の被験者が白人であった。主な人口統計学的特性に投与群間で不均衡は認められなかった（5.3.5.3-5-Table C1 1.3-1）。

1.3.5 OMS115102 試験

FAS での性別は女性が 57.9%と多く，平均年齢は 36.4 歳，平均体重は 72.97 kg であり，全員が白人であった。主な人口統計学的特性に投与群間で不均衡は認められなかった（5.3.5.3-5-Table C0 1.3-1）。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

有害事象の定義，収集方法，使用した有害事象の辞書及び解析方法は，1.1.2 項及び 1.1.4 項に示した。

2.1.1 比較的よくみられる有害事象

PT 別の「比較的よくみられる有害事象」は，外国第 III 相併合データ（SAF 1882 名）ではいずれかの群で 2%以上，G1301 試験（SAF 64 名）ではいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象と定義した。

2.1.1.1 有害事象

2.1.1.1.1 SOC 別

外国第 III 相併合データ

外国第 III 相併合データの SOC 別の有害事象発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）を Table 2-1 に示す。

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。

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。

Table 2-1 SOC 別の有害事象発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（外国第 III 相併合データ，SAF）

SOC	OMB 20 mg N = 946 n (%)	TER 14 mg N = 936 n (%)
合計	791 (83.6)	788 (84.2)
感染症および寄生虫症	488 (51.6)	493 (52.7)
傷害，中毒および処置合併症	278 (29.4)	226 (24.1)
神経系障害	272 (28.8)	300 (32.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	257 (27.2)	203 (21.7)
筋骨格系および結合組織障害	247 (26.1)	230 (24.6)
胃腸障害	224 (23.7)	286 (30.6)
臨床検査	201 (21.2)	192 (20.5)
皮膚および皮下組織障害	158 (16.7)	238 (25.4)
精神障害	154 (16.3)	135 (14.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	106 (11.2)	117 (12.5)
生殖系および乳房障害	58 (6.1)	79 (8.4)
眼障害	55 (5.8)	59 (6.3)
血管障害	55 (5.8)	77 (8.2)
代謝および栄養障害	53 (5.6)	72 (7.7)
腎および尿路障害	52 (5.5)	73 (7.8)
耳および迷路障害	41 (4.3)	34 (3.6)
血液およびリンパ系障害	32 (3.4)	44 (4.7)
心臓障害	26 (2.7)	33 (3.5)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	24 (2.5)	23 (2.5)
免疫系障害	16 (1.7)	27 (2.9)

Source: 5.3.5.3-5-Table C2 2.1-1
SOC は OMB 群の発現率の降順に提示。
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，1 名としてカウント。

G1301 試験

G1301 試験の SOC 別の有害事象発現率を Table 2-2 に示す。

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。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。

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（1.1.4.1 項）の結果，有害事象発現率は OMB 群で 69.8%，プラセボ群で 81.0%で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%（12 名），プラセボ群で 19.0%（4 名）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%（4 名），プラセボ群で 19.0%（4 名）であり，事後解析前と同じであった（5.3.5.1-3-Table 14.3.1-1.1）。

Table 2-2 SOC 別の有害事象発現率（G1301 試験，SAF）

SOC	OMB 20 mg N = 43 n (%)	Placebo N = 21 n (%)
合計 a)	30 (69.8)	17 (81.0)
感染症および寄生虫症	16 (37.2)	8 (38.1)
傷害，中毒および処置合併症 b)	12 (27.9)	7 (33.3)
神経系障害	9 (20.9)	5 (23.8)
筋骨格系および結合組織障害	6 (14.0)	2 (9.5)
胃腸障害	4 (9.3)	7 (33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (9.3)	4 (19.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (9.3)	0
眼障害	3 (7.0)	0
血液およびリンパ系障害	2 (4.7)	1 (4.8)
臨床検査	1 (2.3)	4 (19.0)
生殖系および乳房障害	1 (2.3)	1 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.3)	1 (4.8)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (4.8)
精神障害	0	3 (14.3)
血管障害	0	1 (4.8)

Source: 5.3.5.1-3-Table 14.3.1-1
SOC は OMB 群の発現率の降順に提示。
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，1 名としてカウント。
本集計には，プラセボ群に初めて OMB を投与した Week 24 の注射当日に発現した有害事象を含む。
a) 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（Table 14.3.1-1.1）でも同様に，OMB 群で 30 名（69.8%），プラセボ群で 17 名（81.0%）であった。
b) 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 12 名（27.9%），プラセボ群で 4 名（19.0%）であった。

2.1.1.1.2 PT 別

外国第 III 相併合データ

外国第 III 相併合データの PT 別の有害事象発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）を Table 2-3 に示す。

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：20.6%，TER 群：15.3%，以下同順）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。

Table 2-3 PT 別の有害事象発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（外国第 III 相併合データ，SAF）

PT	OMB 20 mg N = 946 n (%)	TER 14 mg N = 936 n (%)
合計	791 (83.6)	788 (84.2)
注射に伴う反応	195 (20.6)	143 (15.3)
上咽頭炎	170 (18.0)	156 (16.7)
頭痛	126 (13.3)	116 (12.4)
注射部位反応	103 (10.9)	52 (5.6)
尿路感染	97 (10.3)	78 (8.3)
上気道感染	97 (10.3)	120 (12.8)
背部痛	72 (7.6)	58 (6.2)
疲労	71 (7.5)	72 (7.7)
インフルエンザ	62 (6.6)	59 (6.3)
悪心	61 (6.4)	64 (6.8)
血中免疫グロブリン M 減少	56 (5.9)	21 (2.2)
脱毛症	54 (5.7)	138 (14.7)
関節痛	49 (5.2)	44 (4.7)
下痢	49 (5.2)	111 (11.9)
四肢痛	46 (4.9)	66 (7.1)
うつ病	45 (4.8)	48 (5.1)
不安	43 (4.5)	33 (3.5)
浮動性めまい	39 (4.1)	32 (3.4)
不眠症	39 (4.1)	33 (3.5)
発熱	37 (3.9)	26 (2.8)
口腔咽頭痛	36 (3.8)	32 (3.4)
高血圧	35 (3.7)	55 (5.9)
副鼻腔炎	30 (3.2)	31 (3.3)
咽頭炎	28 (3.0)	19 (2.0)
胃腸炎	27 (2.9)	22 (2.4)
腹痛	27 (2.9)	31 (3.3)
錯感覚	27 (2.9)	52 (5.6)
鼻炎	25 (2.6)	22 (2.4)
口腔ヘルペス	25 (2.6)	25 (2.7)
感覚鈍麻	25 (2.6)	34 (3.6)
咳嗽	25 (2.6)	37 (4.0)

PT	OMB 20 mg N = 946 n (%)	TER 14 mg N = 936 n (%)
便秘	24 (2.5)	14 (1.5)
回転性めまい	24 (2.5)	21 (2.2)
筋痙縮	24 (2.5)	31 (3.3)
気管支炎	24 (2.5)	33 (3.5)
筋力低下	23 (2.4)	13 (1.4)
ウイルス性上気道感染	22 (2.3)	13 (1.4)
インフルエンザ様疾患	21 (2.2)	10 (1.1)
片頭痛	21 (2.2)	17 (1.8)
発疹	20 (2.1)	23 (2.5)
上腹部痛	20 (2.1)	31 (3.3)
血中クレアチニン増加	19 (2.0)	12 (1.3)
膀胱炎	19 (2.0)	15 (1.6)
嘔吐	19 (2.0)	33 (3.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (1.8)	23 (2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (1.8)	37 (4.0)
そう痒症	12 (1.3)	27 (2.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (1.0)	19 (2.0)
湿疹	6 (0.6)	19 (2.0)
手根管症候群	3 (0.3)	19 (2.0)

Source: 5.3.5.3-5-Table C2 2.1-1
PT は OMB 群の発現率の降順に提示。
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，1 名としてカウント。

G1301 試験

G1301 試験の PT 別の有害事象発現率（いずれかの群で発現率 5%以上）を Table 2-4 に示す。

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%（9/43 名），プラセボ群で 19.0%（4/21 名）（以下同順），注射部位反応の発現率は 2.3%（1 名），9.5%（2 名）であり，いずれもプラセボ群に比べ OMB 群で高くなる傾向は認められなかった（5.3.5.1-3-Table 14.3.1-1.1）。

Table 2-4 PT 別の有害事象発現率（いずれかの群で発現率 5%以上）（G1301 試験，SAF）

PT	OMB 20 mg N = 43 n (%)	Placebo N = 21 n (%)
合計 a)	30 (69.8)	17 (81.0)
注射に伴う反応 b)	10 (23.3)	7 (33.3)
上咽頭炎	6 (14.0)	3 (14.3)
口腔ヘルペス	4 (9.3)	0 (0.0)
緊張性頭痛	4 (9.3)	3 (14.3)
背部痛	3 (7.0)	1 (4.8)
注射部位反応 c)	1 (2.3)	2 (9.5)
便秘	0	3 (14.3)
齲歯	0	2 (9.5)
不眠症	0	3 (14.3)
頚部痛	0	2 (9.5)

Source: 5.3.5.1-3-Table 14.3.1-1
PT は OMB 群の発現率の降順に提示。
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，1 名としてカウント。
本集計には，プラセボ群に初めて OMB を投与した Week 24 の注射当日に発現した有害事象を含む。
a) 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（Table 14.3.1-1.1）でも同様に，OMB 群で 30 名（69.8%），プラセボ群で 17 名（81.0%）であった。
b) 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) 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同様に，OMB 群で 1 名（2.3%），プラセボ群で 2 名（9.5%）であった。

2.1.1.2 副作用

G2301 試験及び G2302 試験

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。PT 別で，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。OMB 群で TER 群と比べて発現率が 2%以上高かった事象は，注射部位反応，血中免疫グロブリン M 減少，上咽頭炎であった（5.3.5.1-1-Table 14.3.1-5）。

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。PT 別で，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。OMB 群で TER 群と比べて発現率が 2%以上高かった事象は，注射に伴う反応，注射部位反応，血中免疫グロブリン M 減少であった（5.3.5.1-2-Table 14.3.1-5）。

G1301 試験

G1301 試験の副作用発現率は，OMB 群で 27.9%（12/43 名），プラセボ群で 38.1%（8/21 名）であり，プラセボ群と比べて OMB 群で低かった。PT 別で，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%・10 名，プラセボ群：33.3%・7 名，以下同順）であり，次いでリンパ球減少症（4.7%・2 名，発現なし），注射部位反応（2.3%・1 名，9.5%・2 名），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（CIDP）（いずれも 2.3%・1 名，発現なし）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（5.3.5.1-3-Table 14.3.1-5）。

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%（12/43 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。PT 別の注射に伴う反応の副作用発現率は，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。PT 別の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（5.3.5.1-3-Table 14.3.1-5.1）。

2.1.1.3 有害事象の重症度

外国第 III 相併合データ

外国第 III 相併合データの重症度別の有害事象発現率（いずれかの群でグレード 3 又は 4 が 2 名以上に発現）を Table 2-5 に示す。

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%（76/946 名），TER 群で 8.4%（79/936 名）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，虫垂炎及び血中免疫グロブリン M 減少でいずれも OMB 群で 0.7%，TER 群で 0.1%であった。

Table 2-5 重症度別の有害事象発現率（いずれかの群でグレード 3 又は 4 が 2 名以上に発現）（外国第 III 相併合データ，SAF）

	OMB 20 mg N = 946 n (%)		TER 14 mg N = 936 n (%)	
PT	All Grades	Grade 3, 4	All Grades	Grade 3, 4
合計	791 (83.6)	76 (8.0)	788 (84.2)	79 (8.4)
注射に伴う反応	195 (20.6)	2 (0.2)	143 (15.3)	0 (0.0)
頭痛	126 (13.3)	1 (0.1)	116 (12.4)	2 (0.2)
尿路感染	97 (10.3)	4 (0.4)	78 (8.3)	1 (0.1)
背部痛	72 (7.6)	2 (0.2)	58 (6.2)	1 (0.1)
インフルエンザ	62 (6.6)	2 (0.2)	59 (6.3)	3 (0.3)
血中免疫グロブリン M 減少	56 (5.9)	7 (0.7)	21 (2.2)	1 (0.1)
うつ病	45 (4.8)	2 (0.2)	48 (5.1)	4 (0.4)
胃腸炎	27 (2.9)	2 (0.2)	22 (2.4)	1 (0.1)
上腹部痛	20 (2.1)	0 (0.0)	31 (3.3)	2 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (1.8)	1 (0.1)	37 (4.0)	3 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (1.8)	0 (0.0)	23 (2.5)	2 (0.2)
足骨折	9 (1.0)	2 (0.2)	7 (0.7)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	9 (1.0)	1 (0.1)	11 (1.2)	2 (0.2)
虫垂炎	8 (0.8)	7 (0.7)	2 (0.2)	1 (0.1)
ウートホフ現象	5 (0.5)	0 (0.0)	7 (0.7)	2 (0.2)
肺炎	3 (0.3)	2 (0.2)	7 (0.7)	1 (0.1)
脛骨骨折	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)
胆嚢炎	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)
多発性硬化症再発	1 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.5)	4 (0.4)
子宮ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.5)	2 (0.2)

Source: 5.3.5.3-5-Table C2 2.1-2
PT は，OMB 群の発現率の降順に提示。
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，最も重症な事象で 1 名としてカウント。

G1301 試験

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（5.3.5.1-3-Table 14.3.1-2）。

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，本試験中は MS の再発と診断されていたが，本試験完了後に CIDP（発現日 Day 22）と診断され，重篤な有害事象として報告された（2.1.3 項）。プラセボ群の 1 名（被験者番号 RUS-2000014）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（発現日，いずれも Day 29）で，いずれも無処置で消失し，治験薬の投与は継続された（5.3.5.1-3-Listing 16.2.7-1）。

2.1.1.4 製剤別，在宅自己投与，用量別の検討

2.1.1.4.1 製剤別の検討

G2102 試験

G2102 試験の有害事象発現率を，SOC 別で Table 2-6 に，PT 別で Table 2-7 に示す。

G2102 試験の有害事象発現率は，AI 腹部群で 60.9%（78/128 名），PFS 腹部群で 53.8%（70/130 名），AI 大腿部群で 53.8%（7/13 名），PFS 大腿部群で 53.8%（7/13 名）であった。

全体で，SOC 別で発現率が最も高かった有害事象は「傷害，中毒および処置合併症」（AI 腹部群：32.8%，PFS 腹部群：24.6%，AI 大腿部群：38.5%，PFS 大腿部群：46.2%，以下同順）であり，次いで「感染症および寄生虫症」（21.1%，18.5%，15.4%，38.5%）であった。

全体で，PT 別で発現率が最も高かった有害事象は注射に伴う反応（32.0%，22.3%，38.5%，46.2%）であり，次いで注射部位反応（8.6%，13.1%，0%，7.7%），頭痛（10.2%，5.4%，0%，7.7%）であった。

Table 2-6 SOC 別の有害事象発現率（G2102 試験，SAF）

SOC	AI 腹部群 N = 128 n (%)	PFS 腹部群 N = 130 n (%)	AI 大腿部群 N = 13 n (%)	PFS 大腿部群 N = 13 n (%)	All Patients N = 284 n (%)
合計	78 (60.9)	70 (53.8)	7 (53.8)	7 (53.8)	162 (57.0)
傷害，中毒および処置合併症	42 (32.8)	32 (24.6)	5 (38.5)	6 (46.2)	85 (29.9)
感染症および寄生虫症	27 (21.1)	24 (18.5)	2 (15.4)	5 (38.5)	58 (20.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (14.1)	24 (18.5)	1 (7.7)	2 (15.4)	45 (15.8)
神経系障害	20 (15.6)	13 (10.0)	1 (7.7)	1 (7.7)	35 (12.3)
胃腸障害	14 (10.9)	6 (4.6)	1 (7.7)	1 (7.7)	22 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害	8 (6.3)	11 (8.5)	1 (7.7)	2 (15.4)	22 (7.7)
精神障害	7 (5.5)	7 (5.4)	1 (7.7)	0 (0.0)	15 (5.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	7 (5.5)	6 (4.6)	0 (0.0)	2 (15.4)	15 (5.3)
血液およびリンパ系障害	7 (5.5)	3 (2.3)	1 (7.7)	1 (7.7)	12 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.3)	7 (5.4)	1 (7.7)	0 (0.0)	11 (3.9)
心臓障害	4 (3.1)	5 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (3.2)
臨床検査	3 (2.3)	6 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (3.2)
眼障害	3 (2.3)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.8)
血管障害	1 (0.8)	4 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.8)
肝胆道系障害	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
耳および迷路障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
腎および尿路障害	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
免疫系障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
社会環境	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

SOC	AI 腹部群 N = 128 n (%)	PFS 腹部群 N = 130 n (%)	AI 大腿部群 N = 13 n (%)	PFS 大腿部群 N = 13 n (%)	All Patients N = 284 n (%)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

Source: 5.3.1.2-1-Table 14.3.1-1
SOC は全体の発現率の降順に提示。
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，1 名としてカウント。

Table 2-7　　PT 別の有害事象発現率（全体で発現率 2%以上）（G2102 試験，SAF）

PT	AI 腹部群 N = 128 n (%)	PFS 腹部群 N = 130 n (%)	AI 大腿部群 N = 13 n (%)	PFS 大腿部群 N = 13 n (%)	All Patients N = 284 n (%)
合計	78 (60.9)	70 (53.8)	7 (53.8)	7 (53.8)	162 (57.0)
注射に伴う反応	41 (32.0)	29 (22.3)	5 (38.5)	6 (46.2)	81 (28.5)
注射部位反応	11 (8.6)	17 (13.1)	0 (0.0)	1 (7.7)	29 (10.2)
頭痛	13 (10.2)	7 (5.4)	0 (0.0)	1 (7.7)	21 (7.4)
下痢	6 (4.7)	4 (3.1)	1 (7.7)	0 (0.0)	11 (3.9)
疲労	3 (2.3)	4 (3.1)	1 (7.7)	0 (0.0)	8 (2.8)
上咽頭炎	2 (1.6)	5 (3.8)	0 (0.0)	1 (7.7)	8 (2.8)
鼻炎	3 (2.3)	3 (2.3)	0 (0.0)	1 (7.7)	7 (2.5)

Source: 5.3.1.2-1-Table 14.3.1-7
PT は全体の発現率の降順に提示。
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，1 名としてカウント。

2.1.1.4.2 在宅自己投与の安全性の検討

本項では，外国第 III 相併合データの検討結果を示す。G1301 試験の投与 48 週後中間集計データの検討結果は，5.9.3.4 項に示す。

外国第 III 相併合データ

外国第 III 相併合データを用いて，在宅自己投与が行われた被験者の有害事象発現率について全体集団と比較した。

在宅自己投与が行われた被験者では，OMB 群の有害事象発現率は 84.5%（695/822 名）で，全体集団［83.6%（791/946 名）］と同様であった。

在宅自己投与が行われた被験者では，OMB 群で発現率が最も高かった SOC 別の有害事象（発現率）は「感染症および寄生虫症」（53.9%）で，次いで「傷害，中毒および処置合併症」（30.7%），「神経系障害」（30.2%）であり，全体集団の OMB 群で発現率が高かった SOC 別の有害事象の内容と発現率（各々，51.6%，29.4%，28.8%）と同様であった（Table 2-8）。

在宅自己投与が行われた被験者では，OMB 群で発現率が最も高かった PT 別の有害事象（発現率）は，注射に伴う反応（21.7%）で，次いで上咽頭炎（20.1%），頭痛（13.4%）であり，全体集団の OMB 群で発現率が高かった PT 別の有害事象の内容と発現率（各々，20.6%，18.0%，13.3%）と同様であった（Table 2-9）。

以上のことから，在宅自己投与を行っても，本剤の安全性に影響はないと考えられた。

Table 2-8 在宅自己投与が行われた被験者の SOC 別の有害事象発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（外国第 III 相併合データ，SAF）

	With home injection		Overall population	
SOC	OMB 20 mg N=822 n (%)	TER 14 mg N=829 n (%)	OMB 20 mg N = 946 n (%)	TER 14 mg N = 936 n (%)
合計	695 (84.5)	698 (84.2)	791 (83.6)	788 (84.2)
感染症および寄生虫症	443 (53.9)	445 (53.7)	488 (51.6)	493 (52.7)
傷害，中毒および処置合併症	252 (30.7)	204 (24.6)	278 (29.4)	226 (24.1)
神経系障害	248 (30.2)	261 (31.5)	272 (28.8)	300 (32.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	232 (28.2)	189 (22.8)	257 (27.2)	203 (21.7)
筋骨格系および結合組織障害	221 (26.9)	205 (24.7)	247 (26.1)	230 (24.6)
胃腸障害	203 (24.7)	250 (30.2)	224 (23.7)	286 (30.6)
臨床検査	177 (21.5)	164 (19.8)	201 (21.2)	192 (20.5)
皮膚および皮下組織障害	145 (17.6)	218 (26.3)	158 (16.7)	238 (25.4)
精神障害	135 (16.4)	126 (15.2)	154 (16.3)	135 (14.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	94 (11.4)	107 (12.9)	106 (11.2)	117 (12.5)
生殖系および乳房障害	54 (6.6)	74 (8.9)	58 (6.1)	79 (8.4)
眼障害	52 (6.3)	51 (6.2)	55 (5.8)	59 (6.3)
血管障害	52 (6.3)	69 (8.3)	55 (5.8)	77 (8.2)
代謝および栄養障害	46 (5.6)	63 (7.6)	53 (5.6)	72 (7.7)
腎および尿路障害	47 (5.7)	65 (7.8)	52 (5.5)	73 (7.8)
耳および迷路障害	35 (4.3)	33 (4.0)	41 (4.3)	34 (3.6)
血液およびリンパ系障害	29 (3.5)	38 (4.6)	32 (3.4)	44 (4.7)
心臓障害	24 (2.9)	28 (3.4)	26 (2.7)	33 (3.5)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	20 (2.4)	23 (2.8)	24 (2.5)	23 (2.5)
免疫系障害	15 (1.8)	26 (3.1)	16 (1.7)	27 (2.9)

Source：J002 Table 4.1，5.3.5.3-5-Table C2 2.1-1
二重盲検投与期に在宅自己投与を 1 回以上行われた被験者を，在宅自己投与ありとした。
SOC は，全体集団の OMB 群の発現率の降順に提示。
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，1 名としてカウント。

Table 2-9 在宅自己投与が行われた被験者の PT 別の有害事象発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（外国第 III 相併合データ，SAF）

	With home injection		Overall population	
PT	OMB 20 mg N=822 n (%)	TER 14 mg N=829 n (%)	OMB 20 mg N = 946 n (%)	TER 14 mg N = 936 n (%)
合計	695 (84.5)	698 (84.2)	791 (83.6)	788 (84.2)
注射に伴う反応	178 (21.7)	134 (16.2)	195 (20.6)	143 (15.3)
上咽頭炎	165 (20.1)	144 (17.4)	170 (18.0)	156 (16.7)
頭痛	110 (13.4)	100 (12.1)	126 (13.3)	116 (12.4)
注射部位反応	94 (11.4)	51 (6.2)	103 (10.9)	52 (5.6)
上気道感染	87 (10.6)	109 (13.1)	97 (10.3)	120 (12.8)
尿路感染	90 (10.9)	66 (8.0)	97 (10.3)	78 (8.3)
疲労	69 (8.4)	69 (8.3)	71 (7.5)	72 (7.7)
背部痛	65 (7.9)	54 (6.5)	72 (7.6)	58 (6.2)
インフルエンザ	59 (7.2)	55 (6.6)	62 (6.6)	59 (6.3)
脱毛症	52 (6.3)	130 (15.7)	54 (5.7)	138 (14.7)
悪心	51 (6.2)	53 (6.4)	61 (6.4)	64 (6.8)
血中免疫グロブリン M 減少	46 (5.6)	17 (2.1)	56 (5.9)	21 (2.2)
下痢	44 (5.4)	103 (12.4)	49 (5.2)	111 (11.9)
関節痛	42 (5.1)	41 (4.9)	49 (5.2)	44 (4.7)
うつ病	41 (5.0)	45 (5.4)	45 (4.8)	48 (5.1)
四肢痛	39 (4.7)	57 (6.9)	46 (4.9)	66 (7.1)
不安	39 (4.7)	32 (3.9)	43 (4.5)	33 (3.5)
浮動性めまい	37 (4.5)	30 (3.6)	39 (4.1)	32 (3.4)
不眠症	34 (4.1)	32 (3.9)	39 (4.1)	33 (3.5)
高血圧	33 (4.0)	47 (5.7)	35 (3.7)	55 (5.9)
口腔咽頭痛	32 (3.9)	27 (3.3)	36 (3.8)	32 (3.4)
発熱	29 (3.5)	23 (2.8)	37 (3.9)	26 (2.8)
副鼻腔炎	27 (3.3)	30 (3.6)	30 (3.2)	31 (3.3)
胃腸炎	26 (3.2)	20 (2.4)	27 (2.9)	22 (2.4)
錯感覚	26 (3.2)	46 (5.5)	27 (2.9)	52 (5.6)
気管支炎	24 (2.9)	28 (3.4)	24 (2.5)	33 (3.5)
咽頭炎	24 (2.9)	15 (1.8)	28 (3.0)	19 (2.0)
腹痛	23 (2.8)	30 (3.6)	27 (2.9)	31 (3.3)
便秘	23 (2.8)	11 (1.3)	24 (2.5)	14 (1.5)
感覚鈍麻	23 (2.8)	26 (3.1)	25 (2.6)	34 (3.6)
筋痙縮	23 (2.8)	29 (3.5)	24 (2.5)	31 (3.3)
口腔ヘルペス	23 (2.8)	22 (2.7)	25 (2.6)	25 (2.7)
咳嗽	22 (2.7)	35 (4.2)	25 (2.6)	37 (4.0)
鼻炎	22 (2.7)	19 (2.3)	25 (2.6)	22 (2.4)
インフルエンザ様疾患	21 (2.6)	9 (1.1)	21 (2.2)	10 (1.1)

PT	With home injection		Overall population	
	OMB 20 mg N=822 n (%)	TER 14 mg N=829 n (%)	OMB 20 mg N = 946 n (%)	TER 14 mg N = 936 n (%)
片頭痛	21 (2.6)	15 (1.8)	21 (2.2)	17 (1.8)
筋力低下	21 (2.6)	10 (1.2)	23 (2.4)	13 (1.4)
回転性めまい	20 (2.4)	20 (2.4)	24 (2.5)	21 (2.2)
発疹	19 (2.3)	21 (2.5)	20 (2.1)	23 (2.5)
無力症	18 (2.2)	17 (2.1)	18 (1.9)	18 (1.9)
血中クレアチニン増加	18 (2.2)	11 (1.3)	19 (2.0)	12 (1.3)
筋骨格痛	18 (2.2)	13 (1.6)	18 (1.9)	17 (1.8)
ウイルス性上気道感染	18 (2.2)	11 (1.3)	22 (2.3)	13 (1.4)
上腹部痛	17 (2.1)	30 (3.6)	20 (2.1)	31 (3.3)
膀胱炎	17 (2.1)	13 (1.6)	19 (2.0)	15 (1.6)
嘔吐	17 (2.1)	29 (3.5)	19 (2.0)	33 (3.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (2.1)	30 (3.6)	17 (1.8)	37 (4.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (1.7)	19 (2.3)	17 (1.8)	23 (2.5)
そう痒症	10 (1.2)	24 (2.9)	12 (1.3)	27 (2.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (1.1)	17 (2.1)	9 (1.0)	19 (2.0)
体重減少	6 (0.7)	18 (2.2)	7 (0.7)	18 (1.9)
湿疹	5 (0.6)	15 (1.8)	6 (0.6)	19 (2.0)
手根管症候群	2 (0.2)	17 (2.1)	3 (0.3)	19 (2.0)

Source：J002 Table 4.1，5.3.5.3-5-Table C2 2.1-1
二重盲検投与期に在宅自己投与を 1 回以上行われた被験者を，在宅自己投与ありとした。
PT は，在宅自己投与ありの OMB 群の発現率の降順に提示。
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，1 名としてカウント。

2.1.1.4.3 用量別の検討

OMS112831 試験

OMS112831 試験の投与 12 週後までの有害事象発現率を，SOC 別で Table 2-10 に，PT 別で Table 2-11 に示す。

有害事象発現率は，OMB 60 mg q4w 群で 81.3%，OMB 60 mg q12w 群で 64.7%，OMB 30 mg q12w 群で 71.9%，OMB 3 mg q12w 群で 70.6%，プラセボ群で 64.2%であり，OMB 60 mg q4w 群で最も高かったが，OMB の用量増加に伴う発現率の増加は認められなかった。

OMB 群の全体で，SOC 別で発現率が最も高かった有害事象は「傷害，中毒および処置合併症」であり，次いで「感染症および寄生虫症」，「神経系障害」であった。いずれかの OMB 群でプラセボ群と比べて発現率が 5%以上高かった SOC は，「傷害，中毒および処置合併症」，「感染症および寄生虫症」，及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」であったが，いずれも OMB の用量増加に伴う発現率の増加は認められなかった。

Table 2-10 SOC 別の有害事象発現率（OMS112831 試験，投与 12 週後まで，SAF）

SOC	OMB 60 mg q4w N = 64 n (%)	OMB 60 mg q12w N = 34 n (%)	OMB 30 mg q12w N = 32 n (%)	OMB 3 mg q12w N = 34 n (%)	Placebo N = 67 n (%)
合計	52 (81.3)	22 (64.7)	23 (71.9)	24 (70.6)	43 (64.2)
傷害，中毒および処置合併症	42 (65.6)	15 (44.1)	14 (43.8)	17 (50.0)	10 (14.9)
感染症および寄生虫症	13 (20.3)	12 (35.3)	8 (25.0)	8 (23.5)	17 (25.4)
神経系障害	11 (17.2)	2 (5.9)	5 (15.6)	2 (5.9)	10 (14.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (14.1)	2 (5.9)	5 (15.6)	2 (5.9)	9 (13.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6 (9.4)	1 (2.9)	3 (9.4)	1 (2.9)	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	4 (6.3)	2 (5.9)	2 (6.3)	2 (5.9)	3 (4.5)
胃腸障害	4 (6.3)	1 (2.9)	2 (6.3)	2 (5.9)	8 (11.9)
筋骨格系および結合組織障害	3 (4.7)	1 (2.9)	2 (6.3)	1 (2.9)	8 (11.9)
臨床検査	3 (4.7)	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (5.9)	2 (3.0)
精神障害	2 (3.1)	1 (2.9)	3 (9.4)	1 (2.9)	5 (7.5)
腎および尿路障害	2 (3.1)	1 (2.9)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.9)	2 (3.0)
血管障害	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (9.0)
耳および迷路障害	1 (1.6)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
眼障害	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.5)
肝胆道系障害	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
妊娠，産褥および周産期の状態	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)

Source: 5.3.5.3-5-Table C1 2.1-1
OMB 60 mg q4w 群の発現率の降順に提示。
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，1 名としてカウント。

OMB 群の全体で，PT 別で発現率が最も高かった有害事象は注射に伴う反応であり，次いで上咽頭炎，頭痛であった。いずれかの OMB 群で，3 名以上に発現かつプラセボ群と比べて発現率が 5%以上高かった PT は，注射に伴う反応，上咽頭炎，浮動性めまい，尿路感染であった。これらのうち，注射に伴う反応及び浮動性めまいの発現率は，OMB 60 mg q4w 群でそれぞれ 65.6%及び 6.3%で，他の投与群に比べ高かった。その他の事象では，OMB の用量増加に伴う発現率の増加は認められなかった。

また，CD（目標用量での投与 1 週間前に OMB 3 mg の低用量投与）による OMB 投与後の注射に伴う全身反応の軽減効果を評価した。投与 12 週後までの注射に伴う全身反応の発現率は，CD なしと比べて CD ありで一貫して低くなる傾向は認められなかった（OMB 30 mg q12w 群：CD なし 31%，CD あり 50%，OMB 60 mg q12w 群：CD なし 65%，CD あり 41%，OMB 60 mg q4w 群：CD なし 63%，CD あり 72%）（5.3.4.2-1-Table 8.10）。

Table 2-11 PT 別の有害事象発現率（OMS112831 試験，投与 12 週後まで，SAF）

PT	OMB 60 mg q4w N = 64 n (%)	OMB 60 mg q12w N = 34 n (%)	OMB 30 mg q12w N = 32 n (%)	OMB 3 mg q12w N = 34 n (%)	Placebo N = 67 n (%)
合計	52 (81.3)	22 (64.7)	23 (71.9)	24 (70.6)	43 (64.2)
注射に伴う反応	42 (65.6)	15 (44.1)	13 (40.6)	16 (47.1)	10 (14.9)
上咽頭炎	5 (7.8)	6 (17.6)	2 (6.3)	1 (2.9)	4 (6.0)
頭痛	4 (6.3)	2 (5.9)	1 (3.1)	1 (2.9)	4 (6.0)
浮動性めまい	4 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	2 (3.1)	1 (2.9)	3 (9.4)	0 (0.0)	6 (9.0)
口腔ヘルペス	2 (3.1)	1 (2.9)	1 (3.1)	1 (2.9)	1 (1.5)
悪心	2 (3.1)	1 (2.9)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (3.0)
インフルエンザ様疾患	2 (3.1)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
悪寒	2 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	2 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚擦過傷	2 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
インフルエンザ	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
ウイルス性気道感染	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	1 (1.6)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	3 (4.5)
鼻閉	1 (1.6)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管炎	1 (1.6)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (2.9)	0 (0.0)
咳嗽	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.9)	1 (1.5)
食欲減退	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.9)	0 (0.0)
注射部位疼痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
気道感染	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.5)
発疹	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.5)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
無力症	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
錯乱状態	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトカイン放出症候群	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球尿	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
寝汗	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)	1 (2.9)	2 (3.0)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (2.9)	2 (3.0)
神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.9)	3 (4.5)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.9)	1 (1.5)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.9)	1 (1.5)

PT	OMB 60 mg q4w N = 64 n (%)	OMB 60 mg q12w N = 34 n (%)	OMB 30 mg q12w N = 32 n (%)	OMB 3 mg q12w N = 34 n (%)	Placebo N = 67 n (%)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.9)	0 (0.0)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.9)	0 (0.0)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (3.0)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.5)
多発性硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.5)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.5)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
アフタ性潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
よう	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
排尿異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
前兆を伴う片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵管卵巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)
健忘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)
黄疸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.5)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)

Source: 5.3.5.3-5-Table C1 2.1-1
OMB 60 mg q4w 群の発現率の降順に提示。
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，1 名としてカウント。

2.1.2 死亡

外国第 III 相併合データ

外国第 III 相併合データでは，二重盲検投与期にいずれの群でも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（被験者番号 G2302-2035-001）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（5.3.5.3-5-Listing 2.1-1，5.3.5.1-2-14.3.3 項）。

G1301 試験，G2102 試験，OMS112831 試験，OMS115102 試験

G1301 試験，G2102 試験，OMS112831 試験，OMS115102 試験では，いずれの群でも死亡の報告はなかった（5.3.5.1-3-Table 14.3.1-4，5.3.5.3-5-Listing 2.1-1）。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

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（いずれかの群で 2 名以上に発現）を Table 2-12 に示す。

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。

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 群と比べて発現率が 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た。1 件（被験者番号 G2302-5033-002）を除き，治験薬との関連なしと判断された（2.1.5.2 項）。

Table 2-12 重篤な有害事象発現率（いずれかの群で 2 名以上に発現）（外国第 III 相併合データ，SAF）

PT	OMB 20 mg N = 946 n (%)	TER 14 mg N = 936 n (%)
合計	86 (9.1)	74 (7.9)
虫垂炎	8 (0.8)	2 (0.2)
胃腸炎	3 (0.3)	0 (0.0)
自殺念慮	3 (0.3)	0 (0.0)
子宮平滑筋腫	3 (0.3)	1 (0.1)
尿路感染	3 (0.3)	2 (0.2)
足関節部骨折	2 (0.2)	0 (0.0)
胆石症	2 (0.2)	0 (0.0)
インフルエンザ	2 (0.2)	0 (0.0)
注射に伴う反応	2 (0.2)	0 (0.0)
肺サルコイドーシス	2 (0.2)	0 (0.0)
回転性めまい	2 (0.2)	0 (0.0)
背部痛	2 (0.2)	1 (0.1)
基底細胞癌	2 (0.2)	1 (0.1)
失神	2 (0.2)	1 (0.1)
上腹部痛	1 (0.1)	2 (0.2)
椎間板突出	1 (0.1)	2 (0.2)
多発性硬化症再発	1 (0.1)	5 (0.5)
腎結石症	0 (0.0)	2 (0.2)

PT	OMB 20 mg N = 946 n (%)	TER 14 mg N = 936 n (%)
尿閉	0 (0.0)	2 (0.2)
肺塞栓症	0 (0.0)	3 (0.3)
子宮ポリープ	0 (0.0)	3 (0.3)

Source: 5.3.5.3-5-Table C2 1-3
PT は OMB 群の発現率の降順に提示。
同一被験者に同一の重篤な有害事象が複数回にわたって発現した場合，1 名としてカウント。

G1301 試験

G1301 試験の重篤な有害事象は，OMB 群で報告された CIDP の 1 件のみであった（5.3.5.1-3-Table 14.3.1-3）。その詳細を以下に示す。

- 被験者番号 JPN-[redacted]（4[redacted] 歳，女性，アジア人）
  本被験者は Day 22 に四肢の脱力，感覚鈍麻，感覚性運動失調の所見が認められた。MS の再発による所見と判定され，ステロイドが投与され，治験薬の投与は継続された。本試験（コアパート及び継続投与パート）を完了し，継続投与試験（G2399 試験）に移行後，Day 407 に神経伝導検査で下肢の神経伝導速度の低下が認められたことから CIDP と診断され，CIDP の発現日は G1301 試験中の Day 22 と判断された。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）。CIDP と診断された後，ステロイド及び静脈内免疫グロブリン（IVIG）が投与された。治験薬の投与中止約 2 ヵ月半後に脱力を再び生じたため，入院下で，ステロイド及び血漿交換療法が施されたものの症状は改善しなかった。退院後，両側の上肢及び下肢の脱力が悪化し，杖が必要な状態となり，シクロスポリン及びステロイドの投与が開始されたものの症状は改善しなかった。治験薬の投与中止約 10 ヵ月後に，これらの所見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，CIDP に対する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（CTD 2.7.6-5 項，5.3.5.1-3-14.3.3 項，Listing 16.2.5-5），治験薬投与開始後約 3 週間の短期間で本事象が発現しており，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。

また，本試験の継続投与パート移行後に，1 件の重篤な急性心不全の報告があった。本事象の詳細を以下に示す。

- 被験者番号 JPN-[redacted]（3[redacted] 歳，女性，アジア人）
  本被験者は G1301 試験で OMB 群に割り付けられ 24 週間のコアパートを完了し，継続投与パート移行後の Day 194 に重篤な急性心不全を発現した。Day 194 に突然の呼吸困難及び悪心のため救急搬送され，入院した。K 値（基準値：3.6～4.8 mmol/L）は 3.4 mmol/L と低値であり，胸部 X 線では気腔のびまん性の陰影，心エコー検査では左室運動の低下が認められ，トロポニン T 値は 0.100 ng/mL と上昇していた。同日，酸素吸入及び輸液が開始された。Day 195 に，

経胸壁心エコー検査で中等度から重度の低収縮による左心室壁運動消失が認められたほか，両眼の注視誘発眼振，右側顔面の知覚不全，左側優位の知覚不全，歩行障害が認められ，MS再発に対してステロイドパルス療法（Day 195～Day 199）が開始された。Day 196 に，酸素化の改善が認められたため酸素吸入が中止された（室内空気で SpO2 は 97%）。体重が 2 kg 増加したため，フロセミドが開始された。急性心不全は，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断され，治験薬の投与中止と判断された。Day 232 に，トロポニン T は 0.007 ng/ml と基準値範囲内となり，急性心不全は Day 232 に消失と判断された（治験薬副作用症例報告書）。

G2102 試験

G2102 試験の重篤な有害事象発現率は，PFS 腹部群で 3.1%（4/130 名），AI 腹部群で 1.6%（2/128 名）であった。AI 大腿部群（N = 13 名）及び PFS 大腿部群（N = 13 名）では，重篤な有害事象は発現しなかった（5.3.1.2-1-Table 14.3.1-3）。

全体で 6 名に発現した 6 件の事象の内容は，PFS 腹部群で回転性めまい，虫垂炎，肺炎，過長過多不規則月経が各 1 件，AI 腹部群で消化管運動障害及び第 2 度熱傷が各 1 件であった。いずれの事象も治験薬の投与中止には至らなかった。第 2 度熱傷を除きいずれの事象も消失し，肺炎以外の事象は治験薬との関連なしと判断された（5.3.1.2-1-Listing 14.3.2-2）。

OMS112831 試験

OMS112831 試験の投与 12 週後までの重篤な有害事象発現率を Table 7-1 に示す。

重篤な有害事象発現率は，OMB 60 mg q4w 群で 6.3%（4/64 名），OMB 60 mg q12w 群で 2.9%（1/34 名）であった。OMB 30 mg q12w 群（N = 32 名），OMB 3 mg q12w 群（N = 34 名），プラセボ群（N = 67 名）では，重篤な有害事象は発現しなかった。

全体で 5 名に発現した 5 件の事象の内容は，OMB 60 mg q4w 群で注射に伴う反応が 2 件，胆石症及び低カリウム血症が各 1 件，OMB 60 mg q12w 群でサイトカイン放出症候群［医師報告名：PISR サイトカイン放出症候群（悪心，嘔吐，悪寒）］が 1 件であった。治験薬の投与が中止された重篤な有害事象はなかった。注射に伴う反応 2 件及びサイトカイン放出症候群 1 件は治験薬との関連ありと判断されたが，発現した 5 件の事象はいずれも消失した（5.3.4.2-1-Listing 8.15）。

OMS115102 試験

OMS115102 試験の投与 24 週後までの重篤な有害事象発現率を Table 7-2 に示す。

重篤な有害事象発現率は，OMB 300 mg i.v.群で 9.1%（1/11 名），プラセボ群で 8.3%（1/12 名）であった。OMB 700 mg i.v.群（N = 7 名）及び OMB 100 mg i.v.群（N = 8 名）では，重篤な有害事象は発現しなかった。

全体で 2 名に発現した 2 件の事象の内容は，OMB 300 mg i.v.群で頭痛が 1 件，プラセボ群でインフルエンザが 1 件であった。治験薬の投与が中止された重篤な有害事象はなかった。頭痛は治

験薬との関連なし，インフルエンザは治験薬との関連ありと判断され，いずれも消失した（5.3.4.2-3-EOT1 Listing 22）。

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 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（いずれかの群で 2 名以上に発現）を Table 2-13 に示す。

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。

PT 別で，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。OMB 群で TER 群と比べて発現率が 0.5%以上高かった事象は，血中免疫グロブリン M 減少及び免疫グロブリン減少であった。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（5.3.5.1-1-16.1.1-15.4 項，5.3.5.1-2-16.1.1-15.4 項）。

Table 2-13 投与中止に至った有害事象発現率（いずれかの群で 2 名以上に発現）（外国第 III 相併合データ，SAF）

PT	OMB 20 mg N = 946 n (%)	TER 14 mg N = 936 n (%)	OR (95% CI)
合計	54 (5.7)	49 (5.2)	1.10 (0.72, 1.67)
血中免疫グロブリン M 減少	19 (2.0)	6 (0.6)	3.18 (1.21, 9.76)
免疫グロブリン減少	10 (1.1)	0 (0.0)	> 100
血中免疫グロブリン G 異常	2 (0.2)	0 (0.0)	> 100
血中免疫グロブリン G 減少	2 (0.2)	1 (0.1)	1.98 (0.10, 116.99)
血中免疫グロブリン M 異常	2 (0.2)	0 (0.0)	> 100
肺サルコイドーシス	2 (0.2)	0 (0.0)	> 100
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	5 (0.5)	0.20 (0.00, 1.77)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	2 (0.2)	0.49 (0.01, 9.51)
腹痛	0 (0.0)	2 (0.2)	< 1/100
脱毛症	0 (0.0)	5 (0.5)	< 1/100
血圧上昇	0 (0.0)	2 (0.2)	< 1/100
下痢	0 (0.0)	3 (0.3)	< 1/100
肝酵素上昇	0 (0.0)	2 (0.2)	< 1/100
多発性硬化症再発	0 (0.0)	4 (0.4)	< 1/100

PT	OMB 20 mg N = 946 n (%)	TER 14 mg N = 936 n (%)	OR (95% CI)
悪心	0 (0.0)	2 (0.2)	< 1/100
そう痒性皮疹	0 (0.0)	2 (0.2)	< 1/100

Source: 5.3.5.3-5-Table C2 1-4
PT は OMB 群の発現率の降順に提示
同一被験者に同一の事象が複数回にわたって発現した場合，1 名としてカウント

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（5.3.5.1-3-12.3.3 項）。

G2102 試験

G2102 試験では全体（N = 284 名）で 1 名（PFS 腹部群）の被験者に，1 件（血中免疫グロブリン M 減少）の投与中止に至った有害事象が発現した。本事象は未消失であり，治験薬との関連ありと判断された（5.3.1.2-1-Listing 14.3.2-3）。

OMS112831 試験

OMS112831 試験の投与 12 週後までに，全体（N = 231 名）で 4 名の被験者に，5 件の投与中止に至った有害事象が発現した。発現した 5 件の事象の内容は，OMB 3 mg q12w 群（2/34 名）で注射に伴う反応，食欲減退，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 件（注射に伴う反応及び食欲減退は同一被験者に発現），OMB 60 mg q4w 群（1/64 名）及び OMB 30 mg q12w 群（1/32 名）で注射に伴う反応が各 1 件であった。発現した 5 件の事象はすべて消失した。食欲減退は治験薬との関連なし，残る事象は治験薬との関連ありと判断された。OMB 60 mg q12w 群（N = 34 名）及びプラセボ群（N = 67 名）では，投与中止に至った有害事象は発現しなかった（CTD 2.7.6, 5.3.4.2-1-Table 8.16，Listing 8.03）。

OMS115102 試験

OMS115102 試験の投与 24 週後までに，全体（N = 38 名）で 1 名の被験者に，3 件の投与中止に至った有害事象が発現した。発現した 3 件の事象の内容は，OMB 300 mg i.v.群（1/11 名）で気管支痙攣，咳嗽，そう痒性皮疹が各 1 件であった。これら 3 件の事象は，いずれも治験薬との関連ありと判断され，すべて消失した（CTD 2.7.6，5.3.4.2-3-EOT1 Listing 25）。

2.1.4.2 休薬を要した有害事象

G2301 試験及び G2302 試験

休薬を要した有害事象については，試験別に結果を示す。

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）］（5.3.5.1-1-Table 14.3.1-24，5.3.5.1-2-Table 14.3.1-24）。

PT 別で，OMB 群で発現率が最も高かった休薬を要した有害事象は，両試験とも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（5.3.5.1-1-16.1.1-15.4 項，5.3.5.1-2-16.1.1-15.4 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（5.3.5.1-3-Table 14.3.1-21）。

2.1.5 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，有害事象及び臨床検査値を包括的に評価した。

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」と定義して評価した。各事象の定義は Table 1-8 に示した。

- 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

本項では，主な評価対象を外国第 III 相併合データとし，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それぞれ Table 2-14 及び Table 2-15 に，各注目すべき有害事象の詳細を次項以降に示す。

Table 2-14 注目すべき有害事象の要約（外国第 III 相併合データ，SAF）

注目すべき有害事象	OMB 20 mg N = 946 n (%)	TER 14 mg N = 936 n (%)
注射に関連する反応		
注射に伴う全身反応	191 (20.2)	140 (15.0)
注射部位反応	102 (10.8)	52 (5.6)
感染症 [a)]	488 (51.6)	493 (52.7)
上気道感染	373 (39.4)	354 (37.8)
尿路感染	113 (11.9)	89 (9.5)
ヘルペスウイルス感染	46 (4.9)	39 (4.2)
下気道感染	30 (3.2)	43 (4.6)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	18 (1.9)	8 (0.9)
日和見感染	1 (0.1)	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)
良性，悪性および詳細不明の新生物 [a)]	24 (2.5)	23 (2.5)
悪性腫瘍	5 (0.5)	4 (0.4)
前癌状態	7 (0.7)	5 (0.5)
薬剤誘発性肝障害	44 (4.7)	77 (8.2)
好中球減少症	9 (1.0)	32 (3.4)
急性腎不全関連事象	0 (0.0)	1 (0.1)
自殺念慮又は自殺行為	8 (0.8)	3 (0.3)
薬物乱用又は薬物依存	1 (0.1)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.3-5-Table C2 1-10.1, Table C2 2.1-14
a) 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た場合，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。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）は，集計から除外した。

Table 2-15 注目すべき有害事象の要約（G1301 試験，SAF）

注目すべき有害事象	OMB 20 mg N = 43 n (%)	Placebo N = 21 n (%)
注射に関連する反応 [a]		
注射に伴う全身反応 [b]	10 (23.3)	7 (33.3)
注射部位反応 [c]	1 (2.3)	2 (9.5)
感染症 [d]	16 (37.2)	8 (38.1)
上気道感染	10 (23.3)	6 (28.6)
尿路感染	0 (0.0)	1 (4.8)
ヘルペスウイルス感染	4 (9.3)	0 (0.0)
下気道感染	1 (2.3)	0 (0.0)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)
日和見感染	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)	0 (0.0)
良性，悪性および詳細不明の新生物 [d]	0 (0.0)	1 (4.8)
悪性腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)
前癌状態	0 (0.0)	0 (0.0)
薬剤誘発性肝障害	1 (2.3)	3 (14.3)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎不全関連事象	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺念慮又は自殺行為	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物乱用又は薬物依存	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.1-3-Table 14.3.1-9，Table 14.3.1-13，Table 14.3.1-20.1，Table 14.3.1-20.2
a) プラセボ群に初めて OMB を投与した Week 24 の注射当日に発現した有害事象を含む。
b) 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は，OMB 群で 9 名（20.9%），プラセボ群で 4 名（19.0%）であった（5.3.5.1-3-Table 14.3.1-1.1）。
c) いずれも Week 24 よりも前に発現した。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，PT 別の注射部位反応の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た場合，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。

2.1.5.1 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の発現率は，OMB 群で 20.2%，TER 群（注射溶液はプラセボ）で 15.0%であり，TER 群と比べて OMB 群で高かった。

注射部位反応の発現率は，OMB 群で 10.8%，TER 群で 5.6%であり，TER 群と比べて OMB 群で高かった（Table 2-16）。

注射回数別の注射に伴う全身反応及び注射部位反応の発現率は，いずれの投与群も，初回注射時が最も高かった。

Table 2-16 注射回数別の注射に関連する反応の発現率（外国第 III 相併合データ，SAF）

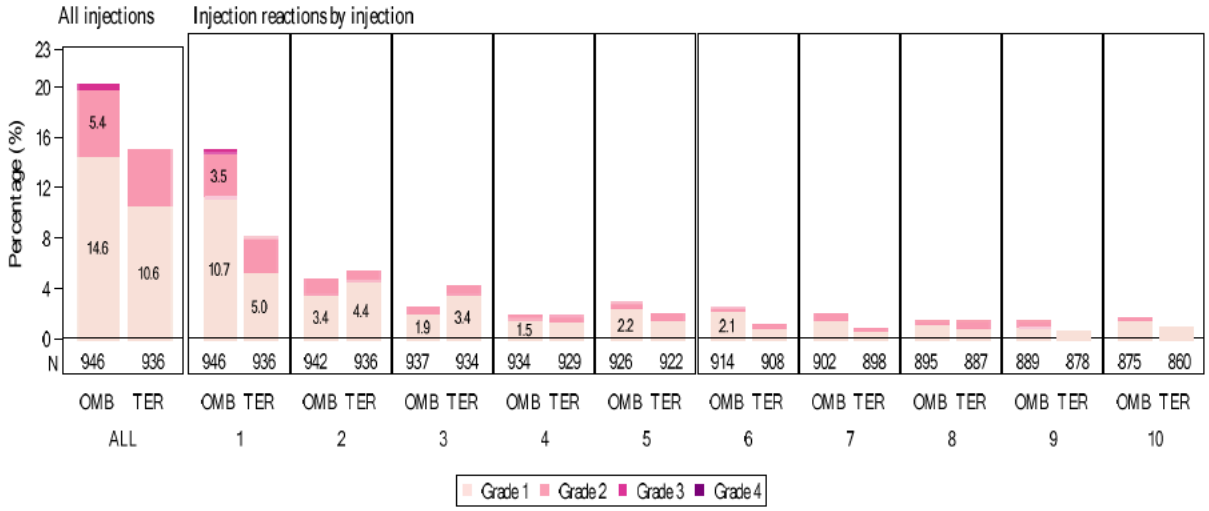
注射回数（回目）	注射に伴う全身反応		注射部位反応	
	OMB 20 mg N = 946 n/M (%)	TER 14 mg N = 936 n/M (%)	OMB 20 mg N = 946 n/M (%)	TER 14 mg N = 936 n/M (%)
合計	191/ 946 (20.2)	140/ 936 (15.0)	102/ 946 (10.8)	52/ 936 (5.6)
1	136/ 946 (14.4)	70/ 936 (7.5)	26/ 946 (2.7)	15/ 936 (1.6)
2	41/ 942 (4.4)	48/ 936 (5.1)	15/ 942 (1.6)	4/ 936 (0.4)
3	23/ 937 (2.5)	37/ 934 (4.0)	15/ 937 (1.6)	9/ 934 (1.0)
4	16/ 934 (1.7)	15/ 929 (1.6)	15/ 934 (1.6)	4/ 929 (0.4)
5	25/ 926 (2.7)	17/ 922 (1.8)	17/ 926 (1.8)	4/ 922 (0.4)
6	20/ 914 (2.2)	9/ 908 (1.0)	18/ 914 (2.0)	4/ 908 (0.4)
7	17/ 902 (1.9)	6/ 898 (0.7)	20/ 902 (2.2)	5/ 898 (0.6)
8	12/ 895 (1.3)	11/ 887 (1.2)	19/ 895 (2.1)	2/ 887 (0.2)
9	12/ 889 (1.3)	4/ 878 (0.5)	17/ 889 (1.9)	4/ 878 (0.5)
10	13/ 875 (1.5)	8/ 860 (0.9)	15/ 875 (1.7)	2/ 860 (0.2)
11 to EOS	23/ 866 (2.7)	28/ 849 (3.3)	52/ 866 (6.0)	14/ 849 (1.6)

Source: 5.3.5.3-5-Table C2 2.1-14
M：該当する回数の注射を受けた被験者数。
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。
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）は，集計から除外した。

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 2-16，Figure 2-1）。

Figure 2-1　注射回数別，グレード別の注射に伴う全身反応の発現率の推移（外国第 III 相併合データ，SAF）



Source: 5.3.5.3-5-Figure C2 2.1-3，Table C2 2.1-19
N：該当する回数の注射を受けた被験者数
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として OMB 群で最も多く報告された症状は，発熱（OMB 群：7.0%，TER 群：1.8%，以下同順）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。

初回注射時に多く報告された症状は，発熱（5.8%，1.1%），頭痛（3.4%，1.7%），悪寒（3.1%，0.6%），及び筋肉痛（2.9%，0.4%）であり，初回注射時と全体で同様であった。OMB 群の 2 回目以降の注射で症状ありと報告された割合が高かったものは，頭痛，発熱，筋肉痛，及び疲労であった（Table 2-17，5.3.5.3-5-Table C2 2.1-18）。

Table 2-17 注射に伴う全身反応に関する症状（いずれかの群で発現率 2%以上）（外国第 III 相併合データ，SAF）

注射回数（回目）	症状	注射に伴う全身反応 OMB 20 mg N = 946 n/M (%)	注射に伴う全身反応 TER 14 mg N = 936 n/M (%)
合計	**何らかの症状**	191/ 946 (20.2)	140/ 936 (15.0)
	発熱	66/ 946 (7.0)	17/ 936 (1.8)
	頭痛	50/ 946 (5.3)	29/ 936 (3.1)
	筋肉痛	37/ 946 (3.9)	14/ 936 (1.5)
	悪寒	35/ 946 (3.7)	16/ 936 (1.7)
	疲労	25/ 946 (2.6)	18/ 936 (1.9)
	潮紅	13/ 946 (1.4)	20/ 936 (2.1)
	その他の全身性症状	58/ 946 (6.1)	55/ 936 (5.9)
1	**何らかの症状**	136/ 946 (14.4)	70/ 936 (7.5)
	発熱	55/ 946 (5.8)	10/ 936 (1.1)
	頭痛	32/ 946 (3.4)	16/ 936 (1.7)
	悪寒	29/ 946 (3.1)	6/ 936 (0.6)
	筋肉痛	27/ 946 (2.9)	4/ 936 (0.4)
	その他の全身性症状	33/ 946 (3.5)	21/ 936 (2.2)

Source: 5.3.5.3-5-Table C2 2.1-18
M：該当する回数の注射を受けた被験者数
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。
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）は，集計から除外した。
症状は OMB 群の注射に伴う全身反応の発現率の降順に提示。

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。これら 2 名の詳細を以下に示す。

- 被験者番号 G2301-8064-003（28 歳，男性，白人）
  本被験者は，前投与が行われず，Day 1 の初回注射の 4 時間後にグレード 3 の重篤な注射に伴う全身反応を発現した。発熱，悪心，頻脈，及び嘔吐の症状ありと報告された。本事象は，オンダンセトロン，デキサメタゾン，及びクロルフェニラミンマレイン酸塩による治療で Day 3 に消失した。本被験者は，Day 1 にグレード 3 の重篤な注射部位反応を併発し，疼痛及び熱感の症状ありと報告されたが，上述の治療により Day 3 に消失した。いずれの事象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，これらの事象を再発することなく治験薬投与を完了した（5.3.5.3-5-Table C2 2.1-19，5.3.5.1-1-12.3.5 項，14.3.3 項，Listing 16.2.7-1）。
- 被験者番号 G2302-4010-007（27 歳，女性，白人）
  本被験者は，前投与薬としてメチルプレドニゾロンを投与され，Day 1 の初回注射の 10 分後

にグレード 3 の非重篤な注射に伴う全身反応を発現した。腹痛，無力症，全身性そう痒症，及び蕁麻疹の症状ありと報告された。本事象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。本事象は，抗ヒスタミン薬による治療で Day 1 に消失した（5.3.5.1-2-12.3.5 項，14.3.3 項，Listing 16.2.7-1）。

上記の被験者（G2302-4010-007）以外に，注射に伴う全身反応により治験薬の投与が中止された被験者の報告はなかった（5.3.5.3-5-Table C2 2.1-16）。

重篤な注射に伴う全身反応は，OMB 群 2 名の初回注射時に発現した。これら 2 名の詳細を以下に示す。

- 被験者番号 G2301-8064-003（28 歳，男性，白人）
  上述のグレード 3 の注射に伴う全身反応と注射部位反応を併発し，治験薬の投与は継続した被験者と同一である。
- 被験者番号 G2301-7022-001（48 歳，男性，白人）
  本被験者は，前投与が行われず，Day 1 の初回注射の 5 時間後にグレード 1 の注射に伴う全身反応を発現し，入院したことから重篤と判定された。発熱，悪寒，無力症，関節痛，及び筋痙縮の症状ありと報告された。本事象は，アセトアミノフェン及びメタミゾールによる治療で Day 2 に消失した。本事象は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，本事象を再発することなく治験薬投与を完了した（5.3.5.3-5-Table C2 2.1-16，5.3.5.1-1-12.3.5 項，Listing 16.2.7-1）。

治験薬初回注射時の前投与の有無別の検討

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（1.1.1.1.1 項）。

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（Figure 2-2）。

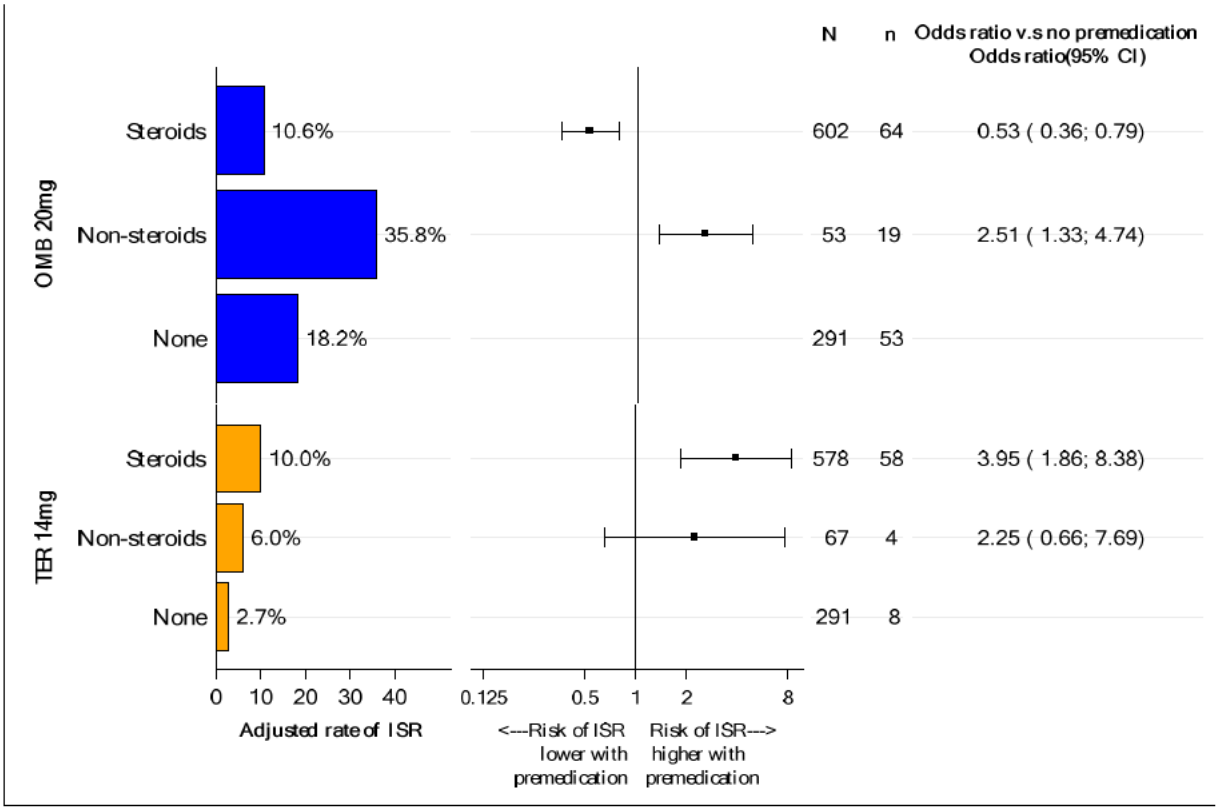
初回注射時に，前投与が行われなかった被験者での注射に伴う全身反応の発現率は，OMB 群で 18.2%，TER 群で 2.7%であり，TER 群と比べて OMB 群で高かった。ステロイド（非ステロイドとの併用を含む）が前投与された被験者での注射に伴う全身反応の発現率は，OMB 群で 10.6%，TER 群で 10.0%であり，投与群間で同程度であった。非ステロイドのみが前投与された被験者での注射に伴う全身反応の発現率は，OMB 群で 35.8%，TER 群で 6.0%であり，TER 群と比べて OMB 群で高かった。

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（前投与された被験者で 2.1%，前投与が行われなかった被験者で 0%，以下同順），頭痛（2.4%，0.7%），及び疲労（1.0%，0%）等の前投与による副作用の影響を受けたと考えられた（Figure 2-2，5.3.5.3-5-Table C2 2.1-21）。

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（Figure 2-2）。

Figure 2-2　Forest plot：治験薬初回注射時の前投与薬別の注射に伴う全身反応の発現率及びオッズ比（外国第 III 相併合データ，SAF）



Source: 5.3.5.3-5-Figure C2 2.1-5
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。
治験薬初回注射時の注射に伴う全身反応を応答変数，投与群，前投与薬カテゴリ，投与群と前投与薬の交互作用項を説明変数として含むロジスティック回帰モデルで算出。
非ステロイド：アセトアミノフェン又は抗ヒスタミン薬
ステロイドが前投与された被験者には，ステロイドに加え非ステロイドも前投与された被験者も含まれる。

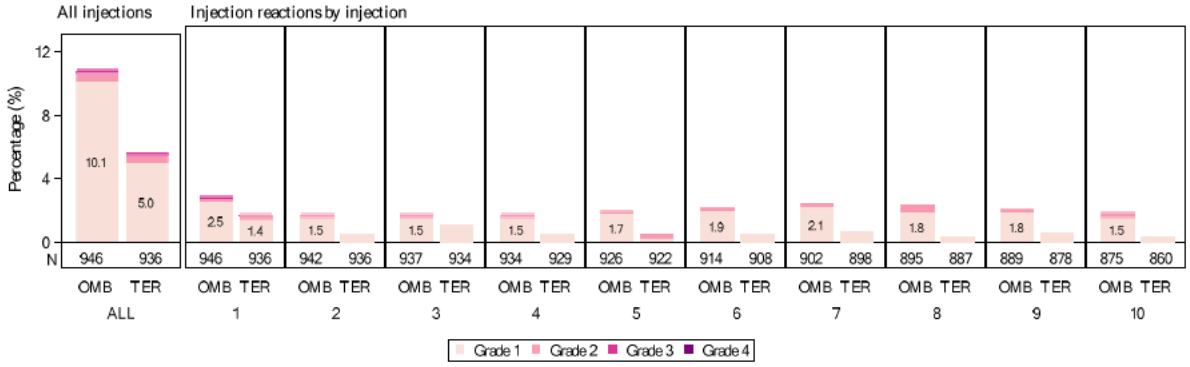
2）注射部位反応

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 2-16，Figure 2-3）。

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（OMB 群：5.8%，TER 群：1.6%，以下同順）であり，次いで疼痛（3.1%，2.0%）であった（Table 2-18）。

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（5.3.5.3-5-Table C2 2.1-20，5.3.5.1-1-12.3.5 項，Listing 16.2.7-1）。本被験者以外に，重篤な注射部位反応の報告はなかった。また，治験薬の投与が中止された注射部位反応の報告はなかった（5.3.5.3-5-Table C2 2.1-16）。

Figure 2-3　注射回数別，グレード別の注射部位反応の発現率の推移（外国第 III 相併合データ，SAF）



Source: 5.3.5.3-5-Figure C2 2.1-3
N：該当する回数の注射を受けた被験者数

Table 2-18　注射部位反応に関する症状（いずれかの群で発現率 2%以上）（外国第 III 相併合データ，SAF）

		注射部位反応	
注射回数	症状	OMB 20 mg N = 946 n/M (%)	TER 14 mg N = 936 n/M (%)
合計	**何らかの症状**	102/ 946 (10.8)	52/ 936 (5.6)
	紅斑・発赤	55/ 946 (5.8)	15/ 936 (1.6)
	疼痛	29/ 946 (3.1)	19/ 936 (2.0)
	そう痒	25/ 946 (2.6)	4/ 936 (0.4)
	硬結・腫脹	22/ 946 (2.3)	3/ 936 (0.3)
	その他の局所症状	35/ 946 (3.7)	21/ 936 (2.2)

Source: 5.3.5.3-5-Table C2 2.1-18
M：注射を受けた被験者数
症状は OMB 群の発現率の降順に提示。

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 Week 24（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（1.1.1.1.2 項）。

初回注射時は，被験者のほぼ全員（OMB 群：97.7%，プラセボ群：100.0%，以下同順）に前投与が行われた。注射 2 回目以降，前投与が行われた被験者の割合は徐々に減少したが注射 8 回目もその割合は高く（85.0%，90.0%），注射 9 回目（87.5%，94.7%）には再び増加したものの初回注射時に比べて低かった。

ステロイドの前投与は，初回注射時にはほとんどの被験者（90.7%，81.0%）で行われ，注射 2 回目にも少数例（11.6%，19.0%）で行われた。初回注射時と同様にステロイドの前投与が推奨された注射 9 回目に，ステロイドが前投与された被験者の割合（55.0%，26.3%）は，初回注射時に比べると低かった（5.3.5.1-3-Table 14.3-1.7）。

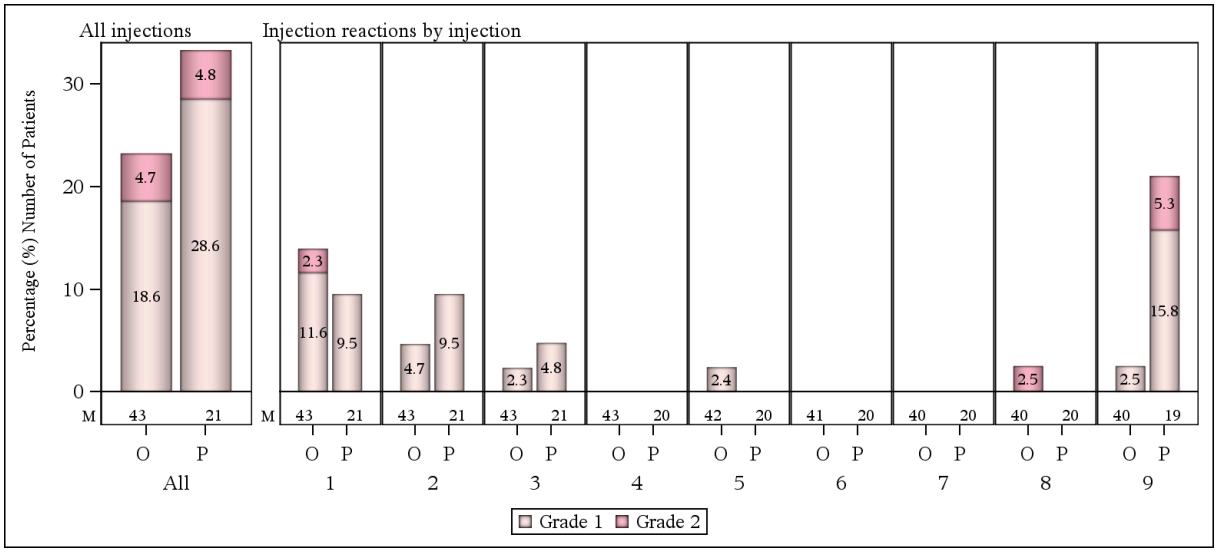
1）注射に伴う全身反応

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（Table 2-15）。

9 回目（プラセボ群では OMB 初回投与）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（5.3.5.1-3-Table 14.3.1-1.1）。

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 Week 24 での OMB 初回投与時（21.1%，4 名）に発現率が最も高かった（Table 2-19，Figure 2-4）。

Figure 2-4　注射回数別，グレード別の注射に伴う全身反応の発現率の推移（G1301 試験，SAF）



Source: 5.3.5.1-3-Figure 14.3.1-2
O = OMB 20 mg，P = Placebo
M：該当する回数の注射を受けた被験者数。
注射後 24 時間以内に発現した反応又は症状を集計した。

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。注射 2 回目以降に報告された症状は，頭痛，浮動性めまい，及び潮紅であった（Table 2-19）。

プラセボ群の注射 9 回目，すなわち Week 24 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，発熱及び悪心（各 3 名）で，次いで，頭痛及び嘔吐（各 2 名）であった（Table 2-19）。

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 であった。重篤な事象及び治験薬の投与が中止された事象の報告はなかった（5.3.5.1-3-Listing 16.2.7-1）。

Table 2-19 注射に伴う全身反応に関する症状（G1301 試験，SAF）

注射回数（回目）	症状	注射に伴う全身反応 OMB 20 mg N = 43 n/M (%)	注射に伴う全身反応 Placebo N = 21 n/M (%)
1	**何らかの症状**	**6/43 (14.0)**	**2/21 (9.5)**
	頭痛	3/43 (7.0)	1/21 (4.8)
	潮紅	3/43 (7.0)	1/21 (4.8)
	関節痛	2/43 (4.7)	0/21 (0.0)
	浮動性めまい	1/43 (2.3)	0/21 (0.0)
	悪寒	1/43 (2.3)	0/21 (0.0)
	疲労	1/43 (2.3)	0/21 (0.0)
	発熱	1/43 (2.3)	0/21 (0.0)
	筋肉痛	1/43 (2.3)	0/21 (0.0)
	発疹	0/43 (0.0)	1/21 (4.8)
	頻脈	0/43 (0.0)	1/21 (4.8)
	その他の全身性症状	1/43 (2.3)	0/21 (0.0)
2	**何らかの症状**	**2/43 (4.7)**	**2/21 (9.5)**
	頭痛	1/43 (2.3)	0/21 (0.0)
	浮動性めまい	1/43 (2.3)	0/21 (0.0)
	潮紅	0/43 (0.0)	1/21 (4.8)
	頻脈	0/43 (0.0)	1/21 (4.8)
	その他の全身性症状	0/43 (0.0)	1/21 (4.8)
3	**何らかの症状**	**1/43 (2.3)**	**1/21 (4.8)**
	潮紅	1/43 (2.3)	1/21 (4.8)
4	**何らかの症状**	**0/43 (0.0)**	**0/20 (0.0)**
5	**何らかの症状**	**1/42 (2.4)**	**0/20 (0.0)**
	浮動性めまい	1/42 (2.4)	0/20 (0.0)
6	**何らかの症状**	**0/41 (0.0)**	**0/20 (0.0)**
7	**何らかの症状**	**0/40 (0.0)**	**0/20 (0.0)**
8	**何らかの症状**	**1/40 (2.5)**	**0/20 (0.0)**
	頭痛	1/40 (2.5)	0/20 (0.0)
9	**何らかの症状**	**1/40 (2.5)**	**4/19 (21.1)**
	頭痛	1/40 (2.5)	2/19 (10.5)
	発熱	0/40 (0.0)	3/19 (15.8)
	悪心	0/40 (0.0)	3/19 (15.8)
	嘔吐	0/40 (0.0)	2/19 (10.5)
	悪寒	0/40 (0.0)	1/19 (5.3)
	浮動性めまい	0/40 (0.0)	1/19 (5.3)
	その他の全身性症状	0/40 (0.0)	1/19 (5.3)

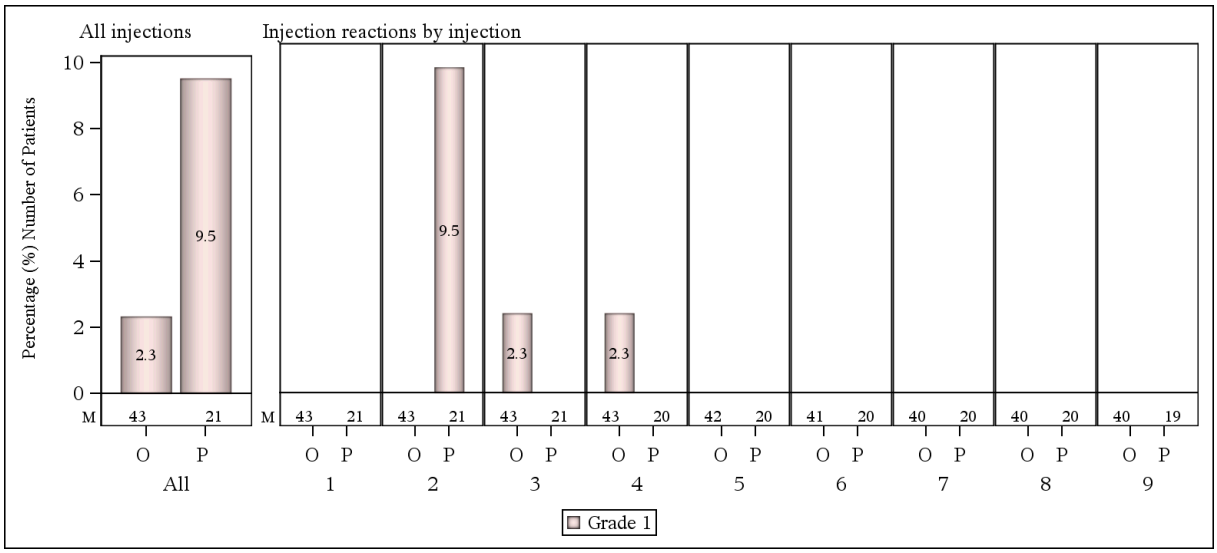
Source: 5.3.5.1-3-Table 14.3.1-20.1
M：該当する回数の注射を受けた被験者数
本集計には，Week 24（プラセボ群の被験者の OMB 初回投与日）に発現した注射に関連する反応を含む。
注射に伴う全身反応は，注射後 24 時間以内に発現した反応又は症状を集計した。
症状は OMB 群の注射に伴う全身反応の発現率の降順に提示。

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（Table 2-15）。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じで，プラセボ群と比べて OMB 群で低かった（5.3.5.1-3-Table 14.3.1-1.1）。

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（Figure 2-5）。

Figure 2-5　注射回数別，グレード別の注射部位反応の発現率の推移（G1301 試験，SAF）



Source: 5.3.5.1-3-Figure 14.3.1-2
O = OMB 20 mg, P = Placebo
M：該当する回数の注射を受けた被験者数

OMB 群の 1 名で報告された注射部位反応の症状は紅斑・発赤であった。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（Table 2-20）。

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 であった。重篤な事象及び治験薬の投与が中止された事象の報告はなかった（5.3.5.1-3-Listing 16.2.7-1）。

Table 2-20 注射部位反応に関する症状（G1301 試験，SAF）

症状	注射部位反応 OMB 20 mg N = 43 n/M (%)	注射部位反応 Placebo N = 21 n/M (%)
何らかの症状	**1/43 (2.3)**	**2/21 (9.5)**
紅斑・発赤	1/43 (2.3)	1/21 (4.8)
硬結・腫脹	0/43	1/21 (4.8)

Source: 5.3.5.1-3-Table 14.3.1-20.2
M：注射を受けた被験者数
本集計には，Week 24（プラセボ群の被験者の OMB 初回投与日）に発現した注射に関連する反応を含む
症状は OMB 群の発現率の降順に提示

2.1.5.2 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 2-21）。

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り死亡した被験者は認められなかった（5.3.5.3-5-Table C2 2.1-3，2.1.2 項，Table 2-22，Table 1-16）。OMB 群で発現率が最も高かった PT 別の重篤な有害事象は虫垂炎（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 名（被験者番号 G2302-5033-002）で報告された事象を除き，治験薬との関連なしと判断された（5.3.5.1-1-Listing 14.3.2-2，5.3.5.1-2-Listing 14.3.2-2）。

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（Table 2-21，5.3.5.3-5-Table C2 2.1-4）。

Table 2-21 感染症の有害事象発現率（外国第 III 相併合データ，SAF）

	OMB 20 mg N = 946		TER 14 mg N = 936	
	AE	SAE	AE	SAE
感染症の有害事象 n (%) [E] a)	488 (51.6) [1192]		493 (52.7) [1159]	
重症度 n (%) [E]				
グレード 1	242 (25.6) [734]	-	233 (24.9) [669]	-
グレード 2	225 (23.8) [435]	-	243 (26.0) [473]	-
グレード 3	19 (2.0) [21]	-	15 (1.6) [15]	-
グレード 4	2 (0.2) [2]	-	2 (0.2) [2]	-
転帰 n (%) [E]				
消失	465 (49.2) [1166]	-	461 (49.3) [1123]	-
後遺症が残るが消失	3 (0.3) [5]	-	4 (0.4) [4]	-
軽快	4 (0.4) [4]	-	4 (0.4) [6]	-
未消失	15 (1.6) [16]	-	21 (2.2) [23]	-
死亡	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-
不明	1 (0.1) [1]	-	2 (0.2) [2]	-
投与中止に至った有害事象 n (%)	3 (0.3)	-	2 (0.2)	-
重篤な感染症 n (%) [E] a)	--	24 (2.5) [27]	--	17 (1.8) [17]
PT 別の有害事象 （いずれかの群で発現率 2%以上） n (%) [E]				
上咽頭炎	170 (18.0) [285]	0 (0.0)	156 (16.7) [240]	0 (0.0)
上気道感染	97 (10.3) [131]	1 (0.1) [1]	120 (12.8) [172]	0 (0.0)
尿路感染	97 (10.3) [151]	3 (0.3) [3]	78 (8.3) [111]	2 (0.2) [2]
インフルエンザ	62 (6.6) [73]	2 (0.2) [2]	59 (6.3) [65]	0 (0.0)
副鼻腔炎	30 (3.2) [41]	0 (0.0)	31 (3.3) [43]	0 (0.0)
咽頭炎	28 (3.0) [32]	0 (0.0)	19 (2.0) [23]	0 (0.0)
胃腸炎	27 (2.9) [32]	3 (0.3) [3]	22 (2.4) [24]	0 (0.0)
口腔ヘルペス	25 (2.6) [36]	0 (0.0)	25 (2.7) [50]	0 (0.0)
鼻炎	25 (2.6) [28]	0 (0.0)	22 (2.4) [25]	0 (0.0)
気管支炎	24 (2.5) [25]	0 (0.0)	33 (3.5) [42]	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	22 (2.3) [28]	0 (0.0)	13 (1.4) [15]	0 (0.0)
膀胱炎	19 (2.0) [26]	1 (0.1) [1]	15 (1.6) [19]	1 (0.1) [1]

Source: 5.3.5.3-5-Table C2 1-10.1
E：事象の件数
a) primary SOC「感染症および寄生虫症」の集計。
OMB 群の発現率の降順に提示。
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，1 名としてカウント。

Table 2-22 重篤な感染症の総曝露期間で調整した発現率（外国第 III 相併合データ，SAF）

PT	OMB 20 mg N = 946 n (IR)	TER 14 mg N = 936 n (IR)
重篤な感染症 [a)]	24 (1.44)	17 (1.04)
虫垂炎	8 (0.48)	2 (0.12)
胃腸炎	3 (0.18)	0 (0.00)
尿路感染	3 (0.18)	2 (0.12)
インフルエンザ	2 (0.12)	0 (0.00)
大腸菌性尿路感染	1 (0.06)	0 (0.00)
腎感染	1 (0.06)	0 (0.00)
下気道感染	1 (0.06)	0 (0.00)
好中球減少性敗血症	1 (0.06)	0 (0.00)
ウイルス性気道感染	1 (0.06)	0 (0.00)
上気道感染	1 (0.06)	0 (0.00)
尿路性敗血症	1 (0.06)	0 (0.00)
膀胱炎	1 (0.06)	1 (0.06)
骨髄炎	1 (0.06)	1 (0.06)
肺炎	1 (0.06)	1 (0.06)
汗腺膿瘍	0 (0.00)	1 (0.06)
カンピロバクター感染	0 (0.00)	1 (0.06)
爪囲炎	0 (0.00)	1 (0.06)
腹膜炎	0 (0.00)	1 (0.06)
インフルエンザ性肺炎	0 (0.00)	1 (0.06)
術後膿瘍	0 (0.00)	1 (0.06)
卵管卵巣炎	0 (0.00)	1 (0.06)
敗血症	0 (0.00)	1 (0.06)
ダニ媒介ウイルス脳炎	0 (0.00)	1 (0.06)
ウイルス感染	0 (0.00)	1 (0.06)

Source: 5.3.5.3-5-Table C2 2.1-10
a) primary SOC「感染症および寄生虫症」の集計。
OMB 群の発現率の降順に提示。
同一被験者に同一の事象が複数回にわたって発現した場合，1 名としてカウント。
IR（incidence rate，100 人年あたりの発現率）は，投与群を要因，時間の自然対数をオフセット変数とし，対数リンク関数を用いたポアゾン回帰モデルで算出。

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（5.3.5.3-5-Table C2 1-10.1）。

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 名で報告された PT 別の事象は，インフルエンザが 2 名，上気道感染が 1 名（被験者番号 G2301-1022-001）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（5.3.5.3-5-Table C2 1-10.1，5.3.5.1-1-Listing 14.3.2-2，5.3.5.1-2-Listing 14.3.2-2）。

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（5.3.5.3-5-Table C2 1-10.1）。

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（5.3.5.3-5-Table C2 1-10.1，5.3.5.1-1-Listing 14.3.2-2，5.3.5.1-2-Listing 14.3.2-2）。

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（5.3.5.3-5-Table C2 1-10.1）。

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（5.3.5.3-5-Table C2 1-10.1，5.3.5.1-1-Listing 14.3.2-2，5.3.5.1-2-Listing 14.3.2-2）。

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（5.3.5.3-5-Table C2 1-10.1）。

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 ophthalmicus（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（5.3.5.3-5-Table C2 1-10.1）。

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は，OMB 群では発現しなかった。TER 群の 1 名（被験者番号 G2302-9057-003）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。本事象は治験薬との関連なしと判断されたが，本事象により治験薬投与が Day 437 に中止された。スクリーニング時の B 型肝炎のコア抗体，表面抗原，及び表面抗体はいずれも陰性であった。本事象発現時に，ポリメラーゼ反応性試験，並びに B 型肝炎の表面抗原及び表面抗体は陰性であった（5.3.5.3-5-Table C2 1-10.1，5.3.5.1-2-Listing 14.3.2-3，14.3.3 項）。

6）進行性多巣性白質脳症（PML)

PML の報告はなかった。

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（被験者番号 G2302-5073-008）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（5.3.5.3-5-Table C2 1-10.1，5.3.5.1-2-14.3.3 項，Listing 16.2.7-1，12.3.5.2 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。OMB 群で 2 名以上に発現した PT 別の事象は上咽頭炎（OMB 群：14.0%・6 名，プラセボ群：14.3%・3 名，以下同順），口腔ヘルペス（9.3%・4 名，発現なし），鼻炎（4.7%・2 名，発現なし）であった。いずれの群も水痘帯状疱疹ウイルス感染（NMQ），B 型肝炎ウイルスの感染及び再活性化，PML，日和見感染（NMQ）に該当する事象の発現はなかった（Table 2-23，5.3.5.1-3-Table 14.3.1-13）。

いずれの群も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（5.3.5.1-3-Table 14.3.1-14，2.1.4.1 項）。

Table 2-23 感染症の有害事象発現率（G1301 試験，SAF）

PT	OMB 20 mg N = 43 n (%)	Placebo N = 21 n (%)
感染症 a)	**16 (37.2)**	**8 (38.1)**
上咽頭炎	6 (14.0)	3 (14.3)
口腔ヘルペス	4 (9.3)	0 (0.00)
鼻炎	2 (4.7)	0 (0.00)
気管支炎	1 (2.3)	0 (0.00)
結膜炎	1 (2.3)	0 (0.00)
せつ	1 (2.3)	0 (0.00)
膿痂疹	1 (2.3)	0 (0.00)
インフルエンザ	1 (2.3)	1 (4.8)
歯周炎	1 (2.3)	0 (0.00)
副鼻腔炎	1 (2.3)	0 (0.00)
上気道感染	1 (2.3)	0 (0.00)
中耳炎	0 (0.00)	1 (4.8)
咽頭炎	0 (0.00)	1 (4.8)
真菌性副鼻腔炎	0 (0.00)	1 (4.8)
全身性感染	0 (0.00)	1 (4.8)
尿路感染	0 (0.00)	1 (4.8)
ウイルス性上気道感染	0 (0.00)	1 (4.8)

Source: 5.3.5.1-3-Table 14.3.1-13
a) primary SOC「感染症および寄生虫症」の集計。
OMB 群の発現率の降順に提示。
同一被験者に同一の事象が複数回にわたって発現した場合，1 名としてカウント。

2.1.5.3 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。

1）悪性腫瘍

悪性腫瘍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，基底細胞癌が 2 名，再発非ホジキンリンパ腫，表皮内悪性黒色腫，浸潤性乳癌が各 1 名であり，すべて重篤な有害事象として報告された。TER 群の 4 名に発現した事象は，基底細胞癌が 2 名，子宮頚部癌及び線維肉腫が各 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（5.3.5.3-5-Table C2 1-10.1，Table 2-24）。

Table 2-24　悪性腫瘍の一覧（外国第 III 相併合データ，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別	事象名（PT）	発現日（日）	治験薬との関連	治験薬に対する処置	転帰
OMB 20 mg 群	G2301-5006-004	47/Male	再発非ホジキンリンパ腫	31	なし	該当なし [a)]	不明
	G2301-2054-005	44/Female	表皮内悪性黒色腫	39	なし	変更なし	消失
	G2302-5097-007	43/ Female	基底細胞癌	120	なし	変更なし	消失
	G2301-4006-020	43/Female	浸潤性乳癌	149	なし	投与中止	未消失
	G2302-5098-002	40/ Female	基底細胞癌	258	なし	変更なし	消失
TER 14 mg 群	G2302-5036-005	48/ Female	基底細胞癌	8	なし	休薬	消失
	G2301-5050-004	36/ Female	子宮頚部癌	341	なし	投与中止	未消失
	G2301-5052-003	53/ Female	基底細胞癌	401	なし	変更なし	未消失
	G2301-4000-039	41/ Female	線維肉腫	652	なし	変更なし	消失

Source: 5.3.5.3-5-Listing 2.1-3，5.3.5.1-1-Listing 14.3.2-2，Listing 16.2.7-1，5.3.5.1-2-Listing 14.3.2-2
a) 同意撤回による試験中止後に発現。

2）前癌状態

前癌状態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（5.3.5.3-5-Table C2 1-10.1，Listing 2.1-3）。

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（被験者番号 RUS-2001003）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（5.3.5.1-3-Table 14.3.1-13，Listing 16.2.7-1）。

悪性腫瘍及び前癌状態の有害事象は，いずれの群でも発現しなかった（Table 2-15）。

2.1.5.4　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 2-25）。

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 群の 1 名の詳細を以下に示す。

- 被験者番号 G2301-4006-051（38 歳，男性，白人）
  本被験者は，ALT 及び AST が基準値上限の 10 倍超を示し，肝機能検査値上昇が重篤な有害事象として報告された。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。本事象は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（2.1.5.5 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。治験依頼者は，本事象はアモキシシリン・クラブラン酸の開始直後に発現したことから，本事象は治験薬との関連なしと判断した（Table 2-25，5.3.5.1-1-Listing 14.3.2-2，14.3.3 項）。

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 名の詳細を以下に示す。

- 被験者番号 G2301-4006-051（38 歳，男性，白人）
  上述の重篤な肝機能検査値上昇を発現した被験者であった。
- 被験者番号 G2301-4048-008（46 歳，女性，白人）
  本被験者は，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の 3 事象を Day 567 に発現した。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た。γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加を含むこれら 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（Table 2-25，5.3.5.1-1-14.3.3 項）。

Table 2-25　薬剤誘発性肝障害に関する有害事象の発現率（外国第 III 相併合データ，SAF）

	OMB 20 mg N = 946		TER 14 mg N = 936	
	AE	SAE	AE	SAE
薬剤誘発性肝障害に関する有害事象- n (%) [E]	44 (4.7) [64]	1 (0.1) [1]	77 (8.2) [143]	1 (0.1) [1]
重症度 - n (%) [E]				
グレード 1	29 (3.1) [40]	--	40 (4.3) [86]	--
グレード 2	13 (1.4) [21]	--	29 (3.1) [48]	--
グレード 3	2 (0.2) [3]	--	7 (0.7) [8]	--
グレード 4	0 (0.0)	--	1 (0.1) [1]	-

	OMB 20 mg N = 946		TER 14 mg N = 936	
	AE	SAE	AE	SAE
転帰 - n (%) [E]				
消失	39 (4.1) [59]	--	63 (6.7) [125]	--
後遺症が残るが消失	0 (0.0)	--	1 (0.1) [1]	--
軽快	1 (0.1) [1]	--	2 (0.2) [2]	--
未消失	4 (0.4) [4]	--	11 (1.2) [15]	--
死亡	0 (0.0)	--	0 (0.0)	--
不明	0 (0.0)	--	0 (0.0)	--
投与中止に至った有害事象 - n (%)	2 (0.2)	--	9 (1.0)	--
重篤な薬剤誘発性肝障害に関する有害事象 - n (%) [E]	--	1 (0.1) [1]	--	1 (0.1) [1]
SOC 別の有害事象 - n (%) [E]	--	--	--	--
PT 別の有害事象 - n (%) [E]	--	--		--
肝胆道系障害	7 (0.7) [7]	0 (0.0)	8 (0.9) [13]	1 (0.1) [1]
脂肪肝	3 (0.3) [3]	0 (0.0)	2 (0.2) [2]	0 (0.0)
肝腫大	1 (0.1) [1]	0 (0.0)	1 (0.1) [1]	0 (0.0)
高ビリルビン血症	1 (0.1) [1]	0 (0.0)	2 (0.2) [5]	0 (0.0)
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.1) [1]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非アルコール性脂肪性肝疾患	1 (0.1) [1]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1) [1]	1 (0.1) [1]
肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1) [2]	0 (0.0)
高トランスアミナーゼ血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1) [1]	0 (0.0)
非アルコール性脂肪性肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1) [1]	0 (0.0)
臨床検査	40 (4.2) [57]	1 (0.1) [1]	71 (7.6) [129]	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (1.8) [17]	0 (0.0)	37 (4.0) [44]	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (1.8) [17]	0 (0.0)	23 (2.5) [29]	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (1.0) [9]	0 (0.0)	19 (2.0) [24]	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	7 (0.7) [9]	0 (0.0)	9 (1.0) [11]	0 (0.0)
肝酵素上昇	2 (0.2) [2]	0 (0.0)	6 (0.6) [8]	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	2 (0.2) [2]	1 (0.1) [1]	7 (0.7) [7]	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1) [1]	0 (0.0)	3 (0.3) [3]	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1) [1]	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1) [1]	0 (0.0)
肝超音波検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1) [1]	0 (0.0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1) [1]	0 (0.0)
肝臓血管腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1) [1]	0 (0.0)

Source: 5.3.5.3-5-Table C2 1-10.1
E：事象の件数
OMB 群の発現率の降順に提示。
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，1 名としてカウント。

臨床検査の評価では，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（Table 2-26）。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。

Table 2-26 肝機能検査値の臨床的に注目すべき異常が認められた被験者の割合（外国第 III 相併合データ，SAF）

	OMB 20 mg N = 946 n/m (%)	TER 14 mg N = 936 n/m (%)
ALT		
> 3 × ULN	14/942 (1.5)	45/934 (4.8)
> 5 × ULN	6/943 (0.6)	15/934 (1.6)
> 10 × ULN	1/943 (0.1)	5/934 (0.5)
> 20 × ULN	1/943 (0.1)	1/934 (0.1)
AST		
> 3 × ULN	14/943 (1.5)	25/934 (2.7)
> 5 × ULN	4/943 (0.4)	11/934 (1.2)
> 8 × ULN	2/943 (0.2)	3/934 (0.3)
> 10 × ULN	1/943 (0.1)	2/934 (0.2)
> 20 × ULN	0/943 (0.0)	1/934 (0.1)
ALT or AST		
> 3 × ULN	23/942 (2.4)	55/934 (5.9)
> 5 × ULN	8/943 (0.8)	20/934 (2.1)
> 8 × ULN	4/943 (0.4)	8/934 (0.9)
> 10 × ULN	1/943 (0.1)	6/934 (0.6)
> 20 × ULN	1/943 (0.1)	1/934 (0.1)
ALT or AST and TBL		
ALT or AST > 3 × ULN & TBL > 1.5 × ULN	0/943 (0.0)	1/934 (0.1)
ALT or AST > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/943 (0.0)	1/934 (0.1)
ALP		
> 1.5 × ULN	14/943 (1.5)	8/934 (0.9)
> 2 × ULN	6/944 (0.6)	3/934 (0.3)
> 5 × ULN	1/944 (0.1)	1/934 (0.1)
TBL		
> 1 × ULN	88/922 (9.5)	90/902 (10.0)
> 1.5 × ULN	39/941 (4.1)	25/924 (2.7)
> 2 × ULN	15/944 (1.6)	9/931 (1.0)
ALP and TBL		
ALP > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/944 (0.0)	0/934 (0.0)
ALP > 5 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/944 (0.0)	0/934 (0.0)
ALT or AST and ALP		
ALT or AST > 3 × ULN & TBL ≥ 2 × ULN & ALP ≤ 2 × ULN	0/943 (0.0)	1/934 (0.1)
ALT or AST > 3 × ULN かつ，悪心，嘔吐，疲労，全身倦怠感，腹痛のいずれか，又は好酸球増加症を伴う発疹	1/943 (0.1)	4/934 (0.4)

Source: 5.3.5.3-5-Table C2 3.4-2
n：ベースライン後に，注目すべき異常の基準に新たに該当した被験者数
m：評価可能な被験者数（ベースライン時に欠測又は注目すべき異常の基準に該当せず，ベースライン後の測定結果がある被験者数）
ULN：基準値上限（upper limit normal）
複数の臨床検査項目からなる基準では，同一来院時にすべての臨床検査項目の基準を満たす場合に該当とした。

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 Day 29 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（5.3.5.1-3-Table 14.3.1-13，Listing 16.2.7-1）。

G1301 試験では，薬剤誘発性肝障害に関する有害事象で重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象はなかった（5.3.5.1-3-Table 14.3.1-14，2.1.4.1 項）。

臨床検査の評価では，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（Table 2-27）。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。

Table 2-27　肝機能検査値の臨床的に注目すべき異常が認められた被験者の割合（G1301 試験，SAF）

	OMB 20 mg N = 43 n/m (%)	Placebo N = 21 n/m (%)
ALT		
> 3 × ULN	0/43 (0.0)	2/21 (9.5)
> 5 × ULN	0/43 (0.0)	2/21 (9.5)
> 10 × ULN	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
> 20 × ULN	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
AST		
> 3 × ULN	0/43 (0.0)	2/21 (9.5)
> 5 × ULN	0/43 (0.0)	1/21 (4.8)
> 8 × ULN	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
> 10 × ULN	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
> 20 × ULN	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
ALT or AST		
> 3 × ULN	0/43 (0.0)	2/21 (9.5)
> 5 × ULN	0/43 (0.0)	2/21 (9.5)
> 8 × ULN	0/43 (0.0)	1/21 (4.8)
> 10 × ULN	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
> 20 × ULN	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
ALT or AST and TBL		
ALT or AST > 3 × ULN & TBL > 1.5 × ULN	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
ALT or AST > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
ALP	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
> 1.5 × ULN	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
> 2 × ULN	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
> 5 × ULN	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)

	OMB 20 mg N = 43 n/m (%)	Placebo N = 21 n/m (%)
TBL		
> 1 × ULN	3/43 (7.0)	1/21 (4.8)
> 1.5 × ULN	0/43 (0.0)	1/21 (4.8)
> 2 × ULN	0/43 (0.0)	1/21 (4.8)
ALP and TBL		
ALP > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
ALP > 5 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
ALT or AST and ALP	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
ALT or AST > 3 × ULN & TBL ≥ 2 × ULN & ALP ≤ 2 × ULN	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)

Source: 5.3.5.1-3-Table 14.3-2.6
n：ベースライン後に，注目すべき異常の基準に新たに該当した被験者数
m：評価可能な被験者数（ベースライン時に欠測又は注目すべき異常の基準に該当せず，ベースライン後の測定結果がある被験者数）
ULN：基準値上限（upper limit normal）
複数の臨床検査項目からなる基準では，同一来院時にすべての臨床検査項目の基準を満たす場合に該当とした。

2.1.5.5 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（5.3.5.3-5-Table C2 1-10.1）。

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 群の 2 名の詳細を以下に示す。

- 被験者番号 G2301-4006-051（38 歳，男性，白人）
  本被験者は，併用薬の投与開始直後に重篤な肝機能検査値上昇（2.1.5.4 項）を発現した被験者と同一であった。本被験者は，Day 97 に発現した発熱に対して Day 101 にアモキシシリン・クラブラン酸及びパラセタモールが投与され，同日の Day 101 に，白血球数（基準値：3.9～10.2 × 10^9/L）が 0.73 × 10^9/L の低値を示し，白血球減少症が重篤な有害事象として報告された。本事象は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は中止された（最終投与日：Day 82）。本事象に対する治療薬の投与はなかった。白血球数は，Day 103 に 1.56 × 10^9/L，Day 107 には 4.26 × 10^9/L となり，本事象は Day 107 に消失した（5.3.5.3-5-Listing 2.1-3）。

- 被験者番号 G2301-8081-003（36 歳，女性，白人）
  本被験者は，Day 518 に口腔咽頭痛及び口腔内潰瘍形成で救命救急室に搬送され，Day 520 に好中球数（基準値：2.1～7.81 × 10^9/L）が 0.26 × 10^9/L の低値を示し，好中球減少性敗血症が重篤な有害事象として報告された。本事象により治験薬は休薬され，メロペネム及びダルテパリンが投与され，本事象は Day 522 に消失した（5.3.5.3-5-Listing 2.1-3，5.3.5.1-1-14.3.3 項）。

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。

臨床検査の評価では，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，TER 群よりも OMB 群で低かった［CTCAE グレード 1：OMB 群で 11.4%，TER 群で 26.3%（以下同順），グレード 2：2.2%，9.9%，グレード 3：1.0%，2.0%，グレード 4：0.5%，0.4%］（Table 3-1）。グレード 3 及び 4 の低値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，好中球数低値が CTCAE グレードで 1 以上悪化した被験者の割合は，OMB 群で 2.8%，TER 群で 17.4%であり，TER 群に比べ OMB 群で低かった。好中球数低値が CTCAE グレードで 1 以上悪化した後に，感染症及び寄生虫症（SOC）の有害事象を発現した被験者の割合は，OMB 群で 0.8%，TER 群で 7.6%であり，TER 群に比べ OMB 群で低かった（5.3.5.3-5-Table C2 3.5-7）。

G1301 試験

好中球減少症（NMQ）の有害事象の報告はなかった（Table 2-15）。

臨床検査の評価では，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［CTCAE グレード 1：OMB 群で 7.0%・3/43 名，プラセボ群で 9.5%・2/21 名（以下同順），グレード 2：4.7%・2 名，発現なし，グレード 3 及び 4：いずれの群も発現なし］（Table 3-2）。

2.1.5.6 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（被験者番号 G2302-4060-003）にグレード 3 の急性腎障害の有害事象が発現した。本被験者はクレアチニン 220.1 µmol/L（基準値：44～80 µmol/L），CRP 122.80 mg/L（基準値：≤ 5 mg/L）を示し，急性腎障害及び両側性肺炎（発現日：いずれも Day 134，以下同様）と診断され，敗血症（Day 127），腎結石症（Day 143），尿管結石症（Day 150）も併発した。敗血症は重篤と判断された。敗血症は治験薬との関連ありと判断され，敗血症により治験薬の投与が中止

された（最終投与日：Day 133）。その他の事象はいずれも非重篤であり，急性腎障害及び両側性肺炎は治験薬との関連ありと判断されたが，腎結石症及び尿管結石症は関連なしと判断された。腎結石症及び尿管結石症はデータカットオフ日（G2302 試験：2019 年 7 月 10 日）時点で未消失であったが，敗血症及び急性腎障害は Day 162 に，両側性肺炎は Day 253 に，それぞれ薬物治療により消失した（5.3.5.1-2-12.3.5 項，14.3.3 項，Listing 16.2.7-1）。

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 CTCAE 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 回以上連続した来院時に，クレアチニン高値が CTCAE グレードで 1 以上悪化した被験者の割合は，OMB 群で 2.6%，TER 群で 2.0%であり，両群とも低かった（Table 3-3，5.3.5.3-5-Table C2 3.5-7）。

G1301 試験

急性腎不全関連事象の報告はなかった（Table 2-15）。

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（Table 3-4）。

2.1.5.7 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の有害事象発現率は，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。これらの有害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（5.3.5.3-5-Table C2 1-10.1，Table 2-28）。

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（5.3.5.3-5-Table C2 4.3-1）。

Table 2-28 自殺念慮又は自殺行為の一覧（外国第 III 相併合データ，SAF）

投与群	年齢/性別	事象名（PT）	発現日（日）	重篤/グレード	治験薬に対する処置/転帰	備考
G2301 試験						
OMB 20 mg 群	32 歳/男	自殺念慮	112	No/1	なし/消失	無処置で翌日に消失した。
	24 歳/男	自殺念慮	594	Yes/1	中断/消失	コロンビア自殺評価スケールの「自殺念慮」が陽性及びうつ病の進行の交絡 既往歴：うつ病
	47 歳/女	自殺念慮	72	Yes/2	なし/消失	既往歴：睡眠時無呼吸症候群，うつ病 スクリーニング時に，死亡して疼痛を終わらせるための「自殺ではない自傷行為」が報告された。
		自殺企図	72	No/2	なし/消失	
	39 歳/男	コロンビア自殺評価スケール異常	7	No/1	なし/消失	無処置で同日中に消失 既往歴：うつ病，不安
	24 歳/女	希死念慮を有するうつ病	44	Yes/4	中止/消失	ストレス（内容不明）によるアセトアミノフェンの過量投与 既往歴：不安，うつ病，不眠症
	33 歳/女	企図的過量投与	206	Yes/4	中止/消失	アセトアミノフェンの過量投与 私生活のストレスの継続及びうつ病の悪化の交絡 既往歴：マリファナの娯楽的使用，身体的虐待，うつ病，不安，外傷後ストレス症候群 スクリーニング時に，コロンビア自殺評価スケールの「自殺念慮」及び「自殺行動」が陽性
	37 歳/女	自殺企図	171	Yes/3	中止/消失	エタノール及びテマゼパム（夫の処方薬）の摂取による自殺未遂，MS による疼痛との関連が疑われる 既往歴：うつ病，境界性パーソナリティ障害
TER 14 mg 群	27 歳/女	自殺念慮	183	No/1	なし/消失	なし
G2302 試験						
OMB 20 mg 群	45 歳/女	自殺念慮	709	Yes/4	該当なし/消失	治験薬の投与中止 2 年後の報告 既往歴：不眠症
TER 14 mg 群	33 歳/男	自殺念慮	351	No/1	なし/消失	なし
	53 歳/女	自殺企図	416	Yes/4	該当なし/消失	既往歴：うつ病

Source: 5.3.5.3-5-Listing 2.1-3，5.3.5.1-1-14.3.3 項，5.3.5.1-2-14.3.3 項

G1301 試験

自殺念慮又は自殺行為の有害事象の報告はなかった（Table 2-15）。

2.1.5.8 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（被験者番号 G2301-5067-003）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，2.1.5.7 項の自殺念慮又は自殺行為として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，治験薬との関連はなしと判断した（5.3.5.3-5-Table C2 1-10.1，5.3.5.1-1-14.3.3 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 2-15）。

2.1.6 その他の情報源：追跡調査期の追加情報を含む外国第 III 相併合データ

G2301 試験及び G2302 試験の追跡調査期の情報が追加された外国第 III 相併合データ（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）では，二重盲検投与期完了時の中間集計以降，追跡調査期のデータクリーニング中に二重盲検投与期中のデータも一部更新されたが，OMB の安全性及び忍容性のプロファイルは，二重盲検投与期完了時の併合データから得られたプロファイルと一致しており，新たに特定された安全性所見はなかった。

以下に比較的よくみられる有害事象，死亡，重篤な有害事象の結果の概要を示す。なお，二重盲検投与期完了時の治験薬投与期間及び総曝露期間は，1.2.2.1 項に示した。

比較的よくみられる有害事象

有害事象発現率は，OMB 群で 84.0%（795/946 名），TER 群で 84.4%（790/936 名）と両群で同程度であり，二重盲検投与期完了時（OMB 群：83.6%，TER 群：84.2%）と大きな違いはなかった（5.3.5.3-6-Table C2 2.1-1a，2.1.1.1.1 項）。

OMB 群で発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」（追跡調査期の追加情報を含む OMB 群：51.8%，二重盲検投与期完了時の OMB 群：51.6%，以下同順）で，次いで「傷害，中毒および処置合併症」（29.7%，29.4%），「神経系障害」（29.4%，28.8%）であり，二重盲検投与期完了時と同様であった。

PT 別で，発現率が最も高かった OMB 群の有害事象は注射に伴う反応（20.6%，20.6%）で，次いで上咽頭炎（18.0%，18.0%），頭痛（13.6%，13.3%）であり，二重盲検投与期完了時と同様であった（2.1.1.1.2 項）。

死亡

二重盲検投与期完了時の併合データで報告された追跡調査期の TER 群の 1 名のほか，新たな死亡の報告はなかった（5.3.5.3-6-Listing 2.1-1，2.1.2 項）。

重篤な有害事象

重篤な有害事象発現率は，OMB 群で 9.3%（88/946 名），TER 群で 7.9%（74/936 名）と両群で同程度であり，二重盲検投与期完了時（OMB 群：9.1%，TER 群：7.9%）と大きな違いはなかった（5.3.5.3-6-Table C2 2.1-3a，2.1.3 項）。

両群ともに，PT 別で発現率 1%以上の重篤な有害事象はなかった。OMB 群で TER 群と比べて発現率が 0.5%以上高かった事象は，虫垂炎（OMB 群：0.8%，TER 群：0.2%）のみであり，二重盲検投与期完了時と同一であった。

2.2 個別有害事象の文章による説明

安全性の評価対象とした試験で報告された死亡，及び G1301 試験に日本から参加した被験者で報告された重篤な有害事象の叙述を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。G1301 試験で得られた最新情報として，継続投与パートで報告された重篤な有害事象（急性心不全）の叙述を 2.1.3 項に示した。

すべての死亡，その他の重篤な有害事象並びに他の重要な有害事象の叙述は，各試験の試験総括報告書に示した。

3 臨床検査値の評価

臨床検査値の異常値の定義，解析方法，解析データの提示方法は 1 章に示した。臨床検査値は CTCAE に基づくグレード別に，ベースライン後に新たに発現又は悪化した異常値を評価した。

3.1 血液学的検査

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 の異常はわずかであった。OMB 群で最も多く報告された血液学的検査値の異常はグレード 1 の好中球数低値であったが，該当した被験者の割合（OMB 群で 11.4%，TER 群で 26.3%）は TER 群と比べて OMB 群で低かった。OMB 群でグレード 1～4 のヘモグロビン数低値，白血球数低値，血小板数低値，及びリンパ球数低値又は高値に該当した被験者の割合は 10%未満であり，いずれも TER 群に比べ低いか同程度であった（Table 3-1）。

評価時点別の血液学的検査値の Box plot を 5.3.5.3-5-Figure C2 3.3-1 に示す。

Table 3-1 CTCAE グレードに基づく血液学的検査値の異常が認められた被験者の割合（外国第 III 相併合データ，SAF）

	New or worsening from baseline to	OMB 20 mg N = 946 n/m (%)	TER 14 mg (N = 936) n/m (%)
好中球数低値	Grade 1	104/912 (11.4)	236/898 (26.3)
	Grade 2	21/940 (2.2)	92/928 (9.9)
	Grade 3	9/944 (1.0)	19/930 (2.0)
	Grade 4	5/944 (0.5)	4/933 (0.4)
ヘモグロビン数低値	Grade 1	65/878 (7.4)	76/884 (8.6)
	Grade 2	19/931 (2.0)	28/924 (3.0)
	Grade 3	2/942 (0.2)	2/933 (0.2)
	Grade 4	0/944 (0.0)	0/933 (0.0)
白血球数低値	Grade 1	62/938 (6.6)	125/931 (13.4)
	Grade 2	20/941 (2.1)	81/933 (8.7)
	Grade 3	0/944 (0.0)	6/933 (0.6)
	Grade 4	0/944 (0.0)	0/933 (0.0)
血小板数低値	Grade 1	20/929 (2.2)	44/909 (4.8)
	Grade 2	0/944 (0.0)	2/933 (0.2)
	Grade 3	0/944 (0.0)	0/933 (0.0)
	Grade 4	0/944 (0.0)	0/933 (0.0)
リンパ球数低値	Grade 1	0/942 (0.0)	0/926 (0.0)
	Grade 2	45/942 (4.8)	55/926 (5.9)
	Grade 3	5/944 (0.5)	9/933 (1.0)
	Grade 4	0/944 (0.0)	0/933 (0.0)

	New or worsening from baseline to	OMB 20 mg N = 946 n/m (%)	TER 14 mg (N = 936) n/m (%)
リンパ球数高値	Grade 1	0/940 (0.0)	0/930 (0.0)
	Grade 2	5/940 (0.5)	6/930 (0.6)
	Grade 3	0/944 (0.0)	0/933 (0.0)
	Grade 4	0/944 (0.0)	0/933 (0.0)

Source: 5.3.5.3-5-Table C2 3.3-1
ベースライン後の最も高いグレード（最悪値）のみ集計した。
n：ベースライン後に，CTCAE グレードの基準に悪化した又は新たに該当した被験者数
m：評価可能な被験者数（ベースライン時に欠測又は当該グレード未満で，ベースライン後の測定結果がある被験者数）

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 3 の血液学的検査値の異常として，OMB 群の 1 名（被験者番号 JPN-[redacted]）にリンパ球数低値が Day 29 に報告されたが，その後の来院時にはグレード 2 で推移し，関連する有害事象は報告されなかった。その他の被験者に発現した事象の重症度はいずれもグレード 1 又は 2 であった（Table 3-2）。

OMB 群で最も多く報告されたグレード 2 の異常はリンパ球数低値であったが，該当した被験者の割合（OMB 群で 11.6%，プラセボ群で 9.5%，以下同順）は，グレード 1 のリンパ球数低値（9.8%，10.5%）と同様に，両群で同程度であった。

OMB 群で最も多く報告されたグレード 1 の異常は白血球数低値（14.3%，発現なし）で，OMB 群のみで認められたが，グレード 2 の白血球数低値に該当した被験者は両群で 1 名ずつ（2.3%，4.8%）であった。その他に，プラセボ群と比べて OMB 群でグレード 1 以上の異常値を示した被験者の割合が 5%以上高かった血液学的検査項目はなかった。

血液学的検査値の各評価時点のベースラインからの変化量（平均値）は，ほとんどの検査項目で小さく，投与群間で明らかな違いは認められなかった（5.3.5.1-3-Table 14.3-2.1）。

Table 3-2 CTCAE グレードに基づく血液学的検査値の異常が認められた被験者の割合（G1301 試験，SAF）

	New or worsening from baseline to	OMB 20 mg N = 43 n/m (%)	Placebo N = 21 n/m (%)
好中球数低値	Grade 1	3/43 (7.0)	2/21 (9.5)
	Grade 2	2/43 (4.7)	0/21 (0.0)
	Grade 3	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
	Grade 4	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
ヘモグロビン数低値	Grade 1	5/41 (12.2)	2/18 (11.1)
	Grade 2	0/43 (0.0)	1/21 (4.8)
	Grade 3	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
	Grade 4	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)

	New or worsening from baseline to	OMB 20 mg N = 43 n/m (%)	Placebo N = 21 n/m (%)
白血球数低値	Grade 1	6/42 (14.3)	0/20 (0.0)
	Grade 2	1/43 (2.3)	1/21 (4.8)
	Grade 3	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
	Grade 4	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
血小板数低値	Grade 1	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
	Grade 2	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
	Grade 3	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
	Grade 4	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
リンパ球数低値	Grade 1	4/41 (9.8)	2/19 (10.5)
	Grade 2	5/43 (11.6)	2/21 (9.5)
	Grade 3	1/43 (2.3)	0/21 (0.0)
	Grade 4	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
リンパ球数高値	Grade 1	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
	Grade 2	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
	Grade 3	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
	Grade 4	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)

Source: 5.3.5.1-3-Table 14.3-2.4
ベースライン後の最も高いグレード（最悪値）のみ集計した。
n：ベースライン後に，CTCAE グレードの基準に悪化した又は新たに該当した被験者数
m：評価可能な被験者数（ベースライン時に欠測又は当該グレード未満で，ベースライン後の測定結果がある被験者数）

3.2 血液生化学的検査

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生化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 の異常はわずかであった。OMB 群で最も多く報告された血液生化学的検査値の異常はグレード 1 の総コレステロール高値（OMB 群で 40.8%，TER 群で 37.5%，以下同順）であり，次いでグレード 1 のトリグリセリド高値（28.2%，31.2%）であったが，いずれも投与群間で明らかな違いは認められなかった。グレード 1 の ALT 高値（19.2%，31.5%）及び AST 高値（12.6%，21.7%）はいずれも OMB 群に比べ TER 群で多く認められた（Table 3-3）。

評価時点別の血液生化学的検査値の Box plot を 5.3.5.3-5-Figure C2 3.4-1 に示す。

Table 3-3 CTCAE グレードに基づく血液生化学的検査値の異常が認められた被験者の割合（外国第 III 相併合データ，SAF）

	New or worsening from baseline to	OMB 20 mg (N = 946) n/m (%)	TER 14 mg (N = 936) n/m (%)
総コレステロール高値	Grade 1	265/650 (40.8)	241/642 (37.5)
	Grade 2	30/934 (3.2)	25/921 (2.7)
	Grade 3	1/944 (0.1)	0/933 (0.0)
	Grade 4	0/944 (0.0)	0/933 (0.0)
トリグリセリド高値	Grade 1	210/745 (28.2)	221/709 (31.2)
	Grade 2	69/920 (7.5)	70/900 (7.8)
	Grade 3	11/944 (1.2)	12/929 (1.3)
	Grade 4	3/944 (0.3)	1/933 (0.1)
ALT 高値	Grade 1	181/943 (19.2)	294/934 (31.5)
	Grade 2	8/943 (0.8)	28/934 (3.0)
	Grade 3	5/943 (0.5)	14/934 (1.5)
	Grade 4	1/943 (0.1)	1/934 (0.1)
AST 高値	Grade 1	119/943 (12.6)	203/934 (21.7)
	Grade 2	10/943 (1.1)	13/934 (1.4)
	Grade 3	4/943 (0.4)	10/934 (1.1)
	Grade 4	0/943 (0.0)	1/934 (0.1)
GGT 高値	Grade 1	93/944 (9.9)	95/934 (10.2)
	Grade 2	9/944 (1.0)	17/934 (1.8)
	Grade 3	5/944 (0.5)	5/934 (0.5)
	Grade 4	1/944 (0.1)	0/934 (0.0)
アミラーゼ高値	Grade 1	84/895 (9.4)	81/899 (9.0)
	Grade 2	10/941 (1.1)	8/930 (0.9)
	Grade 3	2/942 (0.2)	4/933 (0.4)
	Grade 4	2/944 (0.2)	0/933 (0.0)
TBL 高値	Grade 1	72/944 (7.6)	88/934 (9.4)
	Grade 2	32/944 (3.4)	20/934 (2.1)
	Grade 3	31/944 (3.3)	25/934 (2.7)
	Grade 4	1/944 (0.1)	1/934 (0.1)
ALP 高値	Grade 1	45/944 (4.8)	64/934 (6.9)
	Grade 2	4/944 (0.4)	2/934 (0.2)
	Grade 3	0/944 (0.0)	0/934 (0.0)
	Grade 4	1/944 (0.1)	1/934 (0.1)
クレアチニン高値	Grade 1	102/897 (11.4)	69/887 (7.8)
	Grade 2	16/942 (1.7)	7/933 (0.8)
	Grade 3	0/944 (0.0)	2/933 (0.2)
	Grade 4	0/944 (0.0)	0/933 (0.0)

Source: 5.3.5.3-5-Table C2 3.4-1
ベースライン後の最も高いグレード（最悪値）のみ集計した。
n：ベースライン後に，CTCAE グレードの基準に悪化した又は新たに該当した被験者数
m：評価可能な被験者数（ベースライン時に欠測又は当該グレード未満で，ベースライン後の測定結果がある被験者数）
アミラーゼのグレードは，CTCAE version 4.03 を適用した。

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生化学的検査値の異常は，ほとんどがグレード 1 であった。グレード 2 又は 3 はわずかであり，グレード 4 の報告はなかった。OMB 群で報告されたグレード 3 の異常は TBL 高値（被験者番号 RUS-2001026），トリグリセリド高値（被験者番号 JPN-[redacted]）が各 1 名であり，いずれも関連する有害事象の報告はなかった。グレード 3 の TBL 高値が認められた 1 名は，ベースライン時に基準値下限未満であったことから，治験薬投与後に基準値範囲内（基準値：3～21 umol/L）にもかかわらず，グレード 3 の基準（ベースライン異常の場合：> 3.0～10.0 × ベースライン）に該当した。本被験者の TBL は Week 24 まで基準値範囲内であった。グレード 3 のトリグリセリド高値は，Week 4 に報告されたが，Week 24 には基準値範囲内となった。プラセボ群で報告されたグレード 3 の異常は ALT 高値が 2 名，AST 高値及びアミラーゼ高値が各 1 名であった（Table 3-4，5.3.5.1-3-Listing 14.3.4-1，Listing 16.2.7-1，Listing 16.2.8-1）。

OMB 群で最も多く報告された異常は，グレード 1 のトリグリセリド高値（OMB 群で 18.4%，プラセボ群で 21.1%）であったが，その発現率に投与群間で明らかな違いは認められなかった。

血液生化学的検査値の各評価時点のベースラインからの変化量（平均値）は，いずれの検査項目でも小さく，投与群間で明らかな違いは認められなかった（5.3.5.1-3-Table 14.3-2.2）。

Table 3-4 CTCAE グレードに基づく血液生化学的検査値の異常が認められた被験者の割合（G1301 試験，SAF）

	New or worsening from baseline to	OMB 20 mg N = 43 n/m (%)	Placebo N = 21 n/m (%)
総コレステロール高値	Grade 1	0/41 (0.0)	1/20 (5.0)
	Grade 2	1/43 (2.3)	0/21 (0.0)
	Grade 3	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
	Grade 4	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
トリグリセリド高値	Grade 1	7/38 (18.4)	4/19 (21.1)
	Grade 2	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
	Grade 3	1/43 (2.3)	0/21 (0.0)
	Grade 4	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
ALT 高値	Grade 1	3/43 (7.0)	0/21 (0.0)
	Grade 2	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
	Grade 3	0/43 (0.0)	2/21 (9.5)
	Grade 4	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
AST 高値	Grade 1	1/43 (2.3)	0/21 (0.0)
	Grade 2	0/43 (0.0)	1/21 (4.8)
	Grade 3	0/43 (0.0)	1/21 (4.8)
	Grade 4	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)

	New or worsening from baseline to	OMB 20 mg N = 43 n/m (%)	Placebo N = 21 n/m (%)
GGT 高値	Grade 1	1/43 (2.3)	3/21 (14.3)
	Grade 2	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
	Grade 3	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
	Grade 4	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
アミラーゼ高値	Grade 1	3/40 (7.5)	1/21 (4.8)
	Grade 2	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
	Grade 3	0/43 (0.0)	1/21 (4.8)
	Grade 4	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
TBL 高値	Grade 1	3/43 (7.0)	0/21 (0.0)
	Grade 2	0/43 (0.0)	2/21 (9.5)
	Grade 3	1/43 (2.3)	0/21 (0.0)
	Grade 4	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
ALP 高値	Grade 1	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
	Grade 2	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
	Grade 3	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
	Grade 4	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
クレアチニン高値	Grade 1	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
	Grade 2	0/43 (0.0)	1/21 (4.8)
	Grade 3	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
	Grade 4	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)

Source: 5.3.5.1-3-Table 14.3-2.5
ベースライン後の最も高いグレード（最悪値）のみ集計した。
n：ベースライン後に，CTCAE グレードの基準に悪化した又は新たに該当した被験者数
m：評価可能な被験者数（ベースライン時に欠測又は当該グレード未満で，ベースライン後の測定結果がある被験者数）
アミラーゼのグレードは，CTCAE version 4.03 を適用した。

3.3 免疫グロブリン値

外国第 III 相併合データ

1）IgG 濃度

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（Figure 3-1）。投与 120 週後までの 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。48 週までの治験薬投与を完了した被験者でのベースラインの IgG 濃度の平均値は，OMB 群で 10.197 g/L，TER 群で 10.295 g/L であり，投与 48 週後の IgG 濃度の平均値のベースラインからの変化量は，OMB 群で−0.435 g/L（4.3%の減少），TER 群で−1.241 g/L（12.1%の減少）であった。96 週までの治験薬投与を完了した被験者での投与 96 週後の IgG 濃度の平均値のベースラインか

らの変化量は，OMB 群で 0.224 g/L（2.2%の増加），TER 群で−0.421 g/L（4.1%の減少）であった（5.3.5.3-5-Table C2 3.5-4a，Table C2 3.5-4b，5.3.5.1-1-12.4.2.2 項，5.3.5.1-2-12.4.2.2 項）。

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。IgG 濃度が基準値下限より 30%低値，50%低値に該当した被験者の割合は，両群で同程度であった［基準値下限より 30%低値：OMB 群で 0.4%，TER 群で 1.1%（以下同順），50%低値：0%，0%］（Table 3-5）。

2）IgM 濃度

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（Figure 3-2）。投与 120 週後までの 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。48 週までの治験薬投与を完了した被験者でのベースラインの IgM 濃度の平均値は，OMB 群で 1.358 g/L，TER 群で 1.368 g/L であり，両群で同程度であった。投与 48 週後の IgM 濃度の平均値のベースラインからの変化量は，OMB 群で−0.420 g/L（30.9%の減少），TER 群で−0.255 g/L（18.6%の減少）であった。96 週までの治験薬投与を完了した被験者での投与 96 週後の IgM 濃度の平均値のベースラインからの変化量は，OMB 群で−0.537 g/L（38.8%の減少），TER 群で−0.282 g/L（20.0%の減少）であった（5.3.5.3-5-Table C2 3.5-4a，Table C2 3.5-4b，5.3.5.1-1-12.4.2.2 項，5.3.5.1-2-12.4.2.2 項）。

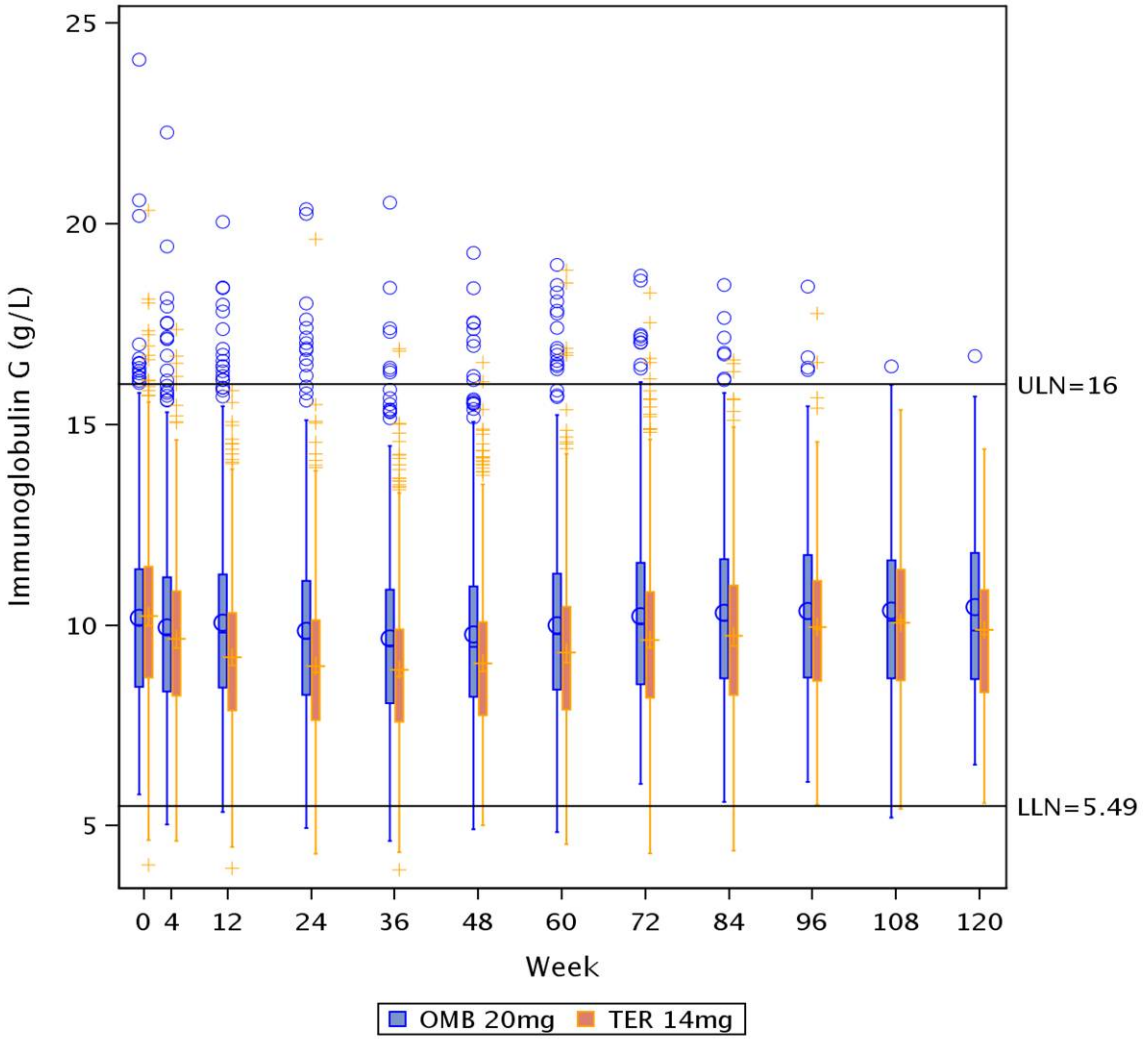
治験実施計画書の休薬基準である IgM 濃度が基準値下限より 10%低値に該当した被験者の割合は，OMB 群で 14.3%，TER 群で 4.5%であり，TER 群と比べて OMB 群で高かった。IgM 濃度が基準値下限より 30%低値，50%低値に該当した被験者の割合も，TER 群と比べて OMB 群で高かった（基準値下限より 30%低値：3.8%，1.0%，50%低値：2.1%，0.6%）。IgM 濃度が基準値下限より 50%低値に該当した被験者（OMB 群 20 名，TER 群 6 名）のうち，OMB 群の 4 名及び TER 群の 1 名が IgM 濃度低値の発現以降に感染症の有害事象を発現したが，治験薬の投与中止に至った事象はなかった（Table 3-5，5.3.5.3-5-Listing C2 1.3-1）。

Table 3-5 免疫グロブリンの臨床的に注目すべき低値に該当した被験者の割合（外国第 III 相併合データ，SAF）

	OMB 20 mg N = 946 n/M (%)	TER 14 mg N = 936 n/M (%)
IgG 濃度低値		
基準値下限より 20%低値	12/944 (1.3)	30/934 (3.2)
基準値下限より 30%低値	4/944 (0.4)	10/934 (1.1)
基準値下限より 50%低値	0/944 (0.0)	0/934 (0.0)
IgM 濃度低値		
基準値下限より 10%低値	135/944 (14.3)	42/933 (4.5)
基準値下限より 30%低値	36/944 (3.8)	9/933 (1.0)
基準値下限より 50%低値	20/944 (2.1)	6/933 (0.6)

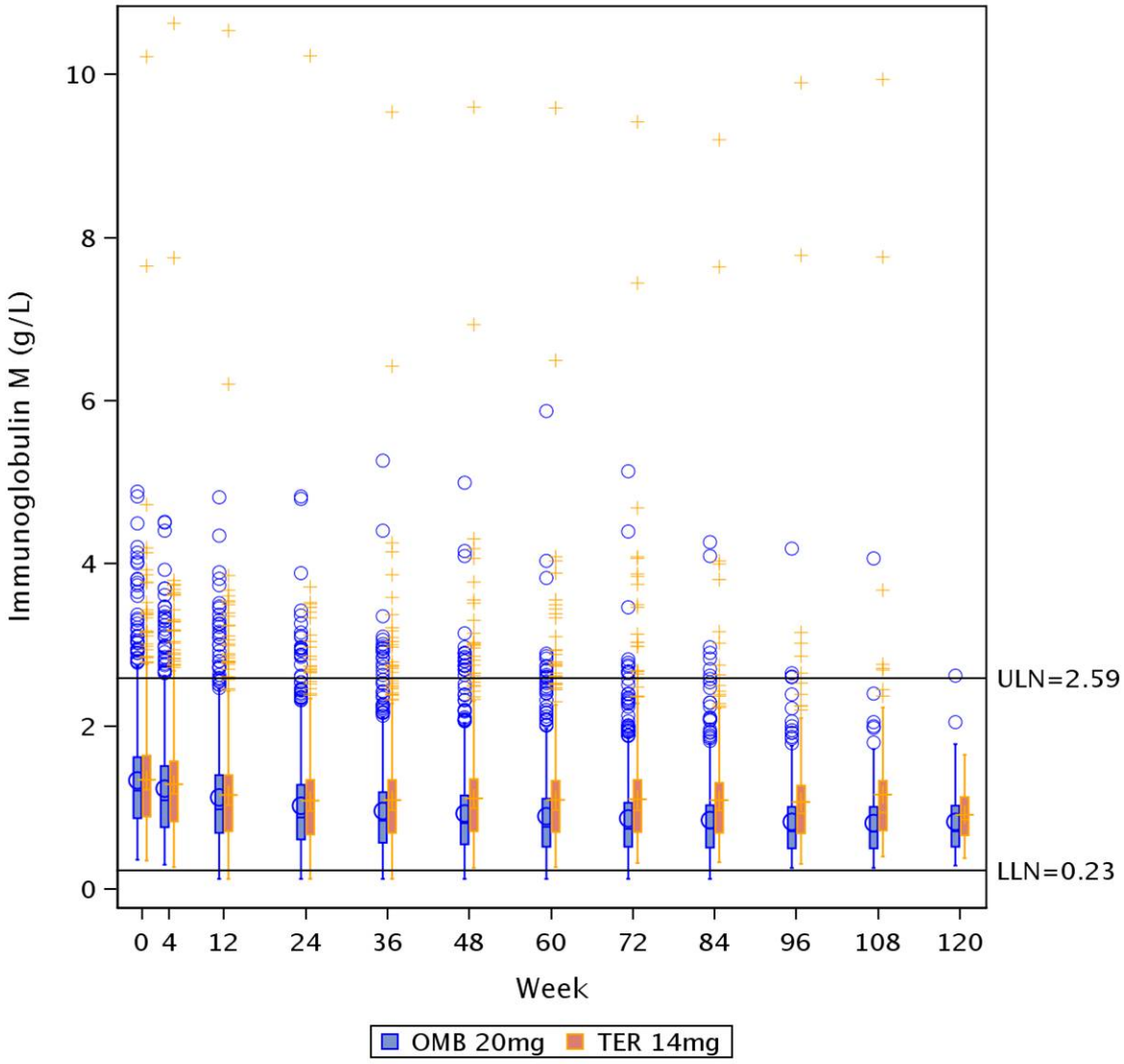
Source: 5.3.5.3-5-Table C2 3.5-3，5.3.5.3-5-Table C2 3.5-3a
n：基準に該当した被験者数
M：評価可能な被験者数（来院日の規定範囲内に測定結果がある被験者数）

Figure 3-1 Box plot：IgG 濃度の推移（外国第 III 相併合データ，SAF）



Source: 5.3.5.3-5-Figure C2 3.5-1
箱ヒゲ図上の〇又は+は平均値，箱外では外れ値を示す。
箱ヒゲ図の箱は，下と上の四分位点（25 及び 75 パーセンタイル点），中心線は中央値，ヒゲの端の点は第 1 四分位数−1.5 × IQR より大きい最小値，第 3 四分位数+1.5 × IQR より小さい最大値を示す。
実線は基準値上限及び下限を示す。

Figure 3-2 Box plot：IgM 濃度の推移（外国第 III 相併合データ，SAF）



Source: 5.3.5.3-5-Figure C2 3.5-2
箱ヒゲ図上の〇又は+は平均値，箱外では外れ値を示す。
箱ヒゲ図の箱は，下と上の四分位点（25 及び 75 パーセンタイル点），中心線は中央値，ヒゲの端の点は第 1 四分位数−1.5 × IQR より大きい最小値，第 3 四分位数+1.5 × IQR より小さい最大値を示す。
実線は基準値上限及び下限を示す。

G1301 試験

1）IgG 濃度

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（OMB 群で 10.927 g/L，プラセボ群で 10.676 g/L）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（Figure 3-3）。

投与 24 週後までの 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。投与 24 週後の IgG 濃度の平均値のベースラインからの変化量は，OMB 群で−0.109 g/L，プラセボ群で 0.359 g/L であった（5.3.5.1-3-Table 14.3-10.1）。

いずれの群も 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（5.3.5.1-3-Table 14.3-2.12）。

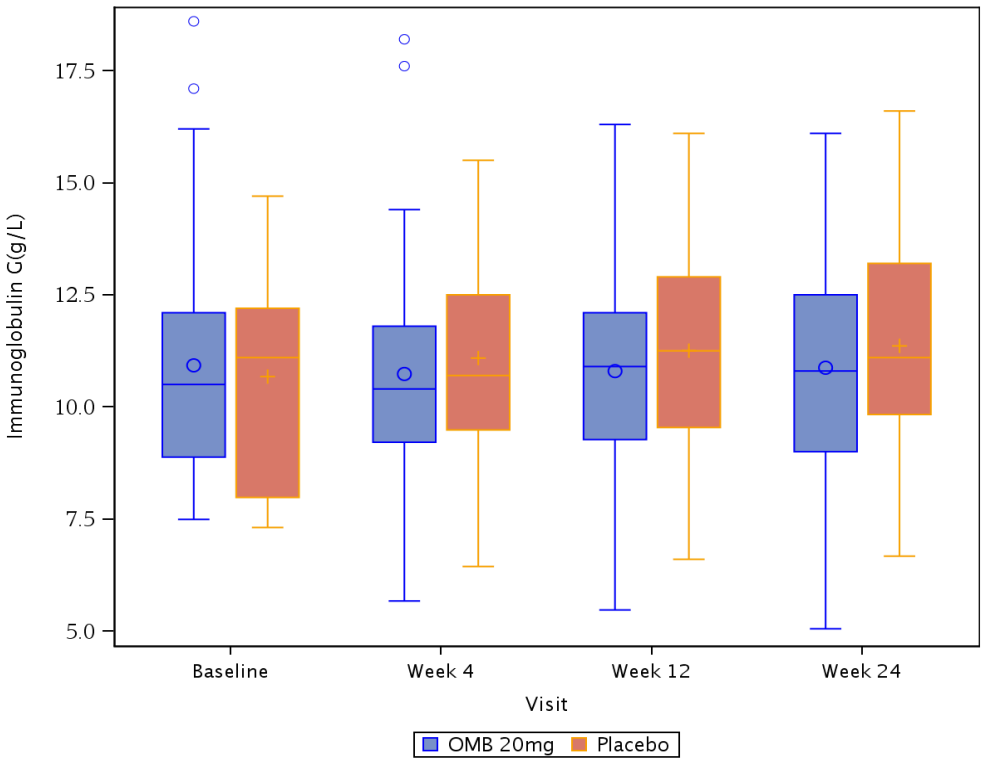
2）IgM 濃度

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（平均値：OMB 群で 1.436 g/L，プラセボ群で 1.567 g/L），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（Figure 3-4）。

投与 24 週後までの 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。投与 24 週後の IgM 濃度の平均値のベースラインからの変化量は，OMB 群で−0.285 g/L，プラセボ群で 0.047 g/L であった（5.3.5.1-3-Table 14.3-10.2）。

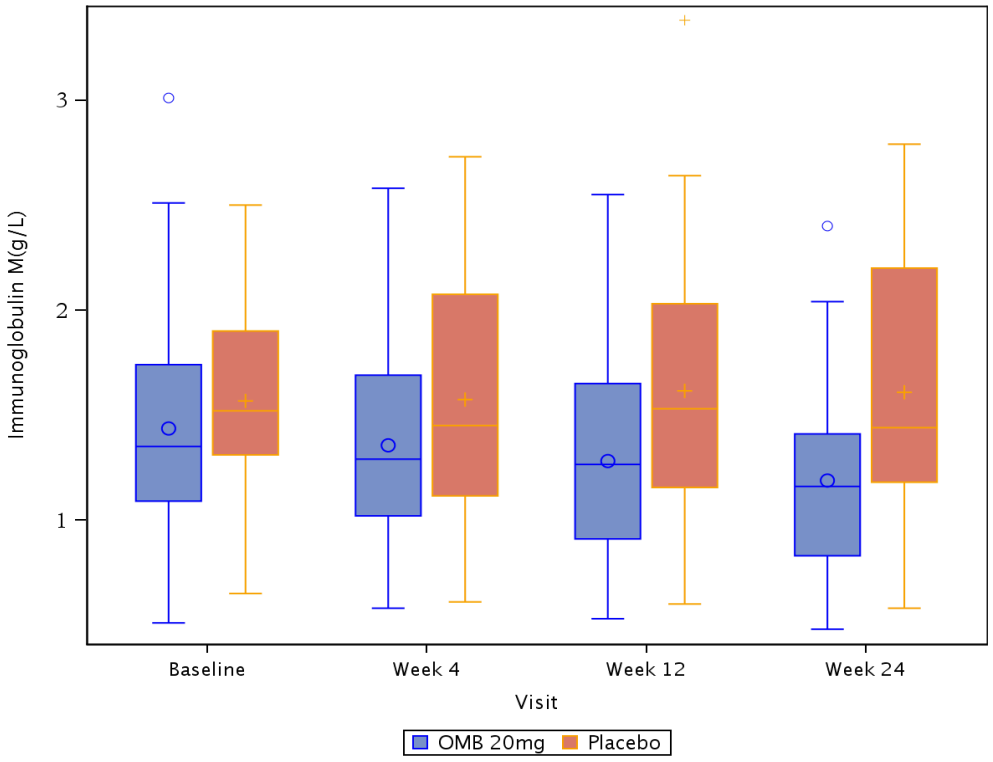
いずれの群も IgM 濃度低値（基準値下限より 10%低値）に該当した被験者は認められなかった（5.3.5.1-3-Table 14.3-2.12）。

Figure 3-3　　Box plot：IgG 濃度の推移（G1301 試験，SAF）



Source: 5.3.5.1-3-Figure 14.3-3
箱ヒゲ図上の○又は+は平均値，箱外では外れ値を示す。
箱ヒゲ図の箱は，下と上の四分位点（25 及び 75 パーセンタイル点），中心線は中央値，ヒゲの端の点は第 1 四分位数−1.5 × IQR より大きい最小値，第 3 四分位数+1.5 × IQR より小さい最大値を示す。

Figure 3-4 Box plot：IgM 濃度の推移（G1301 試験，SAF）



Source: 5.3.5.1-3-Figure 14.3-4
箱ヒゲ図上の○又は+は平均値，箱外では外れ値を示す。
箱ヒゲ図の箱は，下と上の四分位点（25 及び 75 パーセンタイル点），中心線は中央値，ヒゲの端の点は第 1 四分位数−1.5 × IQR より大きい最小値，第 3 四分位数+1.5 × IQR より小さい最大値を示す。

3.4 尿検査

外国第 III 相併合データ

G2301 試験及び G2302 試験の尿検査項目（グルコース，潜血，蛋白，アルブミン）の評価時点別の陽性の発現状況，並びにベースライン及び試験中に最も悪化した値が認められた時点のシフトテーブルによる評価結果から，治験薬投与後に変化の傾向は認められず，投与群間でも明らかな違いは認められなかった（5.3.5.1-1-Table 14.3-2.7，Table 14.3-2.10，5.3.5.1-2-Table 14.3-2.7，Table 14.3-2.10）。

G1301 試験

G1301 試験の尿検査項目（グルコース，潜血，蛋白）の評価時点別の陽性の発現状況，並びにベースライン及び試験中に最も悪化した値が認められた時点のシフトテーブルによる評価結果から，治験薬投与後に変化の傾向は認められず，投与群間でも明らかな違いは認められなかった（5.3.5.1-3-Table 14.3-2.7，Table 14.3-2.10）。

4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサイン及び心電図の異常値の定義，解析方法，解析データの提示方法は 1 章に示した。

4.1 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。有害事象として報告された体重増加（1.4%，1.1%）又は体重減少（0.7%，1.9%）の発現率は両群とも低く，投与群間で明らかな違いは認められなかった。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（Table 4-1，5.3.5.3-5-Table C2 2.1-1）。

G2301 試験及び G2302 試験の各試験での心拍数，収縮期及び拡張期の血圧のベースラインからの変化量（平均値）は，いずれの群でも小さく，投与群間で明らかな違いは認められなかった（5.3.5.1-1-Table 14.3-3.2，5.3.5.1-2-Table 14.3-3.2）。

Table 4-1 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常が認められた被験者の割合（外国第 III 相併合データ，SAF）

検査項目 基準	OMB 20 mg N = 946 n/m (%)	TER 14 mg N = 936 n/m (%)
脈拍数 (bpm)		
< 60	282/946 (29.8)	223/936 (23.8)
> 100	73/946 (7.7)	89/936 (9.5)
収縮期血圧 (mmHg)		
< 90	30/946 (3.2)	21/936 (2.2)
> 140	194/946 (20.5)	251/936 (26.8)
> 160	18/946 (1.9)	30/936 (3.2)
拡張期血圧 (mmHg)		
< 50	11/946 (1.2)	2/936 (0.2)
> 90	233/946 (24.6)	302/936 (32.3)
> 100	33/946 (3.5)	53/936 (5.7)
体温 (°C)		
< 36.0°C	246/946 (26.0)	240/936 (25.6)
> 38.0°C	0/946 (0.0)	1/936 (0.1)
体重 (kg)		
ベースラインから 7%以上の減少	142/946 (15.0)	235/936 (25.1)
ベースラインから 7%以上の増加	223/946 (23.6)	131/936 (14.0)

Source: 5.3.5.3-5-Table C2 4.1-1
n：ベースライン後に，注目すべき異常の基準に該当した被験者数
m：評価可能な被験者数（ベースライン時及びベースライン後の測定結果がある被験者数）

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 7.1%・3 名，プラセボ群で発現なし）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（Table 4-2）。

心拍数，収縮期及び拡張期の血圧のベースラインから各評価時点の変化量（平均値）並びに Day 1，Day 7，Day 14，Week 4，及び Week 24 の各治験薬投与日での投与前から投与後の変化量は，いずれの群でも小さく，投与群間で明らかな違いは認められなかった（5.3.5.1-3-Table 14.3-3.1，Table 14.3-3.3）。

Table 4-2 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常が認められた被験者の割合（G1301 試験，SAF）

検査項目 基準	OMB 20 mg N = 43 n/m (%)	Placebo N = 21 n/m (%)
脈拍数 (bpm)		
< 50	1/43 (2.3)	0/21 (0.0)
> 120	0/43 (0.0)	1/21 (4.8)
収縮期血圧 (mmHg)		
≤ 90	5/43 (11.6)	2/21 (9.5)
≥ 160	0/43 (0.0)	1/21 (4.8)
拡張期血圧 (mmHg)		
≤ 50	4/43 (9.3)	2/21 (9.5)
≥ 100	1/43 (2.3)	1/21 (4.8)
体温 (°C)		
> 38.3°C	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
体重 (kg)		
ベースラインから 7%以上の増加 [a)]	3/42 (7.1)	0/20 (0.0)

Source: 5.3.5.1-3-Table 14.3-3.2
n：ベースライン後に，注目すべき異常の基準に該当した被験者数
m：評価可能な被験者数（ベースライン時及びベースライン後の測定結果がある被験者数）
a) ベースラインから 7%以上の増減を集計した結果，異常が認められた被験者はすべて増加に該当した（5.3.5.1-3-Listing 14.3.4-4）。

4.2 心電図

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心電図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（Table 4-3，Figure 7-1）。

G2301 試験及び G2302 試験の各試験での QTcF 値，心拍数，PR 間隔，QRS 間隔の平均値は，いずれの群でもベースラインから治験薬投与終了時及び試験終了時までに，大きな変動はなかった（5.3.5.1-1-Table 14.3-4.1，5.3.5.1-2-Table 14.3-4.1）。

Table 4-3 心電図の臨床的に注目すべき異常が認められた被験者の割合（外国第 III 相併合データ，SAF）

	OMB 20 mg N = 946 n/m (%)	TER 14 mg N = 936 n/m (%)
QTcF (ms)		
> 450	17/ 841 (2.0)	22/ 859 (2.6)
> 480	2/ 841 (0.2)	5/ 859 (0.6)
> 500	0/ 841 (0.0)	1/ 859 (0.1)
QRS (ms)		
EOT QRS：> 25%延長 [a] かつ > 110	1/ 44 (2.3)	0/ 67 (0.0)
EOS QRS：> 25%延長 [a] かつ > 110	4/795 (0.5)	5/797 (0.6)

Source: 5.3.5.3-5-Table C2 4.2-1, Table C2 3.5-6
a) ベースラインからの変化
n：注目すべき異常の基準に該当した被験者数
m：評価可能な被験者数
EOT：End of treatment visit，EOS：End of study visit

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心電図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。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（Table 4-4）。

QTcF 値，心拍数，PR 間隔，QRS 間隔の平均値は，いずれの群でもベースラインから Week 24 までに，大きな変動はなかった（5.3.5.1-3-Table 14.3-4.1）。

Table 4-4 評価時点別の心電図の臨床的に注目すべき異常が認められた被験者の割合（G1301 試験，SAF）

来院	基準	OMB 20 mg N = 43 n/m (%)	Placebo N = 21 n/m (%)
ベースライン	心拍数：< 40 又は > 120 beats/min	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
	PR 間隔：< 110 又は > 200 msec	0/43 (0.0)	1/21 (4.8)
	QRS：< 70 又は > 120 msec	0/43 (0.0)	0/21 (0.0)
	QTcF：< 350 又は > 450 msec（男性）	0/7 (0.0)	0/2 (0.0)
	QTcF：< 360 又は > 460 msec（女性）	2/36 (5.6)	1/19 (5.3)
Week 24	心拍数：< 40 又は > 120 beats/min	0/40 (0.0)	0/19 (0.0)
	PR 間隔：< 110 又は > 200 msec	3/39 (7.7)	0/19 (0.0)
	QRS：< 70 又は > 120 msec	1/40 (2.5)	1/19 (5.3)
	QRS：ベースラインから 25%超の増加	0/40 (0.0)	1/19 (5.3)
	QTcF：< 350 又は > 450 msec（男性）	0/6 (0.0)	0/2 (0.0)
	QTcF：< 360 又は > 460 msec（女性）	1/34 (2.9)	2/17 (11.8)
	QTcF：> 500 msec かつベースラインから 60 msec 超の延長	0/40 (0.0)	0/19 (0.0)
Early Exit [a)]	心拍数：< 40 又は > 120 beats/min	0/2 (0.0)	0/1 (0.0)
	PR 間隔：< 110 又は > 200 msec	0/2 (0.0)	0/1 (0.0)
	QRS：< 70 又は > 120 msec	0/2 (0.0)	0/1 (0.0)
	QRS：ベースラインから 25%超の増加	0/2 (0.0)	0/1 (0.0)
	QTcF：< 360 又は > 460 msec（女性）	1/2 (50.0)	0/1 (0.0)
	QTcF：> 500 msec かつベースラインから 60 msec 超の延長	0/2 (0.0)	0/1 (0.0)

Source: 5.3.5.1-3-Table 14.3-4.2
a) 中止被験者の最終来院日
n：注目すべき異常の基準に該当した被験者数
m：評価可能な被験者数

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

外国第 III 相併合データを対象に，内因性要因（年齢，性別，人種）別に，曝露期間，有害事象，重篤な有害事象，及び注目すべき有害事象を評価した。

5.1.1 年齢

外国第 III 相併合データ

年齢別（40 歳以下，40 歳超）の治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は，40 歳以下で OMB 群 615.0（31～872）日，TER 群 568.0（13～848）日（以下同順），40 歳超で 588.0（31～873）日，583.5（13～847）日であった。総曝露期間は，40 歳以下で 846.2 人年，830.3 人年，40 歳超で 640.5 人年，567.5 人年であった（5.3.5.3-5-Table C2 5.1-1）。

年齢別の有害事象，重篤な有害事象，注目すべき有害事象の発現状況を Table 5-1 に示す。

有害事象及び重篤な有害事象の発現率は，いずれの群でも 40 歳以下と比べて 40 歳超で高かったものの，いずれの年齢区分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（2.1.1.1 項，2.1.3 項）。

注目すべき有害事象のうち，良性，悪性および詳細不明の新生物・悪性腫瘍の発現率は，いずれの群でも 40 歳以下と比べて 40 歳超で高かったものの，いずれの年齢区分でも投与群間で明らかな違いはなかった。感染症の発現率は，OMB 群で 40 歳超と比べて 40 歳以下で高かったものの，40 歳以下の区分で，OMB 群で TER 群と比べて発現率が 2%以上高かった PT 別の事象はなかった（5.3.5.3-5-Table C2 5.1-4）。その他の注目すべき有害事象では，OMB 群と TER 群の発現率に年齢区分間で明らかな違いは認められなかった。

Table 5-1 年齢別の有害事象，重篤な有害事象，注目すべき有害事象の発現状況（外国第 III 相併合データ，SAF）

	40 歳以下		40 歳超	
	OMB 20 mg N = 529 n (%)	TER 14 mg N = 564 n (%)	OMB 20 mg N = 417 n (%)	TER 14 mg N = 372 n (%)
有害事象	436 (82.4)	458 (81.2)	355 (85.1)	330 (88.7)
重篤な有害事象	39 (7.4)	36 (6.4)	47 (11.3)	38 (10.2)
注目すべき有害事象				
注射に関連する反応				
注射に伴う全身反応	109 (20.6)	68 (12.1)	82 (19.7)	72 (19.4)
注射部位反応	63 (11.9)	26 (4.6)	39 (9.4)	26 (7.0)
感染症 a)	288 (54.4)	298 (52.8)	200 (48.0)	195 (52.4)
良性，悪性および詳細不明の新生物 a)	9 (1.7)	5 (0.9)	15 (3.6)	18 (4.8)
悪性腫瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (1.0)	3 (0.8)
前癌状態	4 (0.8)	2 (0.4)	3 (0.7)	3 (0.8)
薬剤誘発性肝障害	28 (5.3)	51 (9.0)	16 (3.8)	26 (7.0)
好中球減少症	7 (1.3)	19 (3.4)	2 (0.5)	13 (3.5)
急性腎不全関連事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
自殺念慮又は自殺行為	6 (1.1)	2 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
薬物乱用又は薬物依存	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.3-5-Table C2 5.1-2，Table C2 5.1-3，Table C2 5.1-4，Table C2 5.1-5
a) 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。

5.1.2 性別

外国第 III 相併合データ

性別の治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は，男性で OMB 群 589.0（37～873）日，TER 群 543.5（14～848）日（以下同順），女性で 612.0（31～873）日，581.5（13～847）日であった。総曝露期間は，男性で 469.3 人年，436.3 人年，女性で 1017.3 人年，961.5 人年であった（5.3.5.3-5-Table C2 5.1-1）。

性別の有害事象，重篤な有害事象，注目すべき有害事象の発現状況を Table 5-2 に示す。

有害事象及び重篤な有害事象の発現率は，いずれの群でも男性と比べて女性で高かったものの，いずれの性別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（2.1.1.1 項，2.1.3 項）。

注目すべき有害事象のうち，良性，悪性および詳細不明の新生物・悪性腫瘍，感染症の発現率は，いずれの群でも男性と比べて女性で高かったものの，男女ともに投与群間で明らかな違いはなかった。注射に伴う全身反応及び注射部位反応の発現率は，男性と比べて女性で高く，女性では TER 群と比べて OMB 群で高かったが，全体集団と同様の傾向であった（Table 2-14）。薬剤誘発性肝障害に関する有害事象の発現率は，女性に比べて男性でやや高かったが，男女ともに

OMB 群に比べ TER 群で高い傾向が認められた。その他の注目すべき有害事象では，OMB 群と TER 群の発現率に性別で明らかな違いは認められなかった。

Table 5-2 性別の有害事象，重篤な有害事象，注目すべき有害事象の発現状況（外国第 III 相併合データ，SAF）

	男性		女性	
	OMB 20 mg N = 309 n (%)	TER 14 mg N = 300 n (%)	OMB 20 mg N = 637 n (%)	TER 14 mg N = 636 n (%)
有害事象	248 (80.3)	237 (79.0)	543 (85.2)	551 (86.6)
重篤な有害事象	25 (8.1)	15 (5.0)	61 (9.6)	59 (9.3)
注目すべき有害事象				
注射に関連する反応				
注射に伴う全身反応	49 (15.9)	39 (13.0)	142 (22.3)	101 (15.9)
注射部位反応	17 (5.5)	12 (4.0)	85 (13.3)	40 (6.3)
感染症 a)	125 (40.5)	125 (41.7)	363 (57.0)	368 (57.9)
良性，悪性および詳細不明の新生物 a)	5 (1.6)	4 (1.3)	19 (3.0)	19 (3.0)
悪性腫瘍	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.6)	4 (0.6)
前癌状態	2 (0.6)	4 (1.3)	5 (0.8)	1 (0.2)
薬剤誘発性肝障害	22 (7.1)	31 (10.3)	22 (3.5)	46 (7.2)
好中球減少症	2 (0.6)	4 (1.3)	7 (1.1)	28 (4.4)
急性腎不全関連事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
自殺念慮又は自殺行為	3 (1.0)	1 (0.3)	5 (0.8)	2 (0.3)
薬物乱用又は薬物依存	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.3-5-Table C2 5.1-2，Table C2 5.1-3，Table C2 5.1-4，Table C2 5.1-5
a) 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。

5.1.3 人種

外国第 III 相併合データ

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）の治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は，白人で OMB 群 614.0（31～873）日，TER 群 583.0（13～848）日（以下同順），アジア人で 513.0（31～697）日，510.0（225～726）日，黒人又はアフリカ系アメリカ人で 537.5（116～787）日，509.5（17～844）日，その他で 542.0（37～873）日，503.5（83～757）日であった。総曝露期間は，白人で 1320.7 人年，1254.5 人年，アジア人で 44.0 人年，50.3 人年，黒人又はアフリカ系アメリカ人で 41.4 人年，49.3 人年，その他で 64.7 人年，35.4 人年であった（5.3.5.3-5-Table C2 5.1-1）。

人種別の有害事象，重篤な有害事象，注目すべき有害事象の発現状況を Table 5-3 に示す。

有害事象の発現率は，白人，黒人又はアフリカ系アメリカ人に比べ，アジア人で低く，特に OMB 群で低かった。重篤な有害事象の発現率も，白人，黒人又はアフリカ系アメリカ人に比べ，アジア人で低かったが，投与群間で違いは認められなかった（2.1.1.1 項，2.1.3 項）。

注目すべき有害事象のうち，注射に伴う全身反応は，いずれの人種も OMB 群での発現率は同程度であったが，白人では TER 群での発現率も高かった。注射部位反応の発現率は，いずれの投与群も，白人，黒人又はアフリカ系アメリカ人に比べアジア人で低かった。感染症の発現率は，いずれの人種も，投与群間で明らかな違いは認められなかったものの，白人，黒人又はアフリカ系アメリカ人に比べアジア人で低かった。その他の注目すべき有害事象では，OMB 群と TER 群の発現率に人種で明らかな違いは認められなかった。

Table 5-3　人種別の有害事象，重篤な有害事象，注目すべき有害事象の発現状況（外国第 III 相併合データ，SAF）

	白人		アジア人		黒人又はアフリカ系アメリカ人		その他 [a]	
	OMB 20 mg N = 829 n (%)	TER 14 mg N = 829 n (%)	OMB 20 mg N = 36 n (%)	TER 14 mg N = 35 n (%)	OMB 20 mg N = 28 n (%)	TER 14 mg N = 38 n (%)	OMB 20 mg N = 53 n (%)	TER 14 mg N = 34 n (%)
有害事象	704 (84.9)	697 (84.1)	24 (66.7)	29 (82.9)	26 (92.9)	35 (92.1)	37 (69.8)	27 (79.4)
重篤な有害事象	78 (9.4)	67 (8.1)	1 (2.8)	1 (2.9)	3 (10.7)	3 (7.9)	4 (7.5)	3 (8.8)
注目すべき有害事象								
注射に関連する反応								
注射に伴う全身反応	171 (20.6)	136 (16.4)	7 (19.4)	3 (8.6)	5 (17.9)	1 (2.6)	6 (14.3)	0 (0.0)
注射部位反応	88 (10.6)	50 (6.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	4 (14.3)	2 (5.3)	5 (11.9)	0 (0.0)
感染症 [b]	443 (53.4)	451 (54.4)	8 (22.2)	6 (17.1)	16 (57.1)	18 (47.4)	21 (39.6)	18 (52.9)
良性，悪性および詳細不明の新生物 [a]	22 (2.7)	21 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (3.8)	1 (2.9)
悪性腫瘍	5 (0.6)	4 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前癌状態	6 (0.7)	5 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬剤誘発性肝障害	42 (5.1)	64 (7.7)	2 (5.6)	4 (11.4)	0 (0.0)	6 (15.8)	0 (0.0)	3 (8.8)
好中球減少症	9 (1.1)	27 (3.3)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	2 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
急性腎不全関連事象	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺念慮又は自殺行為	8 (1.0)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.3-5-Table C2 5.1-2，Table C2 5.1-3，Table C2 5.1-4，Table C2 5.1-5
a) 不明を含めて集計。
b) 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。

G1301 試験

G1301 試験では，アジア人はすべて日本の治験実施医療機関から，白人はすべてロシアの治験実施医療機関から登録された（1.3.2 項）。したがって，アジア人と白人の比較は，地域別の日本と外国（ロシア）の比較と同義である。地域別の検討結果は 5.2.1 項に示す。

5.2 外因性要因

外国第 III 相併合データを対象に，地域別及び前治療の有無別に，曝露期間，有害事象，重篤な有害事象，及び注目すべき有害事象を評価した。G1301 試験では，地域別に，曝露期間及び有害事象を評価したが，各部分集団の被験者数が少ないことに留意する必要がある。

5.2.1 地域

外国第 III 相併合データ

1）北米，欧州，その他

地域別（北米，欧州，その他）の治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は，北米で OMB 群 591.5（31～873）日，TER 群 528.0（13～847）日（以下同順），欧州で 594.0（31～872）日，582.0（14～848）日，その他で 612.0（31～871）日，579.5（13～842）日であった。総曝露期間は，北米で 314.9 人年，291.3 人年，欧州で 779.3 人年，732.5 人年，その他で 392.5 人年，374.0 人年であった（5.3.5.3-5-Table C2 5.1-1）。

地域別（北米，欧州，その他）の有害事象，重篤な有害事象，注目すべき有害事象の発現状況を Table 5-4 に示す。

有害事象及び重篤な有害事象の発現率は，いずれの群でも北米，欧州，その他の順に高かったものの，いずれの地域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（2.1.1.1 項，2.1.3 項）。

注目すべき有害事象のうち，注射に伴う全身反応の発現率は，いずれの群でも，欧州，北米，その他の順に高く，注射部位反応の発現率は，いずれの群でも，欧州，その他に比べ，北米で高かったものの，注射に関連する両事象の発現率はいずれの地域でも TER 群と比べて OMB 群で高かった。薬剤誘発性肝障害に関する有害事象及び好中球減少症の発現率は，いずれの群でも，北米，欧州に比べ，その他で高かったものの，いずれの地域でも TER 群と比べて OMB 群で低かった。その他の注目すべき有害事象では，地域別で OMB 群と TER 群の発現率に明らかな違いは認められなかった。

Table 5-4 地域別（北米，欧州，その他）の有害事象，重篤な有害事象，注目すべき有害事象の発現状況（外国第 III 相併合データ，SAF）

	北米		欧州		その他	
	OMB 20 mg N = 210 n (%)	TER 14 mg N = 211 n (%)	OMB 20 mg N = 491 n (%)	TER 14 mg N = 483 n (%)	OMB 20 mg N = 245 n (%)	TER 14 mg N = 242 n (%)
有害事象	200 (95.2)	195 (92.4)	417 (84.9)	412 (85.3)	174 (71.0)	181 (74.8)
重篤な有害事象	26 (12.4)	24 (11.4)	51 (10.4)	36 (7.5)	9 (3.7)	14 (5.8)
注目すべき有害事象						
注射に関連する反応						
注射に伴う全身反応	37 (17.6)	26 (12.3)	120 (24.4)	93 (19.3)	34 (13.9)	21 (8.7)
注射部位反応	37 (17.6)	20 (9.5)	43 (8.8)	27 (5.6)	22 (9.0)	5 (2.1)
感染症 a)	122 (58.1)	128 (60.7)	272 (55.4)	266 (55.1)	94 (38.4)	99 (40.9)
良性，悪性および詳細不明の新生物 a)	8 (3.8)	7 (3.3)	13 (2.6)	13 (2.7)	3 (1.2)	3 (1.2)
悪性腫瘍	3 (1.4)	3 (1.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
前癌状態	2 (1.0)	2 (0.9)	5 (1.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
薬剤誘発性肝障害	8 (3.8)	13 (6.2)	19 (3.9)	36 (7.5)	17 (6.9)	28 (11.6)
好中球減少症	1 (0.5)	5 (2.4)	4 (0.8)	15 (3.1)	4 (1.6)	12 (5.0)
急性腎不全関連事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺念慮又は自殺行為	6 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
薬物乱用又は薬物依存	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.3-5-Table C2 5.1-2，Table C2 5.1-3，Table C2 5.1-4，Table C2 5.1-5
a) 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。

2）アジア，その他

地域別［アジア（インド，韓国，台湾，タイ），その他］の治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は，アジアで OMB 群 513.0（44～622）日，TER 群 510.0（225～631）日（以下同順），その他で 611.0（31～873）日，578.0（13～848）日であった。総曝露期間は，アジアで 40.5 人年，44.0 人年，その他で 1446.2 人年，1353.8 人年であった（5.3.5.3-5-Table C2 5.1-1）。

地域別（アジア，その他）の有害事象，重篤な有害事象，注目すべき有害事象の発現状況を Table 5-5 に示す。

有害事象及び重篤な有害事象の発現率は，いずれの群でもその他に比べアジアで低く，特に OMB 群での有害事象の発現率が低かった（2.1.1.1 項，2.1.3 項）。

注目すべき有害事象のうち，薬剤誘発性肝障害に関する有害事象の発現率は，いずれの群でもその他に比べアジアで高かったものの，いずれの地域でも TER 群と比べて OMB 群で低かった。注射に伴う全身反応，注射部位反応，感染症の発現率は，いずれの群でもその他に比べアジアで低かった。その他の注目すべき有害事象の発現状況は，地域別で明らかな違いは認められなかった。

Table 5-5 地域別（アジア，その他）の有害事象，重篤な有害事象，注目すべき有害事象の発現状況（外国第 III 相併合データ，SAF）

	アジア		その他	
	OMB 20 mg N = 32 n (%)	TER 14 mg N = 31 n (%)	OMB 20 mg N = 914 n (%)	TER 14 mg N = 905 n (%)
有害事象	20 (62.5)	25 (80.6)	771 (84.4)	763 (84.3)
重篤な有害事象	1 (3.1)	1 (3.2)	85 (9.3)	73 (8.1)
注目すべき有害事象				
注射に関連する反応				
注射に伴う全身反応	5 (15.6)	2 (6.5)	186 (20.4)	138 (15.2)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	102 (11.2)	52 (5.7)
感染症 a)	6 (18.8)	4 (12.9)	482 (52.7)	489 (54.0)
良性，悪性および詳細不明の新生物 a)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (2.6)	23 (2.5)
悪性腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.5)	4 (0.4)
前癌状態	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.8)	5 (0.6)
薬剤誘発性肝障害	2 (6.3)	3 (9.7)	42 (4.6)	74 (8.2)
好中球減少症	0 (0.0)	2 (6.5)	9 (1.0)	30 (3.3)
急性腎不全関連事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
自殺念慮又は自殺行為	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.9)	3 (0.3)
薬物乱用又は薬物依存	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.3-5-Table C2 5.1-2，Table C2 5.1-3，Table C2 5.1-4，Table C2 5.1-5
a) 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。

G1301 試験

地域別［日本，外国（ロシア）］の治験薬の総曝露期間は，日本（アジア人）で OMB 群 11.0 人年，プラセボ群 5.6 人年（以下同順），外国（白人）で 11.4 人年，5.3 人年であった（5.3.5.1-3-Table 14.3-1.1a）。

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（Table 5-6，Table 2-2）。

Table 5-6 地域別（日本，外国）の有害事象の発現状況（G1301 試験，SAF）

	日本		外国	
	OMB 20 mg N = 21 n (%)	Placebo N = 11 n (%)	OMB 20 mg N = 22 n (%)	Placebo N = 10 n (%)
合計	17 (81.0)	10 (90.9)	13 (59.1)	7 (70.0)
SOC				
感染症および寄生虫症	10 (47.6)	7 (63.6)	6 (27.3)	1 (10.0)
傷害，中毒および処置合併症	5 (23.8)	5 (45.5)	7 (31.8)	2 (20.0)
神経系障害	5 (23.8)	2 (18.2)	4 (18.2)	3 (30.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (14.3)	1 (9.1)	3 (13.6)	1 (10.0)
PT				
注射に伴う反応	4 (19.0)	5 (45.5)	6 (27.3)	2 (20.0)
上咽頭炎	6 (28.6)	3 (27.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.1-3-Table 14.3.1-1c
SOC 及び PT は全体集団の OMB 群で 5 名以上に発現した事象を提示。

5.2.2 前治療の有無

外国第 III 相併合データ

前治療の有無別の治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は，前治療なしで OMB 群 593.5（31～873）日，TER 群 586.0（27～843）日（以下同順），前治療ありで 608.5（31～873）日，561.0（13～848）日であった。総曝露期間は，前治療なしで 603.0 人年，565.3 人年，前治療ありで 883.7 人年，832.5 人年であった（5.3.5.3-5-Table C2 5.1-1）。

前治療の有無別の有害事象，重篤な有害事象，注目すべき有害事象の発現状況を Table 5-7 に示す。

有害事象及び重篤な有害事象の発現率は，前治療の有無にかかわらず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（2.1.1.1 項，2.1.3 項）。

いずれの注目すべき有害事象においても，前治療の有無で OMB 群と TER 群の発現率に明らかな違いは認められなかった。

Table 5-7 前治療の有無別の有害事象，重篤な有害事象，注目すべき有害事象の発現状況（外国第 III 相併合データ，SAF）

	前治療なし		前治療あり	
	OMB 20 mg N = 386 n (%)	TER14 mg N = 363 n (%)	OMB 20 mg N = 560 n (%)	TER 14 mg N = 573 n (%)
有害事象	325 (84.2)	306 (84.3)	466 (83.2)	482 (84.1)
重篤な有害事象	32 (8.3)	20 (5.5)	54 (9.6)	54 (9.4)
注目すべき有害事象				
注射に関連する反応				
注射に伴う全身反応	82 (21.2)	56 (15.4)	109 (19.5)	84 (14.7)
注射部位反応	49 (12.7)	24 (6.6)	53 (9.5)	28 (4.9)
感染症 a)	201 (52.1)	198 (54.5)	287 (51.3)	295 (51.5)
良性，悪性および詳細不明の新生物 a)	13 (3.4)	13 (3.6)	11 (2.0)	10 (1.7)
悪性腫瘍	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.4)	3 (0.5)
前癌状態	2 (0.5)	1 (0.3)	5 (0.9)	4 (0.7)
薬剤誘発性肝障害	20 (5.2)	32 (8.8)	24 (4.3)	45 (7.9)
好中球減少症	5 (1.3)	15 (4.1)	4 (0.7)	17 (3.0)
急性腎不全関連事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
自殺念慮又は自殺行為	2 (0.5)	1 (0.3)	6 (1.1)	2 (0.3)
薬物乱用又は薬物依存	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.3-5-Table C2 5.1-2，Table C2 5.1-3，Table C2 5.1-4，Table C2 5.1-5
a) 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。

5.3 薬物相互作用

本申請にあたり，薬物相互作用の検討を目的とした試験は実施していない（CTD 2.7.2-1.1.2 項）。

MS 患者を対象とした臨床試験では，治験薬投与中の生ワクチン及び弱毒生ワクチンの接種を禁止していたため，OMB 投与中又は投与後の生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる予防接種の安全性は検討されてない。OMB 投与開始時には，生ワクチン又は弱毒生ワクチンは本剤投与開始の 4 週間前まで，不活化ワクチンは本剤投与開始の 2 週間前までに接種することが推奨される。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦

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（CTD 2.4-7 項）。

妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。

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（Table 5-8）。G1301 試験では妊娠の報告はなかった。

妊娠中に他の抗 CD20 抗体薬が投与された母親から生まれた新生児に，一過性の末梢 B 細胞の枯渇及びリンパ球減少症が報告されている[Chakravarty et al. 2011]。妊娠中に OMB が投与された母親から生まれた新生児での B 細胞枯渇の有無及びその期間は不明である。

Table 5-8　　OMB が投与された被験者又はそのパートナーで報告された妊娠の一覧（外国第 III 相併合データ，SAF）

被験者番号	治験薬の曝露（母体又はパートナー）	年齢 a)	治験薬に対する処置	転帰
G2301-5005-005	母体	37 歳	投与中止	選択的人工中絶（被験者の希望）
G2301-4041-014	母体	30 歳	投与中止	妊娠 39 週の自然分娩による出産，正常新生児
G2302-2053-002	母体	30 歳	投与中止	妊娠 8 週の胚性妊娠（枯死卵）による治療的流産
G2302-5098-008	パートナー	27 歳	該当なし	妊娠 39 週の自然分娩による出産，正常新生児

Source：妊娠報告書に基づく社内データベース，5.3.5.1-1-14.3.3 項，5.3.5.1-2-14.3.3 項
a) 妊娠報告書に記載された年齢を提示

授乳婦

授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。OMB がヒト乳汁中に分泌されるかは不明であり，OMB が授乳を受ける新生児の B 細胞を枯渇させるかについても不明である。なお，ヒト IgG はヒト乳汁中に分泌され，乳児の未熟な免疫機能を補っているとされる。

5.5　　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。

5.6　　薬物乱用

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（CTD 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（2.1.5.8 項）。

5.7 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（CTD 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 の薬理作用上の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。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響を検討する臨床試験は実施していない。OMB の安全性プロファイルから，自動車運転及び機械操作又は精神機能に対して OMB が影響を及ぼすことはないと考えられる。

5.9 申請後に得られた最新の安全性データ（G1301 試験）

G1301 試験の投与 48 週後中間集計データを検討の結果，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。

検討結果の詳細を以下に示す。投与群別の集計結果を参考までに示すが，プラセボ-OMB 群では，OMB 投与期間中のデータのみを扱っており，また，OMB 群とプラセボ群の割付比は 2：1 であったことから，プラセボ-OMB 群では OMB 群に比べ評価期間が短く，被験者数も少なくなることから，投与群間の比較は困難である。よって，全体集団（プラセボ投与期間中のデータは含まない）での発現状況について記載する。

5.9.1 被験者の内訳

G1301 試験の継続投与パートには 59 名（OMB 群 40 名，プラセボ-OMB 群 19 名，以下同順）が移行し，全員に治験薬が投与された。57 名（38 名，19 名）が Week 48 の来院を完了し，2 名（2 名，0 名）が Week 48 の来院前に有害事象のため治験薬の投与を中止した（Table 5-9）。

継続投与パートで治験薬が投与された 59 名全員が Extension FAS 及び Extension SAF に含まれた（5.3.5.1-4-Week 48-Table 14.1-2.1）。

Table 5-9 被験者の内訳（G1301 試験，Extension FAS）

Disposition/Reason	OMB 20 mg N = 40 n (%)	Placebo-OMB 20 mg N = 19 n (%)	All Patients N = 59 n (%)
Week 48 の来院を完了した被験者	38 (95.0)	19 (100)	57 (96.6)
Week 48 の来院前に中止した被験者	2 (5.0)	0	2 (3.4)
主な中止理由			
有害事象	2 (5.0)	0	2 (3.4)

Source: 5.3.5.1-4-Week 48-Table 14.1-1.1
N：継続投与パートを開始した被験者数

5.9.2 曝露状況

全体集団の OMB 投与期間の中央値（最小値～最大値，以下同様）は 367.0（197～538）日であり，総曝露期間は 57.6 人年であった（Table 5-10）。

OMB 群の OMB 投与期間の中央値は 394.0（212～538）日であり，ほとんど（92.5%）の被験者に OMB が 48 週以上投与された。

プラセボ-OMB 群の OMB 投与期間の中央値は 228.0（197～369）日であり，すべての被験者に OMB が 24 週以上投与された。

OMB の総曝露期間は，OMB 群で 44.7 人年，プラセボ-OMB 群で 12.9 人年であり，試験デザイン（Figure 1-2）から予想されるとおり，OMB 群ではプラセボ-OMB 群より長かった。

Table 5-10 OMB 投与期間（G1301 試験，Extension SAF）

	OMB 20 mg N = 40	Placebo-OMB 20 mg N = 19	All Patients N = 59
投与期間 - n (%)	40 (100)	19 (100)	59 (100)
≥ 24 weeks	40 (100)	19 (100)	59 (100)
≥ 36 weeks	38 (95.0)	9 (47.4)	47 (79.7)
≥ 48 weeks	37 (92.5)	1 (5.3)	38 (64.4)
≥ 60 weeks	17 (42.5)	0	17 (28.8)
≥ 72 weeks	5 (12.5)	0	5 (8.5)
投与期間（日）			
n	40	19	59
Mean (SD)	407.9 (74.60)	248.8 (51.63)	356.6 (100.92)
Q1	367.0	199.0	280.0
Median	394.0	228.0	367.0
Q3	452.5	283.0	423.0
Min-Max	212-538	197-369	197-538
総曝露期間（人年）	44.7	12.9	57.6

Source: 5.3.5.1-4-Week 48-Table 14.3-1.1
投与期間は，最終投与日 − 初回投与日 + 31 − ［（j + 1）回目の投与日 − j 回目の投与日 − 31］として算出した。
総曝露期間（人年）は，全被験者の OMB 投与期間の合計/365.25 として算出した。

5.9.3 比較的よくみられる有害事象

5.9.3.1 SOC 別

有害事象発現率は，全体集団で 74.6%（44/59 名），OMB 群で 82.5%（33/40 名），プラセボ-OMB 群で 57.9%（11/19 名）であった。全体集団で，発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」であり，次いで「傷害，中毒および処置合併症」，「神経系障害」及び「胃腸障害」であった。OMB 群とプラセボ-OMB 群の発現傾向は，各事象の発現率がプラセボ-OMB 群で低かったことを除き，同様であった。これは，OMB の総曝露期間がプラセボ-OMB 群では OMB 群と比べて短かったことによるものと考えられる（Table 5-11，Table 5-10）。

Table 5-11 SOC 別の有害事象発現率（G1301 試験，Extension SAF）

SOC	OMB 20 mg N = 40 n (%)	Placebo-OMB 20 mg N = 19 n (%)	All Patients N = 59 n (%)
合計	33 (82.5)	11 (57.9)	44 (74.6)
感染症および寄生虫症	24 (60.0)	7 (36.8)	31 (52.5)
傷害，中毒および処置合併症	12 (30.0)	5 (26.3)	17 (28.8)
神経系障害	12 (30.0)	0	12 (20.3)
胃腸障害	10 (25.0)	2 (10.5)	12 (20.3)
臨床検査	6 (15.0)	3 (15.8)	9 (15.3)
筋骨格系および結合組織障害	6 (15.0)	2 (10.5)	8 (13.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (12.5)	2 (10.5)	7 (11.9)
生殖系および乳房障害	4 (10.0)	2 (10.5)	6 (10.2)
皮膚および皮下組織障害	4 (10.0)	2 (10.5)	6 (10.2)
血液およびリンパ系障害	2 (5.0)	3 (15.8)	5 (8.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (10.0)	0	4 (6.8)
眼障害	3 (7.5)	0	3 (5.1)
免疫系障害	2 (5.0)	0	2 (3.4)
心臓障害	1 (2.5)	0	1 (1.7)
精神障害	1 (2.5)	0	1 (1.7)
腎および尿路障害	1 (2.5)	0	1 (1.7)
血管障害	1 (2.5)	0	1 (1.7)

Source: 5.3.5.1-4-Week 48-Table 14.3.1-1
本集計には OMB 投与後の有害事象を提示，プラセボ-OMB 群はプラセボ投与下の有害事象を含まない。
SOC は全体集団の発現率の降順に提示。
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，1 名としてカウント。

5.9.3.2 PT 別

全体集団で，発現率が最も高かった PT 別の有害事象は注射に伴う反応であり，次いで上咽頭炎，口腔ヘルペス，及び緊張性頭痛であった（Table 5-12）。

Table 5-12 PT 別の有害事象発現率（全体集団で発現率 5%以上）（G1301 試験, Extension SAF）

PT	OMB 20 mg N = 40 n (%)	Placebo-OMB 20 mg N = 19 n (%)	All Patients N = 59 n (%)
合計	33 (82.5)	11 (57.9)	44 (74.6)
注射に伴う反応	10 (25.0)	4 (21.1)	14 (23.7)
上咽頭炎	9 (22.5)	4 (21.1)	13 (22.0)
口腔ヘルペス	6 (15.0)	0	6 (10.2)
緊張性頭痛	5 (12.5)	0	5 (8.5)
発疹	4 (10.0)	0	4 (6.8)
背部痛	3 (7.5)	1 (5.3)	4 (6.8)
注射部位反応	3 (7.5)	1 (5.3)	4 (6.8)
頭痛	3 (7.5)	0	3 (5.1)
インフルエンザ	3 (7.5)	0	3 (5.1)
気管支炎	2 (5.0)	1 (5.3)	3 (5.1)
鼻炎	2 (5.0)	1 (5.3)	3 (5.1)

Source: 5.3.5.1-4-Week 48-Table 14.3.1-8
本集計には OMB 投与後の有害事象を提示，プラセボ-OMB 群はプラセボ投与下の有害事象を含まない。
PT は全体集団の発現率の降順に提示。
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，1 名としてカウント。

5.9.3.3 初回発現時期別

初回発現時期別の有害事象の発現率を検討した結果，有害事象の初発時期は Day 90 までが最も高く，いずれの事象も，投与期間の延長に伴い発現率が高まる傾向はみられなかった（Table 5-13）。

Table 5-13 初回発現時期別の有害事象発現率（全体集団で発現率 5%以上）（G1301 試験，Extension SAF）

	All Patients					
PT	Total N = 59 n (%)	Day 1-90 N = 59 n (%)	Day 91-180 N = 59 n (%)	Day 181-270 N = 59 n (%)	Day 271-360 N = 50 n (%)	≥ Day 361 N = 35 n (%)
合計	44 (74.6)	37 (62.7)	4 (6.8)	2 (3.4)	1 (2.0)	0
注射に伴う反応	14 (23.7)	12 (20.3)	2 (3.4)	0	0	0
上咽頭炎	13 (22.0)	5 (8.5)	4 (6.8)	3 (5.1)	1 (2.0)	0
口腔ヘルペス	6 (10.2)	2 (3.4)	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (2.0)	0
緊張性頭痛	5 (8.5)	3 (5.1)	2 (3.4)	0	0	0
発疹	4 (6.8)	0	1 (1.7)	2 (3.4)	1 (2.0)	0
背部痛	4 (6.8)	1 (1.7)	2 (3.4)	1 (1.7)	0	0
注射部位反応	4 (6.8)	2 (3.4)	0	0	0	2 (5.7)
頭痛	3 (5.1)	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	1 (2.9)
インフルエンザ	3 (5.1)	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0
気管支炎	3 (5.1)	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0
鼻炎	3 (5.1)	2 (3.4)	1 (1.7)	0	0	0

Source: 5.3.5.1-4-Week 48-Table 14.3.1-22.1
本集計には OMB 投与後の有害事象を提示，プラセボ-OMB 群はプラセボ投与下の有害事象を含まない。

5.9.3.4 在宅自己投与の安全性

在宅自己投与が行われた被験者の有害事象発現率は 68.4%（26/38 名）であり，全体集団［74.6%（44/59 名）］と比べて低かった。部分集団の被験者数が少なく，在宅での注射回数は限られていることに留意する必要があるが，在宅自己投与が行われた被験者で特定の PT 別の有害事象の発現率が高まる傾向はみられなかった（Table 5-14）。

Table 5-14 在宅自己投与が行われた被験者の有害事象発現率（全体集団で発現率 5%以上）（G1301 試験，Extension SAF）

	With home injection			Overall population		
PT	OMB 20 mg N = 25 n (%)	Placebo-OMB 20 mg N = 13 n (%)	All Patients N = 38 n (%)	OMB 20 mg N = 40 n (%)	Placebo-OMB 20 mg N = 19 n (%)	All Patients N = 59 n (%)
合計	19 (76.0)	7 (53.8)	26 (68.4)	33 (82.5)	11 (57.9)	44 (74.6)
注射に伴う反応	7 (28.0)	2 (15.4)	9 (23.7)	10 (25.0)	4 (21.1)	14 (23.7)
上咽頭炎	4 (16.0)	1 (7.7)	5 (13.2)	9 (22.5)	4 (21.1)	13 (22.0)
口腔ヘルペス	4 (16.0)	0	4 (10.5)	6 (15.0)	0	6 (10.2)
緊張性頭痛	5 (20.0)	0	5 (13.2)	5 (12.5)	0	5 (8.5)
発疹	2 (8.0)	0	2 (5.3)	4 (10.0)	0	4 (6.8)
背部痛	3 (12.0)	1 (7.7)	4 (10.5)	3 (7.5)	1 (5.3)	4 (6.8)
注射部位反応	0	1 (7.7)	1 (2.6)	3 (7.5)	1 (5.3)	4 (6.8)
頭痛	2 (8.0)	0	2 (5.3)	3 (7.5)	0	3 (5.1)
インフルエンザ	1 (4.0)	0	1 (2.6)	3 (7.5)	0	3 (5.1)
気管支炎	2 (8.0)	1 (7.7)	3 (7.9)	2 (5.0)	1 (5.3)	3 (5.1)
鼻炎	2 (8.0)	1 (7.7)	3 (7.9)	2 (5.0)	1 (5.3)	3 (5.1)

Source: 5.3.5.1-4-Week 48-Table 14.3.1-1d，Table 14.3.1-1
本集計には OMB 投与後の有害事象を提示，プラセボ-OMB 群はプラセボ投与下の有害事象を含まない。
PT は Overall population の All patients の発現率の降順に提示。
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，1 名としてカウント。

5.9.3.5 地域別（日本，外国）

地域別［日本，外国（ロシア）］の OMB の総曝露期間は，日本で 26.8 人年［OMB 群 20.7 人年，プラセボ-OMB 群 6.1 人年（以下同順）］，外国で 30.8 人年（24.0 人年，6.8 人年）であった（5.3.5.1-4-Week 48-Table 14.3-1.1a）。

日本での有害事象発現率（86.7%）はロシア（62.1%）に比べ高かった。地域別に 10%超の発現率を示した PT 別の有害事象は，発現率が高かった順に，日本では，上咽頭炎（40.0%），注射に伴う反応（26.7%）で，ロシアでは，注射に伴う反応（20.7%），緊張性頭痛（17.2%），背部痛（13.8%），口腔ヘルペス（13.8%），鼻炎（10.3%）であった。このうち，日本での発現率がロシアに比べ高かった事象は上咽頭炎（日本 40.0%，ロシア 3.4%，以下同順），注射に伴う反応（26.7%，20.7%）で，ロシアでの発現率が日本に比べ高かった事象は，緊張性頭痛（0%，17.2%），背部痛（0%，13.8%），口腔ヘルペス（6.7%，13.8%），鼻炎（0%，10.3%）であった。

重症度別では，日本はグレード 1（43.3%）の発現率がグレード 2（36.7%）に比べ高く，ロシアはグレード 2（51.7%）の発現率がグレード 1（6.9%）に比べ高かった。グレード 3 の事象は，いずれも単発の事象で，日本での 2 名は，重篤な有害事象として報告された CIDP と急性心不全で，ロシアでの 1 名は非重篤のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加で，グレード 4 の事象は

いずれの地域でも認められなかった（Table 5-15，5.3.5.1-4-Week 48-Table 14.3.1-2a，Listing 16.2.7-1）。

以上のことから，OMB の安全性プロファイルに臨床上問題となる地域間での違いはみられなかったと考える。

Table 5-15 地域別（日本，外国）の有害事象の発現状況（G1301 試験，Extension SAF）

	日本			外国		
PT	OMB 20 mg N = 20 n (%)	Placebo-OMB 20 mg N = 10 n (%)	All Patients N = 30 n (%)	OMB 20 mg N = 20 n (%)	Placebo-OMB 20 mg N = 9 n (%)	All Patients N = 29 n (%)
合計	18 (90.0)	8 (80.0)	26 (86.7)	15 (75.0)	3 (33.3)	18 (62.1)
上咽頭炎	8 (40.0)	4 (40.0)	12 (40.0)	1 (5.0)	0	1 (3.4)
注射に伴う反応	4 (20.0)	4 (40.0)	8 (26.7)	6 (30.0)	0	6 (20.7)
発疹	3 (15.0)	0	3 (10.0)	1 (5.0)	0	1 (3.4)
注射部位反応	3 (15.0)	0	3 (10.0)	0	1 (11.1)	1 (3.4)
インフルエンザ	3 (15.0)	0	3 (10.0)	0	0	0
口腔ヘルペス	2 (10.0)	0	2 (6.7)	4 (20.0)	0	4 (13.8)
緊張性頭痛	0	0	0	5 (25.0)	0	5 (17.2)
背部痛	0	0	0	3 (15.0)	1 (11.1)	4 (13.8)
鼻炎	0	0	0	2 (10.0)	1 (11.1)	3 (10.3)

Source: 5.3.5.1-4-Week 48-Table 14.3.1-1c
本集計には OMB 投与後の有害事象を提示，プラセボ-OMB 群はプラセボ投与下の有害事象を含まない。
いずれかの地域で 3 名以上に発現した PT を提示。
PT は日本の全体集団の発現率の降順に提示。

5.9.4 副作用

副作用発現率は，全体集団で 39.0%（23/59 名），OMB 群で 42.5%（17/40 名），プラセボ-OMB 群で 31.6%（6/19 名）であった。全体集団で 2 名以上に発現した副作用は，注射に伴う反応（23.7%），注射部位反応（6.8%），上咽頭炎及びリンパ球減少症（各 3.4%）であった（5.3.5.1-4-Week 48-Table 14.3.1-5）。

5.9.5 死亡

死亡の報告はなかった（5.3.5.1-4-Week 48-Table 14.3.1-4）。

5.9.6 重篤な有害事象

重篤な有害事象は，OMB 群の 2 名のみに報告された。発現した事象は CIDP 及び急性心不全が各 1 件であり，各事象の詳細を 2.1.3 項に示した（5.3.5.1-4-Week 48-Table 14.3.1-3）。

5.9.7 その他の重要な有害事象

5.9.7.1 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は，OMB 群の 2 名のみに報告された。発現した事象は急性心不全及び肝炎ウイルス検査であった（5.3.5.1-4-Week 48-Table 14.3.1-6）。

急性心不全の詳細を 2.1.3 項に，肝炎ウイルス検査の詳細を以下に示す。

- 被験者番号 RUS-2000013（50 歳，女性，白人）
  本被験者は，Week 24（Day 171）の肝炎ウイルス検査で HBs 抗体及び HBc 抗体が陽性，HBs 抗原が陰性であり，Day 197 にグレード 1 の肝炎ウイルス検査の有害事象として報告され，治験薬の投与が中止された（最終投与日 Day 185）。肝炎の徴候および症状は認められなかった。本事象は追跡調査期完了時点で未消失であった。患者は肝炎ウイルス検査のスクリーニングでも同様に陽性であったが（被験者番号 RUS-2000006），再スクリーニング検査の結果，陰性であったことから（被験者番号 RUS-2000013），本試験に登録された。本事象は治療担当医師により治験薬との関連なしと判断された（5.3.5.1-4-Week 48-Listing 14.3.2-3，Listing 16.2.8-1，14.3.3 項）。

5.9.7.2 休薬を要した有害事象

休薬を要した有害事象は，OMB 群の 1 名のみに報告された。発現した事象は血中免疫グロブリン M 減少であり，詳細を以下に示す（5.3.5.1-4-Week 48-Table 14.3.1-21）。

- 被験者番号 JPN-[redacted]（2[redacted] 歳，女性，アジア人）
  本被験者は，Week 48（Day 334）の IgM 濃度が 0.35 g/L となり，治験実施計画書での治験薬投与中断の規定［IgM 濃度が基準値下限（0.40 g/L）より 10%低くなった場合］に該当し，治験薬を休薬した。Day 334 に発現したグレード 1 の血中免疫グロブリン M 減少は，Day 387 に消失し，治験薬の投与は Day 394 に再開された。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（5.3.5.1-4-Week 48-Listing 14.3.2-4，Listing 16.2.5-1，Listing 16.2.8-1）。

5.9.8 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，注目すべき有害事象を 2.1.5 項と同様の定義を用いて評価した。

注目すべき有害事象のうち，注射に関連する反応，感染症，良性，悪性および詳細不明の新生物，薬剤誘発性肝障害，好中球減少症の発現が報告された。事象の重症度は，OMB 群の 1 名に発現したグレード 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を除き，いずれもグレード 1 又は 2 であった。重篤な事象はなかった（Table 5-16，5.3.5.1-4-Week 48-Table 14.3.1-18，Table 14.3.1-14）。

急性腎不全関連事象，自殺念慮又は自殺行為，薬物乱用又は薬物依存の発現はなかった。

Table 5-16 注目すべき有害事象の要約（G1301 試験，Extension SAF）

注目すべき有害事象	OMB 20 mg N = 40 n (%)	Placebo-OMB 20 mg N = 19 n (%)	All Patients N = 59 n (%)
注射に関連する反応			
注射に伴う全身反応	10 (25.0)	4 (21.1)	14 (23.7)
注射部位反応	3 (7.5)	1 (5.3)	4 (6.8)
感染症	24 (60.0)	7 (36.8)	31 (52.5)
上気道感染	15 (37.5)	5 (26.3)	20 (33.9)
尿路感染	1 (2.5)	0	1 (1.7)
ヘルペスウイルス感染	6 (15.0)	1 (5.3)	7 (11.9)
下気道感染	2 (5.0)	1 (5.3)	3 (5.1)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	1 (5.3)	1 (1.7)
日和見感染	0	0	0
B 型肝炎ウイルスの感染及び再活性化	0	0	0
良性，悪性および詳細不明の新生物	1 (2.5)	0	1 (1.7)
悪性腫瘍	0	0	0
前癌状態	0	0	0
薬剤誘発性肝障害	3 (7.5)	0	3 (5.1)
好中球減少症	1 (2.5)	0	1 (1.7)
急性腎不全関連事象	0	0	0
自殺念慮又は自殺行為	0	0	0
薬物乱用又は薬物依存	0	0	0

Source: 5.3.5.1-4-Week 48-Table 14.3.1-9，Table 14.3.1-13，Table 14.3.1-20.1，Table 14.3.1-20.2
本集計には OMB 投与後の有害事象を提示，プラセボ-OMB 群はプラセボ投与下の有害事象を含まない。
同一被験者に同一の事象が複数回にわたって発現した場合，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。

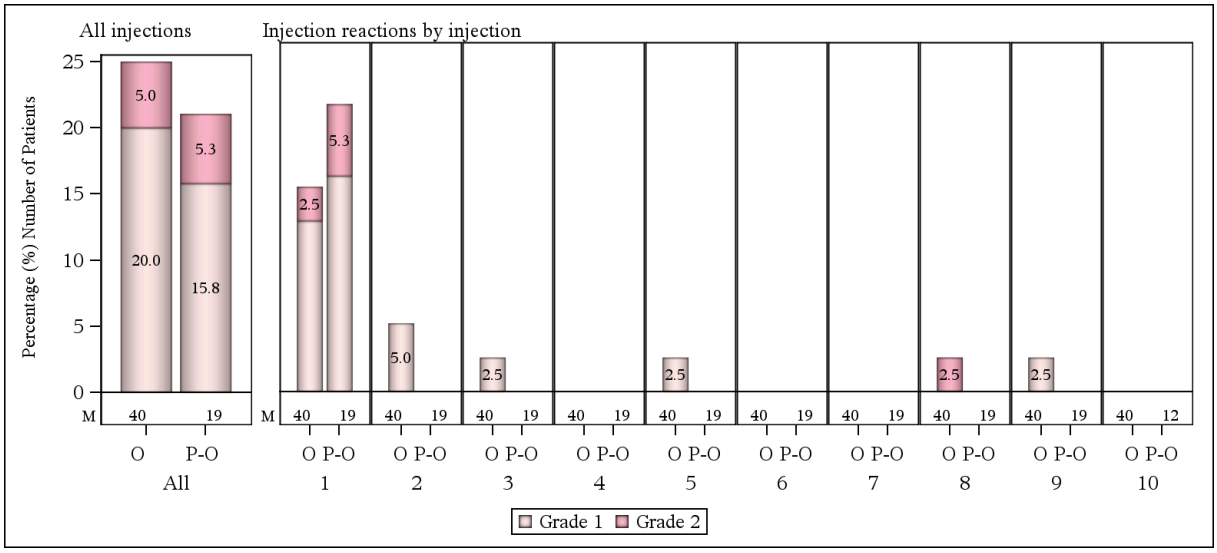
5.9.8.1 注射に関連する反応

1）注射に伴う全身反応

注射に伴う全身反応の発現率は，全体集団で 23.7%（14/59 名），OMB 群で 25.0%（10/40 名），プラセボ-OMB 群で 21.1%（4/19 名）であった（Table 5-16）。

全体集団で，注射に伴う全身反応（23.7%）の多くが初回注射時（16.9%）に発現し，注射 2 回目以降（0%～3.4%）は発現率が低下した。最も多く報告された症状は頭痛（11.9%）であり，次いで，発熱及び潮紅（各 6.8%），浮動性めまい及び悪心（各 5.1%）であった。重症度は，いずれもグレード 1 又は 2 であった。重篤な事象及び治験薬の投与が中止された事象はなかった（Figure 5-1，5.3.5.1-4-Week 48-Table 14.3.1-20.1，Listing 16.2.7-1）。

Figure 5-1　注射回数別，グレード別の注射に伴う全身反応の発現率の推移（G1301 試験，Extension SAF）



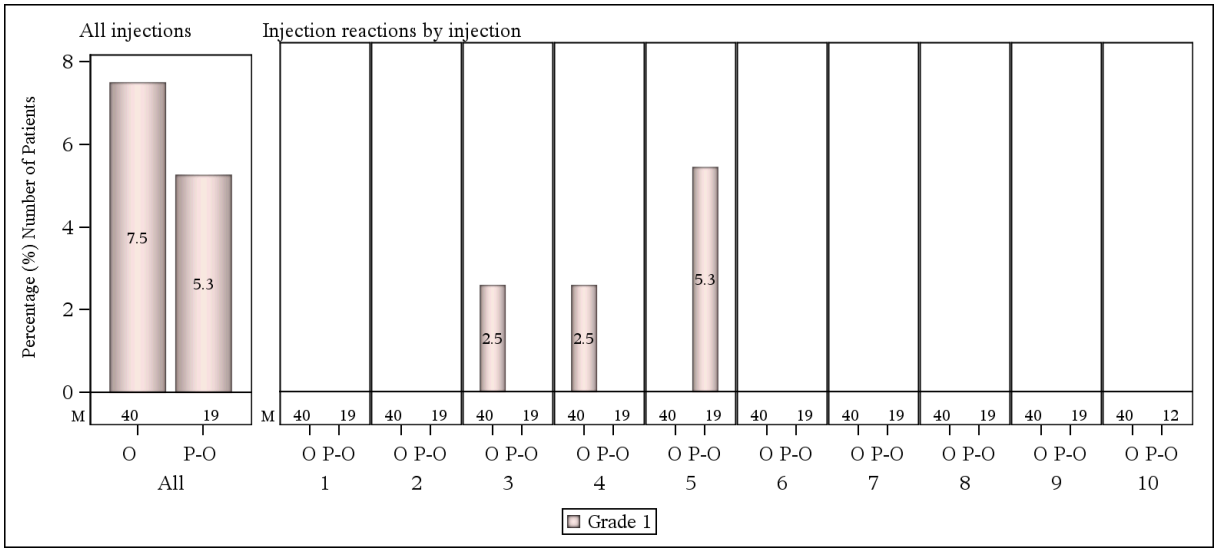
Source: 5.3.5.1-4-Week 48-Figure 14.3.1-1
O = OMB 20 mg，P-O = Placebo-OMB 20 mg
M：該当する回数の注射を受けた被験者数。
本集計には OMB 投与後の有害事象を提示，プラセボ-OMB 群はプラセボ投与下の有害事象を含まない。
注射後 24 時間以内に発現した反応又は症状を集計した。

2）注射部位反応

注射部位反応の発現率は，全体集団で 6.8%（4/59 名），OMB 群で 7.5%（3/40 名），プラセボ-OMB 群で 5.3%（1/19 名）であった（Table 5-16）。

全体集団の 4 名に報告された注射部位反応は，注射 3～5 回目及び注射 18 回目に 1～2 名ずつ発現し，初回注射時には発現しなかった。報告された症状は紅斑・発赤（6.8%）及び疼痛（1.7%）であった。重症度はいずれもグレード 1 であり，重篤な事象及び治験薬の投与が中止された事象はなかった（Figure 5-2，5.3.5.1-4-Week 48-Table 14.3.1-20.2，Listing 16.2.7-1）。

Figure 5-2　注射回数別，グレード別の注射部位反応の発現率の推移（G1301 試験，Extension SAF）



Source: 5.3.5.1-4-Week 48-Figure 14.3.1-1
O = OMB 20 mg，P-O = Placebo-OMB 20 mg
M：該当する回数の注射を受けた被験者数。
本集計には OMB 投与後の有害事象を提示，プラセボ-OMB 群はプラセボ投与下の有害事象を含まない。

5.9.8.2　感染症

感染症の有害事象発現率は，全体集団で 52.5%（31/59 名），OMB 群で 60.0%（24/40 名），プラセボ-OMB 群で 36.8%（7/19 名）であった。全体集団で，発現率が最も高かった事象は上咽頭炎（22.0%）であり，次いで口腔ヘルペス（10.2%），インフルエンザ，気管支炎，及び鼻炎（各 5.1%）であった。口腔ヘルペスは，いずれも治験薬との関連なしと判断された。B 型肝炎ウイルスの感染及び再活性化，PML，日和見感染（NMQ）に該当する事象の発現はなかった（Table 5-17，5.3.5.1-4-Week 48-Table 14.3.1-13，Listing 16.2.7-1）。

重症度は，いずれもグレード 1 又は 2 であった。重篤な事象及び治験薬の投与が中止された事象はなかった（5.3.5.1-4-Week 48-Table 14.3.1-14，Listing 16.2.7-1）。

Table 5-17 感染症の有害事象発現率（全体集団で 2 名以上に発現）（G1301 試験，Extension SAF）

PT	OMB 20 mg N = 40 n (%)	Placebo-OMB 20 mg N = 19 n (%)	All Patients N = 59 n (%)
感染症	24 (60.0)	7 (36.8)	31 (52.5)
上咽頭炎	9 (22.5)	4 (21.1)	13 (22.0)
口腔ヘルペス	6 (15.0)	0	6 (10.2)
インフルエンザ	3 (7.5)	0	3 (5.1)
気管支炎	2 (5.0)	1 (5.3)	3 (5.1)
鼻炎	2 (5.0)	1 (5.3)	3 (5.1)
副鼻腔炎	2 (5.0)	0	2 (3.4)
上気道感染	2 (5.0)	0	2 (3.4)

Source: 5.3.5.1-4-Week 48-Table 14.3.1-13
本集計には OMB 投与後の有害事象を提示，プラセボ-OMB 群はプラセボ投与下の有害事象を含まない。
PT は全体集団の発現率の降順に提示。
同一被験者に同一の事象が複数回にわたって発現した場合，1 名としてカウント。

5.9.8.3 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の有害事象は，全体集団で 1 名（OMB 群，被験者番号 JPN-[redacted]）に非重篤の子宮頚管ポリープが報告された。本事象は治験薬投与中止後に発現し，発現当日に消失し，治験薬との関連なしと判断された（Table 5-16，5.3.5.1-4-Week 48-Table 14.3.1-13，Listing 16.2.7-1）。

悪性腫瘍及び前癌状態の有害事象は，いずれの群でも発現しなかった。

5.9.8.4 薬剤誘発性肝障害

薬剤誘発性肝障害に関する有害事象は，全体集団で 3 名（いずれも OMB 群）に発現した。3 名のうち 1 名（被験者番号 RUS-2000017）はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加（いずれも発現期間 Day 255～Day 263）を，1 名（被験者番号 JPN-[redacted]）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（いずれも発現期間 Day 280～Day 287）を，残る 1 名（被験者番号 RUS-2000015）は血中ビリルビン増加（発現期間 Day 28～Day 43）を発現した。重篤な事象及び治験薬の投与が中止された事象はなかった（Table 5-16，5.3.5.1-4-Week 48-Table 14.3.1-13，Table 14.3.1-14，Listing 16.2.7-1）。

臨床検査の評価では，いずれの肝機能検査値も臨床的に注目すべき異常を示した被験者の割合は低く，ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超及び TBL が基準値上限の 1.5 倍超の異常は認められなかった（Table 5-18）。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。

Table 5-18 肝機能検査値の臨床的に注目すべき異常が認められた被験者の割合（G1301 試験，Extension SAF）

	OMB 20 mg N = 40 n/m (%)	Placebo-OMB 20 mg N = 19 n/m (%)	All Patients N = 59 n/m (%)
ALT			
> 3 × ULN	1/40 (2.5)	0/19	1/59 (1.7)
> 5 × ULN	0/40	0/19	0/59
AST			
> 3 × ULN	0/40	0/19	0/59
ALT or AST			
> 3 × ULN	1/40 (2.5)	0/19	1/59 (1.7)
> 5 × ULN	0/40	0/19	0/59
ALT or AST and TBL			
ALT or AST > 3 × ULN & TBL > 1.5 × ULN	0/40	0/19	0/59
ALP			
> 1.5 × ULN	1/40 (2.5)	0/19	1/59 (1.7)
> 2 × ULN	1/40 (2.5)	0/19	1/59 (1.7)
> 5 × ULN	0/40	0/19	0/59
TBL			
> 1 × ULN	4/40 (10.0)	1/19 (5.3)	5/59 (8.5)
> 1.5 × ULN	0/40	0/19	0/59
ALP and TBL			
ALP > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/40	0/19	0/59
ALT or AST and ALP			
ALT or AST > 3 × ULN & TBL ≥ 2 × ULN & ALP ≤ 2 × ULN	0/40	0/19	0/59

Source: 5.3.5.1-4-Week 48-Table 14.3-2.3
n：ベースライン後に，注目すべき異常の基準に新たに該当した被験者数
m：評価可能な被験者数（ベースライン時に欠測又は注目すべき異常の基準に該当せず，ベースライン後の測定結果がある被験者数）
ULN：基準値上限（upper limit normal）
本集計には OMB 投与後の所見を提示，プラセボ-OMB 群はプラセボ投与下の所見を含まない。
複数の臨床検査項目からなる基準では，同一来院時にすべての臨床検査項目の基準を満たす場合に該当とした。

5.9.8.5 好中球減少症

好中球減少症（NMQ）の有害事象は，全体集団で 1 名（OMB 群，被験者番号 JPN-[redacted]）に非重篤の白血球減少症（発現期間 Day 348～未消失）が報告された。本事象は治験薬との関連ありと判断されたものの治験薬の投与は継続された（Table 5-16，5.3.5.1-4-Week 48-Table 14.3.1-13，Listing 16.2.7-1）。

6 市販後データ

6.1 公表論文

MEDLINE，Embase，及び Biosis に 2019 年 12 月 21 日までに登録された公表論文を調査した結果，OMB に関する重要かつ新たな安全性所見を含む公表論文はなかった。

6.2 進行中の試験

RMS 患者を対象とした試験のうち，G2301 試験，G2302 試験，及び G2102 試験の追跡調査期，日本も参加した G1301 試験の継続投与パート及び追跡調査期，並びにこれら 4 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）が進行中である。本書作成時点で，進行中の試験の治験実施計画書又は同意説明文書の改訂を要する新たな安全性上の懸念は認められていない。

6.3 市販後の経験

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。

7 付録

Table 7-1 重篤な有害事象発現率（OMS112831 試験，投与 12 週後まで，SAF）

SOC PT	OMB 60 mg q4w N = 64 n (%)	OMB 60 mg q12w N = 34 n (%)	OMB 30 mg q12w N = 32 n (%)	OMB 3 mg q12w N = 34 n (%)	Placebo N = 67 n (%)
合計	4 (6.3)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害，中毒および処置合併症	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射に伴う反応	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆石症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトカイン放出症候群	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.3-5-Table C1 2.1-3

OMB 60 mg q4w 群の発現率の降順に提示
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，1 名としてカウント

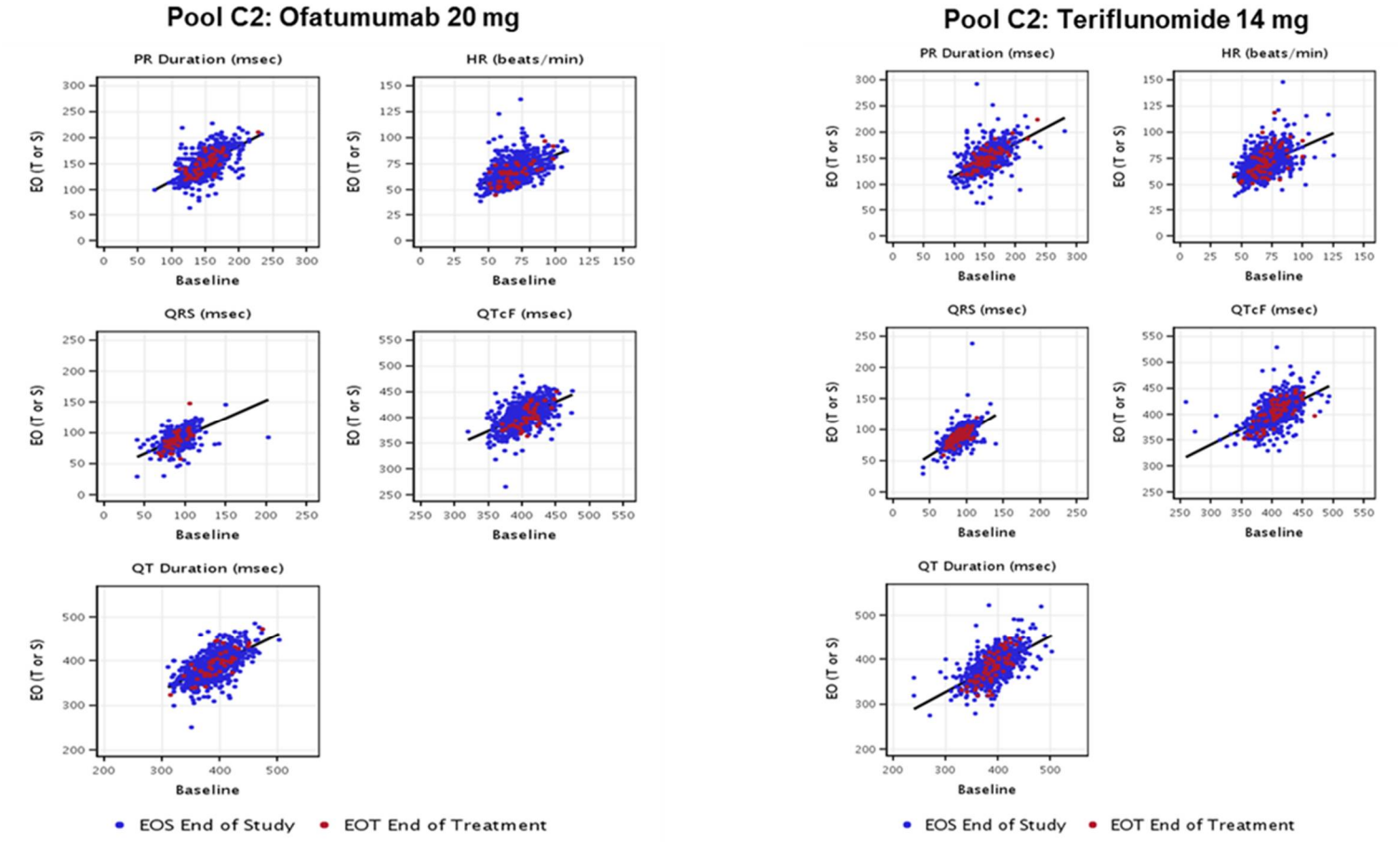
Table 7-2 重篤な有害事象発現率（OMS115102 試験，投与 24 週後まで，SAF）

SOC PT	OMB 100 mg i.v. N = 8 n (%)	OMB 300 mg i.v. N = 11 n (%)	OMB 700 mg i.v. N = 7 n (%)	Placebo N = 12 n (%)
合計	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (8.3)
神経系障害	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)

Source: 5.3.5.3-5-Table C0 2.1-3

OMB 700 mg 群の発現率の降順に提示
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，1 名としてカウント

Figure 7-1　　ベースライン及び試験終了時（又は治験薬投与終了時）の心電図パラメータ（外国第 III 相併合データ，SAF）



Source: 5.3.5.3-5-Figure C2 4.2-1

Table 7-3 有害事象発現率（G2301 試験，SAF）

5.3.5.1-1-jp_trans_Table 14.3.1-8

OMB157G2301

Table 14.3.1-8
Treatment emergent adverse events, by primary system organ class and preferred term (OR)
Safety set

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Number of patients with at least one AE	382 (82.2)	380 (82.3)	0.99 (0.70, 1.41)
Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害	13 (2.8)	21 (4.5)	0.60 (0.27, 1.28)
Anaemia / 貧血	4 (0.9)	6 (1.3)	0.66 (0.14, 2.80)
Iron deficiency anaemia / 鉄欠乏性貧血	2 (0.4)	1 (0.2)	1.99 (0.10,117.74)
Leukopenia / 白血球減少症	2 (0.4)	5 (1.1)	0.39 (0.04, 2.43)
Leukocytosis / 白血球増加症	1 (0.2)	0	>100
Lymphadenopathy / リンパ節症	1 (0.2)	2 (0.4)	0.50 (0.01, 9.56)
Lymphopenia / リンパ球減少症	1 (0.2)	0	>100
Microcytic anaemia / 小球性貧血	1 (0.2)	0	>100
Neutropenia / 好中球減少症	1 (0.2)	8 (1.7)	0.12 (0.00, 0.92)
Thrombocytosis / 血小板増加症	1 (0.2)	0	>100
Retroperitoneal lymphadenopathy / 後腹膜リンパ節腫脹	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Cardiac disorders / 心臓障害	9 (1.9)	15 (3.2)	0.59 (0.22, 1.45)
Palpitations / 動悸	3 (0.6)	5 (1.1)	0.59 (0.09, 3.07)
Tachycardia / 頻脈	3 (0.6)	6 (1.3)	0.49 (0.08, 2.33)
Atrioventricular block first degree / 第一度房室ブロック	1 (0.2)	0	>100
Left ventricular hypertrophy / 左室肥大	1 (0.2)	0	>100
Mitral valve stenosis / 僧帽弁狭窄症	1 (0.2)	0	>100
Angina pectoris / 狭心症	0	1 (0.2)	<1/100
Arrhythmia / 不整脈	0	1 (0.2)	<1/100
Bradycardia / 徐脈	0	1 (0.2)	<1/100
Metabolic cardiomyopathy / 代謝性心筋症	0	1 (0.2)	<1/100
Ventricular extrasystoles / 心室性期外収縮	0	1 (0.2)	<1/100
Ear and labyrinth disorders / 耳および迷路障害	24 (5.2)	22 (4.8)	1.09 (0.58, 2.07)
Vertigo / 回転性めまい	14 (3.0)	13 (2.8)	1.07 (0.46, 2.51)
Ear pain / 耳痛	7 (1.5)	3 (0.6)	2.34 (0.53, 14.09)
Hypoacusis / 聴力低下	2 (0.4)	0	>100
Deafness neurosensory / 感音性難聴	1 (0.2)	0	>100
Deafness unilateral / 片耳難聴	1 (0.2)	0	>100
Ear discomfort / 耳不快感	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Ear haemorrhage / 耳出血	1 (0.2)	0	>100
Ear pruritus / 耳そう痒症	1 (0.2)	0	>100
Motion sickness / 乗物酔い	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Middle ear effusion / 中耳滲出液	0	1 (0.2)	<1/100
Tinnitus / 耳鳴	0	3 (0.6)	<1/100
Vertigo positional / 頭位性回転性めまい	0	3 (0.6)	<1/100
Endocrine disorders / 内分泌障害	4 (0.9)	2 (0.4)	2.00 (0.28, 22.15)
Hypothyroidism / 甲状腺機能低下症	2 (0.4)	0	>100
Hyperthyroidism / 甲状腺機能亢進症	1 (0.2)	0	>100
Thyroid cyst / 甲状腺嚢腫	1 (0.2)	0	>100
Hyperprolactinaemia / 高プロラクチン血症	0	1 (0.2)	<1/100
Thyroid mass / 甲状腺腫瘤	0	1 (0.2)	<1/100
Eye disorders / 眼障害	22 (4.7)	29 (6.3)	0.74 (0.40, 1.36)
Diplopia / 複視	5 (1.1)	1 (0.2)	5.01 (0.56,237.51)
Vision blurred / 霧視	5 (1.1)	7 (1.5)	0.71 (0.18, 2.61)
Eye pain / 眼痛	4 (0.9)	3 (0.6)	1.33 (0.22, 9.11)
Conjunctival hyperaemia / 結膜充血	2 (0.4)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Astigmatism / 乱視	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Blepharospasm / 眼瞼痙攣	1 (0.2)	2 (0.4)	0.50 (0.01, 9.56)
Cataract / 白内障	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Conjunctival haemorrhage / 結膜出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Conjunctivitis allergic / アレルギー性結膜炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Eye irritation / 眼刺激	1 (0.2)	0	>100
Eyelids pruritus / 眼瞼そう痒症	1 (0.2)	0	>100
Glaucoma / 緑内障	1 (0.2)	0	>100
Iritis / 虹彩炎	1 (0.2)	0	>100
Keratitis / 角膜炎	1 (0.2)	0	>100
Ocular hyperaemia / 眼充血	1 (0.2)	0	>100
Punctate keratitis / 点状角膜炎	1 (0.2)	0	>100
Swelling of eyelid / 眼瞼腫脹	1 (0.2)	0	>100
Visual acuity reduced / 視力低下	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Blepharitis / 眼瞼炎	0	2 (0.4)	<1/100
Dry eye / ドライアイ	0	3 (0.6)	<1/100
Episcleritis / 上強膜炎	0	1 (0.2)	<1/100
Eye swelling / 眼部腫脹	0	1 (0.2)	<1/100
Mydriasis / 散瞳	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Ocular discomfort / 眼部不快感	0	1 (0.2)	<1/100
Periorbital oedema / 眼窩周囲浮腫	0	1 (0.2)	<1/100
Periorbital pain / 眼窩周囲痛	0	1 (0.2)	<1/100
Uveitis / ぶどう膜炎	0	1 (0.2)	<1/100
Visual impairment / 視力障害	0	3 (0.6)	<1/100
Vitreous detachment / 硝子体剥離	0	1 (0.2)	<1/100
Gastrointestinal disorders / 胃腸障害	104 (22.4)	135 (29.2)	0.70 (0.51, 0.95)
Nausea / 悪心	31 (6.7)	32 (6.9)	0.96 (0.56, 1.66)
Diarrhoea / 下痢	21 (4.5)	62 (13.4)	0.31 (0.17, 0.52)
Abdominal pain / 腹痛	18 (3.9)	21 (4.5)	0.85 (0.42, 1.69)
Vomiting / 嘔吐	10 (2.2)	20 (4.3)	0.49 (0.20, 1.10)
Constipation / 便秘	8 (1.7)	6 (1.3)	1.33 (0.40, 4.69)
Toothache / 歯痛	7 (1.5)	11 (2.4)	0.63 (0.20, 1.79)
Abdominal pain upper / 上腹部痛	6 (1.3)	18 (3.9)	0.32 (0.10, 0.86)
Haemorrhoids / 痔核	6 (1.3)	6 (1.3)	0.99 (0.26, 3.75)
Gastrooesophageal reflux disease / 胃食道逆流性疾患	4 (0.9)	3 (0.6)	1.33 (0.22, 9.11)
Abdominal pain lower / 下腹部痛	3 (0.6)	1 (0.2)	2.99 (0.24,157.49)
Dry mouth / 口内乾燥	3 (0.6)	4 (0.9)	0.74 (0.11, 4.42)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Dyspepsia / 消化不良	3 (0.6)	10 (2.2)	0.29 (0.05, 1.15)
Flatulence / 鼓腸	3 (0.6)	5 (1.1)	0.59 (0.09, 3.07)
Abdominal discomfort / 腹部不快感	2 (0.4)	4 (0.9)	0.49 (0.04, 3.47)
Angular cheilitis / 口角口唇炎	2 (0.4)	0	>100
Dental caries / 齲歯	2 (0.4)	0	>100
Dysphagia / 嚥下障害	2 (0.4)	7 (1.5)	0.28 (0.03, 1.49)
Enteritis / 小腸炎	2 (0.4)	1 (0.2)	1.99 (0.10,117.74)
Gastrointestinal sounds abnormal / 胃腸音異常	2 (0.4)	0	>100
Haematochezia / 血便排泄	2 (0.4)	1 (0.2)	1.99 (0.10,117.74)
Mouth ulceration / 口腔内潰瘍形成	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.76)
Stomatitis / 口内炎	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.76)
Abdominal distension / 腹部膨満	1 (0.2)	2 (0.4)	0.50 (0.01, 9.56)
Anal fistula / 痔瘻	1 (0.2)	0	>100
Anal incontinence / 肛門失禁	1 (0.2)	7 (1.5)	0.14 (0.00, 1.10)
Anal skin tags / 肛門皮膚垂	1 (0.2)	0	>100
Burning mouth syndrome / 口腔灼熱感症候群	1 (0.2)	0	>100
Chronic gastritis / 慢性胃炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Defaecation urgency / 便意切迫	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Duodenal ulcer / 十二指腸潰瘍	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Frequent bowel movements / 排便回数増加	1 (0.2)	0	>100
Functional gastrointestinal disorder / 機能性胃腸障害	1 (0.2)	0	>100
Gastritis / 胃炎	1 (0.2)	4 (0.9)	0.25 (0.01, 2.51)
Gastritis erosive / びらん性胃炎	1 (0.2)	0	>100
Gastrointestinal disorder / 胃腸障害	1 (0.2)	0	>100
Gastrointestinal motility disorder / 消化管運動障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Gingival recession / 歯肉退縮	1 (0.2)	0	>100
Glossitis / 舌炎	1 (0.2)	0	>100
Haematemesis / 吐血	1 (0.2)	0	>100
Haemorrhoidal haemorrhage / 痔出血	1 (0.2)	0	>100
Hypoaesthesia oral / 口の感覚鈍麻	1 (0.2)	2 (0.4)	0.50 (0.01, 9.56)
Intestinal polyp / 腸管ポリープ	1 (0.2)	0	>100
Large intestine polyp / 大腸ポリープ	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Obstructive pancreatitis / 閉塞性膵炎	1 (0.2)	0	>100
Rectal haemorrhage / 直腸出血	1 (0.2)	0	>100
Reflux gastritis / 逆流性胃炎	1 (0.2)	0	>100
Umbilical hernia / 臍ヘルニア	1 (0.2)	0	>100
Abnormal faeces / 異常便	0	1 (0.2)	<1/100
Anal fissure / 裂肛	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Breath odour / 呼気臭	0	1 (0.2)	<1/100
Colitis microscopic / 顕微鏡的大腸炎	0	1 (0.2)	<1/100
Dental necrosis / 歯組織の壊死	0	1 (0.2)	<1/100
Diverticulum intestinal / 腸憩室	0	1 (0.2)	<1/100
Food poisoning / 食中毒	0	1 (0.2)	<1/100
Gastric ulcer / 胃潰瘍	0	1 (0.2)	<1/100
Gastrointestinal pain / 消化器痛	0	1 (0.2)	<1/100
Gastrointestinal toxicity / 胃腸毒性	0	1 (0.2)	<1/100
Haemorrhoids thrombosed / 血栓性痔核	0	1 (0.2)	<1/100
Lip pain / 口唇痛	0	1 (0.2)	<1/100
Mouth haemorrhage / 口腔内出血	0	1 (0.2)	<1/100
Odynophagia / 嚥下痛	0	2 (0.4)	<1/100
Oral disorder / 口腔障害	0	1 (0.2)	<1/100
Oral lichen planus / 口腔扁平苔癬	0	1 (0.2)	<1/100
Pancreatitis / 膵炎	0	1 (0.2)	<1/100
Paraesthesia oral / 口の錯感覚	0	2 (0.4)	<1/100
Swollen tongue / 舌腫脹	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態	126 (27.1)	107 (23.2)	1.23 (0.91, 1.68)
Fatigue / 疲労	46 (9.9)	40 (8.7)	1.16 (0.72, 1.86)
Injection site reaction / 注射部位反応	42 (9.0)	26 (5.6)	1.67 (0.98, 2.88)
Pyrexia / 発熱	18 (3.9)	10 (2.2)	1.82 (0.79, 4.46)
Influenza like illness / インフルエンザ様疾患	11 (2.4)	8 (1.7)	1.38 (0.50, 3.98)
Asthenia / 無力症	8 (1.7)	12 (2.6)	0.66 (0.23, 1.77)
Gait disturbance / 歩行障害	6 (1.3)	6 (1.3)	0.99 (0.26, 3.75)
Non-cardiac chest pain / 非心臓性胸痛	6 (1.3)	5 (1.1)	1.19 (0.30, 4.98)
Pain / 疼痛	5 (1.1)	1 (0.2)	5.01 (0.56,237.51)
Chills / 悪寒	4 (0.9)	3 (0.6)	1.33 (0.22, 9.11)
Oedema peripheral / 末梢性浮腫	4 (0.9)	6 (1.3)	0.66 (0.14, 2.80)
Adverse drug reaction / 医薬品副作用	2 (0.4)	0	>100
Injection site pain / 注射部位疼痛	2 (0.4)	1 (0.2)	1.99 (0.10,117.74)
Chronic fatigue syndrome / 慢性疲労症候群	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Facial pain / 顔面痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Feeling hot / 熱感	1 (0.2)	3 (0.6)	0.33 (0.01, 4.13)
Hyperpyrexia / 異常高熱	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Hyperthermia / 高熱	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Injection site bruising / 注射部位内出血	1 (0.2)	0	>100
Malaise / 倦怠感	1 (0.2)	4 (0.9)	0.25 (0.01, 2.51)
Medical device site pruritus / 医療機器使用部位そう痒感	1 (0.2)	0	>100
Peripheral swelling / 末梢腫脹	1 (0.2)	4 (0.9)	0.25 (0.01, 2.51)
Sensation of foreign body / 異物感	1 (0.2)	0	>100
Axillary pain / 腋窩痛	0	1 (0.2)	<1/100
Drug intolerance / 薬物不耐性	0	1 (0.2)	<1/100
Face oedema / 顔面浮腫	0	1 (0.2)	<1/100
Feeling abnormal / 異常感	0	1 (0.2)	<1/100
Hepatobiliary disorders / 肝胆道系障害	9 (1.9)	4 (0.9)	2.26 (0.62, 10.11)
Cholelithiasis / 胆石症	4 (0.9)	1 (0.2)	4.00 (0.39,197.41)
Cholecystitis / 胆嚢炎	2 (0.4)	0	>100
Cholecystitis chronic / 慢性胆嚢炎	2 (0.4)	1 (0.2)	1.99 (0.10,117.74)
Biliary colic / 胆道仙痛	1 (0.2)	0	>100
Cholelithiasis migration / 脱落胆石	1 (0.2)	0	>100
Hepatic steatosis / 脂肪肝	1 (0.2)	0	>100
Hepatomegaly / 肝腫大	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Hyperbilirubinaemia / 高ビリルビン血症	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Jaundice cholestatic / 胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.2)	0	>100
Cholecystitis acute / 急性胆嚢炎	0	1 (0.2)	<1/100
Gallbladder disorder / 胆嚢障害	0	1 (0.2)	<1/100
Hypertransaminasaemia / 高トランスアミナーゼ血症	0	1 (0.2)	<1/100
Non-alcoholic steatohepatitis / 非アルコール性脂肪性肝炎	0	1 (0.2)	<1/100
Immune system disorders / 免疫系障害	10 (2.2)	18 (3.9)	0.54 (0.22, 1.26)
Seasonal allergy / 季節性アレルギー	5 (1.1)	11 (2.4)	0.45 (0.12, 1.41)
Allergy to arthropod bite / 節足動物咬傷アレルギー	3 (0.6)	2 (0.4)	1.49 (0.17, 17.95)
Anaphylactic reaction / アナフィラキシー反応	1 (0.2)	0	>100
Drug hypersensitivity / 薬物過敏症	1 (0.2)	0	>100
Hypersensitivity / 過敏症	1 (0.2)	3 (0.6)	0.33 (0.01, 4.13)
Allergy to arthropod sting / 節足動物刺傷アレルギー	0	1 (0.2)	<1/100
Anaphylactic shock / アナフィラキシーショック	0	1 (0.2)	<1/100
Infections and infestations / 感染症および寄生虫症	229 (49.2)	238 (51.5)	0.91 (0.70, 1.19)
Nasopharyngitis / 上咽頭炎	82 (17.6)	69 (14.9)	1.22 (0.85, 1.76)
Upper respiratory tract infection / 上気道感染	48 (10.3)	73 (15.8)	0.61 (0.41, 0.92)
Urinary tract infection / 尿路感染	42 (9.0)	41 (8.9)	1.02 (0.63, 1.64)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Influenza / インフルエンザ	32 (6.9)	29 (6.3)	1.10 (0.63, 1.93)
Oral herpes / 口腔ヘルペス	15 (3.2)	13 (2.8)	1.15 (0.50, 2.66)
Sinusitis / 副鼻腔炎	14 (3.0)	18 (3.9)	0.77 (0.35, 1.65)
Bronchitis / 気管支炎	11 (2.4)	16 (3.5)	0.68 (0.28, 1.57)
Pharyngitis / 咽頭炎	10 (2.2)	11 (2.4)	0.90 (0.34, 2.36)
Gastroenteritis / 胃腸炎	8 (1.7)	11 (2.4)	0.72 (0.25, 1.98)
Herpes zoster / 帯状疱疹	8 (1.7)	0	>100
Respiratory tract infection / 気道感染	8 (1.7)	5 (1.1)	1.60 (0.46, 6.26)
Rhinitis / 鼻炎	8 (1.7)	5 (1.1)	1.60 (0.46, 6.26)
Vulvovaginal mycotic infection / 外陰腟真菌感染	8 (1.7)	6 (1.3)	1.33 (0.40, 4.69)
Conjunctivitis / 結膜炎	7 (1.5)	3 (0.6)	2.34 (0.53, 14.09)
Cystitis / 膀胱炎	7 (1.5)	4 (0.9)	1.75 (0.44, 8.20)
Tooth infection / 歯感染	7 (1.5)	4 (0.9)	1.75 (0.44, 8.20)
Ear infection / 耳感染	6 (1.3)	4 (0.9)	1.50 (0.35, 7.26)
Pharyngotonsillitis / 咽頭扁桃炎	5 (1.1)	2 (0.4)	2.50 (0.41, 26.36)
Tonsillitis / 扁桃炎	5 (1.1)	6 (1.3)	0.83 (0.20, 3.27)
Otitis media / 中耳炎	4 (0.9)	0	>100
Viral upper respiratory tract infection / ウイルス性上気道感染	4 (0.9)	6 (1.3)	0.66 (0.14, 2.80)
Appendicitis / 虫垂炎	3 (0.6)	1 (0.2)	2.99 (0.24,157.49)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Helicobacter infection / ヘリコバクター感染	3 (0.6)	1 (0.2)	2.99 (0.24,157.49)
Respiratory tract infection viral / ウイルス性気道感染	3 (0.6)	7 (1.5)	0.42 (0.07, 1.86)
Gingivitis / 歯肉炎	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.76)
Herpes simplex / 単純ヘルペス	2 (0.4)	0	>100
Impetigo / 膿痂疹	2 (0.4)	1 (0.2)	1.99 (0.10,117.74)
Laryngitis / 喉頭炎	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.76)
Paronychia / 爪囲炎	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.76)
Pharyngitis streptococcal / レンサ球菌性咽頭炎	2 (0.4)	3 (0.6)	0.66 (0.05, 5.80)
Pulpitis dental / 歯髄炎	2 (0.4)	3 (0.6)	0.66 (0.05, 5.80)
Tooth abscess / 歯膿瘍	2 (0.4)	4 (0.9)	0.49 (0.04, 3.47)
Alveolar osteitis / 歯槽骨炎	1 (0.2)	0	>100
Amoebic dysentery / アメーバ赤痢	1 (0.2)	0	>100
Anal abscess / 肛門膿瘍	1 (0.2)	0	>100
Bacteriuria / 細菌尿	1 (0.2)	0	>100
Bartholinitis / バルトリン腺炎	1 (0.2)	0	>100
Candida infection / カンジダ感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Conjunctivitis viral / ウイルス性結膜炎	1 (0.2)	0	>100
Erysipelas / 丹毒	1 (0.2)	0	>100
Escherichia urinary tract infection / 大腸菌性尿路感染	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Gastroenteritis norovirus / ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.2)	0	>100
Gastroenteritis viral / ウイルス性胃腸炎	1 (0.2)	7 (1.5)	0.14 (0.00, 1.10)
Gastrointestinal viral infection / ウイルス性消化管感染	1 (0.2)	2 (0.4)	0.50 (0.01, 9.56)
Genital herpes / 陰部ヘルペス	1 (0.2)	2 (0.4)	0.50 (0.01, 9.56)
Helminthic infection / 蠕虫感染	1 (0.2)	0	>100
Herpes ophthalmic / ヘルペス眼感染	1 (0.2)	0	>100
Hordeolum / 麦粒腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Kidney infection / 腎感染	1 (0.2)	0	>100
Lung infection / 肺感染	1 (0.2)	0	>100
Lymphangitis / リンパ管炎	1 (0.2)	0	>100
Necrotising ulcerative gingivostomatitis / 壊死性潰瘍性歯肉口内炎	1 (0.2)	0	>100
Neutropenic sepsis / 好中球減少性敗血症	1 (0.2)	0	>100
Ophthalmic herpes simplex / 眼部単純ヘルペス	1 (0.2)	0	>100
Ophthalmic herpes zoster / 眼帯状疱疹	1 (0.2)	0	>100
Oral candidiasis / 口腔カンジダ症	1 (0.2)	3 (0.6)	0.33 (0.01, 4.13)
Osteomyelitis / 骨髄炎	1 (0.2)	0	>100
Otitis externa / 外耳炎	1 (0.2)	0	>100
Periodontitis / 歯周炎	1 (0.2)	2 (0.4)	0.50 (0.01, 9.56)
Rash pustular / 膿疱性皮疹	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Rotavirus infection / ロタウイルス感染	1 (0.2)	0	>100
Sinusitis bacterial / 細菌性副鼻腔炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Skin bacterial infection / 皮膚細菌感染	1 (0.2)	0	>100
Skin infection / 皮膚感染	1 (0.2)	0	>100
Subcutaneous abscess / 皮下組織膿瘍	1 (0.2)	0	>100
Tinea versicolour / 癜風	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Urosepsis / 尿路性敗血症	1 (0.2)	0	>100
Vaginal infection / 腟感染	1 (0.2)	3 (0.6)	0.33 (0.01, 4.13)
Varicella / 水痘	1 (0.2)	0	>100
Viral pharyngitis / ウイルス性咽頭炎	1 (0.2)	2 (0.4)	0.50 (0.01, 9.56)
Viral tonsillitis / ウイルス性扁桃炎	1 (0.2)	0	>100
Vulvovaginal candidiasis / 外陰部腟カンジダ症	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Vulvovaginitis / 外陰腟炎	1 (0.2)	0	>100
Abscess sweat gland / 汗腺膿瘍	0	1 (0.2)	<1/100
Acarodermatitis / ダニ皮膚炎	0	1 (0.2)	<1/100
Bacterial vaginosis / 細菌性腟症	0	2 (0.4)	<1/100
Bronchitis bacterial / 細菌性気管支炎	0	1 (0.2)	<1/100
Campylobacter infection / カンピロバクター感染	0	1 (0.2)	<1/100
Cellulitis / 蜂巣炎	0	3 (0.6)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Chronic sinusitis / 慢性副鼻腔炎	0	1 (0.2)	<1/100
Folliculitis / 毛包炎	0	4 (0.9)	<1/100
Furuncle / せつ	0	3 (0.6)	<1/100
Giardiasis / ジアルジア症	0	1 (0.2)	<1/100
Hand-foot-and-mouth disease / 手足口病	0	1 (0.2)	<1/100
Herpes simplex cervicitis / 単純ヘルペス性子宮頚管炎	0	1 (0.2)	<1/100
Injection site cellulitis / 注射部位蜂巣炎	0	1 (0.2)	<1/100
Lower respiratory tract infection / 下気道感染	0	1 (0.2)	<1/100
Onychomycosis / 爪真菌症	0	4 (0.9)	<1/100
Oophoritis / 卵巣炎	0	1 (0.2)	<1/100
Pilonidal cyst / 毛巣嚢胞	0	1 (0.2)	<1/100
Pneumonia / 肺炎	0	2 (0.4)	<1/100
Pneumonia bacterial / 細菌性肺炎	0	1 (0.2)	<1/100
Pneumonia influenzal / インフルエンザ性肺炎	0	1 (0.2)	<1/100
Postoperative wound infection / 術後創感染	0	1 (0.2)	<1/100
Rhinovirus infection / ライノウイルス感染	0	1 (0.2)	<1/100
Root canal infection / 根管感染	0	1 (0.2)	<1/100
Salpingitis / 卵管炎	0	1 (0.2)	<1/100
Salpingo-oophoritis / 卵管卵巣炎	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Soft tissue infection / 軟部組織感染	0	1 (0.2)	<1/100
Staphylococcal infection / ブドウ球菌感染	0	1 (0.2)	<1/100
Tick-borne viral encephalitis / ダニ媒介ウイルス脳炎	0	1 (0.2)	<1/100
Tinea pedis / 足部白癬	0	1 (0.2)	<1/100
Tracheitis / 気管炎	0	1 (0.2)	<1/100
Urinary tract infection bacterial / 細菌性尿路感染	0	1 (0.2)	<1/100
Viral infection / ウイルス感染	0	1 (0.2)	<1/100
Viral rhinitis / ウイルス性鼻炎	0	1 (0.2)	<1/100
Vulval abscess / 外陰部膿瘍	0	1 (0.2)	<1/100
Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症	117 (25.2)	111 (24.0)	1.06 (0.78, 1.45)
Injection related reaction / 注射に伴う反応	76 (16.3)	77 (16.7)	0.98 (0.68, 1.40)
Foot fracture / 足骨折	7 (1.5)	3 (0.6)	2.34 (0.53, 14.09)
Contusion / 挫傷	6 (1.3)	6 (1.3)	0.99 (0.26, 3.75)
Procedural pain / 処置による疼痛	5 (1.1)	4 (0.9)	1.24 (0.27, 6.31)
Ligament sprain / 靭帯捻挫	4 (0.9)	2 (0.4)	2.00 (0.28, 22.15)
Limb injury / 四肢損傷	4 (0.9)	2 (0.4)	2.00 (0.28, 22.15)
Tooth fracture / 歯牙破折	4 (0.9)	2 (0.4)	2.00 (0.28, 22.15)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Head injury / 頭部損傷	3 (0.6)	2 (0.4)	1.49 (0.17, 17.95)
Joint dislocation / 関節脱臼	3 (0.6)	0	>100
Meniscus injury / 半月板損傷	3 (0.6)	0	>100
Skin laceration / 皮膚裂傷	3 (0.6)	0	>100
Animal bite / 動物咬傷	2 (0.4)	1 (0.2)	1.99 (0.10,117.74)
Fall / 転倒	2 (0.4)	3 (0.6)	0.66 (0.05, 5.80)
Joint injury / 関節損傷	2 (0.4)	1 (0.2)	1.99 (0.10,117.74)
Radius fracture / 橈骨骨折	2 (0.4)	1 (0.2)	1.99 (0.10,117.74)
Cartilage injury / 軟骨損傷	1 (0.2)	0	>100
Chest injury / 胸部損傷	1 (0.2)	0	>100
Concussion / 脳振盪	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Dental restoration failure / 歯科修復不成功	1 (0.2)	0	>100
Epicondylitis / 上顆炎	1 (0.2)	2 (0.4)	0.50 (0.01, 9.56)
Face injury / 顔面損傷	1 (0.2)	0	>100
Fibula fracture / 腓骨骨折	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Hand fracture / 手骨折	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Intentional overdose / 企図的過量投与	1 (0.2)	0	>100
Ligament rupture / 靭帯断裂	1 (0.2)	0	>100
Limb traumatic amputation / 四肢外傷性切断	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Lower limb fracture / 下肢骨折	1 (0.2)	0	>100
Muscle rupture / 筋断裂	1 (0.2)	0	>100
Post-traumatic neck syndrome / 外傷後頚部症候群	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Procedural anxiety / 処置に対する不安	1 (0.2)	0	>100
Procedural nausea / 処置による悪心	1 (0.2)	0	>100
Skin procedural complication / 皮膚処置合併症	1 (0.2)	0	>100
Synovial rupture / 滑膜断裂	1 (0.2)	0	>100
Tibia fracture / 脛骨骨折	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Ulna fracture / 尺骨骨折	1 (0.2)	0	>100
Wound / 創傷	1 (0.2)	3 (0.6)	0.33 (0.01, 4.13)
Chillblains / 凍瘡	0	1 (0.2)	<1/100
Craniocerebral injury / 頭蓋脳損傷	0	1 (0.2)	<1/100
Foreign body in eye / 眼内異物	0	1 (0.2)	<1/100
Gingival injury / 歯肉損傷	0	1 (0.2)	<1/100
Heat exhaustion / 熱疲労	0	1 (0.2)	<1/100
Heat stroke / 熱射病	0	2 (0.4)	<1/100
Humerus fracture / 上腕骨骨折	0	1 (0.2)	<1/100
Infusion related reaction / 注入に伴う反応	0	1 (0.2)	<1/100
Nail avulsion / 爪裂離	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Rib fracture / 肋骨骨折	0	1 (0.2)	<1/100
Skeletal injury / 骨格損傷	0	1 (0.2)	<1/100
Skin abrasion / 皮膚擦過傷	0	1 (0.2)	<1/100
Stress fracture / ストレス骨折	0	1 (0.2)	<1/100
Tendon injury / 腱損傷	0	1 (0.2)	<1/100
Thermal burn / 熱傷	0	1 (0.2)	<1/100
Traumatic fracture / 外傷性骨折	0	1 (0.2)	<1/100
Venomous sting / 有毒性刺傷	0	1 (0.2)	<1/100
Investigations / 臨床検査	94 (20.2)	86 (18.6)	1.11 (0.79, 1.56)
Blood immunoglobulin M decreased / 血中免疫グロブリンM減少	26 (5.6)	13 (2.8)	2.05 (1.00, 4.39)
Blood creatinine increased / 血中クレアチニン増加	13 (2.8)	3 (0.6)	4.40 (1.20, 24.20)
Alanine aminotransferase increased / アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (1.7)	15 (3.2)	0.52 (0.19, 1.33)
Aspartate aminotransferase increased / アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.5)	11 (2.4)	0.63 (0.20, 1.79)
Immunoglobulins decreased / 免疫グロブリン減少	7 (1.5)	0	>100
Weight increased / 体重増加	5 (1.1)	3 (0.6)	1.66 (0.32, 10.77)
Amylase increased / アミラーゼ増加	4 (0.9)	0	>100
Blood bilirubin increased / 血中ビリルビン増加	4 (0.9)	3 (0.6)	1.33 (0.22, 9.11)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Platelet count increased / 血小板数増加	4 (0.9)	0	>100
Body temperature increased / 体温上昇	3 (0.6)	3 (0.6)	0.99 (0.13, 7.46)
Gamma-glutamyltransferase increased / γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.6)	10 (2.2)	0.29 (0.05, 1.15)
Blood immunoglobulin G decreased / 血中免疫グロブリンG減少	2 (0.4)	4 (0.9)	0.49 (0.04, 3.47)
Blood magnesium decreased / 血中マグネシウム減少	2 (0.4)	1 (0.2)	1.99 (0.10,117.74)
Blood triglycerides increased / 血中トリグリセリド増加	2 (0.4)	0	>100
C-reactive protein increased / Ｃ－反応性蛋白増加	2 (0.4)	3 (0.6)	0.66 (0.05, 5.80)
Red blood cells urine positive / 尿中赤血球陽性	2 (0.4)	1 (0.2)	1.99 (0.10,117.74)
Weight decreased / 体重減少	2 (0.4)	9 (1.9)	0.22 (0.02, 1.06)
Bacterial test positive / 細菌検査陽性	1 (0.2)	0	>100
Blood alkaline phosphatase increased / 血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Blood cholesterol increased / 血中コレステロール増加	1 (0.2)	2 (0.4)	0.50 (0.01, 9.56)
Blood creatinine / 血中クレアチニン	1 (0.2)	0	>100
Blood glucose decreased / 血中ブドウ糖減少	1 (0.2)	0	>100
Blood glucose increased / 血中ブドウ糖増加	1 (0.2)	0	>100
Blood immunoglobulin M abnormal / 血中免疫グロブリンM異常	1 (0.2)	0	>100
Blood pressure decreased / 血圧低下	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Blood pressure diastolic increased / 拡張期血圧上昇	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Blood pressure increased / 血圧上昇	1 (0.2)	7 (1.5)	0.14 (0.00, 1.10)
Blood urine present / 尿中血陽性	1 (0.2)	0	>100
Body temperature fluctuation / 体温変動	1 (0.2)	0	>100
Columbia suicide severity rating scale abnormal / コロンビア自殺評価スケール異常	1 (0.2)	0	>100
Fungal test positive / 真菌検査陽性	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Heart rate increased / 心拍数増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Human papilloma virus test positive / ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	1 (0.2)	0	>100
Inhibiting antibodies positive / 抑制抗体陽性	1 (0.2)	0	>100
Lipase increased / リパーゼ増加	1 (0.2)	0	>100
Liver function test increased / 肝機能検査値上昇	1 (0.2)	3 (0.6)	0.33 (0.01, 4.13)
Neutrophil count decreased / 好中球数減少	1 (0.2)	3 (0.6)	0.33 (0.01, 4.13)
Neutrophil count increased / 好中球数増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Psychiatric evaluation / 精神医学的評価	1 (0.2)	0	>100
Red blood cell count decreased / 赤血球数減少	1 (0.2)	0	>100
Thyroxine / サイロキシン	1 (0.2)	0	>100
Vitamin B12 decreased / ビタミンＢ１２減少	1 (0.2)	0	>100
White blood cell count decreased / 白血球数減少	1 (0.2)	7 (1.5)	0.14 (0.00, 1.10)
White blood cell count increased / 白血球数増加	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Aspartate aminotransferase abnormal / アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	1 (0.2)	<1/100
Blood calcium decreased / 血中カルシウム減少	0	1 (0.2)	<1/100
Blood chloride decreased / 血中クロール減少	0	1 (0.2)	<1/100
Blood folate decreased / 血中葉酸減少	0	1 (0.2)	<1/100
Blood phosphorus decreased / 血中リン減少	0	2 (0.4)	<1/100
Blood potassium increased / 血中カリウム増加	0	1 (0.2)	<1/100
Glucose urine present / 尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.2)	<1/100
Haematocrit decreased / ヘマトクリット減少	0	2 (0.4)	<1/100
Haemoglobin decreased / ヘモグロビン減少	0	3 (0.6)	<1/100
Haemoglobin urine present / 尿中ヘモグロビン陽性	0	1 (0.2)	<1/100
Hepatic enzyme increased / 肝酵素上昇	0	1 (0.2)	<1/100
Low density lipoprotein increased / 低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.2)	<1/100
Monocyte count decreased / 単球数減少	0	3 (0.6)	<1/100
Platelet count decreased / 血小板数減少	0	1 (0.2)	<1/100
Smear cervix abnormal / 子宮頚部スミア異常	0	1 (0.2)	<1/100
Ultrasound liver abnormal / 肝超音波検査異常	0	1 (0.2)	<1/100
Ultrasound pancreas abnormal / 膵超音波検査異常	0	1 (0.2)	<1/100
Urinary sediment present / 尿沈渣陽性	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Vitamin D increased / ビタミンD増加	0	2 (0.4)	<1/100
Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害	24 (5.2)	27 (5.8)	0.88 (0.48, 1.61)
Hypercholesterolaemia / 高コレステロール血症	4 (0.9)	2 (0.4)	2.00 (0.28, 22.15)
Vitamin D deficiency / ビタミンD欠乏	4 (0.9)	3 (0.6)	1.33 (0.22, 9.11)
Decreased appetite / 食欲減退	3 (0.6)	6 (1.3)	0.49 (0.08, 2.33)
Dyslipidaemia / 脂質異常症	3 (0.6)	2 (0.4)	1.49 (0.17, 17.95)
Hypertriglyceridaemia / 高トリグリセリド血症	3 (0.6)	1 (0.2)	2.99 (0.24,157.49)
Dehydration / 脱水	1 (0.2)	3 (0.6)	0.33 (0.01, 4.13)
Diabetes mellitus inadequate control / コントロール不良の糖尿病	1 (0.2)	0	>100
Glucose tolerance impaired / 耐糖能障害	1 (0.2)	0	>100
Hyperglycaemia / 高血糖	1 (0.2)	0	>100
Hyperkalaemia / 高カリウム血症	1 (0.2)	0	>100
Hyperlipidaemia / 高脂血症	1 (0.2)	4 (0.9)	0.25 (0.01, 2.51)
Hypokalaemia / 低カリウム血症	1 (0.2)	0	>100
Increased appetite / 食欲亢進	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Iron deficiency / 鉄欠乏	1 (0.2)	2 (0.4)	0.50 (0.01, 9.56)
Type 2 diabetes mellitus / ２型糖尿病	1 (0.2)	2 (0.4)	0.50 (0.01, 9.56)
Diabetes mellitus / 糖尿病	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Folate deficiency / 葉酸欠乏	0	1 (0.2)	<1/100
Gout / 痛風	0	1 (0.2)	<1/100
Hypoglycaemia / 低血糖	0	1 (0.2)	<1/100
Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害	123 (26.5)	124 (26.8)	0.98 (0.72, 1.33)
Back pain / 背部痛	37 (8.0)	34 (7.4)	1.09 (0.65, 1.82)
Arthralgia / 関節痛	25 (5.4)	23 (5.0)	1.08 (0.58, 2.03)
Pain in extremity / 四肢痛	23 (4.9)	36 (7.8)	0.62 (0.34, 1.09)
Muscle spasms / 筋痙縮	11 (2.4)	18 (3.9)	0.60 (0.25, 1.35)
Muscular weakness / 筋力低下	9 (1.9)	7 (1.5)	1.28 (0.42, 4.09)
Musculoskeletal pain / 筋骨格痛	9 (1.9)	9 (1.9)	0.99 (0.35, 2.85)
Neck pain / 頚部痛	7 (1.5)	9 (1.9)	0.77 (0.24, 2.34)
Myalgia / 筋肉痛	6 (1.3)	8 (1.7)	0.74 (0.21, 2.46)
Musculoskeletal chest pain / 筋骨格系胸痛	5 (1.1)	3 (0.6)	1.66 (0.32, 10.77)
Musculoskeletal stiffness / 筋骨格硬直	5 (1.1)	4 (0.9)	1.24 (0.27, 6.31)
Intervertebral disc protrusion / 椎間板突出	3 (0.6)	2 (0.4)	1.49 (0.17, 17.95)
Muscle twitching / 筋攣縮	3 (0.6)	0	>100
Spinal osteoarthritis / 変形性脊椎症	3 (0.6)	1 (0.2)	2.99 (0.24,157.49)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Spinal pain / 脊椎痛	3 (0.6)	2 (0.4)	1.49 (0.17, 17.95)
Bone pain / 骨痛	2 (0.4)	0	>100
Limb discomfort / 四肢不快感	2 (0.4)	4 (0.9)	0.49 (0.04, 3.47)
Osteopenia / 骨減少症	2 (0.4)	1 (0.2)	1.99 (0.10,117.74)
Synovial cyst / 滑液嚢腫	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.76)
Tendonitis / 腱炎	2 (0.4)	3 (0.6)	0.66 (0.05, 5.80)
Bone cyst / 骨嚢腫	1 (0.2)	0	>100
Bursitis / 滑液包炎	1 (0.2)	2 (0.4)	0.50 (0.01, 9.56)
Chondrodynia / 軟骨痛	1 (0.2)	0	>100
Coccydynia / 尾骨痛	1 (0.2)	2 (0.4)	0.50 (0.01, 9.56)
Costochondritis / 肋軟骨炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Dupuytren's contracture / デュプイトラン拘縮	1 (0.2)	0	>100
Femoroacetabular impingement / 大腿骨寛骨臼インピンジメント	1 (0.2)	0	>100
Haemarthrosis / 出血性関節症	1 (0.2)	0	>100
Intervertebral disc disorder / 椎間板障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Joint contracture / 関節拘縮	1 (0.2)	0	>100
Joint stiffness / 関節硬直	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Joint swelling / 関節腫脹	1 (0.2)	0	>100
Limb mass / 四肢腫瘤	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Muscle rigidity / 筋固縮	1 (0.2)	0	>100
Muscle tightness / 筋緊張	1 (0.2)	5 (1.1)	0.20 (0.00, 1.77)
Musculoskeletal discomfort / 筋骨格不快感	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Myosclerosis / 筋硬化症	1 (0.2)	0	>100
Osteoporosis / 骨粗鬆症	1 (0.2)	0	>100
Pain in jaw / 顎痛	1 (0.2)	3 (0.6)	0.33 (0.01, 4.13)
Patellofemoral pain syndrome / 膝蓋大腿関節痛症候群	1 (0.2)	0	>100
Plantar fasciitis / 足底筋膜炎	1 (0.2)	0	>100
Polymyalgia rheumatica / リウマチ性多発筋痛	1 (0.2)	0	>100
Rotator cuff syndrome / 肩回旋筋腱板症候群	1 (0.2)	0	>100
Arthritis / 関節炎	0	3 (0.6)	<1/100
Fibromyalgia / 線維筋痛	0	1 (0.2)	<1/100
Flank pain / 側腹部痛	0	3 (0.6)	<1/100
Groin pain / 鼠径部痛	0	1 (0.2)	<1/100
Intervertebral disc degeneration / 椎間板変性症	0	1 (0.2)	<1/100
Jaw cyst / 顎骨嚢胞	0	1 (0.2)	<1/100
Joint range of motion decreased / 関節可動域低下	0	1 (0.2)	<1/100
Morphoea / モルフェア	0	1 (0.2)	<1/100
Osteochondrosis / 骨端症	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Scoliosis / 側弯症	0	1 (0.2)	<1/100
Synovitis / 滑膜炎	0	1 (0.2)	<1/100
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 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）	11 (2.4)	11 (2.4)	0.99 (0.39, 2.56)
Melanocytic naevus / メラノサイト性母斑	2 (0.4)	1 (0.2)	1.99 (0.10,117.74)
Seborrhoeic keratosis / 脂漏性角化症	2 (0.4)	0	>100
Adrenal adenoma / 副腎腺腫	1 (0.2)	0	>100
Benign neoplasm of skin / 皮膚良性新生物	1 (0.2)	0	>100
Invasive breast carcinoma / 浸潤性乳癌	1 (0.2)	0	>100
Lipoma / 脂肪腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Malignant melanoma in situ / 表皮内悪性黒色腫	1 (0.2)	0	>100
Non-Hodgkin's lymphoma recurrent / 再発非ホジキンリンパ腫	1 (0.2)	0	>100
Skin papilloma / 皮膚乳頭腫	1 (0.2)	2 (0.4)	0.50 (0.01, 9.56)
Uterine leiomyoma / 子宮平滑筋腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Basal cell carcinoma / 基底細胞癌	0	1 (0.2)	<1/100
Benign breast neoplasm / 乳房の良性新生物	0	2 (0.4)	<1/100
Cervix carcinoma / 子宮頚部癌	0	1 (0.2)	<1/100
Colon adenoma / 大腸腺腫	0	1 (0.2)	<1/100
Fibrosarcoma / 線維肉腫	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Neoplasm skin / 皮膚の新生物	0	1 (0.2)	<1/100
Nervous system disorders / 神経系障害	128 (27.5)	148 (32.0)	0.81 (0.60, 1.08)
Headache / 頭痛	57 (12.3)	51 (11.0)	1.13 (0.74, 1.72)
Dizziness / 浮動性めまい	19 (4.1)	19 (4.1)	0.99 (0.49, 2.01)
Paraesthesia / 錯感覚	16 (3.4)	31 (6.7)	0.50 (0.25, 0.95)
Hypoaesthesia / 感覚鈍麻	14 (3.0)	20 (4.3)	0.69 (0.32, 1.45)
Migraine / 片頭痛	8 (1.7)	6 (1.3)	1.33 (0.40, 4.69)
Muscle spasticity / 筋痙直	8 (1.7)	10 (2.2)	0.79 (0.27, 2.25)
Tremor / 振戦	6 (1.3)	4 (0.9)	1.50 (0.35, 7.26)
Restless legs syndrome / 下肢静止不能症候群	5 (1.1)	4 (0.9)	1.24 (0.27, 6.31)
Syncope / 失神	5 (1.1)	2 (0.4)	2.50 (0.41, 26.36)
Tension headache / 緊張性頭痛	5 (1.1)	3 (0.6)	1.66 (0.32, 10.77)
Balance disorder / 平衡障害	4 (0.9)	3 (0.6)	1.33 (0.22, 9.11)
Memory impairment / 記憶障害	4 (0.9)	4 (0.9)	0.99 (0.18, 5.37)
Neuralgia / 神経痛	4 (0.9)	8 (1.7)	0.49 (0.11, 1.85)
Sciatica / 坐骨神経痛	4 (0.9)	3 (0.6)	1.33 (0.22, 9.11)
Cognitive disorder / 認知障害	3 (0.6)	0	>100
Disturbance in attention / 注意力障害	3 (0.6)	1 (0.2)	2.99 (0.24,157.49)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Sensory disturbance / 感覚障害	3 (0.6)	2 (0.4)	1.49 (0.17, 17.95)
Uhthoff's phenomenon / ウートホフ現象	3 (0.6)	3 (0.6)	0.99 (0.13, 7.46)
Carpal tunnel syndrome / 手根管症候群	2 (0.4)	9 (1.9)	0.22 (0.02, 1.06)
Neuropathy peripheral / 末梢性ニューロパチー	2 (0.4)	3 (0.6)	0.66 (0.05, 5.80)
Nystagmus / 眼振	2 (0.4)	0	>100
Amnesia / 健忘	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Burning sensation / 灼熱感	1 (0.2)	4 (0.9)	0.25 (0.01, 2.51)
Cervicobrachial syndrome / 頚腕症候群	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Dysaesthesia / 異常感覚	1 (0.2)	2 (0.4)	0.50 (0.01, 9.56)
Formication / 蟻走感	1 (0.2)	0	>100
Gait spastic / 痙性歩行	1 (0.2)	0	>100
Hemiparesis / 不全片麻痺	1 (0.2)	0	>100
Hypersomnia / 過眠症	1 (0.2)	2 (0.4)	0.50 (0.01, 9.56)
Loss of consciousness / 意識消失	1 (0.2)	0	>100
Lower motor neurone lesion / 下位運動ニューロンの病変	1 (0.2)	0	>100
Lumbosacral radiculopathy / 腰仙部神経根障害	1 (0.2)	0	>100
Motor dysfunction / 運動機能障害	1 (0.2)	0	>100
Multiple sclerosis / 多発性硬化症	1 (0.2)	0	>100
Multiple sclerosis relapse / 多発性硬化症再発	1 (0.2)	4 (0.9)	0.25 (0.01, 2.51)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Peroneal nerve palsy / 腓骨神経麻痺	1 (0.2)	0	>100
Radiculopathy / 神経根障害	1 (0.2)	0	>100
Sinus headache / 副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.2)	2 (0.4)	0.50 (0.01, 9.56)
Somnolence / 傾眠	1 (0.2)	2 (0.4)	0.50 (0.01, 9.56)
Trigeminal neuralgia / 三叉神経痛	1 (0.2)	4 (0.9)	0.25 (0.01, 2.51)
Basilar migraine / 脳底動脈型片頭痛	0	1 (0.2)	<1/100
Cerebellar ischaemia / 小脳虚血	0	1 (0.2)	<1/100
Clumsiness / 不器用	0	1 (0.2)	<1/100
Coordination abnormal / 協調運動異常	0	2 (0.4)	<1/100
Dysarthria / 構語障害	0	2 (0.4)	<1/100
Dysgeusia / 味覚異常	0	3 (0.6)	<1/100
Hemiplegic migraine / 片麻痺性片頭痛	0	1 (0.2)	<1/100
Hypertonia / 筋緊張亢進	0	2 (0.4)	<1/100
Hypotonia / 筋緊張低下	0	1 (0.2)	<1/100
Lethargy / 嗜眠	0	1 (0.2)	<1/100
Lhermitte's sign / レルミット徴候	0	1 (0.2)	<1/100
Lumbar radiculopathy / 腰髄神経根障害	0	2 (0.4)	<1/100
Monoparesis / 不全単麻痺	0	1 (0.2)	<1/100
Myoclonus / ミオクローヌス	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Oromandibular dystonia / 口下顎ジストニア	0	1 (0.2)	<1/100
Paraparesis / 不全対麻痺	0	1 (0.2)	<1/100
Status migrainosus / 片頭痛発作重積	0	1 (0.2)	<1/100
Taste disorder / 味覚障害	0	1 (0.2)	<1/100
Psychiatric disorders / 精神障害	74 (15.9)	60 (13.0)	1.27 (0.86, 1.87)
Depression / うつ病	21 (4.5)	24 (5.2)	0.86 (0.45, 1.65)
Anxiety / 不安	15 (3.2)	15 (3.2)	0.99 (0.45, 2.21)
Insomnia / 不眠症	15 (3.2)	14 (3.0)	1.07 (0.47, 2.42)
Sleep disorder / 睡眠障害	4 (0.9)	1 (0.2)	4.00 (0.39,197.41)
Adjustment disorder with depressed mood / 抑うつ気分を伴う適応障害	3 (0.6)	0	>100
Depressed mood / 抑うつ気分	3 (0.6)	4 (0.9)	0.74 (0.11, 4.42)
Suicidal ideation / 自殺念慮	3 (0.6)	1 (0.2)	2.99 (0.24,157.49)
Anxiety disorder / 不安障害	2 (0.4)	1 (0.2)	1.99 (0.10,117.74)
Irritability / 易刺激性	2 (0.4)	0	>100
Persistent depressive disorder / 持続性抑うつ障害	2 (0.4)	0	>100
Stress / ストレス	2 (0.4)	0	>100
Suicide attempt / 自殺企図	2 (0.4)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Adjustment disorder / 適応障害	1 (0.2)	0	>100
Affect lability / 感情不安定	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Alcohol abuse / アルコール乱用	1 (0.2)	0	>100
Anger / 怒り	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Confusional state / 錯乱状態	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Depression suicidal / 希死念慮を有するうつ病	1 (0.2)	0	>100
Initial insomnia / 初期不眠症	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Major depression / 大うつ病	1 (0.2)	0	>100
Mental status changes / 精神状態変化	1 (0.2)	0	>100
Middle insomnia / 中期不眠症	1 (0.2)	0	>100
Mood swings / 気分動揺	1 (0.2)	0	>100
Psychotic disorder / 精神病性障害	1 (0.2)	0	>100
Somatic symptom disorder / 身体症状症	1 (0.2)	0	>100
Adjustment disorder with anxiety / 不安を伴う適応障害	0	1 (0.2)	<1/100
Agitation / 激越	0	1 (0.2)	<1/100
Depressive symptom / 抑うつ症状	0	1 (0.2)	<1/100
Disorientation / 失見当識	0	1 (0.2)	<1/100
Libido decreased / リビドー減退	0	1 (0.2)	<1/100
Mood altered / 気分変化	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Nervousness / 神経過敏	0	1 (0.2)	<1/100
Panic attack / パニック発作	0	2 (0.4)	<1/100
Restlessness / 落ち着きのなさ	0	3 (0.6)	<1/100
Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害	27 (5.8)	37 (8.0)	0.71 (0.41, 1.22)
Urinary incontinence / 尿失禁	6 (1.3)	10 (2.2)	0.59 (0.18, 1.81)
Micturition urgency / 尿意切迫	5 (1.1)	8 (1.7)	0.62 (0.16, 2.16)
Dysuria / 排尿困難	3 (0.6)	2 (0.4)	1.49 (0.17, 17.95)
Nephrolithiasis / 腎結石症	3 (0.6)	4 (0.9)	0.74 (0.11, 4.42)
Leukocyturia / 白血球尿	2 (0.4)	0	>100
Urge incontinence / 切迫性尿失禁	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.76)
Urinary retention / 尿閉	2 (0.4)	4 (0.9)	0.49 (0.04, 3.47)
Bladder disorder / 膀胱障害	1 (0.2)	0	>100
Bladder prolapse / 膀胱脱	1 (0.2)	0	>100
Hypertonic bladder / 緊張性膀胱	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Pollakiuria / 頻尿	1 (0.2)	6 (1.3)	0.16 (0.00, 1.36)
Polyuria / 多尿	1 (0.2)	0	>100
Renal colic / 腎仙痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Albuminuria / アルブミン尿	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Bladder discomfort / 膀胱不快感	0	1 (0.2)	<1/100
Haematuria / 血尿	0	3 (0.6)	<1/100
Nocturia / 夜間頻尿	0	1 (0.2)	<1/100
Renal cyst / 腎嚢胞	0	2 (0.4)	<1/100
Urinary hesitation / 排尿躊躇	0	1 (0.2)	<1/100
Reproductive system and breast disorders / 生殖系および乳房障害	34 (7.3)	44 (9.5)	0.75 (0.45, 1.23)
Erectile dysfunction / 勃起不全	4 (0.9)	4 (0.9)	0.99 (0.18, 5.37)
Menorrhagia / 月経過多	4 (0.9)	7 (1.5)	0.56 (0.12, 2.24)
Ovarian cyst / 卵巣嚢胞	4 (0.9)	3 (0.6)	1.33 (0.22, 9.11)
Uterine haemorrhage / 子宮出血	3 (0.6)	0	>100
Balanoposthitis / 亀頭包皮炎	2 (0.4)	0	>100
Cervical dysplasia / 子宮頚部上皮異形成	2 (0.4)	0	>100
Menopausal symptoms / 閉経期症状	2 (0.4)	0	>100
Oligomenorrhoea / 希発月経	2 (0.4)	1 (0.2)	1.99 (0.10,117.74)
Premenstrual syndrome / 月経前症候群	2 (0.4)	0	>100
Vulvovaginal discomfort / 外陰腟不快感	2 (0.4)	0	>100
Adenomyosis / 腺筋症	1 (0.2)	0	>100
Adnexa uteri cyst / 子宮付属器嚢胞	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Breast cyst / 乳房嚢胞	1 (0.2)	2 (0.4)	0.50 (0.01, 9.56)
Breast pain / 乳房痛	1 (0.2)	0	>100
Breast tenderness / 乳房圧痛	1 (0.2)	0	>100
Dysmenorrhoea / 月経困難症	1 (0.2)	3 (0.6)	0.33 (0.01, 4.13)
Endometriosis / 子宮内膜症	1 (0.2)	0	>100
Fibrocystic breast disease / 線維嚢胞性乳腺疾患	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Menstruation irregular / 不規則月経	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Ovarian cyst ruptured / 卵巣嚢胞破裂	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Vulvovaginal dryness / 外陰腟乾燥	1 (0.2)	0	>100
Amenorrhoea / 無月経	0	2 (0.4)	<1/100
Bartholin's cyst / バルトリン嚢腫	0	2 (0.4)	<1/100
Benign prostatic hyperplasia / 良性前立腺肥大症	0	2 (0.4)	<1/100
Breast calcifications / 乳房石灰化	0	1 (0.2)	<1/100
Cystocele / 膀胱瘤	0	1 (0.2)	<1/100
Ectropion of cervix / 子宮頚外反	0	1 (0.2)	<1/100
Genital haemorrhage / 性器出血	0	1 (0.2)	<1/100
Hypomenorrhoea / 過少月経	0	1 (0.2)	<1/100
Menstrual disorder / 月経障害	0	3 (0.6)	<1/100
Menstruation delayed / 月経遅延	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Metrorrhagia / 不正子宮出血	0	2 (0.4)	<1/100
Pelvic pain / 骨盤痛	0	1 (0.2)	<1/100
Premenstrual pain / 月経前痛	0	1 (0.2)	<1/100
Prostatitis / 前立腺炎	0	1 (0.2)	<1/100
Sexual dysfunction / 性機能不全	0	1 (0.2)	<1/100
Uterine polyp / 子宮ポリープ	0	3 (0.6)	<1/100
Vaginal discharge / 腟分泌物	0	1 (0.2)	<1/100
Vaginal haemorrhage / 腟出血	0	1 (0.2)	<1/100
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害	48 (10.3)	56 (12.1)	0.83 (0.54, 1.28)
Oropharyngeal pain / 口腔咽頭痛	19 (4.1)	15 (3.2)	1.27 (0.60, 2.72)
Cough / 咳嗽	8 (1.7)	15 (3.2)	0.52 (0.19, 1.33)
Dyspnoea / 呼吸困難	6 (1.3)	3 (0.6)	2.00 (0.42, 12.42)
Asthma / 喘息	3 (0.6)	3 (0.6)	0.99 (0.13, 7.46)
Nasal congestion / 鼻閉	2 (0.4)	4 (0.9)	0.49 (0.04, 3.47)
Rhinitis allergic / アレルギー性鼻炎	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.76)
Rhinorrhoea / 鼻漏	2 (0.4)	4 (0.9)	0.49 (0.04, 3.47)
Asthmatic crisis / 喘息クリーゼ	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Bronchial hyperreactivity / 気管支反応性亢進	1 (0.2)	0	>100
Bronchospasm / 気管支痙攣	1 (0.2)	0	>100
Dyspnoea exertional / 労作性呼吸困難	1 (0.2)	0	>100
Hiccups / しゃっくり	1 (0.2)	0	>100
Nasal obstruction / 鼻閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Nasal pruritus / 鼻そう痒症	1 (0.2)	0	>100
Oropharyngeal discomfort / 口腔咽頭不快感	1 (0.2)	0	>100
Pharyngeal swelling / 咽頭腫脹	1 (0.2)	0	>100
Pleurisy / 胸膜炎	1 (0.2)	0	>100
Pulmonary sarcoidosis / 肺サルコイドーシス	1 (0.2)	0	>100
Rales / ラ音	1 (0.2)	0	>100
Respiration abnormal / 呼吸異常	1 (0.2)	0	>100
Respiratory failure / 呼吸不全	1 (0.2)	0	>100
Rhinalgia / 鼻痛	1 (0.2)	0	>100
Sinus congestion / 副鼻腔うっ血	1 (0.2)	2 (0.4)	0.50 (0.01, 9.56)
Sneezing / くしゃみ	1 (0.2)	2 (0.4)	0.50 (0.01, 9.56)
Throat irritation / 咽喉刺激感	1 (0.2)	0	>100
Allergic sinusitis / アレルギー性副鼻腔炎	0	1 (0.2)	<1/100
Bronchitis chronic / 慢性気管支炎	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Catarrh / カタル	0	1 (0.2)	<1/100
Choking / 息詰まり	0	1 (0.2)	<1/100
Dysphonia / 発声障害	0	1 (0.2)	<1/100
Epistaxis / 鼻出血	0	5 (1.1)	<1/100
Interstitial lung disease / 間質性肺疾患	0	1 (0.2)	<1/100
Nasal polyps / 鼻茸	0	1 (0.2)	<1/100
Pneumonia aspiration / 誤嚥性肺炎	0	1 (0.2)	<1/100
Pulmonary embolism / 肺塞栓症	0	2 (0.4)	<1/100
Pulmonary mass / 肺腫瘤	0	1 (0.2)	<1/100
Respiratory depression / 呼吸抑制	0	1 (0.2)	<1/100
Respiratory disorder / 呼吸障害	0	1 (0.2)	<1/100
Respiratory tract congestion / 気道うっ血	0	1 (0.2)	<1/100
Sleep apnoea syndrome / 睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.2)	<1/100
Upper respiratory tract congestion / 上気道うっ血	0	2 (0.4)	<1/100
Wheezing / 喘鳴	0	1 (0.2)	<1/100
Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害	71 (15.3)	116 (25.1)	0.54 (0.38, 0.76)
Alopecia / 脱毛症	27 (5.8)	64 (13.9)	0.38 (0.23, 0.62)
Rash / 発疹	9 (1.9)	14 (3.0)	0.63 (0.24, 1.59)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Acne / ざ瘡	6 (1.3)	5 (1.1)	1.19 (0.30, 4.98)
Pruritus / そう痒症	6 (1.3)	15 (3.2)	0.39 (0.12, 1.08)
Dermatitis allergic / アレルギー性皮膚炎	3 (0.6)	3 (0.6)	0.99 (0.13, 7.46)
Erythema / 紅斑	3 (0.6)	0	>100
Night sweats / 寝汗	3 (0.6)	1 (0.2)	2.99 (0.24,157.49)
Urticaria / 蕁麻疹	3 (0.6)	2 (0.4)	1.49 (0.17, 17.95)
Ecchymosis / 斑状出血	2 (0.4)	0	>100
Eczema / 湿疹	2 (0.4)	11 (2.4)	0.18 (0.02, 0.82)
Seborrhoeic dermatitis / 脂漏性皮膚炎	2 (0.4)	0	>100
Skin erosion / 皮膚びらん	2 (0.4)	0	>100
Angioedema / 血管浮腫	1 (0.2)	2 (0.4)	0.50 (0.01, 9.56)
Dermatitis / 皮膚炎	1 (0.2)	0	>100
Hand dermatitis / 手皮膚炎	1 (0.2)	0	>100
Hyperkeratosis / 過角化	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Ingrowing nail / 嵌入爪	1 (0.2)	0	>100
Nail disorder / 爪の障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Photosensitivity reaction / 光線過敏性反応	1 (0.2)	3 (0.6)	0.33 (0.01, 4.13)
Pityriasis rosea / ばら色粃糠疹	1 (0.2)	0	>100
Psoriasis / 乾癬	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Rash papular / 丘疹性皮疹	1 (0.2)	0	>100
Rash pruritic / そう痒性皮疹	1 (0.2)	2 (0.4)	0.50 (0.01, 9.56)
Skin fissures / 皮膚亀裂	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Skin lesion / 皮膚病変	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Swelling face / 顔面腫脹	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Urticaria chronic / 慢性蕁麻疹	1 (0.2)	0	>100
Xeroderma / 乾皮症	1 (0.2)	0	>100
Dermal cyst / 皮膚嚢腫	0	2 (0.4)	<1/100
Dermatitis contact / 接触皮膚炎	0	1 (0.2)	<1/100
Diffuse alopecia / びまん性脱毛症	0	1 (0.2)	<1/100
Dry skin / 皮膚乾燥	0	4 (0.9)	<1/100
Hypotrichosis / 貧毛症	0	1 (0.2)	<1/100
Onychoclasis / 爪破損	0	2 (0.4)	<1/100
Palmar erythema / 手掌紅斑	0	1 (0.2)	<1/100
Pruritus generalised / 全身性そう痒症	0	3 (0.6)	<1/100
Rash erythematous / 紅斑性皮疹	0	1 (0.2)	<1/100
Rash generalised / 全身性皮疹	0	1 (0.2)	<1/100
Rash macular / 斑状皮疹	0	2 (0.4)	<1/100
Rash vesicular / 小水疱性皮疹	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Skin discolouration / 皮膚変色	0	1 (0.2)	<1/100
Skin disorder / 皮膚障害	0	1 (0.2)	<1/100
Skin irritation / 皮膚刺激	0	1 (0.2)	<1/100
Skin sensitisation / 皮膚感作	0	1 (0.2)	<1/100
Solar dermatitis / 日光皮膚炎	0	1 (0.2)	<1/100
Solar lentigo / 日光黒子	0	1 (0.2)	<1/100
Telangiectasia / 毛細血管拡張症	0	1 (0.2)	<1/100
Social circumstances / 社会環境	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.76)
Menopause / 閉経	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.76)
Vascular disorders / 血管障害	20 (4.3)	32 (6.9)	0.60 (0.32, 1.11)
Hypertension / 高血圧	15 (3.2)	24 (5.2)	0.61 (0.29, 1.23)
Hot flush / ほてり	2 (0.4)	4 (0.9)	0.49 (0.04, 3.47)
Diastolic hypertension / 拡張期高血圧	1 (0.2)	0	>100
Flushing / 潮紅	1 (0.2)	4 (0.9)	0.25 (0.01, 2.51)
Haematoma / 血腫	1 (0.2)	0	>100
Phlebitis superficial / 表在性静脈炎	0	1 (0.2)	<1/100
Thrombophlebitis / 血栓性静脈炎	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Thrombophlebitis superficial / 表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.2)	<1/100

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the OMB 20mg treatment group.
- MedDRA Version 22.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Odds Ratio (OR) estimated via 2x2-table.
- This analysis includes non-serious TEAEs up to and including safety cut-off (100 days after last study drug administration) and serious TEAEs regardless of the safety cutoff.

Table 7-4　　副作用発現率（G2301 試験，SAF）

5.3.5.1-1-jp_trans_Table 14.3.1-5

OMB157G2301

Table 14.3.1-5
Treatment emergent adverse events suspected to be related to study treatment, by primary system organ class, preferred term
Safety set

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)
Number of patients with at least one AE	206 (44.3)	226 (48.9)
Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害	4 (0.9)	6 (1.3)
Leukopenia / 白血球減少症	1 (0.2)	3 (0.6)
Lymphadenopathy / リンパ節症	1 (0.2)	0
Neutropenia / 好中球減少症	1 (0.2)	5 (1.1)
Thrombocytosis / 血小板増加症	1 (0.2)	0
Cardiac disorders / 心臓障害	2 (0.4)	4 (0.9)
Palpitations / 動悸	1 (0.2)	1 (0.2)
Tachycardia / 頻脈	1 (0.2)	3 (0.6)
Ear and labyrinth disorders / 耳および迷路障害	3 (0.6)	1 (0.2)
Vertigo / 回転性めまい	3 (0.6)	1 (0.2)
Eye disorders / 眼障害	2 (0.4)	1 (0.2)
Conjunctival hyperaemia / 結膜充血	1 (0.2)	0
Eye irritation / 眼刺激	1 (0.2)	0
Eye pain / 眼痛	1 (0.2)	0
Eyelids pruritus / 眼瞼そう痒症	1 (0.2)	0
Keratitis / 角膜炎	1 (0.2)	0
Punctate keratitis / 点状角膜炎	1 (0.2)	0

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)
Eye swelling / 眼部腫脹	0	1 (0.2)
Gastrointestinal disorders / 胃腸障害	30 (6.5)	55 (11.9)
Nausea / 悪心	13 (2.8)	9 (1.9)
Abdominal pain / 腹痛	9 (1.9)	8 (1.7)
Diarrhoea / 下痢	6 (1.3)	33 (7.1)
Abdominal pain upper / 上腹部痛	2 (0.4)	4 (0.9)
Mouth ulceration / 口腔内潰瘍形成	2 (0.4)	0
Abdominal distension / 腹部膨満	1 (0.2)	0
Angular cheilitis / 口角口唇炎	1 (0.2)	0
Burning mouth syndrome / 口腔灼熱感症候群	1 (0.2)	0
Constipation / 便秘	1 (0.2)	0
Flatulence / 鼓腸	1 (0.2)	2 (0.4)
Functional gastrointestinal disorder / 機能性胃腸障害	1 (0.2)	0
Gastritis / 胃炎	1 (0.2)	1 (0.2)
Gastrointestinal sounds abnormal / 胃腸音異常	1 (0.2)	0
Rectal haemorrhage / 直腸出血	1 (0.2)	0
Stomatitis / 口内炎	1 (0.2)	2 (0.4)
Vomiting / 嘔吐	1 (0.2)	5 (1.1)
Abdominal discomfort / 腹部不快感	0	2 (0.4)
Dry mouth / 口内乾燥	0	1 (0.2)
Dyspepsia / 消化不良	0	3 (0.6)
Dysphagia / 嚥下障害	0	1 (0.2)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)
Odynophagia / 嚥下痛	0	2 (0.4)
Oral disorder / 口腔障害	0	1 (0.2)
Paraesthesia oral / 口の錯感覚	0	1 (0.2)
Toothache / 歯痛	0	1 (0.2)
General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態	51 (11.0)	41 (8.9)
Injection site reaction / 注射部位反応	42 (9.0)	26 (5.6)
Fatigue / 疲労	5 (1.1)	3 (0.6)
Pyrexia / 発熱	3 (0.6)	1 (0.2)
Chills / 悪寒	2 (0.4)	0
Asthenia / 無力症	1 (0.2)	4 (0.9)
Feeling hot / 熱感	0	1 (0.2)
Influenza like illness / インフルエンザ様疾患	0	3 (0.6)
Malaise / 倦怠感	0	2 (0.4)
Non-cardiac chest pain / 非心臓性胸痛	0	1 (0.2)
Oedema peripheral / 末梢性浮腫	0	1 (0.2)
Peripheral swelling / 末梢腫脹	0	2 (0.4)
Hepatobiliary disorders / 肝胆道系障害	0	1 (0.2)
Hepatomegaly / 肝腫大	0	1 (0.2)
Infections and infestations / 感染症および寄生虫症	67 (14.4)	52 (11.3)
Nasopharyngitis / 上咽頭炎	24 (5.2)	14 (3.0)
Urinary tract infection / 尿路感染	10 (2.2)	7 (1.5)
Herpes zoster / 帯状疱疹	6 (1.3)	0

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)
Influenza / インフルエンザ	5 (1.1)	2 (0.4)
Oral herpes / 口腔ヘルペス	4 (0.9)	7 (1.5)
Pharyngitis / 咽頭炎	4 (0.9)	7 (1.5)
Rhinitis / 鼻炎	4 (0.9)	2 (0.4)
Upper respiratory tract infection / 上気道感染	4 (0.9)	7 (1.5)
Bronchitis / 気管支炎	3 (0.6)	4 (0.9)
Sinusitis / 副鼻腔炎	3 (0.6)	1 (0.2)
Conjunctivitis / 結膜炎	2 (0.4)	1 (0.2)
Ear infection / 耳感染	2 (0.4)	1 (0.2)
Respiratory tract infection / 気道感染	2 (0.4)	1 (0.2)
Tooth infection / 歯感染	2 (0.4)	0
Bartholinitis / バルトリン腺炎	1 (0.2)	0
Cystitis / 膀胱炎	1 (0.2)	0
Genital herpes / 陰部ヘルペス	1 (0.2)	1 (0.2)
Herpes ophthalmic / ヘルペス眼感染	1 (0.2)	0
Herpes simplex / 単純ヘルペス	1 (0.2)	0
Laryngitis / 喉頭炎	1 (0.2)	0
Necrotising ulcerative gingivostomatitis / 壊死性潰瘍性歯肉口内炎	1 (0.2)	0
Neutropenic sepsis / 好中球減少性敗血症	1 (0.2)	0
Otitis media / 中耳炎	1 (0.2)	0
Paronychia / 爪囲炎	1 (0.2)	1 (0.2)
Pharyngotonsillitis / 咽頭扁桃炎	1 (0.2)	1 (0.2)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)
Urosepsis / 尿路性敗血症	1 (0.2)	0
Vulvovaginal mycotic infection / 外陰腟真菌感染	1 (0.2)	1 (0.2)
Vulvovaginitis / 外陰腟炎	1 (0.2)	0
Abscess sweat gland / 汗腺膿瘍	0	1 (0.2)
Bacterial vaginosis / 細菌性腟症	0	1 (0.2)
Folliculitis / 毛包炎	0	2 (0.4)
Gastroenteritis viral / ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.2)
Hand-foot-and-mouth disease / 手足口病	0	1 (0.2)
Herpes simplex cervicitis / 単純ヘルペス性子宮頚管炎	0	1 (0.2)
Impetigo / 膿痂疹	0	1 (0.2)
Onychomycosis / 爪真菌症	0	1 (0.2)
Pharyngitis streptococcal / レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.2)
Pneumonia influenzal / インフルエンザ性肺炎	0	1 (0.2)
Respiratory tract infection viral / ウイルス性気道感染	0	5 (1.1)
Staphylococcal infection / ブドウ球菌感染	0	1 (0.2)
Tooth abscess / 歯膿瘍	0	1 (0.2)
Vaginal infection / 腟感染	0	1 (0.2)
Viral upper respiratory tract infection / ウイルス性上気道感染	0	1 (0.2)
Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症	77 (16.6)	77 (16.7)
Injection related reaction / 注射に伴う反応	76 (16.3)	77 (16.7)
Meniscus injury / 半月板損傷	1 (0.2)	0
Gingival injury / 歯肉損傷	0	1 (0.2)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)
Investigations / 臨床検査	50 (10.8)	46 (10.0)
Blood immunoglobulin M decreased / 血中免疫グロブリンM減少	25 (5.4)	11 (2.4)
Immunoglobulins decreased / 免疫グロブリン減少	7 (1.5)	0
Alanine aminotransferase increased / アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.9)	9 (1.9)
Blood creatinine increased / 血中クレアチニン増加	4 (0.9)	0
Amylase increased / アミラーゼ増加	3 (0.6)	0
Blood bilirubin increased / 血中ビリルビン増加	3 (0.6)	3 (0.6)
Weight increased / 体重増加	3 (0.6)	0
Aspartate aminotransferase increased / アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	8 (1.7)
Blood immunoglobulin G decreased / 血中免疫グロブリンG減少	2 (0.4)	3 (0.6)
Blood immunoglobulin M abnormal / 血中免疫グロブリンM異常	1 (0.2)	0
Blood pressure increased / 血圧上昇	1 (0.2)	4 (0.9)
Lipase increased / リパーゼ増加	1 (0.2)	0
Liver function test increased / 肝機能検査値上昇	1 (0.2)	1 (0.2)
Platelet count increased / 血小板数増加	1 (0.2)	0
Blood alkaline phosphatase increased / 血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.2)
Blood cholesterol increased / 血中コレステロール増加	0	1 (0.2)
Blood phosphorus decreased / 血中リン減少	0	1 (0.2)
C-reactive protein increased / Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (0.2)
Gamma-glutamyltransferase increased / γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	7 (1.5)
Haematocrit decreased / ヘマトクリット減少	0	1 (0.2)
Haemoglobin decreased / ヘモグロビン減少	0	1 (0.2)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)
Heart rate increased / 心拍数増加	0	1 (0.2)
Hepatic enzyme increased / 肝酵素上昇	0	1 (0.2)
Monocyte count decreased / 単球数減少	0	3 (0.6)
Neutrophil count decreased / 好中球数減少	0	1 (0.2)
Platelet count decreased / 血小板数減少	0	1 (0.2)
Weight decreased / 体重減少	0	4 (0.9)
White blood cell count decreased / 白血球数減少	0	5 (1.1)
Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害	5 (1.1)	3 (0.6)
Decreased appetite / 食欲減退	2 (0.4)	3 (0.6)
Dyslipidaemia / 脂質異常症	1 (0.2)	0
Glucose tolerance impaired / 耐糖能障害	1 (0.2)	0
Increased appetite / 食欲亢進	1 (0.2)	0
Dehydration / 脱水	0	1 (0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害	13 (2.8)	9 (1.9)
Arthralgia / 関節痛	4 (0.9)	2 (0.4)
Myalgia / 筋肉痛	4 (0.9)	2 (0.4)
Back pain / 背部痛	3 (0.6)	3 (0.6)
Pain in extremity / 四肢痛	2 (0.4)	1 (0.2)
Bone pain / 骨痛	1 (0.2)	0
Dupuytren's contracture / デュプイトラン拘縮	1 (0.2)	0
Musculoskeletal pain / 筋骨格痛	1 (0.2)	0
Pain in jaw / 顎痛	1 (0.2)	0

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)
Arthritis / 関節炎	0	1 (0.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 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）	1 (0.2)	2 (0.4)
Melanocytic naevus / メラノサイト性母斑	1 (0.2)	0
Lipoma / 脂肪腫	0	1 (0.2)
Skin papilloma / 皮膚乳頭腫	0	1 (0.2)
Nervous system disorders / 神経系障害	18 (3.9)	21 (4.5)
Headache / 頭痛	10 (2.2)	11 (2.4)
Dizziness / 浮動性めまい	3 (0.6)	1 (0.2)
Migraine / 片頭痛	3 (0.6)	1 (0.2)
Paraesthesia / 錯感覚	2 (0.4)	4 (0.9)
Hypersomnia / 過眠症	1 (0.2)	0
Hypoaesthesia / 感覚鈍麻	1 (0.2)	0
Syncope / 失神	1 (0.2)	0
Tension headache / 緊張性頭痛	1 (0.2)	1 (0.2)
Carpal tunnel syndrome / 手根管症候群	0	1 (0.2)
Dysgeusia / 味覚異常	0	1 (0.2)
Lumbar radiculopathy / 腰髄神経根障害	0	1 (0.2)
Neuralgia / 神経痛	0	1 (0.2)
Neuropathy peripheral / 末梢性ニューロパチー	0	1 (0.2)
Sensory disturbance / 感覚障害	0	1 (0.2)
Status migrainosus / 片頭痛発作重積	0	1 (0.2)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)
Psychiatric disorders / 精神障害	3 (0.6)	3 (0.6)
Depressed mood / 抑うつ気分	1 (0.2)	0
Initial insomnia / 初期不眠症	1 (0.2)	0
Insomnia / 不眠症	1 (0.2)	1 (0.2)
Middle insomnia / 中期不眠症	1 (0.2)	0
Anxiety / 不安	0	1 (0.2)
Libido decreased / リビドー減退	0	1 (0.2)
Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害	1 (0.2)	0
Leukocyturia / 白血球尿	1 (0.2)	0
Reproductive system and breast disorders / 生殖系および乳房障害	2 (0.4)	5 (1.1)
Menorrhagia / 月経過多	1 (0.2)	0
Oligomenorrhoea / 希発月経	1 (0.2)	0
Amenorrhoea / 無月経	0	1 (0.2)
Erectile dysfunction / 勃起不全	0	1 (0.2)
Genital haemorrhage / 性器出血	0	1 (0.2)
Menstruation irregular / 不規則月経	0	1 (0.2)
Vaginal haemorrhage / 腟出血	0	1 (0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (1.7)	6 (1.3)
Oropharyngeal pain / 口腔咽頭痛	2 (0.4)	3 (0.6)
Asthma / 喘息	1 (0.2)	1 (0.2)
Asthmatic crisis / 喘息クリーゼ	1 (0.2)	0
Bronchial hyperreactivity / 気管支反応性亢進	1 (0.2)	0

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)
Cough / 咳嗽	1 (0.2)	0
Dyspnoea / 呼吸困難	1 (0.2)	0
Nasal obstruction / 鼻閉塞	1 (0.2)	0
Nasal pruritus / 鼻そう痒症	1 (0.2)	0
Respiratory failure / 呼吸不全	1 (0.2)	0
Rhinorrhoea / 鼻漏	1 (0.2)	0
Interstitial lung disease / 間質性肺疾患	0	1 (0.2)
Respiratory tract congestion / 気道うっ血	0	1 (0.2)
Upper respiratory tract congestion / 上気道うっ血	0	1 (0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害	32 (6.9)	65 (14.1)
Alopecia / 脱毛症	21 (4.5)	50 (10.8)
Rash / 発疹	4 (0.9)	5 (1.1)
Pruritus / そう痒症	2 (0.4)	4 (0.9)
Eczema / 湿疹	1 (0.2)	4 (0.9)
Erythema / 紅斑	1 (0.2)	0
Nail disorder / 爪の障害	1 (0.2)	1 (0.2)
Psoriasis / 乾癬	1 (0.2)	0
Swelling face / 顔面腫脹	1 (0.2)	0
Urticaria / 蕁麻疹	1 (0.2)	1 (0.2)
Urticaria chronic / 慢性蕁麻疹	1 (0.2)	0
Xeroderma / 乾皮症	1 (0.2)	0
Acne / ざ瘡	0	1 (0.2)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)
Dry skin / 皮膚乾燥	0	1 (0.2)
Hyperkeratosis / 過角化	0	1 (0.2)
Hypotrichosis / 貧毛症	0	1 (0.2)
Night sweats / 寝汗	0	1 (0.2)
Onychoclasis / 爪破損	0	2 (0.4)
Palmar erythema / 手掌紅斑	0	1 (0.2)
Photosensitivity reaction / 光線過敏性反応	0	1 (0.2)
Pruritus generalised / 全身性そう痒症	0	1 (0.2)
Rash erythematous / 紅斑性皮疹	0	1 (0.2)
Rash macular / 斑状皮疹	0	1 (0.2)
Skin discolouration / 皮膚変色	0	1 (0.2)
Skin fissures / 皮膚亀裂	0	1 (0.2)
Skin lesion / 皮膚病変	0	1 (0.2)
Telangiectasia / 毛細血管拡張症	0	1 (0.2)
Vascular disorders / 血管障害	2 (0.4)	4 (0.9)
Diastolic hypertension / 拡張期高血圧	1 (0.2)	0
Hypertension / 高血圧	1 (0.2)	3 (0.6)
Hot flush / ほてり	0	1 (0.2)

- A patient with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the OMB 20mg treatment group.
- MedDRA Version 22.1 has been used for the reporting of adverse events.
- This analysis includes non-serious TEAEs up to and including safety cut-off (100 days after last study drug administration) and serious TEAEs regardless of the safety cutoff.

Table 7-5 重篤な有害事象発現率（G2301 試験，SAF）

5.3.5.1-1-jp_trans_Table 14.3.1-9

OMB157G2301

Table 14.3.1-9
Serious treatment emergent adverse events, by primary system organ class and preferred term (OR)
Safety set

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Number of patients with at least one SAE	48 (10.3)	38 (8.2)	1.28 (0.80, 2.07)
Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害	2 (0.4)	0	>100
Anaemia / 貧血	1 (0.2)	0	>100
Leukopenia / 白血球減少症	1 (0.2)	0	>100
Ear and labyrinth disorders / 耳および迷路障害	3 (0.6)	0	>100
Vertigo / 回転性めまい	2 (0.4)	0	>100
Deafness neurosensory / 感音性難聴	1 (0.2)	0	>100
Gastrointestinal disorders / 胃腸障害	4 (0.9)	3 (0.6)	1.33 (0.22, 9.11)
Duodenal ulcer / 十二指腸潰瘍	1 (0.2)	0	>100
Intestinal polyp / 腸管ポリープ	1 (0.2)	0	>100
Large intestine polyp / 大腸ポリープ	1 (0.2)	0	>100
Obstructive pancreatitis / 閉塞性膵炎	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Abdominal pain upper / 上腹部痛	0	2 (0.4)	<1/100
Diarrhoea / 下痢	0	1 (0.2)	<1/100
Nausea / 悪心	0	1 (0.2)	<1/100
Pancreatitis / 膵炎	0	1 (0.2)	<1/100
Vomiting / 嘔吐	0	1 (0.2)	<1/100
General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2)	0	>100
Injection site reaction / 注射部位反応	1 (0.2)	0	>100
Hepatobiliary disorders / 肝胆道系障害	3 (0.6)	1 (0.2)	2.99 (0.24,157.49)
Biliary colic / 胆道仙痛	1 (0.2)	0	>100
Cholecystitis / 胆嚢炎	1 (0.2)	0	>100
Cholecystitis chronic / 慢性胆嚢炎	1 (0.2)	0	>100
Cholelithiasis migration / 脱落胆石	1 (0.2)	0	>100
Cholecystitis acute / 急性胆嚢炎	0	1 (0.2)	<1/100
Immune system disorders / 免疫系障害	1 (0.2)	0	>100
Anaphylactic reaction / アナフィラキシー反応	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Infections and infestations / 感染症および寄生虫症	12 (2.6)	7 (1.5)	1.72 (0.62, 5.21)
Appendicitis / 虫垂炎	3 (0.6)	1 (0.2)	2.99 (0.24,157.49)
Gastroenteritis / 胃腸炎	2 (0.4)	0	>100
Cystitis / 膀胱炎	1 (0.2)	0	>100
Escherichia urinary tract infection / 大腸菌性尿路感染	1 (0.2)	0	>100
Influenza / インフルエンザ	1 (0.2)	0	>100
Kidney infection / 腎感染	1 (0.2)	0	>100
Neutropenic sepsis / 好中球減少性敗血症	1 (0.2)	0	>100
Osteomyelitis / 骨髄炎	1 (0.2)	0	>100
Upper respiratory tract infection / 上気道感染	1 (0.2)	0	>100
Urinary tract infection / 尿路感染	1 (0.2)	0	>100
Abscess sweat gland / 汗腺膿瘍	0	1 (0.2)	<1/100
Campylobacter infection / カンピロバクター感染	0	1 (0.2)	<1/100
Pneumonia / 肺炎	0	1 (0.2)	<1/100
Pneumonia influenzal / インフルエンザ性肺炎	0	1 (0.2)	<1/100
Salpingo-oophoritis / 卵管卵巣炎	0	1 (0.2)	<1/100
Tick-borne viral encephalitis / ダニ媒介ウイルス脳炎	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症	6 (1.3)	1 (0.2)	6.03 (0.73,277.78)
Injection related reaction / 注射に伴う反応	2 (0.4)	0	>100
Fibula fracture / 腓骨骨折	1 (0.2)	0	>100
Intentional overdose / 企図的過量投与	1 (0.2)	0	>100
Ligament rupture / 靭帯断裂	1 (0.2)	0	>100
Meniscus injury / 半月板損傷	1 (0.2)	0	>100
Ulna fracture / 尺骨骨折	1 (0.2)	0	>100
Tibia fracture / 脛骨骨折	0	1 (0.2)	<1/100
Investigations / 臨床検査	2 (0.4)	1 (0.2)	1.99 (0.10,117.74)
Liver function test increased / 肝機能検査値上昇	1 (0.2)	0	>100
Psychiatric evaluation / 精神医学的評価	1 (0.2)	0	>100
Weight decreased / 体重減少	0	1 (0.2)	<1/100
Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害	0	1 (0.2)	<1/100
Dehydration / 脱水	0	1 (0.2)	<1/100
Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害	4 (0.9)	6 (1.3)	0.66 (0.14, 2.80)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Back pain / 背部痛	2 (0.4)	1 (0.2)	1.99 (0.10,117.74)
Femoroacetabular impingement / 大腿骨寛骨臼インピンジメント	1 (0.2)	0	>100
Muscle spasms / 筋痙縮	1 (0.2)	0	>100
Intervertebral disc protrusion / 椎間板突出	0	1 (0.2)	<1/100
Jaw cyst / 顎骨嚢胞	0	1 (0.2)	<1/100
Joint range of motion decreased / 関節可動域低下	0	1 (0.2)	<1/100
Morphoea / モルフェア	0	1 (0.2)	<1/100
Synovial cyst / 滑液嚢腫	0	1 (0.2)	<1/100
Synovitis / 滑膜炎	0	1 (0.2)	<1/100
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 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）	4 (0.9)	2 (0.4)	2.00 (0.28, 22.15)
Invasive breast carcinoma / 浸潤性乳癌	1 (0.2)	0	>100
Malignant melanoma in situ / 表皮内悪性黒色腫	1 (0.2)	0	>100
Non-Hodgkin's lymphoma recurrent / 再発非ホジキンリンパ腫	1 (0.2)	0	>100
Uterine leiomyoma / 子宮平滑筋腫	1 (0.2)	0	>100
Cervix carcinoma / 子宮頚部癌	0	1 (0.2)	<1/100
Fibrosarcoma / 線維肉腫	0	1 (0.2)	<1/100
Nervous system disorders / 神経系障害	3 (0.6)	11 (2.4)	0.27 (0.05, 1.02)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Dizziness / 浮動性めまい	1 (0.2)	0	>100
Lumbosacral radiculopathy / 腰仙部神経根障害	1 (0.2)	0	>100
Multiple sclerosis relapse / 多発性硬化症再発	1 (0.2)	4 (0.9)	0.25 (0.01, 2.51)
Cerebellar ischaemia / 小脳虚血	0	1 (0.2)	<1/100
Cervicobrachial syndrome / 頚腕症候群	0	1 (0.2)	<1/100
Hemiplegic migraine / 片麻痺性片頭痛	0	1 (0.2)	<1/100
Hypoaesthesia / 感覚鈍麻	0	1 (0.2)	<1/100
Paraesthesia / 錯感覚	0	1 (0.2)	<1/100
Syncope / 失神	0	1 (0.2)	<1/100
Trigeminal neuralgia / 三叉神経痛	0	1 (0.2)	<1/100
Psychiatric disorders / 精神障害	9 (1.9)	0	>100
Suicidal ideation / 自殺念慮	2 (0.4)	0	>100
Depression / うつ病	1 (0.2)	0	>100
Depression suicidal / 希死念慮を有するうつ病	1 (0.2)	0	>100
Mental status changes / 精神状態変化	1 (0.2)	0	>100
Psychotic disorder / 精神病性障害	1 (0.2)	0	>100
Somatic symptom disorder / 身体症状症	1 (0.2)	0	>100
Stress / ストレス	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Suicide attempt / 自殺企図	1 (0.2)	0	>100
Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害	0	3 (0.6)	<1/100
Nephrolithiasis / 腎結石症	0	2 (0.4)	<1/100
Urinary retention / 尿閉	0	1 (0.2)	<1/100
Reproductive system and breast disorders / 生殖系および乳房障害	3 (0.6)	3 (0.6)	0.99 (0.13, 7.46)
Adnexa uteri cyst / 子宮付属器嚢胞	1 (0.2)	0	>100
Cervical dysplasia / 子宮頚部上皮異形成	1 (0.2)	0	>100
Menorrhagia / 月経過多	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 78.16)
Metrorrhagia / 不正子宮出血	0	1 (0.2)	<1/100
Uterine polyp / 子宮ポリープ	0	1 (0.2)	<1/100
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2)	3 (0.6)	0.33 (0.01, 4.13)
Pulmonary sarcoidosis / 肺サルコイドーシス	1 (0.2)	0	>100
Pneumonia aspiration / 誤嚥性肺炎	0	1 (0.2)	<1/100
Pulmonary embolism / 肺塞栓症	0	2 (0.4)	<1/100
Vascular disorders / 血管障害	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=465 n (%)	TER 14mg N=462 n (%)	OR (95% CI)
Thrombophlebitis / 血栓性静脈炎	0	1 (0.2)	<1/100

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an SAE under one treatment is counted only once in this SAE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of SAEs in the OMB 20mg treatment group.
- MedDRA Version 22.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Odds Ratio (OR) estimated via 2x2-table.
- This analysis includes serious TEAEs regardless of the safety cut-off.

Table 7-6 有害事象発現率（G2302 試験，SAF）

5.3.5.1-2-jp_trans_Table 14.3.1-8

OMB157G2302

Table 14.3.1-8
Treatment emergent adverse events, by primary system organ class and preferred term (OR)
Safety set

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Number of patients with at least one AE	409 (85.0)	408 (86.1)	0.92 (0.63, 1.34)
Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害	19 (4.0)	23 (4.9)	0.81 (0.41, 1.57)
Anaemia / 貧血	6 (1.2)	6 (1.3)	0.99 (0.26, 3.71)
Lymphadenopathy / リンパ節症	4 (0.8)	2 (0.4)	1.98 (0.28, 21.96)
Iron deficiency anaemia / 鉄欠乏性貧血	3 (0.6)	2 (0.4)	1.48 (0.17, 17.80)
Lymphopenia / リンパ球減少症	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.65)
Neutropenia / 好中球減少症	2 (0.4)	4 (0.8)	0.49 (0.04, 3.44)
Eosinophilia / 好酸球増加症	1 (0.2)	0	>100
Leukopenia / 白血球減少症	1 (0.2)	5 (1.1)	0.20 (0.00, 1.76)
Thrombocytosis / 血小板増加症	1 (0.2)	0	>100
Anaemia macrocytic / 大球性貧血	0	1 (0.2)	<1/100
Hypochromic anaemia / 低色素性貧血	0	1 (0.2)	<1/100
Increased tendency to bruise / 内出血発生の増加傾向	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Leukocytosis / 白血球増加症	0	1 (0.2)	<1/100
Lymph node pain / リンパ節痛	0	1 (0.2)	<1/100
Lymphadenitis / リンパ節炎	0	1 (0.2)	<1/100
Polycythaemia / 赤血球増加症	0	1 (0.2)	<1/100
Thrombocytopenia / 血小板減少症	0	1 (0.2)	<1/100
Cardiac disorders / 心臓障害	17 (3.5)	18 (3.8)	0.93 (0.44, 1.94)
Tachycardia / 頻脈	9 (1.9)	10 (2.1)	0.88 (0.32, 2.45)
Arteriosclerosis coronary artery / 冠動脈硬化症	1 (0.2)	0	>100
Atrial fibrillation / 心房細動	1 (0.2)	0	>100
Atrioventricular block second degree / 第二度房室ブロック	1 (0.2)	0	>100
Bradycardia / 徐脈	1 (0.2)	0	>100
Bundle branch block bilateral / 両側性脚ブロック	1 (0.2)	0	>100
Cardiovascular disorder / 心血管障害	1 (0.2)	0	>100
Cyanosis / チアノーゼ	1 (0.2)	0	>100
Myocardial infarction / 心筋梗塞	1 (0.2)	0	>100
Nodal arrhythmia / 結節性不整脈	1 (0.2)	0	>100
Palpitations / 動悸	1 (0.2)	5 (1.1)	0.20 (0.00, 1.76)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Wolff-Parkinson-White syndrome / ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1 (0.2)	0	>100
Angina pectoris / 狭心症	0	1 (0.2)	<1/100
Bundle branch block / 脚ブロック	0	1 (0.2)	<1/100
Coronary artery disease / 冠動脈疾患	0	1 (0.2)	<1/100
Supraventricular extrasystoles / 上室性期外収縮	0	1 (0.2)	<1/100
Congenital, familial and genetic disorders / 先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Gilbert's syndrome / ジルベール症候群	1 (0.2)	0	>100
Fabry's disease / ファブリ病	0	1 (0.2)	<1/100
Ear and labyrinth disorders / 耳および迷路障害	17 (3.5)	12 (2.5)	1.41 (0.63, 3.27)
Vertigo / 回転性めまい	10 (2.1)	8 (1.7)	1.24 (0.44, 3.64)
Tinnitus / 耳鳴	4 (0.8)	1 (0.2)	3.97 (0.39,195.74)
Cerumen impaction / 耳垢栓塞	1 (0.2)	0	>100
Deafness bilateral / 両耳難聴	1 (0.2)	0	>100
Deafness unilateral / 片耳難聴	1 (0.2)	0	>100
Ear pain / 耳痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Excessive cerumen production / 耳垢分泌過多	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Vertigo positional / 頭位性回転性めまい	1 (0.2)	0	>100
Ear congestion / 耳閉	0	1 (0.2)	<1/100
Motion sickness / 乗物酔い	0	1 (0.2)	<1/100
Endocrine disorders / 内分泌障害	5 (1.0)	1 (0.2)	4.97 (0.55,235.48)
Hypothyroidism / 甲状腺機能低下症	2 (0.4)	0	>100
Autoimmune thyroiditis / 自己免疫性甲状腺炎	1 (0.2)	0	>100
Goitre / 甲状腺腫	1 (0.2)	0	>100
Thyroiditis subacute / 亜急性甲状腺炎	1 (0.2)	0	>100
Thyroiditis acute / 急性甲状腺炎	0	1 (0.2)	<1/100
Eye disorders / 眼障害	33 (6.9)	30 (6.3)	1.09 (0.63, 1.89)
Dry eye / ドライアイ	5 (1.0)	3 (0.6)	1.65 (0.32, 10.67)
Eye pain / 眼痛	5 (1.0)	3 (0.6)	1.65 (0.32, 10.67)
Vision blurred / 霧視	5 (1.0)	6 (1.3)	0.82 (0.20, 3.25)
Visual impairment / 視力障害	4 (0.8)	4 (0.8)	0.99 (0.18, 5.32)
Eye irritation / 眼刺激	3 (0.6)	0	>100
Blepharospasm / 眼瞼痙攣	2 (0.4)	0	>100
Blepharitis / 眼瞼炎	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Chalazion / 霰粒腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Chorioretinopathy / 網脈絡膜症	1 (0.2)	0	>100
Conjunctival irritation / 結膜刺激	1 (0.2)	0	>100
Eye oedema / 眼球浮腫	1 (0.2)	0	>100
Iridocyclitis / 虹彩毛様体炎	1 (0.2)	0	>100
Iritis / 虹彩炎	1 (0.2)	0	>100
Lacrimation increased / 流涙増加	1 (0.2)	0	>100
Optic neuropathy / 視神経症	1 (0.2)	0	>100
Pinguecula / 瞼裂斑	1 (0.2)	0	>100
Visual acuity reduced / 視力低下	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Visual brightness / 視覚の明るさ	1 (0.2)	0	>100
Abnormal sensation in eye / 眼の異常感	0	1 (0.2)	<1/100
Blindness / 失明	0	1 (0.2)	<1/100
Blindness unilateral / 片側失明	0	1 (0.2)	<1/100
Conjunctivitis allergic / アレルギー性結膜炎	0	1 (0.2)	<1/100
Dacryostenosis acquired / 後天性涙道狭窄	0	1 (0.2)	<1/100
Diplopia / 複視	0	2 (0.4)	<1/100
Eye disorder / 眼の障害	0	1 (0.2)	<1/100
Eye pruritus / 眼そう痒症	0	2 (0.4)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Eyelid cyst / 眼瞼嚢胞	0	1 (0.2)	<1/100
Glaucomatous optic disc atrophy / 緑内障性視神経乳頭萎縮	0	1 (0.2)	<1/100
Keratitis / 角膜炎	0	1 (0.2)	<1/100
Ocular discomfort / 眼部不快感	0	1 (0.2)	<1/100
Periorbital oedema / 眼窩周囲浮腫	0	1 (0.2)	<1/100
Photophobia / 羞明	0	1 (0.2)	<1/100
Presbyopia / 老視	0	1 (0.2)	<1/100
Retinal scar / 網膜瘢痕	0	1 (0.2)	<1/100
Retinal tear / 網膜裂孔	0	1 (0.2)	<1/100
Swelling of eyelid / 眼瞼腫脹	0	1 (0.2)	<1/100
Ulcerative keratitis / 潰瘍性角膜炎	0	1 (0.2)	<1/100
Gastrointestinal disorders / 胃腸障害	120 (24.9)	151 (31.9)	0.71 (0.53, 0.95)
Nausea / 悪心	30 (6.2)	32 (6.8)	0.92 (0.53, 1.59)
Diarrhoea / 下痢	28 (5.8)	49 (10.3)	0.54 (0.32, 0.89)
Constipation / 便秘	16 (3.3)	8 (1.7)	2.00 (0.80, 5.46)
Abdominal pain upper / 上腹部痛	14 (2.9)	13 (2.7)	1.06 (0.46, 2.49)
Abdominal pain / 腹痛	9 (1.9)	10 (2.1)	0.88 (0.32, 2.45)
Dyspepsia / 消化不良	9 (1.9)	6 (1.3)	1.49 (0.47, 5.12)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Toothache / 歯痛	9 (1.9)	7 (1.5)	1.27 (0.42, 4.05)
Vomiting / 嘔吐	9 (1.9)	13 (2.7)	0.68 (0.25, 1.73)
Dental caries / 齲歯	8 (1.7)	5 (1.1)	1.59 (0.45, 6.21)
Gastrooesophageal reflux disease / 胃食道逆流性疾患	6 (1.2)	5 (1.1)	1.18 (0.30, 4.94)
Food poisoning / 食中毒	5 (1.0)	1 (0.2)	4.97 (0.55,235.48)
Gastritis / 胃炎	4 (0.8)	5 (1.1)	0.79 (0.16, 3.68)
Abdominal distension / 腹部膨満	3 (0.6)	2 (0.4)	1.48 (0.17, 17.80)
Flatulence / 鼓腸	3 (0.6)	3 (0.6)	0.99 (0.13, 7.39)
Odynophagia / 嚥下痛	3 (0.6)	0	>100
Abdominal discomfort / 腹部不快感	2 (0.4)	4 (0.8)	0.49 (0.04, 3.44)
Chronic gastritis / 慢性胃炎	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.65)
Dysphagia / 嚥下障害	2 (0.4)	4 (0.8)	0.49 (0.04, 3.44)
Mouth ulceration / 口腔内潰瘍形成	2 (0.4)	3 (0.6)	0.66 (0.05, 5.75)
Stomatitis / 口内炎	2 (0.4)	1 (0.2)	1.97 (0.10,116.76)
Abdominal rigidity / 腹部硬直	1 (0.2)	0	>100
Apical granuloma / 根尖肉芽腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Duodenal ulcer / 十二指腸潰瘍	1 (0.2)	0	>100
Duodenitis / 十二指腸炎	1 (0.2)	0	>100
Enlarged uvula / 口蓋垂腫大	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Enteritis / 小腸炎	1 (0.2)	2 (0.4)	0.49 (0.01, 9.48)
Faeces discoloured / 変色便	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Gastrointestinal disorder / 胃腸障害	1 (0.2)	0	>100
Haemorrhoids / 痔核	1 (0.2)	5 (1.1)	0.20 (0.00, 1.76)
Haemorrhoids thrombosed / 血栓性痔核	1 (0.2)	0	>100
Large intestine polyp / 大腸ポリープ	1 (0.2)	0	>100
Lip blister / 口唇水疱	1 (0.2)	0	>100
Noninfective gingivitis / 非感染性歯肉炎	1 (0.2)	0	>100
Oesophagitis / 食道炎	1 (0.2)	0	>100
Oral pigmentation / 口腔内色素沈着	1 (0.2)	0	>100
Pancreatitis acute / 急性膵炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Paraesthesia oral / 口の錯感覚	1 (0.2)	0	>100
Periodontal disease / 歯周病	1 (0.2)	0	>100
Plicated tongue / ひだ舌	1 (0.2)	0	>100
Reflux gastritis / 逆流性胃炎	1 (0.2)	0	>100
Salivary hypersecretion / 流涎過多	1 (0.2)	0	>100
Tongue pigmentation / 舌色素沈着	1 (0.2)	0	>100
Umbilical hernia / 臍ヘルニア	1 (0.2)	0	>100
Abdominal adhesions / 腹部癒着	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Abdominal mass / 腹部腫瘤	0	1 (0.2)	<1/100
Abdominal pain lower / 下腹部痛	0	4 (0.8)	<1/100
Abnormal faeces / 異常便	0	2 (0.4)	<1/100
Anal fissure / 裂肛	0	2 (0.4)	<1/100
Anal hypoaesthesia / 肛門感覚鈍麻	0	1 (0.2)	<1/100
Aphthous ulcer / アフタ性潰瘍	0	3 (0.6)	<1/100
Barrett's oesophagus / バレット食道	0	1 (0.2)	<1/100
Colitis / 大腸炎	0	1 (0.2)	<1/100
Colitis ulcerative / 潰瘍性大腸炎	0	1 (0.2)	<1/100
Dental cyst / 歯嚢胞	0	1 (0.2)	<1/100
Diverticulum intestinal / 腸憩室	0	1 (0.2)	<1/100
Dry mouth / 口内乾燥	0	2 (0.4)	<1/100
Dysbiosis / 細菌叢異常	0	1 (0.2)	<1/100
Faeces soft / 軟便	0	3 (0.6)	<1/100
Frequent bowel movements / 排便回数増加	0	1 (0.2)	<1/100
Gastric ulcer / 胃潰瘍	0	1 (0.2)	<1/100
Gastritis erosive / びらん性胃炎	0	1 (0.2)	<1/100
Gingival pruritus / 歯肉そう痒症	0	1 (0.2)	<1/100
Glossitis / 舌炎	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Haematochezia / 血便排泄	0	2 (0.4)	<1/100
Hyperchlorhydria / 胃酸過多	0	1 (0.2)	<1/100
Hypoaesthesia oral / 口の感覚鈍麻	0	1 (0.2)	<1/100
Intestinal obstruction / 腸閉塞	0	1 (0.2)	<1/100
Irritable bowel syndrome / 過敏性腸症候群	0	2 (0.4)	<1/100
Oesophageal achalasia / 食道アカラシア	0	1 (0.2)	<1/100
Oesophageal spasm / 食道痙攣	0	1 (0.2)	<1/100
Oesophageal ulcer haemorrhage / 食道潰瘍出血	0	1 (0.2)	<1/100
Pancreatitis / 膵炎	0	1 (0.2)	<1/100
Rectal haemorrhage / 直腸出血	0	1 (0.2)	<1/100
Rectal polyp / 直腸ポリープ	0	1 (0.2)	<1/100
Salivary duct obstruction / 唾液管閉塞	0	1 (0.2)	<1/100
General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態	131 (27.2)	96 (20.3)	1.47 (1.08, 2.02)
Injection site reaction / 注射部位反応	61 (12.7)	26 (5.5)	2.50 (1.52, 4.21)
Fatigue / 疲労	25 (5.2)	32 (6.8)	0.76 (0.42, 1.34)
Pyrexia / 発熱	19 (4.0)	16 (3.4)	1.18 (0.57, 2.48)
Asthenia / 無力症	10 (2.1)	6 (1.3)	1.66 (0.54, 5.59)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Influenza like illness / インフルエンザ様疾患	10 (2.1)	2 (0.4)	5.01 (1.06, 47.21)
Pain / 疼痛	7 (1.5)	7 (1.5)	0.99 (0.29, 3.32)
Gait disturbance / 歩行障害	4 (0.8)	4 (0.8)	0.99 (0.18, 5.32)
Oedema peripheral / 末梢性浮腫	4 (0.8)	5 (1.1)	0.79 (0.16, 3.68)
Peripheral swelling / 末梢腫脹	4 (0.8)	6 (1.3)	0.65 (0.13, 2.78)
Non-cardiac chest pain / 非心臓性胸痛	3 (0.6)	6 (1.3)	0.49 (0.08, 2.31)
Chest discomfort / 胸部不快感	2 (0.4)	0	>100
Chills / 悪寒	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.65)
Feeling abnormal / 異常感	2 (0.4)	0	>100
Malaise / 倦怠感	2 (0.4)	0	>100
Application site erythema / 適用部位紅斑	1 (0.2)	0	>100
Chest pain / 胸痛	1 (0.2)	0	>100
Drug withdrawal syndrome / 薬剤離脱症候群	1 (0.2)	0	>100
Feeling cold / 冷感	1 (0.2)	3 (0.6)	0.33 (0.01, 4.09)
Feeling hot / 熱感	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
General physical health deterioration / 全身健康状態悪化	1 (0.2)	0	>100
Inflammation / 炎症	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Infusion site pain / 注入部位疼痛	1 (0.2)	0	>100
Injection site bruising / 注射部位内出血	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Temperature intolerance / 温度変化不耐症	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Vessel puncture site thrombosis / 血管穿刺部位血栓	1 (0.2)	0	>100
Discomfort / 不快感	0	2 (0.4)	<1/100
Facial pain / 顔面痛	0	3 (0.6)	<1/100
Injection site haematoma / 注射部位血腫	0	1 (0.2)	<1/100
Hepatobiliary disorders / 肝胆道系障害	8 (1.7)	13 (2.7)	0.60 (0.21, 1.58)
Cholelithiasis / 胆石症	4 (0.8)	4 (0.8)	0.99 (0.18, 5.32)
Biliary colic / 胆道仙痛	2 (0.4)	0	>100
Hepatic steatosis / 脂肪肝	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.65)
Nonalcoholic fatty liver disease / 非アルコール性脂肪性肝疾患	1 (0.2)	0	>100
Sphincter of Oddi dysfunction / オッディ括約筋機能不全	1 (0.2)	0	>100
Biliary dyskinesia / 胆道ジスキネジア	0	2 (0.4)	<1/100
Cholecystitis / 胆嚢炎	0	2 (0.4)	<1/100
Cholecystitis chronic / 慢性胆嚢炎	0	1 (0.2)	<1/100
Hepatic failure / 肝不全	0	1 (0.2)	<1/100
Hepatitis / 肝炎	0	1 (0.2)	<1/100
Hyperbilirubinaemia / 高ビリルビン血症	0	2 (0.4)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Immune system disorders / 免疫系障害	6 (1.2)	9 (1.9)	0.65 (0.19, 2.07)
Seasonal allergy / 季節性アレルギー	4 (0.8)	2 (0.4)	1.98 (0.28, 21.96)
Allergy to arthropod sting / 節足動物刺傷アレルギー	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Drug hypersensitivity / 薬物過敏症	1 (0.2)	0	>100
Allergy to arthropod bite / 節足動物咬傷アレルギー	0	1 (0.2)	<1/100
Contrast media allergy / 造影剤アレルギー	0	1 (0.2)	<1/100
Contrast media reaction / 造影剤反応	0	1 (0.2)	<1/100
Hypersensitivity / 過敏症	0	1 (0.2)	<1/100
Mite allergy / ダニアレルギー	0	1 (0.2)	<1/100
Multiple allergies / 複合アレルギー	0	1 (0.2)	<1/100
Infections and infestations / 感染症および寄生虫症	259 (53.8)	255 (53.8)	1.00 (0.77, 1.30)
Nasopharyngitis / 上咽頭炎	88 (18.3)	87 (18.4)	1.00 (0.71, 1.40)
Urinary tract infection / 尿路感染	55 (11.4)	37 (7.8)	1.52 (0.96, 2.43)
Upper respiratory tract infection / 上気道感染	49 (10.2)	47 (9.9)	1.03 (0.66, 1.61)
Influenza / インフルエンザ	30 (6.2)	30 (6.3)	0.98 (0.56, 1.72)
Gastroenteritis / 胃腸炎	19 (4.0)	11 (2.3)	1.73 (0.77, 4.07)
Pharyngitis / 咽頭炎	18 (3.7)	8 (1.7)	2.26 (0.93, 6.08)
Viral upper respiratory tract infection / ウイルス性上気道感染	18 (3.7)	7 (1.5)	2.59 (1.02, 7.41)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Rhinitis / 鼻炎	17 (3.5)	17 (3.6)	0.98 (0.47, 2.08)
Sinusitis / 副鼻腔炎	16 (3.3)	13 (2.7)	1.22 (0.54, 2.79)
Bronchitis / 気管支炎	13 (2.7)	17 (3.6)	0.75 (0.33, 1.65)
Cystitis / 膀胱炎	12 (2.5)	11 (2.3)	1.08 (0.43, 2.72)
Oral herpes / 口腔ヘルペス	10 (2.1)	12 (2.5)	0.82 (0.31, 2.09)
Respiratory tract infection / 気道感染	10 (2.1)	7 (1.5)	1.42 (0.48, 4.42)
Herpes zoster / 帯状疱疹	7 (1.5)	7 (1.5)	0.99 (0.29, 3.32)
Vulvovaginal candidiasis / 外陰部腟カンジダ症	7 (1.5)	8 (1.7)	0.86 (0.26, 2.74)
Conjunctivitis / 結膜炎	6 (1.2)	8 (1.7)	0.74 (0.21, 2.44)
Gastroenteritis viral / ウイルス性胃腸炎	6 (1.2)	8 (1.7)	0.74 (0.21, 2.44)
Respiratory tract infection viral / ウイルス性気道感染	6 (1.2)	5 (1.1)	1.18 (0.30, 4.94)
Tonsillitis / 扁桃炎	6 (1.2)	7 (1.5)	0.84 (0.23, 2.95)
Acute sinusitis / 急性副鼻腔炎	5 (1.0)	5 (1.1)	0.99 (0.23, 4.31)
Appendicitis / 虫垂炎	5 (1.0)	1 (0.2)	4.97 (0.55,235.48)
Viral infection / ウイルス感染	5 (1.0)	3 (0.6)	1.65 (0.32, 10.67)
Vulvovaginal mycotic infection / 外陰腟真菌感染	5 (1.0)	6 (1.3)	0.82 (0.20, 3.25)
Furuncle / せつ	4 (0.8)	4 (0.8)	0.99 (0.18, 5.32)
Gastrointestinal viral infection / ウイルス性消化管感染	4 (0.8)	0	>100
Pulpitis dental / 歯髄炎	4 (0.8)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Tooth abscess / 歯膿瘍	4 (0.8)	1 (0.2)	3.97 (0.39,195.74)
Ear infection / 耳感染	3 (0.6)	3 (0.6)	0.99 (0.13, 7.39)
Gastrointestinal infection / 消化管感染	3 (0.6)	3 (0.6)	0.99 (0.13, 7.39)
Otitis media / 中耳炎	3 (0.6)	2 (0.4)	1.48 (0.17, 17.80)
Periodontitis / 歯周炎	3 (0.6)	0	>100
Pneumonia / 肺炎	3 (0.6)	5 (1.1)	0.59 (0.09, 3.05)
Tooth infection / 歯感染	3 (0.6)	6 (1.3)	0.49 (0.08, 2.31)
Bacterial vaginosis / 細菌性膣症	2 (0.4)	5 (1.1)	0.39 (0.04, 2.41)
Febrile infection / 熱性感染症	2 (0.4)	0	>100
Fungal skin infection / 皮膚真菌感染	2 (0.4)	3 (0.6)	0.66 (0.05, 5.75)
Hand-foot-and-mouth disease / 手足口病	2 (0.4)	0	>100
Laryngitis / 喉頭炎	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.65)
Lower respiratory tract infection / 下気道感染	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.65)
Onychomycosis / 爪真菌症	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.65)
Oral candidiasis / 口腔カンジダ症	2 (0.4)	1 (0.2)	1.97 (0.10,116.76)
Otitis media acute / 急性中耳炎	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.65)
Pharyngitis streptococcal / レンサ球菌性咽頭炎	2 (0.4)	4 (0.8)	0.49 (0.04, 3.44)
Rotavirus infection / ロタウイルス感染	2 (0.4)	0	>100
Vaginal infection / 膣感染	2 (0.4)	1 (0.2)	1.97 (0.10,116.76)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Viral rhinitis / ウイルス性鼻炎	2 (0.4)	0	>100
Alveolar osteitis / 歯槽骨炎	1 (0.2)	0	>100
Asymptomatic bacteriuria / 無症候性細菌尿	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Cellulitis / 蜂巣炎	1 (0.2)	0	>100
Escherichia urinary tract infection / 大腸菌性尿路感染	1 (0.2)	0	>100
Eye infection / 眼感染	1 (0.2)	0	>100
Gingivitis / 歯肉炎	1 (0.2)	3 (0.6)	0.33 (0.01, 4.09)
Herpes simplex / 単純ヘルペス	1 (0.2)	4 (0.8)	0.24 (0.00, 2.49)
Hordeolum / 麦粒腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Infected bite / 咬傷感染	1 (0.2)	0	>100
Kidney infection / 腎感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Labyrinthitis / 迷路炎	1 (0.2)	0	>100
Lyme disease / ライム病	1 (0.2)	0	>100
Mucocutaneous candidiasis / 粘膜皮膚カンジダ症	1 (0.2)	0	>100
Nail infection / 爪感染	1 (0.2)	0	>100
Oral bacterial infection / 口腔細菌感染	1 (0.2)	0	>100
Oral infection / 口腔感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Otitis externa / 外耳炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Papilloma viral infection / 乳頭腫ウイルス感染	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Paronychia / 爪囲炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Pyelonephritis / 腎盂腎炎	1 (0.2)	0	>100
Pyelonephritis acute / 急性腎盂腎炎	1 (0.2)	0	>100
Sebaceous gland infection / 脂腺感染	1 (0.2)	0	>100
Staphylococcal infection / ブドウ球菌感染	1 (0.2)	0	>100
Tinea infection / 白癬感染	1 (0.2)	0	>100
Tinea versicolour / 癜風	1 (0.2)	0	>100
Tongue fungal infection / 真菌性舌感染	1 (0.2)	0	>100
Tonsillitis bacterial / 細菌性扁桃炎	1 (0.2)	0	>100
Trichomoniasis / トリコモナス症	1 (0.2)	0	>100
Urosepsis / 尿路性敗血症	1 (0.2)	0	>100
Varicella / 水痘	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Wound infection / 創傷感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Abscess jaw / 顎膿瘍	0	1 (0.2)	<1/100
Abscess limb / 四肢膿瘍	0	1 (0.2)	<1/100
Abscess oral / 口腔膿瘍	0	1 (0.2)	<1/100
Bacteriuria / 細菌尿	0	1 (0.2)	<1/100
Bartholinitis / バルトリン腺炎	0	1 (0.2)	<1/100
Blister infected / 感染性水疱	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Bronchitis bacterial / 細菌性気管支炎	0	2 (0.4)	<1/100
Candida infection / カンジダ感染	0	2 (0.4)	<1/100
Cellulitis streptococcal / レンサ球菌性蜂巣炎	0	1 (0.2)	<1/100
Cervicitis / 子宮頚管炎	0	2 (0.4)	<1/100
Chronic sinusitis / 慢性副鼻腔炎	0	1 (0.2)	<1/100
Ear infection fungal / 真菌性耳感染	0	1 (0.2)	<1/100
Enterovirus infection / エンテロウイルス感染	0	1 (0.2)	<1/100
Eye infection viral / ウイルス性眼感染	0	1 (0.2)	<1/100
Eyelid boil / 眼瞼せつ	0	1 (0.2)	<1/100
Gastroenteritis salmonella / サルモネラ菌性胃腸炎	0	1 (0.2)	<1/100
Genital abscess / 性器膿瘍	0	1 (0.2)	<1/100
Genital herpes / 陰部ヘルペス	0	1 (0.2)	<1/100
Helicobacter gastritis / ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.2)	<1/100
Latent tuberculosis / 潜伏結核	0	1 (0.2)	<1/100
Nasal herpes / 鼻ヘルペス	0	1 (0.2)	<1/100
Oral fungal infection / 口腔真菌感染	0	1 (0.2)	<1/100
Osteomyelitis / 骨髄炎	0	1 (0.2)	<1/100
Peritonitis / 腹膜炎	0	1 (0.2)	<1/100
Pharyngotonsillitis / 咽頭扁桃炎	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Postoperative abscess / 術後膿瘍	0	1 (0.2)	<1/100
Pyoderma / 膿皮症	0	2 (0.4)	<1/100
Rash pustular / 膿疱性皮疹	0	1 (0.2)	<1/100
Root canal infection / 根管感染	0	1 (0.2)	<1/100
Sepsis / 敗血症	0	1 (0.2)	<1/100
Skin infection / 皮膚感染	0	1 (0.2)	<1/100
Tracheitis / 気管炎	0	6 (1.3)	<1/100
Urogenital trichomoniasis / 泌尿生殖器トリコモナス症	0	1 (0.2)	<1/100
Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症	161 (33.5)	115 (24.3)	1.57 (1.17, 2.11)
Injection related reaction / 注射に伴う反応	119 (24.7)	66 (13.9)	2.03 (1.44, 2.88)
Ligament sprain / 靭帯捻挫	10 (2.1)	5 (1.1)	1.99 (0.61, 7.48)
Contusion / 挫傷	9 (1.9)	12 (2.5)	0.73 (0.27, 1.92)
Limb injury / 四肢損傷	6 (1.2)	0	>100
Procedural pain / 処置による疼痛	5 (1.0)	3 (0.6)	1.65 (0.32, 10.67)
Arthropod bite / 節足動物咬傷	4 (0.8)	0	>100
Fall / 転倒	3 (0.6)	4 (0.8)	0.74 (0.11, 4.39)
Joint dislocation / 関節脱臼	3 (0.6)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Animal bite / 動物咬傷	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.65)
Ankle fracture / 足関節部骨折	2 (0.4)	1 (0.2)	1.97 (0.10,116.76)
Foot fracture / 足骨折	2 (0.4)	4 (0.8)	0.49 (0.04, 3.44)
Joint injury / 関節損傷	2 (0.4)	1 (0.2)	1.97 (0.10,116.76)
Meniscus injury / 半月板損傷	2 (0.4)	0	>100
Rib fracture / 肋骨骨折	2 (0.4)	1 (0.2)	1.97 (0.10,116.76)
Skin abrasion / 皮膚擦過傷	2 (0.4)	4 (0.8)	0.49 (0.04, 3.44)
Arthropod sting / 節足動物刺傷	1 (0.2)	0	>100
Concussion / 脳振盪	1 (0.2)	0	>100
Humerus fracture / 上腕骨骨折	1 (0.2)	0	>100
Ligament rupture / 靭帯断裂	1 (0.2)	2 (0.4)	0.49 (0.01, 9.48)
Muscle strain / 肉離れ	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Musculoskeletal injury / 筋骨格系損傷	1 (0.2)	0	>100
Nail injury / 爪損傷	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Post procedural haematoma / 処置後血腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Procedural dizziness / 処置によるめまい	1 (0.2)	0	>100
Procedural nausea / 処置による悪心	1 (0.2)	0	>100
Radius fracture / 橈骨骨折	1 (0.2)	2 (0.4)	0.49 (0.01, 9.48)
Road traffic accident / 交通事故	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Sedation complication / 鎮静合併症	1 (0.2)	0	>100
Skin laceration / 皮膚裂傷	1 (0.2)	2 (0.4)	0.49 (0.01, 9.48)
Soft tissue injury / 軟部組織損傷	1 (0.2)	0	>100
Sunburn / サンバーン	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Tendon injury / 腱損傷	1 (0.2)	0	>100
Tendon rupture / 腱断裂	1 (0.2)	0	>100
Thermal burn / 熱傷	1 (0.2)	3 (0.6)	0.33 (0.01, 4.09)
Tibia fracture / 脛骨骨折	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Tooth fracture / 歯牙破折	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Upper limb fracture / 上肢骨折	1 (0.2)	0	>100
Bone contusion / 骨挫傷	0	1 (0.2)	<1/100
Bone fissure / 骨亀裂	0	1 (0.2)	<1/100
Burns first degree / 第１度熱傷	0	1 (0.2)	<1/100
Craniocerebral injury / 頭蓋脳損傷	0	2 (0.4)	<1/100
Epicondylitis / 上顆炎	0	1 (0.2)	<1/100
Eye contusion / 眼挫傷	0	1 (0.2)	<1/100
Eye injury / 眼外傷	0	1 (0.2)	<1/100
Facial bones fracture / 顔面骨骨折	0	1 (0.2)	<1/100
Femoral neck fracture / 大腿骨頚部骨折	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Hand fracture / 手骨折	0	3 (0.6)	<1/100
Head injury / 頭部損傷	0	2 (0.4)	<1/100
Incisional hernia / 瘢痕ヘルニア	0	1 (0.2)	<1/100
Limb crushing injury / 四肢圧挫損傷	0	1 (0.2)	<1/100
Lip injury / 口唇損傷	0	1 (0.2)	<1/100
Post procedural hypothyroidism / 処置後甲状腺機能低下症	0	1 (0.2)	<1/100
Post procedural inflammation / 処置後炎症	0	1 (0.2)	<1/100
Post-traumatic neck syndrome / 外傷後頚部症候群	0	1 (0.2)	<1/100
Post-traumatic pain / 外傷後疼痛	0	1 (0.2)	<1/100
Scapula fracture / 肩甲骨骨折	0	1 (0.2)	<1/100
Stab wound / 刺創	0	1 (0.2)	<1/100
Superficial injury of eye / 眼の擦過傷	0	1 (0.2)	<1/100
Synovial rupture / 滑膜断裂	0	1 (0.2)	<1/100
Wrist fracture / 手首関節骨折	0	1 (0.2)	<1/100
Investigations / 臨床検査	107 (22.2)	106 (22.4)	0.99 (0.72, 1.36)
Blood immunoglobulin M decreased / 血中免疫グロブリンM減少	30 (6.2)	8 (1.7)	3.87 (1.71, 9.88)
Aspartate aminotransferase increased / アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (2.1)	12 (2.5)	0.82 (0.31, 2.09)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Alanine aminotransferase increased / アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (1.9)	22 (4.6)	0.39 (0.16, 0.90)
Immunoglobulins decreased / 免疫グロブリン減少	8 (1.7)	2 (0.4)	3.99 (0.79, 38.73)
Weight increased / 体重増加	8 (1.7)	7 (1.5)	1.13 (0.35, 3.69)
Blood cholesterol increased / 血中コレステロール増加	6 (1.2)	3 (0.6)	1.98 (0.42, 12.32)
Blood creatinine increased / 血中クレアチニン増加	6 (1.2)	9 (1.9)	0.65 (0.19, 2.07)
Gamma-glutamyltransferase increased / γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (1.2)	9 (1.9)	0.65 (0.19, 2.07)
Weight decreased / 体重減少	5 (1.0)	9 (1.9)	0.54 (0.14, 1.82)
Blood pressure increased / 血圧上昇	4 (0.8)	4 (0.8)	0.99 (0.18, 5.32)
Low density lipoprotein increased / 低比重リポ蛋白増加	4 (0.8)	3 (0.6)	1.32 (0.22, 9.03)
Blood bilirubin increased / 血中ビリルビン増加	3 (0.6)	6 (1.3)	0.49 (0.08, 2.31)
Blood triglycerides increased / 血中トリグリセリド増加	3 (0.6)	7 (1.5)	0.42 (0.07, 1.85)
Lymphocyte count decreased / リンパ球数減少	3 (0.6)	4 (0.8)	0.74 (0.11, 4.39)
White blood cells urine positive / 尿中白血球陽性	3 (0.6)	4 (0.8)	0.74 (0.11, 4.39)
Amylase increased / アミラーゼ増加	2 (0.4)	0	>100
Blood alkaline phosphatase increased / 血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.65)
Blood immunoglobulin G abnormal / 血中免疫グロブリンG異常	2 (0.4)	0	>100
Blood immunoglobulin G decreased / 血中免疫グロブリンG減少	2 (0.4)	5 (1.1)	0.39 (0.04, 2.41)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Blood potassium increased / 血中カリウム増加	2 (0.4)	1 (0.2)	1.97 (0.10,116.76)
Blood pressure diastolic increased / 拡張期血圧上昇	2 (0.4)	1 (0.2)	1.97 (0.10,116.76)
Body temperature increased / 体温上昇	2 (0.4)	1 (0.2)	1.97 (0.10,116.76)
C-reactive protein increased / Ｃ－反応性蛋白増加	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.65)
Hepatic enzyme increased / 肝酵素上昇	2 (0.4)	5 (1.1)	0.39 (0.04, 2.41)
Red blood cells urine positive / 尿中赤血球陽性	2 (0.4)	1 (0.2)	1.97 (0.10,116.76)
White blood cell count decreased / 白血球数減少	2 (0.4)	6 (1.3)	0.33 (0.03, 1.84)
Albumin urine present / 尿中アルブミン陽性	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Bacterial test positive / 細菌検査陽性	1 (0.2)	0	>100
Blood calcium decreased / 血中カルシウム減少	1 (0.2)	0	>100
Blood creatine increased / 血中クレアチン増加	1 (0.2)	0	>100
Blood glucose increased / 血中ブドウ糖増加	1 (0.2)	2 (0.4)	0.49 (0.01, 9.48)
Blood immunoglobulin M abnormal / 血中免疫グロブリンM異常	1 (0.2)	0	>100
Blood magnesium decreased / 血中マグネシウム減少	1 (0.2)	0	>100
Blood phosphorus decreased / 血中リン減少	1 (0.2)	2 (0.4)	0.49 (0.01, 9.48)
Blood pressure systolic increased / 収縮期血圧上昇	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Blood prolactin decreased / 血中プロラクチン減少	1 (0.2)	0	>100
Eosinophil count increased / 好酸球数増加	1 (0.2)	4 (0.8)	0.24 (0.00, 2.49)
Glycosylated haemoglobin increased / グリコヘモグロビン増加	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Grip strength decreased / 握力低下	1 (0.2)	0	>100
Heart rate increased / 心拍数増加	1 (0.2)	0	>100
Human papilloma virus test positive / ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Liver function test increased / 肝機能検査値上昇	1 (0.2)	4 (0.8)	0.24 (0.00, 2.49)
Monocyte count decreased / 単球数減少	1 (0.2)	0	>100
Neutrophil count increased / 好中球数増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Platelet count decreased / 血小板数減少	1 (0.2)	2 (0.4)	0.49 (0.01, 9.48)
Protein urine present / 尿中蛋白陽性	1 (0.2)	0	>100
Red blood cell count decreased / 赤血球数減少	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Respiratory rate increased / 呼吸数増加	1 (0.2)	0	>100
Romberg test positive / ロンベルグ試験陽性	1 (0.2)	0	>100
Scan abdomen abnormal / 腹部スキャン異常	1 (0.2)	0	>100
Serum ferritin decreased / 血清フェリチン減少	1 (0.2)	0	>100
Transaminases increased / トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)	3 (0.6)	0.33 (0.01, 4.09)
Vitamin D decreased / ビタミンD減少	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
White blood cells urine / 尿中白血球	1 (0.2)	0	>100
Bilirubin conjugated increased / 抱合ビリルビン増加	0	1 (0.2)	<1/100
Blood alkaline phosphatase decreased / 血中アルカリホスファターゼ減少	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Blood bicarbonate decreased / 血中重炭酸塩減少	0	1 (0.2)	<1/100
Blood folate decreased / 血中葉酸減少	0	1 (0.2)	<1/100
Blood potassium decreased / 血中カリウム減少	0	1 (0.2)	<1/100
Crystal urine present / 尿中結晶陽性	0	1 (0.2)	<1/100
Electrocardiogram QT prolonged / 心電図ＱＴ延長	0	1 (0.2)	<1/100
Fungal test positive / 真菌検査陽性	0	1 (0.2)	<1/100
Glucose urine present / 尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.2)	<1/100
Haemoglobin decreased / ヘモグロビン減少	0	1 (0.2)	<1/100
Hepatitis B core antibody positive / Ｂ型肝炎コア抗体陽性	0	1 (0.2)	<1/100
Neutrophil count decreased / 好中球数減少	0	6 (1.3)	<1/100
Platelet count increased / 血小板数増加	0	3 (0.6)	<1/100
Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害	29 (6.0)	45 (9.5)	0.61 (0.36, 1.02)
Vitamin D deficiency / ビタミンＤ欠乏	5 (1.0)	3 (0.6)	1.65 (0.32, 10.67)
Decreased appetite / 食欲減退	4 (0.8)	6 (1.3)	0.65 (0.13, 2.78)
Hypercholesterolaemia / 高コレステロール血症	4 (0.8)	8 (1.7)	0.49 (0.11, 1.84)
Gout / 痛風	2 (0.4)	1 (0.2)	1.97 (0.10,116.76)
Hyperglycaemia / 高血糖	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.65)
Hyperkalaemia / 高カリウム血症	2 (0.4)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Hypertriglyceridaemia / 高トリグリセリド血症	2 (0.4)	6 (1.3)	0.33 (0.03, 1.84)
Increased appetite / 食欲亢進	2 (0.4)	0	>100
Iron deficiency / 鉄欠乏	2 (0.4)	1 (0.2)	1.97 (0.10,116.76)
Dehydration / 脱水	1 (0.2)	3 (0.6)	0.33 (0.01, 4.09)
Diabetes mellitus / 糖尿病	1 (0.2)	3 (0.6)	0.33 (0.01, 4.09)
Diabetes mellitus inadequate control / コントロール不良の糖尿病	1 (0.2)	0	>100
Hypercreatininaemia / 高クレアチニン血症	1 (0.2)	0	>100
Hyperlipidaemia / 高脂血症	1 (0.2)	6 (1.3)	0.16 (0.00, 1.35)
Hypocalcaemia / 低カルシウム血症	1 (0.2)	0	>100
Hypoglycaemia / 低血糖	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Hyponatraemia / 低ナトリウム血症	1 (0.2)	0	>100
Vitamin A deficiency / ビタミンＡ欠乏	1 (0.2)	0	>100
Vitamin B complex deficiency / ビタミンＢ群欠乏	1 (0.2)	0	>100
Dyslipidaemia / 脂質異常症	0	1 (0.2)	<1/100
Folate deficiency / 葉酸欠乏	0	1 (0.2)	<1/100
Glucose tolerance impaired / 耐糖能障害	0	1 (0.2)	<1/100
Hyperphosphataemia / 高リン酸塩血症	0	1 (0.2)	<1/100
Hypokalaemia / 低カリウム血症	0	2 (0.4)	<1/100
Hypomagnesaemia / 低マグネシウム血症	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Hypophosphataemia / 低リン酸血症	0	3 (0.6)	<1/100
Lactose intolerance / ラクトース不耐性	0	1 (0.2)	<1/100
Vitamin B12 deficiency / ビタミンＢ１２欠乏	0	2 (0.4)	<1/100
Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害	124 (25.8)	106 (22.4)	1.21 (0.89, 1.64)
Back pain / 背部痛	35 (7.3)	24 (5.1)	1.47 (0.84, 2.63)
Arthralgia / 関節痛	24 (5.0)	21 (4.4)	1.13 (0.59, 2.17)
Pain in extremity / 四肢痛	23 (4.8)	30 (6.3)	0.74 (0.41, 1.35)
Muscular weakness / 筋力低下	14 (2.9)	6 (1.3)	2.34 (0.83, 7.48)
Muscle spasms / 筋痙縮	13 (2.7)	13 (2.7)	0.99 (0.42, 2.33)
Neck pain / 頚部痛	10 (2.1)	7 (1.5)	1.42 (0.48, 4.42)
Musculoskeletal pain / 筋骨格痛	9 (1.9)	8 (1.7)	1.11 (0.38, 3.34)
Myalgia / 筋肉痛	6 (1.2)	3 (0.6)	1.98 (0.42, 12.32)
Muscle tightness / 筋緊張	5 (1.0)	2 (0.4)	2.48 (0.40, 26.13)
Musculoskeletal stiffness / 筋骨格硬直	4 (0.8)	3 (0.6)	1.32 (0.22, 9.03)
Arthritis / 関節炎	3 (0.6)	1 (0.2)	2.97 (0.24,156.17)
Bursitis / 滑液包炎	3 (0.6)	0	>100
Intervertebral disc protrusion / 椎間板突出	3 (0.6)	1 (0.2)	2.97 (0.24,156.17)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Limb discomfort / 四肢不快感	3 (0.6)	1 (0.2)	2.97 (0.24,156.17)
Musculoskeletal chest pain / 筋骨格系胸痛	3 (0.6)	1 (0.2)	2.97 (0.24,156.17)
Osteoarthritis / 変形性関節症	3 (0.6)	1 (0.2)	2.97 (0.24,156.17)
Tendonitis / 腱炎	3 (0.6)	2 (0.4)	1.48 (0.17, 17.80)
Foot deformity / 足変形	2 (0.4)	0	>100
Osteochondrosis / 骨端症	2 (0.4)	0	>100
Bone pain / 骨痛	1 (0.2)	0	>100
Bone swelling / 骨腫脹	1 (0.2)	0	>100
Haemarthrosis / 出血性関節症	1 (0.2)	0	>100
Intervertebral disc compression / 椎間板圧迫	1 (0.2)	0	>100
Joint effusion / 関節滲出液	1 (0.2)	0	>100
Joint range of motion decreased / 関節可動域低下	1 (0.2)	0	>100
Limb mass / 四肢腫瘤	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Muscle contracture / 筋拘縮	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Muscle rigidity / 筋固縮	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Musculoskeletal discomfort / 筋骨格不快感	1 (0.2)	0	>100
Myokymia / ミオキミア	1 (0.2)	0	>100
Neck mass / 頚部腫瘤	1 (0.2)	0	>100
Osteonecrosis / 骨壊死	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Pain in jaw / 顎痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Periarthritis / 関節周囲炎	1 (0.2)	0	>100
Plantar fasciitis / 足底筋膜炎	1 (0.2)	0	>100
Pseudarthrosis / 偽関節	1 (0.2)	0	>100
Rheumatic disorder / リウマチ性障害	1 (0.2)	0	>100
Scoliosis / 側弯症	1 (0.2)	0	>100
Spinal osteoarthritis / 変形性脊椎症	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Spinal pain / 脊椎痛	1 (0.2)	2 (0.4)	0.49 (0.01, 9.48)
Spondylitis / 脊椎炎	1 (0.2)	0	>100
Synovial cyst / 滑液嚢腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Tendon pain / 腱痛	1 (0.2)	0	>100
Tenosynovitis / 腱鞘炎	1 (0.2)	0	>100
Trigger finger / 弾発指	1 (0.2)	0	>100
Arthropathy / 関節障害	0	1 (0.2)	<1/100
Cervical spinal stenosis / 頚部脊柱管狭窄症	0	1 (0.2)	<1/100
Chondrosis / 軟骨症	0	1 (0.2)	<1/100
Coccydynia / 尾骨痛	0	1 (0.2)	<1/100
Extremity contracture / 四肢拘縮	0	1 (0.2)	<1/100
Flank pain / 側腹部痛	0	3 (0.6)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Groin pain / 鼠径部痛	0	1 (0.2)	<1/100
Intervertebral disc disorder / 椎間板障害	0	1 (0.2)	<1/100
Joint swelling / 関節腫脹	0	7 (1.5)	<1/100
Muscle twitching / 筋攣縮	0	1 (0.2)	<1/100
Musculoskeletal disorder / 筋骨格障害	0	1 (0.2)	<1/100
Osteopenia / 骨減少症	0	2 (0.4)	<1/100
Osteoporosis / 骨粗鬆症	0	2 (0.4)	<1/100
Pathological fracture / 病的骨折	0	1 (0.2)	<1/100
Periostitis / 骨膜炎	0	1 (0.2)	<1/100
Spinal disorder / 脊椎障害	0	1 (0.2)	<1/100
Synovitis / 滑膜炎	0	1 (0.2)	<1/100
Tendon disorder / 腱障害	0	1 (0.2)	<1/100
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 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）	13 (2.7)	12 (2.5)	1.07 (0.44, 2.59)
Uterine leiomyoma / 子宮平滑筋腫	5 (1.0)	3 (0.6)	1.65 (0.32, 10.67)
Basal cell carcinoma / 基底細胞癌	2 (0.4)	1 (0.2)	1.97 (0.10,116.76)
Fibroadenoma of breast / 乳腺線維腺腫	2 (0.4)	1 (0.2)	1.97 (0.10,116.76)
Anogenital warts / 肛門性器疣贅	1 (0.2)	0	>100
Benign neoplasm of pineal gland / 松果体の良性新生物	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Dysplastic naevus / 異形成母斑	1 (0.2)	0	>100
Haemangioma of skin / 皮膚血管腫	1 (0.2)	0	>100
Melanocytic naevus / メラノサイト性母斑	1 (0.2)	0	>100
Acoustic neuroma / 聴神経腫	0	1 (0.2)	<1/100
Benign breast neoplasm / 乳房の良性新生物	0	1 (0.2)	<1/100
Haemangioma of liver / 肝臓血管腫	0	1 (0.2)	<1/100
Intracranial haemangioma / 頭蓋内血管腫	0	1 (0.2)	<1/100
Lipoma / 脂肪腫	0	1 (0.2)	<1/100
Skin papilloma / 皮膚乳頭腫	0	2 (0.4)	<1/100
Vulvovaginal warts / 外陰腟部疣贅	0	1 (0.2)	<1/100
Nervous system disorders / 神経系障害	144 (29.9)	152 (32.1)	0.91 (0.68, 1.20)
Headache / 頭痛	69 (14.3)	65 (13.7)	1.05 (0.72, 1.55)
Dizziness / 浮動性めまい	20 (4.2)	13 (2.7)	1.54 (0.72, 3.41)
Migraine / 片頭痛	13 (2.7)	11 (2.3)	1.17 (0.48, 2.91)
Hypoaesthesia / 感覚鈍麻	11 (2.3)	14 (3.0)	0.77 (0.31, 1.85)
Paraesthesia / 錯感覚	11 (2.3)	21 (4.4)	0.50 (0.22, 1.11)
Somnolence / 傾眠	8 (1.7)	5 (1.1)	1.59 (0.45, 6.21)
Neuralgia / 神経痛	7 (1.5)	7 (1.5)	0.99 (0.29, 3.32)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Muscle spasticity / 筋痙直	6 (1.2)	6 (1.3)	0.99 (0.26, 3.71)
Syncope / 失神	5 (1.0)	1 (0.2)	4.97 (0.55,235.48)
Dysgeusia / 味覚異常	4 (0.8)	4 (0.8)	0.99 (0.18, 5.32)
Tension headache / 緊張性頭痛	4 (0.8)	5 (1.1)	0.79 (0.16, 3.68)
Tremor / 振戦	4 (0.8)	0	>100
Disturbance in attention / 注意力障害	3 (0.6)	5 (1.1)	0.59 (0.09, 3.05)
Restless legs syndrome / 下肢静止不能症候群	3 (0.6)	2 (0.4)	1.48 (0.17, 17.80)
Sciatica / 坐骨神経痛	3 (0.6)	2 (0.4)	1.48 (0.17, 17.80)
Trigeminal neuralgia / 三叉神経痛	3 (0.6)	4 (0.8)	0.74 (0.11, 4.39)
Amnesia / 健忘	2 (0.4)	0	>100
Balance disorder / 平衡障害	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.65)
Dysaesthesia / 異常感覚	2 (0.4)	1 (0.2)	1.97 (0.10,116.76)
Lhermitte's sign / レルミット徴候	2 (0.4)	1 (0.2)	1.97 (0.10,116.76)
Memory impairment / 記憶障害	2 (0.4)	1 (0.2)	1.97 (0.10,116.76)
Neuropathy peripheral / 末梢性ニューロパチー	2 (0.4)	0	>100
Uhthoff's phenomenon / ウートホフ現象	2 (0.4)	4 (0.8)	0.49 (0.04, 3.44)
Allodynia / 異痛症	1 (0.2)	0	>100
Aphasia / 失語症	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Band sensation / 帯状感	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Burning sensation / 灼熱感	1 (0.2)	2 (0.4)	0.49 (0.01, 9.48)
Carpal tunnel syndrome / 手根管症候群	1 (0.2)	10 (2.1)	0.10 (0.00, 0.69)
Cauda equina syndrome / 馬尾症候群	1 (0.2)	0	>100
Cervical radiculopathy / 頚髄神経根障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Clonus / 間代	1 (0.2)	0	>100
Cognitive disorder / 認知障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Coordination abnormal / 協調運動異常	1 (0.2)	0	>100
Dyskinesia / ジスキネジア	1 (0.2)	0	>100
Formication / 蟻走感	1 (0.2)	0	>100
Hemiparesis / 不全片麻痺	1 (0.2)	0	>100
Hypersomnia / 過眠症	1 (0.2)	0	>100
Hypertonia / 筋緊張亢進	1 (0.2)	0	>100
Loss of consciousness / 意識消失	1 (0.2)	0	>100
Loss of proprioception / 固有感覚の欠如	1 (0.2)	0	>100
Lumbosacral radiculopathy / 腰仙部神経根障害	1 (0.2)	0	>100
Meralgia paraesthetica / 感覚異常性大腿神経痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Migraine with aura / 前兆を伴う片頭痛	1 (0.2)	0	>100
Monoparesis / 不全単麻痺	1 (0.2)	0	>100
Morton's neuralgia / モートン神経痛	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Multiple sclerosis / 多発性硬化症	1 (0.2)	2 (0.4)	0.49 (0.01, 9.48)
Myasthenia gravis / 重症筋無力症	1 (0.2)	0	>100
Myelopathy / 脊髄症	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Peripheral sensory neuropathy / 末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.2)	0	>100
Quadriplegia / 四肢麻痺	1 (0.2)	0	>100
Seizure / 痙攣発作	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Status migrainosus / 片頭痛発作重積	1 (0.2)	0	>100
Tongue biting / 咬舌	1 (0.2)	0	>100
Ataxia / 運動失調	0	1 (0.2)	<1/100
Autonomic nervous system imbalance / 自律神経失調	0	1 (0.2)	<1/100
Cervicobrachial syndrome / 頚腕症候群	0	1 (0.2)	<1/100
Dysarthria / 構語障害	0	1 (0.2)	<1/100
Epilepsy / てんかん	0	1 (0.2)	<1/100
Facial paralysis / 顔面麻痺	0	1 (0.2)	<1/100
Fine motor skill dysfunction / 微細運動機能障害	0	1 (0.2)	<1/100
Generalised tonic-clonic seizure / 全身性強直性間代性発作	0	1 (0.2)	<1/100
Head discomfort / 頭部不快感	0	1 (0.2)	<1/100
Hemianaesthesia / 片側感覚消失	0	1 (0.2)	<1/100
Hyperaesthesia / 知覚過敏	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Lumbar radiculopathy / 腰髄神経根障害	0	1 (0.2)	<1/100
Multiple sclerosis relapse / 多発性硬化症再発	0	1 (0.2)	<1/100
Myelitis transverse / 横断性脊髄炎	0	1 (0.2)	<1/100
Occipital neuralgia / 後頭神経痛	0	1 (0.2)	<1/100
Optic neuritis / 視神経炎	0	1 (0.2)	<1/100
Parosmia / 嗅覚錯誤	0	1 (0.2)	<1/100
Polyneuropathy / 多発ニューロパチー	0	2 (0.4)	<1/100
Presyncope / 失神寸前の状態	0	1 (0.2)	<1/100
Sensory disturbance / 感覚障害	0	1 (0.2)	<1/100
Sleep paralysis / 睡眠時麻痺	0	1 (0.2)	<1/100
Ulnar neuritis / 尺骨神経炎	0	1 (0.2)	<1/100
Psychiatric disorders / 精神障害	80 (16.6)	75 (15.8)	1.06 (0.74, 1.52)
Anxiety / 不安	28 (5.8)	18 (3.8)	1.57 (0.82, 3.05)
Depression / うつ病	24 (5.0)	24 (5.1)	0.98 (0.53, 1.84)
Insomnia / 不眠症	24 (5.0)	19 (4.0)	1.26 (0.65, 2.46)
Depressed mood / 抑うつ気分	4 (0.8)	4 (0.8)	0.99 (0.18, 5.32)
Panic attack / パニック発作	4 (0.8)	2 (0.4)	1.98 (0.28, 21.96)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Adjustment disorder with depressed mood / 抑うつ気分を伴う適応障害	3 (0.6)	1 (0.2)	2.97 (0.24,156.17)
Anxiety disorder / 不安障害	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.65)
Irritability / 易刺激性	2 (0.4)	0	>100
Mood swings / 気分動揺	2 (0.4)	1 (0.2)	1.97 (0.10,116.76)
Sleep disorder / 睡眠障害	2 (0.4)	6 (1.3)	0.33 (0.03, 1.84)
Stress / ストレス	2 (0.4)	1 (0.2)	1.97 (0.10,116.76)
Affect lability / 感情不安定	1 (0.2)	0	>100
Affective disorder / 感情障害	1 (0.2)	2 (0.4)	0.49 (0.01, 9.48)
Agitation / 激越	1 (0.2)	0	>100
Anorgasmia / 無オルガズム症	1 (0.2)	0	>100
Apathy / 無感情	1 (0.2)	0	>100
Autoscopy / 自己像幻視	1 (0.2)	0	>100
Claustrophobia / 閉所恐怖症	1 (0.2)	0	>100
Confusional state / 錯乱状態	1 (0.2)	0	>100
Depressive symptom / 抑うつ症状	1 (0.2)	0	>100
Impulse-control disorder / 衝動制御障害	1 (0.2)	0	>100
Initial insomnia / 初期不眠症	1 (0.2)	0	>100
Neurosis / 神経症	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Nightmare / 悪夢	1 (0.2)	0	>100
Panic disorder / パニック障害	1 (0.2)	0	>100
Restlessness / 落ち着きのなさ	1 (0.2)	0	>100
Suicidal ideation / 自殺念慮	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Abnormal dreams / 異常な夢	0	1 (0.2)	<1/100
Acute stress disorder / 急性ストレス反応	0	1 (0.2)	<1/100
Delusion / 妄想	0	1 (0.2)	<1/100
Hyposomnia / 短時間睡眠	0	1 (0.2)	<1/100
Libido decreased / リビドー減退	0	3 (0.6)	<1/100
Major depression / 大うつ病	0	2 (0.4)	<1/100
Mood altered / 気分変化	0	1 (0.2)	<1/100
Parasomnia / 睡眠時随伴症	0	1 (0.2)	<1/100
Suicide attempt / 自殺企図	0	1 (0.2)	<1/100
Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害	25 (5.2)	36 (7.6)	0.67 (0.38, 1.16)
Pollakiuria / 頻尿	5 (1.0)	3 (0.6)	1.65 (0.32, 10.67)
Dysuria / 排尿困難	4 (0.8)	3 (0.6)	1.32 (0.22, 9.03)
Haematuria / 血尿	4 (0.8)	7 (1.5)	0.56 (0.12, 2.22)
Micturition urgency / 尿意切迫	4 (0.8)	9 (1.9)	0.43 (0.10, 1.57)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Nephrolithiasis / 腎結石症	3 (0.6)	2 (0.4)	1.48 (0.17, 17.80)
Hypertonic bladder / 緊張性膀胱	2 (0.4)	0	>100
Urinary incontinence / 尿失禁	2 (0.4)	7 (1.5)	0.28 (0.03, 1.47)
Urinary retention / 尿閉	2 (0.4)	1 (0.2)	1.97 (0.10,116.76)
Calculus urinary / 尿路結石	1 (0.2)	0	>100
Neurogenic bladder / 神経因性膀胱	1 (0.2)	0	>100
Proteinuria / 蛋白尿	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Renal colic / 腎仙痛	1 (0.2)	0	>100
Urge incontinence / 切迫性尿失禁	1 (0.2)	0	>100
Urinary hesitation / 排尿躊躇	1 (0.2)	0	>100
Acute kidney injury / 急性腎障害	0	1 (0.2)	<1/100
Chromaturia / 着色尿	0	1 (0.2)	<1/100
Hydronephrosis / 水腎症	0	1 (0.2)	<1/100
Leukocyturia / 白血球尿	0	1 (0.2)	<1/100
Polyuria / 多尿	0	3 (0.6)	<1/100
Ureterolithiasis / 尿管結石症	0	1 (0.2)	<1/100
Reproductive system and breast disorders / 生殖系および乳房障害	24 (5.0)	35 (7.4)	0.66 (0.37, 1.16)
Dysmenorrhoea / 月経困難症	4 (0.8)	2 (0.4)	1.98 (0.28, 21.96)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Menorrhagia / 月経過多	4 (0.8)	6 (1.3)	0.65 (0.13, 2.78)
Erectile dysfunction / 勃起不全	3 (0.6)	2 (0.4)	1.48 (0.17, 17.80)
Menstruation irregular / 不規則月経	2 (0.4)	3 (0.6)	0.66 (0.05, 5.75)
Cervical dysplasia / 子宮頚部上皮異形成	1 (0.2)	0	>100
Dyspareunia / 性交困難	1 (0.2)	0	>100
Menstrual disorder / 月経障害	1 (0.2)	2 (0.4)	0.49 (0.01, 9.48)
Menstruation delayed / 月経遅延	1 (0.2)	0	>100
Metrorrhagia / 不正子宮出血	1 (0.2)	3 (0.6)	0.33 (0.01, 4.09)
Ovarian cyst / 卵巣嚢胞	1 (0.2)	3 (0.6)	0.33 (0.01, 4.09)
Ovarian cyst ruptured / 卵巣嚢胞破裂	1 (0.2)	0	>100
Prostatitis / 前立腺炎	1 (0.2)	0	>100
Sexual dysfunction / 性機能不全	1 (0.2)	0	>100
Testicular infarction / 精巣梗塞	1 (0.2)	0	>100
Vaginal haemorrhage / 膣出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Vulvovaginal burning sensation / 外陰膣灼熱感	1 (0.2)	0	>100
Benign prostatic hyperplasia / 良性前立腺肥大症	0	1 (0.2)	<1/100
Breast hypoplasia / 乳房発育不全	0	1 (0.2)	<1/100
Breast mass / 乳房腫瘤	0	1 (0.2)	<1/100
Cervix disorder / 子宮頚部障害	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Endocervicosis / 子宮頚管内膜症	0	1 (0.2)	<1/100
Fibrocystic breast disease / 線維嚢胞性乳腺疾患	0	1 (0.2)	<1/100
Menometrorrhagia / 過長過多不規則月経	0	1 (0.2)	<1/100
Menopausal symptoms / 閉経期症状	0	1 (0.2)	<1/100
Pelvic pain / 骨盤痛	0	1 (0.2)	<1/100
Postmenopausal haemorrhage / 閉経後出血	0	1 (0.2)	<1/100
Premenstrual dysphoric disorder / 月経前不快気分障害	0	1 (0.2)	<1/100
Uterine haemorrhage / 子宮出血	0	2 (0.4)	<1/100
Uterine polyp / 子宮ポリープ	0	2 (0.4)	<1/100
Uterovaginal prolapse / 子宮膣脱	0	1 (0.2)	<1/100
Vulvovaginal dryness / 外陰膣乾燥	0	1 (0.2)	<1/100
Vulvovaginal pruritus / 外陰膣そう痒症	0	1 (0.2)	<1/100
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害	58 (12.1)	61 (12.9)	0.93 (0.62, 1.39)
Cough / 咳嗽	17 (3.5)	22 (4.6)	0.75 (0.37, 1.51)
Oropharyngeal pain / 口腔咽頭痛	17 (3.5)	17 (3.6)	0.98 (0.47, 2.08)
Dyspnoea / 呼吸困難	4 (0.8)	3 (0.6)	1.32 (0.22, 9.03)
Rhinitis allergic / アレルギー性鼻炎	4 (0.8)	6 (1.3)	0.65 (0.13, 2.78)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Rhinorrhoea / 鼻漏	4 (0.8)	8 (1.7)	0.49 (0.11, 1.84)
Asthma / 喘息	3 (0.6)	4 (0.8)	0.74 (0.11, 4.39)
Nasal congestion / 鼻閉	3 (0.6)	3 (0.6)	0.99 (0.13, 7.39)
Dysphonia / 発声障害	2 (0.4)	0	>100
Epistaxis / 鼻出血	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.65)
Catarrh / カタル	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Chronic obstructive pulmonary disease / 慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2)	0	>100
Dyspnoea exertional / 労作性呼吸困難	1 (0.2)	0	>100
Nasal discomfort / 鼻部不快感	1 (0.2)	0	>100
Nasal dryness / 鼻乾燥	1 (0.2)	0	>100
Painful respiration / 呼吸時疼痛	1 (0.2)	0	>100
Paranasal sinus discomfort / 副鼻腔不快感	1 (0.2)	0	>100
Pharyngeal oedema / 咽頭浮腫	1 (0.2)	0	>100
Pharyngeal swelling / 咽頭腫脹	1 (0.2)	0	>100
Productive cough / 湿性咳嗽	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Pulmonary sarcoidosis / 肺サルコイドーシス	1 (0.2)	0	>100
Respiratory distress / 呼吸窮迫	1 (0.2)	0	>100
Respiratory tract congestion / 気道うっ血	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Sinus pain / 副鼻腔痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Sleep apnoea syndrome / 睡眠時無呼吸症候群	1 (0.2)	0	>100
Upper respiratory tract inflammation / 上気道の炎症	1 (0.2)	0	>100
Vasomotor rhinitis / 血管運動性鼻炎	1 (0.2)	0	>100
Bronchiectasis / 気管支拡張症	0	1 (0.2)	<1/100
Bronchospasm / 気管支痙攣	0	1 (0.2)	<1/100
Mediastinal cyst / 縦隔嚢胞	0	1 (0.2)	<1/100
Nasal crusting / 鼻痂皮	0	1 (0.2)	<1/100
Nasal mucosal disorder / 鼻粘膜障害	0	2 (0.4)	<1/100
Nasal pruritus / 鼻そう痒症	0	1 (0.2)	<1/100
Oropharyngeal discomfort / 口腔咽頭不快感	0	1 (0.2)	<1/100
Pneumonitis / 肺臓炎	0	1 (0.2)	<1/100
Pulmonary embolism / 肺塞栓症	0	1 (0.2)	<1/100
Sinus congestion / 副鼻腔うっ血	0	2 (0.4)	<1/100
Sneezing / くしゃみ	0	1 (0.2)	<1/100
Upper respiratory tract congestion / 上気道うっ血	0	1 (0.2)	<1/100
Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害	87 (18.1)	122 (25.7)	0.64 (0.46, 0.88)
Alopecia / 脱毛症	27 (5.6)	74 (15.6)	0.32 (0.19, 0.52)
Rash / 発疹	11 (2.3)	9 (1.9)	1.21 (0.45, 3.33)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Urticaria / 蕁麻疹	7 (1.5)	2 (0.4)	3.49 (0.66, 34.51)
Pruritus / そう痒症	6 (1.2)	12 (2.5)	0.49 (0.15, 1.42)
Dermatitis allergic / アレルギー性皮膚炎	4 (0.8)	2 (0.4)	1.98 (0.28, 21.96)
Dry skin / 皮膚乾燥	4 (0.8)	2 (0.4)	1.98 (0.28, 21.96)
Eczema / 湿疹	4 (0.8)	8 (1.7)	0.49 (0.11, 1.84)
Erythema / 紅斑	4 (0.8)	2 (0.4)	1.98 (0.28, 21.96)
Hyperhidrosis / 多汗症	4 (0.8)	1 (0.2)	3.97 (0.39,195.74)
Acne / ざ瘡	3 (0.6)	3 (0.6)	0.99 (0.13, 7.39)
Dermatitis contact / 接触皮膚炎	3 (0.6)	2 (0.4)	1.48 (0.17, 17.80)
Angioedema / 血管浮腫	2 (0.4)	1 (0.2)	1.97 (0.10,116.76)
Dermatitis / 皮膚炎	2 (0.4)	4 (0.8)	0.49 (0.04, 3.44)
Pruritus generalised / 全身性そう痒症	2 (0.4)	4 (0.8)	0.49 (0.04, 3.44)
Rash pruritic / そう痒性皮疹	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.65)
Cold sweat / 冷汗	1 (0.2)	0	>100
Dermal cyst / 皮膚嚢腫	1 (0.2)	2 (0.4)	0.49 (0.01, 9.48)
Dermatitis acneiform / ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Hand dermatitis / 手皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Macule / 斑	1 (0.2)	0	>100
Mechanical urticaria / 機械性蕁麻疹	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Nail ridging / 爪線状隆起	1 (0.2)	0	>100
Night sweats / 寝汗	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Onychoclasis / 爪破損	1 (0.2)	2 (0.4)	0.49 (0.01, 9.48)
Palmoplantar pustulosis / 掌蹠膿疱症	1 (0.2)	0	>100
Papule / 丘疹	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Petechiae / 点状出血	1 (0.2)	0	>100
Psoriasis / 乾癬	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Rash generalised / 全身性皮疹	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Rash macular / 斑状皮疹	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Rash maculo-papular / 斑状丘疹状皮疹	1 (0.2)	0	>100
Rosacea / 酒さ	1 (0.2)	0	>100
Skin burning sensation / 皮膚灼熱感	1 (0.2)	0	>100
Skin disorder / 皮膚障害	1 (0.2)	0	>100
Skin irritation / 皮膚刺激	1 (0.2)	2 (0.4)	0.49 (0.01, 9.48)
Skin sensitisation / 皮膚感作	1 (0.2)	0	>100
Trichorrhexis / 裂毛	1 (0.2)	0	>100
Actinic keratosis / 光線角化症	0	1 (0.2)	<1/100
Dandruff / 頭部粃糠疹	0	1 (0.2)	<1/100
Dermatitis atopic / アトピー性皮膚炎	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Diffuse alopecia / びまん性脱毛症	0	2 (0.4)	<1/100
Drug eruption / 薬疹	0	2 (0.4)	<1/100
Dyshidrotic eczema / 異汗性湿疹	0	1 (0.2)	<1/100
Hyperkeratosis / 過角化	0	2 (0.4)	<1/100
Hypersensitivity vasculitis / 過敏性血管炎	0	1 (0.2)	<1/100
Keloid scar / ケロイド瘢痕	0	1 (0.2)	<1/100
Onycholysis / 爪甲剥離症	0	1 (0.2)	<1/100
Pityriasis rosea / ばら色粃糠疹	0	1 (0.2)	<1/100
Prurigo / 痒疹	0	1 (0.2)	<1/100
Skin exfoliation / 皮膚剥脱	0	1 (0.2)	<1/100
Skin fissures / 皮膚亀裂	0	2 (0.4)	<1/100
Swelling face / 顔面腫脹	0	1 (0.2)	<1/100
Vitiligo / 尋常性白斑	0	1 (0.2)	<1/100
Xanthelasma / 黄色板腫	0	1 (0.2)	<1/100
Social circumstances / 社会環境	1 (0.2)	0	>100
Menopause / 閉経	1 (0.2)	0	>100
Vascular disorders / 血管障害	35 (7.3)	45 (9.5)	0.75 (0.46, 1.22)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Hypertension / 高血圧	20 (4.2)	31 (6.5)	0.62 (0.33, 1.14)
Flushing / 潮紅	3 (0.6)	1 (0.2)	2.97 (0.24,156.17)
Hypotension / 低血圧	3 (0.6)	2 (0.4)	1.48 (0.17, 17.80)
Haematoma / 血腫	2 (0.4)	1 (0.2)	1.97 (0.10,116.76)
Circulatory collapse / 循環虚脱	1 (0.2)	0	>100
Deep vein thrombosis / 深部静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Peripheral coldness / 末梢冷感	1 (0.2)	0	>100
Phlebitis / 静脈炎	1 (0.2)	0	>100
Prehypertension / 高血圧前症	1 (0.2)	0	>100
Thrombophlebitis / 血栓性静脈炎	1 (0.2)	0	>100
Thrombophlebitis superficial / 表在性血栓性静脈炎	1 (0.2)	0	>100
Varicophlebitis / 静脈瘤性静脈炎	1 (0.2)	0	>100
Aortic dissection / 大動脈解離	0	1 (0.2)	<1/100
Blood pressure fluctuation / 血圧変動	0	2 (0.4)	<1/100
Hot flush / ほてり	0	2 (0.4)	<1/100
Hyperaemia / 充血	0	1 (0.2)	<1/100
Hypertensive crisis / 高血圧クリーゼ	0	1 (0.2)	<1/100
Orthostatic hypotension / 起立性低血圧	0	1 (0.2)	<1/100
Peripheral artery stenosis / 末梢動脈狭窄	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Varicose vein / 静脈瘤	0	1 (0.2)	<1/100

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the OMB 20mg treatment group.
- MedDRA Version 22.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Odds Ratio (OR) estimated via 2x2-table.
- This analysis includes non-serious TEAEs up to and including safety cut-off (100 days after last study drug administration) and serious TEAEs regardless of the safety cutoff.

Table 7-7 副作用発現率（G2302 試験，SAF）

5.3.5.1-2-jp_trans_Table 14.3.1-5

OMB157G2302

Table 14.3.1-5
Treatment emergent adverse events suspected to be related to study treatment, by primary system organ class, preferred term
Safety set

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)
Number of patients with at least one AE	278 (57.8)	250 (52.7)
Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害	5 (1.0)	10 (2.1)
Lymphopenia / リンパ球減少症	2 (0.4)	2 (0.4)
Leukopenia / 白血球減少症	1 (0.2)	5 (1.1)
Lymphadenopathy / リンパ節症	1 (0.2)	1 (0.2)
Neutropenia / 好中球減少症	1 (0.2)	3 (0.6)
Thrombocytosis / 血小板増加症	1 (0.2)	0
Increased tendency to bruise / 内出血発生の増加傾向	0	1 (0.2)
Thrombocytopenia / 血小板減少症	0	1 (0.2)
Cardiac disorders / 心臓障害	1 (0.2)	2 (0.4)
Tachycardia / 頻脈	1 (0.2)	0
Angina pectoris / 狭心症	0	1 (0.2)
Bundle branch block / 脚ブロック	0	1 (0.2)
Palpitations / 動悸	0	1 (0.2)
Ear and labyrinth disorders / 耳および迷路障害	1 (0.2)	1 (0.2)
Vertigo / 回転性めまい	1 (0.2)	1 (0.2)
Eye disorders / 眼障害	3 (0.6)	0
Conjunctival irritation / 結膜刺激	1 (0.2)	0

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)
Lacrimation increased / 流涙増加	1 (0.2)	0
Pinguecula / 瞼裂斑	1 (0.2)	0
Visual acuity reduced / 視力低下	1 (0.2)	0
Visual brightness / 視覚の明るさ	1 (0.2)	0
Gastrointestinal disorders / 胃腸障害	30 (6.2)	55 (11.6)
Nausea / 悪心	15 (3.1)	16 (3.4)
Abdominal pain upper / 上腹部痛	6 (1.2)	3 (0.6)
Diarrhoea / 下痢	6 (1.2)	24 (5.1)
Odynophagia / 嚥下痛	2 (0.4)	0
Vomiting / 嘔吐	2 (0.4)	1 (0.2)
Abdominal discomfort / 腹部不快感	1 (0.2)	2 (0.4)
Abdominal distension / 腹部膨満	1 (0.2)	2 (0.4)
Constipation / 便秘	1 (0.2)	0
Dental caries / 齲歯	1 (0.2)	0
Dyspepsia / 消化不良	1 (0.2)	2 (0.4)
Enlarged uvula / 口蓋垂腫大	1 (0.2)	0
Flatulence / 鼓腸	1 (0.2)	2 (0.4)
Gastrooesophageal reflux disease / 胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	1 (0.2)
Lip blister / 口唇水疱	1 (0.2)	0
Tongue pigmentation / 舌色素沈着	1 (0.2)	0
Abdominal pain / 腹痛	0	5 (1.1)
Abdominal pain lower / 下腹部痛	0	1 (0.2)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)
Abnormal faeces / 異常便	0	1 (0.2)
Dry mouth / 口内乾燥	0	1 (0.2)
Faeces soft / 軟便	0	3 (0.6)
Irritable bowel syndrome / 過敏性腸症候群	0	1 (0.2)
Mouth ulceration / 口腔内潰瘍形成	0	1 (0.2)
Pancreatitis acute / 急性膵炎	0	1 (0.2)
Salivary duct obstruction / 唾液管閉塞	0	1 (0.2)
General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態	82 (17.0)	40 (8.4)
Injection site reaction / 注射部位反応	61 (12.7)	26 (5.5)
Pyrexia / 発熱	6 (1.2)	2 (0.4)
Asthenia / 無力症	3 (0.6)	0
Fatigue / 疲労	3 (0.6)	7 (1.5)
Influenza like illness / インフルエンザ様疾患	3 (0.6)	1 (0.2)
Pain / 疼痛	3 (0.6)	1 (0.2)
Chills / 悪寒	2 (0.4)	2 (0.4)
Chest discomfort / 胸部不快感	1 (0.2)	0
Feeling abnormal / 異常感	1 (0.2)	0
Malaise / 倦怠感	1 (0.2)	0
Non-cardiac chest pain / 非心臓性胸痛	1 (0.2)	0
Peripheral swelling / 末梢腫脹	1 (0.2)	0
Feeling cold / 冷感	0	1 (0.2)
Feeling hot / 熱感	0	1 (0.2)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)
Oedema peripheral / 末梢性浮腫	0	2 (0.4)
Hepatobiliary disorders / 肝胆道系障害	2 (0.4)	5 (1.1)
Biliary colic / 胆道仙痛	1 (0.2)	0
Cholelithiasis / 胆石症	1 (0.2)	1 (0.2)
Hepatic failure / 肝不全	0	1 (0.2)
Hepatic steatosis / 脂肪肝	0	2 (0.4)
Hyperbilirubinaemia / 高ビリルビン血症	0	2 (0.4)
Infections and infestations / 感染症および寄生虫症	75 (15.6)	54 (11.4)
Upper respiratory tract infection / 上気道感染	16 (3.3)	14 (3.0)
Nasopharyngitis / 上咽頭炎	15 (3.1)	10 (2.1)
Urinary tract infection / 尿路感染	11 (2.3)	4 (0.8)
Influenza / インフルエンザ	6 (1.2)	5 (1.1)
Sinusitis / 副鼻腔炎	5 (1.0)	4 (0.8)
Cystitis / 膀胱炎	4 (0.8)	5 (1.1)
Oral herpes / 口腔ヘルペス	4 (0.8)	5 (1.1)
Pharyngitis / 咽頭炎	4 (0.8)	1 (0.2)
Vulvovaginal candidiasis / 外陰部腟カンジダ症	4 (0.8)	5 (1.1)
Bronchitis / 気管支炎	3 (0.6)	3 (0.6)
Pneumonia / 肺炎	3 (0.6)	2 (0.4)
Respiratory tract infection / 気道感染	3 (0.6)	3 (0.6)
Viral upper respiratory tract infection / ウイルス性上気道感染	3 (0.6)	2 (0.4)
Furuncle / せつ	2 (0.4)	1 (0.2)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)
Herpes zoster / 帯状疱疹	2 (0.4)	4 (0.8)
Otitis media acute / 急性中耳炎	2 (0.4)	2 (0.4)
Tonsillitis / 扁桃炎	2 (0.4)	1 (0.2)
Viral infection / ウイルス感染	2 (0.4)	1 (0.2)
Acute sinusitis / 急性副鼻腔炎	1 (0.2)	1 (0.2)
Appendicitis / 虫垂炎	1 (0.2)	0
Conjunctivitis / 結膜炎	1 (0.2)	0
Eye infection / 眼感染	1 (0.2)	0
Gastroenteritis / 胃腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)
Gastrointestinal viral infection / ウイルス性消化管感染	1 (0.2)	0
Hand-foot-and-mouth disease / 手足口病	1 (0.2)	0
Kidney infection / 腎感染	1 (0.2)	0
Lower respiratory tract infection / 下気道感染	1 (0.2)	0
Onychomycosis / 爪真菌症	1 (0.2)	2 (0.4)
Periodontitis / 歯周炎	1 (0.2)	0
Pharyngitis streptococcal / レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.2)	0
Pyelonephritis / 腎盂腎炎	1 (0.2)	0
Respiratory tract infection viral / ウイルス性気道感染	1 (0.2)	0
Rhinitis / 鼻炎	1 (0.2)	4 (0.8)
Sebaceous gland infection / 脂腺感染	1 (0.2)	0
Staphylococcal infection / ブドウ球菌感染	1 (0.2)	0
Tinea infection / 白癬感染	1 (0.2)	0

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)
Tonsillitis bacterial / 細菌性扁桃炎	1 (0.2)	0
Tooth abscess / 歯膿瘍	1 (0.2)	0
Urosepsis / 尿路性敗血症	1 (0.2)	0
Viral rhinitis / ウイルス性鼻炎	1 (0.2)	0
Wound infection / 創傷感染	1 (0.2)	0
Candida infection / カンジダ感染	0	1 (0.2)
Gastrointestinal infection / 消化管感染	0	1 (0.2)
Herpes simplex / 単純ヘルペス	0	2 (0.4)
Nasal herpes / 鼻ヘルペス	0	1 (0.2)
Paronychia / 爪囲炎	0	1 (0.2)
Pyoderma / 膿皮症	0	1 (0.2)
Sepsis / 敗血症	0	1 (0.2)
Skin infection / 皮膚感染	0	1 (0.2)
Tooth infection / 歯感染	0	1 (0.2)
Varicella / 水痘	0	1 (0.2)
Vulvovaginal mycotic infection / 外陰腟真菌感染	0	2 (0.4)
Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症	120 (24.9)	66 (13.9)
Injection related reaction / 注射に伴う反応	119 (24.7)	66 (13.9)
Contusion / 挫傷	2 (0.4)	0
Investigations / 臨床検査	65 (13.5)	62 (13.1)
Blood immunoglobulin M decreased / 血中免疫グロブリンM減少	30 (6.2)	7 (1.5)
Immunoglobulins decreased / 免疫グロブリン減少	8 (1.7)	2 (0.4)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)
Alanine aminotransferase increased / アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.5)	20 (4.2)
Aspartate aminotransferase increased / アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.5)	9 (1.9)
Gamma-glutamyltransferase increased / γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (0.8)	9 (1.9)
Blood bilirubin increased / 血中ビリルビン増加	3 (0.6)	5 (1.1)
Lymphocyte count decreased / リンパ球数減少	3 (0.6)	3 (0.6)
Blood creatinine increased / 血中クレアチニン増加	2 (0.4)	3 (0.6)
Blood immunoglobulin G abnormal / 血中免疫グロブリンG異常	2 (0.4)	0
Blood immunoglobulin G decreased / 血中免疫グロブリンG減少	2 (0.4)	5 (1.1)
Weight increased / 体重増加	2 (0.4)	1 (0.2)
Amylase increased / アミラーゼ増加	1 (0.2)	0
Blood alkaline phosphatase increased / 血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.2)	2 (0.4)
Blood creatine increased / 血中クレアチン増加	1 (0.2)	0
Blood immunoglobulin M abnormal / 血中免疫グロブリンM異常	1 (0.2)	0
Body temperature increased / 体温上昇	1 (0.2)	1 (0.2)
Heart rate increased / 心拍数増加	1 (0.2)	0
Hepatic enzyme increased / 肝酵素上昇	1 (0.2)	4 (0.8)
Monocyte count decreased / 単球数減少	1 (0.2)	0
Platelet count decreased / 血小板数減少	1 (0.2)	1 (0.2)
Red blood cells urine positive / 尿中赤血球陽性	1 (0.2)	0
Transaminases increased / トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)	2 (0.4)
Weight decreased / 体重減少	1 (0.2)	3 (0.6)
White blood cell count decreased / 白血球数減少	1 (0.2)	5 (1.1)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)
White blood cells urine positive / 尿中白血球陽性	1 (0.2)	1 (0.2)
Albumin urine present / 尿中アルブミン陽性	0	1 (0.2)
Bilirubin conjugated increased / 抱合ビリルビン増加	0	1 (0.2)
Blood pressure increased / 血圧上昇	0	1 (0.2)
C-reactive protein increased / Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (0.2)
Crystal urine present / 尿中結晶陽性	0	1 (0.2)
Electrocardiogram QT prolonged / 心電図ＱＴ延長	0	1 (0.2)
Eosinophil count increased / 好酸球数増加	0	2 (0.4)
Haemoglobin decreased / ヘモグロビン減少	0	1 (0.2)
Liver function test increased / 肝機能検査値上昇	0	3 (0.6)
Low density lipoprotein increased / 低比重リポ蛋白増加	0	2 (0.4)
Neutrophil count decreased / 好中球数減少	0	6 (1.3)
Platelet count increased / 血小板数増加	0	1 (0.2)
Red blood cell count decreased / 赤血球数減少	0	1 (0.2)
Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害	5 (1.0)	5 (1.1)
Decreased appetite / 食欲減退	1 (0.2)	2 (0.4)
Diabetes mellitus / 糖尿病	1 (0.2)	0
Hyperkalaemia / 高カリウム血症	1 (0.2)	0
Hyperlipidaemia / 高脂血症	1 (0.2)	1 (0.2)
Hypertriglyceridaemia / 高トリグリセリド血症	1 (0.2)	0
Hyponatraemia / 低ナトリウム血症	1 (0.2)	0
Hypercholesterolaemia / 高コレステロール血症	0	1 (0.2)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)
Hyperglycaemia / 高血糖	0	1 (0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害	8 (1.7)	10 (2.1)
Arthralgia / 関節痛	1 (0.2)	3 (0.6)
Back pain / 背部痛	1 (0.2)	2 (0.4)
Limb discomfort / 四肢不快感	1 (0.2)	0
Muscle tightness / 筋緊張	1 (0.2)	0
Muscular weakness / 筋力低下	1 (0.2)	0
Musculoskeletal pain / 筋骨格痛	1 (0.2)	1 (0.2)
Myalgia / 筋肉痛	1 (0.2)	0
Neck mass / 頚部腫瘤	1 (0.2)	0
Pain in extremity / 四肢痛	1 (0.2)	3 (0.6)
Rheumatic disorder / リウマチ性障害	1 (0.2)	0
Muscle spasms / 筋痙縮	0	1 (0.2)
Neck pain / 頚部痛	0	1 (0.2)
Periostitis / 骨膜炎	0	1 (0.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 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）	0	1 (0.2)
Skin papilloma / 皮膚乳頭腫	0	1 (0.2)
Nervous system disorders / 神経系障害	29 (6.0)	34 (7.2)
Headache / 頭痛	16 (3.3)	16 (3.4)
Dizziness / 浮動性めまい	5 (1.0)	3 (0.6)
Dysgeusia / 味覚異常	2 (0.4)	2 (0.4)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)
Hypoaesthesia / 感覚鈍麻	2 (0.4)	3 (0.6)
Burning sensation / 灼熱感	1 (0.2)	0
Loss of proprioception / 固有感覚の欠如	1 (0.2)	0
Migraine / 片頭痛	1 (0.2)	4 (0.8)
Restless legs syndrome / 下肢静止不能症候群	1 (0.2)	0
Somnolence / 傾眠	1 (0.2)	0
Tension headache / 緊張性頭痛	1 (0.2)	0
Tremor / 振戦	1 (0.2)	0
Carpal tunnel syndrome / 手根管症候群	0	1 (0.2)
Dysaesthesia / 異常感覚	0	1 (0.2)
Head discomfort / 頭部不快感	0	1 (0.2)
Hyperaesthesia / 知覚過敏	0	1 (0.2)
Neuralgia / 神経痛	0	1 (0.2)
Paraesthesia / 錯感覚	0	3 (0.6)
Polyneuropathy / 多発ニューロパチー	0	1 (0.2)
Trigeminal neuralgia / 三叉神経痛	0	1 (0.2)
Psychiatric disorders / 精神障害	7 (1.5)	10 (2.1)
Insomnia / 不眠症	3 (0.6)	5 (1.1)
Anxiety disorder / 不安障害	1 (0.2)	1 (0.2)
Depression / うつ病	1 (0.2)	2 (0.4)
Initial insomnia / 初期不眠症	1 (0.2)	0
Sleep disorder / 睡眠障害	1 (0.2)	0

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)
Libido decreased / リビドー減退	0	1 (0.2)
Mood altered / 気分変化	0	1 (0.2)
Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害	0	4 (0.8)
Acute kidney injury / 急性腎障害	0	1 (0.2)
Chromaturia / 着色尿	0	1 (0.2)
Polyuria / 多尿	0	2 (0.4)
Reproductive system and breast disorders / 生殖系および乳房障害	1 (0.2)	4 (0.8)
Testicular infarction / 精巣梗塞	1 (0.2)	0
Menometrorrhagia / 過長過多不規則月経	0	1 (0.2)
Menorrhagia / 月経過多	0	2 (0.4)
Menstruation irregular / 不規則月経	0	1 (0.2)
Uterine haemorrhage / 子宮出血	0	1 (0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (2.3)	16 (3.4)
Cough / 咳嗽	5 (1.0)	5 (1.1)
Asthma / 喘息	2 (0.4)	2 (0.4)
Oropharyngeal pain / 口腔咽頭痛	2 (0.4)	3 (0.6)
Dyspnoea / 呼吸困難	1 (0.2)	0
Nasal discomfort / 鼻部不快感	1 (0.2)	0
Pharyngeal swelling / 咽頭腫脹	1 (0.2)	0
Respiratory tract congestion / 気道うっ血	1 (0.2)	0
Epistaxis / 鼻出血	0	1 (0.2)
Mediastinal cyst / 縦隔嚢胞	0	1 (0.2)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)
Oropharyngeal discomfort / 口腔咽頭不快感	0	1 (0.2)
Pneumonitis / 肺臓炎	0	1 (0.2)
Pulmonary embolism / 肺塞栓症	0	1 (0.2)
Rhinitis allergic / アレルギー性鼻炎	0	1 (0.2)
Sinus congestion / 副鼻腔うっ血	0	1 (0.2)
Sneezing / くしゃみ	0	1 (0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害	42 (8.7)	83 (17.5)
Alopecia / 脱毛症	22 (4.6)	68 (14.3)
Rash / 発疹	5 (1.0)	2 (0.4)
Pruritus / そう痒症	3 (0.6)	5 (1.1)
Erythema / 紅斑	2 (0.4)	2 (0.4)
Urticaria / 蕁麻疹	2 (0.4)	0
Dry skin / 皮膚乾燥	1 (0.2)	1 (0.2)
Hyperhidrosis / 多汗症	1 (0.2)	0
Mechanical urticaria / 機械性蕁麻疹	1 (0.2)	0
Onychoclasis / 爪破損	1 (0.2)	0
Palmoplantar pustulosis / 掌蹠膿疱症	1 (0.2)	0
Pruritus generalised / 全身性そう痒症	1 (0.2)	2 (0.4)
Rash generalised / 全身性皮疹	1 (0.2)	0
Rash pruritic / そう痒性皮疹	1 (0.2)	2 (0.4)
Rosacea / 酒さ	1 (0.2)	0
Trichorrhexis / 裂毛	1 (0.2)	0

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)
Dandruff / 頭部粃糠疹	0	1 (0.2)
Dermatitis / 皮膚炎	0	1 (0.2)
Dermatitis allergic / アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.2)
Diffuse alopecia / びまん性脱毛症	0	2 (0.4)
Drug eruption / 薬疹	0	1 (0.2)
Eczema / 湿疹	0	1 (0.2)
Hand dermatitis / 手皮膚炎	0	1 (0.2)
Hypersensitivity vasculitis / 過敏性血管炎	0	1 (0.2)
Skin irritation / 皮膚刺激	0	1 (0.2)
Vascular disorders / 血管障害	7 (1.5)	10 (2.1)
Hypertension / 高血圧	5 (1.0)	7 (1.5)
Flushing / 潮紅	2 (0.4)	1 (0.2)
Deep vein thrombosis / 深部静脈血栓症	0	1 (0.2)
Hot flush / ほてり	0	1 (0.2)

- A patient with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the OMB 20mg treatment group.
- MedDRA Version 22.1 has been used for the reporting of adverse events.
- This analysis includes non-serious TEAEs up to and including safety cut-off (100 days after last study drug administration) and serious TEAEs regardless of the safety cutoff.

Table 7-8　　重篤な有害事象発現率（G2302 試験，SAF）

5.3.5.1-2-jp_trans_Table 14.3.1-9

OMB157G2302

Table 14.3.1-9
Serious treatment emergent adverse events, by primary system organ class and preferred term (OR)
Safety set

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Number of patients with at least one SAE	38 (7.9)	36 (7.6)	1.04 (0.63, 1.73)
Cardiac disorders / 心臓障害	3 (0.6)	1 (0.2)	2.97 (0.24,156.17)
Bundle branch block bilateral / 両側性脚ブロック	1 (0.2)	0	>100
Myocardial infarction / 心筋梗塞	1 (0.2)	0	>100
Nodal arrhythmia / 結節性不整脈	1 (0.2)	0	>100
Coronary artery disease / 冠動脈疾患	0	1 (0.2)	<1/100
Eye disorders / 眼障害	0	1 (0.2)	<1/100
Diplopia / 複視	0	1 (0.2)	<1/100
Gastrointestinal disorders / 胃腸障害	4 (0.8)	1 (0.2)	3.97 (0.39,195.74)
Abdominal pain upper / 上腹部痛	1 (0.2)	0	>100
Enteritis / 小腸炎	1 (0.2)	0	>100
Pancreatitis acute / 急性膵炎	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Umbilical hernia / 臍ヘルニア	1 (0.2)	0	>100
Intestinal obstruction / 腸閉塞	0	1 (0.2)	<1/100
General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.4)	1 (0.2)	1.97 (0.10,116.76)
Drug withdrawal syndrome / 薬剤離脱症候群	1 (0.2)	0	>100
Pyrexia / 発熱	1 (0.2)	0	>100
Non-cardiac chest pain / 非心臓性胸痛	0	1 (0.2)	<1/100
Hepatobiliary disorders / 肝胆道系障害	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.65)
Cholelithiasis / 胆石症	2 (0.4)	0	>100
Cholecystitis / 胆嚢炎	0	1 (0.2)	<1/100
Hepatic failure / 肝不全	0	1 (0.2)	<1/100
Infections and infestations / 感染症および寄生虫症	12 (2.5)	10 (2.1)	1.19 (0.46, 3.10)
Appendicitis / 虫垂炎	5 (1.0)	1 (0.2)	4.97 (0.55,235.48)
Urinary tract infection / 尿路感染	2 (0.4)	2 (0.4)	0.99 (0.07, 13.65)
Gastroenteritis / 胃腸炎	1 (0.2)	0	>100
Influenza / インフルエンザ	1 (0.2)	0	>100
Lower respiratory tract infection / 下気道感染	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Pneumonia / 肺炎	1 (0.2)	0	>100
Respiratory tract infection viral / ウイルス性気道感染	1 (0.2)	0	>100
Urosepsis / 尿路性敗血症	1 (0.2)	0	>100
Cystitis / 膀胱炎	0	1 (0.2)	<1/100
Osteomyelitis / 骨髄炎	0	1 (0.2)	<1/100
Paronychia / 爪囲炎	0	1 (0.2)	<1/100
Peritonitis / 腹膜炎	0	1 (0.2)	<1/100
Postoperative abscess / 術後膿瘍	0	1 (0.2)	<1/100
Sepsis / 敗血症	0	1 (0.2)	<1/100
Viral infection / ウイルス感染	0	1 (0.2)	<1/100
Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症	7 (1.5)	8 (1.7)	0.86 (0.26, 2.74)
Ankle fracture / 足関節部骨折	2 (0.4)	0	>100
Concussion / 脳振盪	1 (0.2)	0	>100
Fall / 転倒	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Humerus fracture / 上腕骨骨折	1 (0.2)	0	>100
Joint dislocation / 関節脱臼	1 (0.2)	0	>100
Rib fracture / 肋骨骨折	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Road traffic accident / 交通事故	1 (0.2)	0	>100
Tendon injury / 腱損傷	1 (0.2)	0	>100
Upper limb fracture / 上肢骨折	1 (0.2)	0	>100
Bone contusion / 骨挫傷	0	1 (0.2)	<1/100
Craniocerebral injury / 頭蓋脳損傷	0	1 (0.2)	<1/100
Femoral neck fracture / 大腿骨頚部骨折	0	1 (0.2)	<1/100
Head injury / 頭部損傷	0	1 (0.2)	<1/100
Incisional hernia / 瘢痕ヘルニア	0	1 (0.2)	<1/100
Ligament sprain / 靭帯捻挫	0	1 (0.2)	<1/100
Post procedural haematoma / 処置後血腫	0	1 (0.2)	<1/100
Post procedural inflammation / 処置後炎症	0	1 (0.2)	<1/100
Radius fracture / 橈骨骨折	0	1 (0.2)	<1/100
Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害	4 (0.8)	2 (0.4)	1.98 (0.28, 21.96)
Intervertebral disc compression / 椎間板圧迫	1 (0.2)	0	>100
Intervertebral disc protrusion / 椎間板突出	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Neck pain / 頚部痛	1 (0.2)	0	>100
Spondylitis / 脊椎炎	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Pathological fracture / 病的骨折	0	1 (0.2)	<1/100
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 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）	5 (1.0)	2 (0.4)	2.48 (0.40, 26.13)
Basal cell carcinoma / 基底細胞癌	2 (0.4)	1 (0.2)	1.97 (0.10,116.76)
Uterine leiomyoma / 子宮平滑筋腫	2 (0.4)	1 (0.2)	1.97 (0.10,116.76)
Fibroadenoma of breast / 乳腺線維腺腫	1 (0.2)	0	>100
Nervous system disorders / 神経系障害	4 (0.8)	4 (0.8)	0.99 (0.18, 5.32)
Syncope / 失神	2 (0.4)	0	>100
Headache / 頭痛	1 (0.2)	0	>100
Quadriplegia / 四肢麻痺	1 (0.2)	0	>100
Trigeminal neuralgia / 三叉神経痛	1 (0.2)	0	>100
Lumbar radiculopathy / 腰髄神経根障害	0	1 (0.2)	<1/100
Multiple sclerosis / 多発性硬化症	0	1 (0.2)	<1/100
Multiple sclerosis relapse / 多発性硬化症再発	0	1 (0.2)	<1/100
Myelopathy / 脊髄症	0	1 (0.2)	<1/100
Psychiatric disorders / 精神障害	1 (0.2)	2 (0.4)	0.49 (0.01, 9.48)
Suicidal ideation / 自殺念慮	1 (0.2)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Anxiety / 不安	0	1 (0.2)	<1/100
Depression / うつ病	0	1 (0.2)	<1/100
Major depression / 大うつ病	0	1 (0.2)	<1/100
Suicide attempt / 自殺企図	0	1 (0.2)	<1/100
Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害	0	1 (0.2)	<1/100
Urinary retention / 尿閉	0	1 (0.2)	<1/100
Reproductive system and breast disorders / 生殖系および乳房障害	1 (0.2)	5 (1.1)	0.20 (0.00, 1.76)
Testicular infarction / 精巣梗塞	1 (0.2)	0	>100
Benign prostatic hyperplasia / 良性前立腺肥大症	0	1 (0.2)	<1/100
Uterine haemorrhage / 子宮出血	0	1 (0.2)	<1/100
Uterine polyp / 子宮ポリープ	0	2 (0.4)	<1/100
Uterovaginal prolapse / 子宮腟脱	0	1 (0.2)	<1/100
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99 (0.01, 77.51)
Pulmonary sarcoidosis / 肺サルコイドーシス	1 (0.2)	0	>100
Pulmonary embolism / 肺塞栓症	0	1 (0.2)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=481 n (%)	TER 14mg N=474 n (%)	OR (95% CI)
Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害	1 (0.2)	0	>100
Angioedema / 血管浮腫	1 (0.2)	0	>100
Vascular disorders / 血管障害	0	2 (0.4)	<1/100
Aortic dissection / 大動脈解離	0	1 (0.2)	<1/100
Deep vein thrombosis / 深部静脈血栓症	0	1 (0.2)	<1/100

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an SAE under one treatment is counted only once in this SAE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of SAEs in the OMB 20mg treatment group.
- MedDRA Version 22.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Odds Ratio (OR) estimated via 2x2-table.
- This analysis includes serious TEAEs regardless of the safety cut-off.

Table 7-9　　有害事象発現率（G1301 試験，SAF）

5.3.5.1-3-jp_trans_Table 14.3.1-1

OMB157G1301 24 WEEK ANALYSIS

Table 14.3.1-1
Treatment emergent adverse events, regardless of study treatment relationship, by primary system organ class and preferred term
Safety set

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=43 n (%)	Placebo N=21 n (%)	OR (95% CI)
Number of patients with at least one AE	30 (69.8)	17 (81.0)	0.54 (0.11, 2.16)
Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害	2 (4.7)	1 (4.8)	0.98 (0.05, 60.40)
Lymphopenia / リンパ球減少症	2 (4.7)	0	>100
Anaemia / 貧血	0	1 (4.8)	<1/100
Eye disorders / 眼障害	3 (7.0)	0	>100
Blepharitis / 眼瞼炎	1 (2.3)	0	>100
Conjunctival hyperaemia / 結膜充血	1 (2.3)	0	>100
Dry eye / ドライアイ	1 (2.3)	0	>100
Gastrointestinal disorders / 胃腸障害	4 (9.3)	7 (33.3)	0.21 (0.04, 0.98)
Nausea / 悪心	2 (4.7)	1 (4.8)	0.98 (0.05, 60.40)
Abdominal pain / 腹痛	1 (2.3)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=43 n (%)	Placebo N=21 n (%)	OR (95% CI)
Vomiting / 嘔吐	1 (2.3)	1 (4.8)	0.48 (0.01, 39.23)
Constipation / 便秘	0	3 (14.3)	<1/100
Dental caries / 齲歯	0	2 (9.5)	<1/100
Diarrhoea / 下痢	0	1 (4.8)	<1/100
General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態	4 (9.3)	4 (19.0)	0.44 (0.07, 2.67)
Malaise / 倦怠感	2 (4.7)	1 (4.8)	0.98 (0.05, 60.40)
Asthenia / 無力症	1 (2.3)	1 (4.8)	0.48 (0.01, 39.23)
Injection site reaction / 注射部位反応	1 (2.3)	2 (9.5)	0.23 (0.00, 4.71)
Pyrexia / 発熱	1 (2.3)	0	>100
Adverse drug reaction / 医薬品副作用	0	1 (4.8)	<1/100
Infections and infestations / 感染症および寄生虫症	16 (37.2)	8 (38.1)	0.96 (0.29, 3.31)
Nasopharyngitis / 上咽頭炎	6 (14.0)	3 (14.3)	0.97 (0.18, 6.70)
Oral herpes / 口腔ヘルペス	4 (9.3)	0	>100
Rhinitis / 鼻炎	2 (4.7)	0	>100
Bronchitis / 気管支炎	1 (2.3)	0	>100
Conjunctivitis / 結膜炎	1 (2.3)	0	>100
Furuncle / せつ	1 (2.3)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=43 n (%)	Placebo N=21 n (%)	OR (95% CI)
Impetigo / 膿痂疹	1 (2.3)	0	>100
Influenza / インフルエンザ	1 (2.3)	1 (4.8)	0.48 (0.01, 39.23)
Periodontitis / 歯周炎	1 (2.3)	0	>100
Sinusitis / 副鼻腔炎	1 (2.3)	0	>100
Upper respiratory tract infection / 上気道感染	1 (2.3)	0	>100
Otitis media / 中耳炎	0	1 (4.8)	<1/100
Pharyngitis / 咽頭炎	0	1 (4.8)	<1/100
Sinusitis fungal / 真菌性副鼻腔炎	0	1 (4.8)	<1/100
Systemic infection / 全身性感染	0	1 (4.8)	<1/100
Urinary tract infection / 尿路感染	0	1 (4.8)	<1/100
Viral upper respiratory tract infection / ウイルス性上気道感染	0	1 (4.8)	<1/100
Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症	12 (27.9)	7 (33.3)	0.77 (0.22, 2.86)
Injection related reaction / 注射に伴う反応	10 (23.3)	7 (33.3)	0.61 (0.17, 2.30)
Contusion / 挫傷	1 (2.3)	0	>100
Fall / 転倒	1 (2.3)	0	>100
Ligament sprain / 靱帯捻挫	1 (2.3)	1 (4.8)	0.48 (0.01, 39.23)
Tooth fracture / 歯牙破折	1 (2.3)	0	>100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=43 n (%)	Placebo N=21 n (%)	OR (95% CI)
Investigations / 臨床検査	1 (2.3)	4 (19.0)	0.10 (0.00, 1.16)
Blood bilirubin increased / 血中ビリルビン増加	1 (2.3)	1 (4.8)	0.48 (0.01, 39.23)
Alanine aminotransferase increased / アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (4.8)	<1/100
Aspartate aminotransferase increased / アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (4.8)	<1/100
Gamma-glutamyltransferase increased / γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (4.8)	<1/100
Lymphocyte count decreased / リンパ球数減少	0	1 (4.8)	<1/100
Transaminases increased / トランスアミナーゼ上昇	0	1 (4.8)	<1/100
Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害	6 (14.0)	2 (9.5)	1.54 (0.24, 16.92)
Back pain / 背部痛	3 (7.0)	1 (4.8)	1.50 (0.11, 82.63)
Periarthritis / 関節周囲炎	2 (4.7)	0	>100
Arthralgia / 関節痛	1 (2.3)	0	>100
Osteoarthritis / 変形性関節症	1 (2.3)	0	>100
Pain in extremity / 四肢痛	1 (2.3)	0	>100
Musculoskeletal pain / 筋骨格痛	0	1 (4.8)	<1/100
Neck pain / 頚部痛	0	2 (9.5)	<1/100

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=43 n (%)	Placebo N=21 n (%)	OR (95% CI)
Tenosynovitis / 腱鞘炎	0	1 (4.8)	<1/100
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 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）	0	1 (4.8)	<1/100
Lipoma / 脂肪腫	0	1 (4.8)	<1/100
Nervous system disorders / 神経系障害	9 (20.9)	5 (23.8)	0.85 (0.21, 3.77)
Tension headache / 緊張性頭痛	4 (9.3)	3 (14.3)	0.62 (0.09, 4.68)
Headache / 頭痛	2 (4.7)	1 (4.8)	0.98 (0.05, 60.40)
Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy / 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1 (2.3)	0	>100
Migraine / 片頭痛	1 (2.3)	0	>100
Somnolence / 傾眠	1 (2.3)	0	>100
Dizziness / 浮動性めまい	0	1 (4.8)	<1/100
Migraine without aura / 前兆を伴わない片頭痛	0	1 (4.8)	<1/100
Psychiatric disorders / 精神障害	0	3 (14.3)	<1/100
Insomnia / 不眠症	0	3 (14.3)	<1/100
Reproductive system and breast disorders / 生殖系および乳房障害	1 (2.3)	1 (4.8)	0.48 (0.01, 39.23)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=43 n (%)	Placebo N=21 n (%)	OR (95% CI)
Dysmenorrhoea / 月経困難症	1 (2.3)	1 (4.8)	0.48 (0.01, 39.23)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (9.3)	0	>100
Cough / 咳嗽	1 (2.3)	0	>100
Epistaxis / 鼻出血	1 (2.3)	0	>100
Oropharyngeal discomfort / 口腔咽頭不快感	1 (2.3)	0	>100
Upper respiratory tract inflammation / 上気道の炎症	1 (2.3)	0	>100
Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害	1 (2.3)	1 (4.8)	0.48 (0.01, 39.23)
Rash / 発疹	1 (2.3)	0	>100
Papule / 丘疹	0	1 (4.8)	<1/100
Vascular disorders / 血管障害	0	1 (4.8)	<1/100
Hot flush / ほてり	0	1 (4.8)	<1/100

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the Ofatumumab 20mg treatment group.

- MedDRA Version 22.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Odds Ratio (OR) estimated via 2x2-table.

Table 7-10　　副作用発現率（G1301 試験，SAF）

5.3.5.1-3-jp_trans_Table 14.3.1-5

OMB157G1301 24 WEEK ANALYSIS

Table 14.3.1-5
Drug related treatment emergent adverse events, by primary system organ class and preferred term
Safety set

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=43 n (%)	Placebo N=21 n (%)
Number of patients with at least one AE	12 (27.9)	8 (38.1)
Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害	2 (4.7)	0
Lymphopenia / リンパ球減少症	2 (4.7)	0
General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.3)	2 (9.5)
Injection site reaction / 注射部位反応	1 (2.3)	2 (9.5)
Infections and infestations / 感染症および寄生虫症	1 (2.3)	3 (14.3)
Nasopharyngitis / 上咽頭炎	1 (2.3)	0
Sinusitis / 副鼻腔炎	1 (2.3)	0
Pharyngitis / 咽頭炎	0	1 (4.8)
Sinusitis fungal / 真菌性副鼻腔炎	0	1 (4.8)
Urinary tract infection / 尿路感染	0	1 (4.8)
Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症	10 (23.3)	7 (33.3)
Injection related reaction / 注射に伴う反応	10 (23.3)	7 (33.3)
Investigations / 臨床検査	0	1 (4.8)
Lymphocyte count decreased / リンパ球数減少	0	1 (4.8)
Nervous system disorders / 神経系障害	1 (2.3)	0
Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy / 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1 (2.3)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害	0	1 (4.8)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=43 n (%)	Placebo N=21 n (%)
Papule / 丘疹	0	1 (4.8)

- A patient with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this event category
For that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in
Alphabetical order
- MedDRA Version 22.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 7-11　　有害事象発現率（G1301 試験，Extension SAF）

5.3.5.1-4-Week 48-jp_trans_Table 14.3.1-1

OMB157G1301 48 WEEK ANALYSIS

Table 14.3.1-1
Treatment emergent adverse events, regardless of study treatment relationship, by primary system organ class and preferred term
Extension Safety set

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=40 n (%)	Placebo-OMB 20mg N=19 n (%)	All Patients N=59 n (%)
Number of patients with at least one AE	33 (82.5)	11 (57.9)	44 (74.6)
Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害	2 (5.0)	3 (15.8)	5 (8.5)
Anaemia / 貧血	0	2 (10.5)	2 (3.4)
Lymphopenia / リンパ球減少症	2 (5.0)	0	2 (3.4)
Leukopenia / 白血球減少症	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Lymphadenitis / リンパ節炎	0	1 (5.3)	1 (1.7)
Cardiac disorders / 心臓障害	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Cardiac failure acute / 急性心不全	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Eye disorders / 眼障害	3 (7.5)	0	3 (5.1)
Blepharitis / 眼瞼炎	1 (2.5)	0	1 (1.7)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=40 n (%)	Placebo-OMB 20mg N=19 n (%)	All Patients N=59 n (%)
Conjunctival hyperaemia / 結膜充血	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Dry eye / ドライアイ	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Gastrointestinal disorders / 胃腸障害	10 (25.0)	2 (10.5)	12 (20.3)
Constipation / 便秘	1 (2.5)	1 (5.3)	2 (3.4)
Dental caries / 齲歯	2 (5.0)	0	2 (3.4)
Diarrhoea / 下痢	2 (5.0)	0	2 (3.4)
Gastritis / 胃炎	2 (5.0)	0	2 (3.4)
Gastrooesophageal reflux disease / 胃食道逆流性疾患	1 (2.5)	1 (5.3)	2 (3.4)
Nausea / 悪心	2 (5.0)	0	2 (3.4)
Abdominal pain / 腹痛	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Dyspepsia / 消化不良	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Gastric ulcer haemorrhage / 出血性胃潰瘍	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Gastrointestinal disorder / 胃腸障害	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Gastrooesophageal sphincter insufficiency / 胃食道括約筋機能不全	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Oral pain / 口腔内痛	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Vomiting / 嘔吐	1 (2.5)	0	1 (1.7)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=40 n (%)	Placebo-OMB 20mg N=19 n (%)	All Patients N=59 n (%)
General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態	5 (12.5)	2 (10.5)	7 (11.9)
Injection site reaction / 注射部位反応	3 (7.5)	1 (5.3)	4 (6.8)
Malaise / 倦怠感	2 (5.0)	0	2 (3.4)
Asthenia / 無力症	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Physical deconditioning / 体調不良	0	1 (5.3)	1 (1.7)
Pyrexia / 発熱	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Immune system disorders / 免疫系障害	2 (5.0)	0	2 (3.4)
Hypersensitivity / 過敏症	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Seasonal allergy / 季節性アレルギー	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Infections and infestations / 感染症および寄生虫症	24 (60.0)	7 (36.8)	31 (52.5)
Nasopharyngitis / 上咽頭炎	9 (22.5)	4 (21.1)	13 (22.0)
Oral herpes / 口腔ヘルペス	6 (15.0)	0	6 (10.2)
Bronchitis / 気管支炎	2 (5.0)	1 (5.3)	3 (5.1)
Influenza / インフルエンザ	3 (7.5)	0	3 (5.1)
Rhinitis / 鼻炎	2 (5.0)	1 (5.3)	3 (5.1)
Sinusitis / 副鼻腔炎	2 (5.0)	0	2 (3.4)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=40 n (%)	Placebo-OMB 20mg N=19 n (%)	All Patients N=59 n (%)
Upper respiratory tract infection / 上気道感染	2 (5.0)	0	2 (3.4)
Bacterial vaginosis / 細菌性膣症	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Cervicitis / 子宮頚管炎	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Conjunctivitis / 結膜炎	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Cystitis / 膀胱炎	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Furuncle / せつ	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Gastroenteritis / 胃腸炎	0	1 (5.3)	1 (1.7)
Gingivitis / 歯肉炎	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Impetigo / 膿痂疹	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Otitis media / 中耳炎	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Periodontitis / 歯周炎	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Pharyngitis / 咽頭炎	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Tracheitis / 気管炎	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Varicella / 水痘	0	1 (5.3)	1 (1.7)
Vulvitis / 外陰部炎	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症	12 (30.0)	5 (26.3)	17 (28.8)
Injection related reaction / 注射に伴う反応	10 (25.0)	4 (21.1)	14 (23.7)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=40 n (%)	Placebo-OMB 20mg N=19 n (%)	All Patients N=59 n (%)
Contusion / 挫傷	1 (2.5)	1 (5.3)	2 (3.4)
Fall / 転倒	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Ligament sprain / 靭帯捻挫	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Tooth fracture / 歯牙破折	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Investigations / 臨床検査	6 (15.0)	3 (15.8)	9 (15.3)
Alanine aminotransferase increased / アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.0)	0	2 (3.4)
Aspartate aminotransferase increased / アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Blood alkaline phosphatase increased / 血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Blood bilirubin increased / 血中ビリルビン増加	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Blood immunoglobulin M decreased / 血中免疫グロブリンM減少	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Glucose urine present / 尿中ブドウ糖陽性	0	1 (5.3)	1 (1.7)
Hepatitis viral test / 肝炎ウイルス検査	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Lymphocyte count decreased / リンパ球数減少	0	1 (5.3)	1 (1.7)
Vitamin D decreased / ビタミンD減少	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Weight increased / 体重増加	0	1 (5.3)	1 (1.7)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=40 n (%)	Placebo-OMB 20mg N=19 n (%)	All Patients N=59 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害	6 (15.0)	2 (10.5)	8 (13.6)
Back pain / 背部痛	3 (7.5)	1 (5.3)	4 (6.8)
Periarthritis / 関節周囲炎	2 (5.0)	0	2 (3.4)
Arthralgia / 関節痛	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Myalgia / 筋肉痛	0	1 (5.3)	1 (1.7)
Osteoarthritis / 変形性関節症	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Pain in extremity / 四肢痛	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Nervous system disorders / 神経系障害	12 (30.0)	0	12 (20.3)
Tension headache / 緊張性頭痛	5 (12.5)	0	5 (8.5)
Headache / 頭痛	3 (7.5)	0	3 (5.1)
Migraine / 片頭痛	2 (5.0)	0	2 (3.4)
Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy / 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Somnolence / 傾眠	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Trigeminal neuralgia / 三叉神経痛	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Psychiatric disorders / 精神障害	1 (2.5)	0	1 (1.7)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=40 n (%)	Placebo-OMB 20mg N=19 n (%)	All Patients N=59 n (%)
Insomnia / 不眠症	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Proteinuria / 蛋白尿	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Reproductive system and breast disorders / 生殖系および乳房障害	4 (10.0)	2 (10.5)	6 (10.2)
Dysmenorrhoea / 月経困難症	2 (5.0)	0	2 (3.4)
Amenorrhoea / 無月経	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Cervical polyp / 子宮頚管ポリープ	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Endometriosis / 子宮内膜症	0	1 (5.3)	1 (1.7)
Menorrhagia / 月経過多	0	1 (5.3)	1 (1.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (10.0)	0	4 (6.8)
Cough / 咳嗽	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Epistaxis / 鼻出血	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Oropharyngeal discomfort / 口腔咽頭不快感	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Upper respiratory tract inflammation / 上気道の炎症	1 (2.5)	0	1 (1.7)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=40 n (%)	Placebo-OMB 20mg N=19 n (%)	All Patients N=59 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害	4 (10.0)	2 (10.5)	6 (10.2)
Rash / 発疹	4 (10.0)	0	4 (6.8)
Dermatitis allergic / アレルギー性皮膚炎	0	1 (5.3)	1 (1.7)
Dermatitis contact / 接触皮膚炎	0	1 (5.3)	1 (1.7)
Pruritus / そう痒症	0	1 (5.3)	1 (1.7)
Vascular disorders / 血管障害	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Hyperaemia / 充血	1 (2.5)	0	1 (1.7)

- Analysis includes AEs under ofatumumab treatment. Then the Placebo-OMB 20mg group includes only AEs reported on or after first dose date of ofatumumab.
- A patient with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this event category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in All patients group.
- MedDRA Version 23.0 has been used for the reporting of adverse events.

Table 7-12　　副作用発現率（G1301 試験，Extension SAF）

5.3.5.1-4-Week 48-jp_trans_Table 14.3.1-5

OMB157G1301 48 WEEK ANALYSIS

Table 14.3.1-5
Drug related treatment emergent adverse events, by primary system organ class and preferred term
Extension Safety set

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=40 n (%)	Placebo-OMB 20mg N=19 n (%)	All Patients N=59 n (%)
Number of patients with at least one AE	17 (42.5)	6 (31.6)	23 (39.0)
Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害	2 (5.0)	0	2 (3.4)
Lymphopenia / リンパ球減少症	2 (5.0)	0	2 (3.4)
Leukopenia / 白血球減少症	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Cardiac disorders / 心臓障害	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Cardiac failure acute / 急性心不全	1 (2.5)	0	1 (1.7)
General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態	3 (7.5)	1 (5.3)	4 (6.8)
Injection site reaction / 注射部位反応	3 (7.5)	1 (5.3)	4 (6.8)
Infections and infestations / 感染症および寄生虫症	2 (5.0)	1 (5.3)	3 (5.1)
Nasopharyngitis / 上咽頭炎	1 (2.5)	1 (5.3)	2 (3.4)
Cystitis / 膀胱炎	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Influenza / インフルエンザ	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Sinusitis / 副鼻腔炎	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症	10 (25.0)	4 (21.1)	14 (23.7)
Injection related reaction / 注射に伴う反応	10 (25.0)	4 (21.1)	14 (23.7)
Investigations / 臨床検査	1 (2.5)	1 (5.3)	2 (3.4)
Blood immunoglobulin M decreased / 血中免疫グロブリンM減少	1 (2.5)	0	1 (1.7)

Primary system organ class Preferred term	OMB 20mg N=40 n (%)	Placebo-OMB 20mg N=19 n (%)	All Patients N=59 n (%)
Lymphocyte count decreased / リンパ球数減少	0	1 (5.3)	1 (1.7)
Nervous system disorders / 神経系障害	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy / 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Rash / 発疹	1 (2.5)	0	1 (1.7)

- Analysis includes AEs under ofatumumab treatment. Then the Placebo-OMB 20mg group includes only AEs reported on or after First dose date of ofatumumab.
- A patient with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this event category For that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in Descending frequency of the AEs in All patients group.
- MedDRA Version 23.0 has been used for the reporting of adverse events.

2.7.5 参考文献

目次

目次 2
1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 3
2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 3
3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 3
4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 4

1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

FDA Guidance for Industry Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence (2001) (Internet) Available from <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/statistical-approaches-establishing-bioequivalence > (Accessed 17 June 2020) (available upon request)

厚生労働省（2020）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 薬生薬審発 0319 第 1 号 2020 年 3 月 19 日 (Internet) Available from: <https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T200323I0010.pdf> (Accessed 17 June 2020) (available upon request)

2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

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

3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

[Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, et al. (2017)] Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. Mult Scler; 23(5):721-33.

[Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. (2014)] Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol; 13(3):247-56.

[De Stefano N, Airas L, Grigoriadis N, et al. (2014)] Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis. CNS Drugs; 28(2):147-56.

[Freedman MS (2013)] Teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: therapeutic utility. Ther Adv Chronic Dis; 4(5):192-205.

[Gaetano L, Häring DA, Radue EW, et al. (2018)] Fingolimod effect on gray matter, thalamus, and white matter in patients with multiple sclerosis. Neurology; 90(15):e1324-32.

Hobart J and Cano S (2009) Improving the evaluation of therapeutic interventions in multiple sclerosis: the role of new psychometric methods. Health Technol Assess; 13(12):iii, ix-x, 1-177. (internet) Available from: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta13120/#/abstract> (Accessed 12 Jun 2020) (available upon request)

[McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. (2001)] Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol; 50(1):121-7.

[O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. (2011)] Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med; 365(14):1293-303.

[Radue EW, Sprenger T, Gaetano L, et al. (2017)] Teriflunomide slows BVL in relapsing MS: A reanalysis of the TEMSO MRI data set using SIENA. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm; 4(5):e390.

[Schoonheim MM, Hulst HE, Brandt RB, et al. (2015)] Thalamus structure and function determine severity of cognitive impairment in multiple sclerosis. Neurology; 84(8):776-83.

[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.

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)

4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

[Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, et al. (2011)] Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. Blood; 117(5):1499-506.