2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

目次 2
略号一覧 4
1 生物薬剤学試験 5
1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験 5
1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験 6
1.2.1 G2102 試験（評価資料） 6
2 臨床薬物動態（PK）試験 21
3 臨床薬力学（PD）試験 21
3.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験 21
3.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験 22
3.2.1 OMS112831 試験（参考資料） 22
3.2.2 OMS115102 試験（参考資料） 50
4 有効性及び安全性試験 66
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験 66
4.1.1 G2301 試験（評価資料） 66
4.1.2 G2302 試験（評価資料） 96
4.1.3 G1301 試験（評価資料）（投与 24 週間コアパート） 126
4.1.4 G1301 試験（評価試験）（投与 48 週間継続投与パート） 148
5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 169

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	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	-
ABD	abdomen	腹部
AI	autoinjector	オートインジェクター
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARR	annualized relapse rate	年間再発率
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
AUCinf	Area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve extrapolated to infinity	無限大時間まで外挿した血漿（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
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
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
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
EDSS	expanded disability status scale	総合障害度スケール
Emax	maximum effect	最大効果
EOS	End of Study	試験終了時
EQ-5D	EuroQoL 5 Dimension	-
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
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
IgD	immunoglobulin D	免疫グロブリン D
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IQR	interquartile range	四分位範囲
ITT	Intention-to-treat	-
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
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale	-

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MS	multiple sclerosis	多発性硬化症
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite	-
MSIS-29	Multiple Sclerosis Impact Scale	-
NEDA	No evidence of disease activity	-
NfL	neurofilament light chain	ニューロフィラメントL鎖
NSD	needle safety device	安全装置
OMB	ofatumumab	オファツムマブ
PBO	placebo	プラセボ
PD	pharmacodynamics	薬力学
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
po	per os	経口投与
PPS	per-protocol set	Per-protocol集団
PT	preferred term	基本語
q4w	every 4 week	4週ごと
q12w	every 12 week	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
RAN	randomized Set	ランダム化集団
RMS	relapsing multiple sclerosis	再発を伴う多発性硬化症
RRMS	relapsing-remitting multiple sclerosis	再発寛解型多発性硬化症
RSABE	reference-scaled average bioequivalence	-
SAF	safety set	安全性解析対象集団
sc	Subcutaneous (ly)	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
SDMT	symbol digit modalities test	-
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
T1/2	elimination half life	消失半減期
T25FW	Timed 25-Foot Walk	25フィート時間制限性歩行試験
TER	teriflunomide	-
THI	thigh	大腿部
Tmax	time to reach the maximum drug plasma (serum/blood) concentration following drug administration	最高血漿（血清/血液）中薬物濃度到達時間
Vss	Steady state volume of distribution	定常状態の分布容積
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment questionnaire	-

1 生物薬剤学試験

1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験

該当なし

1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験

1.2.1 G2102 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.1.2-1-G2102 試験

試験の標題

A 12 week randomized open label parallel group multicenter study to evaluate bioequivalence of 20 mg subcutaneous ofatumumab injected by pre-filled syringe or autoinjector in adult RMS patients (Week 12 analysis)

治験実施医療機関

計 41 医療機関（オーストリア，ブルガリア，チェコ共和国，エストニア，ラトビア，リトアニア，ロシア，スペイン，米国）

試験期間

2018 年 9 月 11 日（最初の被験者の初回来院日）～試験継続中

主要解析のデータカットオフ日：2019 年 8 月 26 日（最後の被験者の最終投与日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

安全装置（NSD）付きプレフィルドシリンジ（PFS）製剤（以下，PFS 製剤）及び PFS を組み込んだオートインジェクター（AI）製剤（以下，AI 製剤）を用いて，OMB157（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。

副次目的

腹部又は大腿部に OMB を皮下投与したときの薬物動態（PK）を解析する。

OMB の免疫原性，安全性，及び忍容性を評価する。

探索目的

PK/PD モデリングのデータとして利用する。

MS 疾患活動性のバイオマーカーとして血清ニューロフィラメント L 鎖（NfL）を評価する。

- 治療開始後の早期反応性 NfL を評価する。
- 血清 NfL 濃度上昇の相対的なタイミングと MRI における Gd 造影病変の有無を評価する。

試験方法

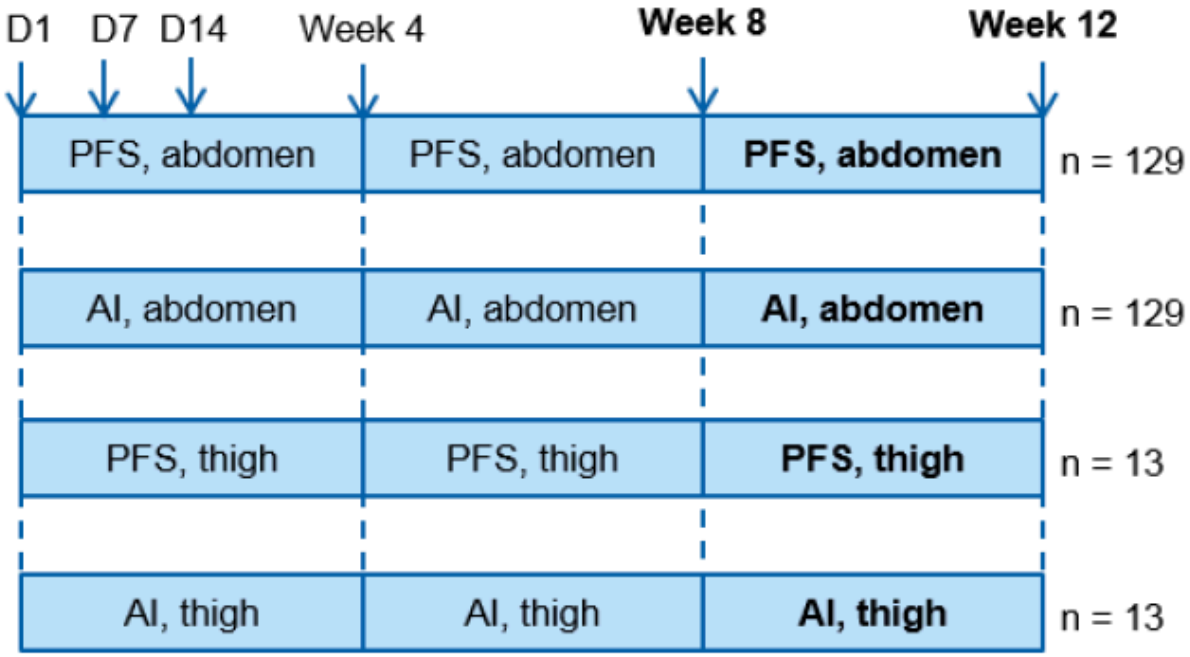
本試験は，RMS 患者を対象に，AI 製剤と PFS 製剤を用いて OMB 20 mg を皮下投与したときの生物学的同等性を評価することを目的とした，多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間比較，国際共同第 II 相試験である。本試験は，スクリーニング期（最長 30 日），治療期（試験終了基準を満たすまで，最長 12 週），追跡調査期（最短 9 ヵ月）の 3 期で構成された（Figure 1-1）。

スクリーニング期で適格と判断された被験者を，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）の順に 10：10：1：1 の比でランダム化し，OMB 20 mg を非盲検で皮下投与した。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，被験者に対し OMB 20 mg を Day 1，Day 7，Day 14，Day 28，以降 4 週ごとに皮下投与した。追跡調査期は，治療期（12 週）を完了し，継続投与試験（G2399 試験）に組み入れられなかった被験者，又は治験薬の投与を早期に中止した被験者に適用された。追跡調査期は，B 細胞がベースライン値又は基準値下限（LLN）に回復する期間でいずれか早い期間，又は治験薬投与完了又は中止後，最短 9 ヵ月とした。

なお，治験薬投与完了又は中止後 9 ヵ月時点で B 細胞数がベースライン値又は LLN にまで回復していない被験者では，該当しなくなるまで 9 ヵ月以降も 3 ヵ月ごとに来院し，評価することとした。

Figure 1-1　　試験デザイン（G2102 試験）



Source: Figure 9-1
D：Day，abdomen：腹部，thigh：大腿部

なお，本試験では，治療期の Day 1 に製剤（PFS 製剤又は AI 製剤）及び注射部位（腹部又は大腿部）に基づき 150 名の被験者を，AI 腹部群，PFS 腹部群，AI 大腿部群，PFS 大腿部群の順に 5：5：1：1 の比でランダム化する予定であったが，治験実施計画書に規定されたとおり 36 名が 12 週後に達した時点で中間解析を実施した結果，治験依頼者はさらに被験者数が必要と判断し，284 名を AI 腹部群，PFS 腹部群，AI 大腿部群，PFS 大腿部群の順に 10：10：1：1 の比でランダム化することとした。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：284 名（AI 腹部群：129 名，PFS 腹部群：129 名，AI 大腿部群：13 名，PFS 大腿部群：13 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- スクリーニング時点で 18 歳以上 55 歳以下の患者（性別は問わない）
- McDonald 診断基準（2010 年改訂版）により MS と診断された患者
- RRMS 又は SPMS に該当する RMS 患者
- 以下のいずれかに該当する疾患活動性が認められた患者
  - スクリーニング前 1 年以内に 1 回以上の再発
  - スクリーニング前 2 年以内に 2 回以上の再発

- ランダム化前 1 年以内の Gd 造影病変（過去に Gd 造影病変がない場合でも，スクリーニング時に Gd 造影病変が確認されたら，組入れ可能とした）
- スクリーニング時の EDSS が 0 以上 5.5 以下の患者
- ランダム化前 1 ヵ月間，神経学的に安定している患者

用量及び投与方法

PFS 製剤及び AI 製剤を用いて，腹部又は大腿部に OMB 20 mg を Day 1，Day 7，Day 14，Day 28，以降 4 週ごとに皮下投与

注射に伴う反応を軽減させるため，皮下投与前に，アセトアミノフェン及び/又は抗ヒスタミン剤（又は同等の薬剤）の経口投与を推奨した。また，初回投与時のみ，メチルプレドニゾロン 100 mg（又は同等の薬剤）の静脈内投与も許容した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 30 日

治療期：最長 12 週

追跡調査期：最短 9 ヵ月（B 細胞数の回復が認められるまで）

評価項目

PK/PD を主要評価項目として評価した。主要評価項目である生物学的同等性の評価は，AI 腹部群と PFS 腹部群との間で実施した。

PK/PD

血漿中 OMB 濃度，PK パラメータ（Cmax 及び AUCtau）

CD19 陽性 B 細胞数

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査），心電図，バイタルサイン，免疫原性

統計手法

（1）解析対象集団

- 生物学的同等性解析対象集団：AI 腹部群及び PFS 腹部群にランダム化された，Week 8 で皮下投与した後の PK データを有するすべての被験者の集団
- PK 解析対象集団：各群にランダム化された，治療期に PK データを有するすべての被験者の集団
- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者の集団

（2）安全性

安全性評価項目はすべて SAF を対象に，実際に投与された治験薬の投与群に従って解析した。安全性評価対象期間は，特に記載のない限り，安全性データのカットオフ日（治験薬最終投与から 100 日後）までのデータを用いて解析した。

有害事象は発現被験者数とその割合を投与群別，基本語（PT）別，治験薬との関連別，及び重症度別に要約した。有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 22.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，CTCAE 5.0 版を用いた。なお，該当する有害事象が CTCAE に記載されていない場合は，4 段階（Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象）で評価した。Grade 5（死亡）は使用しなかった。臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また，ベースライン後に新たに発現又は悪化した異常に該当した被験者数とその割合を集計した。

（3）PK/PD

AUCtau 及び Cmax は生物学的同等性解析対象集団を対象に解析した。PK 及び PD 評価項目は，PK 解析対象集団を対象に，評価時点別に記述統計量を提示した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 1-1 に示す。

本試験では 344 名がスクリーニングされ，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）がランダム化された。ランダム化された 284 名のうち，283 名が治療期を完了し，1 名（PFS 腹部群）が治療期に試験を中止した 。

治療期に試験を中止した被験者 1 名の理由は，有害事象（血中免疫グロブリン M 減少）であった（Listing 14.3.2-3）。

Table 1-1 被験者の内訳（G2102 試験，SAF）

Disposition/Reason	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 (%)
治療期を完了した被験者	128 (100)	129 (99.2)	13 (100)	13 (100)	283 (99.6)
治験薬投与を中止	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
中止理由					
有害事象	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)

Source: Table 14.1-1.1

解析したデータセット

解析対象集団を Table 1-2 に示す。

ランダム化された 284 名のうち，すべての被験者が PK 解析対象集団及び SAF に含まれた。AI 腹部群及び PFS 腹部群のすべての被験者 258 名が生物学的同等性解析集団に含まれた。

Table 1-2 解析対象集団（G2102 試験，All screened patients）

Analysis Population	AI 腹部群	PFS 腹部群	AI 大腿部群	PFS 大腿部群	All Patients
生物学的同等性解析対象集団	128	130	-	-	258
PK 解析対象集団	128	130	13	13	284
SAF	128	130	13	13	284

Source: Table 14.1-2.1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

主な人口統計学的データ（SAF）を Table 1-3 に示す。

主な人口統計学的データに関して投与群間で不均衡はみられなかった。SAF 全体で女性が多く（70.1%），平均年齢は 37.3 歳，平均体重は 73.70 kg で，ほとんど（96.8%）が白人であった。

Table 1-3 主な人口統計学的データ（G2102 試験，SAF）

	AI 腹部群 N = 128	PFS 腹部群 N = 130	AI 大腿部群 N = 13	PFS 大腿部群 N = 13	All Patients N = 284
年齢：Group - n (%)					
18 to 30 years	32 (25.0)	29 (22.3)	5 (38.5)	2 (15.4)	68 (23.9)
31 to 40 years	42 (32.8)	53 (40.8)	3 (23.1)	10 (76.9)	108 (38.0)
41 to 55 years	54 (42.2)	48 (36.9)	5 (38.5)	1 (7.7)	108 (38.0)
年齢 (years)					
Mean	37.8	37.4	35.4	33.2	37.3
SD	9.37	8.66	8.75	6.18	8.92
Min	20	18	18	19	18
Median	38.0	38.0	38.0	34.0	37.0
Max	55	55	46	45	55
性別 - n (%)					
Male	36 (28.1)	40 (30.8)	4 (30.8)	5 (38.5)	85 (29.9)
Female	92 (71.9)	90 (69.2)	9 (69.2)	8 (61.5)	199 (70.1)
人種 - n (%)					
American Indian or Alaska Native	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)
Black or African American	2 (1.6)	4 (3.1)	0	0	6 (2.1)
White	125 (97.7)	125 (96.2)	13 (100)	12 (92.3)	275 (96.8)
Mixed	0	1 (0.8)	0	1 (7.7)	2 (0.7)
体重 (kg)					
Mean	73.37	73.93	79.44	68.94	73.70
SD	17.788	19.000	21.346	14.711	18.376
Min	44.6	45.5	52.1	45.4	44.6
Median	69.75	70.88	75.00	70.31	70.00
Max	131.5	168.0	120.2	95.8	168.0
BMI (kg/m^2)					
Mean	25.50	25.58	26.82	23.99	25.53
SD	6.034	6.234	7.295	4.967	6.127
Min	17.8	16.8	19.1	16.1	16.1
Median	24.12	24.03	26.56	22.66	24.08
Max	51.2	59.5	45.0	32.1	59.5

Source: Table 14.1-3.1
体重はベースライン時に計測した。
BMI は raw データに基づき算出した。

ベースラインの疾患特性に関して，全体的に MS 疾患特性に関して投与群間で不均衡はみられなかった。MS 診断後の期間の平均値は 6.59 年，過去 12 ヵ月の再発回数の平均値は 1.3 回，直近の再発からの期間の平均値は 6.54 ヵ月，EDSS の中央値は 2.50 であった（Table 14.1-3.2，Table 14.1-3.3）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

SAF の治験薬曝露期間の中央値は各群で 85.0～86.0 日であり，投与群間で大きな違いはみられなかった。総曝露期間が 12 週以上の被験者の割合は 90.1%であった（Table 1-4）。

Table 1-4　　治験薬の曝露状況（G2102 試験，SAF）

Duration of exposure	AI 腹部群 N = 128	PFS 腹部群 N = 130	AI 大腿部群 N = 13	PFS 大腿部群 N = 13	All Patients N = 284
Cumulative exposure - n(%)					
≥ 4 weeks	128 (100)	130 (100)	13 (100)	13 (100)	284 (100)
≥ 8 weeks	128 (100)	130 (100)	13 (100)	13 (100)	284 (100)
≥ 12 weeks	117 (91.4)	113 (86.9)	13 (100)	13 (100)	256 (90.1)
Exposure in days					
Mean	87.9	87.9	89.5	90.2	88.1
SD	7.81	9.15	11.61	10.09	8.71
Median	85.0	85.0	85.0	86.0	85.0
Min~Max	82~126	57~121	84~126	84~113	57~126
Patient-years	30.8	31.3	3.2	3.2	68.5

Source: Table 14.3-1.2

曝露期間は，最終注射日－最初の注射日＋31－合計［（j＋1）回目の注射日－j 回目の注射日－31］として算出した。ここで，j 及び j＋1 は，31 日を超えた間隔での連続注射を示す（被験者は 28+/−3 日ごとに皮下注射するため）。

Patient-years は，各群の全被験者の曝露日数の合計/365.25 として算出した。

（2）有害事象

1）有害事象

有害事象発現率は，AI 腹部群で 60.9%，PFS 腹部群で 53.8%，AI 大腿部群で 53.8%，PFS 大腿部群で 53.8%（以下同順）であった。

PT 別で，全体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 1-5）。

Table 1-5 有害事象発現被験者数・発現率（全体で 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	1 (7.7)	29 (10.2)
頭痛	13 (10.2)	7 (5.4)	0	1 (7.7)	21 (7.4)
下痢	6 (4.7)	4 (3.1)	1 (7.7)	0	11 (3.9)
疲労	3 (2.3)	4 (3.1)	1 (7.7)	0	8 (2.8)
上咽頭炎	2 (1.6)	5 (3.8)	0	1 (7.7)	8 (2.8)
鼻炎	3 (2.3)	3 (2.3)	0	1 (7.7)	7 (2.5)

Source: Table 14.3.1-7

PT は全体の発現率で降順とした。

同一の被験者が，複数の有害事象を発現した場合，「合計」で 1 名として集計した。

同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。

安全性データのカットオフ日（治験薬最終投与後 100 日）までに発現した有害事象を集計した。カットオフ日以降に発現した重篤な有害事象も集計に含めた。

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

副作用発現率は，AI 腹部群で 43.0%，PFS 腹部群で 36.2%，AI 大腿部群で 38.5%，PFS 大腿部群で 53.8%であった。

PT 別で，全体で発現率が最も高かった副作用は，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。それ以外の事象の発現率は全体で 4%未満であり，投与群間で大きな違いもみられなかった。

3）重症度別の有害事象

ほとんどの有害事象が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の有害事象の発現率は，AI 腹部群で 3.9%，PFS 腹部群で 1.5%，AI 大腿部群及び PFS 大腿部群は 0%であった。Grade 3 の事象は，投与群別に，AI 腹部群で 5 名に 5 件（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，消化管運動障害，歯周炎，好中球減少症，第 2 度熱傷），PFS 腹部群で 2 名に 2 件（虫垂炎，注射に伴う反応）が発現した。Grade 4 の有害事象の報告はなかった（Table 14.3.1-2，Listing 16.2.7-1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった（Listing 14.3.2-1）。

2）重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象が 6 名（PFS 腹部群で 4 名，AI 腹部群で 2 名）に 6 件の事象が発現した。発現した 6 件の事象の内訳は，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，第 2 度熱傷が各 1 件であった。第 2 度熱傷を除き事象は消失したが，肺炎は治験薬との関連が否定されなかった（Table 14.3.1-3，Listing 14.3.2-2）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は，PFS 腹部群の 1 名に 1 件（血中免疫グロブリン M 減少）が認められた。本事象と治験薬との関連は否定されず，転帰は未消失であった（Table 14.3.1-5，Listing 14.3.2-3）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

投与 4 週後及び 12 週後の血液学的検査の各項目のベースラインからの変化量（平均値）は，いずれの投与群も小さく，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3-2.1）。

治験薬投与開始後に新たに認められた CTCAE Grade に基づく各検査値の異常は，AI 腹部群の 1 名に認められた好中球数低値（Grade 3）を除き，すべて Grade 1 又は 2 であった（Table 14.3-2.4）。

2）血液生化学的検査

投与 4 週後及び 12 週後の血液生化学的検査の各項目のベースラインからの変化量（平均値）は，いずれの投与群も小さく，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3-2.2）。

投与開始後に新たに認められた CTCAE Grade に基づく各検査値の異常は，ほとんどが Grade 1 又は 2 であり，Grade 4 の異常は発現しなかった。Grade 3 の異常は，ビリルビン高値が 6 名（AI 腹部群で 3 名，PFS 腹部群で 1 名，AI 大腿部群で 1 名，PFS 大腿部群で 1 名），AST 高値（AI 腹部群），グルコース高値（PFS 腹部群），トリグリセリド高値（PFS 大腿部群）が各 1 名であった（Table 14.3-2.5）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

各投与時の心拍数，坐位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，いずれの投与群も小さく，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3-3.1，Table 14.3-3.3）。

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異常が認められた被験者は，心拍数，坐位収縮期及び拡張期の血圧のいずれも，投与期間を通して全体で 4～6 名と少なかった（Table 14.3-3.2）。

2）心電図

投与 12 週後の心電図パラメータのベースラインからの変化量は，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3-4.1）。

投与 12 週後の QRS 値がベースラインと比べ 25%超延長した被験者が 1 名（PFS 腹部群）認められたが，QTcF が 500 msec 超，QTcF がベースライン値と比べ 60 msec 超の延長がみられた被験者はなく，投与期間を通して臨床的に重要な心電図異常はなかった（Table 14.3-4.2，Listing 14.3.4-3）。

3）免疫原性

OMB を投与した 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陽性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 週目に抗薬物抗体が認められたが，投与 12 週目には認められなかった。いずれの被験者においても，投与後に中和抗体は認められなかった（Table 16.2.9-3）。

PK/PD の結果

PFS 製剤と AI 製剤における生物学的同等性

AI 製剤及び PFS 製剤を用いて OMB 20 mg を皮下投与し，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（Table 1-6）。

AI 腹部群及び PFS 腹部群における 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）法を用いて事前に規定された基準 0.8～1.25 の範囲内であった。また，AUCtau 及び Cmax 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，AI 製剤と PFS 製剤で生物学的同等性が確認された。

Table 1-6 投与 8 週目から 12 週目までの期間における 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	AI 腹部群 N = 128	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 法
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			
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: Table 14.2-1.1，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%信頼区間の上限値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）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］

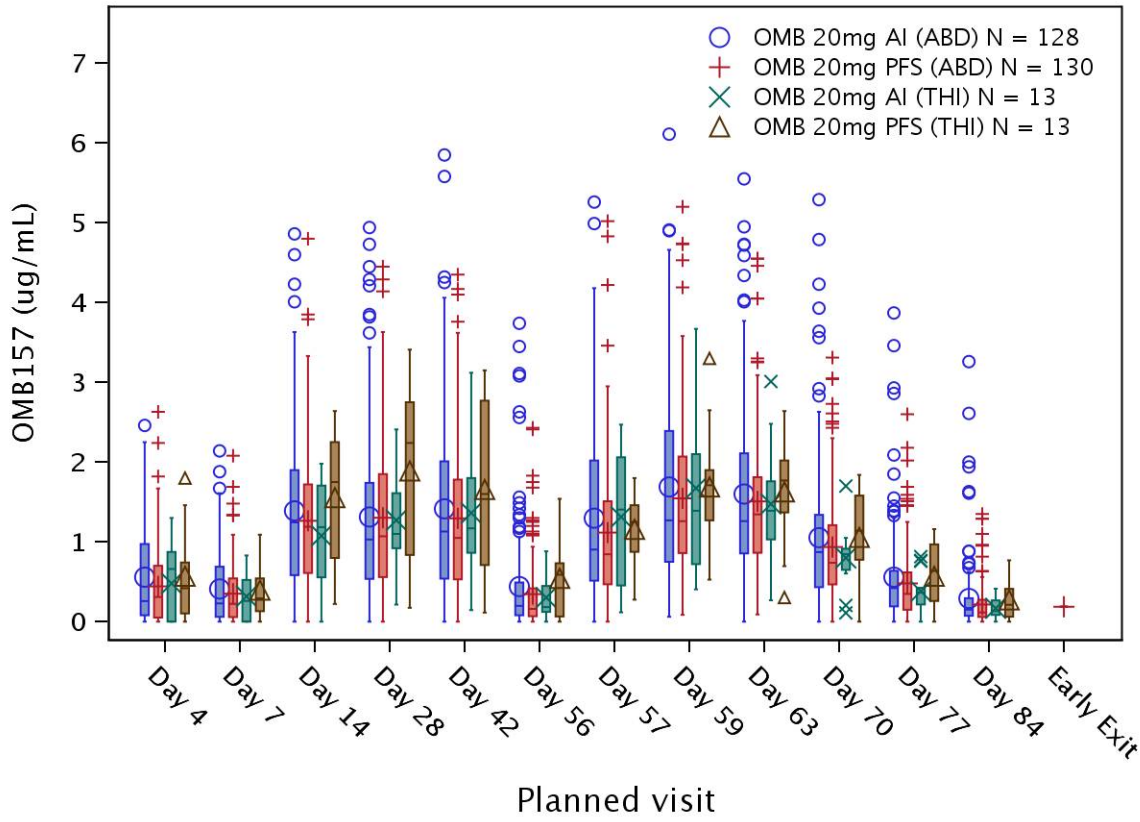
3）投与 8 週目に欠損値を有する 2 例は解析に含めていない

PK

腹部及び大腿部に OMB 20 mg を皮下投与したとき，OMB の血漿中濃度-時間推移は類似していた。また，Cmax 及び AUCtau，そのばらつきはすべての投与群（製剤別，投与部位別）で類似していた。

AI 製剤及び PFS 製剤を用いて OMB を皮下投与したときの OMB の血漿中濃度-時間プロファイルは，腹部又は大腿部のいずれの投与においてもほぼ同様であったことから，AI 製剤と PFS 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 1-2）。

Figure 1-2　各評価時点（予定来院日）における血漿中濃度（G2102 試験，PK 解析対象集団）



Source: Figure 14.2-1
ABD：腹部に皮下投与，THI：大腿部に皮下投与

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，AI 製剤と PFS 製剤で投与期間を通して同程度であった。PK パラメータはばらつきが大きく，すべての投与群で幾何 CV%が 50%を超えた（Table 1-7）。

Table 1-7 投与 8 週目の投与期間における AUCtau 及び Cmax の要約統計量（G2102 試験，PK 解析対象集団）

パラメータ	要約統計量	AI 腹部群 N = 128	PFS 腹部群 N = 130	AI 大腿部群 N = 13	PFS 大腿部群 N = 13
AUCtau	n	128	128	13	13
	幾何平均値	487.7	474.1	476.0	544.1
	幾何 CV（%）	103.5	79.7	73.1	93.8
Cmax	n	128	128	13	13
	幾何平均値	1.409	1.409	1.563	1.635
	幾何 CV（%）	89.2	67.9	71.3	50.7

Source: Table 14.2-1.3a

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

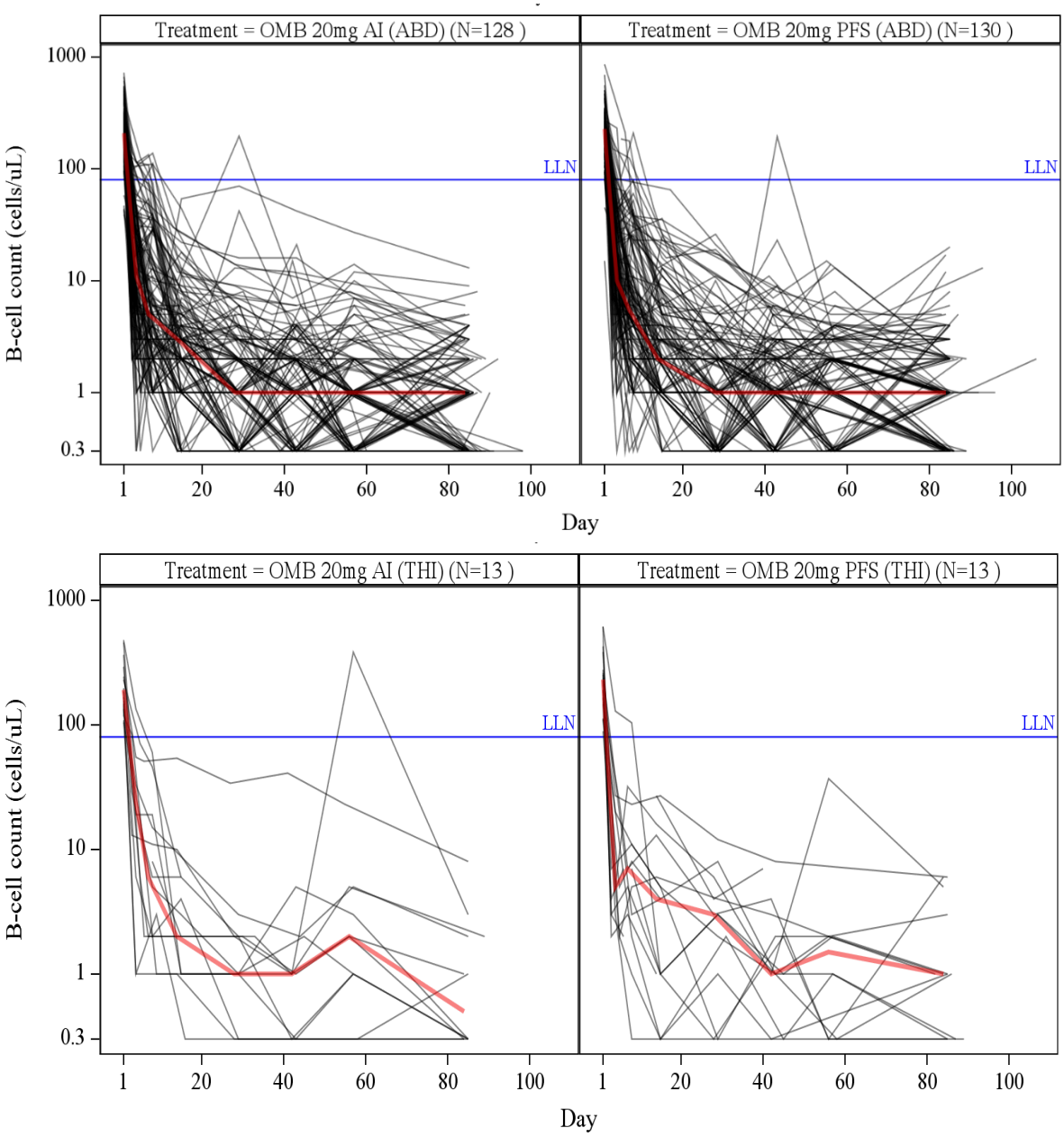
PD

B 細胞

OMB を投与したとき，製剤（AI，PFS）及び投与部位（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で B 細胞が LLN である 80 cells/μL 未満に減少した（Table 14.3-2.11，Table 14.3-2.11a）。

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%であり，投与 4 週目で全体の 94.0%となった。この 10 cells/μL 未満への枯渇は，95%を超える被験者で投与 12 週目まで維持された。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 日後までに 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 1-3）（Table 14.3-2.11b）。

Figure 1-3　　被験者ごとの B 細胞数の推移（G2102 試験，SAF）



Source: 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

LLN = 基準値下限，80 cells/μL

青色実線：LLN

赤色太線：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：腹部に皮下投与，THI：大腿部に皮下投与

2 臨床薬物動態（PK）試験

該当なし

3 臨床薬力学（PD）試験

3.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験

該当なし

3.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験

3.2.1 OMS112831 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.4.2-1-OMS112831 試験

試験の標題

A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study to Investigate the MRI Efficacy and Safety of Six Months' administration of Ofatumumab in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)

治験実施医療機関

計 55 医療機関（ブルガリア，カナダ，チェコ共和国，ノルウェー，デンマーク，ドイツ，イタリア，オランダ，ロシア，スペイン，米国）

試験期間

2011 年 11 月 17 日（最初の被験者のスクリーニング日）～2015 年 6 月 10 日（最後の被験者の個別追跡調査期完了日）

開発の相

第 IIb 相

目的

主要目的

- 再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者を対象に，投与 12 週後までの新規ガドリニウム（Gd）造影 T1 病変の累積数を指標として，OMB157（OMB）3 mg，30 mg，又は 60 mg を皮下投与したときの有効性をプラセボと比較する。

副次目的

- 投与 24 週後までの MRI 画像に基づく評価を，投与 12 週後までの評価と比較する。
- 投与 24 週後までの OMB の安全性及び忍容性を評価する。
- 投与 24 週後までにみられた再発の頻度を指標に，OMB の有効性を予備的に評価する。
- OMB 投与後の B 細胞数の減少レベルを評価する。
- OMB 投与中止後の B 細胞数の回復レベルを評価する。
- OMB 投与後の免疫原性を評価する。

探索目的

- 治験薬初回投与時にコンディショニング投与（目標用量での投与 1 週間前に低用量での投与。以降，CD）をすることで，OMB 投与後の全身反応（PISR）が軽減されるか評価する。
- RRMS 患者において，OMB 投与後の母集団薬物動態（PK）解析の共変量モデルを構築する。

- RRMS 患者において，OMB 投与後の母集団 PK/薬力学的（PD）解析の共変量モデルを構築する。
- 総合障害度スケール（EDSS）及び Multiple Sclerosis Functional Composite（MSFC）を指標に，OMB の有効性を評価する。
- Modified Fatigue Impact Scale（MFIS）を指標に，OMB の有効性を評価する。

試験方法

本試験は 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（Figure 3-1）。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。

スクリーニング期で適格と判断された被験者は，Week 0 に Table 3-1 に示すプラセボ又は OMB の 7 種類の用法用量の計 8 群にランダム化された。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 造影病変数（0 又は 1 以上）とした。本書で示す試験結果は，治験薬初回投与時の CD の有無を考慮せず，目標用法及び用量別に 5 群で提示した。

Table 3-1　　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	Placebo/ OMB 3 mg
OMB 3 mg q12 w	PBO	3 mg	PBO	PBO	3 mg	PBO	PBO	28	2	OMB 3 mg q12 w
OMB 30 mg q12 w	PBO	30 mg	PBO	PBO	30 mg	PBO	PBO	14	1	OMB 30 mg q12 w
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
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
OMB 60 mg q4 w + CD	3 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	28	2	

Source: Table 1 を改編

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

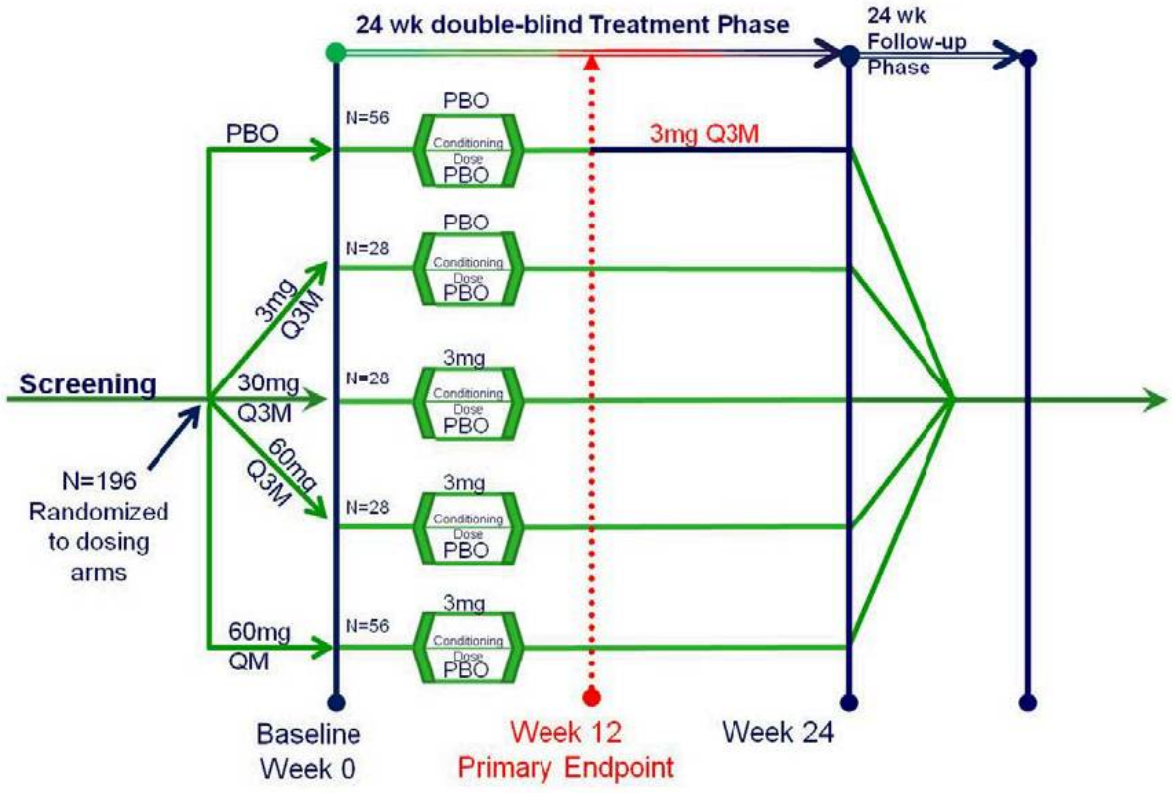
二重盲検投与期は，プラセボ対照投与期（12 週間）及び継続投与期（12 週間）で構成された。治験薬初回投与時（Week 0）には，CD ありの群に割り付けられた被験者に対しては CD として

OMB 3 mg を投与し，残りの被験者にはプラセボを投与した。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，Placebo/OMB 3 mg 群では Week 12 に OMB 3 mg を単回投与し，Placebo/OMB 3 mg 群以外では割り付けられた用法用量を継続した（Table 3-1）。

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。追跡調査期間中，MS 疾患修飾薬の使用は治験薬の安全性評価に影響する可能性があるため，使用禁止とした。MS 疾患修飾薬が必要となった被験者は，試験中止扱いとはせず，追跡調査期の終了時（Week 48）まで試験を継続したが，個別追跡調査期へは移行しないこととした。

個別追跡調査期では，追跡調査期完了又は中止時に B 細胞数が基準値下限［0.110 GI/L（すなわち 110 cells/mm^3）］又はベースライン値（基準値下限未満の場合）まで回復しなかった被験者を対象に，12 週間ごとに B 細胞数及び安全性を，B 細胞数が回復するまで（最長 Week 132 まで）継続して評価した。

Figure 3-1　　試験デザイン（OMS112831 試験）



Source: Figure 1

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：196 名

（投与群別の目標ランダム化被験者数は Table 3-1 に示す）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 18 歳以上 55 歳以下の患者
- McDonald 診断基準（2010 年改訂版）により MS と診断された患者
- RRMS 以外の病型が疑われる臨床経過を有さない患者
- スクリーニング前に以下のいずれかに該当する患者
  - 過去 1 年以内に 1 回以上の再発
  - 過去 2 年以内に 2 回以上の再発
  - 過去 2 年以内に 1 回以上の再発，かつ過去 1 年以内に Gd 造影病変
- スクリーニング時の EDSS が 0 以上 5.5 以下の患者
- スクリーニング前 30 日間，再発がなく神経学的に安定している患者（スクリーニング期に再発がみられた場合でも，再発が回復し，この基準を満たせば組入れ可能とした）

用量及び投与方法

投与群別の用法用量は試験方法の項に，投与スケジュールは Table 3-1 に示す。

二重盲検投与期では，治験の盲検性を維持するため，すべての被験者に対して Week 0，1，4，8，12，16 及び 20 に治験薬 1.0 mL を皮下注射した。注射に伴う反応を軽減させるため，皮下投与前 2 時間以内に，アセトアミノフェン及び抗ヒスタミン剤（セチリジン又は同等の薬剤）の経口投与を推奨した。また，Week 0 及び 1 には，皮下投与後少なくとも 7 時間は注射に伴う反応に備え院内で経過観察し，Week 0，1，12 の治験薬投与後 4 日間は，毎日被験者に連絡をとることとした。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 6 週間

二重盲検投与期：24 週間（12 週間のプラセボ対照投与期及び 12 週間の継続投与期）

追跡調査期：24 週間

個別追跡調査期：最長 Week 132 まで*

* 個別追跡調査期の期間は，各被験者の B 細胞数が基準値下限又はベースライン値に戻るまで，Week 120 までに B 細胞数が戻らない場合は，B 細胞数又は血清 IgG 値が基準値下限又はベースライン値に戻るまでとし，最長 Week 132 までとした。

評価項目

有効性

（1）主要評価項目

- 投与 12 週後まで（MRI 評価時点：Week 4，8，12）の新規 Gd 造影 T1 病変の累積数

（2）副次評価項目

- 投与 24 週後まで（MRI 評価時点：Week 4，8，12，16，20，24）の新規 Gd 造影 T1 病変の累積数
- 投与 12 週後までの Gd 造影 T1 病変
  - 病変（新規と持続の区別なし）のスクリーニングからの累積数
  - 病変（新規と持続の区別なし）の総容積
  - 新規病変（スクリーニングに対して）の総容積
- 投与 12 週後までの T2 病変
  - 新規又は拡大病変の累積数
  - 新規又は拡大病変の容積
- 投与 24 週後，48 週後までの T1 低信号病変
  - 新規病変の累積数
  - 病変容積のベースラインからの変化量

（3）その他の評価項目

- 投与 12 週後までに再発がみられなかった被験者の割合
- EDSS

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査），バイタルサイン，免疫原性

PK/PD

血漿中濃度，PK パラメータ［最高血漿中濃度到達時間（Tmax），最高血漿中 OMB 濃度（Cmax），及び血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）］及び B 細胞

統計手法

（1）解析対象集団

- ランダム化集団（RAN）：ランダム化されたすべての被験者の集団
- Intent to Treat 集団（ITT）：ランダム化集団のうち，治験薬が 1 回以上投与され，投与後 1 回以上の MRI 画像評価を有するすべての被験者の集団
- Per-protocol 集団（PPS）：ITT 集団のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者の集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：ランダム化集団のうち，治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者の集団
- PK 解析対象集団：PK の測定値を有するすべての被験者の集団

（2）有効性

有効性評価項目は ITT を対象に解析し，主要評価項目に関しては PPS も対象に解析した。主要評価項目は 4 つの異なる候補モデルを用いて用量反応性を評価した。いずれのモデルも対数リンク関数を用い，スクリーニング時の Gd 造影病変状態（0 又は 1 以上）を因子に含めた。いずれのモデルもオフセットに新規病変の累積数に寄与する MRI スキャン数を指定した。個々の候補モデルの当てはめに対しベイズ情報量基準を算出した。ベイズ情報量基準の値が最も低いモデルを用量反応に対する主要モデルとした。選んだモデル（Emax）を用いて用量反応を評価し，Placebo/OMB 3 mg 群との対比較及び対応する 95%信頼区間を算出した。多重性の調整は行わなかった。

（3）安全性

安全性評価項目はすべて SAF を対象に解析した。安全性の解析は，二重盲検投与期［（プラセボ対照投与期（Week 0～12）及び継続投与期（Week 12～24）］，並びに追跡調査期（Week 24～48）ごとに集計した。追跡調査期に治験薬の投与はなかったが，安全性について経過観察した。

有害事象は発現被験者数とその割合を投与群別，基本語（PT）別，治験薬との関連別，及び重症度別に要約した。有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 16.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。臨床検査，バイタルサインは，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。

（4）PK/PD

PK 解析対象集団は，PK サンプルを採取した全被験者を対象とした。PK サブ試験に参加した被験者における血漿中濃度の各評価時点の記述統計量を算出し，Cmax，Tmax，及び AUC を推定した。PK 評価と同時に得られたサンプルを用いて，CD19 陽性 B 細胞数を評価した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 3-2 に示す。

ランダム化された 232 名のうち，231 名に治験薬が投与された（Table 6.01）。231 名のうち，95%（219/231 名）が 12 週間のプラセボ対照投与期を完了し，93%（214 名）が 24 週間の二重盲検投与期（すなわち 12 週間のプラセボ対照投与期及び 12 週間の継続投与期）を完了した。

二重盲検投与期を中止した被験者 17 名の主な中止理由は，有害事象（7 名，3%），治験実施計画書の規定による中止（4 名，2%）であった。有害事象により中止した 7 名はすべて OMB 群であったが，そのうち 4 名は OMB 3 mg q12w 群であり，用法用量との関連はみられなかった。

治験薬が投与された 231 名のうち，追跡調査期に移行した被験者の割合は 96%（221 名），追跡調査期を完了した被験者の割合は 92%（212 名）であった。なお，追跡調査期に移行した 221 名の中には，二重盲検投与期を完了した 214 名の他に二重盲検投与期を中止した被験者 7 名も含まれていた。

追跡調査期を中止した被験者 9 名の主な中止理由は，同意撤回（5 名，2%）であった。

本試験の被験者を対象とした PK サブ試験に組み入れられた被験者数は 23 名であった。

Table 3-2　被験者の内訳（OMS112831 試験，SAF）

	Placebo/ OMB 3 mg [a] N = 67 n (%)	OMB 3 mg q12w N = 34 n (%)	OMB 30 mg q12w N = 32 n (%)	OMB 60 mg q12w N = 34 n (%)	OMB 60 mg q4 w N = 64 n (%)	Total N = 231 n (%)
二重盲検投与期（Week 0～24）						
プラセボ対照投与期（Weeks 0～12）完了	65 (97)	31 (91)	30 (94)	33 (97)	60 (94)	219 (95)
継続投与期（Weeks 12～24）完了	64 (96)	29 (85) [b]	30 (94)	33 (97)	58 (91)	214 (93)
二重盲検投与期の中止	3 (4)	5 (15)	2 (6)	1 (3)	6 (9)	17 (7)
プラセボ対照投与期の中止	2 (3)	3 (9)	2 (6)	1 (3)	4 (6)	12 (5)
継続投与期の中止	1 (1)	2 (6)	0	0	2 (3)	5 (2)
二重盲検投与期の中止理由						
有害事象	0	4 (12)	1 (3)	0	2 (3)	7 (3)
医師の判断	0	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
効果不十分	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)
治験実施計画書からの逸脱	1 (1)	0	1 (3)	0	0	2 (<1)
治験実施計画書の規定による中止 [b]	1 (1)	1 (3)	0	0	2 (3)	4 (2)
同意撤回	0	0	0	1 (3)	1 (2)	2 (<1)

	Placebo/ OMB 3 mg [a] N = 67 n (%)	OMB 3 mg q12w N = 34 n (%)	OMB 30 mg q12w N = 32 n (%)	OMB 60 mg q12w N = 34 n (%)	OMB 60 mg q4 w N = 64 n (%)	Total N = 231 n (%)
追跡調査期（Week 24～48）						
追跡調査期への移行*	66 (99)	31 (91)	32 (100)	33 (97)	59 (92)	221 (96)
追跡調査期完了	63 (94)	30 (88)	30 (94)	32 (94)	57 (89)	212 (92)
追跡調査期中止	3 (4)	1 (3)	2 (6)	1 (3)	2 (3)	9 (4)
追跡調査期の中止理由						
有害事象	0	0	1 (3)	0	0	1 (<1)
医師の判断	1 (1)	0	1 (3)	0	0	2 (<1)
追跡不能	0	0	0	1 (3)	0	1 (<1)
同意撤回	2 (3)	1 (3)	0	0	2 (3)	5 (2)

Source: Table 6.03

a) Placebo/OMB 3 mg 群では Week 12 に OMB 3 mg を単回投与した。

b) 治験実施計画書の規定による中止とは，妊娠，IgG 濃度が基準値下限未満，明らかな症状の悪化を含む。

* 追跡調査期に移行した 221 名の中には，二重盲検投与期を完了した 214 名の他に二重盲検投与期を中止した被験者 7 名も含まれた。

解析したデータセット

解析対象集団を Table 3-3 に示す。

ランダム化された 232 名のうち，治験薬が投与されなかった 1 名を除く 231 名が SAF に含まれた。このうち，治験薬投与後の MRI 画像評価が得られなかった 3 名を除く 228 名が ITT に含まれた。PK 解析対象集団として解析されたのは 225 名であり，PPS は 157 名であった。

Table 3-3　解析対象集団（OMS112831 試験，ランダム化集団）

	Placebo/OMB 3 mg [a] N = 67 n (%)	OMB 3 mg q12 w N = 34 n (%)	OMB 30 mg q12 w N = 32 n (%)	OMB 60 mg q12 w N = 35 n (%)	OMB 60 mg q4 w N = 64 n (%)	Total N = 232 n (%)
ランダム化集団	67 (100)	34 (100)	32 (100)	35 (100)	64 (100)	232 (100)
SAF	67 (100)	34 (100)	32 (100)	34 (97)	64 (100)	231 (>99)
ITT	67 (100)	33 (97)	32 (100)	33 (94)	63 (98)	228 (98)
PPS	42 (63)	23 (68)	22 (69)	25 (71)	45 (70)	157 (68)
PK 解析対象集団	67 (100)	33 (97)	30 (94)	33 (94)	62 (97)	225 (97)

Source: Table 6.01

a) Placebo/ OMB 3 mg 群では Week 12 に OMB 3 mg を単回投与した。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

主な人口統計学的データを Table 3-4 に示す。

主な人口統計学的データに関して投与群間で不均衡はみられなかった。SAF 全体の男女比は 1：2 で女性が多く，平均年齢は 37.2 歳で，民族は Not Hispanic/Latino が 92%を占めた。

Table 3-4　　主な人口統計学的データ（OMS112831 試験，SAF）

		Placebo/ OMB 3 mg [a] N = 67	OMB 3 mg q12w N = 34	OMB 30 mg q12w N = 32	OMB 60 mg q12w N = 34	OMB 60 mg q4 w N = 64	Total N = 231
年齢 （歳）	Mean	37.7	38.1	37.2	37.3	36.2	37.2
	SD	9.38	8.29	10.04	9.67	9.57	9.36
	Median	37.0	38.0	40.0	38.0	37.0	38.0
	Min.	20	23	22	20	18	18
	Max.	55	54	54	55	56	56
性別, n (%)	Female	46 (69)	22 (65)	24 (75)	22 (65)	41 (64)	155 (67)
	Male	21 (31)	12 (35)	8 (25)	12 (35)	23 (36)	76 (33)
民族,n (%)	Hispanic/ Latino	8 (12)	0	2 (6)	2 (6)	6 (9)	18 (8)
	Not Hispanic/ Latino	59 (88)	34 (100)	30 (94)	32 (94)	58 (91)	213 (92)
BMI (kg/m^2)	n	66	34	32	34	64	230
	Mean	26.4	24.6	24.9	25.8	26.0	25.7
	SD	6.86	3.42	3.77	4.31	5.85	5.43
	Median	24.7	24.9	25.1	24.8	24.7	24.9
	Min.	16	18	18	18	17	16
	Max	51	32	35	40	44	51

Source: Table 6.06

a) Placebo/OMB 3 mg 群では Week 12 に OMB 3 mg を単回投与した。

ベースラインの疾患特性を Table 3-5 に示す。

MS 罹病期間の中央値は 1.67 年で，OMB 30 mg q12w 群（4.58 年）は他の投与群（0.52～1.78 年）に比べ長かった。全体の 9 割以上の被験者が過去 12 ヵ月に 1～2 回の再発があり，38%の被験者が過去に MS 疾患修飾薬を使用していた。直近のステロイド使用からの日数（中央値）は 93.5 日であった。スクリーニング時の EDSS の中央値は 2.00 であり，スクリーニング前過去 12 ヵ月の MRI 評価による活動病変がみられた被験者は 43%であった。スクリーニング時の Gd 造影 T1 病変数が 1 以上の被験者は 51%であった（Table 7.14）。MS 罹病期間以外は，疾患特性に投与群間で不均衡はみられなかった。

Table 3-5 ベースラインの疾患特性（OMS112831 試験，ITT）

		Placebo/ OMB 3 mg [a] N = 67	OMB 3 mg q12 w N = 33	OMB 30 mg q12 w N = 32	OMB 60 mg q12 w N = 33	OMB 60 mg q4 w N = 63	Total N = 228
MS 罹病期間 (年) [b]	Mean	3.92	3.90	6.10	3.59	4.68	4.38
	SD	5.293	6.193	6.032	4.407	5.641	5.530
	Median	1.03	0.52	4.58	1.60	1.78	1.67
	Min.	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
	Max.	18.1	26.0	24.5	17.9	22.3	26.0
過去 12 ヵ月の	Mean	1.3	1.4	1.3	1.3	1.3	1.3
再発回数	SD	0.58	0.61	0.67	0.60	0.70	0.63
過去 12 ヵ月の	0	0	0	2 (6%)	0	5 (8%)	7 (3%)
再発回数 n(%)	1	50 (75%)	21 (64%)	22 (69%)	24 (73%)	39 (62%)	156 (68%)
	2	15 (22%)	10 (30%)	6 (19%)	7 (21%)	17 (27%)	55 (24%)
	3-5	2 (3%)	2 (6%)	2 (6%)	2 (6%)	2 (3%)	10 (4%)
過去 24 ヵ月の	Mean	1.8	1.7	1.9	1.9	1.8	1.8
再発回数	SD	0.78	0.91	1.12	0.86	0.85	0.88
過去 24 ヵ月の	0	0	0	0	0	0	0
再発回数 n(%)	1	28 (42%)	17 (52%)	15 (47%)	11 (33%)	25 (40%)	96 (42%)
	2	29 (43%)	10 (30%)	10 (31%)	15 (45%)	30 (48%)	94 (41%)
	3-5	10 (15%)	6 (18%)	7 (22%)	7 (21%)	8 (13%)	38 (17%)
直近の再発からの	Median	125.0	109.0	143.0	113.0	85.0	114.5
日数	Min	36	41	58	39	29	29
	max	563	317	654	370	507	654
過去に MS 疾患修飾薬を使用していた被験者数	n (%)	25 (37%)	11 (33%)	15 (47%)	13 (39%)	23 (37%)	87 (38%)
直近のステロイド使用からの日数	N	51	26	28	24	49	178
	Median	96.0	71.5	138.0	104.5	71.0	93.5
	Min	33	36	34	30	29	29
	max	10522	3182	2385	2506	4404	10522
過去 12 ヵ月の MRI 評価による活動病変，n (%)	Yes	29 (43%)	15 (45%)	11 (34%)	15 (45%)	28 (44%)	98 (43%)
	No	38 (57%)	17 (52%)	21 (66%)	18 (55%)	35 (56%)	129 (57%)
	Missing	0	1 (3%)	0	0	0	1 (<1%)
ベースライン時の EDSS	N*	67	34	32	34	64	231
	Mean	2.31	2.35	2.44	2.31	2.34	2.34
	SD	1.212	1.276	1.262	1.285	1.127	1.207
	Median	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	max	5.5	5.5	5.5	5.5	5.0	5.5

Source: Table 6.14，Table 6.23，Table 8.50

「MS 罹病期間」「直近の再発からの日数」「直近のステロイド使用からの日数」は，スクリーニング日を基に算出した。

a) Placebo/OMB 3 mg 群では Week 12 に OMB 3 mg を単回投与した。

b) MS 罹患期間は初発の発症日ではなく診断日から算出した。

* SAF を対象として集計した

有効性の結果

（1）主要評価項目

投与 12 週後まで（MRI 評価時点：Week 4，8，12）の新規 Gd 造影 T1 病変の平均累積数は，Placebo/OMB 3 mg 群に比べすべての OMB 群で有意に少なかった（$p < 0.001$）。Placebo/OMB 3 mg 群に対する病変の平均累積数の減少率は，すべての OMB 群で 65%であった（Table 3-6）。

Table 3-6　投与 12 週後まで（MRI 評価時点：Week 4，8，12）の新規 Gd 造影 T1 病変の累積数，Emax モデル（OMS112831 試験，ITT）

				Treatment Comparisons [c]		
	N	n	Mean Rate [b]	Rate Ratio	95%CI	P-value
Placebo/OMB 3 mg [a]	67	67	0.99	1.00		
OMB 3 mg q12w	33	33	0.35	0.35	(0.221, 0.548)	< .001
OMB 30 mg q12w	32	30	0.35	0.35	(0.221, 0.548)	< .001
OMB 60 mg q12w	33	33	0.35	0.35	(0.221, 0.548)	< .001
OMB 60 mg q4w	63	63	0.35	0.35	(0.221, 0.548)	< .001

Source: Table 7.07

n = 解析に含めた被験者数

Emax モデル =「E0 + Emax × 用量/(ED50 + 用量) + スクリーニング時の Gd 造影病変数（0 又は 1 以上）」

a) Placebo/ OMB 3 mg 群では，本表で提示している評価終了後の Week 12 に OMB 3 mg を単回投与した。

b) 新規 Gd 造影 T1 病変の MRI スキャン 1 回あたりの平均累積数。

c) OMB/プラセボの比。

投与 4 週後までの MRI 画像に基づく評価は，すべての投与群でベースラインから持続しており，新規 Gd 造影病変が平均 1~2 個認められた。これらの期間に生じた病変は OMB の B 細胞溶解作用の効果が十分にみられる前に生じたものであり，OMB 投与の効果を適切に評価できない可能性が考えられたため，最初の 4 週間を除外し，投与 4～12 週後までの期間を対象に，主要評価項目の事後解析を実施した。

投与 4～12 週後まで（MRI 評価時点：Week 8，12）の新規 Gd 造影 T1 病変の平均累積数は，Placebo/OMB 3 mg 群に比べすべての OMB 群で有意に少なかった（$p \leq 0.002$）。Placebo/OMB 3 mg 群に対する病変の平均累積数の減少率は，OMB 3 mg q12w 群で 71%，OMB 30 mg q12w 群で 90%，OMB 60 mg q12w 群で 91%であり，用量依存的な減少がみられた（Table 3-7）。

PPS を対象とした解析の結果，ITT と同様の傾向がみられた。PPS を対象とした投与 4～12 週後まで（MRI 評価時点：Week 8，12）の新規 Gd 造影 T1 病変の平均累積数は，Placebo/OMB 3 mg 群に比べすべての OMB 群で有意に少なかった（$p < 0.001$）。Placebo/OMB 3 mg 群に対する病変の平均累積数の減少率は，OMB 3 mg q12w 群で 86%，OMB 30 mg q12w 群で 90%，OMB 60 mg q12w 群で 91%であり，用量依存的な減少がみられた（Table 7.118）。

Table 3-7 投与 4～12 週後まで（MRI 評価時点：Week 8，12）の新規 Gd 造影 T1 病変の累積数，Emax モデル（OMS112831 試験，ITT）

				Treatment Comparisons [c]		
	N	n	Mean Rate [b]	Rate Ratio	95%CI	P-value
Placebo/ OMB 3 mg [a]	67	67	0.84	1.00		
OMB 3 mg q12w	33	32	0.25	0.29	(0.133, 0.643)	0.002
OMB 30 mg q12w	32	30	0.09	0.10	(0.056, 0.187)	< .001
OMB 60 mg q12w	33	33	0.08	0.09	(0.049, 0.170)	< .001
OMB 60 mg q4w	63	62	0.07	0.08	(0.044, 0.162)	< .001

Source: Table 11.07

n = 解析に含めた被験者数

Emax モデル=「E0 + Emax × 用量/(ED50 + 用量) + スクリーニング時の Gd 造影病変数（0 又は 1 以上）」

a) Placebo/ OMB 3 mg 群では，本表で提示している評価終了後の Week 12 に OMB 3 mg を単回投与した。

b) 新規 Gd 造影 T1 病変の MRI スキャン 1 回あたりの平均累積数。

c) OMB/プラセボの比。

（2）副次評価項目

1）投与 24 週後までの新規 Gd 造影 T1 病変の累積数

投与 24 週後まで（MRI 評価時点：Week 4，8，12，16，20，24）の新規 Gd 造影 T1 病変の平均累積数は，Placebo/OMB 3 mg 群に比べその他の OMB 群で有意に少なく（$p \leq 0.003$），継続して病変の抑制効果がみられた。Placebo/OMB 3 mg 群に対する病変の平均累積数の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 群及び OMB 3 mg q12w 群（いずれも 62%）であった（Table 3-8）。

Table 3-8 投与 24 週後まで（MRI 評価時点：Week 4，8，12，16，20，24）の新規 Gd 造影 T1 病変の累積数（OMS112831 試験，ITT）

				Treatment Comparisons [c]		
	N	n	Mean Rate [b]	Rate Ratio	95%CI	P-value
Placebo/ OMB 3 mg [a]	67	67	0.67			
OMB 3 mg q12w	33	33	0.25	0.38	(0.20, 0.72)	0.003
OMB 30 mg q12w	32	30	0.25	0.38	(0.20, 0.72)	0.003
OMB 60 mg q12w	33	33	0.23	0.35	(0.19, 0.65)	0.001
OMB 60 mg q4w	63	63	0.15	0.23	(0.13, 0.39)	< .001

Source: Table 7.92

本解析モデルは投与群及びスクリーニング時の Gd 造影病変数（0 又は 1 以上）を共変量とした。

n = 解析に含めた被験者数

a) Placebo/ OMB 3 mg 群では Week 12 に OMB 3 mg を単回投与した。

b) 新規 Gd 造影 T1 病変の MRI スキャン 1 回あたりの平均累積数。

c) OMB/プラセボの比。

2）投与 12 週後までの Gd 造影 T1 病変

病変（新規と持続の区別なし）の累積数

投与 4～12 週後まで（MRI 評価時点：Week 8，12）の Gd 造影 T1 病変（新規と持続の区別なし）の平均累積数は，Placebo/OMB 3 mg 群に比べすべての OMB 群で有意に少なかった（$p \leq 0.007$）。Placebo/OMB 3 mg 群に対する病変の平均累積数の減少率は，すべての OMB 群で 65%以上であった（Table 3-9）。また，投与 24 週後まで（MRI 評価時点：Week 8，12，16，20，24）の Gd 造影 T1 病変（新規と持続の区別なし）の平均累積数も，Placebo/OMB 3 mg 群に比べその他の OMB 群で有意に少なく（$p \leq 0.006$），継続して病変の抑制効果がみられた（Table 11.35）。

Table 3-9　投与 4～12 週後まで（MRI 評価時点：Week 8，12）の Gd 造影 T1 病変（新規と持続の区別なし）の累積数（OMS112831 試験，ITT）

				Treatment Comparisons [c]		
	N	n	Mean Rate [b]	Ratio	95%CI	P-value
Placebo/ OMB 3 mg [a]	67	67	1.35			
OMB 3 mg q12w	33	32	0.37	0.27	(0.13, 0.57)	< .001
OMB 30 mg q12w	32	30	0.47	0.35	(0.17, 0.75)	0.007
OMB 60 mg q12w	33	33	0.43	0.32	(0.15, 0.67)	0.002
OMB 60 mg q4w	63	62	0.31	0.23	(0.12, 0.42)	< .001

Source: Table 11.35

本解析モデルは投与群及びスクリーニング時の Gd 造影病変数（0 又は 1 以上）を共変量とした。

n = 解析に含めた被験者数

a) Placebo/ OMB 3 mg 群では，本表で提示している評価終了後の Week 12 に OMB 3 mg を単回投与した。

b) Gd 造影 T1 病変（新規と持続の区別なし）の MRI スキャン 1 回あたりの平均累積数。

c) OMB／プラセボの比。

病変（新規と持続の区別なし）の総容積

投与 4～12 週後まで（MRI 評価時点：Week 8，12）の Gd 造影 T1 病変（新規と持続の区別なし）の総容積は，Placebo/OMB 3 mg 群に比べすべての OMB 群で有意に減少した（$p \leq 0.045$）。Placebo/OMB 3 mg 群に対する病変の総容積の減少率は，すべての OMB 群で 75%以上であった（Table 3-10）。また，投与 24 週後まで（MRI 評価時点：Week 8，12，16，20，24）の Gd 造影 T1 病変（新規と持続の区別なし）の総容積も，Placebo/OMB 3 mg 群に比べ，OMB 3 mg q12w 群を除くその他の OMB 群で有意に減少し（$p \leq 0.006$），継続して病変の抑制効果がみられた（Table 11.39）。

Table 3-10 投与 4～12 週後まで（MRI 評価時点：Week 8，12）の Gd 造影 T1 病変（新規と持続の区別なし）の総容積（mm^3）（OMS112831 試験，ITT）

				Treatment Comparisons [c]		
	N	n	Mean Rate [b]	Ratio	95%CI	P-value
Placebo/ OMB 3 mg [a]	67	67	253.46			
OMB 3 mg q12w	33	32	25.82	0.10	(0.02, 0.46)	0.003
OMB 30 mg q12w	32	30	62.11	0.25	(0.06, 0.97)	0.045
OMB 60 mg q12w	33	33	36.35	0.14	(0.04, 0.54)	0.004
OMB 60 mg q4w	63	62	28.72	0.11	(0.04, 0.36)	< 0.001

Source: Table 11.39

解析モデルは投与群及びスクリーニング時の Gd 造影病変数（0 又は 1 以上）を共変量とした。

n = 解析に含めた被験者数

a) Placebo/ OMB 3 mg 群では，本表で提示している評価終了後の Week 12 に OMB 3 mg を単回投与した。

b) Gd 造影 T1 病変（新規と持続の区別なし）の MRI スキャン 1 回あたりの平均容積。

c) OMB／プラセボの比。

新規病変の総容積

投与 4～12 週後まで（MRI 評価時点：Week 8，12）の新規 Gd 造影 T1 病変の総容積は，Placebo/OMB 3 mg 群に比べすべての OMB 群で有意に減少した（$p \leq 0.049$）。Placebo/OMB 3 mg 群に対する病変の総容積の減少率は，すべての OMB 群で 85%以上であり，OMB 60 mg q4w 群及び OMB 60 mg q12w 群では，92%以上であった（Table 3-11）。また，投与 24 週後まで（MRI 評価時点：Week 8，12，16，20，24）の総容積は，Placebo/OMB 3 mg 群に比べ，OMB 3 mg q12w 群を除くその他の OMB 群で有意に減少し，継続して病変の抑制効果がみられた（Table 11.25）。

Table 3-11 投与 4～12 週後まで（MRI 評価時点：Week 8，12）の新規 Gd 造影 T1 病変の容積（mm^3）（OMS112831 試験，ITT）

				Treatment Comparisons [c]		
	N	n	Mean Rate [b]	Ratio	95%CI	P-value
Placebo/ OMB 3 mg [a]	67	67	120.24			
OMB 3 mg q12w	33	32	18.54	0.15	(0.02, 1.00)	0.049
OMB 30 mg q12w	32	30	14.16	0.12	(0.02, 0.72)	0.021
OMB 60 mg q12w	33	33	3.72	0.03	(0.01, 0.18)	< 0.001
OMB 60 mg q4w	63	62	9.43	0.08	(0.02, 0.34)	< 0.001

Source: Table 11.25

解析モデルは投与群及びスクリーニング時の Gd 造影病変数（0 又は 1 以上）を共変量とした。

n = 解析に含めた被験者数

a) Placebo/ OMB 3 mg 群では，本表で提示している評価終了後の Week 12 に OMB 3 mg を単回投与した。

b) 新規 Gd 造影 T1 病変の MRI スキャン 1 回あたりの平均容積。

c) OMB／プラセボの比。

3）投与 12 週後までの T2 病変

新規又は拡大病変の累積数

投与 4～12 週後まで（MRI 評価時点：Week 8，12）の新規又は拡大 T2 病変の平均累積数は，Placebo/OMB 3 mg 群に比べすべての OMB 群で有意に少なかった（$p \leq 0.026$）。Placebo/OMB 3 mg 群に対する病変の平均累積数の減少率は，OMB 3 mg q12w 群（57%）に比べ，OMB 30 mg q12w 群（87%），OMB 60 mg q4w 群及び OMB 60 mg q12w 群（いずれも 90%）で高かった（Table 3-12）。また，投与 24 週後まで（MRI 評価時点：Week 8，12，16，20，24）の新規又は拡大 T2 病変の平均累積数も，Placebo/OMB 3 mg 群に比べ，OMB 3 mg q12w 群を除きその他の OMB 群で有意に少なく（$p < 0.001$），継続して病変の抑制効果がみられた（Table 11.80）。

Table 3-12　投与 4～12 週後まで（MRI 評価時点：Week 8，12）の新規又は拡大 T2 病変の累積数（OMS112831 試験，ITT）

				Treatment Comparisons [c]		
	N	n	Mean Rate [b]	Ratio	95%CI	P-value
Placebo/ OMB 3 mg [a]	67	67	0.83			
OMB 3 mg q12w	33	32	0.36	0.43	(0.20, 0.90)	0.026
OMB 30 mg q12w	32	30	0.11	0.13	(0.05, 0.35)	< 0.001
OMB 60 mg q12w	33	33	0.09	0.10	(0.04, 0.27)	< 0.001
OMB 60 mg q4w	63	62	0.08	0.10	(0.04, 0.21)	< 0.001

Source: Table 11.80

解析モデルは投与群及びスクリーニング時の Gd 造影病変数（0 又は 1 以上）を共変量とした。

n = 解析に含めた被験者数

a) Placebo/ OMB 3 mg 群では，本表で提示している評価終了後の Week 12 に OMB 3 mg を単回投与した。

b) 新規又は拡大 T2 病変の MRI スキャン 1 回あたりの平均累積数。

c) OMB／プラセボの比。

新規又は拡大病変の容積

投与 4～12 週後まで（MRI 評価時点：Week 8，12）の新規又は拡大 T2 病変の容積は，Placebo/OMB 3 mg 群に比べ OMB 3 mg q12w 群を除くすべての OMB 群で有意に減少した（$p < 0.003$）。Placebo/OMB 3 mg 群に対する病変の容積の減少率は，OMB 3 mg q12w 群（78%）に比べ，OMB 60 mg q12w 群（95%），OMB 30 mg q12w 群（94%），OMB 60 mg q4w 群（93%）で高かった（Table 3-13）。また，投与 24 週後まで（MRI 評価時点：Week 8，12，16，20，24）の容積も，Placebo/OMB 3 mg 群に比べ，OMB 3 mg q12w 群を除くその他の OMB 群で有意に減少し（$p < 0.001$），継続して病変の抑制効果がみられた（Table 11.84）。

Table 3-13 投与 4～12 週後まで（MRI 評価時点：Week 8，12）の新規又は拡大 T2 病変の容積（mm^3）（OMS112831 試験，ITT）

				Treatment Comparisons [c]		
	N	n	Mean Rate [b]	Ratio	95%CI	P-value
Placebo/ OMB 3 mg [a]	67	67	228.36			
OMB 3 mg q12w	33	32	50.96	0.22	(0.03, 1.46)	0.118
OMB 30 mg q12w	32	30	13.21	0.06	(0.01, 0.37)	< 0.003
OMB 60 mg q12w	33	33	10.71	0.05	(0.01, 0.28)	< 0.001
OMB 60 mg q4w	63	62	16.64	0.07	(0.02, 0.33)	< 0.001

Source: Table 11.84

解析モデルは投与群及びスクリーニング時の Gd 造影病変数（0 又は 1 以上）を共変量とした。

n = 解析に含めた被験者数

a) Placebo/ OMB 3 mg 群では，本表で提示している評価終了後の Week 12 に OMB 3 mg を単回投与した。

b) 新規又は拡大 T2 病変の MRI スキャン 1 回あたりの平均容積。

c) OMB／プラセボの比。

4）T1 低信号病変

投与 24 週後，投与 48 週後までの新規 T1 低信号病変の平均累積数は，いずれの時点でも OMB 60 mg q4w 群で，Placebo/OMB 3 mg 群及びその他の OMB 群に比べ一貫して少なかった（Figure 7.12）。投与 24 週後，投与 48 週後の T1 低信号病変の容積のベースラインからの変化量は，投与群間で大きな違いはみられなかった（Figure 7.13）。

（3）その他の副次評価項目

1）再発

投与 12 週後までに再発がみられた被験者の割合は，Placebo/OMB 3 mg 群（13%）とその他の OMB 群（6%～13%）で大きな違いはみられなかった。投与 12～24 週後までに再発がみられた被験者の割合は，Placebo/OMB 3 mg 群（14%）と比べその他の OMB 群（3%～10%）でわずかに低かった（Table 8.65，Table 8.109）。

2）EDSS

プラセボ対照投与期（Week 0～12）及び継続投与期（Week 12～24）のいずれの期間も，投与群にかかわらず，ほとんどの被験者（いずれの期間も 79%）で EDSS に変化はみられず，投与群別で EDSS が改善，不変，悪化した被験者の割合に大きな違いはみられなかった（Table 8.51）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

二重盲検投与期の治験薬の総曝露量を Table 3-14 に示す。

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（Table 6.19）。

Table 3-14　治験薬の総曝露量（OMS112831 試験，SAF）

総曝露量 (mg)	Placebo/ OMB 3 mg [a)] (N = 67)	OMB 3 mg q12 w (N = 34)	OMB 30 mg q12 w (N = 32)	OMB 60 mg q12 w (N = 34)	OMB 60 mg q4 w (N = 64)
プラセボ対照投与期（Week 0～12）					
Mean (SD)	0	2.8 (0.72)	29.6 (7.91)	58.0 (14.78)	174.9 (32.00)
Median (min, max)	0	3.0 (0,3)	31.5 (0,33)	61.5 (0,63)	180.0 (3, 183)
二重盲検投与期（Week 0～24）					
Mean (SD)	2.9 (0.51)	5.6 (1.31)	57.8 (15.22)	116.2 (23.14)	342.8 (73.64)
Median (min, max)	3.0 (0,3)	6.0 (0,6)	61.5 (0,63)	121.5 (0,123)	360.0 (3, 420)

Source: Table 8.72

総曝露量は，割り付けられた治験薬の投与に基づき算出しており，誤投与の場合は集計対象外とした。また，CD 分を含めた。

a) Placebo/ OMB 3 mg 群では Week 12 に OMB 3 mg を単回投与した。

b) 二重盲検投与期（Week 0～24）の総曝露量の算出には，プラセボ対照投与期（Week 0～12）で中止となった被験者も含めた。

（2）有害事象

二重盲検投与期（プラセボ対照投与期及び継続投与期）及び追跡調査期の有害事象，副作用，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 3-15 に示す。

Table 3-15 二重盲検投与期（プラセボ対照投与期及び継続投与期）及び追跡調査期の有害事象の概要（OMS112831 試験，SAF）

プラセボ対照投与期： Week 0～12	Placebo/ OMB 3 mg [a] N = 67 n (%)	OMB 3 mg q12w N = 34 n (%)	OMB 30 mg q12w N = 32 n (%)	OMB 60 mg q12w N = 34 n (%)	OMB 60 mg q4 w N = 64 n (%)	OMB Total (N = 164) n (%)
有害事象	43 (64)	24 (71)	23 (72)	22 (65)	52 (81)	121 (74)
副作用	15 (22)	17 (50)	17 (53)	17 (50)	44 (69)	95 (58)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	1 (3)	4 (6)	5 (3)
投与中止に至った有害事象	0	2 (6)	1 (3)	0	1 (2)	4 (2)
継続投与期： Week 12～24	**Placebo/ OMB 3 mg [a] N = 65 n (%)**	**OMB 3 mg q12w N = 31 n (%)**	**OMB 30 mg q12w N = 30 n (%)**	**OMB 60 mg q12w N = 33 n (%)**	**OMB 60 mg q4 w N = 60 n (%)**	**OMB Total (N = 219) n (%)**
有害事象	40 (62)	16 (52)	16 (53)	18 (55)	26 (43)	116 (53)
副作用	17 (26)	9 (29)	6 (20)	9 (27)	8 (13)	49 (22)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (3)	0	0	0	1 (<1)
投与中止に至った有害事象	0	2 (6)	0	0	1 (2)	3 (1)
追跡調査期： Week 24～48	**Placebo/ OMB 3 mg [a] N = 66 n (%)**	**OMB 3 mg q12w N = 31 n (%)**	**OMB 30 mg q12w N = 32 n (%)**	**OMB 60 mg q12w N = 33 n (%)**	**OMB 60 mg q4 w N = 59 n (%)**	**OMB Total (N = 220) n (%)**
有害事象	35 (53)	17 (55)	15 (47)	16 (48)	28 (47)	111 (50)
副作用	6 (9)	3 (10)	4 (13)	3 (9)	4 (7)	20 (9)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	5 (8)	1 (3)	1 (3)	0	2 (3)	9 (4)
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (3)	0	0	1 (<1)

Source: Table 8.01, Table 8.02, Table 8.06, Table 8.14, Table 8.16

OMB Total の集計には，Placebo/OMB 3 mg 群で Week 0～12 に発現した有害事象を除いた。

a) Placebo/ OMB 3 mg 群では Week 12 に OMB 3 mg を単回投与した。

1）有害事象

二重盲検投与期（プラセボ対照投与期及び継続投与期）及び追跡調査期の比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）を Table 3-16 に示す。

二重盲検投与期のプラセボ対照投与期（Week 0～12）

有害事象発現率は，OMB Total で 74%，Placebo/OMB 3 mg 群で 64%（以下同順）であった。

OMB Total 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（52%，15%）であり，次いで鼻咽頭炎（9%，6%），頭痛（4%，6%），疲労（4%，9%）であった。注射に伴う反応の発現率はすべての OMB 群（41%～66%）で Placebo/OMB 3 mg 群（15%）より高く，OMB 60 mg q4w 群（66%）が最も高かったが，用量に依存して発現率が高くなる傾向はみられなかった。

なお，治験薬初回投与時に CD（目標用量での投与 1 週間前に低用量での OMB3 mg を投与）をすることで，OMB 投与後の PISR が軽減されるか評価した。二重盲検投与期中の CD 有無別の PISR の発現率は，CD ありで CD なしに比べ一貫して低くなる傾向はみられなかった（OMB 30 mg q12w CD なし 31%-CD あり 50%，OMB 60 mgq12w CD なし 65%-CD あり 41%，OMB 60 mg q4w CD なし 63%-CD あり 72%）（Table 8.10）。

二重盲検投与期の継続投与期（Week 12～24）

有害事象発現率は，OMB Total で 53%であり，投与群別では 43%（OMB 60 mg q4w 群）～62%（Placebo/OMB 3 mg 群）であった。

OMB Total 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（13%）であり，次いで頭痛（5%），鼻咽頭炎（5%）であった。注射に伴う反応の発現率は，OMB 60 mg q4w 群で 8%であり，その他の OMB 群（10%～19%）に比べて高まることはなく，用量に依存して発現率が高くなる傾向もみられなかった。

追跡調査期（Week 24～48）

有害事象発現率は，OMB Total で 50%であり，投与群別では 47%（OMB30 mg q12w 群及び 60 mg q4w 群）～55%（OMB 3 mg q12w 群）であった。

OMB Total で，PT 別で発現率が最も高かった有害事象は鼻咽頭炎（6%）であり，次いで，尿路感染（5%）であった。用量に依存した有害事象の発現はみられなかった。

Table 3-16 二重盲検投与期（プラセボ対照投与期及び継続投与期）及び追跡調査期の比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）（OMS112831 試験，SAF）

プラセボ対照投与期： Week 0～12	Placebo/ OMB 3 mg [a] N = 67 n (%)	OMB 3 mg q12w N = 34 n (%)	OMB 30 mg q12w N = 32 n (%)	OMB 60 mg q12w N = 34 n (%)	OMB 60 mg q4 w N = 64 n (%)	OMB Total [b] (N = 164) n (%)
合計	43 (64)	24 (71)	23 (72)	22 (65)	52 (81)	121 (74)
注射に伴う反応	10 (15)	16 (47)	13 (41)	15 (44)	42 (66)	86 (52)
鼻咽頭炎	4 (6)	1 (3)	2 (6)	6 (18)	6 (9)	15 (9)
頭痛	4 (6)	1 (3)	1 (3)	2 (6)	3 (5)	7 (4)
疲労	6 (9)	0	3 (9)	1 (3)	2 (3)	6 (4)
浮動性めまい	0	0	1 (3)	0	4 (6)	5 (3)
尿路感染	2 (3)	1 (3)	3 (9)	0	0	4 (2)
発熱	0	1 (3)	2 (6)	0	1 (2)	4 (2)
不安	2 (3)	1 (3)	2 (6)	0	0	3 (2)
気道感染	1 (1)	1 (3)	0	2 (6)	0	3 (2)
斑状出血	0	2 (6)	0	0	0	2 (1)
神経痛	0	0	2 (6)	0	0	2 (1)
継続投与期： Week 12～24	**Placebo/ OMB 3 mg [a] N = 65 n (%)**	**OMB 3 mg q12w N = 31 n (%)**	**OMB 30 mg q12w N = 30 n (%)**	**OMB 60 mg q12w N = 33 n (%)**	**OMB 60 mg q4 w N = 60 n (%)**	**OMB Total [b] (N = 219) n (%)**
合計	40 (62)	16 (52)	16 (53)	18 (55)	26 (43)	116 (53)
注射に伴う反応	9 (14)	6 (19)	3 (10)	6 (18)	5 (8)	29 (13)
頭痛	4 (6)	1 (3)	1 (3)	0	4 (7)	10 (5)
鼻咽頭炎	4 (6)	0	2 (7)	1 (3)	3 (5)	10 (5)
尿路感染	2 (3)	3 (10)	1 (3)	2 (6)	1 (2)	9 (4)
背部痛	4 (6)	0	1 (3)	0	1 (2)	6 (3)
網状赤血球数減少	1 (2)	0	2 (7)	1 (3)	0	4 (2)
貧血	0	2 (6)	0	1 (3)	0	3 (1)
血中免疫グロブリン G 減少	0	2 (6)	0	0	1 (2)	3 (1)
追跡調査期： Week 24～48	**Placebo/ OMB 3 mg [a] N = 66 n (%)**	**OMB 3 mg q12w N = 31 n (%)**	**OMB 30 mg q12w N = 32 n (%)**	**OMB 60 mg q12w N = 33 n (%)**	**OMB 60 mg q4 w N = 59 n (%)**	**OMB Total [b] (N = 220) n (%)**
合計	35 (53)	17 (55)	15 (47)	16 (48)	28 (47)	111 (50)
鼻咽頭炎	3 (5)	4 (13)	1 (3)	2 (6)	3 (5)	13 (6)
尿路感染	1 (2)	1 (3)	3 (9)	2 (6)	3 (5)	10 (5)
転倒	2 (3)	2 (6)	1 (3)	2 (6)	0	7 (3)
四肢痛	2 (3)	2 (6)	0	0	1 (2)	5 (2)
副鼻腔炎	0	0	1 (3)	0	3 (5)	4 (2)
気管支炎	0	0	2 (6)	0	0	2 (<1)

Source: Table 8.05

OMB Total の集計には，Placebo/OMB 3 mg 群で Week 0～12 に発現した有害事象を除いた。

a) Placebo/ OMB 3 mg 群では Week 12 に OMB 3 mg を単回投与した。

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

二重盲検投与期のプラセボ対照投与期（Week 0～12）

副作用発現率は，Placebo/OMB 3 mg 群に比べ OMB Total で高く，特に OMB 60 mg q4w 群で高かったが，その他の OMB 群は投与群間で同程度であった［Placebo/OMB 3 mg 群 22%（15/67 名），OMB 3 mg q12w 群 50%（17/34 名），OMB 30 mg q12w 群 53%（17/32 名），OMB 60 mg q12w 群 50%（17/34 名），OMB 60 mg q4w 群 69%（44/64 名），OMB Total 58%（95/164 名）］。

PT 別で，いずれかの OMB 群で発現率が 5%以上の副作用は，注射に伴う反応（Placebo/OMB 3 mg 群 15%，その他の OMB 群 41%～66%）のみであった。注射に伴う反応の発現率は，OMB 60 mg q4w 群（66%）で最も高かったが，用量に依存して発現率が高くなる傾向はみられなかった（Table 8.02）。

二重盲検投与期の継続投与期（Week 12～24）

副作用発現率は，OMB Total で 22%（49/219 名）であり，投与群別では 13%（8/60 名，OMB 60 mg q4w 群）～29%（9/31 名，OMB 3 mg q12w 群）であった。

PT 別で，いずれかの OMB 群で発現率が 5%以上の副作用は，注射に伴う反応［8%（OMB 60 mg q4w 群）～18%（OMB 60 mg q12w 群）］及び網状赤血球数減少［7%（OMB 30 mg q12w 群）］であった。注射に伴う反応の発現率は，いずれの OMB 投与群も初回投与時の発現率に比べ大きく減少し，OMB 60 mg q4w 群でその他の OMB 群（10%～18%）に比べて高まることはなく，用量に依存して発現率が高くなる傾向もみられなかった（Table 8.02）。

追跡調査期（Week 24～48）

副作用発現率は OMB Total で 9%（20/220 名）であり，投与群別では 7%（4/59 名，OMB 60 mg q4w 群）～13%（4/32 名，OMB 30 mg q12w 群）であった。

PT 別で，いずれかの OMB 群で 2 名以上にみられた副作用は，尿路感染 3 名（OMB 60 mg q12w 群で 2 名，OMB 30 mg q12w 群で 1 名）であった（Table 8.02）。

3）重症度別の有害事象

二重盲検投与期のプラセボ対照投与期（Week 0～12）

有害事象のほとんどが軽度又は中等度であった。投与群別の高度の有害事象発現率は，OMB Total で 4%（7/164 名），Placebo/OMB 3 mg 群で 0%（0/67 名）であった。高度な有害事象の内訳は，OMB 3 mg q12w 群で 2 件（食欲減退，注射に伴う反応が各 1 件），OMB 30 mg q12w 群で 1 件（膀胱炎），OMB 60 mg q12w 群で 1 件（注射に伴う反応），OMB 60 mg q4w 群で 5 件（注射に伴う反応が 2 件，胆石症，口腔ヘルペス，及び妊娠が各 1 件）であった（Table 8.03）。

二重盲検投与期の継続投与期（Week 12～24）

有害事象のほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は，Placebo/OMB 3 mg 群で 2 件（自殺念慮，嵌入爪が各 1 件）のみであった（Table 8.03）。

追跡調査期（Week 24～48）

有害事象のほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は，Placebo/OMB 3 mg 群で 1 件（企図的過量投与），OMB 30 mg q12w 群で 1 件（脳損傷），OMB 60 mg q12w 群で 1 件（アナフィラキシー反応：エリスロマイシンとの関連あり）であった（Table 8.03）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

二重盲検投与期のプラセボ対照投与期（Week 0～12）

OMB Total で 5 名に 5 件の重篤な有害事象が認められ，投与群別に，OMB 60 mg q4w 群の 4 名に 4 件（注射に伴う反応が 2 件，胆石症，低カリウム血症が各 1 件），OMB 60 mg q12w 群の 1 名に 1 件（サイトカイン放出症候群）の事象が発現した。治験薬との関連を否定されなかった事象は，注射に伴う反応 2 件及び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）］1 件であった。5 件の転帰はいずれも消失であった。Placebo/OMB 3 mg 群では重篤な有害事象の発現がなかった（Table 8.14，Listing 8.15）。

二重盲検投与期の継続投与期（Week 12～24）

OMB 3 mg q12w 群の 1 名に 2 件（血管浮腫，蕁麻疹が各 1 件）の重篤な有害事象が認められた。いずれの事象も治験薬との関連を否定されず，本被験者（Subject 5058）は試験を中止した（Table 8.14，Listing 8.15）。

追跡調査期（Week 24～48）

全体で 9 名に 12 件の重篤な有害事象が認められ，投与群別に，Placebo/OMB 3 mg 群の 5 名に 6 件（プリンツメタル狭心症，企図的過量投与，中毒性結節性甲状腺腫，腹腔内出血，急性精神病，卵巣嚢胞破裂），OMB 60 mg q4w 群の 2 名に 4 件（顔面損傷，頭部損傷，硬膜下血腫，薬物性肝障害が各 1 件），OMB 3 mg q12w 群の 1 名に 1 件（上室性頻脈性不整脈），OMB 30 mg q12w 群の 1 名に 1 件（脳損傷）の事象が発現した。治験薬との関連を否定されなかった事象は，薬物性肝障害の 1 件（OMB 60 mg q4w 群）のみであった。12 件の転帰は，脳損傷の軽快以外，いずれも消失であった。

なお，追跡調査期終了後の個別追跡調査期に，OMB 60 mg q4w 群の 2 名に 2 件［頭部損傷（自動車事故）及び悪性黒色腫第 4 期］の重篤な有害事象が認められた。このうち，治験薬との関連を否定されなかった事象は，悪性黒色腫第 4 期であった。2 件の転帰はいずれも消失であった（Table 8.14，Listing 8.15）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

二重盲検投与期のプラセボ対照投与期（Week 0～12）

OMB Total で 4 名に 5 件の投与中止に至った有害事象が認められ，投与群別に，OMB 3 mg q12w 群の 2 名に 3 件（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），OMB 30 mg q12w 群の 1 名に 1 件（注射に伴う反応），OMB 60 mg q4w 群の 1 名に 1 件（注射に伴う反応）の投与中止に至った有害事象が認められた。食欲減退以外のすべての事象が治験薬との関連を否定されなかった。Placebo/OMB 3 mg 群では投与中止に至った有害事象の発現がなかった（Table 8.16，Listing 8.03）。

二重盲検投与期の継続投与期（Week 12～24）

OMB 3 mg q12w 群の 2 名に 3 件（血中免疫グロブリン G 減少，蕁麻疹，血管浮腫が各 1 件），OMB 60 mg q4w 群の 1 名に 1 件（血中免疫グロブリン G 減少）の投与中止に至った有害事象が認められた。いずれの事象も治験薬との関連を否定されなかった（Table 8.16，Listing 8.03）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

二重盲検投与期中，血液学的検査の各項目のベースラインからの変化量（平均値）は，いずれの投与群も小さく，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 8.19）。追跡調査期間中に，血液学的検査の注目すべきベースラインからの変動のうち，網状赤血球数の異常（減少）がいくつかみられ，最も高い発現率を示した投与群・評価時点は OMB 60 mg q12w 群・Week 30 で 16%（5/31 名）であったが，用量に依存して発現率が高くなる傾向はみられなかった（Table 8.27）。

2）血液生化学的検査

二重盲検投与期中，血液生化学的検査の各項目のベースラインからの変化量（平均値）は，いずれの投与群も小さく，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 8.20）。二重盲検投与期中又は追跡調査期間中に，血液生化学的検査の注目すべきベースラインからの変動がみられた被験者はごくわずかであり，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 8.28）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

二重盲検投与期中，体重，坐位及び立位の血圧及び心拍数のベースラインからの変化量（平均値）は，いずれの投与群も小さく，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 8.48）。

追跡調査期中，体重がベースラインから 7%以上減少した被験者の割合は，いずれの評価時点でも Placebo/OMB 3 mg 群（2%～5%）に比べすべての OMB 群（3%～17%）で高かったが，用法用量と体重減少との関連性はみられなかった（Table 8.49）。

2）免疫原性

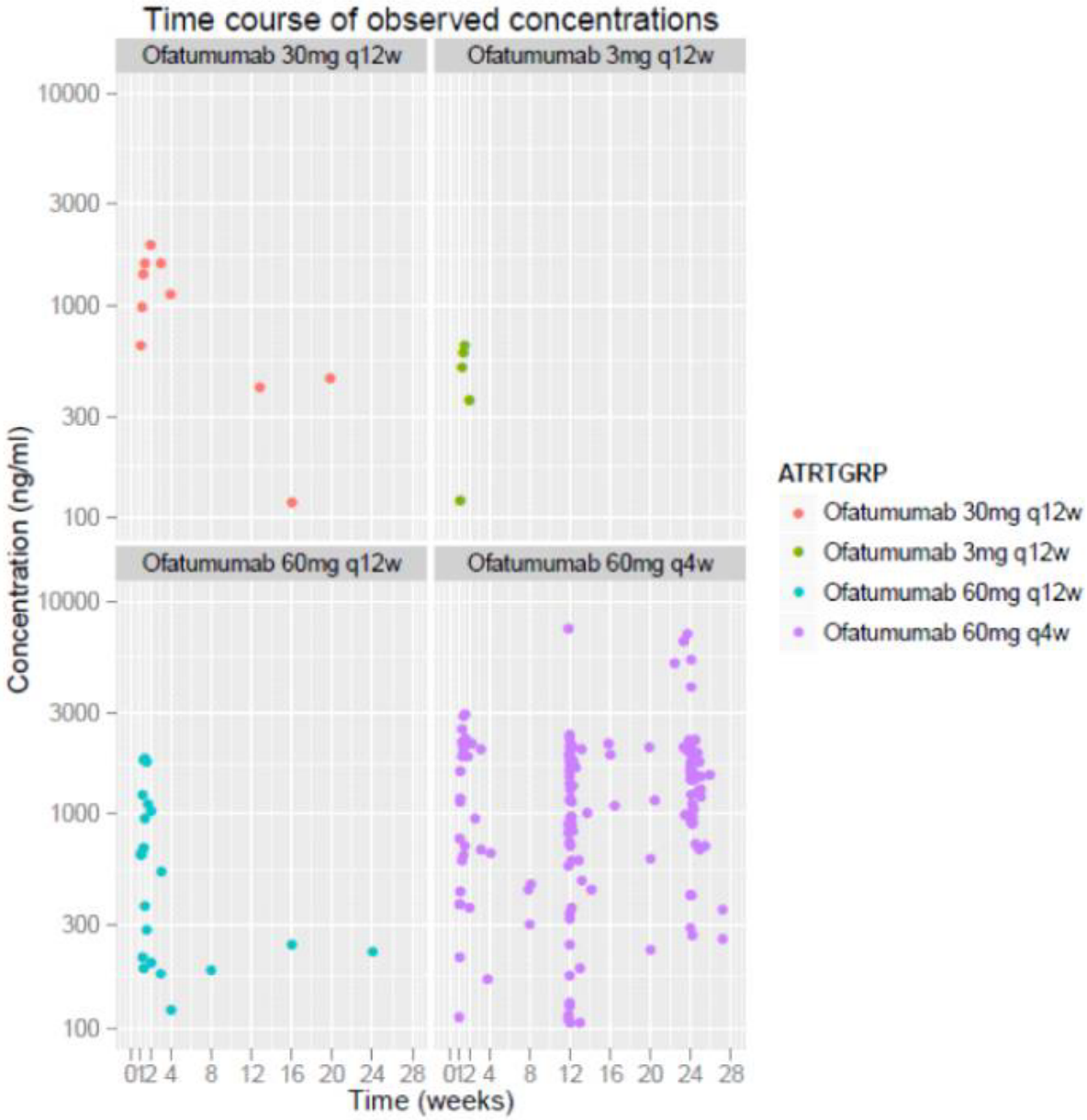
本試験で 4 名にヒト抗ヒト抗体陽性反応が認められ，投与群別に，Placebo/OMB 3 mg 群で Week 24 に 2 名，Week 4（OMB 3 mg を誤投与後）に 1 名，OMB 30 mg q12w 群で Week 4 に 1 名の陽性反応がみられた。これらの被験者の最大抗体価は 32 であった。Placebo/OMB 3 mg 群で Week 24 に陽性が確認された 1 名は，Week 36 でも陽性（抗体価 16）とされたが，Week 48 では陰性であった。その他の 3 名は，陽性反応がみられた以降の検査では陰性であった（Table 8.45）。

PK/PD の結果

PK

PK 解析対象集団である 68 名の被験者から PK 用 187 検体が得られた。定量下限値（100 ng/mL）が比較的高かったため，PK データが得られたのは OMB 60 mg q4w 群の被験者がほとんどであった（58 名の被験者から 130 検体）。OMB の用量に依存して血漿中濃度は上昇することが示された（Figure 3-2）。

Figure 3-2 OMB を皮下投与したときの血漿中濃度（OMS112831 試験，PK 解析対象集団）



Source: Figure 10.01

OMB 60 mg q4w 群の被験者における投与 12 週目及び 24 週目の血漿中トラフ濃度を Figure 3-3 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。

Figure 3-3 OMB 60 mg を 4 週間隔で皮下投与したときの血漿中トラフ濃度分布（OMS112831 試験，PK 解析対象集団）



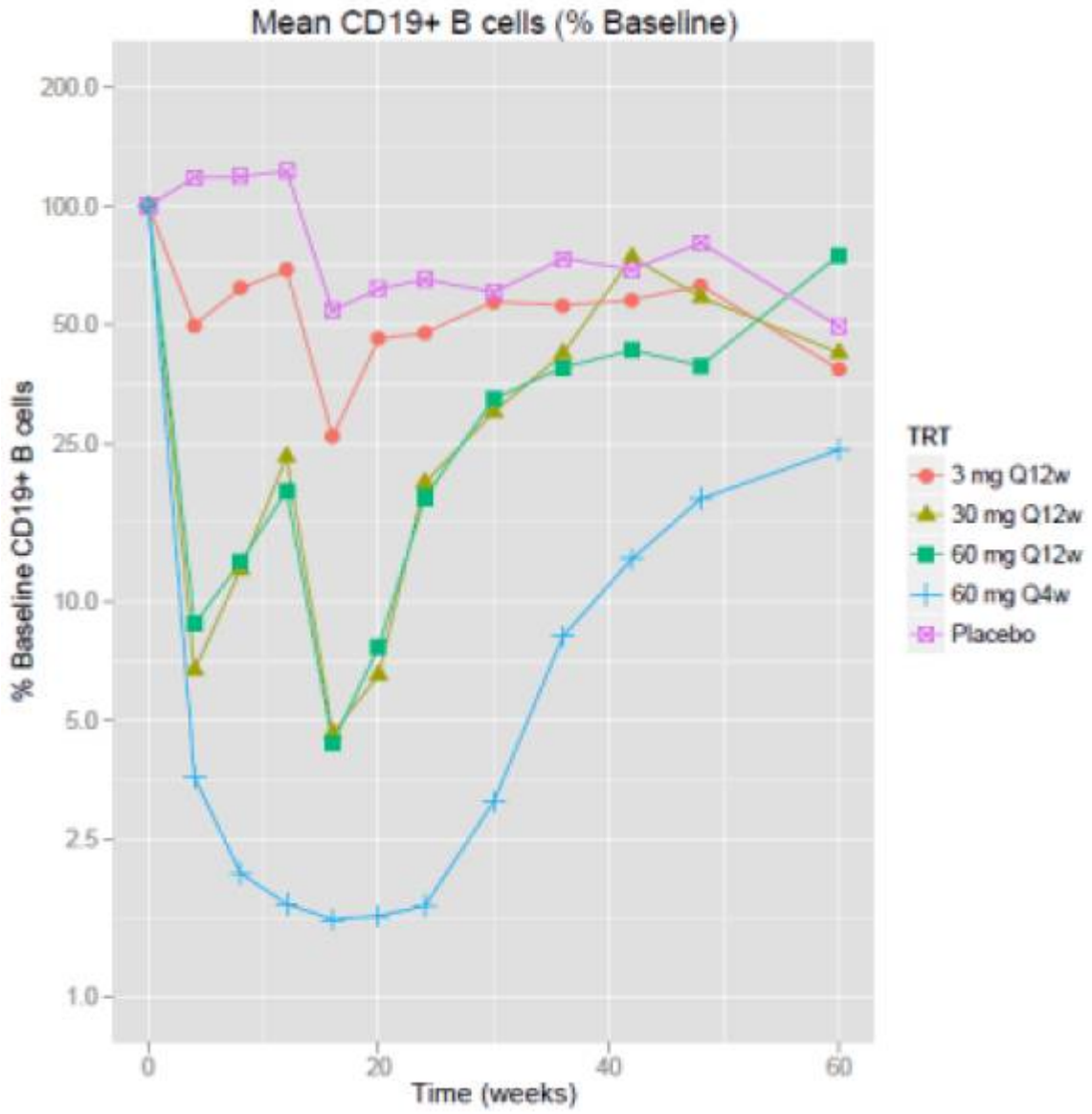
Source: Figure 10.07

60 mg q4w 群又は 60 mg q12w 群における被験者 6 名に OMB 皮下投与したときの PK パラメータ（初回投与時）は，Tmax，Cmax，及び AUCinf はそれぞれ 4.36 時間，1600 ng/mL，及び 455430 ng·h/mL であった（Table 10.04）。

PD

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 3-4）。

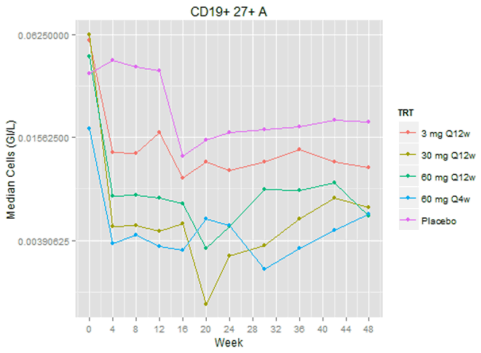
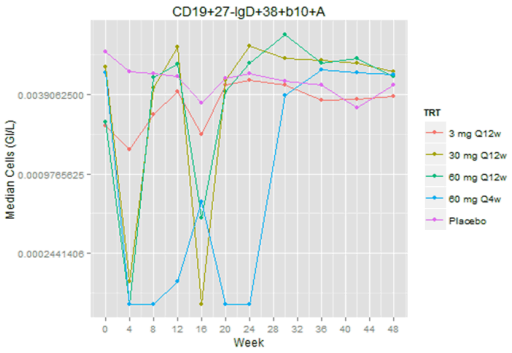
Figure 3-4　OMB を皮下投与したときの CD19 陽性 B 細胞数（OMS112831 試験，ITT）



Source: 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

成熟（CD19 陽性 CD27 陽性）B 細胞数は用量依存的に減少し，投与と投与の間に回復することを示す結果はほとんど認められなかった。しかしながら，未成熟（CD19 陽性 CD27 陰性 IgD 陽性 CD38 陽性 CD10 陽性）B 細胞数は，投与後速やかに枯渇した後，同様に速やかにベースラインまで 4 週間以内に回復した（Figure 3-5）。

Figure 3-5 OMB を皮下投与したときの成熟及び未成熟 B 細胞数（平均値，片対数表示）（OMS112831 試験，ITT）

成熟 B 細胞の経時変化	未成熟 B 細胞の経時変化
	

Source: DS Figure 10.12

成熟 B 細胞：CD19 陽性 CD27 陽性

未成熟 B 細胞：CD19 陽性 CD27 陰性 IgD 陽性 CD38 陽性 CD10 陽性

3.2.2 OMS115102 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.4.2-3-OMS115102 試験

試験の標題

A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter, dose-finding study of ofatumumab in relapsing remitting multiple sclerosis patients

治験実施医療機関

計 15 医療機関（ベルギー，チェコ共和国，デンマーク，ポーランド，セルビア，スウェーデン，英国）

試験期間

2008 年 5 月 28 日（最初の被験者のスクリーニング日）～2011 年 10 月 20 日（最後の被験者の試験完了日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者を対象に，OMB157（OMB）3 用量の安全性を評価する。

副次目的

OMB の薬物動態（PK）プロファイルを評価する。

探索目的

MRI 画像による病変数を基に，OMB の有効性を評価する。また，B 細胞枯渇のモニターとして，末梢血中の CD19 陽性細胞数を評価する。

試験方法

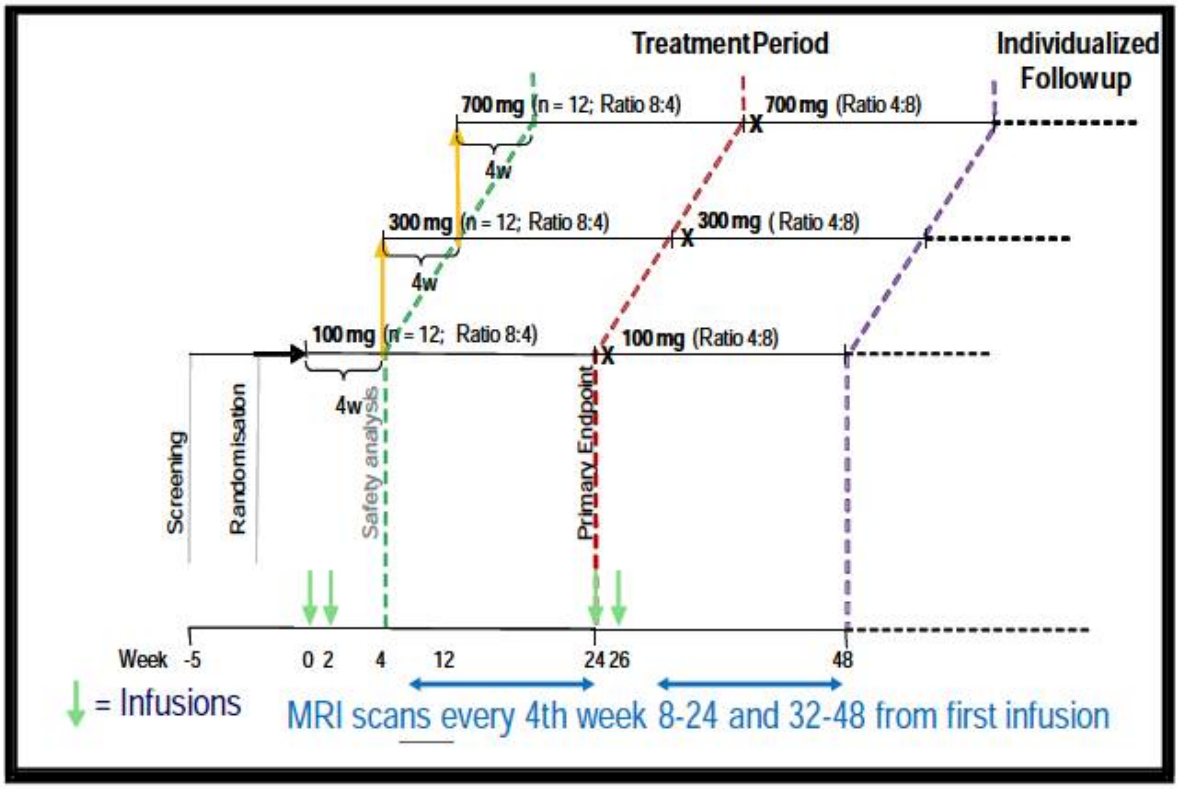
本試験は，RRMS 患者を対象に，OMB 100 mg，300 mg 又は 700 mg を 2 週間隔で 2 回点滴静脈内注射したときの安全性を評価することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，クロスオーバー，国際共同，第 II 相試験である。本試験は，スクリーニング期（最長 5 週間），二重盲検投与期（第 1 期：0～24 週間，第 2 期：24～48 週間），個別追跡調査期（最短 12 週間）の 3 期で構成された。二重盲検投与期では，OMB の低用量から，すなわち 100 mg，300 mg，700 mg の順に被験者を登録した（Figure 3-1）。

スクリーニング期で適格と判断された被験者は，二重盲検投与期の Day 0 に，OMB の各用量内で，OMB/Placebo 群又は Placebo/OMB 群に 2：1 の比でランダム化された。OMB/Placebo 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。Placebo/OMB 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モニターした。

Figure 3-1　　試験デザイン（OMS115102 試験）



Source: Figure 1

MRI データは 4 週ごとに収集した。

Week 4 及び Week 28 の MRI データはそれぞれ Week 8 及び Week 32 の reference として用いた。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：36 名

各用量 12 名（OMB/Placebo 群：8 名，Placebo/OMB 群：4 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 18 歳以上 55 歳以下の患者（性別は問わない）
- McDonald 診断基準により RRMS と診断された患者
- スクリーニング前に以下のいずれかに該当する患者
  - 過去 2 年以内に 2 回以上の再発
  - 過去 1 年以内に 1 回以上の再発
  - 過去 1 年～2 年に 1 回以上の再発及び過去 1 年以内に Gd 造影病変
- スクリーニング時の EDSS が 0 以上 5.0 以下の患者
- スクリーニング前 30 日間，再発がなく神経学的に安定している患者
- RRMS 以外の病型又は視神経脊髄炎と診断されていない患者

用量及び投与方法

二重盲検投与期の第 1 期では，OMB/Placebo 群の被験者には各用量（100 mg，300 mg 又は 700 mg）の OMB を，Placebo/OMB 群の被験者にはプラセボを，2 週間隔（Week 0 及び Week 2）で 2 回点滴静脈内注射した。

二重盲検投与期の第 2 期では，Week 24 に被験者をクロスオーバーし，OMB/Placebo 群の被験者にはプラセボを，Placebo/OMB 群の被験者には各用量の OMB を，2 週間隔（Week 24 及び Week 26）で 2 回点滴静脈内注射した。

注射に伴う反応を軽減させるために，パラセタモール，抗ヒスタミン薬，及びグルココルチコイド又は同等の薬剤の前投薬を推奨した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 5 週間

二重盲検投与期：24 週間（0～24 週，24～48 週のクロスオーバーデザイン）

個別追跡調査期：最短 12 週間（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）

評価項目

安全性を主要評価項目として評価し，有効性は探索的に評価した。

有効性

二重盲検投与期（第 1 期及び第 2 期）の新規 Gd 造影 T1 病変数，Gd 造影 T1 病変の累積数，新規又は拡大 T2 病変数，T2 病変の容積，CD19 陽性細胞数

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査），バイタルサイン，免疫原性

PK/PD

PK 及び B 細胞

統計手法

（1）解析対象集団

- ランダム化集団（RAN）：ランダム化された被験者の集団
- 最大の解析対象集団（FAS）：治験実施計画書の遵守にかかわらず，治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団

（2）有効性

有効性評価項目は FAS を対象に探索的に解析した。

MRI 評価項目は，二重盲検投与期 の第 1 期（Week 8，12，16，20，24）及び第 2 期（Week 32，36，40，44，48）でそれぞれ記述統計量を算出した。

（3）安全性

安全性評価項目は FAS を対象に，二重盲検投与期のデータを第 1 期及び第 2 期でそれぞれ集計した。

有害事象は発現被験者数とその割合を投与群別，基本語（PT）別，治験薬との関連別，及び重症度別に要約した。有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 12.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，CTCAE 3.0 版を用いた。臨床検査及びバイタルサインは，各評価時点の記述統計量を算出した。

（4）PK/PD

PK は FAS を対象に解析した。点滴静脈内注射を目的とした来院時（Week 0，Week 2，Week 24，及び Week 26）に，頻回採血（投与前，投与後 10 分，1 時間，及び 2 時間）により PK 血液検体を採取した。B 細胞は FAS を対象に解析した。二重盲検投与期及び個別追跡調査期に B 細胞検体を採取した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 3-1 に示す。

スクリーニングされた 57 名中，38 名［OMB/Placebo 群（Total）26 名，Placebo/OMB 群 12 名（Total）］がランダム化された。ランダム化された 38 名中，36 名が試験を完了し，残る 2 名［OMB/Placebo 群（300 mg）及び Placebo/OMB 群（300 mg）の各 1 名］は有害事象により試験を中止した。

ランダム化された 38 名すべての被験者が FAS に含まれた。

Table 3-1　被験者の内訳（OMS115102 試験，RAN）

	100 mg		300 mg		700 mg		Total	
	OMB/ Placebo N = 8 n (%)	Placebo/ OMB N = 4 n (%)	OMB/ Placebo N = 11 n (%)	Placebo/ OMB N = 4 n (%)	OMB/ Placebo N = 7 n (%)	Placebo/ OMB N = 4 n (%)	OMB/ Placebo N = 26 n (%)	Placebo/ OMB N = 12 n (%)
二重盲検投与期 第 1 期								
FAS	8 (100)	4 (100)	11 (100)	4 (100)	7 (100)	4 (100)	26 (100)	12 (100)
試験中止	0	0	1 (9.1)	0	0	0	1 (3.8)	0
中止理由								
有害事象	0	0	1 (9.1)	0	0	0	1 (3.8)	0
二重盲検投与期 第 2 期								
治験薬が投与された被験者数	8 (100)	4 (100)	10 (90.9)	4 (100)	7 (100)	4 (100)	25 (96.2)	12 (100)
試験中止	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (8.3)
中止理由								
有害事象	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (8.3)

Source: EOT1 Table 1，EOT2 Table 1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

主な人口統計学的データを Table 3-2 に示す。

主な人口統計学的データに関して投与群間で不均衡はみられなかった。FAS の半数以上は女性であり，OMB/Placebo 群（Total）では 26 名中 16 名，Placebo/OMB 群（Total）では 12 名中 6 名が女性であった。年齢の中央値（範囲）は OMB/Placebo 群（Total）が 33.5（26～52）歳，Placebo/OMB 群（Total）が 35（24～51）歳であった。すべての被験者が白人であった。

Table 3-2 主な人口統計学的データ（OMS115102 試験，FAS）

	100 mg		300 mg		700 mg		Total	
	OMB/ Placebo N = 8 n (%)	Placebo/ OMB N = 4 n (%)	OMB/ Placebo N = 11 n (%)	Placebo/ OMB N = 4 n (%)	OMB/ Placebo N = 7 n (%)	Placebo/ OMB N = 4 n (%)	OMB/ Placebo N = 26 n (%)	Placebo/ OMB N = 12 n (%)
年齢 (歳)								
Median	35.5	37.5	35.0	27.5	29.0	44.0	33.5	35.0
Min, Max	26.0, 52.0	30.0, 43.0	28.0, 48.0	24.0, 29.0	26.0, 46.0	37.0, 51.0	26.0, 52.0	24.0, 51.0
人種								
White / Caucasian	8 (100)	4 (100)	11(100)	4 (100)	7 (100)	4 (100)	26 (100)	12 (100)
性別								
Female	6 (75.0)	3 (75.0)	6 (54.5)	3 (75.0)	4 (57.1)	0 (0.0)	16 (61.5)	6 (50.0)
Male	2 (25.0)	1 (25.0)	5 (45.5)	1 (25.0)	3 (42.9)	4 (100.0)	10 (38.5)	6 (50.0)
BMI (kg/m^2)								
Median	21.9	23.6	23.5	24.9	24.6	23.8	23.1	23.8
Min, Max	19.0, 34.6	19.7, 26.2	19.4, 33.2	20.1, 28.7	17.2, 30.2	22.2, 26.3	17.2, 34.6	19.7, 28.7

Source: EOT1 Table 2

年齢は生年月日及び治験薬初回投与日から算出した。

ベースラインの疾患特性を Table 3-3 に示す。

MS 罹患期間［中央値（範囲）以下同様］は，OMB/Placebo 群（Total）で 2.6（0.4～13.9）年，Placebo/OMB 群（Total）で 0.9（0.1～6.7）年であった（以下同順）。過去 12 ヵ月間の再発回数は両群ともに 1（0～3）であり，EDSS は 2.5（0.0～5.0），2.3（1.0～4.5）であった。新規 Gd 造影 T1 病変数は 0.5（0.0～25.0），0.0（0.0～1.0）であり，新規又は拡大 T2 病変数は 0.0（0.0～13.0），0.0（0.0～2.0）であった。MS 罹病期間以外は，疾患特性に投与群間で不均衡はみられなかった。

Table 3-3 ベースラインの疾患特性（OMS15102 試験，FAS）

	100 mg		300 mg		700 mg		Total	
	OMB/ Placebo N = 8	Placebo/ OMB N = 4	OMB/ Placebo N = 11	Placebo/ OMB N = 4	OMB/ Placebo N = 7	Placebo/ OMB N = 4	OMB/ Placebo N = 26	Placebo/ OMB N = 12
MS 罹病期間（年）								
Median	1.8	3.3	3.6	1.4	4.4	0.3	2.6	0.9
Min: Max	0.4; 8.7	0.5; 6.7	0.7; 13.9	0.1; 2.1	0.4; 13.7	0.1; 0.8	0.4; 13.9	0.1; 6.7
過去 12 ヵ月の再発回数								
Median	1	1	1	1	1	2	1	1
Min: Max	0;2	0;2	1;3	1;2	0;2	1;3	0;3	0;3
EDSS								
Median	2.0	3.0	3.5	2.0	2.5	2.3	2.5	2.3
Min: Max	1.5; 4.0	2.0; 4.5	1.0; 5.0	1.0; 3.0	0.0; 4.5	2.0; 3.5	0.0; 5.0	1.0; 4.5
新規 Gd 造影 T1 病変数								
Median	0.0	0.0	1.0	0.0	1.0	0.0	0.5	0.0
Min: Max	0.0; 2.0	0.0; 0.0	0.0; 4.0	0.0; 1.0	0.0; 25.0	0.0; 1.0	0.0; 25.0	0.0; 1.0
新規又は拡大 T2 病変数	(n = 8)	(n = 4)	(n = 10)	(n = 4)	(n = 7)	(n = 4)	(n = 25)	(n = 12)
Median	0.0	0.0	0.0	0.5	1.0	0.0	0.00	0.00
Min: Max	0.0; 3.0	0.0; 0.0	0.0; 9.0	0.0; 1.0	0.0; 13.0	0.0; 2.0	0.0; 13.0	0.0; 2.0

Source: EOT1 Table 7，EOT1 Table 9

期間はスクリーニング日を基に算出した。

有効性の結果

MRI 関連評価項目（新規 Gd 造影 T1 病変数，Gd 造影 T1 病変の累積数，新規又は拡大 T2 病変の病変数，T2 病変の総容積）の記述統計量を，二重盲検投与期の第 1 期（0～24 週）及び第 2 期（24～48 週）でそれぞれ Table 3-4，Table 3-5 に示す。

二重盲検投与期の第 1 期の MRI 評価は，各評価項目のいずれも，Placebo/OMB 群（Total）に比べ OMB/Placebo 群（Total）で病変の抑制効果がみられた。第 1 期で OMB 投与後に新規 Gd 造影 T1 病変がみられた被験者は OMB/Placebo 群（100 mg）の 1 名のみであった。

Table 3-4 二重盲検投与期 第 1 期の MRI 関連評価項目の記述統計量（OMS115102 試験，FAS）

	100 mg		300 mg		700 mg		Total	
	OMB/Placebo	Placebo/OMB	OMB/Placebo	Placebo/OMB	OMB/Placebo	Placebo/OMB	OMB/Placebo	Placebo/OMB
	N = 8	N = 4	N = 11	N = 4	N = 7	N = 4	N = 26	N = 12
新規 Gd 造影 T1 病変数								
n	8	4	11	4	7	4	26	12
平均値 (SD)	0.13 (0.35)	3.06 (4.66)	0.00 (0.00)	23.50 (43.03)	0.00 (0.00)	2.50 (3.32)	0.04 (0.20)	9.69 (24.86)
Gd 造影 T1 病変の累積数								
n	8	4	11	4	7	4	26	12
平均値 (SD)	0.13 (0.35)	3.63 (5.02)	0.09 (0.30)	25.75 (46.23)	0.00 (0.00)	4.50 (7.14)	0.08 (0.27)	11.29 (26.79)
新規又は拡大 T2 病変の病変数								
n	8	4	11	4	7	4	26	12
平均値 (SD)	0.25 (0.71)	4.00 (6.52)	0.09 (0.30)	25.00 (46.03)	0.00 (0.00)	3.00 (4.24)	0.12 (0.43)	10.67 (26.58)
T2 病変の総容積*（mm^3）								
n	8	3	11	4	7	4	26	11
平均値 (SD)	7898 (8802)	11290 (11746)	10323 (8281)	12194 (18008)	17399 (11641)	15039 (8984)	11482 (9806)	12982 (12324)

Source: EOT1 Table 12

n = データが得られた被験者数。SD = 標準偏差

* T2 病変の容積は累積値ではなく，Week 24 に測定した値である。

Table 3-5 二重盲検投与期 第 2 期の MRI 関連評価項目の記述統計量（OMS115102 試験，FAS）

	100 mg		300 mg		700 mg		Total	
	OMB/Placebo	Placebo/OMB	OMB/Placebo	Placebo/OMB	OMB/Placebo	Placebo/OMB	OMB/Placebo	Placebo/OMB
	N = 8	N = 4	N = 11	N = 4	N = 7	N = 4	N = 26	N = 12
新規 Gd 造影 T1 病変数								
n	8	4	10	3	7	4	25	11
平均値 (SD)	0.13 (0.35)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.33 (0.58)	0.29 (0.76)	0.00 (0.00)	0.12 (0.44)	0.09 (0.30)
Gd 造影 T1 病変の累積数								
n	8	4	10	3	7	4	25	11
平均値 (SD)	0.13 (0.35)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	3.00 (5.20)	0.43 (1.13)	0.00 (0.00)	0.16 (0.62)	0.82 (2.71)
新規又は拡大 T2 病変の病変数								
n	8	4	10	3	7	4	25	11
平均値 (SD)	0.13 (0.35)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.33 (0.58)	0.29 (0.76)	0.00 (0.00)	0.12 (0.44)	0.09 (0.30)
T2 病変の総容積*（mm^3）								
n	8	4	10	3	7	4	25	11
平均値 (SD)	7791 (8878)	10684 (8903)	11304 (8269)	18164 (23696)	17566 (12413)	15166 (9060)	11933 (10114)	14354 (13066)

Source: EOT2 Table 7

n = データが得られた被験者数。SD = 標準偏差

* T2 病変の容積は累積値ではなく，Week 48 に測定した値である。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

FAS のほとんどの被験者（38 名中 36 名）で，治験実施計画書の規定どおりに治験薬が投与された。残る 2 名は，二重盲検投与期の第 1 期，第 2 期に各 1 名が，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（EOT1 Listing 3，EOT2 Listings 2）。

（2）有害事象

1）有害事象

二重盲検投与期［第 1 期（0～24 週）及び第 2 期（24～48 週）］の比較的よくみられた有害事象（全体で 3 名以上）を Table 3-6 に示す。

二重盲検投与期の第 1 期（0～24 週）の有害事象発現率は，OMB/Placebo 群（Total）で 96.2%，Placebo/OMB 群（Total）で 58.3%であった。第 1 期の OMB/Placebo 群の有害事象発現率について，OMB の用量に依存して高くなる傾向はみられなかった（100 mg：100.0%，300 mg：90.9%，700 mg：100.0%）。

PT 別で，第 1 期の OMB/Placebo 群（Total）で最も発現率が高かった有害事象は，発疹［OMB/Placebo 群（Total）34.6%，Placebo/OMB 群（Total）0%，以下同順］及び咽喉刺激感（34.6%，0%）で，次いで，上気道感染（15.4%，16.7%），疲労（15.4%，8.3%），紅斑（15.4%，0%），潮紅（11.5%，8.3%），ウイルス感染（11.5%，0%）であった。第 1 期の OMB/Placebo 群で発現率が用量依存的に高くなった有害事象は発疹のみであった（100 mg：25.0%，300 mg：27.3%，700 mg：57.1%）。

二重盲検投与期の第 2 期（24～48 週）の有害事象発現率は，OMB/Placebo 群（Total）で 50.0%，Placebo/OMB 群（Total）で 91.7%であった。第 2 期の Placebo/OMB 群の有害事象発現率について，OMB の用量に依存して高くなる傾向はみられなかった（100 mg：75.0%，300 mg：100.0%，700 mg：100.0%）。

PT 別で，第 2 期の Placebo/OMB 群（Total）で最も発現率が高かった有害事象は，発疹（0%，33.3%）であった。第 2 期の Placebo/OMB 群で発現率が用量依存的に高くなる有害事象はなかった。

Table 3-6 二重盲検投与期の比較的よくみられた有害事象（全体で 3 名以上に発現）（OMS115102 試験，FAS）

	100 mg		300 mg		700 mg		Total	
	OMB/ Placebo N = 8 n (%)	Placebo/ OMB N = 4 n (%)	OMB/ Placebo N = 11 n (%)	Placebo/ OMB N = 4 n (%)	OMB/ Placebo N =7 n (%)	Placebo/ OMB N = 4 n (%)	OMB/ Placebo N = 26 n (%)	Placebo/ OMB N = 12 n (%)
二重盲検投与期 第 1 期								
合計	8 (100.0)	3 (75.0)	10 (90.9)	2 (50.0)	7 (100.0)	2 (50.0)	25 (96.2)	7 (58.3)
発疹	2 (25.0)	0	3 (27.3)	0	4 (57.1)	0	9 (34.6)	0
咽喉刺激感	3 (37.5)	0	4 (36.4)	0	2 (28.6)	0	9 (34.6)	0
上気道感染	1 (12.5)	2 (50.0)	2 (18.2)	0	1 (14.3)	0	4 (15.4)	2 (16.7)
疲労	2 (25.0)	1 (25.0)	2 (18.2)	0	0	0	4 (15.4)	1 (8.3)
紅斑	2 (25.0)	0	1 (9.1)	0	1 (14.3)	0	4 (15.4)	0
潮紅	0	0	2 (18.2)	0	1 (14.3)	1 (25.0)	3 (11.5)	1 (8.3)
ウイルス感染	1 (12.5)	0	2 (18.2)	0	0	0	3 (11.5)	0
鼻咽頭炎	2 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	2 (7.7)	1 (8.3)
頭痛	1 (12.5)	1 (25.0)	1 (9.1)	0	0	0	2 (7.7)	1 (8.3)
背部痛	1 (12.5)	1 (25.0)	1 (9.1)	0	0	0	2 (7.7)	1 (8.3)
二重盲検投与期 第 2 期								
合計	4 (50.0)	3 (75.0)	5 (45.5)	4 (100.0)	4 (57.1)	4 (100.0)	13 (50.0)	11 (91.7)
鼻咽頭炎	2 (25.0)	0	0	0	1 (14.3)	0	3 (11.5)	0
発疹	0	2 (50.0)	0	0	0	2 (50.0)	0	4 (33.3)

Source: EOT1 Table 23，EOT2 Table 18

PT は OMB/Placebo 群（Total）の発現率で降順とした。

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

二重盲検投与期の第 1 期（0～24 週）の副作用発現率は，OMB/Placebo 群（Total）で 92.3%，Placebo/OMB 群（Total）で 25.0%（以下同順）であり，第 2 期（24～48 週）の副作用発現率は 3.8%，83.3%であった。OMB 投与中に報告された有害事象のほとんどが治験薬との関連は否定されなかった（EOT1 Table 22，EOT2 Table 16）。

3）重症度別の有害事象

二重盲検投与期の第 1 期（0～24 週）でみられたほとんどの有害事象が Grade 1 又は 2 であった。第 1 期の Grade 3 の有害事象は，OMB/Placebo 群（Total）で 2 名に 4 件，Placebo/OMB/群（Total）で 1 名に 1 件発現し，その内訳は OMB/Placebo 群（700 mg）の 1 名に 1 件（蕁麻疹），OMB/Placebo 群（300 mg）の 1 名に 3 件（気管支痙攣，咳嗽，及びそう痒性皮疹），Placebo/OMB 群（100 mg）の 1 名に 1 件（白血球減少症）であった。5 件とも治験薬との関連は否定されず，転帰は消失であった（EOT1 Table 22，EOT1 Listing 20）。

二重盲検投与期の第 2 期（24～48 週）でみられたほとんどの有害事象が Grade 1 又は 2 であった。第 2 期の Grade 3 の有害事象は，Placebo/OMB 群（Total）で 2 名に 2 件，OMB/Placebo 群

（Total）で 3 名に 3 件発現した。Placebo/OMB 群（Total）2 名 2 件の内訳は，Placebo/OMB 群（100 mg）の 1 名に 1 件（脳震盪），Placebo/OMB 群（700 mg）の 1 名に 1 件（好中球減少症）であった。脳震盪と治験薬との関連は否定されたが，好中球減少症と治験薬との関連は否定されなかった。2 件とも転帰は消失であった。OMB/Placebo 群（Total）3 名 3 件の内訳は，OMB/Placebo 群（700 mg）の 1 名に 1 件（好中球減少症），OMB/Placebo 群（700 mg）の 1 名に 1 件（上腹部痛），OMB/Placebo 群（300 mg）の 1 名に 1 件（貧血）であった。上腹部痛，貧血と治験薬との関連は否定されたが，好中球減少症と治験薬との関連は否定されなかった。好中球減少症，上腹部痛の転帰は消失であり，貧血の転帰は未消失であった（EOT2 Table 16，EOT2 Listing 30）。

本試験では，Grade 4 の有害事象の報告はなかった（EOT1 Listing 20，EOT2 Listing 30）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった（EOT1 Listing 23，EOT2 Listing 34）。

2）重篤な有害事象

二重盲検投与期の第 1 期（0～24 週）では，OMB/Placebo 群（300 mg）の 1 名に 1 件（頭痛），Placebo/OMB 群（100 mg）の 1 名に 1 件（インフルエンザ）の重篤な有害事象が認められた。このうちインフルエンザは，治験薬との関連は否定されなかったが，2 件とも特に処置を要することなく消失した（EOT1 Listing 22）。

二重盲検投与期の第 2 期（24～48 週）では，OMB/Placebo 群（300 mg）の 1 名に 1 件（貧血）の重篤な有害事象が認められた。当該事象は未回復であったが，治験薬との関連は否定され，かつ特に処置を要するものではなかった（EOT2 Listing 33）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

二重盲検投与期の第 1 期（0～24 週）では，OMB/Placebo 群（300 mg）の 1 名に 3 件（気管支痙攣，咳嗽，及びそう痒性皮疹）の投与中止に至った有害事象が認められた。3 件とも治験薬との関連は否定されなかったが，消失した（EOT1 Listing 25）。

二重盲検投与期の第 2 期（24～48 週）では，Placebo/OMB 群（300 mg）の 1 名に 4 件（咽頭浮腫，鼻閉，紅斑，及びそう痒症）の投与中止に至った有害事象が認められた。4 件とも治験薬との関連は否定されなかったが，消失した（EOT2 Listing 36）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

二重盲検投与期（第 1 期及び第 2 期）中，血液学的検査で，OMB 投与に関連すると考えられる臨床的に意味のある変動は認められなかった（EOT1 Listing 26，Listing 27，EOT2 Listing 37，Listing 38）。

2）血液生化学的検査

二重盲検投与期（第 1 期及び第 2 期）中，血液生化学的検査で，OMB 投与に関連すると考えられる臨床的に意味のある変動は認められなかった（EOT1 Listing 28，Listing 29，EOT2 Listing 39，Listing 40）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

二重盲検投与期（第 1 期及び第 2 期）中，体温，収縮期及び拡張期の血圧，並びに脈拍で，OMB 投与に関連すると考えられる臨床的に意味のある変動は認められなかった（EOT1 Listing 32，EOT2 Listing 45）。

2）免疫原性

本試験では，抗薬物抗体陽性反応が認められた被験者はなかった（EOT1 Listing 36，EOT2 Listing 50）。

PK/PD の結果

PK

FAS を対象に OMB を各投与期間（0～24 週目，24～48 週目）で点滴静脈内注射したときの血漿中濃度をそれぞれ Table 3-7 及び Table 3-8 に示す。

両投与期間（0～24 週目，24～48 週目）において，1 回目の点滴静脈内注射後の終末相から得られた血漿中濃度データは限定的で，終末相半減期は算出できず AUCinf，CL，及び Vss を正確に推定できなかった。2 回目の点滴静脈内注射後にこれらの薬物動態パラメータを算出した結果，OMB は非線形の薬物動態を示し，血漿中曝露量は 100 mg～700 mg の用量範囲で用量比を上回って増加した。

血漿中 OMB 濃度は点滴静脈内注射終了後に緩やかに減少した。2 回目の点滴静脈内注射後の終末相半減期は両投与期間で同程度であった（Table 3-9）。

Table 3-7 OMB を点滴静脈内注射（1 回目）したときの血漿中濃度（OMS115102 試験，FAS）

投与量	N	Cmax (μg/mL)	AUC0-t (μg·h/mL)	Tmax (h)
0～24 週目（Week 0）				
OMB 100 mg	8	36.8 (13.1)	153 (19.4)	5.33 (4.00～8.60)
OMB 300 mg	10	124 (23.6)	498 (18.6)	5.88 (4.17～7.67)
OMB 700 mg	6	346 (24.0)	1528 (20.7)	6.00 (5.17～9.42)
24～48 週目（Week 24）				
OMB 100 mg	4	33.2 (13.7)	123 (8.6)	4.42 (4.08～6.00)
OMB 300 mg	3	137 (40.7)	624 (32.7)	6.00 (4.17～6.92)
OMB 700 mg	4	312 (24.5)	1347 (29.1)	6.54 (4.13～8.17)

Source: EOT1 Table 57

Cmax 及び AUC0-t：幾何平均値（CV%）

Tmax：中央値（範囲）

Table 3-8 OMB を点滴静脈内注射（2 回目）したときの血漿中濃度（OMS115102 試験，FAS）

投与量	N	Cmax (μg/mL)	AUCinf (μg·h/mL)	CL (L/h)	Vss (L)	T1/2 (h)	Tmax (h)
0～24 週目（Week 2）							
OMB 100 mg	8	47.7 (14.7)	15559 (34.4)	0.006 (34.2)	2.48 (20.4)	246 (16.1)	4.25 (3.42～5.58)
OMB 300 mg	10	157 (25.9)	63165 (40.6)	0.005 (41.0)	2.61 (42.0)	331 (35.2)	4.33 (3.52～6.13)
OMB 700 mg	6	452 (28.5)	225876 (30.4)	0.003 (30.8)	2.19 (21.3)	452 (28.4)	3.83 (3.67～4.50)
24～48 週目（Week 26）							
OMB 100 mg	4	43.5 (25.2)	12763 (29.3)	0.008 (29.5)	2.74 (6.54)	241 (23.6)	3.67 (3.58～6.00)
OMB 300 mg	3	210 (54.1)	71041 (54.9)	0.004 (54.4)	2.20 (68.0)	342 (16.3)	5.17 (4.08～5.50)
OMB 700 mg	4	416 (24.6)	217757 (44.5)	0.003 (44.4)	2.15 (20.8)	453 (49.9)	4.50 (3.75～5.50)

Source: EOT2 Table 51

Tmax のみ中央値（範囲），その他は幾何平均値（CV%）

Table 3-9 OMB を点滴静脈内注射（2 回目）したときの半減期（OMS115102 試験，FAS）

投与期間/投与量	OMB 100 mg	OMB 300 mg	OMB 700 mg
第 1 期：0～24 週目（Week 2）	246 時間	331 時間	452 時間
第 2 期：24～48 週目（Week 26）	241 時間	342 時間	453 時間

Source: EOT2 Table 51

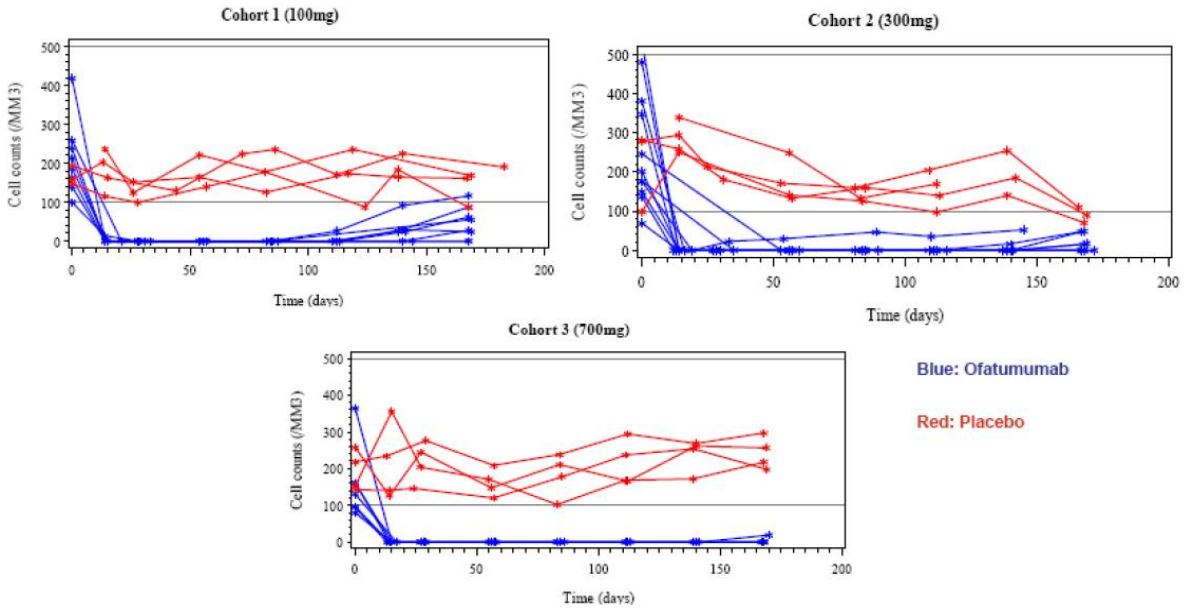
PD

OMB を点滴静脈内注射したとき，いずれの用量でも B 細胞数は 1 週間以内に基準値下限未満に減少した（Figure 3-2 及び Figure 3-3）。

第 1 期（0～24 週目）では，100 mg 及び 300 mg の OMB/Placebo 群におけるほとんどの被験者で，それぞれ約 12 及び 20 週目から B 細胞数の回復がみられた。700 mg の OMB/Placebo 群における B 細胞数の抑制はより持続的かつ完全であった。

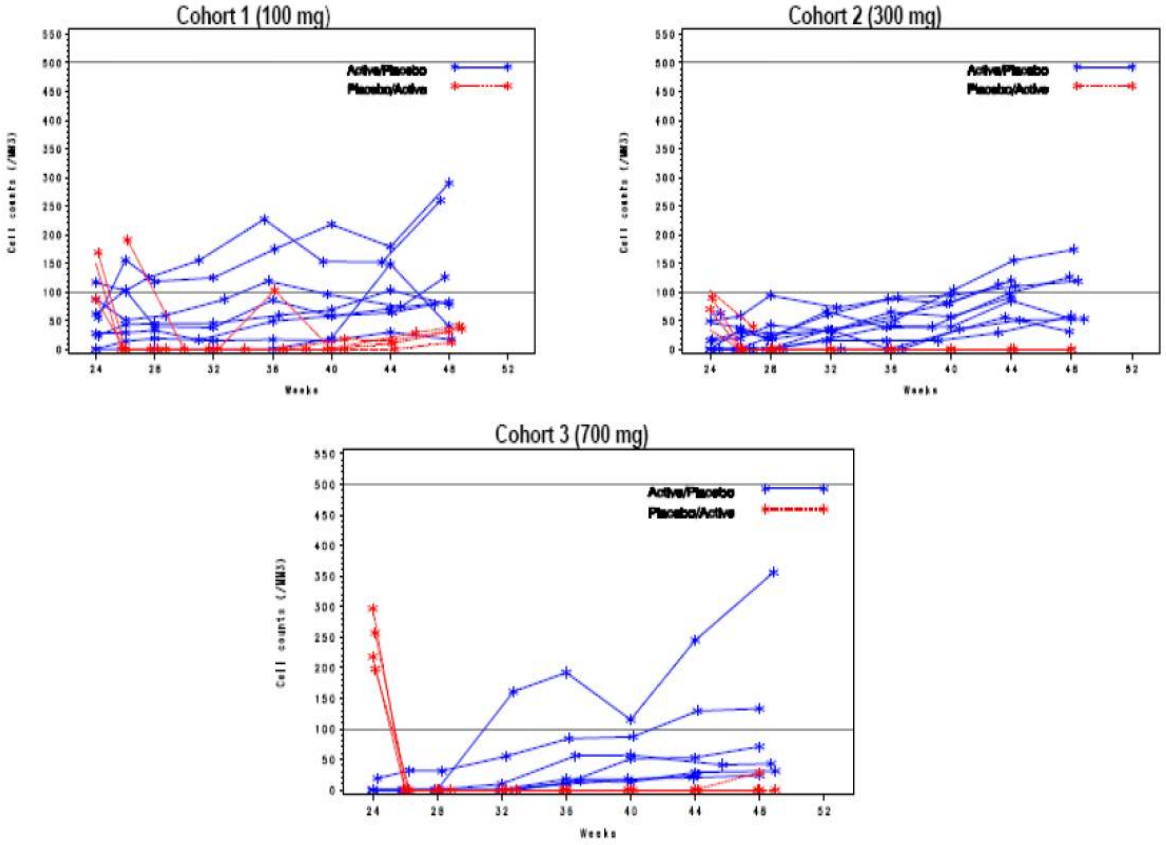
第 2 期（24～48 週目）では，100 mg の Placebo/OMB の被験者で 1 回目の投与後の約 16 週目から B 細胞数の回復がみられた。300 mg 及び 700 mg の Placebo/OMB 群では，700 mg 群の 1 名（48 週目）を除くすべての被験者で 48 週目に持続的かつ完全な B 細胞数の枯渇が認められた。全体として，B 細胞数の回復は 24～48 週目以降に認められた。

Figure 3-2 OMB を点滴静脈内注射したときの B 細胞数（OMS115102 試験，0～24 週目，FAS）



Source: EOT2 Figure 25，Figure 26，Figure 27
青線：OMB，赤線：Placebo

Figure 3-3 OMB を点滴静脈内注射したときの B 細胞数（OMS115102 試験，24～48 週目，FAS）



Source: EOT2 Figure 21，Figure 22，Figure 23
青線：OMB/Placebo 群，赤線：Placebo/OMB 群

4 有効性及び安全性試験

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

4.1.1 G2301 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-1-G2301 試験

試験の標題

A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ofatumumab versus teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis

治験実施医療機関

計 170 医療機関（アルゼンチン，オーストラリア，ベルギー，ブルガリア，カナダ，クロアチア，チェコ共和国，デンマーク，エストニア，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，インド，イスラエル，イタリア，メキシコ，オランダ，ポーランド，ロシア，スロバキア（スロバキア共和国），スペイン，スウェーデン，スイス，タイ，トルコ，英国，米国）

試験期間

2016 年 9 月 20 日（最初の被験者の初回来院日）～試験継続中
主要解析のデータカットオフ日：2019 年 7 月 5 日

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

再発を伴う多発性硬化症（RMS）患者を対象に，年間再発率（確定再発の頻度）を指標として，OMB157（OMB）（20 mg を 4 週ごとに皮下投与）の teriflunomide（TER）（14 mg を 1 日 1 回経口投与）に対する優越性を検証する。

副次目的

Expanded Disability Status Scale（EDSS）に基づく障害関連の副次目的は，治験実施計画書に記載のとおり，本試験と並行して実施した同一デザインの試験（G2302 試験）との併合データ（meta-analysis）に基づき評価した。EDSS に基づく障害関連以外の目的は試験ごとに評価した。

主要な副次目的

以下の有効性評価項目について，OMB の TER に対する優越性を検証する。

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

- EDSS に基づく 6 ヵ月持続する障害改善（6mCDI）が認められるまでの期間
- Gd 造影 T1 病変数
- 年間の新規又は拡大 T2 病変数
- 血清ニューロフィラメント L 鎖（NfL）濃度
- 脳容積の減少率

その他の副次目的

以下の有効性評価項目について，OMB の TER に対する優越性を検証する。

- 初回再発までの期間
- 投与 8 週以降の年間再発率
- 投与 8 週以降の 3mCDW のリスク
- 投与 8 週以降の 6mCDW のリスク
- Symbol digit modalities test（SDMT）に基づく，6 ヵ月持続するベースラインからの 4 点以上の減少［認知機能低下（6mCCD）］が認められるまでの期間
- mCDW 又は 6mCCD が認められるまでの期間
- SDMT に基づく認知機能のベースラインからの変化量
- 25 フィート時間制限性歩行試験（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
- Nine-hole peg test（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
- 試験終了まで継続する 6 mCDI が認められるまでの期間
- 投与 12 ヵ月以降から試験終了までに認められた新規又は拡大 T2 病変数
- T2 病変の容積のベースラインからの変化量
- 投与 1 年後及び投与 2 年後の No evidence of disease activity（NEDA-4）に該当する被験者の割合
- Multiple Sclerosis Impact Scale（MSIS-29）に基づく，MS 疾患の身体的・精神的影響
- 新たに MS と診断されかつ治療歴のない被験者の部分集団で，以下を評価する。
  - ベースラインの NfL 濃度が中央値より高い被験者で，ベースライン後により高い疾患活動性が予測されるか
  - ベースラインの NfL 濃度が中央値より高い被験者で，OMB の治療効果が TER に優り，よりベネフィットが得られるか
  - ベースラインの NfL 濃度が中央値より高い被験者で，OMB と TER の安全性プロファイルに大きな違いはないか

OMB の安全性及び忍容性を TER と比較する。

OMB の薬物動態（PK）を評価する。

探索目的

以下の有効性評価項目について，OMB の効果を TER と比べ探索的に検討する。

- 皮質灰白質，半球白質，及び視床部位の容積のベースラインからの変化率
- 患者報告
  - EuroQoL 5 Dimension（EQ-5D）に基づく患者アウトカム
  - Work Productivity and Activity Impairment questionnaire（WPAI：MS）に基づく仕事の生産性と日常的な活動に対する MS 疾患の影響

主な有効性及び安全性の評価項目と OMB の血漿中濃度との関係を探索的に検討する。

可溶性バイオマーカー（NfL，ビタミン D 濃度等）と疾患活動性，疾患経過，及び治療効果との関係を探索的に検討する。

MS フェノタイプに関連すると考えられる遺伝学及びゲノム学的マーカーを探索的に検討し，OMB 投与による効果，又は副作用に対する遺伝学的要因を予測する。

試験方法

本試験は，RMS 患者を対象に，年間再発率（確定再発の頻度）を指標として，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。本試験は，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 4-1）。

以下 3 つの基準をすべて満たした時点（以下，EOS cut-off）で，全被験者の二重盲検投与期を終了することとした。

- 主要評価項目である年間再発率に対して，G2301，G2302 の各試験データで 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 3mCDW に対して，G2301/2302 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 6mCDW に対して，G2301/2302 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二重盲検下で投与された。ランダム化の層別因子は，地域及び MS の病型（RRMS 又は SPMS）とした。

二重盲検投与期では，OMB 群の被験者に対し，OMB 20 mg を導入投与として Day 1，Day 7，Day 14 に皮下投与した後，同じく OMB 20 mg を維持投与として Day 28 以降 4 週ごとに皮下投与

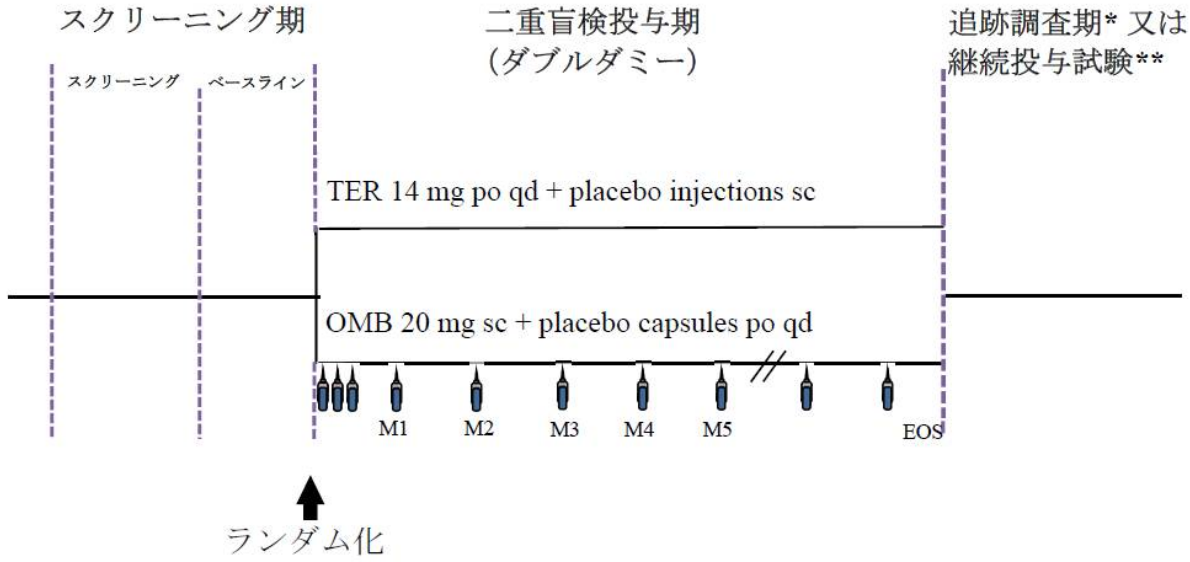
し，プラセボを Day 1 から 1 日 1 回経口投与した。TER 群の被験者に対しては，OMB 群と同様の用法でプラセボを皮下投与し，TER 14 mg を Day 1 から 1 日 1 回経口投与した。

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 4-1　　試験デザイン（G2301 試験）



Source: 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）
*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。
**継続投与試験 = G2399 試験

本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，副次評価項目に NfL 関連の評価項目，SDMT に基づく認知機能に関連する評価項目（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）を追加した。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：900 名（OMB 群 450 名，TER 群 450 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- スクリーニング時点で 18 歳以上 55 歳以下の患者（性別は問わない）
- McDonald 診断基準（2010 年改訂版）により MS と診断された患者
- RRMS 又は SPMS に該当する RMS 患者
- 以下のいずれかに該当する疾患活動性が認められた患者
  - スクリーニング前 1 年以内に 1 回以上の再発
  - スクリーニング前 2 年以内に 2 回以上の再発

- ランダム化前 1 年以内の Gd 造影病変（過去に Gd 造影がない場合でも，スクリーニング時に Gd 造影病変が確認されたら，組入れ可能とした）
- スクリーニング時の EDSS が 0 以上 5.5 以下の患者
- ランダム化前 1 ヵ月間，神経学的に安定している患者

用量及び投与方法

OMB 群：OMB 皮下注 20 mg を Day 1，Day 7，Day 14，Day 28，以降 4 週ごとに投与 + プラセボ入りカプセルを Day 1 から 1 日 1 回経口投与

TER 群：TER 14 mg 錠入りカプセルを Day 1 から 1 日 1 回経口投与 + プラセボ皮下注を Day 1，Day 7，Day 14，Day 28，以降 4 週ごとに投与

注射に伴う反応を軽減させるため，皮下投与前に，アセトアミノフェン及び/又は抗ヒスタミン剤（又は同等の薬剤）の経口投与を推奨した。また，初回投与時のみ，プレドニゾロン 100 mg（又は同等の薬剤）の静脈内投与も許容した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 45 日

二重盲検投与期：event-driven

試験終了基準をすべて満たすまで継続することとした。ただし，個々の被験者の最長投与期間は 30 ヵ月とした。

追跡調査期：最短 9 ヵ月（B 細胞数の回復が認められるまで）

評価項目

有効性

（1）主要評価項目

- 年間再発率

（2）副次評価項目

主要副次評価項目

- 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*
- Gd 造影 T1 病変数
- 年間の新規又は拡大 T2 病変数
- 血清 NfL 濃度
- 脳容積のベースラインからの減少率

* EDSS に基づく障害関連の評価項目の結果は，G2301 試験及び G2302 試験の個別の治験総括報告書ではなく，combined report（5.3.5.3-1-G2301/G2302 試験）に併合データで評価しているため，本書ではなく CTD2.7.3 に結果の概要を記載した。

その他の副次評価項目

- 初回再発までの期間
- T2 病変の容積のベースラインからの変化量

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査），心電図，バイタルサイン，免疫原性

PK/PD

血漿中 OMB 濃度，CD19 陽性 B 細胞数

統計手法

（1）解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：割り付けられた投与群にランダム化されたすべての被験者の集団
- Per-protocol 集団（PPS）：FAS のうち，治験薬が 1 回以上投与され，治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者の集団
- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者の集団

（2）有効性

有効性評価項目は FAS を主解析対象集団として解析した。Intent-to-treat の原則に従い，実際に投与された治験薬にかかわらず，ランダム化された投与群に基づき解析した。

主要評価項目

主要評価項目の年間再発率は，1 年あたりの確定再発数と定義した。確定再発は，EDSS 評価の臨床的に重要な変化，つまり前回の評価（再発中の評価を除く）と比べて 0.5 ポイント以上の増加，又は少なくとも 2 種類の機能別障害度（FS）で 1 ポイント以上の増加，若しくは 1 種類の FS（膀胱直腸機能及び大脳機能を除く）で 2 ポイント以上の増加を伴う再発と定義した。

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，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（すなわち，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。

主な副次評価項目

- EDSS に基づく 3mCDW，6mCDW，6mCDI が認められるまでの期間（併合解析，結果は CTD2.7.3 に記載）

3mCDW（6mCDW）が認められるまでの期間は，少なくとも 3（6）ヵ月以上持続した EDSS に基づく障害進行が確認されるまでの期間として定義した。EDSS に基づく障害進行とは，ベースラインの EDSS が 0 の被験者はベースラインから 1.5 以上増加した場合，ベースラインの EDSS が 0.5 以上 5.0 以下の被験者はベースラインから 1 以上増加した場合，ベースラインの EDSS が 5.5 以上の被験者はベースラインから 0.5 以上増加した場合とし，規定来院外で実施された EDSS を含むすべての EDSS で障害進行の基準を満たす必要があるとした。3mCDW（6mCDW）が認められるまでの期間は，「3mCDW（6mCDW）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。

6mCDI が認められるまでの期間は，少なくとも 6 ヵ月以上持続した EDSS に基づく障害改善が確認されるまでの期間として定義した。EDSS に基づく障害改善とは，ベースラインの EDSS が 0 以上 1.5 以下の被験者は改善の可能性なしとし，ベースラインの EDSS が 2.0 以上 6.0 以下の被験者はベースラインから 1 以上減少した場合，ベースラインの EDSS が 6.5 以上 9.5 以下の被験者はベースラインから 0.5 以上減少した場合とし，規定来院外で実施された EDSS 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とした。6mCDI が認められるまでの期間は，「6mCDI が認められた際の EDSS 評価日 − 治験薬初回投与日 + 1」として算出した。

EDSS に基づく障害関連の評価項目の解析は，本試験と同一デザインの G2302 試験との併合データに基づき解析した。OMB 群の TER 群に対する優越性を，帰無仮説「障害進行（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，p 値及び 95%信頼区間を算出した。さ

らに，試験ごとの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。

- Gd 造影 T1 病変数

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 病変数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

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

OMB 群の TER 群に対する優越性を，帰無仮説「投与 3 ヵ月後までに血清 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。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，連続共変量として，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 NfL ベースライン濃度を含めた。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。

NfL 濃度は対数正規分布に従うと予想されるため，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。

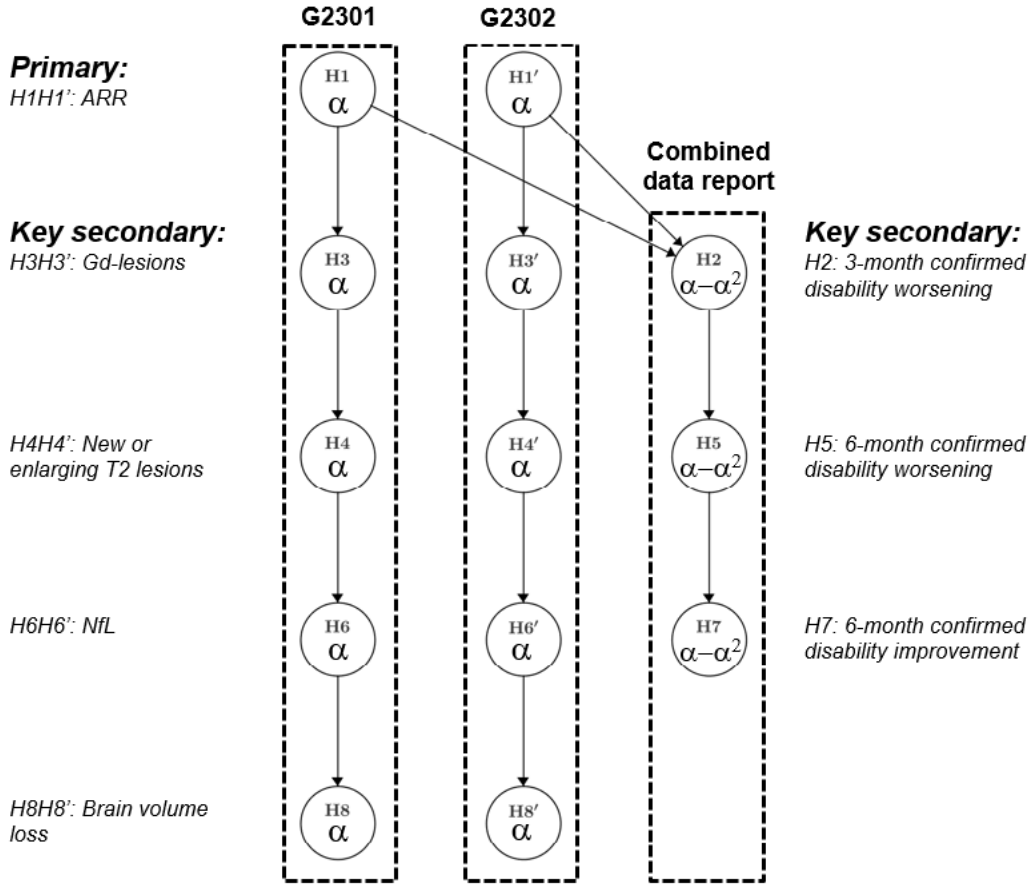
- 脳容積の減少率

OMB 群の TER 群に対する優越性を，帰無仮説「脳容積の減少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。脳容積の減少率は，ベースラインと比較した脳容積の変化率で評価した。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）として，時間，ベースラインの Gd 造影病変数，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，信頼区間を用いた点推定し，傾きの差の検定には p 値を用いた。

多重性の調整

本試験の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 及び G2302）を合わせたレベルで管理するために，Figure 4-2 に示す階層的な順序で実施した。

Figure 4-2 多重性の調整（G2301 試験）



Source: 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。各試験では，主要評価項目（年間再発率）の帰無仮説が棄却された場合，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された。障害進行関連の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，両試験を合わせて有意水準 0.04875（両側）で検証することとした。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，両試験を合わせたデータでは，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。

（3）安全性

安全性評価項目はすべて SAF を対象に，実際に投与された治験薬の投与群に従って解析した。安全性評価対象期間は，特に記載のない限り，安全性データのカットオフ日（治験薬最終投与から 100 日後）までのデータを用いて解析した。

有害事象は発現被験者数とその割合を投与群別，器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別，治験薬との関連別，及び重症度別に要約した。有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 22.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，CTCAE version 5.0 を用いた。なお，該当する有害事象が CTCAE に記載されていない場合は，4 段階（Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象）で評価した。Grade 5（死亡）は使用しなかった。臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また，ベースライン後に新たに発現又は悪化した異常に該当した被験者数とその割合を集計した。

（4）PK/PD

血漿中 OMB 濃度は FAS を対象に評価時点別に記述統計量を提示した。B 細胞数のデータは SAF を対象に来院時期別に要約した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-1 に示す。

1277 名がスクリーニングされ，927 名（OMB 群 465 名，TER 群 462 名，以下同順）がランダム化された。ランダム化された 927 名のうち，792（416 名，376 名）が二重盲検投与期を完了し，129 名（48 名，81 名）が二重盲検投与期に試験を中止し，残る 6 名はデータカットオフ時に試験進行中であった（Table 14.1-2.1）。

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%），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 4-1　　被験者の内訳（G2301 試験，FAS）

Disposition/Reason	OMB 20 mg N = 465 n (%)	TER 14 mg N = 462 n (%)	All Patients N = 927 n (%)
二重盲検投与期を完了した被験者*	416 (89.5)	376 (81.4)	792 (85.4)
治験薬投与を完了	400 (86.0)	359 (77.7)	759 (81.9)
治験薬投与を中止	16 (3.4)	17 (3.7)	33 (3.6)
二重盲検投与期に試験を中止した被験者	48 (10.3)	81 (17.5)	129 (13.9)
中止理由			
被験者又は法的保護者の判断	16 (3.4)	42 (9.1)	58 (6.3)
有害事象	14 (3.0)	14 (3.0)	28 (3.0)
追跡不能	10 (2.2)	5 (1.1)	15 (1.6)
効果不十分	1 (0.2)	12 (2.6)	13 (1.4)
医師の判断	3 (0.6)	4 (0.9)	7 (0.8)
治験実施計画書からの逸脱	3 (0.6)	2 (0.4)	5 (0.5)
対象疾患の新規治療	0	1 (0.2)	1 (0.1)
治験薬の投与不遵守	0	1 (0.2)	1 (0.1)
妊娠	1 (0.2)	0	1 (0.1)

Source: Table 14.1-1.1b

*二重盲検投与期を完了した被験者は，治験薬投与を中止し二重盲検投与期終了まで追跡調査を継続した被験者を含む。

中止理由は，All patients での割合の降順に提示した。

解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-2 に示す。

ランダム化された 927 名のうち，すべての被験者が FAS 及び SAF に含まれた。治験実施計画書からの逸脱がみられた被験者 47 名及び服薬コンプライアンス 80%未満の被験者 16 名を除く 864 名が PPS に含まれた（Table 14.1-1.2a）。

Table 4-2 解析対象集団 （G2301 試験，All screened patients）

Analysis Population	OMB 20 mg	TER 14 mg	All Patients
FAS	465	462	927
PPS	441	423	864
SAF	465	462	927

Source: Table 14.1-2.1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

主な人口統計学的データ（FAS）を Table 4-3 に示す。

全体的に投与群間で不均衡はみられなかった。女性が多く（68.5%），平均年齢は 38.4 歳，平均体重は 75.15 kg で，ほとんど（88.8%）が白人であった。

Table 4-3 主な人口統計学的データ（G2301 試験，FAS）

	OMB 20 mg N = 465	TER 14 mg N = 462	All Patients N = 927
年齢 (years)			
n	465	462	927
Mean	38.9	37.8	38.4
SD	8.77	8.95	8.87
Median	40.0	38.0	39.0
Min～Max*	19～56	18～55	18～56
性別 - n (%)			
Male	147 (31.6)	145 (31.4)	292 (31.5)
Female	318 (68.4)	317 (68.6)	635 (68.5)
人種 - n (%)			
Asian	15 (3.2)	16 (3.5)	31 (3.3)
Black or African American	15 (3.2)	20 (4.3)	35 (3.8)
White	411 (88.4)	412 (89.2)	823 (88.8)
Other	22 (4.7)	14 (3.0)	36 (3.9)
Unknown	2 (0.4)	0	2 (0.2)
体重 (kg)			
n	465	462	927
Mean	74.84	75.47	75.15
SD	19.896	20.002	19.941
Median	70.20	72.00	71.50
Min～Max	41.2～171.5	41.7～170.3	41.2～171.5

	OMB 20 mg N = 465	TER 14 mg N = 462	All Patients N = 927
BMI (kg/m^2)			
n	465	461	926
Mean	26.21	26.18	26.20
SD	6.413	6.110	6.260
Median	24.77	25.22	24.87
Min～Max	15.4～57.8	14.4～53.9	14.4～57.8

Source: 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。
*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 1 名は，組入れ時及びランダム化時の年齢が 55 歳であったことが確認された。
体重はスクリーニング時に計測した。
BMI は raw データに基づき算出した。

ベースラインの疾患特性（FAS）を Table 4-4 に示す。

全体的に MS 疾患特性に関して投与群間で不均衡はみられなかった。

MS 診断後の期間の平均値は 5.71 年，過去 12 ヵ月の再発回数の平均値は 1.2 回，直近の再発からの期間の平均値は 7.53 ヵ月，EDSS の中央値は 3.00 であった。59.8%の被験者が過去に MS 疾患修飾薬を使用していた（Table 14.1-3.4）。

Table 4-4　　ベースラインの疾患特性（G2301 試験，FAS）

	OMB 20 mg N = 465	TER 14 mg N = 462	All Patients N = 927
MS 診断後の期間 (years)			
n	465	462	927
Mean	5.77	5.64	5.71
SD	6.048	6.197	6.120
Median	3.94	3.49	3.71
Min～Max	0.1～29.0	0.1～35.8	0.1～35.8
初回の MS 症状からの期間 (years)			
n	465	462	927
Mean	8.36	8.18	8.27
SD	6.841	7.207	7.022
Median	6.41	6.69	6.52
Min～Max	0.1～38.7	0.2～35.8	0.1～38.7
過去 12 ヵ月の再発回数			
n	465	462	927
Mean	1.2	1.3	1.2
SD	0.63	0.69	0.66
Median	1.0	1.0	1.0
Min～Max	0～4	0～5	0～5
過去 12～24 ヵ月の間にみられた再発回数			
n	465	462	927
Mean	0.9	0.9	0.9
SD	0.95	1.21	1.09
Median	1.0	1.0	1.0
Min～Max	0～5	0～12	0～12

	OMB 20 mg N = 465	TER 14 mg N = 462	All Patients N = 927
直近の再発からの期間 (months)			
n	465	462	927
Mean	7.13	7.94	7.53
SD	10.491	16.082	13.568
Median	4.86	5.34	5.16
Min～Max	1.2～119.2	1.2～264.8	1.2～264.8
試験登録時の病型, n (%)			
RRMS	438 (94.2)	434 (93.9)	872 (94.1)
SPMS	27 (5.8)	28 (6.1)	55 (5.9)
SPMS を発現してからの期間 (years)			
n	24	27	51
Mean	4.33	3.79	4.04
SD	3.957	3.947	3.922
Median	2.90	2.27	2.50
Min～Max	0.2～15.9	0.3～15.6	0.2～15.9
EDSS			
n	465	461	926
Mean	2.97	2.94	2.96
SD	1.357	1.355	1.356
Median	3.00	3.00	3.00
Min～Max**	0.0|～6.0	0.0|～6.5	0.0|～6.5
MRI に関する特性			
Gd 造影 T1 病変数			
n	454	452	906
Mean	1.7	1.2	1.5
SD	4.93	2.58	3.95
Median	0.0	0.0	0.0
Min～Max	0～47	0～18	0～47
Gd 造影 T1 病変のない被験者数（%）	291 (62.6)	293 (63.4)	584 (63.0)
T2 病変の容積 (cc)			
n	461	457	918
Mean	13.168	13.129	13.148
SD	13.3293	14.6291	13.9839
Median	8.781	7.671	8.190
Min～Max	0.08～85.90	0.05～93.52	0.05～93.52
脳容積* (cc)			
n	460	454	914
Mean	1439.014	1442.239	1440.616
SD	80.6874	79.0510	79.8513
Median	1440.885	1445.710	1444.735
Min～Max	1184.81～1709.42	1184.44～1675.34	1184.44～1709.42
その他			
NfL (pg/mL)			
n	447	421	868
Mean	13.31	11.70	12.53
SD	13.157	9.314	11.477
Median	9.18	8.88	9.04

	OMB 20 mg N = 465	TER 14 mg N = 462	All Patients N = 927
Min～Max	3.1～122.2	2.8～66.7	2.8～122.2

Source: Table 14.1-3.2, Table 14.1-3.3

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

初回の MS 症状からの期間 (years) = (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 (months) = [(治験薬初回投与日 − 直近の再発日 + 1)/365.25] × 12 で算出した。

SPMS を発現してからの期間 (years) = (治験薬初回投与日 − SPMS への移行日 + 1)/365.25 で算出した。

n = 欠損値のない被験者数

* 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 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。

血清 NfL 濃度の幾何平均値は OMB 群で 10.31 pg/mL，TER 群で 9.63 pg/mL であった（Table 16.1.9-5.1）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

年間再発率（確定再発）

負の二項回帰モデルで推定した FAS の年間再発率は，OMB 群で 0.11，TER 群で 0.22，TER 群に対する OMB 群の年間再発率の比（95%信頼区間）は 0.495（0.374～0.654）であり，OMB 群は TER 群に比べて年間再発率が 50.5%低下し，有意な差がみられた（p < 0.001）（Table 4-5）。

PPS でも，FAS と同様に OMB 群は TER 群に比べて年間再発率が 48.5%低下し［年間再発率の比（95%信頼区間）0.515（0.383～0.693），p < 0.001］，結果の頑健性が確認された（Table 14.2-1.3）。

Table 4-5 年間再発率（確定再発）の群間比較：負の二項回帰モデル（G2301 試験，FAS）

Treatment	Adjusted ARR (95% CI)	Between-treatment comparison			
		Comparison	Rate reduction	ARR ratio (95% CI)	P-value
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)				

Source: Table 14.2-1.1

ARR = Annualized relapse rate（年間再発率）

EDSS 評価で臨床的に重要な変化が認められた場合，確定再発とした。

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。

* 有意水準 0.05（両側）で有意であることを示す。

（2）副次評価項目

主要な副次評価項目

1）Gd 造影 T1 病変数

負の二項回帰モデルで推定した Gd 造影 T1 病変数は，OMB 群で TER 群に比べて有意に減少した。OMB 群の 1 スキャンあたりの病変数（調整済平均値）の TER 群に対する比（95%信頼区間）は 0.025（0.013～0.049）であり，TER 群に対する OMB 群の病変の減少率は 97.5%（$p < 0.001$）であった。

Table 4-6　　Gd 造影 T1 病変数：負の二項回帰モデル（G2301 試験，FAS）

					Between-treatment comparison			
Treatment	N	Adjusted mean number of Gd-enhancing lesions per scan	(95% CI)	Comparison	Rate reduction	Rate ratio	(95% CI)	P-value
OMB 20 mg	432	0.0115	(0.006, 0.022)	vs TER 14 mg	97.5%	0.025	(0.013, 0.049)	< .001*
TER 14 mg	422	0.4523	(0.356, 0.575)					

Source: Table 14.2-2.1

ステロイド療法終了後 30 日以内に収集したスキャンに基づく Gd 造影病変は解析から除外した。

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 病変数を共変量として含めた。

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。

2）年間の新規又は拡大 T2 病変数

投与 12 ヵ月後，投与 24 ヵ月後，二重盲検投与期の最終スキャン時（EOS）の年間の新規又は拡大 T2 病変数の対ベースライン比は，いずれの時点も TER 群に比べ OMB 群で小さく，TER 群に対する OMB 群の病変の減少率は投与 12 ヵ月後で 73.8%，投与 24 ヵ月後で 77.6%，EOS で 81.9%であり，有意な減少がみられた（いずれも $p < 0.001$）。

Table 4-7 年間の新規又は拡大 T2 病変数（対ベースライン比）：負の二項回帰モデル（G2301 試験，FAS）

						Between-treatment comparison			
Visit-window	Treatment	N	Adjusted annualized mean rate of new or enlarging T2 lesions	(95% CI)	Comparison	Rate reduction	Rate ratio	(95% CI)	P-value
Month 12	OMB 20 mg	420	1.13	(0.95, 1.33)	vs TER 14 mg	73.8%	0.26	(0.21, 0.33)	< .001*
	TER 14 mg	407	4.30	(3.71, 4.98)					
Month 24	OMB 20 mg	103	0.72	(0.53, 0.98)	vs TER 14 mg	77.6%	0.22	(0.15, 0.34)	< .001*
	TER 14 mg	93	3.21	(2.42, 4.24)					
EOS**	OMB 20 mg	440	0.72	(0.61, 0.85)	vs TER 14 mg	81.9%	0.18	(0.15, 0.22)	< .001*
	TER 14 mg	431	4.00	(3.47, 4.61)					

Source: Table 14.2-3.1a1

本モデルには，年間の新規又は拡大 T2 病変数（対ベースライン比）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。

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。

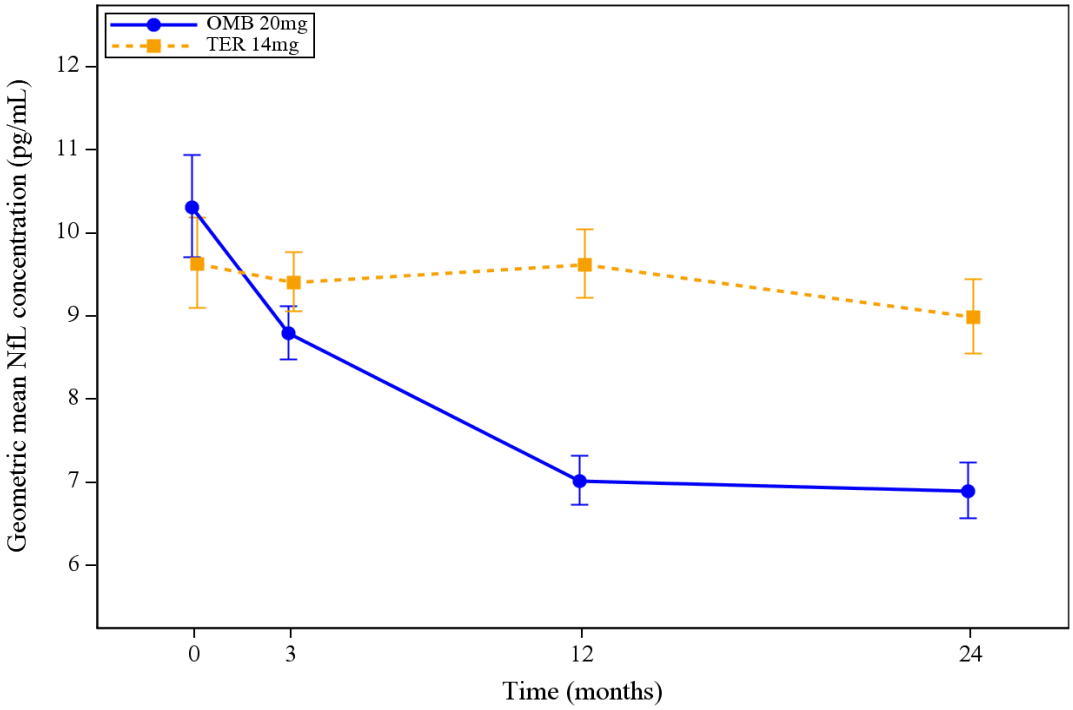
* 有意水準 0.05（両側）で有意であることを示す。

** 二重盲検投与期の最終スキャン。

3）血清 NfL 濃度

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）は，TER 群に比べ OMB 群で 7%（$p = 0.011$），27%，23%（いずれも $p < 0.001$）減少し，いずれも有意であった。

Figure 4-3　　血清 NfL 濃度（調整済み幾何平均値）の推移（G2301 試験，FAS）



Source: Figure 14.2-3.1
反復測定モデルを用いて，各時点における 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（幾何平均値）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。

Table 4-8　　血清 NfL 濃度（pg/mL）：反復測定混合モデル（G2301 試験，FAS）

					Between-treatment comparison (OMB 20 mg vs TER 14 mg)		
Visit-window	Treatment	N	Adjusted geometric mean	(95% CI)	Adjusted geometric mean ratios	(95% CI)	P-value
Month 3	OMB 20 mg	430	8.80	(8.48, 9.12)	0.93	(0.89, 0.98)	0.011*
	TER 14 mg	404	9.41	(9.06, 9.77)			
Month 12	OMB 20 mg	414	7.02	(6.73, 7.32)	0.73	(0.69, 0.77)	< .001*
	TER 14 mg	399	9.62	(9.22, 10.05)			
Month 24	OMB 20 mg	371	6.90	(6.57, 7.24)	0.77	(0.72, 0.82)	< .001*
	TER 14 mg	350	8.99	(8.55, 9.45)			

Source: Table 14.2-12.1
本モデルには，投与群，地域，年齢，Visit を要因とし，連続共変量として，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 NfL ベースライン濃度を含めた。
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。
* 有意水準 0.05（両側）で有意であることを示す。

4）脳容積のベースラインからの減少率

投与 12 ヵ月後及び投与 24 ヵ月後の脳容積は，いずれの群もベースラインと比べて減少し，その減少率は，投与群間で大きな違いはみられなかった。年間変化率の群間差（95%信頼区間）は 0.07（−0.02，0.15）であり，有意な差はみられなかった（p = 0.116）。

Table 4-9　脳容積のベースラインからの減少率：ランダム係数モデル（G2301 試験，FAS）

						Between treatment comparison (OMB 20 mg vs TER 14 mg)			
	Treatment	N	Adjusted mean	(SE)	(95% CI)	Adjusted mean difference	(SE)	(95% CI)	P-value
Annual rate of change from baseline	OMB 20 mg	418	−0.28	0.030	(−0.34, −0.22)	0.07	0.044	(−0.02, 0.15)	0.116
	TER 14 mg	409	−0.35	0.031	(−0.41, −0.29)				
Percentage change in brain volume from baseline to the time-point									
Month 12	OMB 20 mg	369	−0.41	0.028	(−0.47, −0.36)	−0.17	0.039	(−0.25, −0.09)	< .001*
	TER 14 mg	352	−0.24	0.028	(−0.30, −0.19)				
Month 24	OMB 20 mg	86	−0.69	0.036	(−0.76, −0.62)	−0.10	0.051	(−0.20, −0.00)	0.047*
	TER 14 mg	78	−0.59	0.037	(−0.66, −0.51)				

Source: Table 14.2-4.1

本モデルには，投与群，地域を固定効果（要因）として，時間，ベースラインの Gd 造影病変数，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。投与群間差は，信頼区間を用いた点推定し，傾きの差の検定には p 値を用いた。

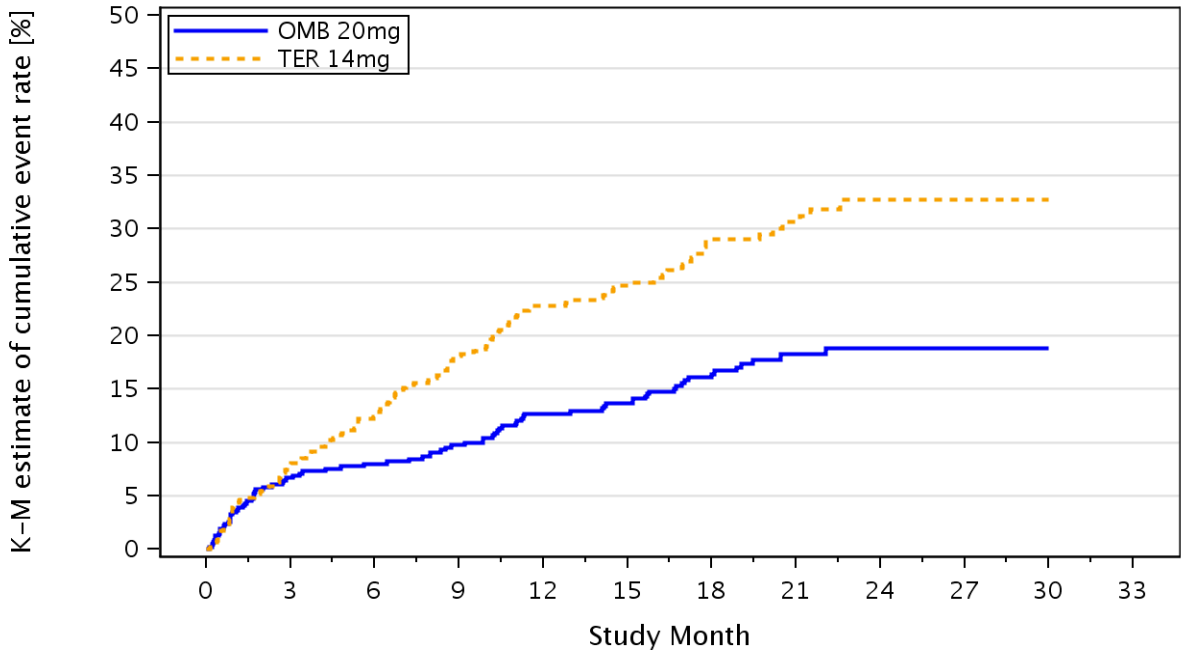
* 有意水準 0.05（両側）で有意であることを示す。

その他の副次評価項目

1）初回再発までの期間

OMB 群は TER 群に比べ，初回再発（確定再発）までの期間を有意に遅延させた（Figure 4-4）。OMB 群は TER 群に比べ再発の発現リスクを 45.13%減少させ，投与群間で有意差がみられた［ハザード比（95%信頼区間）0.55（0.41～0.73），p < 0.001，Cox 回帰モデル］（Table 14.2-1.6）。

Figure 4-4　　初回再発（確定再発）までの期間（G2301 試験，FAS）



Number of patients at risk

OMB 20mg	465	432	420	401	381	374	264	153	85	29	0
TER 14mg	462	424	392	363	335	318	199	117	61	16	0

Source: Figure 14.2-1.1

2）T2 病変の容積のベースラインからの変化量

投与 12 ヵ月後及び投与 24 ヵ月後の T2 病変の容積は，ベースラインと比べて OMB 群では減少し TER 群では増加した。投与 12 ヵ月後の T2 病変の容積のベースラインからの変化量は，OMB 群では−1.4%，TER 群では 9.7%であった。投与 24 ヵ月後の変化量は，OMB 群では−2.6%，TER 群では 13.5%であった（Table 14.2-3.5）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

治験薬曝露期間の中央値は，TER 群（580.0 日）と比べ OMB 群（613.0 日）で長かった。総曝露量は，OMB 群で 745.9 人年，TER 群で 695.7 人年であった。

総曝露期間が 48 週以上の被験者の割合は OMB 群で 90.3%（420/465 名），TER 群で 87.9%（406/462 名）であった。総曝露期間が 96 週超の被験者の割合は OMB 群（34.0%）で TER 群（24.9%）に比べ高かった。

Table 4-10 治験薬の曝露状況（G2301 試験，SAF）

Duration of exposure	OMB 20 mg N = 465	TER 14 mg N = 462
Any exposure- n (%)	465 (100)	462 (100)
< 48 weeks (1 year)	45 (9.7)	56 (12.1)
48 weeks to 96 weeks (1 to 2 years)	262 (56.3)	291 (63.0)
> 96 weeks (2 years)	158 (34.0)	115 (24.9)
Exposure in days		
n	465	462
Mean	585.9	550.0
SD	180.02	179.95
Min	31	13
Q1	532.0	501.0
Median	613.0	580.0
Q3	701.0	672.0
Max	873	848
Patient-years	745.9	695.7

Source: Table 14.3-1.1

TER 群の曝露期間は，最終投与日 − 初回投与日 + 1 − (治験薬の一時休薬日数の合計) として算出した（経口投与を 1 日 1 回服用するため）。

OMB 群の曝露期間は，最終注射日 − 最初の注射日 + 31 − 合計［（j + 1）回目の注射日 − j 回目の注射日 − 31］として算出した。ここで，j 及び j + 1 は，31 日を超えた間隔での連続注射を示す（被験者は 28+/−3 日ごとに皮下注射するため）。

Patient-years は，各群の全被験者の曝露日数の合計/365.25 として算出した。

（2）有害事象

有害事象，副作用，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 4-11 に示す。

Table 4-11 有害事象の概要（G2301 試験，SAF）

	OMB 20 mg N = 465 n (%)	TER 14 mg N = 462 n (%)
有害事象	382 (82.2)	380 (82.3)
副作用	206 (44.3)	226 (48.9)
死亡	0	0
重篤な有害事象	48 (10.3)	38 (8.2)
投与中止に至った有害事象	27 (5.8)	24 (5.2)

Source: Table 14.3.1-1，Table 14.3.1-4，Table 14.3.1-5，Table 14.3.1-6，Table 14.3.1-9

安全性データのカットオフ日（治験薬最終投与後 100 日）までに発現した有害事象を集計した。重篤な有害事象は，カットオフ日以降に報告された事象も集計に含めた。

1）有害事象

有害事象発現率は，OMB 群で 82.2%，TER 群で 82.3%（以下同順）であり，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（49.2%，51.5%）であり，次いで，神経系障害（27.5%，32.0%），一般・全身障害および投与部位の状態（27.1%，23.2%）であった。投与群間で発現率に最も違いがみられた SOC 別の有害事象は，皮膚および皮下組織障害（15.3%，25.1%）であり，次いで胃腸障害（22.4%，29.2）であった。その他の SOC 別の有害事象の発現率に大きな違いはみられなかった。

PT 別で，OMB 群で発現率が最も高かった有害事象は，上咽頭炎（17.6%，14.9%）であり，次いで注射に伴う反応（16.3%，16.7%），頭痛（12.3%，11.0%），上気道感染（10.3%，15.8%），疲労（9.9%，8.7%）であった。OMB 群で TER 群に比べ発現率が 2%以上高かった事象は，上咽頭炎，注射部位反応（9.0%，5.6%），血中免疫グロブリン M 減少（5.6%，2.8%），血中クレアチニン増加（2.8%，0.6%）であった。

Table 4-12　有害事象発現被験者数・発現率（いずれかの群で 2%以上）（G2301 試験，SAF）

PT	OMB 20 mg N = 465 n (%)	TER 14 mg N = 462 n (%)
合計	382 (82.2)	380 (82.3)
上咽頭炎	82 (17.6)	69 (14.9)
注射に伴う反応	76 (16.3)	77 (16.7)
頭痛	57 (12.3)	51 (11.0)
上気道感染	48 (10.3)	73 (15.8)
疲労	46 (9.9)	40 (8.7)
尿路感染	42 (9.0)	41 (8.9)
注射部位反応	42 (9.0)	26 (5.6)
背部痛	37 (8.0)	34 (7.4)
インフルエンザ	32 (6.9)	29 (6.3)
悪心	31 (6.7)	32 (6.9)
脱毛症	27 (5.8)	64 (13.9)
血中免疫グロブリン M 減少	26 (5.6)	13 (2.8)
関節痛	25 (5.4)	23 (5.0)
四肢痛	23 (4.9)	36 (7.8)
下痢	21 (4.5)	62 (13.4)
うつ病	21 (4.5)	24 (5.2)
浮動性めまい	19 (4.1)	19 (4.1)
口腔咽頭痛	19 (4.1)	15 (3.2)
腹痛	18 (3.9)	21 (4.5)
発熱	18 (3.9)	10 (2.2)
錯感覚	16 (3.4)	31 (6.7)

PT	OMB 20 mg N = 465 n (%)	TER 14 mg N = 462 n (%)
高血圧	15 (3.2)	24 (5.2)
不安	15 (3.2)	15 (3.2)
不眠症	15 (3.2)	14 (3.0)
口腔ヘルペス	15 (3.2)	13 (2.8)
感覚鈍麻	14 (3.0)	20 (4.3)
副鼻腔炎	14 (3.0)	18 (3.9)
回転性めまい	14 (3.0)	13 (2.8)
血中クレアチニン増加	13 (2.8)	3 (0.6)
筋痙縮	11 (2.4)	18 (3.9)
気管支炎	11 (2.4)	16 (3.5)
インフルエンザ様疾患	11 (2.4)	8 (1.7)
嘔吐	10 (2.2)	20 (4.3)
咽頭炎	10 (2.2)	11 (2.4)
発疹	9 (1.9)	14 (3.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (1.7)	15 (3.2)
咳嗽	8 (1.7)	15 (3.2)
無力症	8 (1.7)	12 (2.6)
胃腸炎	8 (1.7)	11 (2.4)
筋痙直	8 (1.7)	10 (2.2)
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)
歯痛	7 (1.5)	11 (2.4)
上腹部痛	6 (1.3)	18 (3.9)
そう痒症	6 (1.3)	15 (3.2)
尿失禁	6 (1.3)	10 (2.2)
季節性アレルギー	5 (1.1)	11 (2.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.6)	10 (2.2)
消化不良	3 (0.6)	10 (2.2)
湿疹	2 (0.4)	11 (2.4)

Source: Table 14.3.1-7
PT は OMB 群の発現率で降順とした。
同一の被験者が，複数の有害事象を発現した場合，「合計」で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
安全性データのカットオフ日（治験薬最終投与後 100 日）までに発現した有害事象を集計した。

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

副作用発現率は，OMB 群で 44.3%，TER 群で 48.9%（以下同順）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（16.3%，16.7%）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 群に比べ発現率が 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。

Table 4-13 副作用発現被験者数・発現率（いずれかの群で 5 名以上）（G2301 試験，SAF）

PT	OMB 20 mg N = 465 n (%)	TER 14 mg N = 462 n (%)
合計	206 (44.3)	226 (48.9)
注射に伴う反応	76 (16.3)	77 (16.7)
注射部位反応	42 (9.0)	26 (5.6)
血中免疫グロブリン M 減少	25 (5.4)	11 (2.4)
上咽頭炎	24 (5.2)	14 (3.0)
脱毛症	21 (4.5)	50 (10.8)
悪心	13 (2.8)	9 (1.9)
頭痛	10 (2.2)	11 (2.4)
尿路感染	10 (2.2)	7 (1.5)
腹痛	9 (1.9)	8 (1.7)
免疫グロブリン減少	7 (1.5)	0
下痢	6 (1.3)	33 (7.1)
帯状疱疹	6 (1.3)	0
疲労	5 (1.1)	3 (0.6)
インフルエンザ	5 (1.1)	2 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.9)	9 (1.9)
口腔ヘルペス	4 (0.9)	7 (1.5)
咽頭炎	4 (0.9)	7 (1.5)
上気道感染	4 (0.9)	7 (1.5)
発疹	4 (0.9)	5 (1.1)
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)
好中球減少症	1 (0.2)	5 (1.1)
嘔吐	1 (0.2)	5 (1.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	7 (1.5)
ウイルス性気道感染	0	5 (1.1)
白血球数減少	0	5 (1.1)

Source: Table 14.3.1-5

同一の被験者が，同一の副作用を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。

PT は OMB 群の発現率で降順とした。

安全性データのカットオフ日（治験薬最終投与後 100 日）までに発現した副作用を集計した。

3）重症度別の有害事象

ほとんどの有害事象が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は，OMB 群で 8.2%，TER 群で 10.2%（以下同順）であり，投与群間で大きな違いはみられなかった。

PT 別で，OMB 群で 2 名以上にみられた Grade 3 の有害事象は，虫垂炎（3 名，1 名），うつ病（2 名，2 名），胃腸炎及び背部痛（2 名，1 名），足骨折，胆嚢炎，及び血中免疫グロブリン M 減少（以上，2 名，0 名）であった。Grade 4 の有害事象は，OMB 群で再発非ホジキンリンパ腫，希死念慮を有するうつ病，及び企図的過量投与（アセトアミノフェン）が各 1 名，TER 群で肺塞栓症及び急性胆嚢炎が各 1 名であった（Table 14.3.1-2，Listing 16.2.7-1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった（Table 14.3.1-4，Table 14.3.1-15）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は，OMB 群で 10.3%，TER 群で 8.2%（以下同順）であり，投与群間で大きな違いはみられなかった。

PT 別で，OMB 群で 2 名以上にみられた重篤な有害事象は，虫垂炎（3 名，1 名），背部痛（2 名，1 名），胃腸炎，自殺念慮，注射に伴う反応，及び回転性めまい（以上，2 名，0 名）であった（Table 14.3.1-9）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現率は，OMB 群で 5.8%，TER 群で 5.2%（以下同順）であり，投与群間で大きな違いはみられなかった。

PT 別で，OMB 群で 2 名以上にみられ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（10 名，3 名），免疫グロブリン減少（3 名，0 名）であった（Table 14.3.1-6）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査の各項目のベースラインからの変化量（平均値）は，いずれの投与群も小さく，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3-2.1）。

CTCAE Grade に基づく各検査値の異常について，白血球数減少及び好中球数減少に該当する被験者の割合は，TER 群に比べ OMB 群で低かった。白血球数減少について，治験薬投与開始後の最悪値が Grade 1 に該当する被験者の割合は，OMB 群で 6.7%，TER 群で 13.2%（以下同順），Grade 2 が 1.9%，10.2%，Grade 3 が 0%，1.1%，Grade 4 はいずれの投与群もいなかった。好中球数減少については，Grade 1 が 13.1%，25.5%，Grade 2 が 1.9%，10.0%，Grade 3 が 0.9%，3.0%，

Grade 4 が 0.6%，0.9%であった。その他の検査値で異常に該当する被験者の割合は，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3-2.8）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査の各項目のベースラインからの変化量（平均値）は，いずれの投与群も小さく，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3-2.2）。

CTCAE Grade に基づく各検査値の異常について，ALT，AST の増加に該当する被験者の割合は，それぞれ TER 群に比べ OMB 群で低かった。ALT 増加について，治験薬投与開始後の最悪値が Grade 1 に該当する被験者の割合は，OMB 群で 18.5%，TER 群で 31.4%（以下同順），Grade 2 が 0.9%，2.4%，Grade 3 が 0.4%，1.5%，Grade 4 が 0.2%，0%であった。AST 増加については，Grade 1 が 13.1%，24.7%，Grade 2 が 0.9%，0.9%，Grade 3 が 0.6%，0.9%，Grade 4 はいずれの投与群もいなかった。その他の検査値で異常に該当する被験者の割合は，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3-2.9）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

心拍数，坐位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，いずれの投与群も小さく，投与群間で大きな違いはみられなかった。

体重がベースラインから 7%以上増加した被験者の割合は，TER 群（11.3%）に比べ OMB 群（22.2%）で高かった（Table 14.3-3.2）。

2）心電図

治験薬最終投与時及び試験終了時の心電図パラメータのベースラインからの変化量は，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3-4.1）。

心電図パラメータで異常がみられた被験者の割合は，いずれの投与群も小さく，投与群間で大きな違いはみられなかった。いずれの投与群においても，QTcF が 500 msec 超，QTcF がベースライン値と比べ 60 msec 超の延長がみられた被験者はなかった。試験終了時の QRS 値がベースラインと比べ 25%超延長した被験者は，OMB 群で 9 名（2.2%），TER 群で 4 名（1.0%）であったが，これらの被験者での変化はいずれも基準範囲内（70～120 msec）であり，臨床的に重要な異常変動ではなかった（Table 14.3-4.2）。

3）免疫原性

OMB 群の 5 名に抗薬物抗体陽性反応がみられたが，このうち 4 名はベースライン時に陽性であった。残る 1 名はベースライン時に陰性であったが，投与 4 週目に陽性反応がみられた（Table 14.3-6.1）。

PK/PD

PK

血漿中 OMB トラフ濃度の平均値は，ベースライン（0.00267 µg/mL）から投与 1 ヵ月目（1.26744 µg/mL）に最高値を示し，投与 3 ヵ月目（0.22731 µg/mL）で減少した。その後，投与 3 ヵ月目から試験終了時（1.07427 µg/mL）までわずかな上昇が継続して観察された（Table 14.2-11.1a）。

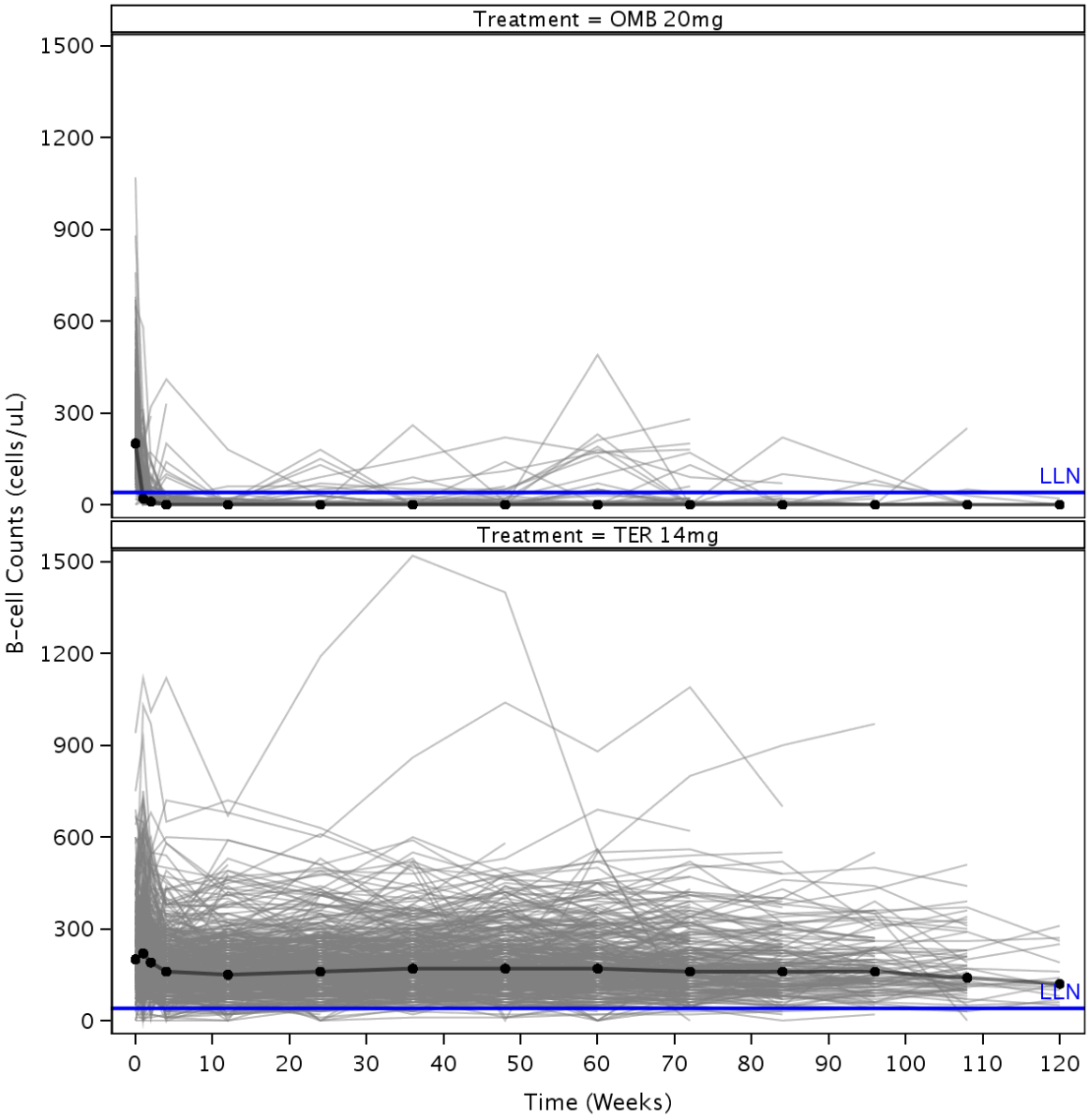
PD

B 細胞

OMB 群の過半数以上の被験者（77.0%）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%）。投与 12 週目までにほとんどすべての被験者（99.3%）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 4-5）（Table 14.3-2.11）。

治験実施計画書に従い，治験薬投与を途中で中止した被験者を安全性追跡調査で継続して追跡し，この期間中に B 細胞検体を採取した。OMB 最終投与 12 週目で 311 名中 13 名の被験者（4.2%），最終投与 24 週目で 33 名中 16 名の被験者（48.5%）において，B 細胞数が LLN 以上又はベースラインレベル以上に回復した。OMB 投与中止後の来院日別に要約した B 細胞数と，OMB 投与中止時の B 細胞数を基に算出した来院日別の B 細胞数の変化量は，類似した経時的推移を示した（Figure 14.3-3，Table 14.3-2.15，Table 14.3-2.16，Table 14.3-2.17）。

Figure 4-5 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: Figure 14.3-2
TER: teriflunomide
青色実線：LLN（基準値下限，40 cells/μL）
黒色実線：評価時点で集計した B 細胞数（中央値）

4.1.2 G2302 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-2-G2302 試験

試験の標題

A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ofatumumab versus teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis

治験実施医療機関

計 180 医療機関（アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ブルガリア，カナダ，クロアチア，チェコ共和国，フィンランド，フランス，ドイツ，ハンガリー，インド，イタリア，ラトビア，リトアニア，メキシコ，ノルウェー，ペルー，ポーランド，ポルトガル，ロシア，スロバキア（スロバキア共和国），南アフリカ，スペイン，スイス，台湾，トルコ，英国，米国）

試験期間

2016 年 8 月 26 日（最初の被験者の初回来院日）～試験継続中

主要解析のデータカットオフ日：2019 年 7 月 10 日

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

再発を伴う多発性硬化症（RMS）患者を対象に，年間再発率（確定再発の頻度）を指標として，OMB157（OMB）（20 mg を 4 週ごとに皮下投与）の teriflunomide（TER）（14 mg を 1 日 1 回経口投与）に対する優越性を検証する。

副次目的

Expanded Disability Status Scale（EDSS）に基づく障害関連の副次目的は，治験実施計画書に記載のとおり，本試験と並行して実施した同一デザインの試験（G2301 試験）との併合データ（meta-analysis）に基づき評価した。EDSS に基づく障害関連以外の目的は試験ごとに評価した。

主要な副次目的

以下の有効性評価項目について，OMB の TER に対する優越性を検証する。

- EDSS に基づく 3 ヵ月持続する障害増悪（3mCDW）が認められるまでの期間
- EDSS に基づく 6 ヵ月持続する障害増悪（6mCDW）が認められるまでの期間
- EDSS に基づく 6 ヵ月持続する障害改善（6mCDI）が認められるまでの期間
- Gd 造影 T1 病変数

- 年間の新規又は拡大 T2 病変数
- 血清ニューロフィラメント L 鎖（NfL）濃度
- 脳容積の減少率

その他の副次目的

以下の有効性評価項目について，OMB の TER に対する優越性を検証する。

- 初回再発までの期間
- 投与 8 週以降の年間再発率
- 投与 8 週以降の 3mCDW のリスク
- 投与 8 週以降の 6mCDW のリスク
- Symbol digit modalities test（SDMT）に基づく，6 ヵ月持続するベースラインからの 4 点以上の減少［認知機能低下（6mCCD）］が認められるまでの期間
- mCDW 又は 6mCCD が認められるまでの期間
- SDMT に基づく認知機能のベースラインからの変化量
- 25 フィート時間制限性歩行試験（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
- Nine-hole peg test（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
- 試験終了まで継続する 6mCDI が認められるまでの期間
- 投与 12 ヵ月以降から試験終了までに認められた新規又は拡大 T2 病変数
- T2 病変の容積のベースラインからの変化量
- 投与 1 年後及び投与 2 年後の No evidence of disease activity（NEDA-4）に該当する被験者の割合
- Multiple Sclerosis Impact Scale（MSIS-29）に基づく，MS 疾患の身体的・精神的影響
- 新たに MS と診断されかつ治療歴のない被験者の部分集団で，以下を評価する。
  - ベースラインの NfL 濃度が中央値より高い被験者で，ベースライン後により高い疾患活動性が予測されるか
  - ベースラインの NfL 濃度が中央値より高い被験者で，OMB の治療効果が TER に優り，よりベネフィットが得られるか
  - ベースラインの NfL 濃度が中央値より高い被験者で，OMB と TER の安全性プロファイルに大きな違いはないか

OMB の安全性及び忍容性を TER と比較する。

OMB の薬物動態（PK）を評価する。

探索目的

以下の有効性評価項目について，OMB の効果を TER と比べ探索的に検討する。

- 皮質灰白質，半球白質，及び視床部位の容積のベースラインからの変化率
- 患者報告
  - EuroQoL 5 Dimension（EQ-5D）に基づく患者アウトカム
  - Work Productivity and Activity Impairment questionnaire（WPAI：MS）に基づく仕事の生産性と日常的な活動に対する MS 疾患の影響

主な有効性及び安全性の評価項目と OMB の血漿中濃度との関係を探索的に検討する。

可溶性バイオマーカー（NfL，ビタミン D 濃度等）と疾患活動性，疾患経過，及び治療効果との関係を探索的に検討する。

MS フェノタイプに関連すると考えられる遺伝学及びゲノム学的マーカーを探索的に検討し，OMB 投与による効果，又は副作用に対する遺伝学的要因を予測する。

試験方法

本試験は，RMS 患者を対象に，年間再発率（確定再発の頻度）を指標として，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。本試験は，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 4-1）。

以下 3 つの基準をすべて満たした時点（以下，EOS cut-off）で，全被験者の二重盲検投与期を終了することとした。

1. 主要評価項目である年間再発率に対して，G2301，G2302 の各試験データで 90%の検出力を示すのに十分なデータが集積されている。
2. 主要な副次評価項目である 3mCDW に対して，G2301/2302 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。
3. 主要な副次評価項目である 6mCDW に対して，G2301/2302 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二重盲検下で投与された。ランダム化の層別因子は，地域及び MS の病型（RRMS 又は SPMS）とした。

二重盲検投与期では，OMB 群の被験者に対し，OMB 20 mg を導入投与として Day 1，Day 7，Day 14 に皮下投与した後，同じく OMB 20 mg を維持投与として Day 28 以降 4 週ごとに皮下投与

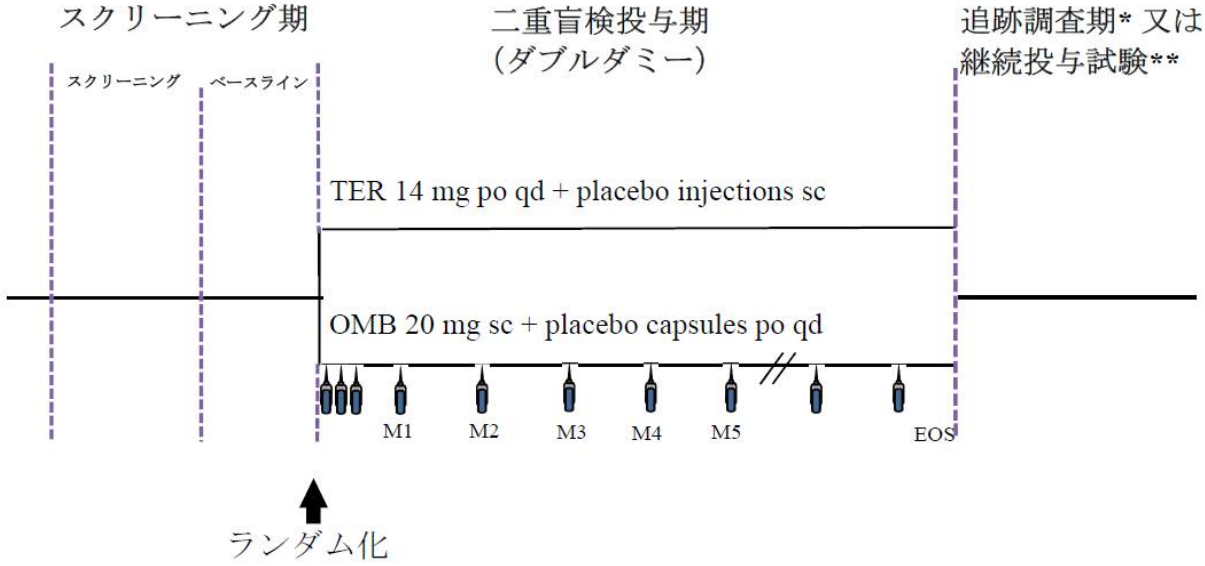
し，プラセボを Day 1 から 1 日 1 回経口投与した。TER 群の被験者に対しては，OMB 群と同様の用法でプラセボを皮下投与し，TER 14 mg を Day 1 から 1 日 1 回経口投与した。

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 4-1　　試験デザイン（G2302 試験）



Source: 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）
*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。
**継続投与試験 = G2399 試験

本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，副次評価項目に NfL 関連の評価項目，SDMT に基づく認知機能に関連する評価項目（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）を追加した。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：900 名（OMB 群 450 名，TER 群 450 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- スクリーニング時点で 18 歳以上 55 歳以下の患者（性別は問わない）
- McDonald 診断基準（2010 年改訂版）により MS と診断された患者
- RRMS 又は SPMS に該当する RMS 患者
- 以下のいずれかに該当する疾患活動性が認められた患者
  - スクリーニング前 1 年以内に 1 回以上の再発
  - スクリーニング前 2 年以内に 2 回以上の再発

  - ランダム化前 1 年以内の Gd 造影病変（過去に Gd 造影がない場合でも，スクリーニング時に Gd 造影病変が確認されたら，組入れ可能とした）
- スクリーニング時の EDSS が 0 以上 5.5 以下の患者
- ランダム化前 1 ヵ月間，神経学的に安定している患者

用量及び投与方法

OMB 群：OMB 皮下注 20 mg を Day 1，Day 7，Day 14，Day 28，以降 4 週ごとに投与 + プラセボ入りカプセルを Day 1 から 1 日 1 回経口投与

TER 群：TER 14 mg 錠入りカプセルを Day 1 から 1 日 1 回経口投与 + プラセボ皮下注を Day 1，Day 7，Day 14，Day 28，以降 4 週ごとに投与

注射に伴う反応を軽減させるため，皮下投与前に，アセトアミノフェン及び/又は抗ヒスタミン剤（又は同等の薬剤）の経口投与を推奨した。また，初回投与時のみ，プレドニゾロン 100 mg（又は同等の薬剤）の静脈内投与も許容した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 45 日

二重盲検投与期：event-driven

試験終了基準をすべて満たすまで継続することとした。ただし，個々の被験者の最長投与期間は 30 ヵ月とした。

追跡調査期：最短 9 ヵ月（B 細胞数の回復が認められるまで）

評価項目

有効性

（1）主要評価項目

- 年間再発率

（2）副次評価項目

主要副次評価項目

- 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*
- Gd 造影 T1 病変数
- 年間の新規又は拡大 T2 病変数
- 血清 NfL 濃度
- 脳容積のベースラインからの減少率

* EDSS に基づく障害関連の評価項目の結果は，G2301 試験及び G2302 試験の個別の治験総括報告書ではなく，combined report（5.3.5.3-1-G2301/G2302 試験）に併合データで評価しているため，本書ではなく CTD2.7.3 に結果の概要を記載した。

その他の副次評価項目

- 初回再発までの期間
- T2 病変の容積のベースラインからの変化量

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査），心電図，バイタルサイン，免疫原性

PK/PD

血漿中 OMB 濃度，CD19 陽性 B 細胞数

統計手法

（1）解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：割り付けられた投与群にランダム化されたすべての被験者の集団
- Per-protocol 集団（PPS）：FAS のうち，治験薬が 1 回以上投与され，治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者の集団
- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者の集団

（2）有効性

有効性評価項目は FAS を主解析対象集団として解析した。Intent-to-treat の原則に従い，実際に投与された治験薬にかかわらず，ランダム化された投与群に基づき解析した。

主要評価項目

主要評価項目の年間再発率は，1 年あたりの確定再発数と定義した。確定再発は，EDSS 評価の臨床的に重要な変化，つまり前回の評価（再発中の評価を除く）と比べて 0.5 ポイント以上の増加，又は少なくとも 2 種類の機能別障害度（FS）で 1 ポイント以上の増加，若しくは 1 種類の FS（膀胱直腸機能及び大脳機能を除く）で 2 ポイント以上の増加を伴う再発と定義した。

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，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（すなわち，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。

主な副次評価項目

- EDSS に基づく 3mCDW，6mCDW，6mCDI が認められるまでの期間（併合解析，結果は CTD2.7.3 に記載）

3mCDW（6mCDW）が認められるまでの期間は，少なくとも 3（6）ヵ月以上持続した EDSS に基づく障害進行が確認されるまでの期間として定義した。EDSS に基づく障害進行とは，ベースラインの EDSS が 0 の被験者はベースラインから 1.5 以上増加した場合，ベースラインの EDSS が 0.5 以上 5.0 以下の被験者はベースラインから 1 以上増加した場合，ベースラインの EDSS が 5.5 以上の被験者はベースラインから 0.5 以上増加した場合とし，規定来院外で実施された EDSS を含むすべての EDSS で障害進行の基準を満たす必要があるとした。3mCDW（6mCDW）が認め

られるまでの期間は，「3mCDW（6mCDW）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。

6mCDI が認められるまでの期間は，少なくとも 6 ヵ月以上持続した EDSS に基づく障害改善が確認されるまでの期間として定義した。EDSS に基づく障害改善とは，ベースラインの EDSS が 0 以上 1.5 以下の被験者は改善の可能性なしとし，ベースラインの EDSS が 2.0 以上 6.0 以下の被験者はベースラインから 1 以上減少した場合，ベースラインの EDSS が 6.5 以上 9.5 以下の被験者はベースラインから 0.5 以上減少した場合とし，規定来院外で実施された EDSS 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とした。6mCDI が認められるまでの期間は，「6mCDI が認められた際の EDSS 評価日 − 治験薬初回投与日 + 1」として算出した。

EDSS に基づく障害関連の評価項目の解析は，本試験と同一デザインの G2301 試験との併合データに基づき解析した。OMB 群の TER 群に対する優越性を，帰無仮説「障害進行（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，p 値及び 95%信頼区間を算出した。さらに，試験ごとの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。

- Gd 造影 T1 病変数

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 病変数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

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

OMB 群の TER 群に対する優越性を，帰無仮説「投与 3 ヵ月後までに血清 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。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，連続共変量として，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 NfL ベースライン濃度を含めた。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。NfL 濃度は対数正規分布に従うと予想されるため，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（GMR）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。

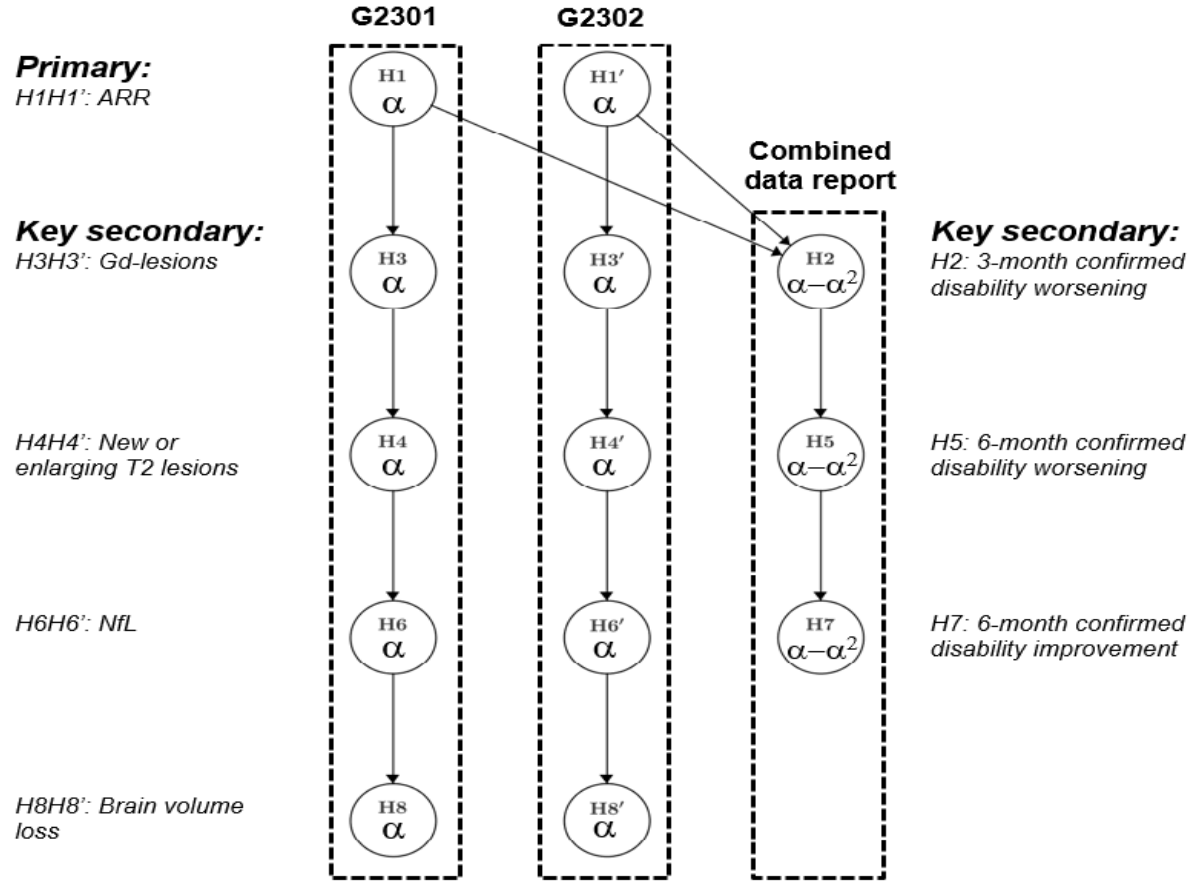
- 脳容積の減少率

OMB 群の TER 群に対する優越性を，帰無仮説「脳容積の減少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。脳容積の減少率は，ベースラインと比較した脳容積の変化率で評価した。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）として，時間，ベースラインの Gd 造影病変数，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，信頼区間を用いた点推定し，傾きの差の検定には p 値を用いた。

多重性の調整

本試験の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 及び G2302）を合わせたレベルで管理するために，Figure 4-2 に示す階層的な順序で実施した。

Figure 4-2　　多重性の調整（G2302 試験）



Source: 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。各試験では，主要評価項目（年間再発率）の帰無仮説が棄却された場合，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された。障害進行関連の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，両試験を合わせて有意水準 0.04875（両側）で検証することとした。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，両試験を合わせたデータでは，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。

（3）安全性

安全性評価項目はすべて SAF を対象に，実際に投与された治験薬の投与群に従って解析した。安全性評価対象期間は，特に記載のない限り，安全性データのカットオフ日（治験薬最終投与から 100 日後）までのデータを用いて解析した。

有害事象は発現被験者数とその割合を投与群別，器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別，治験薬との関連別，及び重症度別に要約した。有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 22.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，CTCAE version 5.0 を用いた。なお，該当する有害事象が CTCAE に記載されていない場合は，4 段階（Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象）で評価した。Grade 5（死亡）は使用しなかった。臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また，ベースライン後に新たに発現又は悪化した異常に該当した被験者数とその割合を集計した。

（4）PK/PD

血漿中 OMB 濃度は FAS を対象に評価時点別に記述統計量を提示した。B 細胞数のデータは SAF を対象に来院時期別に要約した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-1 に示す。

1280 名がスクリーニングされ，955 名（OMB 群 481 名，TER 群 474 名，以下同順）がランダム化された。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，167 名（83 名，84 名）が二重盲検投与期に試験を中止し，残る 2 名はデータカットオフ時に試験進行中であった（Table 14.1-2.1）。

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%）に，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%），有害事象（3.3%，2.7%）であった。

Table 4-1 被験者の内訳（G2302 試験，FAS）

Disposition/Reason	OMB 20 mg N = 481 n (%)	TER 14 mg N = 474 n (%)	All Patients N = 955 n (%)
二重盲検投与期を完了した被験者*	397 (82.5)	389 (82.1)	786 (82.3)
治験薬投与を完了	383 (79.6)	370 (78.1)	753 (78.8)
治験薬投与を中止	14 (2.9)	19 (4.0)	33 (3.5)
二重盲検投与期に試験を中止した被験者	83 (17.3)	84 (17.7)	167 (17.5)
中止理由			
被験者又は法的保護者の判断	32 (6.7)	41 (8.6)	73 (7.6)
有害事象	16 (3.3)	13 (2.7)	29 (3.0)
医師の判断	14 (2.9)	11 (2.3)	25 (2.6)
効果不十分	7 (1.5)	9 (1.9)	16 (1.7)
追跡不能	9 (1.9)	5 (1.1)	14 (1.5)
妊娠	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.4)
治験薬の投与不遵守	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)
治験実施計画書からの逸脱	2 (0.4)	0	2 (0.2)
技術的な問題	0	1 (0.2)	1 (0.1)

Source: Table 14.1-1.1b
*二重盲検投与期を完了した被験者は，治験薬投与を中止し二重盲検投与期終了まで追跡調査を継続した被験者を含む。
中止理由は，All patients での割合の降順に提示した。

解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-2 に示す。

ランダム化された 955 名のうち，すべての被験者が FAS 及び SAF に含まれた。治験実施計画書からの逸脱がみられた被験者 55 名及び服薬コンプライアンス 80%未満の被験者 9 名（重複 2 名）を除く 893 名が PPS に含まれた（Table 14.1-1.2a）。

Table 4-2 解析対象集団（G2302 試験，All screened patients）

Analysis Population	OMB 20 mg	TER 14 mg	All Patients
FAS	481	474	955
PPS	449	444	893
SAF	481	474	955

Source：Table 14.1-2.1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

主な人口統計学的データ（FAS）を Table 4-3 に示す。

全体的に投与群間で不均衡はみられなかった。女性が多く（66.8%），平均年齢は 38.1 歳，平均体重は 73.79 kg で，ほとんど（87.4%）が白人であった。

Table 4-3　主な人口統計学的データ（G2302 試験，FAS）

	OMB 20 mg N = 481	TER 14 mg N = 474	All Patients N = 955
年齢 (years)			
n	481	474	955
Mean	38.0	38.2	38.1
SD	9.28	9.47	9.37
Median	38.0	38.0	38.0
Min～Max*	18～56	18～56	18～56
性別 - n (%)			
Male	162 (33.7)	155 (32.7)	317 (33.2)
Female	319 (66.3)	319 (67.3)	638 (66.8)
人種 - n (%)			
Asian	21 (4.4)	19 (4.0)	40 (4.2)
Black or African American	13 (2.7)	18 (3.8)	31 (3.2)
White	418 (86.9)	417 (88.0)	835 (87.4)
Other	20 (4.2)	14 (3.0)	34 (3.6)
Unknown	9 (1.9)	6 (1.3)	15 (1.6)
体重 (kg)			
n	481	474	955
Mean	73.62	73.97	73.79
SD	19.008	17.879	18.448
Median	70.00	71.00	70.30
Min～Max	40.5～157.9	39.5～143.1	39.5～157.9
BMI (kg/m^2)			
n	481	473	954
Mean	25.52	25.69	25.60
SD	6.009	5.931	5.968
Median	24.15	24.53	24.28
Min～Max	16.1～54.5	14.6～55.4	14.6～55.4

Source: 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。

*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 3 名は，組入れ時及びランダム化時の年齢が 55 歳であったことが確認された。

体重はスクリーニング時に計測した。

BMI は raw データに基づき算出した。

ベースラインの疾患特性（FAS）を Table 4-4 に示す。

全体的に MS 疾患特性に関して投与群間で不均衡はみられなかった。

MS 診断後の期間の平均値は 5.54 年，過去 12 ヵ月の再発回数の平均値は 1.3 回，直近の再発からの期間の平均値は 7.73 ヵ月，EDSS の中央値は 2.50 であった。60.6%の被験者が過去に MS 疾患修飾薬を使用していた（Table 14.1-3.4）。

Table 4-4　　ベースラインの疾患特性（G2302 試験，FAS）

	OMB 20 mg N = 481	TER 14 mg N = 474	All Patients N = 955
MS 診断後の期間 (years)			
n	481	474	955
Mean	5.59	5.48	5.54
SD	6.375	6.003	6.190
Median	3.15	3.10	3.11
Min～Max	0.1～31.8	0.1～33.5	0.1～33.5
初回の MS 症状からの期間 (years)			
n	481	473	954
Mean	8.20	8.19	8.19
SD	7.404	7.376	7.386
Median	5.70	6.30	6.20
Min～Max	0.1～34.5	0.2～36.1	0.1～36.1
過去 12 ヵ月の再発回数			
n	481	474	955
Mean	1.3	1.3	1.3
SD	0.74	0.73	0.74
Median	1.0	1.0	1.0
Min～Max	0～7	0～6	0～7
過去 12～24 ヵ月の間にみられた再発回数			
n	480	473	953
Mean	0.7	0.8	0.7
SD	0.95	1.02	0.98
Median	0.0	0.0	0.0
Min～Max	0～5	0～6	0～6
直近の再発からの期間 (months)			
n	480	474	954
Mean	7.79	7.66	7.73
SD	14.990	11.090	13.190
Median	5.17	5.22	5.19
Min～Max	1.3～261.5	1.2～150.3	1.2～261.5
試験登録時の病型， n (%)			
RRMS	452 (94.0)	450 (94.9)	902 (94.5)
SPMS	29 (6.0)	24 (5.1)	53 (5.5)

	OMB 20 mg N = 481	TER 14 mg N = 474	All Patients N = 955
SPMS を発現してからの期間 (years)			
n	29	24	53
Mean	3.89	3.56	3.74
SD	3.999	3.101	3.591
Median	2.82	3.13	2.86
Min～Max	0.5～19.3	0.4～11.0	0.4～19.3
EDSS			
n	481	473	954
Mean	2.90	2.86	2.88
SD	1.343	1.374	1.358
Median	3.00	2.50	2.50
Min～Max**	0.0|～6.0	0.0～6.0	0.0～6.0
MRI に関する特性			
Gd 造影 T1 病変数			
n	469	470	939
Mean	1.6	1.5	1.5
SD	4.07	4.07	4.07
Median	0.0	0.0	0.0
Min～Max	0～58	0～63	0～63
Gd 造影 T1 病変のない被験者数（%）	270 (56.1)	291 (61.4)	561 (58.7)
T2 病変の容積 (cc)			
n	473	473	946
Mean	14.254	11.989	13.122
SD	14.2312	12.9697	13.6549
Median	9.007	7.662	8.512
Min～Max	0.08～81.86	0.04～112.33	0.04～112.33
脳容積* (cc)			
n	469	473	942
Mean	1440.513	1445.696	1443.115
SD	77.2782	76.7145	76.9984
Median	1440.020	1449.900	1445.500
Min～Max	1193.32～1659.33	1195.08～1671.04	1193.32～1671.04
その他			
NfL (pg/mL)			
n	446	432	878
Mean	14.66	13.35	14.02
SD	18.167	13.992	16.252
Median	9.70	9.49	9.62
Min～Max	2.8～190.9	2.8～151.1	2.8～190.9

Source: Table 14.1-3.2, Table 14.1-3.3

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

初回の MS 症状からの期間 (years) = (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 (months) = (治験薬初回投与日 − 直近の再発日 + 1)/365.25 × 12 で算出した。

SPMS を発現してからの期間 (years) = (治験薬初回投与日 − SPMS への移行日 + 1)/365.25 で算出した。
n = 欠損値のない被験者数
* 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 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。
血清 NfL 濃度の幾何平均値は OMB 群で 10.78 pg/mL，TER 群で 10.47 pg/mL であった（Table 16.1.9-5.1）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

年間再発率（確定再発）

負の二項回帰モデルで推定した FAS の年間再発率は，OMB 群で 0.10，TER 群で 0.25，TER 群に対する OMB 群の年間再発率の比（95%信頼区間）は 0.415（0.308～0.559）であり，OMB 群は TER 群に比べて年間再発率が 58.5%低下し，有意な差がみられた（p < 0.001）（Table 4-5）。

PPS でも，FAS と同様に OMB 群は TER 群に比べて年間再発率が 59.7%低下し［年間再発率の比（95%信頼区間）0.403（0.292～0.555），p < 0.001］，結果の頑健性が確認された（Table 14.2-1.3）。

Table 4-5　年間再発率（確定再発）の群間比較：負の二項回帰モデル（G2302 試験，FAS）

Treatment	Adjusted ARR (95% CI)	Comparison	Between-treatment comparison		
			Rate reduction	ARR ratio (95% CI)	P-value
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: Table 14.2-1.1
ARR = Annualized relapse rate（年間再発率）
EDSS 評価で臨床的に重要な変化が認められた場合，確定再発とした。
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。
* 有意水準 0.05（両側）で有意であることを示す。

（2）副次評価項目

主要な副次評価項目

1）Gd 造影 T1 病変数

負の二項回帰モデルで推定した Gd 造影 T1 病変数は，OMB 群で TER 群に比べて有意に減少した。OMB 群の 1 スキャンあたりの病変数（調整済平均値）の TER 群に対する比（95%信頼区

間）は 0.062（0.037～0.101）であり，TER 群に対する OMB 群の病変の減少率は 93.8%（p < 0.001）であった。

Table 4-6 Gd 造影 T1 病変数：負の二項回帰モデル（G2302 試験，FAS）

					Between-treatment comparison			
Treatment	N	Adjusted mean number of Gd-enhancing lesions per scan	(95% CI)	Comparison	Rate reduction	Rate ratio	(95% CI)	P-value
OMB 20 mg	439	0.0317	(0.021, 0.048)	vs TER 14 mg	93.8%	0.062	(0.037, 0.101)	< .001*
TER 14 mg	434	0.5141	(0.402, 0.658)					

Source: Table 14.2-2.1

ステロイド療法終了後 30 日以内に収集したスキャンに基づく Gd 造影 T1 病変は解析から除外した。

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 病変数を共変量として含めた。

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。

2）年間の新規又は拡大 T2 病変数

投与 12 ヵ月後，投与 24 ヵ月後，二重盲検投与期の最終スキャン時（EOS）の年間の新規又は拡大 T2 病変数の対ベースライン比は，いずれの時点も TER 群に比べ OMB 群で小さく，TER 群に対する OMB 群の病変の減少率は投与 12 ヵ月後で 78.6%，投与 24 ヵ月後で 80.6%，EOS で 84.5%であり，有意な減少がみられた（いずれも p < 0.001）。

Table 4-7 年間の新規又は拡大 T2 病変数（対ベースライン比）：負の二項回帰モデル（G2302 試験，FAS）

						Between-treatment comparison			
Visit-window	Treatment	N	Adjusted annualized mean rate of new or enlarging T2 lesions	(95% CI)	Comparison	Rate reduction	Rate ratio	(95% CI)	P-value
Month 12	OMB 20 mg	422	0.94	(0.80, 1.11)	vs TER 14 mg	78.6%	0.21	(0.17, 0.27)	< .001*
	TER 14 mg	410	4.41	(3.83, 5.08)					
Month 24	OMB 20 mg	90	0.72	(0.51, 1.02)	vs TER 14 mg	80.6%	0.19	(0.12, 0.31)	<.001*
	TER 14 mg	76	3.72	(2.68, 5.18)					
EOS**	OMB 20 mg	448	0.64	(0.55, 0.75)	vs TER 14 mg	84.5%	0.15	(0.13, 0.19)	<.001*
	TER 14 mg	443	4.15	(3.64, 4.74)					

Source: Table 14.2-3.1

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。

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。

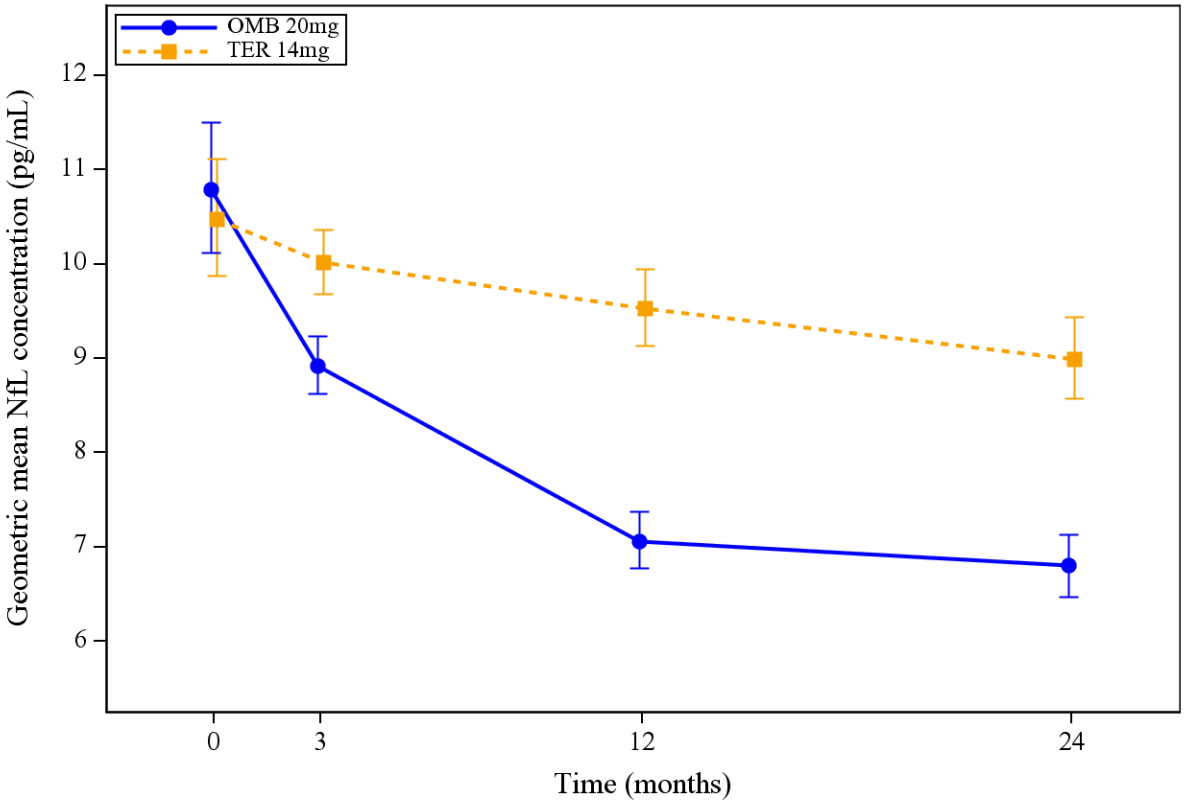
* 有意水準 0.05（両側）で有意であることを示す。

** 二重盲検投与期の最終スキャン。

3）血清 NfL 濃度

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）は，TER 群に比べ OMB 群で 11%，26%，24%（いずれも $p < 0.001$）減少し，いずれも有意であった。

Figure 4-3　　血清 NfL 濃度（調整済み幾何平均値）の推移（G2302 試験，FAS）



Source: Figure 14.2-3.1
反復測定モデルを用いて，各時点における 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（幾何平均値）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。

Table 4-8 血清 NfL 濃度（pg/mL）：反復測定混合モデル（G2302 試験，FAS）

					Between-treatment comparison (OMB 20 mg vs TER 14 mg)		
Visit-window	Treatment	N	Adjusted geometric mean	(95% CI)	Adjusted geometric mean ratios	(95% CI)	P-value
Month 3	OMB 20 mg	425	8.92	(8.62, 9.23)	0.89	(0.85, 0.93)	< .001*
	TER 14 mg	423	10.02	(9.68, 10.36)			
Month 12	OMB 20 mg	406	7.06	(6.77, 7.37)	0.74	(0.70, 0.79)	< .001*
	TER 14 mg	406	9.53	(9.13, 9.95)			
Month 24	OMB 20 mg	345	6.80	(6.47, 7.13)	0.76	(0.71, 0.81)	< .001*
	TER 14 mg	349	8.99	(8.57, 9.44)			

Source: Table 14.2-12.1

本モデルには，投与群，地域，年齢，Visit を要因とし，連続共変量として，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 NfL ベースライン濃度を含めた。

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。

* 有意水準 0.05（両側）で有意であることを示す。

4）脳容積のベースラインからの減少率

投与 12 ヵ月後及び投与 24 ヵ月後の脳容積は，いずれの群もベースラインと比べて減少し，その減少率は，投与群間で大きな違いはみられなかった。年間変化率の群間差（95%信頼区間）は 0.07（−0.02，0.15）であり，有意な差はみられなかった（p = 0.129）。

Table 4-9 脳容積のベースラインからの減少率：ランダム係数モデル（G2302 試験，FAS）

						Between treatment comparison (OMB 20 mg vs TER 14 mg)			
	Treatment	N	Adjusted mean	(SE)	(95% CI)	Adjusted mean difference	(SE)	(95% CI)	P-value
Annual rate of change from baseline	OMB 20 mg	437	−0.29	0.030	(−0.35, −0.23)	0.07	0.043	(−0.02, 0.15)	0.129
	TER 14 mg	434	−0.35	0.031	(−0.42, −0.29)				
Percentage change in brain volume from baseline to the time-point									
Month 12	OMB 20 mg	407	−0.44	0.026	(−0.49, −0.39)	−0.20	0.036	(−0.27, −0.13)	< .001*
	TER 14 mg	399	−0.24	0.026	(−0.30, −0.19)				
Month 24	OMB 20 mg	81	−0.73	0.038	(−0.80, −0.66)	−0.13	0.054	(−0.24, −0.02)	0.016*
	TER 14 mg	74	−0.60	0.039	(−0.67, −0.52)				

Source: Table 14.2-4.1

本モデルには，投与群，地域を固定効果（要因）として，時間，ベースラインの Gd 造影病変数，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。投与群間差は，信頼区間を用いた点推定し，傾きの差の検定には p 値を用いた。

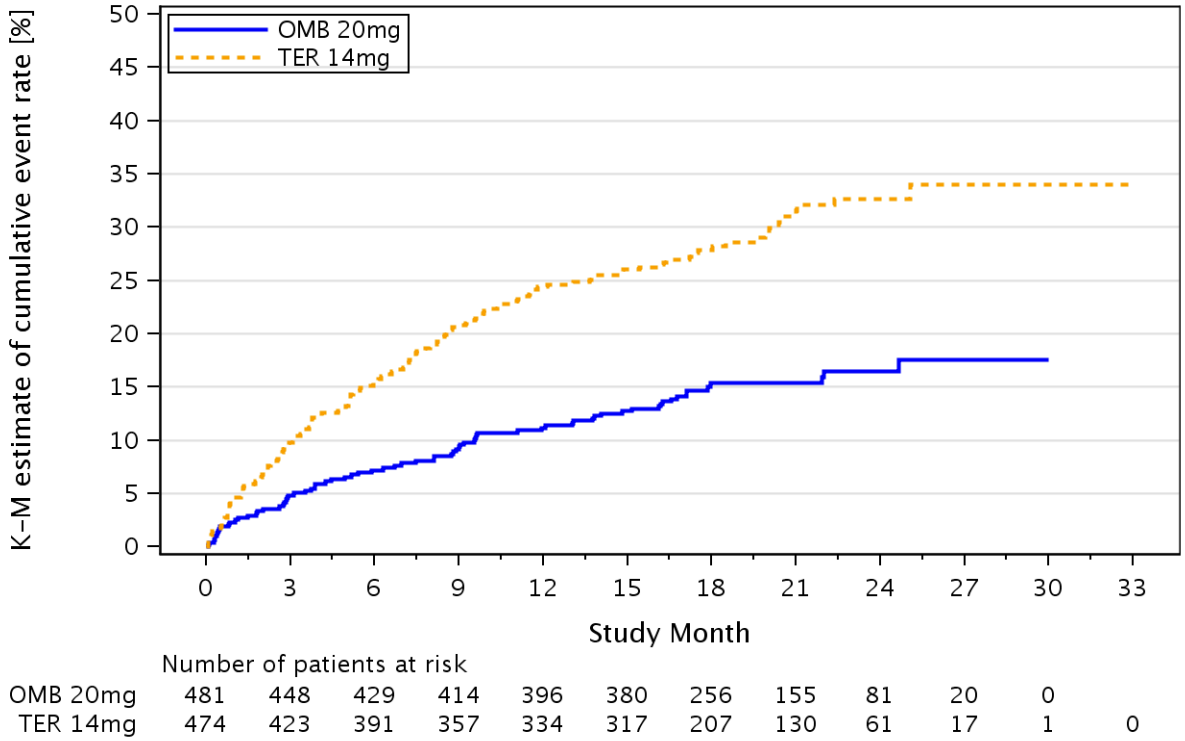
* 有意水準 0.05（両側）で有意であることを示す。

その他の副次評価項目

1）初回再発までの期間

OMB 群は TER 群に比べ，初回再発（確定再発）までの期間を有意に遅延させた（Figure 4-4）。OMB 群は TER 群に比べ再発の発現リスクを 55.45%減少させ，投与群間に有意差がみられた［ハザード比（95%信頼区間）0.45（0.33～0.60），p＜0.001，Cox 回帰モデル］（Table 14.2-1.6）。

Figure 4-4　　初回再発（確定再発）までの期間（G2302 試験，FAS）



Source: Figure 14.2-1.1

2）T2 病変の容積のベースラインからの変化量

投与 12 ヵ月後及び投与 24 ヵ月後の T2 病変の容積は，ベースラインと比べて OMB 群では減少し TER 群では増加した。投与 12 ヵ月後の T2 病変の容積のベースラインからの変化量は，OMB 群では−2.4%，TER 群では 10.1%であった。投与 24 ヵ月後の変化量は，OMB 群では−2.6%，TER 群では 17.8%であった（Table 14.2-3.5）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

治験薬曝露期間の中央値は，TER 群（573.5 日）と比べ OMB 群（589.0 日）で長かった。総曝露量は，OMB 群で 740.8 人年，TER 群で 702.1 人年であった。

総曝露期間が 48 週以上の被験者の割合は OMB 群で 85.7%（412/481 名），TER 群で 86.3%（409/474 名）であった。総曝露期間が 96 週超の被験者の割合は OMB 群（32.0%）で TER 群（21.5%）に比べ高かった。

Table 4-10　　治験薬の曝露状況（G2302 試験，SAF）

Duration of exposure	OMB 20 mg N = 481	TER 14 mg N = 474
Any exposure- n (%)	481 (100)	474 (100)
< 48 weeks (1 year)	69 (14.3)	65 (13.7)
48 weeks to 96 weeks (1 to 2 years)	258 (53.6)	307 (64.8)
> 96 weeks (2 years)	154 (32.0)	102 (21.5)
Exposure in days		
n	481	474
Mean	562.5	541.0
SD	191.52	181.73
Min	31	14
Q1	508.0	502.0
Median	589.0	573.5
Q3	698.0	671.0
Max	873	847
Patient-years	740.8	702.1

Source: Table 14.3-1.1

TER 群の曝露期間は，最終投与日 − 初回投与日 + 1 – (治験薬の一時休薬日数の合計) として算出した（経口投与を 1 日 1 回服用するため）。

OMB 群の曝露期間は，最終注射日 − 最初の注射日 + 31 − 合計［（j + 1）回目の注射日 − j 回目の注射日 − 31］として算出した。ここで，j 及び j + 1 は，31 日を超えた間隔での連続注射を示す（被験者は 28+/−3 日ごとに皮下注射するため）。

Patient-years は，各群の全被験者の曝露日数の合計／365.25 として算出した。

（2）有害事象

有害事象，副作用，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 4-11 に示す。

Table 4-11 有害事象の概要（G2302 試験，SAF）

	OMB 20 mg N = 481 n (%)	TER 14 mg N = 474 n (%)
有害事象	409 (85.0)	408 (86.1)
副作用	278 (57.8)	250 (52.7)
死亡	0	0
重篤な有害事象	38 (7.9)	36 (7.6)
投与中止に至った有害事象	27 (5.6)	25 (5.3)

Source: Table 14.3.1-1, Table 14.3.1-4, Table 14.3.1-5, Table 14.3.1-6, Table 14.3.1-9

安全性データのカットオフ日（治験薬最終投与後 100 日）までに発現した有害事象を集計した。重篤な有害事象は，カットオフ日以降に報告された事象も集計に含めた。

1）有害事象

有害事象発現率は，OMB 群で 85.0%，TER 群で 86.1%（以下同順）であり，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（53.8%，53.8%）であり，次いで，傷害，中毒および処置合併症（33.5%，24.3%），神経系障害（29.9%，32.1%），一般・全身障害および投与部位の状態（27.2%，20.3%）であった。投与群間で発現率に最も違いがみられた SOC 別の有害事象は，傷害，中毒および処置合併症であり，次いで皮膚および皮下組織障害（18.1%，25.7%），胃腸障害（24.9%，31.9%）であった。

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（24.7%，13.9%）であり，次いで鼻咽頭炎（18.3%，18.4%），頭痛（14.3%，13.7%），注射部位反応（12.7%，5.5%），尿路感染（11.4%，7.8%）であった。OMB 群で TER 群に比べ発現率が 2%以上高かった事象は，注射に伴う反応，注射部位反応，尿路感染，背部痛（7.3%，5.1%），血中免疫グロブリン M 減少（6.2%，1.7%），不安（5.8%，3.8%），咽頭炎（3.7%，1.7%），ウイルス性上気道感染（3.7%，1.5%）であった。

Table 4-12 有害事象発現被験者数・発現率（いずれかの群で 2%以上）（G2302 試験, SAF）

PT	OMB 20 mg N = 481 n (%)	TER 14 mg N = 474 n (%)
合計	409 (85.0)	408 (86.1)
注射に伴う反応	119 (24.7)	66 (13.9)
鼻咽頭炎	88 (18.3)	87 (18.4)
頭痛	69 (14.3)	65 (13.7)
注射部位反応	61 (12.7)	26 (5.5)
尿路感染	55 (11.4)	37 (7.8)
上気道感染	49 (10.2)	47 (9.9)
背部痛	35 (7.3)	24 (5.1)
悪心	30 (6.2)	32 (6.8)
インフルエンザ	30 (6.2)	30 (6.3)
血中免疫グロブリン M 減少	30 (6.2)	8 (1.7)
下痢	28 (5.8)	49 (10.3)
不安	28 (5.8)	18 (3.8)
脱毛症	27 (5.6)	74 (15.6)
疲労	25 (5.2)	32 (6.8)
うつ病	24 (5.0)	24 (5.1)
関節痛	24 (5.0)	21 (4.4)
不眠症	24 (5.0)	19 (4.0)
四肢痛	23 (4.8)	30 (6.3)
高血圧	20 (4.2)	31 (6.5)
浮動性めまい	20 (4.2)	13 (2.7)
発熱	19 (4.0)	16 (3.4)
胃腸炎	19 (4.0)	11 (2.3)
咽頭炎	18 (3.7)	8 (1.7)
ウイルス性上気道感染	18 (3.7)	7 (1.5)
咳嗽	17 (3.5)	22 (4.6)
口腔咽頭痛	17 (3.5)	17 (3.6)
鼻炎	17 (3.5)	17 (3.6)
副鼻腔炎	16 (3.3)	13 (2.7)
便秘	16 (3.3)	8 (1.7)
上腹部痛	14 (2.9)	13 (2.7)
筋力低下	14 (2.9)	6 (1.3)
気管支炎	13 (2.7)	17 (3.6)
筋痙縮	13 (2.7)	13 (2.7)
片頭痛	13 (2.7)	11 (2.3)
膀胱炎	12 (2.5)	11 (2.3)
錯感覚	11 (2.3)	21 (4.4)

PT	OMB 20 mg N = 481 n (%)	TER 14 mg N = 474 n (%)
感覚鈍麻	11 (2.3)	14 (3.0)
発疹	11 (2.3)	9 (1.9)
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)
口腔ヘルペス	10 (2.1)	12 (2.5)
回転性めまい	10 (2.1)	8 (1.7)
頚部痛	10 (2.1)	7 (1.5)
気道感染	10 (2.1)	7 (1.5)
無力症	10 (2.1)	6 (1.3)
靭帯捻挫	10 (2.1)	5 (1.1)
インフルエンザ様疾患	10 (2.1)	2 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (1.9)	22 (4.6)
嘔吐	9 (1.9)	13 (2.7)
挫傷	9 (1.9)	12 (2.5)
腹痛	9 (1.9)	10 (2.1)
頻脈	9 (1.9)	10 (2.1)
そう痒症	6 (1.2)	12 (2.5)
手根管症候群	1 (0.2)	10 (2.1)

Source: Table 14.3.1-7

PT は OMB 群の発現率で降順とした。

同一の被験者が，複数の有害事象を発現した場合，「合計」で 1 名として集計した。

同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。

安全性データのカットオフ日（治験薬最終投与後 100 日）までに発現した有害事象を集計した。

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

副作用発現率は，OMB 群で 57.8%，TER 群で 52.7%（以下同順）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%），脱毛症（4.6%，14.3%）であった。OMB 群で TER 群に比べ発現率が 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。

Table 4-13 副作用発現被験者数・発現率（いずれかの群で 5 名以上）（G2302 試験, SAF）

PT	OMB 20 mg N = 481 n (%)	TER 14 mg N = 474 n (%)
合計	278 (57.8)	250 (52.7)
注射に伴う反応	119 (24.7)	66 (13.9)
注射部位反応	61 (12.7)	26 (5.5)
血中免疫グロブリン M 減少	30 (6.2)	7 (1.5)
脱毛症	22 (4.6)	68 (14.3)
頭痛	16 (3.3)	16 (3.4)
上気道感染	16 (3.3)	14 (3.0)
悪心	15 (3.1)	16 (3.4)
鼻咽頭炎	15 (3.1)	10 (2.1)
尿路感染	11 (2.3)	4 (0.8)
免疫グロブリン減少	8 (1.7)	2 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.5)	20 (4.2)
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)
下痢	6 (1.2)	24 (5.1)
インフルエンザ	6 (1.2)	5 (1.1)
上腹部痛	6 (1.2)	3 (0.6)
発熱	6 (1.2)	2 (0.4)
高血圧	5 (1.0)	7 (1.5)
咳嗽	5 (1.0)	5 (1.1)
副鼻腔炎	5 (1.0)	4 (0.8)
浮動性めまい	5 (1.0)	3 (0.6)
発疹	5 (1.0)	2 (0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (0.8)	9 (1.9)
膀胱炎	4 (0.8)	5 (1.1)
口腔ヘルペス	4 (0.8)	5 (1.1)
外陰部腟カンジダ症	4 (0.8)	5 (1.1)
疲労	3 (0.6)	7 (1.5)
そう痒症	3 (0.6)	5 (1.1)
不眠症	3 (0.6)	5 (1.1)
血中ビリルビン増加	3 (0.6)	5 (1.1)
血中免疫グロブリン G 減少	2 (0.4)	5 (1.1)
白血球数減少	1 (0.2)	5 (1.1)
白血球減少症	1 (0.2)	5 (1.1)
好中球数減少	0	6 (1.3)
腹痛	0	5 (1.1)

Source: Table 14.3.1-5

同一の被験者が，同一の副作用を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。

PT は OMB 群の発現率で降順とした。

安全性データのカットオフ日（治験薬最終投与後 100 日）までに発現した副作用を集計した。

3）重症度別の有害事象

ほとんどの有害事象が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は，OMB 群で 7.9%，TER 群で 6.8%（以下同順）であり，投与群間で大きな違いはみられなかった。

PT 別で，OMB 群で 2 名以上にみられた Grade 3 の有害事象は，血中免疫グロブリン M 減少（5 名，1 名），尿路感染（3 名，0 名），及び虫垂炎（2 名，0 名）であった。Grade 4 の有害事象は，OMB 群で虫垂炎（2 名，0 名），悪性黒色腫，心筋梗塞，自殺念慮，及び交通事故（以上，1 名，0 名）であり，TER 群で肝不全，大動脈解離，自殺企図，腹膜炎及び敗血症（以上，0 名，1 名）であった（Table 14.3.1-2，Listing 16.2.7-1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

二重盲検投与期に死亡の報告はなかった（Table 14.3.1-4，Table 14.3.1-15）。

なお，追跡調査期に，TER 群の 1 名（被験者番号 G2302-2035-001）が大動脈解離により死亡した。本事象と治験薬との関連は否定された（5.3.5.3-6-Listing 2.1-1）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は，OMB 群で 7.9%，TER 群で 7.6%（以下同順）であり，投与群間で大きな違いはみられなかった。

PT 別で，OMB 群で 2 名以上にみられた重篤な有害事象は，虫垂炎（5 名，1 名），尿路感染（2 名，2 名），基底細胞癌及び子宮平滑筋腫（2 名，1 名），足関節部骨折，失神，及び胆石症（以上，2 名，0 名）であった（Table 14.3.1-9）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現率は，OMB 群で 5.6%，TER 群で 5.3%（以下同順）であり，投与群間で大きな違いはみられなかった。

PT 別で，OMB 群で 2 名以上にみられ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（9 名，3 名），免疫グロブリン減少（7 名，0 名），血中免疫グロブリン G 異常（2 名，0 名）であった（Table 14.3.1-6）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査の各項目のベースラインからの変化量（平均値）は，いずれの投与群も小さく，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3-2.1）。

CTCAE Grade に基づく各検査値の異常について，白血球数減少及び好中球数減少に該当する被験者の割合は，TER 群に比べ OMB 群で低かった。白血球数減少について，治験薬投与開始後の

最悪値が Grade 1 に該当する被験者の割合は，OMB 群で 6.4%，TER 群で 13.7%（以下同順），Grade 2 が 2.5%，7.2%，Grade 3 が 0%，0.2%，Grade 4 がいずれの投与群もいなかった。好中球数減少については，Grade 1 が 11.6%，27.6%，Grade 2 が 2.5%，9.7%，Grade 3 が 1.0%，1.3%，Grade 4 が 0.4%，0%であった。その他の検査値で異常に該当する被験者の割合は，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3-2.8）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査の各項目のベースラインからの変化量（平均値）は，いずれの投与群も小さく，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3-2.2）。

CTCAE Grade に基づく各検査値の異常について，ALT，AST の増加に該当する被験者の割合は，それぞれ TER 群に比べ OMB 群で低かった。ALT 増加について，治験薬投与開始後の最悪値が Grade 1 に該当する被験者の割合は，OMB 群で 19.8%，TER 群で 31.4%（以下同順），Grade 2 が 0.8%，3.6%，Grade 3 が 0.6%，1.5%，Grade 4 が 0%，0.2%であった。AST 増加について，Grade 1 が 12.1%，18.8%，Grade 2 が 1.0%，1.9%，Grade 3 が 0.4%，1.3%，Grade 4 が 0%，0.2%であった。その他の検査値で異常に該当する被験者の割合は，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3-2.9）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

心拍数，坐位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，いずれの投与群も小さく，投与群間で大きな違いはみられなかった。

体重がベースラインから 7%以上増加した被験者の割合は，TER 群（16.7%）に比べ OMB 群（25.0%）で高かった（Table 14.3-3.2）。

2）心電図

治験薬最終投与時及び試験終了時の心電図パラメータのベースラインからの変化量は，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3-4.1）。

心電図パラメータで異常がみられた被験者の割合は，いずれの投与群も小さく，投与群間で大きな違いはみられなかった。OMB 群で，QTcF が 500 msec 超，QTcF がベースライン値と比べ 60 msec 超の延長がみられた被験者はなかった。試験終了時の QRS 値がベースラインと比べ 25%超延長した被験者は，OMB 群で 15 名（3.9%），TER 群で 9 名（2.3%）であったが，これらの被験者のほとんどは基準範囲内（70～120 msec）であり，臨床的に重要な異常変動ではなかった（Table 14.3-4.2）。

3）免疫原性

OMB 群の 8 名に抗薬物抗体陽性反応がみられたが，このうち 7 名はベースライン時に陽性であった。残る 1 名はベースライン時に陰性であったが，投与 48 週目に陽性反応がみられた（Table 14.3-6.1）。

PK/PD の結果

PK

血漿中 OMB トラフ濃度の平均値は，ベースライン（0.00325 µg/mL）から投与 1 ヵ月目（1.27925 µg/mL）に最高値を示し，投与 3 ヵ月目（0.21054 µg/mL）で減少した。その後，投与 3 ヵ月目から試験終了時（1.13192 µg/mL）までわずかな上昇が継続して観察された（Table 14.2-11.1a）。

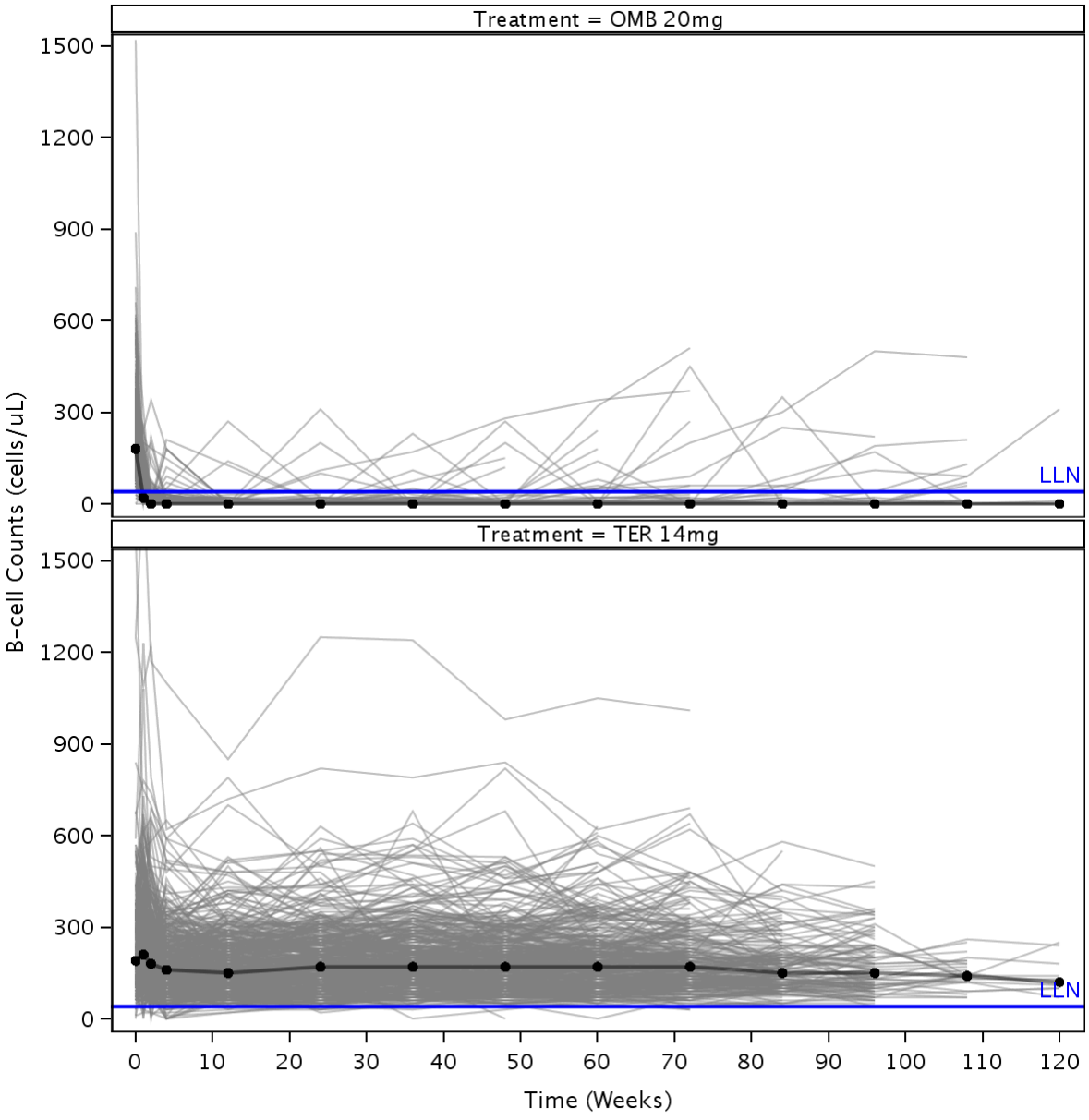
PD

B 細胞

OMB 群の過半数以上の被験者（78.8%）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（95.8%）。投与 12 週目までにほとんどすべての被験者（99.5%）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 4-5）（Table 14.3-2.11）。

治験実施計画書に従い，治験薬投与を途中で中止した被験者を安全性追跡調査で継続して追跡し，この期間中に B 細胞検体を採取した。OMB 最終投与 12 週目で 347 名中 23 名の被験者（6.6%），最終投与 24 週目で 52 名中 30 名の被験者（57.7%）において，B 細胞数が LLN 以上又はベースラインレベル以上に回復した。OMB 投与中止後の来院日別に要約した B 細胞数と，OMB 投与中止時の B 細胞数を基に算出した来院日別の B 細胞の変化量は，類似した経時的推移を示した（Figure14.3-3，Table 14.3-2.15，Table 14.3-2.16，Table 14.3-2.17）。

Figure 4-5 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: Figure 14.3-2

TER：teriflunomide

青色実線：LLN（基準値下限，40 cells/μL）

黒色実線：評価時点で集計した B 細胞数（中央値）

4.1.3 G1301 試験（評価資料）（投与 24 週間コアパート）

添付資料番号：5.3.5.1-3-G1301 試験（コアパート：24 週間）

試験の標題

A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics of ofatumumab in patients with relapsing multiple sclerosis followed by an extended treatment of at least 24 weeks with open-label ofatumumab

治験実施医療機関

計 14 医療機関（日本，ロシア）

試験期間

2018 年 3 月 15 日（最初の被験者の初回来院日）～試験継続中

コアパートのデータカットオフ日（最後の被験者の最終来院日）：2019 年 12 月 26 日

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

再発を伴う多発性硬化症（RMS）患者を対象に，投与 24 週後まで（MRI 評価時点：Week 12，16，20，24）の 1 スキャンあたりのガドリニウム（Gd）造影 T1 病変の累積数を指標とし，OMB157（OMB）の抑制効果について，プラセボに対する優越性を検証する。

副次目的

コアパート

投与 24 週後までの 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変の累積数に対する OMB の抑制効果について，地域間（日本及び外国）の一貫性を，プラセボを対照に評価する。

以下の評価項目に対する OMB の有効性を，プラセボを対照に評価する。

- 年間の新規又は拡大 T2 病変数
- 年間再発率
- 初回再発までの期間

OMB の安全性及び忍容性について，プラセボを対照に評価する。

OMB の薬物動態（PK）及び B 細胞数について，地域間（日本及び外国）の一貫性を評価する。

継続投与パート

OMB 継続投与時の安全性及び忍容性を評価する。

以下の評価項目に対する OMB 継続投与時の有効性を評価する。

- 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変の累積数
- 年間の新規又は拡大 T2 病変数
- 年間再発率
- 初回再発までの期間

OMB 継続投与時の PK 及び B 細胞数を評価する。

探索目的

以下の評価項目について，プラセボから OMB への切替え効果を探索的に検討する。

- 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変の累積数
- 年間の新規又は拡大 T2 病変数
- 年間再発率
- 初回再発までの期間

試験方法

本試験は，日本人を含む RMS 患者を対象に，OMB 20 mg を皮下投与したときの有効性及び安全性をプラセボとの比較により評価することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，国際共同，第 II 相試験である。本試験は，コアパート及び継続投与パートの 2 パート，並びに追跡調査期で構成された（Figure 4-1）。

コアパート

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）及びベースライン時の 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監視下で，被験者又は介護者が自己投与できるように指導した。

継続投与パート

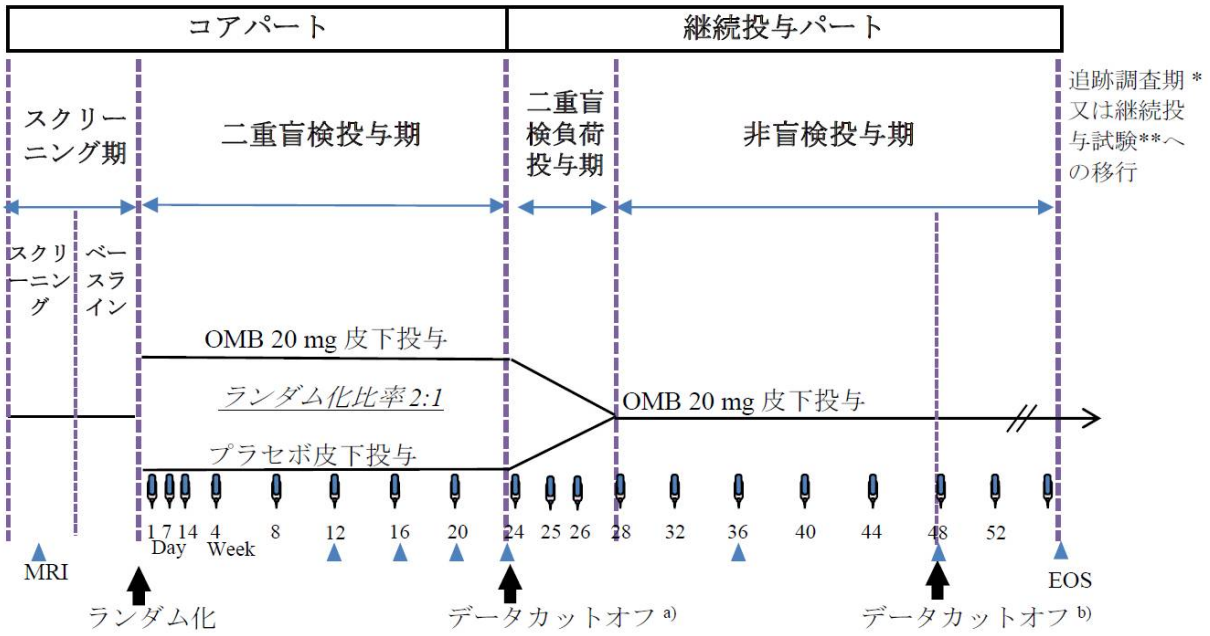
コアパートでプラセボ群であった被験者に対しては，Week 24，Week 25，及び Week 26 で OMB 20 mg を皮下投与し，コアパートで OMB 群であった被験者に対しては，Week 24 で OMB 20 mg を，Week 25 及び Week 26 でプラセボを皮下投与した。非盲検投与期では，すべての被験者に対して，Week 28 以降 4 週ごとに OMB 20 mg を皮下投与した。Week 25 以降は，被験者の希

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 4-1　　試験デザイン（1301 試験）



Source: 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又はベースライン値に回復するまで）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

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：60 名（OMB 群 40 名，プラセボ群 20 名）
30 名は国内の実施医療機関より組み入れることとした。

対象疾患及び主要な組入れ基準

- スクリーニング時点で 18 歳以上 55 歳以下の患者（性別は問わない）
- McDonald 診断基準（2010 年改訂版）により MS と診断された患者
- RMS 患者
- 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 MRI で疾患活動性（Gd 造影 T1 病変，若しくは新規又は拡大 T2 病変）が認められた患者。スクリーニング時の MRI 画像を使用可とした。
- スクリーニング時の EDSS が 0 以上 5.5 以下の患者
- ランダム化前 1 ヵ月間，神経学的に安定している患者

用量及び投与方法

コアパート

二重盲検投与期：

治験薬（OMB 20 mg 又はプラセボ）を Day 1，Day 7，Day 14，Day 28（Week 4），以降 4 週ごとに，Week 20 まで皮下投与した。

継続投与パート

二重盲検負荷投与期：

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：

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。

投与（観察）期間

コアパート

スクリーニング期：最長 45 日間

二重盲検投与期：24 週間

継続投与パート

24 週間以上 48 週間以下

［二重盲検負荷投与期（4 週間）及び非盲検投与期］

追跡調査期：最短 36 週間（B 細胞数が基準値下限又はベースライン値以上に回復するまで）

評価項目

有効性

（1）主要評価項目

- 投与 24 週後まで（MRI 評価時点：Week 12，16，20，24）の 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変の累積数

（2）副次評価項目

コアパート

- 年間の新規又は拡大 T2 病変数
- 年間再発率
- 初回再発までの期間

継続投与パート

- 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変の累積数
- 年間の新規又は拡大 T2 病変数
- 年間再発率
- 初回再発までの期間

（3）探索的評価項目

以下の有効性評価項目について，プラセボから OMB への切替え効果を探索的に検討する。

- 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変の累積数
- 年間の新規又は拡大 T2 病変数
- 年間再発率
- 初回再発までの期間

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査），心電図，バイタルサイン，免疫原性

PK/PD

血漿中 OMB 濃度，CD19 陽性 B 細胞数

統計手法

（1）解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：ランダム化されたすべての被験者の集団
- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者の集団

（2）有効性

有効性評価項目は FAS を主解析対象集団として解析した。Intent-to-treat の原則に従い，実際に投与された治験薬にかかわらず，ランダム化された投与群に基づき解析した。

主要評価項目

- 投与 24 週後まで（MRI 評価時点：Week 12，16，20，24）の 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変の累積数

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 病変数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。

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

- 年間の新規又は拡大 T2 病変数

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。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，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。

- 年間再発率

年間再発率は，1 年あたりの確定再発数と定義した。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推定した。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，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だったが，再発数が少なく数値計算が収束しなかったため，投与群，地域及びオフセット変数のみを含むモデルを採用した。本モデルで，各投与群の調整年間再発率（すなわち，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。確定再発の基準は，EDSS 評価の臨床的に重要な変化，つまり前回の評価（再発中の評価を除く）と比べて 0.5 ポイント以上の増加，又は少なくとも 2 種類の機能別障害度（FS）で 1 ポイントの増加，若しくは 1 種類の FS（膀胱直腸機能及び大脳機能を除く）で 2 ポイント以上の増加を伴う再発と定義した。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。

- 初回再発までの期間

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

（3）安全性

安全性評価項目はすべて SAF を対象に，実際に投与された治験薬の投与群に従って解析した。コアパートの安全性は，最後の被験者が二重盲検負荷投与期を完了した時点で解析した。

有害事象は発現被験者数とその割合を投与群別，器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別，治験薬との関連別，及び重症度別に要約した。有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 22.1 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，CTCAE version 5.0 を用いた。なお，該当する有害事象が CTCAE に記載されていない場合は，4 段階（Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象）で評価した。Grade 5（死亡）は使用しなかった。臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また，ベースライン後に新たに発現又は悪化した異常に該当した被験者数とその割合を集計した。

（4）PK/PD

血漿中 OMB 濃度は FAS を対象に評価時点別に記述統計量を提示した。B 細胞数のデータは SAF を対象に来院時期別に要約した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-1 に示す。

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。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（Table 14.1-1.1）。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。

Table 4-1　　被験者の内訳（G1301 試験，FAS）

Disposition/Reason	OMB 20 mg N = 43 n (%)	プラセボ 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)
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: Table 14.1-1.2

*二重盲検投与期を完了した被験者とは，Week 24 まで試験を中止せずに継続した被験者を示す。

解析したデータセット

ランダム化されたすべての被験者（64 名）が FAS 及び SAF の対象となった（Table 14.1-2.1）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

主な人口統計学的データ（FAS）を Table 4-2 に示す。

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。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（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%）で高かったが，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 4-2 主な人口統計学的データ（G1301 試験，FAS）

	OMB 20 mg N = 43	プラセボ N = 21	All Patients N = 64
年齢 (years)			
Mean	35.0	35.5	35.2
SD	9.49	8.93	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)
実施国 - n (%)			
日本	21 (48.8)	11 (52.4)	32 (50.0)
ロシア	22 (51.2)	10 (47.6)	32 (50.0)
体重 (kg)			
Mean	58.31	64.87	60.47
SD	11.839	9.839	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)			
Mean	21.41	23.65	22.15
SD	4.062	3.590	4.026
Median	19.78	22.71	21.21
Min～Max	16.9～34.3	18.2～29.8	16.9～34.3

Source: Table 14.1-3.1
体重はベースライン時，身長はスクリーニング時に計測した。
BMI は raw データに基づき算出した。

ベースラインの疾患特性（FAS）を Table 4-3 に示す。

MS 初発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 12 ヵ月の平均再発回数は 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 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 ヵ月から 24 ヵ月の間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）。一方，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 4-3 ベースラインの疾患特性（G1301 試験，FAS）

	OMB 20 mg N = 43	プラセボ N = 21	All Patients N = 64
MS 診断後の期間（年）			
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)
初発からの MS の罹患期間（年）			
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)
過去 12 ヵ月の再発回数			
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)
過去 12～24 ヵ月の間にみられた再発回数			
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)
直近の再発からの期間（月）			
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)
MS の病型 n (%)			
RRMS	43 (100)	21 (100)	64 (100)
EDSS [a)]			
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)
MRI に関する特性			
Gd 造影 T1 病変数			
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)
Gd 造影 T1 病変のない被験者数（%）	26 (60.5)	10 (47.6)	36 (56.3)
T2 病変の容積 (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)
脳容積 (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)
MS の疾患修飾薬による治療歴 n (%)			
あり	29 (67.4)	15 (71.4)	44 (68.8)
なし [c)]	14 (32.6)	6 (28.6)	20 (31.3)

Source: 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

外国から参加した被験者（以下，外国被験者）に比べて日本から参加した被験者（以下，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）（Table 14.1-3.1a）。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かったが，平均体重は軽かった。

外国被験者に比べて国内被験者では，MS 初発からの平均罹病期間（10.01 年，5.88 年）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 12 ヵ月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 12 ヵ月から 24 ヵ月の間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）（Table 14.1-3.3a）。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（Table 14.1-3.2a）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

投与 24 週後までの 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変の累積数

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）は，OMB 群で 0.0670 個，プラセボ群で 1.0413 個であった（Table 4-4）。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 4-4　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：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。

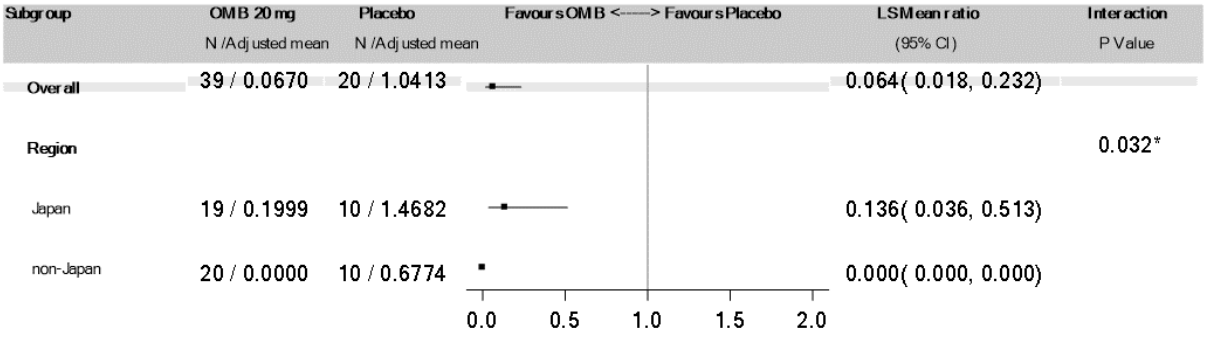
*：有意水準 0.05（両側）で有意であることを示す。

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（調整済み平均値）は，OMB 群で 0.1999 個，プラセボ群で 1.4682 個であった（Figure 4-2）。プラセボ群に対する OMB 群の病変数の比（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 100.0%減少した。

国内被験者及び外国被験者のいずれにおいても，Gd 造影 T1 病変数のプラセボ群に対する OMB 群の比は 1 未満であり，OMB の Gd 造影 T1 病変の抑制効果について，事前に定義した地域間の一貫性が示された。

Figure 4-2　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: 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。

（2）副次評価項目

1）新規又は拡大 T2 病変数

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（対ベースライン比）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 4-5）。

Table 4-5 年間の新規又は拡大 T2 病変数（対ベースライン比）（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: 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。

2）年間再発率

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 4-6）。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 4-6 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：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。

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）（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（Figure 14.2-2.1）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

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 4-7）。

Table 4-7　　治験薬の曝露状況（G1301 試験，SAF）

	OMB 20 mg N = 43	Placebo N = 21
投与期間 - n (%)		
≥ 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: 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。

（2）有害事象

有害事象，副作用，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 4-8 に示す。

Table 4-8 有害事象の概要（G1301 試験，SAF）

	OMB 20 mg N = 43 n (%)	Placebo N = 21 n (%)
有害事象	30 (69.8) [a)]	17 (81.0) [a)]
副作用	12 (27.9) [b)]	8 (38.1) [b)]
死亡	0	0
重篤な有害事象	1 (2.3)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: Table 14.3.1-1, Table 14.3.1-3, Table 14.3.1-4, Table 14.3.1-5, 12.3.3 項
本集計には Week 24 の治験薬投与日（プラセボ群の被験者の OMB 初回投与日）に発現した有害事象を含む。
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（Table 14.3.1-5.1）では，OMB 群で 12 名（27.9%），プラセボ群で 7 名（33.3%）であった。

1）有害事象

有害事象発現率は，OMB 群で 69.8%（30/43 名），プラセボ群で 81.0%（17/21 名）であり，プラセボ群と比べて OMB 群で低かった（Table 4-9）。

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（Table 14.3.1-1）。

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（Table 14.3.1-1.1）。

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（Table 4-9）。

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（Table 14.3.1-1.1）。

Table 4-9 有害事象発現被験者数・発現率（いずれかの群で 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: Table 14.3.1-1
PT は OMB 群の発現率で降順とした。
同一の被験者が，複数の有害事象を発現した場合，「合計」で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
本集計には Week 24 の治験薬投与日（プラセボ群の被験者の OMB 初回投与日）に発現した有害事象を含む。
9 回目の注射当日に発現した有害事象を除外した事後解析（Table 14.3.1-1.1）では，OMB 群，プラセボ群，それぞれで以下のとおりであった。
a) 30 名（69.8%），17 名（81.0%）
b) 9 名（20.9%），4 名（19.0%）
c) 1 名（2.3%），2 名（9.5%）

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

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%，0%），注射部位反応（2.3%，9.5%），上咽頭炎，副鼻腔炎，慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP）（いずれも 2.3%，0%）であった。OMB 群で 2 名以上に発現かつプラセボ群と比べて発現率が 2%以上高かった事象は，リンパ球減少症であった（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（Table 14.3.1-5.1）。

3）重症度別の有害事象

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（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事象である。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，非重篤な事象であった（Listing 16.2.7-1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった（Table 14.3.1-4）。

2）重篤な有害事象

本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（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）に移行後に，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 ヵ月半後に脱力が再び生じたため，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（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。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

G1301 試験では，有害事象により治験薬投与が中止された被験者は認められなかった（12.3.3 項）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

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（Table 14.3-2.1）。

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 14.3-2.4）。

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。

2）血液生化学的検査

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（Table 14.3-2.2）。

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 μmol/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 14.3-2.5，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。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

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，投与群間で大きな違いは認められなかった（Table 14.3-3.1，Table 14.3-3.3）。

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 14.3-3.2）。

2）心電図

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（Table 14.3-4.1）。

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 14.3-4.2）。

3）免疫原性

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 投与後の測定では薬物抗体は認められなかった（Listing 16.2.9-4）。

PK/PD

PK

全被験者，国内被験者，及び外国被験者における血漿中 OMB 濃度を Table 4-10 に示す。

全被験者の血漿中 OMB 濃度の平均値は，ベースライン（0.06 µg/mL）から投与 4 週目（2.35 µg/mL）に最高値を示し，投与 12 週目（0.51 µg/mL）で減少した。その後，投与 24 週目（0.74 µg/mL）にはわずかに上昇した。国内被験者での血漿中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 4-10　OMB を皮下投与したときの血漿中 OMB 濃度（G1301 試験，FAS）

評価時点	血漿中濃度（µg/mL）		
	国内被験者（n = 21）	外国被験者（n = 22）	全被験者（n = 43）
ベースライン	0.03	0.09	0.06 [a)]
2 日	0.43	0.24	0.33
5 日	0.88	0.60	0.73
7 日	0.84	0.48	0.66
14 日	2.17	1.71	1.93
4 週	2.69	2.03	2.35
12 週	0.66	0.38	0.51
24 週	0.84	0.64	0.74

Source: Table 14.3-6.1，Table 14.3-6.1a

血漿中濃度：平均値

n：解析対象集団

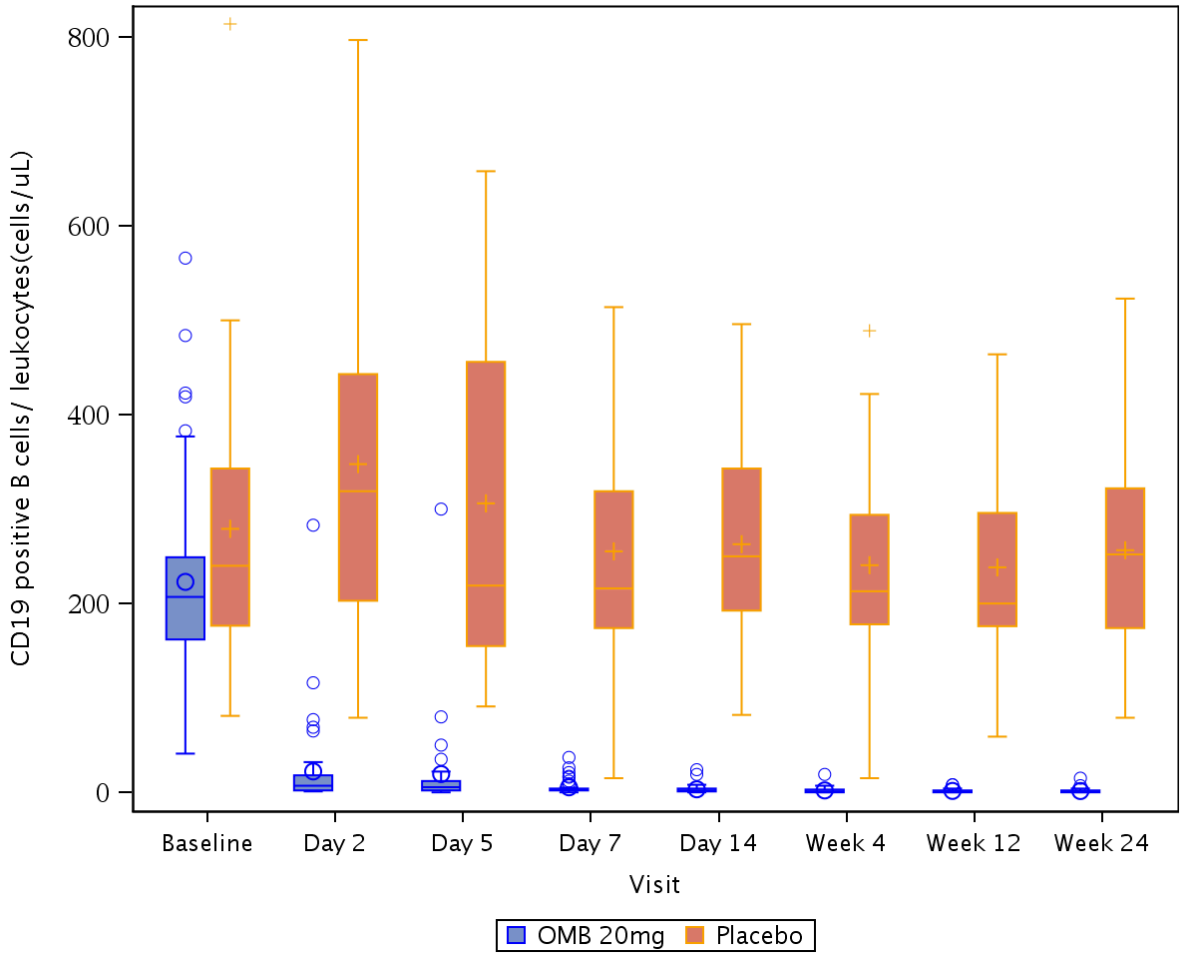
a) 7 検体中 4 検体は定量下限（LLOQ）付近（0.0696～0.855 µg/mL），その他 3 検体は 0.139，0.304，及び 1.84 µg/mL であった

PD

B 細胞

OMB 群のすべての被験者で，投与 1 週目に B 細胞数が基準値下限（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 4-3）。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（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（Table 14.3-8.1a）。

Figure 4-3　　治験薬を投与したときの B 細胞数の推移（G1301 試験，SAF）



Source: 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 x 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 x 四分位範囲の間の最大値を示す

4.1.4 G1301 試験（評価試験）（投与 48 週間継続投与パート）

添付資料番号：5.3.5.1-4-G1301 試験（継続投与パート：48 週間）

試験の標題

A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics of ofatumumab in patients with relapsing multiple sclerosis followed by an extended treatment of at least 24 weeks with open-label ofatumumab

治験実施医療機関

計 14 医療機関（日本，ロシア）

試験期間

2018 年 3 月 15 日（最初の被験者の初回来院日）～試験継続中

投与 24 週後のデータカットオフ日（投与 24 週間のコアパートのデータ）：2019 年 12 月 26 日

投与 48 週後のデータカットオフ日（最後の被験者の投与 48 週後までのデータ）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

再発を伴う多発性硬化症（RMS）患者を対象に，投与 24 週後まで（MRI 評価時点：Week 12, 16，20，24）の 1 スキャンあたりのガドリニウム（Gd）造影 T1 病変の累積数を指標とし，OMB157（OMB）の抑制効果について，プラセボに対する優越性を検証する。

副次目的

コアパート

投与 24 週後までの 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変の累積数に対する OMB の抑制効果について，地域間（日本及び外国）の一貫性を，プラセボを対照に評価する。

以下の評価項目に対する OMB の有効性を，プラセボを対照に評価する。

- 年間の新規又は拡大 T2 病変数
- 年間再発率
- 初回再発までの期間

OMB の安全性及び忍容性について，プラセボを対照に評価する。

OMB の薬物動態（PK）及び B 細胞数について，地域間（日本及び外国）の一貫性を評価する。

継続投与パート

OMB 継続投与時の安全性及び忍容性を評価する。

以下の評価項目に対する OMB 継続投与時の有効性を評価する。

- 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変の累積数
- 年間の新規又は拡大 T2 病変数
- 年間再発率
- 初回再発までの期間

OMB 継続投与時の PK 及び B 細胞数を評価する。

探索目的

以下の評価項目について，プラセボから OMB への切替え効果を探索的に検討する。

- 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変の累積数
- 年間の新規又は拡大 T2 病変数
- 年間再発率
- 初回再発までの期間

試験方法

本試験は，日本人を含む RMS 患者を対象に，OMB 20 mg を皮下投与したときの有効性及び安全性をプラセボとの比較により評価することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，国際共同，第 II 相試験である。本試験は，コアパート及び継続投与パートの 2 パート，並びに追跡調査期で構成された（Figure 4-1）。

コアパート

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）及びベースライン時の 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監視下で，被験者又は介護者が自己投与できるように指導した。

継続投与パート

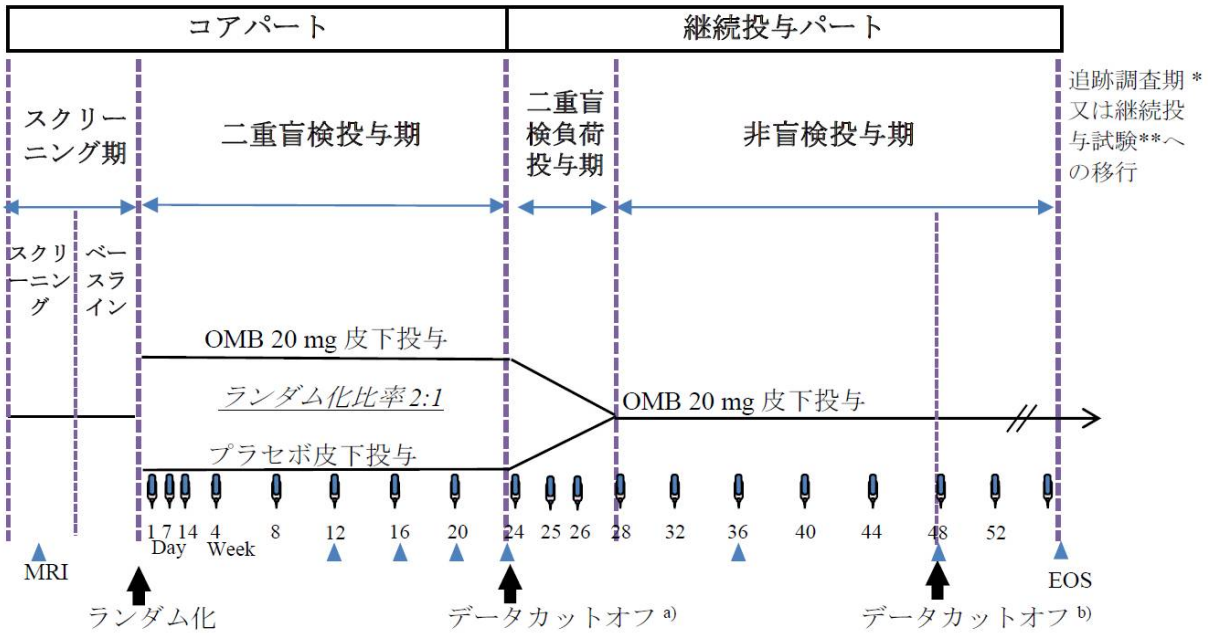
コアパートでプラセボ群であった被験者に対しては，Week 24，Week 25，及び Week 26 で OMB 20 mg を皮下投与し，コアパートで OMB 群であった被験者に対しては，Week 24 で OMB 20 mg を，Week 25 及び Week 26 でプラセボを皮下投与した。非盲検投与期では，すべての被験者に対して，Week 28 以降 4 週ごとに OMB 20 mg を皮下投与した。Week 25 以降は，被験者の希

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 4-1　　試験デザイン（1301 試験）



Source: 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又はベースライン値に回復するまで）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

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：60 名（OMB 群 40 名，プラセボ群 20 名）
30 名は国内の実施医療機関より組み入れることとした。

対象疾患及び主要な組入れ基準

- スクリーニング時点で 18 歳以上 55 歳以下の患者（性別は問わない）
- McDonald 診断基準（2010 年改訂版）により MS と診断された患者
- RMS 患者
- 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 MRI で疾患活動性（Gd 造影 T1 病変，若しくは新規又は拡大 T2 病変）が認められた患者。スクリーニング時の MRI 画像を使用可とした。
- スクリーニング時の EDSS が 0 以上 5.5 以下の患者
- ランダム化前 1 ヵ月間，神経学的に安定している患者

用量及び投与方法

コアパート

二重盲検投与期：

治験薬（OMB 20 mg 又はプラセボ）を Day 1，Day 7，Day 14，Day 28（Week 4），以降 4 週ごとに，Week 20 まで皮下投与した。

継続投与パート

二重盲検負荷投与期：

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：

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。

投与（観察）期間

コアパート

スクリーニング期：最長 45 日間

二重盲検投与期：24 週間

継続投与パート

24 週間以上 48 週間以下

［二重盲検負荷投与期（4 週間）及び非盲検投与期］

追跡調査期：最短 36 週間（B 細胞数が基準値下限又はベースライン値以上に回復するまで）

評価項目

有効性

（1）主要評価項目

- 投与 24 週後まで（MRI 評価時点：Week 12，16，20，24）の 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変の累積数

（2）副次評価項目

コアパート

- 年間の新規又は拡大 T2 病変数
- 年間再発率
- 初回再発までの期間

継続投与パート

- 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変の累積数
- 年間の新規又は拡大 T2 病変数
- 年間再発率
- 初回再発までの期間

（3）探索的評価項目

以下の有効性評価項目について，プラセボから OMB への切替え効果を探索的に検討する。

- 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変の累積数
- 年間の新規又は拡大 T2 病変数
- 年間再発率
- 初回再発までの期間

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査），心電図，バイタルサイン，免疫原性

PK/PD

血漿中 OMB 濃度，CD19 陽性 B 細胞数

統計手法

（1）解析対象集団

1）コアパート（投与 24 週間）

- 最大の解析対象集団（FAS）：ランダム化されたすべての被験者の集団
- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者の集団

2）継続投与パート（投与 24～48 週間）

- 継続投与パートの最大の解析対象集団（Extension FAS）：継続投与パートで OMB が 1 回以上投与されたすべての FAS。Extension FAS を対象とした解析には，コアパート及び継続投与パートで得られたすべての有効性評価を含めた。投与群の表記は，以下とした。
  - OMB 群：コアパートで OMB 群にランダム化され，かつ継続投与パートで OMB が 1 回以上投与された被験者
  - プラセボ-OMB 群：コアパートでプラセボ群にランダム化され，かつ継続投与パートで OMB が 1 回以上投与された被験者
- 継続投与パートの安全性解析対象集団（Extension SAF）：継続投与パートで OMB が 1 回以上投与されたすべての被験者の集団。投与群の表記は，以下とした。
  - OMB 群：コアパートで OMB が投与され，かつ継続投与パートで OMB が 1 回以上投与された被験者
  - プラセボ-OMB 群：コアパートでプラセボが投与され，かつ継続投与パートで OMB が 1 回以上投与された被験者。コアパートのプラセボ投与時の評価は含めなかった。

（2）有効性

有効性評価項目に対して，投与 24 週後までのコアパートの解析には FAS を，投与 24 週以降の継続投与パートを含む解析には Extension FAS を主要解析集団として用いた。Intent-to-treat の原則に従い，実際に投与された治験薬にかかわらず，ランダム化された投与群に基づき解析した。

主要評価項目

- 投与 24 週後まで（MRI 評価時点：Week 12，16，20，24）の 1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変の累積数

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 病変数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，投与期間及び在宅自己投与の有無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

- 年間の新規又は拡大 T2 病変数

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。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，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

年間再発率は，1 年あたりの確定再発数と定義した。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推定した。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，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だったが，再発数が少なく数値計算が収束しなかったため，投与群，地域及びオフセット変数のみを含むモデルを採用した。本モデルで，各投与群の調整年間再発率（すなわち，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。確定再発の基準は，EDSS 評価の臨床的に重要な変化，つまり前回の評価（再発中の評価を除く）と比べて 0.5 ポイント以上の増加，又は少なくとも 2 種類の機能別障害度（FS）で 1 ポイントの増加，若しくは 1 種類の FS（膀胱直腸機能及び大脳機能を除く）で 2 ポイント以上の増加を伴う再発と定義した。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

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。

（3）安全性

安全性評価項目に対して，投与 24 週後までのコアパートの解析には SAF を，投与 24 週以降の継続投与パートを含む解析には Extension SAF（OMB 投与開始以降のデータのみを含む）を主要解析対象集団として用いた。実際に投与された治験薬の投与群に従って解析した。なお，コアパ

ートの安全性は，最後の被験者が二重盲検負荷投与期を完了した時点で解析した。継続投与期の安全性は，コアパートのプラセボ投与時の評価は含めなかった。

有害事象は発現被験者数とその割合を投与群別，器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別，治験薬との関連別，重症度別，在宅自己投与の有無別（投与 48 週後中間集計のみ），及び初回発現時期別（同じ）に要約した。有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用し，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，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，CTCAE version 5.0 を用いた。なお，該当する有害事象が CTCAE に記載されていない場合は，4 段階（Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象）で評価した。Grade 5（死亡）は使用しなかった。臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また，ベースライン後に新たに発現又は悪化した異常に該当した被験者数とその割合を集計した。

（4）PK/PD

血漿中 OMB 濃度は FAS 又は Extension FAS を対象に評価時点別に記述統計量を提示した。B 細胞数のデータは SAF 又は Extension SAF を対象に投与別及び来院時期別に要約した。

試験成績

本項には，継続投与パートのデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの結果を示した。コアパートの結果は CTD 2.7.6-4.1.3 項に示した。

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-1 に示す。

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（Listing 14.3.2-3）。

Table 4-1　　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: Table 14.1-1.1
N：継続投与パートに移行した被験者数

解析したデータセット

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（Table 14.1-2.1）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

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（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-OMB 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（Table 14.1-3.2，Table 14.1-3.3，Table 14.1-3.4）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

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 4-2）。

Table 4-2 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：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。

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（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（Listing 16.2.5-1，Listing 16.2.6-3）。

（2）副次評価項目

1）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 4-3）。

Table 4-3　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：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。

2）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 より後に明らかに低下した。この傾向は patient-based の年間再発率の平均値でも同様にみられた（ベースライン～Week 24：0.681，Week 24～Week 48 データカットオフ日：0.074）（Table 4-4）。

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

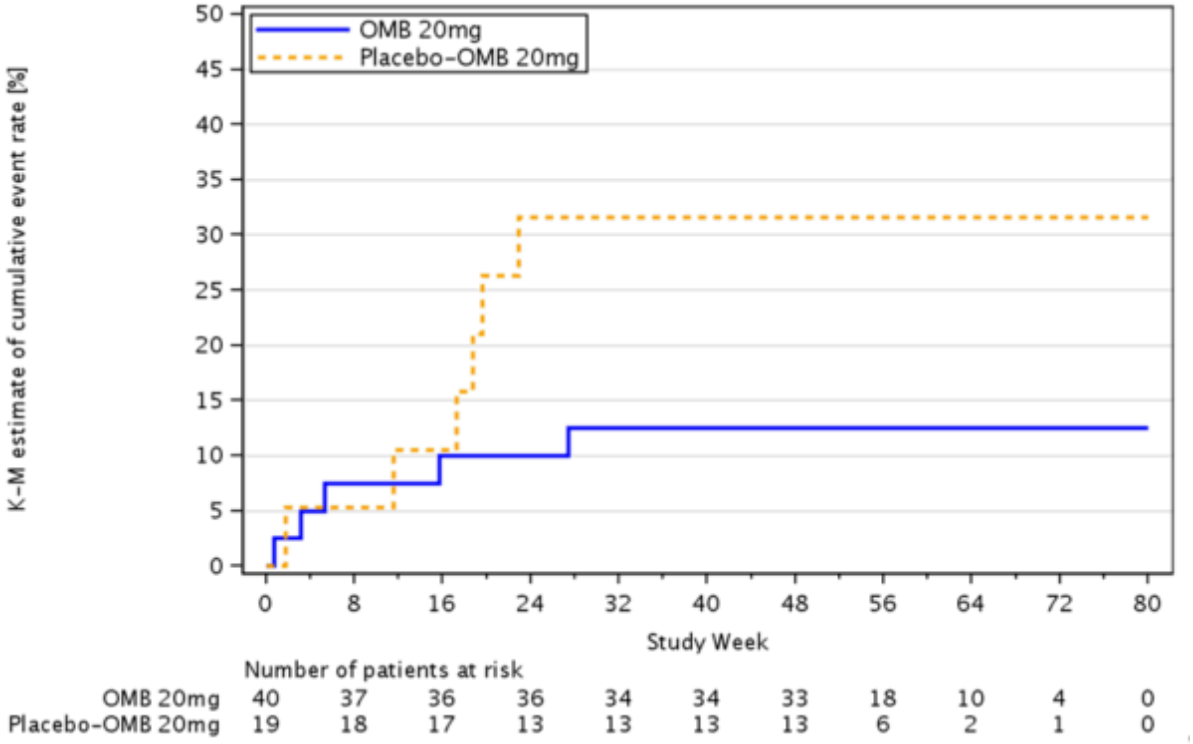
Time period	Endpoint	Statistics	OMB 20 mg N = 40	Placebo-OMB 20 mg N = 19
Baseline, Week 24	ARR (patient-based)	n	40	19
		Mean	0.215	0.681
		SD	0.6547	1.0302
		Minimum	0.00	0.00
		Median	0.000	0.000
		Maximum	2.16	2.19
	Number of relapses	Sum	4	6
	Time in study(days)	Sum	6741	3206
	ARR (time-based)	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

Source：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。

3）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（Figure 4-2）。

Figure 4-2 Kaplan-Meier 法で推定した確定再発の累積発現率（G1301 試験, Extension FAS）



Source: Figure 14.2-1.1

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

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 4-5）。

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 4-5 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: 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。

（2）有害事象

有害事象，副作用，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 4-6 に示す。

Table 4-6 有害事象の概要（G1301 試験，Extension SAF）

	OMB 20 mg N = 40 n (%)	Placebo-OMB 20 mg N = 19 n (%)	All patients N = 59 n (%)
有害事象	33 (82.5)	11 (57.9)	44 (74.6)
副作用	17 (42.5)	6 (31.6)	23 (39.0)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	2 (5.0)	0	2 (3.4)
投与中止に至った有害事象	2 (5.0)	0	2 (3.4)

Source: Table 14.3.1-1，Table 14.3.1-3～Table 14.3.1-6
本集計には OMB 投与後の有害事象を提示しており，プラセボ-OMB 群はプラセボ投与下の有害事象を含まない。

1）有害事象

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 14.3.1-1）。

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 4-7）。

Table 4-7 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: 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。

2）治験薬との関連を否定できない有害事象（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（Table 14.3.1-5）。

3）重症度別の有害事象

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（Table 14.3.1-2）。グレード 3 の有害事象は，全体集団で 5.1%（3/59 名）に発現し，その内容は慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP），急性心不全，及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（いずれも OMB 群

の各 1 名）であった。このうち，CIDP 及び急性心不全は重篤な有害事象として報告され，その詳細は重篤な有害事象の項に示した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は，治験薬との関連を否定され，かつ特に処置を要することなく消失した（Listing 16.2.7-1）。なお，グレード 4 の事象は認められなかった。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった（Table 14.3.1-4）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象は OMB 群の 2 名に発現し，発現した事象は CIDP 及び急性心不全が各 1 件であった（Table 14.3.1-3）。その詳細を以下に示す。

- CIDP，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 試験での治験薬の投与を中止した（最終投与日 Day 421）。G2399 試験を中止後に CIDP と診断され，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。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（追跡調査終了日は不明）。本事象は治療担当医師により治験薬との関連ありと判断されたが，治験薬投与開始後約 3 週間の短期間で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。

- 急性心不全，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，経胸壁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。急性心不全により治験薬の投与を中止した（治験薬の最終投与日は，Day 182 の 20[redacted] 年 4 月 17 日）。Day 195 に，経胸壁心エコー検査で左室心基部から中央部の壁運動消失，高度の運動

低下が認められたほか，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，トロポニン T 値は 0.109 ng/mL まで減少し，カリウム値（3.9 mmol/L）及びナトリウム値（141 mmol/L）は正常となり，酸素濃度は室内気吸入下で 97%に改善し，酸素吸入は中止された。体重が 2 kg 増加したため，フロセミドが開始された。治験担当医師は，治験薬と急性心不全との関連を疑われると判断した。MRI 画像判定上，延髄に MS の病変がみられており，治験依頼者は再発のストレスに起因する心筋症が急性心不全の発現に関連していると判断した。Day 232 に，トロポニン T 値は 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）。

（4）重要な有害事象

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 名に発現し，発現した事象は急性心不全及び肝炎ウイルス検査が各 1 件であった（Table 14.3.1-6）。このうち，急性心不全は重篤な有害事象として報告され，その詳細は重篤な有害事象の項に示した。

肝炎ウイルス検査の詳細を以下に示す。

- 肝炎ウイルス検査，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）。肝炎の徴候及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。本事象は治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（Listing 14.3.2-3，Listing 16.2.8-1，14.3.3 項）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

治験薬投与後に新たに認められた又は悪化した CTCAE グレード 3 の血液学的検査値異常は，OMB 群の 1 名（被験者 JPN[redacted]）に認められたリンパ球数低値であり，その他はグレード 1 又は 2 であった（Table 14.3-2.1）。グレード 3 のリンパ球数低値は Day 29 に認められたが，有害事象として報告されず，次の評価時以降はグレード 1 又はグレード 2 で推移した（Listing 14.3.4-1）。継続投与パートで認められたグレード 3 の検査値異常はなく，またコアパート及び継続投与パートを通してグレード 4 の検査値異常は認められなかった。

2）血液生化学的検査

治験薬投与後に新たに認められた又は悪化した CTCAE グレード 3 の血液生化学的検査値異常は，OMB 群のビリルビン高値及びトリグリセリド高値（各 1 名）であった（Table 14.3-2.2）。いずれも有害事象として報告されず，一過性の上昇であり，投与継続中に回復又はグレード 1 に改善した（Listing 14.3.4-1）。

コアパート及び継続投与パートを通してグレード 4 の検査値異常は認められなかった。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサイン（脈拍数，収縮期血圧，拡張期血圧，体温，体重）について，治験薬投与後に新たに認められた又は悪化した異常の割合はコアパート及び継続投与パートを通じて低かった。各バイタルサインの平均値の変動についてもコアパート及び継続投与パートを通じて小さかった（Table 14.3-3.1，Table 14.3-3.2）。

2）心電図

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，いずれの群でも低かった。全体集団で，QTcF 値が 500 msec 超，かつベースライン値から 60 msec を超えて上昇した被験者は認められなかった（Table 14.3-4.1）。また，心電図パラメータの平均値は，いずれの群でもコアパート及び継続投与パートを通じて，大きな変動はなかった（Table 14.3-4.2）。

3）免疫原性

OMB 投与前のベースライン時に 1 名（被験者 RUS/2001001）で抗薬物抗体が認められた。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（Listing 16.2.9-4）。また，こ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。

PK/PD

PK

全被験者，国内被験者，及び外国被験者における血漿中 OMB 濃度を Table 4-8 に示す。

全被験者の血漿中 OMB 濃度の平均値は，投与 4 週目（2.35 µg/mL）に最高値を示し，その後，投与 12 週目～48 週目までは 0.52～1.02 µg/mL で推移した。国内被験者での血漿中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：56.54 kg，外国被験者：63.60 kg）の差に依存すると考えられた。

Table 4-8 OMB を投与したときの血漿中 OMB 濃度（G1301 試験，Extension FAS）

評価時点	血漿中濃度（µg/mL）		
	国内被験者（N = 20）	外国被験者（N = 20）	全被験者（N = 40）
ベースライン	0.03	0.01	0.02 a)
2 日	0.44	0.27	0.36
5 日	0.90	0.60	0.75
7 日	0.86	0.49	0.67
14 日	2.18	1.78	1.98
4 週	2.68	2.02	2.35
12 週	0.66	0.39	0.52
24 週	0.84	0.64	0.74
28 週	0.64	0.61	0.62
36 週	0.97	0.72	0.85
48 週	1.11	0.94	1.02

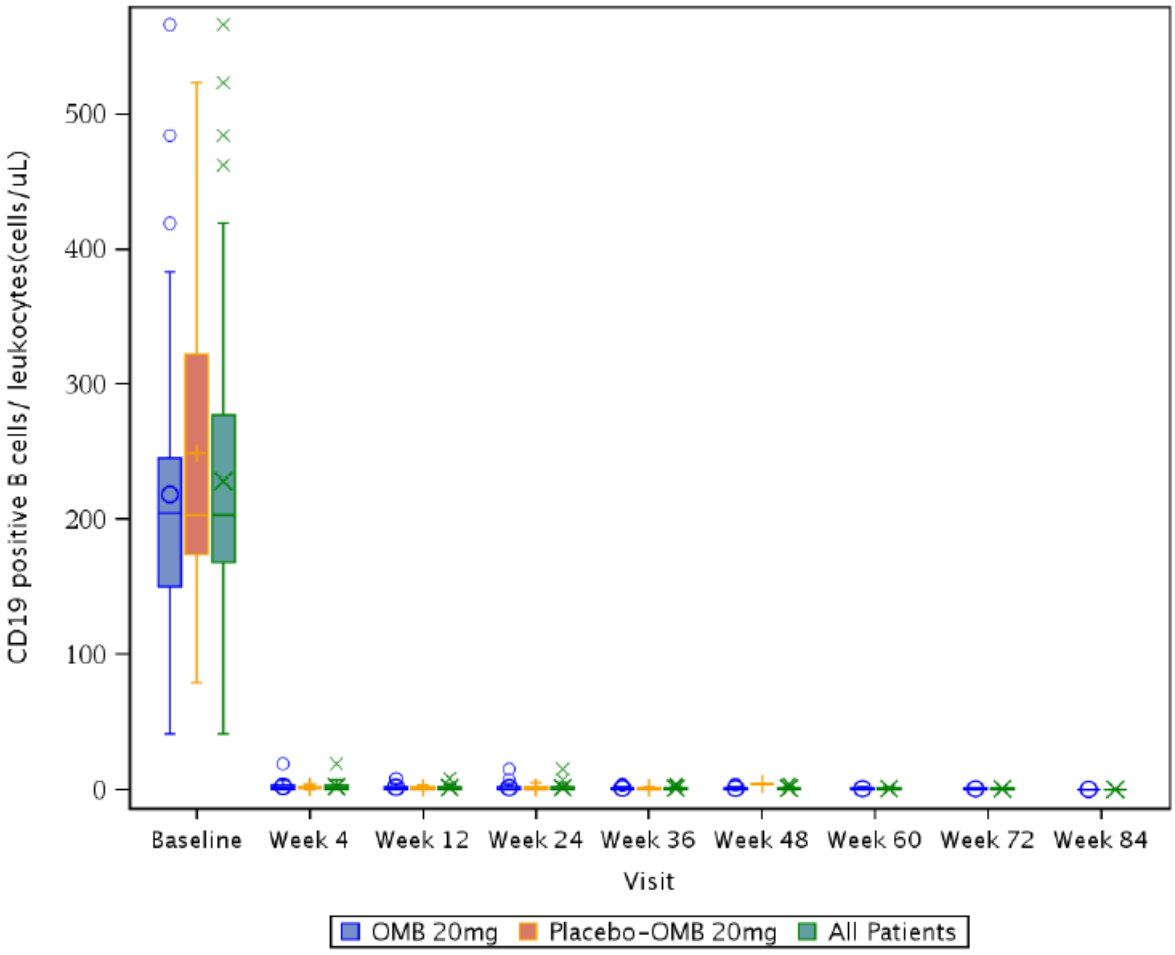
Source: Table 14.2-5.1，Table 14.2-5.1a
血漿中濃度：平均値
N：解析対象集団の中でランダム化された被験者数
a) ベースラインに血漿中に OMB が確認された 6 検体中 4 検体は定量下限（LLOQ）付近（0.0696～0.0855 µg/mL），その他 2 検体は 0.139 及び 0.304 µg/mL であった

PD

B 細胞

すべての被験者で，投与 4 週目には B 細胞数が基準値下限（LLN）である 80 cells/µL 未満となり，投与 4 週目以降，B 細胞が LLN 未満である被験者の割合（100%）は持続した（Figure 4-3）（Table 14.3-2.5）。B 細胞数（中央値）は，投与 4 週目以降，1 cell/µL 以下であった（Table 14.3-2.8d）。

Figure 4-3　　OMB を投与したときの B 細胞数の推移（G1301 試験，Extension SAF）



Source: Figure 14.3-2
箱外，○：OMB 群での外れ値，×：全被験者での外れ値
箱内，○：OMB 群 平均値，＋：プラセボ-OMB 群 平均値，×：全被験者 平均値
箱ヒゲ図の箱（青色：OMB 群，赤色：プラセボ-OMB 群，緑色：全被験者）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 x 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 x 四分位範囲の間の最大値を示す

5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

本項では，OMB の有効性及び安全性を主として評価した臨床試験（G2101 試験，G2301 試験，G2302 試験及び G1301 試験）のうち，OMB 群で発現したすべての死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を試験ごとに示す。

5.1 G2102 試験（死亡）

該当なし

5.2 G2102 試験（重篤な有害事象）

5.2.1 PFS 腹部群

被験者 1001-005 - 重篤な有害事象（肺炎）

被験者背景：21 歳，女性，白人

投与群：PFS 腹部群

治験薬との関連：否定できない

早期治療中止：なし

本被験者は，21 歳の白人女性で，再発寛解型多発性硬化症（RRMS）に該当する再発性多発性硬化症（RMS）患者である。2018 年 11 月 6 日に初めて多発性硬化症（MS）を発症し，2018 年 11 月に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2018 年 11 月 6 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2019 年 1 月 22 日），喫煙者（6 pack-years）であり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，片頭痛（2013 年 3 月）に対する paracetamol であった。既往歴の報告はなかった。

スクリーニング期間中（2019 年 2 月 11 日）に，熱を伴うインフルエンザを発現し，paracetamol pheniramine maleate phenylephrin ascorbin acid（Neocitran）（投与期間：2019 年 2 月 11 日～2019 年 2 月 13 日，以降同様）及び cetylpyridinium sorbitol peppermint（Halset）（2019 年 2 月 11 日～2019 年 2 月 13 日）が投与され，4 日で消失した。

Day 1（2019 年 2 月 27 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 14 に，本被験者は肺炎（Grade 2，非重篤）を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 14 であった。Day 15 に，発熱，咳嗽，及び胸部疼痛を発現し，X 線にて右中葉の肺炎と確定診断され，入院した。血液培養の結果は得られなかった。白血球数は 14.19 g/L［基準範囲（RR）：4～10 g/L］と高かった。インフルエンザ検査は陰性であった。翌日（Day 16），C 反応性蛋白（CRP）は 36.99 mg/dL（RR：0～0.5 mg/dL）であった。Ringer lactate（2019 年 3 月

12 日），metamizole sodium（2019 年 3 月 12 日～2019 年 3 月 13 日），ibuprofen，electrolytes，及び hyoscine butylbromide（すべて 2019 年 3 月 13 日），paracetamol（2019 年 3 月 13 日～2019 年 3 月 16 日），nadroparin calcium（2019 年 3 月 13 日～2019 年 3 月 25 日），amoxicillin-clavulanic acid（2019 年 3 月 13 日～2019 年 3 月 25 日）が投与された。肺炎を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 20 に肺炎は消失し，退院した。肺炎の後遺症として咳嗽と胸痛が報告された。

Day 85 に，試験を完了した。

治験担当医師は，肺炎を重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，本被験者は CD20 抗体療法により感染症の危険性が高かったことから，肺炎と治験薬との関連は否定できないと判断した。治験依頼者は，一時的ではあるものの，スクリーニング時のインフルエンザの発現及び気道感染のバックグラウンドを考慮すると，肺炎と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 5000-007 - 重篤な有害事象（過長過多不規則月経）

被験者背景：40 歳，女性，白人

投与群：PFS 腹部群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，40 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。1997 年に初めて MS を発症し，MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 3 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2019 年 1 月 28 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，glatiramer acetate が 2019 年 4 月 12 日に効果欠如で投与中止された。スクリーニング時（2019 年 4 月 16 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。同日（2019 年 4 月 16 日），白血球数が 4.51×10^9/L（RR：3.80～10.70×10^9/L），ヘモグロビンが 121 g/L（RR：116～164 g/L），血小板が 197×10^9/L（RR：140～400×10^9/L）であった。

既往歴及びスクリーニング時の合併症はなかった。

Day 1（2019 年 5 月 24 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 44 に，通常の月経期から始まる子宮出血の増加により入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 29 であった。婦人科超音波検査では，子宮内膜増殖症及び卵巣嚢胞（Grade 1，非重篤）が疑われた。過長過多不規則月経（Grade 2）及び二次性貧血（非重篤，Grade 2）と診断された。同日，白血球が 5.7×10^9/L，赤血球が 2.84×10^{12}/L，ヘモグロビンが 79 g/L，ヘマトクリットが 23.6%，血小板が 222×10^9/L であった。過長過多不規則月経に対して子宮掻爬が施行され，ceftriaxone，oxytocin，及び sol exacili が投与された。貧血に対して saccharated iron oxide 及び ferric hydroxide polymaltose complex が投与された。過長過多不規則月経を理由とした OMB

に対する措置は講じられなかった。Day 46 に過長過多不規則月経は消失した。退院の詳細は報告されなかった。最終報告時点で，二次性貧血及び卵巣嚢胞は未消失であった。

Day 82 に，試験を完了した。

治験担当医師は，過長過多不規則月経を重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，過長過多不規則月経と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，得られた情報からは包括的な因果関係の評価ができなかったため，過長過多不規則月経と治験薬との関連は評価不能と判断した。

被験者 5001-002 - 重篤な有害事象（急性虫垂炎）

被験者背景：24 歳，女性，白人

投与群：PFS 腹部群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，24 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2014 年 9 月 8 日に初めて MS を発症し，2018 年 8 月 21 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2018 年 8 月 11 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2018 年 12 月 17 日），喫煙歴（3 pack-years）があり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。同日（2018 年 12 月 17 日），白血球数は 7.26×10^9/L（RR：3.80～10.70×10^9/L）であった。

既往歴及びスクリーニング時の合併症はなかった。

Day 1（2019 年 1 月 23 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 84 に腹痛のため入院し，急性虫垂炎と診断された。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 55 であった。白血球数は 16.51×10^3/μL（RR：4～9×10^3/μL）と高値であった。画像検査は実施されなかった。2019 年 4 月 17 日，虫垂切除が施行された。Drotaverine hydrochloride（2019 年 4 月 17 日～2019 年 4 月 18 日），metronidazole（2019 年 4 月 17 日～2019 年 4 月 20 日），metoclopramide hydrochloride（2019 年 4 月 17 日～2019 年 4 月 19 日），ceftriaxone （2019 年 4 月 17 日～2019 年 4 月 20 日），bemiparin sodium（2019 年 4 月 17 日），amoxicillin/clavulanic acid（2019 年 4 月 17 日～2019 年 4 月 21 日），dexketoprofen trometamol（2019 年 4 月 16 日～2019 年 4 月 18 日）が投与された。急性虫垂炎を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 88 に急性虫垂炎は消失し，退院した。

Day 93 に試験を完了した。

治験担当医師は，急性虫垂炎を重篤（入院），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，急性虫垂炎と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，得られた情報からは包括的な因果関係の評価ができなかったため，急性虫垂炎と治験薬との関連は評価不能と判断した。

被験者 8001-009 - 重篤な有害事象（回転性めまい）

被験者背景：26 歳，女性，白人

投与群：PFS 腹部群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，26 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。1999 年 9 月に初めて MS を発症し，2014 年 11 月に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2019 年 2 月 20 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，tecfidera が 2018 年 8 月 15 日に有害事象で投与中止された。スクリーニング時（2019 年 4 月 1 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴及びスクリーニング時に合併症はなかった。

Day 1（2019 年 4 月 22 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 15 に，発熱のない浮動性めまいを発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 15 であった。Day 16 に，不安定さを有する回転性めまいで入院し，steroids（2019 年 5 月 7 日）（用量不明），betahistine hydrochloride（2019 年 5 月 10 日～2019 年 5 月 24 日にかけて漸減），folic acid（2019 年 5 月 7 日～）が投与された。Day 18 に磁気共鳴画像法（MRI）を実施したところ，Gd 造影病変は認められず，多発性硬化症再発による症状の可能性は否定された。回転性めまいを理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 19 に退院し，2019 年 6 月 17 日に回転性めまいは消失した。

Day 85 に，試験を完了した。

治験担当医師は，回転性めまいを重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，回転性めまいと治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，得られた情報からは包括的な因果関係の評価ができなかったため，回転性めまいと治験薬との関連は評価不能と判断した。

5.2.2 AI 腹部群

被験者 7004-015 - 重篤な有害事象（消化管運動障害）

被験者背景：24 歳，女性，白人

投与群：AI 腹部群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，24 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2013 年 10 月に初めて MS を発症し，2017 年 3 月 6 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 2 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2019 年 1 月 11 日に

確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta 1A が 2018 年 3 月 23 日に効果欠如で投与中止され，glatiramer acetate が 2019 年 5 月 12 日に理由不明で投与中止された。スクリーニング時（2019 年 4 月 17 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴は，診断的腹腔鏡検査及びリンパ節炎（いずれも 2019 年 1 月 15 日）であった。スクリーニング時の合併症は，結合組織異形成及び慢性胃炎（いずれも 2019 年～）であり，治療はされなかった。

Day 1（2019 年 5 月 13 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 22 に右腸骨部に疼痛を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 14 であった。Day 23 に持続する腹痛のため入院し，消化管運動障害と診断された。同日，腹部超音波検査では胆嚢はひだ状であり，骨盤部超音波検査では無排卵性周期の徴候が認められたが，いずれも臨床的に問題となる所見ではないと考えられた。心電図，血液学的検査，生化学的検査，及び尿検査は正常であった。Amoxicillin，mebeverine，及び pantaprazole sesquihydrate（2019 年 6 月 4 日～2019 年 6 月 9 日）が投与された。胃腸運動障害を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 23 に退院し，胃腸運動障害は軽快した（Grade 2）。Day 28 に胃腸運動障害は消失した。

Day 86 に，試験を完了した。

治験担当医師は，胃腸運動障害を重篤（入院），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，胃腸運動障害と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，得られた情報からは包括的な因果関係の評価ができなかったため，胃腸運動障害と治験薬との関連は評価不能と判断した。

被験者 9002-007 - 重篤な有害事象（第 2 度熱傷）

被験者背景：40 歳，男性，白人
投与群：AI 腹部群
治験薬との関連：否定できる
早期治療中止：なし

本被験者は，40 歳の白人男性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2011 年に初めて MS を発症し，2019 年 2 月 15 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2019 年 2 月 12 に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2019 年 3 月 27 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴及びスクリーニング時の合併症はなかった。

Day 1（2019 年 4 月 22 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 74，ボート火事により身体の前面に第 2 度熱傷を発現し，入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 58 であった。デブリードマンが施行され，bisacodyl，famotidine，

ondansetron，sodium chloride，lactated ringers，acetaminophen，enoxaparin sodium，bacitracin（すべて 2019 年 7 月 4 日～2019 年 7 月 7 日），及び narcan（2019 年 7 月 4 日）が投与された。疼痛管理として，morphine（2019 年 7 月 4 日～2019 年 7 月 6 日）及び percocet（2019 年 7 月 4 日～2019 年 7 月 7 日）が投与された。OMB に対する措置は講じられなかった。入院中の胸部 X 線は正常であり，臨床検査でも正常（臨床的に重要ではない）であった（日付不明）。Day 77 に退院した。最終報告時点で，第 2 度熱傷は未消失であった。

Day 86 に，試験を完了した。

治験担当医師は，第 2 度熱傷を重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，第 2 度熱傷と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，第 2 度熱傷はボート火災によるものであり，治験担当医師の評価と一致し，第 2 度熱傷と治験薬との関連は否定できると判断した。

5.3 G2301 試験（死亡）

該当なし

5.4 G2301 試験（重篤な有害事象）

5.4.1 OMB 群

被験者 1001-004 - 重篤な有害事象（膀胱炎，慢性胆嚢炎）

被験者背景：46 歳，女性，白人
投与群：OMB 群
事象 1：膀胱炎
治験薬との関連：否定できない
早期治療中止：なし
事象 2：慢性胆嚢炎
治験薬との関連：否定できる
早期治療中止：なし

本被験者は，46 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。1994 年 10 月 15 日に初めて MS を発症し，1996 年 10 月 15 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は 2016 年 12 月 1 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta-1b が 2000 年 6 月 15 日，glatiramer acetate が 2001 年 7 月 15 日，interferon beta-1a が 2006 年 8 月 15 日，methotrexate が 2009 年 11 月 1 日，dimethyl fumarate が 2017 年 9 月 30 日に，すべて理由不明で投与中止され，natalizumab が 2012 年 5 月 17 日，fingolimod hydrochloride が 2014 年 3 月 5 日に，いずれも有害事

象で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 10 月 17 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

関連する既往歴は，てんかん（1990 年），うつ病（1995 年），Burch 膣挙上術（膀胱吊り上げ術，1998 年），Burch 膣挙上術（縫合関連合併症，1998 年），2 型糖尿病（1990 年），痙攣発作（2003 年），非アルコール性脂肪性肝炎（2004 年），失神（2015 年）であった。

スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，頭痛（1996 年～）に対する paracetamol，神経痛（2013 年～）に対する pregabalin，非アルコール性肝疾患（2014 年～）に対する治療はされず，無緊張性膀胱（2015 年～）に対する oxybutynin hydrochloride，beetroot herbal preparation，及び vaccinium macrocarpon，悪心（2016 年～）に対する治療はされず，筋痙縮及び筋痙直（いずれも 2016 年～）に対する baclofen であった。2016 年 2 月 11 日に，弛緩性膀胱に対するカテーテル法（恥骨上カテーテル）が施行され，翌日（2016 年 2 月 12 日）からカテーテル菌血症（医療機器関連感染）を合併した。

スクリーニング時（2017 年 10 月 17 日）の白血球数は 7.9×10^9/L（RR：3.5～10.5×10^9/L），好中球数は 5.7×10^9/L（RR：2.1～7.8×10^9/L）であった。

Day 1（2017 年 11 月 2 日）に治験薬初回投与を受けた。

事象 1：（膀胱炎）

2017 年 10 月 23 日，スクリーニング期中，尿路感染（非重篤）と診断された。2017 年 11 月 1 日，細菌性疾患キャリアー（非重篤）と診断された。Trimethoprim（投与期間：2017 年 10 月 23 日～2017 年 11 月 4 日，以降同様）及び nitrofurantoin（2017 年 11 月 2 日～2018 年 2 月 25 日）が投与された。2017 年 10 月 23 日以降，抗菌薬投与サイクル間で完全に消失することなく，尿路感染は未消失であった。

Day 1 に治験薬初回投与を受けた。

Day 117，発熱，悪心，関節疼痛，筋肉痛等の感染症状が認められた。事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 114 であった。カテーテルチューブ内に高粘度の黄色凝固物質が通過したことが報告された。翌日に来院し，2018 年 3 月下旬に泌尿器科へ紹介されることになったが，翌週にかけて症状が悪化し続け，Day 121，膀胱炎のため入院した。同日（Day 121）に，顕微鏡検査で尿中に 100 以上／多量の微生物を認め，尿培養で gentamicin 及び meropenem に感受性のセラチア・マルセッセンスが認められた。白血球数は 5.9×10^9/L（RR：4～11×10^9/L），好中球数は 4.3×10^9/L（RR：2～8×10^9/L）であった。膀胱炎に対し cefazolin sodium（2018 年 3 月 2 日～2018 年 3 月 5 日），尿路感染に対し gentamicin（2018 年 3 月 2 日及び 2018 年 3 月 5 日），悪心に対し ondansetron（2018 年 3 月 4 日～2018 年 3 月 5 日）が投与された。膀胱炎を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 125 に，尿路感染及び膀胱炎は消失した。Day 231 に，尿路感染が再発し，以前に施行された外科手術の縫合糸を抜去したため，膀胱鏡検査を実施した。最終報告時点で，細菌性疾患キャリアーは未消失であった。

治験担当医師は，膀胱炎を重篤（入院），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，膀胱炎と治験薬との関連は否定できないと判断したが，他の要因として，尿路感染の進行及び恥骨上のカテーテルを挙げた。一方，治験依頼者は，本被験者の無緊張性膀胱の既往歴，恥骨上のカテーテル，及び未消失の尿路感染から，膀胱炎と治験薬との関連は否定できると判断した。

事象 2：（慢性胆嚢炎）

Day 477 に，超音波検査を実施し，胆石症（非重篤）を発現した。翌日（2019 年 2 月 22 日），腹痛（非重篤）を発現し，ibuprofen（2019 年 2 月 25 日～2019 年 2 月 28 日）及び oxycodone hydrochloride（2019 年 2 月 25 日～2 月 25 日）が投与された。

Day 552，慢性胆嚢炎を発現し，入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 532 であった。2019 年 5 月 7 日に胆嚢切除が施行され，組織学的検査の結果，慢性胆嚢炎，胆石症，及びコレステリン沈着症が認められた。Oxycodone（2019 年 5 月 7 日～2019 年 5 月 8 日），cyclizine，enoxaparin，及び fentanyl（すべて 2019 年 5 月 7 日）が投与された。慢性胆嚢炎を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。慢性胆嚢炎，胆石症，及び腹痛は，同日（2019 年 5 月 7 日）に消失し，退院した（日付不明）。

Day 589 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，慢性胆嚢炎を重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，慢性胆嚢炎と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，本被験者が年齢，性別，糖尿病を含む慢性疾患等の胆嚢炎に関する既知の危険因子を有するため，慢性胆嚢炎と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 1022-001 - 重篤な有害事象（上気道感染）；投与中止に至った有害事象（上気道感染）

被験者背景：48 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できない

早期治療中止：あり（上気道感染）

本被験者は，48 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2007 年 1 月 1 日に初めて MS を発症し，2016 年 10 月 19 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 2 月 2 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2017 年 5 月 16 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。同日（2017 年 5 月 16 日）の白血球数は 3.37×10^9/L（RR：3.5～10.5×10^9/L），好中球絶対数は 2.0×10^9/L（RR：2.1～

7.8 × 10^9/L），血小板数は 201 × 10^9/L（RR：140～370 × 10^9/L），CRP は < 0.6 mg/L（RR：未報告）であった。

スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，季節性アレルギー（2013 年 1 月 1 日～）に対する montelukast 及び rupatadine fumarate であった。

Day 1（2017 年 6 月 28 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 272 に，咳嗽の症状を伴う上気道感染を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 252 であった。Day 252 の白血球数は 5.25 × 10^9/L，ANC は 3.5 × 10^9/L，血小板数は 248 × 10^9/L，CRP は 0.6 mg/L であった。上気道感染により，気分不良であり，Day 280 に入院した。同日（Day 280），胸部 X 線は陰性であり（詳細不明），白血球数は 4.20 × 10^9/L（RR：3.5～10.5 × 10^9/L），単球数は 0.53 × 10^9/L（RR：≤ 0.8 × 10^9/L），CRP は 0.7（RR：< 5；単位未報告）であった。Amoxicillin trihydrate clavulanate potassium（Spektramox），acetylcysteine（いずれも 2018 年 3 月 26 日～2018 年 4 月 2 日），fenoterol hydrobromide ipratropium bromide（Duovent）及び levofloxacin（いずれも 2018 年 4 月 3 日～2018 年 4 月 10 日）が投与された。上気道感染のため治験薬の投与は中止された。最終投与日は Day 252 であった。2018 年 4 月 6 日，退院した。2018 年 4 月 17 日に上気道感染は消失した（白血球数：3.55 × 10^9/L，好中球数：2.2 × 10^9/L，血小板数：240 × 10^9/L，CRP：0.6 mg/L 未満）。

Day 667 に，二重盲検投与期を完了した。

治験担当医師は，上気道感染を重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，上気道感染と治験薬との関連は否定できないと判断した。治験依頼者も，上気道感染と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 1040-002 - 重篤な有害事象（十二指腸潰瘍）

被験者背景：45 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，45 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2002 年 2 月に初めて MS を発症し，2002 年 3 月 5 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 4 月 5 日に確認された。

Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta-1b が 2005 年，glatiramer acetate が 2016 年 10 月に，いずれも理由不明で投与中止された。

スクリーニング時（2017 年 5 月 15 日），喫煙歴（6.5 pack-years，2002 年に禁煙）があり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴は虫垂切除（1990 年 11 月）であった。スクリーニング時の合併症はなかった。

Day 1（2017 年 7 月 12 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 427 に，免疫グロブリン減少（非重篤，Grade 1）を発現し，治験薬の投与は中断された。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 408 であった。免疫グロブリン減少のため Day 448 以降治験薬は投与されなかった。

Day 454，数日間にわたり上腹部を訴えたため，胃内視鏡検査を実施したところ，びらん性胃炎及びびらん性十二指腸炎を認め，胃食道逆流症及び十二指腸潰瘍と診断された。同日（Day 454），血餅，暗色物質を嘔吐，脱力感，及び失神により，入院した。Ascorbic acid（2018 年 10 月 8 日～2018 年 10 月 11 日），calcium gluconate，ringer 及び sodium chloride（いずれも 2018 年 10 月 8 日～2018 年 10 月 9 日），etamsilate（2018 年 10 月 8 日に 1 回，2018 年 10 月 9 日～2018 年 10 月 11 日），gabexate mesilate（2018 年 10 月 8 日～2018 年 10 月 11 日），及び phytomenadione（2018 年 10 月 8 日に 1 回，2018 年 10 月 9 日～2018 年 10 月 10 日）が投与された。十二指腸潰瘍を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Aspirin 及び NSAID の長期使用はなく，ヘリコバクターピロリ菌の臨床検査は実施されなかった。Day 458 に十二指腸潰瘍は消失し，退院した。Day 517 に免疫グロブリン減少は消失し，Day 590 に，治験薬の投与が再開された。

Day 678 に，二重盲検投与期を完了し，継続投与試験（G2399 試験）に移行した。

治験担当医師は，十二指腸潰瘍をを重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，十二指腸潰瘍と治験薬との関連性は否定できると判断した。治験依頼者は，十二指腸潰瘍の危険因子に関する情報が得られなかったことから，十二指腸潰瘍と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 1040-006 - 重篤な有害事象［腰仙部神経根障害（増悪）］

被験者背景：50 歳，男性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，50 歳の白人男性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2012 年に初めて MS を発症し，2013 年 4 月 19 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 2 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 7 月 26 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2017 年 11 月 9 日），喫煙歴（15 pack-years）があり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

スクリーニング時の合併症は，腰仙部神経根障害（2016 年 3 月 18 日以降）であり，治療はされなかった。

Day 1（2017 年 12 月 8 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 151 に，こわばり，下肢の疼痛，反復性下背部痛，及び歩行困難を伴う腰仙部神経根障害（増悪）を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 137 であった。神経外科を受

診したが，症状が消失しなかったため，Day 165 に入院した。Day 166，腰椎 X 線で骨端症が認められ，筋電図で両側 L5‐S1 の近位神経根障害が認められた。Baclofen（2018 年 5 月 7 日～2018 年 5 月 12 日），magnesium（2018 年 5 月 7 日～2018 年 5 月 20 日），flurbiprofen（2018 年 5 月 14 日～2018 年 5 月 20 日，2018 年 5 月 26 日～2018 年 6 月 4 日），ketoprofen，mannitol，及び pregabalin（いずれも 2018 年 5 月 21 日～2018 年 5 月 25 日），duloxetine hydrochloride（2018 年 5 月 26 日～2018 年 6 月 25 日），及び vitamedin（2018 年 5 月 26 日に 1 回）が投与された。腰仙部神経根障害を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 170 に退院した。Day 188 に腰仙部神経根障害（増悪）は消失した。

Day 502 に，二重盲検投与期を完了し，継続投与試験（G2399 試験）に移行した。

治験担当医師は，腰仙部神経根障害（増悪）を重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，腰仙部神経根障害（増悪）と治験薬との関連は否定できると判断した。他の要因として，合併症の進行を挙げた。治験依頼者は，原疾患及び当該事象の病因を考慮し，腰仙部神経根障害（増悪）は，治験薬ではなく，多発性硬化症及び合併症の進行に起因すると判断した。

被験者 2003-017 - 重篤な有害事象（回転性めまい）

被験者背景：47 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，47 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2017 年 1 月に初めて MS を発症し，2017 年 3 月 8 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 2 回，同 12 ヵ月以内に 2 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 5 月 4 日に確認された。

Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2017 年 12 月 18 日）のアルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴及びスクリーニング時の合併症はなかった。

Day 1（2018 年 1 月 22 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 128，起床後，不安定，嘔吐，及び浮動性めまいを訴え，原因不明で入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 113 であった。2018 年 5 月 30 日，回転性めまいと診断された。前庭症候群の病因は不明であった。回転性めまいに対する治療は報告されず，回転性めまいを理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 134 に退院した。最終報告時点で，回転性めまいは未消失あった。

Day 501 に，二重盲検投与期を完了し，継続投与試験（G2399）に移行した。

治験担当医師は，回転性めまいを重篤（入院），Grade 1 と判断した。

治験担当医師は，回転性めまいと治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，原疾患を考慮すると，多発性硬化症患者では脳幹及び小脳の病変により平衡障害が誘発されることは珍しくないため，回転性めまいと治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 2023-001 - 重篤な有害事象（脱落胆石，胆道仙痛）

被験者背景：41 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，41 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2010 年 12 月 5 日に初めて MS を発症し，2012 年 1 月 21 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 3 回，同 12 ヵ月以内に 2 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 2 月 2 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，glatiramer acetate が 2013 年 12 月，dimethyl fumarate が 2017 年 3 月 9 日に，いずれもその他の理由で投与中止された。スクリーニング（2017 年 3 月 9 日）時，患者は喫煙者（6 pack-years）であり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴は胃炎（2002 年）であった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，片頭痛（2003 年～）に対する propranolol 及び zolmitriptan，頭痛（2005 年～）に対する治療はされず，ビタミン D 欠損症（2012 年 1 月 21 日～）に対する colecalciferol，筋痙直（2014 年～）に対する baclofen であった。

ベースライン（2017 年 4 月 12 日）時，AST は 16 U/L（RR：≤41 U/L），ALT は 17 U/L（RR：≤45 UL），アルカリホスファターゼ（ALP）は 63 U/L（RR：30～125 U/L），総ビリルビンは 4 µmol/L（RR：2～21 µmol/L），直接ビリルビンは< 3 µmol/L（≤ 7 µmol/L），γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）は 15 U/L（RR：2～65 U/L）であった。

Day 1（2017 年 4 月 19 日）に治験薬初回投与を受けた。

2017 年 6 月（日付不明），右季肋部から右肩に広がる局所的な腹痛を発現し，数分間続いた。Day 169，AST は 23 U/L，ALT は 30 U/L，ALP は 70 U/L，総ビリルビンは 4 µmol/L，直接ビリルビンは < 3 µmol/L，GGT は 19 U/L であった。

Day 195 に腹痛（1 度，非重篤）を発現し，esomeprazole（2017 年 10 月 30 日～2017 年 11 月 2 日）が投与された。Day 198，食後 1 時間に腹痛が再発した。同日（Day 198），ALT は 455 IU/L（RR：5～35 IU/L），ALP は 131 IU/L（RR：35～104 IU/L），GGT は 447 IU/L（RR：5～30 IU/L）であり，胆道仙痛（Grade 3）及び脱落胆石と診断された。Day 199，腹部超音波検査で胆道結石が認められた。CRP は 7 mg/L（RR：< 6 mg/L），AST は 296 IU/L（RR：5～30 IU/L）であった。Day 203 に入院し，胆嚢切除が施行された。胆道仙痛及び脱落胆石を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 204 に退院した。Day 227 に，脱落胆石及び胆道仙痛は消

失した［AST が 21 IU/L，ALT が 29 IU/L，ALP が 84 U/L（RR：35～104 U/L），GGT が 48 IU/L］。Day 239，AST は 19 U/L，ALT は 27 U/L，ALP は 73 U/L，総ビリルビンは 4 µmol/L，直接ビリルビンは 3 µmol/L 未満，GGT は 26 U/L であった。

Day 764 に，二重盲検投与期を完了し，継続投与試験（G2399）に移行した。

治験担当医師は，脱落胆石及び胆道仙痛を重篤（入院），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，脱落胆石及び胆道仙痛と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，胆道仙痛は遊走性の胆石症によるものと判断した。治験依頼者は，脱落胆石の危険因子に関する情報が得られなかったため，脱落胆石と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 2054-004 - 重篤な有害事象（肺サルコイドーシス）；投与中止に至った有害事象（肺サルコイドーシス）

被験者背景：36 歳，男性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：あり

本被験者は，36 歳の白人男性で，二次性進行型多発性硬化症（SPMS）に該当する RMS 患者である。1995 年 6 月に初めて MS を発症し，MS と診断された。2017 年 7 月 5 日に RRMS が SPMS に移行した。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内はみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 7 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta-1a が 2017 年 8 月 15 日に理由不明で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 8 月 2 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴は脳室上衣細胞腫（2012 年 8 月）であった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，てんかん（2002 年 2 月～）に対する valproate sodium であった。

Day 1（2017 年 9 月 13 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 212 に左肩の挫傷を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 197 であった。Day 226 に CT 検査を実施し，縦隔リンパ節膨張を示した。Day 288，胸部の CT スキャンを実施し，肺サルコイドーシスが認められた。Day 332，血液ガス分析及び肺活量測定は正常で，肺拡散能にわずかな気流制限が認められたが，無症状であった。Day 344，気管支鏡検査による肺の診断のため入院し，肺サルコイドーシスが確認されたが，クォンティフェロン検査は陰性であった。Prednisolone が投与され，2018 年 8 月 23 日に退院した。肺サルコイドーシスのため治験薬投与は中止され，最終投与日は Day 367 であった。

最終報告時点で，肺サルコイドーシスは未消失であった。

2018 年 10 月 19 日，肺サルコイドーシスのため本試験を中止し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，肺サルコイドーシスを重篤（入院），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，肺サルコイドーシスと治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，肺サルコイドーシスの危険因子に関する情報が得られなかったため，肺サルコイドーシスと治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 2054-005 - 重篤な有害事象（表皮内悪性黒色腫）

被験者背景：44 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，44 歳の白人女性で，SPMS に該当する RMS 患者である。1999 年 7 月に初めて MS を発症し，MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内にはみられなかった。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 3 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta-1b が 2015 年 1 月に理由不明で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 9 月 6 日），アルコール摂取量は 1 drink/day であった。

既往歴及びスクリーニング時に合併症はなかった。

Day 1（2017 年 10 月 17 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 39，左咽頭あたりの母斑が大きくなっていると訴えた。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 31 であった。Day 50，母斑を切除し，母斑の組織学的検査を実施したところ，表皮内悪性黒色腫であった。Day 57，再度色素性母斑の切除が施行された。同日（Day 57）に表皮内悪性黒色腫は消失した。腫瘍の家族歴はなく，過去に過度な日焼けをしたこともなかった。皮膚は色白で，髪色が明るく，多くの母斑とそばかすがあった。母斑の数の情報は得られなかった。

2018 年 1 月，表皮内悪性黒色腫と最終診断され，Day 100，治験担当医師の判断により治験薬投与は中止され，最終投与日は Day 86 であった。

2018 年 1 月 30 日，治験担当医師の判断により本試験を中止し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，表皮内悪性黒色腫を重篤（医学的に重要），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，表皮内悪性黒色腫と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，本被験者が多発性母斑，そばかす，及び色白等の危険因子を有することから，Day 39 に認められた表皮内悪性黒色腫と治験薬との関係は否定できると判断した。

被験者 2065-003 - 重篤な有害事象（胃腸炎）

被験者背景：52 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，52 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2012 年 4 月に初めて MS を発症し，2012 年 5 月に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 2 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 7 月 8 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，glatiramer acetate が 2014 年 5 月，fingolimod hydrochloride が 2015 年 11 月 25 日に，いずれも効果欠如で投与中止され，natalizumab が 2017 年 9 月 1 日に理由不明で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 10 月 16 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴及びスクリーニング時に合併症はなかった。

Day 1（2017 年 11 月 6 日）に治験薬の初回投与を受けた。

Day 67 に，嘔吐，下痢，及び脱水を発現し，Grade 2 の胃腸炎（非重篤）と診断された。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 58 であった。Day 70，当該事象は Grade 3 の胃腸炎及び疲労（非重篤）に悪化し，入院となり，metoclopramide hydrochloride（2018 年 1 月 14 日～2018 年 1 月 17 日）及び pantoprazole sodium sesquihydrate（2018 年 1 月 19 日～2018 年 3 月 31 日）が投与された。胃腸炎を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 73 に胃腸炎は消失し，同日退院となった。Day 481 に疲労は消失した。

Day 596 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，胃腸炎を重篤（入院），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，胃腸炎と治験薬との関連は否定できると判断した。一方，治験依頼者は，胃腸炎の危険因子に関する情報が得られなかったため，胃腸炎と治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 4000-026 - 重篤な有害事象（尺骨骨折）

被験者背景：46 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，46 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2003 年 5 月に初めて MS を発症し，2008 年 8 月 MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 5 月に確認された。

Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta-1b が 2013 年，glatiramer acetate が 2016 年 7 月に，いずれもその他の理由で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 4 月 25 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴及びスクリーニング時の合併症はなかった。

Day 1（2017 年 6 月 6 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 273 に，偶発的な転倒（正確な状況は未入手）により入院した。入院時，肘関節の X 線により左尺骨骨折が認められた。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 254 であった。Day 276，スチールワイヤーの埋め込む骨手術が施行された。Naproxen（2018 年 3 月 11 日～2018 年 3 月 18 日）が投与された。尺骨骨折を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 278 に退院した。Day 407 に，左前腕の骨からワイヤーを抜去した。Day 408 に尺骨骨折は消失した。

Day 758 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，尺骨骨折を重篤（入院），Grade 2 とした。

治験担当医師は，尺骨骨折と治験薬との関連は否定できると判断した。他の要因として，偶発的な転倒を挙げた。治験依頼者は，尺骨骨折は偶発的な転倒によるものと考え，治験担当医師の評価と一致し，尺骨骨折と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 4001-041 - 重篤な有害事象（子宮頚部上皮異形成，子宮平滑筋腫）

被験者背景：48 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

事象 1：子宮頚部上皮異形成

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

事象 2：子宮平滑筋腫

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，48 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。1994 年 11 月 10 日に初めて MS を発症し，2017 年 6 月 23 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 10 月 8 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。

スクリーニング時（2017 年 12 月 6 日），喫煙者（10 pack-years）であり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴の報告はなかった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，頭痛（1988 年～）に対する ibuprofen，脊椎痛（2008 年～），子宮平滑筋腫（2008 年～），及び甲状腺機能亢進症（2012 年～）に対する治療はされず，高血圧（2013 年～）に対する bisoprolol fumarate であった。

Day 1（2018 年 1 月 11 日）に治験薬初回投与を受けた。

事象 1：（子宮頚部上皮異形成）

Day 159 に，パップスメアで低悪性度子宮頚部上皮異形成が認められた。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 140 であった。Day 198 に子宮出血，小球性貧血（いずれも非重篤）を発現し，子宮出血及び小球性貧血に対し，facer（2018 年 7 月 30 日～2018 年 9 月 28 日）が投与された。Day 261 に小球性貧血は消失した。Day 385，入院し，上皮異形成に対する子宮頸部生検が実施された。病理組織検査の結果，子宮頸管及び子宮内膜の粘膜に腫瘍性変化は認められなかった。子宮頚部上皮異形成に対し，policresulen（2018 年 6 月 18 日～2018 年 9 月 20 日）及び gynoflor（2018 年 6 月 18 日～2018 年 9 月 20 日）が投与された。子宮頚部上皮異形成を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 386，子宮頚部上皮異形成は消失し，退院した。

治験担当医師は，子宮頚部上皮異形成を重篤（医学的に重要及び入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，子宮頚部上皮異形成と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，本被験者が年齢，喫煙，子宮平滑筋腫の合併症等の潜在的危険因子を有することから，子宮頚部上皮異形成と治験薬との関係は否定できると判断した。

事象 2：（子宮平滑筋腫）

Day 440 に，合併症の子宮平滑筋腫が Grade 2 に悪化した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 420 であった。Day 481，予定された子宮摘出のため入院した。Day 482 に子宮摘出が施行され，cefazolin，nitrazepam，paracetamol，及び metamizole sodium（いずれも 2019 年 5 月 7 日～2019 年 5 月 13 日），ondansetron hydrochloride（2019 年 5 月 7 日～2019 年 6 月 13 日）が投与された。子宮平滑筋腫を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 482 に子宮出血は消失した。Day 488 に子宮平滑筋腫は消失し，退院した。Day 502 の病理組織検査では，子宮腔内の粘膜下平滑筋腫及び卵管に変化は認められなかった。

Day 513 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，子宮平滑筋腫を重篤（医学的に重要），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，子宮平滑筋腫と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，本被験者が年齢，喫煙，子宮平滑筋腫の合併症等の潜在的危険因子を有することから，子宮平滑筋腫は治験薬との関係は否定できると判断した。

被験者 4002-007 - 重篤な有害事象（大腸ポリープ）

被験者背景：46 歳，男性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，46 歳の白人男性で，RRMS に該当する RMS 患者である。1998 年に初めて MS を発症し，2000 年に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 6 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta-1b が 2009 年 1 月，glatiramer acetate が 2016 年 11 月に，いずれも理由不明で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 3 月 8 日），喫煙者（27 pack-years）であり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴及びスクリーニング時の合併症はなかった。

Day 1（2017 年 4 月 20 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 674 に，腹痛（Grade 1，非重篤）を発現し，esomeprazole magnesium が投与された。

Day 700 に，胃食道逆流性疾患及びびらん性胃炎（Grade 1，非重篤）を発現した。同日（Day 700），上部消化管内視鏡検査を実施した。Day 751 に，結腸内視鏡検査を実施し，大腸ポリープ（非重篤）と診断され，痔核を発現した。

Day 768 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

2019 年 6 月 16 日，追跡調査期中に，大腸ポリープが Grade 2 に悪化したため，結腸内視鏡検査のため入院した。2019 年 6 月 18 日，結腸内視鏡検査を施行し，S 状ポリープを摘出した。同日に大腸ポリープは消失し，退院した。

最終報告時点で，腹痛，胃食道逆流症，びらん性胃炎，及び痔核は未消失であった。

治験担当医師は，大腸ポリープを重篤（入院），Grade 1 と判断した。

治験担当医師は，大腸ポリープと治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，大腸ポリープと治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 4002-019 - 重篤な有害事象（感音性難聴）

被験者背景：38 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，38 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2017 年 4 月に初めて MS を発症し，2017 年 7 月 7 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 2 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 7 月

に確認され，その際に小脳病変に起因する浮動性めまい及び複視の症状も併発した。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2017 年 8 月 2 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴及びスクリーニング時の合併症はなかった。

Day 1（2017 年 9 月 13 日）に治験薬初回投与を受けた。

治験薬の初回投与前の 2017 年 9 月 5 日から Day 206 までに耳痛（非重篤，Grade 1）を 5 回発現した。Amoxicillin-clavulanico（2017 年 11 月 8 日～2017 年 11 月 14 日），fludronef（2017 年 9 月 5 日～2017 年 9 月 8 日，2018 年 3 月 26 日～2018 年 4 月 1 日），及び nimesulide（2017 年 11 月 17 日～2017 年 11 月 19 日）が投与された。2017 年 10 月（日付不明），抗生物質治療を終えた後，医師の診察を受けたところ，本被験者が自覚していなかった右側の聴力低下が認められ，感音難聴と診断された。2019 年 5 月（日付不明）に，6 回目の耳痛（非重篤，Grade 2）及び関連した耳鳴を発現した。入院中，聴力検査で右側難聴を指摘され，インピーダンス聴力検査では左耳の全周波数に電流アブミ骨筋反射，右耳の 2 kHz 4 kHz に電流アブミ骨筋反射が認められた。耳音響放射は両側蝸牛検査で異常はみられなかった。2019 年 5 月（日付不明），感音性難聴と診断された。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 224 であった。2019 年 5 月 26 日に感音性難聴は消失した。2019 年 5 月 27 日，耳痛時の難聴が増大し，右耳の難聴悪化のため耳鼻咽喉科に入院し，piracetam，dexamethasone sodium phosphate，lidocaine，vinpocetine（いずれも 2019 年 5 月～）が投与された。感音性難聴を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 625，聴覚の改善及び騒音（耳鳴）の減少を認め，退院した。Day 655 に耳痛（6 回目）は消失した。Day 626，片耳難聴（右耳）（Grade 2）が進行し，piracetam（2019 年 5 月 31 日～2019 年 6 月 29 日）及び betahistine（2019 年 5 月 31 日～2019 年 6 月 14 日）が投与された。最終報告時点で，片耳難聴は未消失であった。

Day 653 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。2019 年 7 月 11 日，治験担当医師は本被験者は難聴を自覚していなかったと報告した。

治験担当医師は，感音性難聴を重篤（医学的に重要及び入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，感音性難聴と治験薬との関連は否定できると判断した。難聴は 2017 年に患者の浮動性めまいを引き起こしたのと同じ小脳病変によるものである可能性が高く，多発性硬化症に起因すると考えられた。治験依頼者は，本被験者が多発性硬化症に伴う浮動性めまいを引き起こした小脳病変の既往歴を有するため，感音性難聴と治験薬との関係は否定できると判断した。

被験者 4002-023 - 重篤な有害事象（うつ病）

被験者背景：51 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，51 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2016 年 4 月に初めて MS を発症し，2017 年 8 月 1 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 4 月 15 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2017 年 8 月 9 日），喫煙歴（3.75 pack-years；1990 年禁煙）があり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。ベースライン時（2017 年 9 月 14 日），電子版コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）の評価では，自殺念慮又は自殺行為は認められなかった。

既往歴はうつ病（2013 年 8 月 13 日）であった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，感情障害（2017 年 4 月）に対する escitalopram，高血圧（2007 年～）に対する bisoprolol fumarate，perindopril arginine，amlodipine，hydrochlorothiazide，及び telmisartan であった。

Day 1（2017 年 9 月 21 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 14，電子版 C-SSRS 評価は陰性であり，自殺念慮又は自殺行為は認められなかった。Day 19 に，うつ病（非重篤，Grade 2）を発現した。Day 24，精神状態の悪化，抑うつ気分，不安のため精神科に入院した。うつ病は Grade 3 に悪化し，重篤となり，venlafaxine hydrochloride，carbamazepine，alprazolam，duloxetine hydrochloride，olanzapine，magnesium potassium hydroxasparate（Trophicard）及び総合ビタミン剤（いずれも 2017 年 10 月～2017 年 10 月）が投与された。気分障害のため，escitalopram oxalate の投与を継続した（2017 年 4 月 17 日～2017 年 10 月 14 日）。うつ病を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 28 に投与過誤（入院中のため投与時間が見逃された）のため，治験薬は投与されなかった。Day 36，うつ病は改善 （Grade 2，非重篤）し，退院した。退院後も olanzapine 及び duloxetine による投与を継続した（いずれも 2017 年 10 月 26 日～2018 年 7 月 10 日）。Day 48 に，電子版 C-SSRS 評価では，自殺念慮及び自殺行為は陰性であった。

Day 250 にうつ病は改善した（Grade 1 に）。Day 293 にうつ病は消失した。

Day 602 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，うつ病を重篤（入院及び医学的に重要），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，うつ病と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，うつ病の発現が一時的であること，MS 疾患を有する患者はうつ病の有病率が高いことから，うつ病と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 4002-028 - 重篤な有害事象（腸管ポリープ）

被験者背景：30 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，30 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2015 年に初めて MS を発症し，2017 年 8 月 16 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内はみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 8 月 30 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2017 年 9 月 20 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴は，小球性貧血（2011 年～）であった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，血便（2010 年～）に対する治療はされず，頭痛（2017 年 6 月～）に対する ibuprofen 及び paracetamol，浮動性めまい（2017 年 6 月～）及び眼痛（2017 年 6 月～）に対する治療はされなかった。

Day 1（2017 年 10 月 31 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 492，少量の血便を主訴に結腸内視鏡検査が施行され，結腸内視鏡検査により腸管ポリープと確定診断された。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 476 であった。血便は 2010 年から認められていた。Day 512 に入院し，翌日に大腸ポリープ切除が施行された。腸管ポリープを理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 513 に腸管ポリープは消失し，Day 514 に退院した。Day 515 の病理組織検査報告書で，肛門管内のポリープと確定診断された。

Day 596 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。Day 617，投与後の追跡調査期を完了した。

治験担当医師は，腸管ポリープを重篤（入院），Grade 1 と判断した。

治験担当医師は，腸管ポリープと治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，腸管ポリープの危険因子に関する情報が得られなかったため，腸管ポリープと治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 4006-011 - 重篤な有害事象（精神病性障害）

被験者背景：20 歳，男性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，20 歳の白人男性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2013 年 8 月に初めて MS を発症し，2013 年 10 月 9 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内

にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 3 月 26 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta-1a が 2014 年 10 月に効果欠如で投与中止され，natalizumab が 2017 年 1 月にその他の理由で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 5 月 8 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であり，EDSS スコアは 1.5 であった。

既往歴の報告はなかった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，甲状腺機能低下症（2012 年～）に対する levothyroxine sodium であった。

Day 1（2017 年 6 月 13 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 78，うつ病（Grade 1，非重篤）を発現し，escitalopram（2017 年 9 月 5 日～2018 年 3 月 31 日）が投与された。

Day 420 に，精神病性障害を発現した。精神病性障害のため治験薬の投与は中断され，Day 420 に治験薬は投与されなかった。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 392 であった。Day 448 に治験薬の投与が再開された。Olanzapine（2018 年 8 月 7 日～2018 年 10 月 31 日，2018 年 11 月 28 日～）が投与された。Day 507 に，頭痛，疲労，及び四肢の感覚異常（いずれも非重篤）を発現した。疲労に対しては amantadine sulfate，感覚異常に対しては cyanocobalamin pyridoxine thiamine（Befact）（いずれも 2018 年 11 月 8 日～）が投与された。Day 540 に，多発性硬化症再発を発現した。Day 553，患者／保護者の判断により治験薬投与は中止され，最終投与日は Day 532 であった。2018 年 12 月 18 日，C-SSRS は自殺念慮に対して陽性を示し，EDSS スコアは 3.5 であった。2018 年 12 月 20 日，神経科病棟に入院し，翌日，精神科病棟に移転した。最終報告時点で，多発性硬化症再発及び当該事象（うつ病，精神病性障害，頭痛，疲労，及び感覚異常）は未消失であった。退院日は報告されなかった。

2019 年 1 月 18 日，患者／保護者の判断により本試験を中止した（同意撤回に関する理由を提供せずに，治験担当医師に電話で本試験参加への同意を取り下げた）。

治験担当医師は，精神病性障害を重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，精神病性障害及び多発性硬化症再発と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，MS 疾患を有する患者はうつ病及び精神症状の有病率が高いことから，精神病性障害と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 4006-020 - 重篤な有害事象（浸潤性乳癌）；投与中止に至った有害事象（浸潤性乳癌）

被験者背景：42 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：あり（浸潤性乳癌）

本被験者は，42 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。1999 年 6 月に初めて MS を発症し，2001 年 3 月 27 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 1 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2017 年 6 月 20 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

関連する既往歴は，*BRCA* 遺伝子検査により変異陰性（2004 年，遺伝子型判定）であった。被験者は子供が 1 名おり，免疫抑制療法及び／又は化学療法を受けたことはなく，放射線療法による治療を受けたことはなかった。乳癌の家族歴はなかった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，混合性不安抑うつ障害（2000 年～）に対する sertraline hydrochloride 及び hydroxyzine hydrochloride であった。

Day 1（2017 年 7 月 20 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 149，乳房しこりを自覚したが，Day 169（Month 6 の計画来院）では，当該施設に報告されなかった。事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 143 であった。スクリーニング及びベースライン来院時には乳房しこりは認められなかったと報告された。Day 170，右乳房腫瘍の穿刺吸引細胞診（乳房生検）を実施したところ，乳癌陽性の結果であった。Day 176，右乳房腫瘍のコアニードル生検（乳房生検）を実施した。翌日の生検結果から，浸潤性乳癌と確定診断された。Day 178，免疫組織化学的解析の結果は，エストロゲン受容体(ER)(-)，プロゲステロン受容体(PR)(-)，HER2 蛋白(3+)，E-カドヘリン(+)，Ki-67(+)70%であった。Day 210，右乳癌の外科的処置のため入院した。Day 211，センチネルリンパ節のリンパシンチグラフィーが施行された。TNM（腫瘍リンパ節転移）分類は T1cN0M0 であった。同日（Day 211），右乳房腫瘍切除術が施行された。血漿液（gluconate sodium magnesium chloride hexahydrate potassium chloride sodium acetate trihydrate sodium chloride），clindamycin phosphate，enoxaparin sodium，hydroxyzine hydrochloride，lorazepam，metamizole sodium，sertraline hydrochloride 及び Isolyte（いずれも 2018 年 2 月 14 日～2018 年 2 月 20 日）が投与された。Day 216，退院した。四分円切除後，病理組織検査のために 6.0 × 5.9 × 4.5 cm の組織片（harpoon 含）を 3.5 × 0.6 cm の紡錘形の皮膚片とともに送付した。Day 219，病理組織検査では，1.4 × 1.2 × 1.2 cm 大の乳腺腫瘍の浸潤性乳管癌を認めた。下部・内側切開縁に乳管内癌の構造を認め，0.5 cm の距離で直径 1.0 cm の別の腫瘍を同定し，残りの辺縁には 1.0 cm に及ぶ最小限の辺縁幅で悪性構造は認められなかった。Day 237，再度入院

した。Day 238，右乳房手術後の部位の下縁及び内側縁から乳頭切除が施行された。Sertraline hydrochloride，paracetamol，ondansetron hydrochloride，clindamycin phosphate，enoxaparin sodium，hydroxyzine hydrochloride，lorazepam 及び plasmalyte（いずれも 2018 年 3 月 13 日～2018 年 3 月 16 日）が投与された。Day 240（2018 年 3 月 16 日），退院した。Day 252，病理組織検査で右側乳頭部の悪性新生物が認められた。*BRCA* 遺伝子検査では，*BRCA1* に変異は認められなかった。Day 252，Month 9 の計画来院時に初めて，治験担当医師に入院及び乳癌に関する情報を伝えた。浸潤性乳癌のため治験薬投与は中止され，最終投与日は Day 225 であった。抗腫瘍治療として，cyclophosphamide，doxorubicin（いずれも 2018 年 4 月 20 日～2018 年 6 月 26 日），画像誘導放射線治療（2018 年 7 月 9 日～2018 年 7 月 14 日），trastuzumab（2018 年 8 月 9 日～）が開始された。その他に，aprepitant（2018 年 4 月 20 日に 1 回），dexamethasone（2018 年 4 月 20 日～2018 年 5 月 1 日），ondansetron（2018 年 4 月 21 日～2018 年 4 月 25 日，2018 年 5 月 12 日～2018 年 5 月 16 日），etamsilate，loperamide hydrochloride（2018 年 5 月 12 日～2018 年 5 月 21 日），ferrous sulfate（2018 年 5 月 12 日～2018 年 12 月 31 日）が投与された。最終報告時点で，浸潤性乳癌は未消失であった。

2019 年 5 月 23 日，浸潤性乳癌のため試験中止となった。

治験担当医師は，浸潤性乳癌を重篤（入院及び医学的に重要），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，浸潤性乳癌と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，他に可能性がある危険因子はなく，当該事象の発現時期を考慮し，また浸潤性乳癌の危険因子には年齢や性別がより考えられているため，浸潤性乳癌と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 4006-051 - 重篤な有害事象（白血球減少症，肝機能検査値上昇）；投与中止に至った有害事象（白血球減少症，肝機能検査値上昇）

被験者背景：38 歳，男性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できない

早期治療中止：あり（白血球減少症，肝機能検査値上昇）

本被験者は，38 歳の白人男性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2002 年 11 月に初めて MS を発症し，2003 年 10 月 4 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 2 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 11 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2017 年 12 月 12 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。同日の AST は 14 U/L（RR：≤41 U/L），ALT は 26 U/L（RR：≤45 U/L），ALP は 51 U/L（RR：30～125 U/L），総ビリルビンは 29 µmol/L（RR：2～21 µmol/L），GGT は 30 U/L（RR：2～65 U/L），白血球数は 10.67×10^9/L（RR：3.5～10.5×10^9/L），血小板数は 176×10^9/L（RR：140～370×10^9/L）であった。

スクリーニング時の合併症は，ジルベール症候群（2007 年 9 月 20 日～）であり，治療はされなかった。本事象発現前の 6 週以内にアルコール摂取はなく，6 ヵ月以内に薬物乱用はなかった。

Day 1（2018 年 1 月 25 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 97 に，発熱（体温未報告）及び乏尿を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 82 であった。発熱に対して，amoxicillin clavulanic 及び paracetamol（いずれも 2018 年 5 月 5 日～2018 年 5 月 7 日）が投与された。Day 101 に，全身衰弱，身体運動に対する耐性低下，可動性の悪化とともに，白血球減少症［白血球数 0.73×10^9/L（RR：3.9～10.2×10^9/L）］を発現し，血小板数は 68×10^9/L（RR：150～400×10^9/L）であった。Day 103 に，血小板数は 86×10^9/L，白血球数は 1.56×10^9/L，好中球絶対数は 0.83（RR：1.5～7.7；単位未報告），絶対リンパ球数は 0.49（RR：1.1～4.0；単位未報告）であった。同日（Day 103）に発熱は消失したが，肝機能検査上昇［ALT 1056.7 U/L（RR：≤50 U/L），AST 720 U/L（RR：≤41 U/L），総ビリルビン 1.17 µmol/L（RR：0.3～1.2 µmol/L），GGT 346 U/L（RR：≤55 U/L）］を認め，入院となった。他の臨床検査値については下表参照。Day 104，ウイルス性血清学的検査［抗 C 型肝炎ウイルス（HCV），サイトメガロウイルス（CMV）IgG 及び IgM，単核細胞症 IgM］はすべて陰性であり，同日に行った腹部超音波検査は正常であった。Ceftriaxone（2018 年 5 月 7 日～2018 年 5 月 13 日），enoxaparin sodium（2016 年 5 月 7 日～2016 年 5 月 16 日），及び methylprednisolone sodium succinate（2018 年 5 月 11 日～2018 年 5 月 15 日）が予防で投与された。また，肝機能検査値上昇に対して，ornithine（2018 年 5 月 7 日～2018 年 5 月 16 日）が投与された。白血球減少症及び肝機能検査値上昇のため治験薬投与は中止され，最終投与日は Day 82 であった。Day 103～Day 107，活性炭を用いてテリフルノミド加速除去処置が施行された。2018 年 5 月 11 日に白血球減少症は消失した（白血球数 4.26×10^9/L）。2018 年 5 月 16 日，退院した。2018 年 5 月 18 日に肝機能検査値上昇は消失した（AST 19 U/L，ALT 118 U/L，ALP 104 U/L，総ビリルビン 46 µmol/L，GGT 284 U/L）。

2019 年 6 月 10 日に，本試験を完了した。

治験担当医師は，白血球減少症及び肝機能検査値上昇を重篤（入院及び障害），いずれも Grade 3 と判断した。

Relevant laboratory parameters:

Day (Date)	ALT (RR: ≤ 45 U/L) (RR: ≤ 45 U/L)*	AST (RR: ≤ 41 U/L) (RR: ≤ 41 U/L)*	GGT (RR: 2 to 65 U/L) (RR: 0 to 55 U/L)*	WBC (RR: 3.5 to 10.5 × 10^9/L) (RR: 3.09 to 10.2 × 10^9/L)*	Platelet (RR: 140 to 370 × 10^9/L) (RR: 150 to 400 × 10^9/L)*
Screening (12-Dec-2017)	26	14	30	10.67	176
Day 101 (05-May-2018)*	NR	NR	NR	0.73*	68*
07-May-2018*	1056.7	720*	346*	1.56*	86*
08-May-2018*	846*	516*	NR	1.98*	82*
09-May-2018*	720*	365*	NR	2.41*	94*
10-May-2018*	610*	214*	NR	3.30*	128*
11-May-2018*	476*	134*	NR	4.26*	244*
14-May-2018*	271*	39*	NR	NR	NR

Day (Date)	ALT (RR: ≤ 45 U/L) (RR: ≤ 45 U/L)*	AST (RR: ≤ 41 U/L) (RR: ≤ 41 U/L)*	GGT (RR: 2 to 65 U/L) (RR: 0 to 55 U/L)*	WBC (RR: 3.5 to 10.5 × 10^9/L) (RR: 3.09 to 10.2 × 10^9/L)*	Platelet (RR: 140 to 370 × 10^9/L) (RR: 150 to 400 × 10^9/L)*
16-May-2018*	178*	NR	NR	NR	NR
18-May-2018	118	19	284	9.49	433

RR：基準範囲; NR：報告せず not reported; WBC：白血球 *: values reported from ARGUS

治験担当医師は，白血球減少症及び肝機能検査値上昇と治験薬との関連は否定できないと判断した。治験依頼者は，amoxicillin-clavulanic acid が投与されていることから，肝機能検査値上昇と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，治験薬の投与を継続している間に白血球減少症の再発が認められなかったものの，白血球減少症の危険因子に関する情報が得られなかったため，白血球減少症と治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 4048-008 - 重篤な有害事象（閉塞性膵炎）；投与中止に至った有害事象（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，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）

被験者背景：46 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

事象 1：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，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加

治験薬との関連：否定できない（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），否定できる（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）

早期治療中止：あり（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，γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加）

事象 2：閉塞性膵炎

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，46 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2009 年 7 月に初めて MS を発症し，2010 年 12 月に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 3 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta 1A が 2012 年 3 月，glatiramer acetate が 2012 年 9 月に，いずれも効果欠如で投与中止され，natalizumab が 2013 年 10 月，interferon beta 1B が 2017 年 8 月 20 日に，いずれもその他の理由で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 8 月 23 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴の報告はなかった。スクリーニング時の合併症は，肥満（2000 年～）であり，治療はされなかった。

Day 1（2017 年 10 月 4 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 6 の ALT は 62 U/L（RR：0～45 U/L），AST は 37 U/L（RR：0～41 U/L），GGT は 112 U/L（RR：2～65 U/L），総ビリルビンは 8 µmol/L（RR：2～21 µmol/L），直接ビリルビンは 3 µmol/L（RR：0～7 µmol/L），ALP は 94 U/L（RR：30～125 U/L），アミラーゼは 49 U/L（RR：28～100 U/L），非空腹時血糖は 5.2 mmol/L（RR：3.9～7.8 mmol/L）であった。

事象 1：（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，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）

Day 567 に，アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇（ALT：390 U/L），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇（AST：181 U/L），γ-グルタミルトランスフェラーゼ上昇（GGT：320 U/L），胆石症，及び慢性胆嚢炎（いずれも非重篤）を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 560 であった。Day 567 の総ビリルビンは 9 µmol/L，直接ビリルビンは 3 µmol/L 未満，ALP は 125 U/L であった。代替診断はされなかった。有害事象発現前の数週間は飲酒，薬物乱用，及び acetaminophen/paracetamol の使用はなかった。これらの事象を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。診断検査は実施されなかった。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，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加のため治験薬投与は中止され，最終投与日は Day 560 であった。2019 年 5 月 22 日に，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は消失した（ALT が 23 U/L，AST が 18 U/L，GGT が 116 U/L）。

事象 2：（閉塞性膵炎）

2019 年 6 月 12 日（治験薬最終投与 57 日後）に心窩部疼痛を発症し，胆汁うっ滞性黄疸（非重篤）を発現，閉塞性膵炎（スキャンで多発性の石を認める）が疑われ入院となった。同日，線維胃十二指腸内視鏡検査では，横隔膜の食道部分の滑脱ヘルニアの徴候である紅斑性胃障害が認められた。胸部 X 線では，病理学的変化は認められなかった。翌日（2019 年 6 月 13 日）の腹部超音波検査で胆石と膵臓のびまん性の変化を認め，ALT は 460 U/L，AST は 143 U/L，ビリルビンは 73.4 mmol（RR：3～20.5 mmol），α アミラーゼは 453 IU（RR：0～100 IU），ブドウ糖は 6.66 mmol（RR：4～6.1 mmol）であった。2019 年 6 月 18 日，腹部 CT では，急性破壊性小限局性膵炎，急性漿液性腎盂腎炎，軽微な両側胸水症，及び裂孔ヘルニアが認められた。点滴，鎮痙薬，抗炎症剤，抗分泌剤，解毒の治療（いずれも有効成分不明，2019 年 6 月 12 日～2019 年 6 月 26 日）を受けた。2019 年 6 月 26 日に，閉塞性膵炎及び胆汁うっ滞性黄疸は消失した。2019 年 7 月 1 日，ALT は 65 U/L，アミラーゼは 134 U/L，ALP は 155 U/L，AST は 32 U/L，直接ビリルビンは 7 µmol/L，総ビリルビンは 11 µmol/L，GGT は 282 U/L，非空腹時血糖は 4.8 mmol/L であった。退院日は報告されなかった。

2019 年 7 月 1 日に試験を完了した。

最終報告時点で，慢性胆嚢炎及び胆石症は，未消失であった。

治験担当医師は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加を非重篤，Grade 1，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加を非重篤，Grade 3 と判断し，閉塞性膵炎を重篤（入院），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，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と治験薬との関連性は否定できないと判断したが，閉塞性膵炎，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加と治験薬との関連性は否定できると判断した。治験依頼者は，閉塞性膵炎は慢性胆嚢炎及び胆石症との関連が考えられることから，閉塞性膵炎と治験薬との関連は否定できると判断した。一方で，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，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加については，危険因子に関する情報が欠けていたため，治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 4048-015 - 重篤な有害事象（精神医学的評価，胆嚢炎）

被験者背景：33 歳，女性，白人
投与群：OMB 群
事象 1：精神医学的評価
治験薬との関連：否定できる
早期治療中止：なし
事象 2：胆嚢炎
治験薬との関連：否定できる
早期治療中止：なし

本被験者は，33 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2007 年 8 月に初めて MS を発症し，2008 年 9 月に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 12 月 5 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta-1a（Rebif）が 2010 年 2 月に投与中止され，interferon beta-1a（Genfaxon）で 2011 年 11 月に再開され，2015 年 9 月に効果欠如で投与中止され，glatiramer acetate が 2017 年 10 月に効果欠如で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 10 月 16 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴及びスクリーニング時の合併症はなかった。

Day 1（2017 年 11 月 22 日）に治験薬初回投与を受けた。

事象 1：（精神医学的評価）

Day 10 に，精神科に精神医学的評価のため入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 8 であった。人間関係，家族の健康，及び仕事に問題を抱えていた。Day 13 に，心電図は洞調律及び心拍数 68 bpm を示し，右心室側の心臓の電気軸が前方に回転する徴候を示した。治験

担当医師による追加情報やロシア規制に遵守した最終診断は提供されなかった（精神科クリニックに入院した患者の診断，又はその他の補足情報は開示されない）。Valproic acid 及び olanzapine（2017 年 12 月 1 日～2017 年 12 月 22 日）が投与され，精神医学的評価を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 31 に精神医学的評価は消失し，退院した。

治験担当医師は，精神医学的評価を重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，精神医学的評価と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，入手した情報では因果関係の判定はできなかったため，治験担当医師の報告に従い，精神医学的評価と治験薬との関連は否定できると判断した。

事象 2：（胆嚢炎）

Day 468 に，腹痛があり，入院した。同日（Day 468），腹部超音波検査で 95 × 33 mm の胆嚢を認め，胆嚢頚のハルトマン嚢に 17 mm の胆石がみつかった。胆嚢壁に異常は認められなかった。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 449 であった。Day 468 の好中球数は 7.3 × 10^9/L（RR：0.2～6.8 × 10^9/L），平均血小板容積（MPV）は 12.1 × 10^9/L（RR：7.4～10.4 × 10^9/L），血小板は 231 × 10^9/L（RR：50～100 × 10^9/L），混合細胞数百分率（MXD%）は 8%（RR 未報告），混合細胞数（MXD）は 0.8 × 10^9/L（RR 未報告），大型血小板比率（P-LCR）は 0.43%であった。同日（2019 年 3 月 5 日），胆嚢炎と診断され，腹腔鏡胆嚢切除が施行された。同日，食道胃十二指腸内視鏡検査にて胃噴門部の不全，カタル性逆流性食道炎，前庭部びらんを伴う表在性胃炎，続発性十二指腸炎，及び胃十二指腸逆流が認められた。胆嚢炎を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 475 に胆嚢炎は消失し，退院した。

Day 587 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，胆嚢炎を重篤（入院），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，胆嚢炎と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，胆嚢炎の危険因子に関する情報が得られなかったため，胆嚢炎と治験薬との関連を否定できないと判断した。

被験者 4062-002 - 重篤な有害事象（胃腸炎）；投与中止に至った有害事象（胃腸炎）

被験者背景：29 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，29 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2016 年 8 月 23 日に初めて MS を発症し，2016 年 9 月 22 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内はみられず，同 12 ヵ月以内に 2 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 2 月 22 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta-1b が 2017 年 5 月 12

日に効果欠如で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 5 月 25 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴及びスクリーニング時の合併症はなかった。

Day 1（2017 年 6 月 15 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 675，嘔吐，発熱，及び下痢の症状がみられた。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 675 であった。Day 676，緊急治療室を受診し，胃腸炎と診断された。同日（2019 年 4 月 21 日），CRP は 67.98 mg（RR：0～5 mg），リンパ球は 0.48×10^9/L（RR：$0.7 \sim 5 \times 10^9$/L），腹部超音波検査の結果は正常であった。Magnesium，metamizole，metoclopramide，ranitidine hydrochloride，vinpocetine（いずれも 2019 年 4 月 21 日）が投与された。胃腸炎のため治験薬の投与は中止された。

Day 698 に胃腸炎は消失した。

Day 680 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，胃腸炎を重篤（医学的に重要），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，胃腸炎と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，得られた情報からは包括的な因果関係の評価ができなかったため，治験担当医師の報告に従い，胃腸炎と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 4063-002 - 重篤な有害事象（背部痛）

被験者背景：42 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，42 歳の白人女性で，SPMS に該当する RMS 患者である。2007 年 3 月 23 日に初めて MS を発症し，2007 年 4 月 30 日に MS と診断された。2016 年 6 月 20 日，RRMS は SPMS に移行した。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 2 回確認され，同 12 ヵ月以内にはみられなかった。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 11 月 9 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta-1a が 2010 年 8 月 1，glatiramer acetate が 2013 年 8 月 1 日，natalizumab が 2014 年 7 月 24 日に，いずれも効果欠如で投与中止され，fingolimod hydrochloride が 2016 年 11 月 3 日にその他の理由で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 12 月 1 日），アルコール飲酒量は 1 drink/day 未満であった。ベースライン時（2018 年 1 月 4 日），EDSS スコアは 5.5 であった。

既往歴及びスクリーニング時の合併症はなかった。

Day 1（2018 年 1 月 11 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 93 に，多発性硬化症再発（症状未報告）を発現した。Day 97 に，EDSS スコアは 6.0 であった。Methylprednisolone sodium succinate（2018 年 4 月 16 日から 2018 年 4 月 20 日まで）が投与

された。多発性硬化症再発が一部消失したため，2018 年 4 月 12 日に methylprednisolone の経口投与が開始された。

Day 124 に下背部痛及び四肢痛（右下肢）を発現し，入院となった。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 112 であった。Paracetamol，ketoprofen，metamizole が投与され，リハビリテーション療法を受けた（いずれも 2018 年 5 月 14 日～2018 年 5 月 18 日）。背部痛を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 126 に，脳 MRI が実施されたが，多発性硬化症病変の進行は認められなかった。Day 128 に背部痛は消失し，退院となった。同日（Day 128），methylprednisolone の経口投与は中止された。最終診断は下背部痛及び右下肢の疼痛と確定され，多発性硬化症再発との関連は否定された。本被験者の意思（多発性硬化症再発後に治験投与の中止を決断）により治験薬投与は中止され，最終投与日は Day 112 であった。

2018 年 7 月 12 日に多発性硬化症再発は一部消失した。

2019 年 3 月 12 日に，本被験者は多発性硬化症再発後に試験中止を決断し，同意の取り下げにより，本試験は中止となった。

治験担当医師は，背部痛を重篤（入院），Grade 1 と判断した。

治験担当医師は，背部痛と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，原疾患の症状として痙縮や関節可動域等の身体的変化を引き起こすことがあるため，背部痛と治験薬との関係は否定できると判断した。

被験者 4063-004 - 重篤な有害事象（浮動性めまい，回転性めまい）；投与中止に至った有害事象（免疫グロブリン減少）

被験者背景：55 歳，男性，白人

投与群：OMB 群

事象 1：浮動性めまい

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

事象 3：回転性めまい

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，55 歳の白人男性で，SPMS に該当する RMS 患者である。1997 年 3 月に初めて MS を発症し，1997 年 5 月 14 日に MS と診断された。2012 年 3 月 26 日，RRMS は SPMS に移行した。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 2 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 9 月 25 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2017 年 12 月 11 日），喫煙歴（26 pack-years，2016 年に禁煙）があり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。同日，免疫グロブリン G は 9.66 g/L（RR：7～16 g/L），免疫グロブリン M は 0.68 g/L（RR：0.4～2.3 g/L）であった。

既往歴は，経皮的冠インターベンション（2011 年 12 月 1 日及び 2012 年 2 月 8 日），急性心筋梗塞（2016 年 1 月 15 日），右脚腸骨大腿血栓症（2016 年 1 月 28 日）であり，右脚腸骨大腿血栓症に対して warfarin が投与されていた（2017 年 8 月 15 日～）。スクリーニング時の合併症及び併用薬は，冠動脈疾患（2011 年 11 月 30 日～）に対する vinpocetine 及び carvedilol，脂質異常症（2014 年 11 月 11 日～）に対する治療はされず，高血圧（2011 年 11 月 30 日～）に対する perindopril erbumine，不眠症（2015 年 12 月 2 日～）に対する zolpidem tartrate，不安（2016 年 12 月 20 日～）に対する bromazepam であった。

Day 1（2018 年 1 月 22 日）に治験薬初回投与を受けた。

事象 1：（浮動性めまい）

Day 192 に，浮動性めまいを発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 186 であった。Day 234 に，浮動性めまいが継続していたため，さらなる臨床検査のため入院した。Day 236 に，腰椎の MRI で病変を認めたが，椎間板ヘルニアの徴候は認められなかった。Day 239 に，脳 MRI で多巣性脱髄病変を認めたが，活動性の徴候はなく，病変の総数及びまん性の脳萎縮の進行は認められなかった。MRI 所見に基づき，脳卒中及び多発性硬化症再発は除外された。Magnesium sulfate（2018 年 9 月 12 日～2018 年 9 月 18 日）が投与された。浮動性めまいを理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 240 に浮動性めまいは消失し，多因子性の病因（不安，脊椎変性状態）による浮動性めまいと判断され，同日退院した。

治験担当医師は，浮動性めまいを重篤（入院），Grade 1 と判断した。

治験担当医師は，浮動性めまいと治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，浮動性めまいは，脳卒中や多発性硬化症再発等の交絡因子がなく，治験薬の投与を継続している間に消失したことから，不安状態や脊椎変性状態によるものと考えられ，浮動性めまいと治験薬との関連は否定できると判断した。

事象 2：（免疫グロブリン減少）

Day 417 に免疫グロブリン M 減少が発現し，IgM 値は 0.32 g/L であった。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 392 であった。Day 437 及び Day 463 に実施された反復試験では，血中免疫グロブリン低下（0.31 及び 0.32 g/L）が確認された。免疫グロブリン減少のため治験薬投与は中止され，最終投与日は Day 420 であった。

最終報告時点で，免疫グロブリン減少は未消失であった。

治験担当医師は，免疫グロブリン減少を非重篤，Grade 1 と判断した。

治験担当医師は，免疫グロブリン減少と治験薬との関連は否定できないと判断した。治験依頼者も，免疫グロブリン減少と治験薬との関連は否定できないと判断した。

事象 3：（回転性めまい）

Day 501 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

2019 年 6 月 13 日（二重盲検投与期終了 7 日後）に，突発性の浮動性めまい及び回転性めまいを発現した。不快感及び症状が持続したため，2019 年 6 月 20 日に入院した。入院時，胸部 X 線を実施し，正常であった。2019 年 6 月 21 日，脳 CT スキャンは虚血又は出血に関して急性病変を認めなかったが，白質希薄化を示唆し，脳 CT□血管造影法で総頸動脈と内頸動脈及び椎骨動脈の両方で軽度のアテローム性動脈硬化を認めた。Cerebrolysin が投与された（2019 年 6 月 20 日～2019 年 6 月 24 日）。2019 年 6 月 26 日に回転性めまいは消失し，退院した。治験担当医師は，回転性めまいを重篤（入院），Grade 1 と判断した。

治験担当医師は，回転性めまいと治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，脳 CT スキャン及び脳 CT 血管造影法で他の交絡因子が認められず，事象が治験薬中止後に発現し，治療により消失したことから，回転性めまいと治験薬との関係は否定できると判断した。

被験者 4087-006 - 重篤な有害事象（子宮付属器嚢胞，虫垂炎）

被験者背景：44 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，44 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。1997 年 11 月に初めて MS を発症し，2005 年 5 月 3 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 5 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta-1b（betaferon）が 2009 年 6 月 10 日に有害事象で投与中止，2009 年 7 月 13 日に再開，2013 年 2 月 20 日に効果欠如で投与中止され，interferon beta-1a が 2017 年 7 月 21 日に効果欠如で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 7 月 24 日），喫煙者（1.5 pack-years）であり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴は子宮内膜症（2012 年）であった。2015 年より避妊に対し，drospirenone 及び ethinylestradiol を併用していた。スクリーニング時の合併症は，裂孔ヘルニア（2010 年 1 月～）であり，治療はされなかった。

Day 1（2017 年 8 月 21 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 141 に下腹部痛（非重篤）を発現し，同日に paracetamol が投与された。2018 年 1 月 8 日に下腹部痛は消失した。Day 306，に 37.1°C の発熱で右腸骨窩に疼痛を認め，虫垂炎及び子宮付属器嚢胞と診断された。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 284 であった。Day 309 に入院し，子宮嚢胞摘出及び虫垂切除が施行された。同日（Day 309）の CRP は 70.3（RR：0～5；単位不明）であった。Day 309 に子宮付属器嚢胞及び虫垂炎のため治験薬の投与が一時中断された。

Day 312 に，子宮付属器嚢胞及び虫垂炎は消失し，退院した。Day 337 に，治験薬の投与が再開された。

Day 675 に，二重盲検投与期を完了し，継続投与試験（G2399）に移行した。

治験担当医師は，子宮付属器嚢胞及び虫垂炎をいずれも重篤（入院），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，子宮付属器嚢胞及び虫垂炎と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，虫垂炎及び子宮付属器嚢胞の危険因子に関する情報が得られなかったため，虫垂炎及び子宮付属器嚢胞と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 4089-005 - 重篤な有害事象（靭帯断裂，半月板損傷）

被験者背景：28 歳，男性，白人

投与群：OMB 群

事象 1：靭帯断裂

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

事象 2：半月板損傷

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，28 歳の白人男性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2010 年に初めて MS を発症し，2016 年 1 月に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 12 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，dimethyl fumarate が 2016 年 9 月，glatiramer acetate が 2017 年 1 月 6 日に，いずれも有害事象で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 2 月 20 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴の報告はなかった。スクリーニング時の合併症は，前十字靭帯断裂及び半月板損傷（診断日は未報告）であった。

Day 1（2017 年 3 月 29 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 191 に膝痛を発現し，合併症の前十字靭帯断裂，内半月板損傷の悪化と診断された。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 169 であった。Day 198 に MRI で前十字靭帯病変を認めた。

靭帯断裂（増悪）及び半月板損傷（増悪）のため入院した（日付不明）。Day 448 に，前十字靭帯の手術が施行された。Enoxaparin sodium（2018 年 6 月 21 日～2018 年 7 月 6 日），metamizole, 及び paracetamol（いずれも 2018 年 6 月 21 日～2018 年 7 月）が投与された。靭帯断裂（増悪）及び半月板損傷（増悪）を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 450 に，靭帯断裂（増悪）及び半月板損傷（増悪）は消失し，退院した。

Day 762 に，二重盲検投与期を完了し，継続投与試験（G2399）に移行した。

治験担当医師は，靭帯断裂（増悪）及び 半月板損傷（増悪）をいずれも重篤（入院），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，靭帯断裂（増悪）及び半月板損傷（増悪）と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，合併症の前十字靭帯断裂及び内半月板損傷の悪化によるため，靭帯断裂（増悪）及び半月板損傷（増悪）と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 4089-012 - 重篤な有害事象（腓骨骨折）

被験者背景：54 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，54 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2000 年に初めて MS を発症し，2001 年に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 11 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta 1a が 2016 年 10 月に有害事象のため投与中止，その後再開されたが，2016 年 12 月に効果欠如で再度投与中止された。スクリーニング時（2017 年 6 月 7 日），喫煙歴（12.5 pack-years，2017 年 1 月 1 日に禁煙）があり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴及びスクリーニング時の合併症はなかった。

Day 1（2017 年 7 月 3 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 140 に，偶発的な転倒（偶発的な転倒の状況は未報告）により腓骨骨折を発現し，入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 115 であった。2017 年 11 月 19 日，骨固定用プレートが設置され，骨ねじが挿入された。Aceclofenac（2017 年 11 月 19 日～2017 年 11 月 21 日）及び enoxaparin（2017 年 11 月 19 日～2017 年 12 月 18 日）が投与された。腓骨骨折を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 144 に退院した。Day 186 に骨粗鬆症（非重篤，Grade 2）と診断され，Day 214 から calcifediol の投与が開始された。Day 229 に，骨ねじが抜去された。同日（Day 229）に腓骨骨折は消失した。

Day 673 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，腓骨骨折を重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，腓骨骨折は治験薬投与後に発現したが，腓骨骨折と治験薬及び手技との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，腓骨骨折は偶発的な転倒によるため，治験担当医師の評価と一致し，腓骨骨折と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 5006-004 - 重篤な有害事象（再発非ホジキンリンパ腫）

被験者背景：47 歳，男性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，47 歳の白人男性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2005 年 11 月に初めて MS を発症し，2006 年 1 月に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 2 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 6 月 15 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta-1a が 2006 年 1 月に効果欠如で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 8 月 21 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴は，非ホジキンリンパ腫（1978 年），脾摘（1980 年），及び気胸（2006 年）であった。

スクリーニング時の合併症は，頚部痛（2017 年 4 月 1 日～）及び不安（2017 年 4 月 1 日～）で，いずれも治療はされなかった。

Day 1（2017 年 10 月 2 日）に治験薬初回投与を受けた。

2017 年 11 月（日付不明）に，再発非ホジキンリンパ腫を発現した。患者／保護者の判断により治験薬投与は中止され，最終投与日は Day 29 であった。本被験者は治験薬による治療を中止し，その後の追跡調査は継続しなかった。追跡不能のため，治療等の詳細は入手できなかった。最終報告時点で，再発非ホジキンリンパ腫は未消失であった。

本症例の記録は非常に不十分であった。施設から提供された最後の情報によると，本被験者の判断により治験薬投与及び試験は中止された。施設は本被験者に何度も連絡を試みたものの，連絡を取ることができず，最終報告時点で，さらなる情報の入手は不可能であった。

Day 143 に，追跡不能と判定された。

治験担当医師は，再発非ホジキンリンパ腫を重篤な有害事象（生命を脅かすもの），Grade 4 と判断した。

治験担当医師は，再発非ホジキンリンパ腫と治験薬との関連は否定できると判断した。他の要因として，合併症（非ホジキンリンパ腫）の進行を挙げた。治験依頼者は，合併症の進行のため，再発非ホジキンリンパ腫と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 5015-004 - 重篤な有害事象（骨髄炎）

被験者背景：34 歳，女性，黒人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，34 歳の黒人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2013 年 8 月に初めて MS を発症し，2014 年 4 月に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内にはみらなかった。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 6 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，fingolimod が 2015 年 4 月にその他の理由で投与中止，その後再開されたが，2017 年 1 月にその他の理由で再度投与中止された。スクリーニング時（2018 年 1 月 22 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴の報告はなかった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，2 型糖尿病（2004 年～）に対する insulin lispro 及び insulin glargine，頭痛（2014 年～）に対する paracetamol 及び neuralgia，神経痛（2014 年 7 月～）に対する gabapentin，手首の腱炎，ビタミン D 欠乏，及びうつ病（2015 年～）はいずれも治療はされず，不安（2016 年～）に対する治療もされなかった。

スクリーニング時（2018 年 1 月 22 日）の空腹時血糖値は 18.3 mmol/L （RR：3.9～7.8 mmol/L）であった。

Day 1（2018 年 2 月 15 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 12 に，皮膚細菌感染（右手指）（非重篤）を発現した。Day 14 に，コントロール不良の糖尿病（非重篤，血糖値は未報告）を発現した。Day 14 に，皮膚細菌感染の抜爪及び切開排膿が施行された。Paracetamol, sodium chloride, regular insulin human（すべて 2018 年 2 月 28 日），clindamycin（2018 年 2 月 28 日～2018 年 3 月 7 日），及び insulin glargine（2018 年 3 月 1 日～）が投与された。Day 49 に，左手指に爪囲炎（非重篤）を発現した。Clindamycin（2018 年 4 月 4 日～2018 年 4 月 13 日），ibuprofen（2018 年 4 月 4 日～），bactrim（2018 年 4 月 13 日～2018 年 4 月 19 日）が投与された。

Day 69 に，爪囲炎に対して切開排膿が施行され，創傷培養では黄色ブドウ球菌陽性であった。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 56 であった。Day 69 に皮膚細菌感染は消失した。Day 70 に，左手の X 線で第 5 指の遠位指節骨先端に皮質不整を示し，骨髄炎が示唆された。翌日（Day 71）に爪囲炎は消失した。Day 72 に入院し，再度左手指骨髄炎に対して切開排膿を施行したところ，爪囲炎が骨にまで及んでいることが判明し，骨髄炎の診断が確定された。Hydrocodone acetaminophen（Procet），glucose（いずれも 2018 年 4 月 27 日～2018 年 5 月 2 日），vancomycin hydrochloride（2018 年 4 月 28 日～2018 年 5 月 1 日）が投与された。骨髄炎を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 76 に退院した。Day 168 に骨髄炎は消失した。

最終報告時点で，コントロール不良の糖尿病は，未消失であった。

Day 503 に，二重盲検投与期を完了し，継続投与試験（G2399）に移行した。

治験担当医師は，骨髄炎を重篤（入院），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，骨髄炎と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，本被験者が爪囲炎及びコントロール不良の糖尿病を有することから，骨髄炎と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 5017-001 - 重篤な有害事象（虫垂炎）

被験者背景：29 歳，男性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，29 歳の白人男性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2016 年 6 月に初めて MS を発症し，2016 年 8 月に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 6 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，glatiramer acetate が 2017 年 3 月 29 日にその他の理由で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 3 月 20 日），喫煙歴（2 pack-years，2015 年に禁煙）があり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴の報告はなかった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，注意欠陥多動性障害（1995 年～）に対する fluoxetine，lisdexamfetamine mesilate，及び methylphenidate，不安（2017 年 3 月 1 日）に対する alprazolam であった。

Day 1（2017 年 4 月 14 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 693 に，右腹部／脇腹痛で救急外来を受診し，腹部 CT 検査で虫垂炎と診断され入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 644 であった。Day 693 に虫垂切除術が施行された。虫垂炎を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 694 に，処置による疼痛（非重篤）を発現した。Oxycodone 及び paracetamol（いずれも 2019 年 3 月 8 日～2019 年 3 月 11 日），amoxicillin 及び clavulanic acid（いずれも 2019 年 3 月 8 日～2019 年 3 月 14 日）が投与された。Day 694 に虫垂炎は消失し，退院した。Day 710 に処置による疼痛は消失した。

Day 742 に，二重盲検投与期を完了し，継続投与試験（G2399）に移行した。

治験担当医師は，虫垂炎を重篤（入院），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，虫垂炎と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，虫垂炎の危険因子に関する情報が得られなかったため，虫垂炎と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 5021-002 - 重篤な有害事象（大腸菌性尿路感染，腎感染）

被験者背景：43 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，43 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2009 年に初めて MS を発症し，MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 8 月 29 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，glatiramer acetate が 2016 年 8 月 30 日に効果欠如で投与中止された。スクリーニング時（2016 年 10 月 4 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

スクリーニング時の合併症は，尿失禁（2012 年～）で，治療はされなかった。

Day 1（2016 年 11 月 8 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 95 に，尿路感染（非重篤）を発現した。Bactrim（2017 年 2 月 13 日～2017 年 2 月 20 日）が投与された。Day 105 に尿路感染は消失した。また，ciprofloxacin が投与された（2017 年 4 月 4 日～2017 年 4 月 14 日）。

Day 505 に，大腸菌性尿路感染と診断された。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 504 であった。Day 512 に，腎感染と診断され，入院した。入院時，尿検査は黄色，尿検体は透明，比重は 1.025，pH は 6.5 であり，尿蛋白及び尿糖は陰性であった。さらに，白血球数は 12.0，好中球数は 78.4%，リンパ球数は 11.9%，好酸球数は 2.0，好塩基球数は 0.8%，血小板数は 404（RR 未報告）であった。施設の記録（詳細は不明）を入手した後，尿路感染による腎感染と診断された。Ertapenem（2018 年 4 月 3 日～2018 年 4 月 24 日）及び oxycodone hydrochloride paracetamol（Oxycocet）（2018 年 4 月 4 日～2018 年 4 月 24 日）が投与された。Day 501 に，大腸菌性尿路感染及び腎感染のため治験薬の投与は中断された。Day 515 に大腸菌性尿路感染及び腎感染は消失し，同日に退院した。Day 533 に，治験薬の投与が再開された。

Day 869 に，二重盲検投与期を完了し，継続投与試験（G2399）に移行した。

治験担当医師は，大腸菌性尿路感染及び腎感染をいずれも重篤（入院），Grade 1 と判断した。

治験担当医師は，大腸菌性尿路感染及び腎感染は，尿路感染により腎感染を発現したと考えられることから，大腸菌性尿路感染及び腎感染と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，大腸菌性尿路感染及び腎感染の発現と治験薬の投与は時間的に関連していたことから，大腸菌性尿路感染及び腎感染と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 5021-006 - 重篤な有害事象（ストレス）

被験者背景：34 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，34 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2013 年 1 月 1 日に初めて MS を発症し，MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 2 回，同 12 ヵ月以内にはみられなかった。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 8 月 1 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2017 年 10 月 31 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，境界性パーソナリティ障害（2006 年 1 月 1 日～）に対する aripiprazole 及び quetiapine fumarate，大うつ病（2006 年 1 月 1 日～）に対する escitalopram oxalate，valproate semisodium，及び quetiapine fumarate であった。

Day 1（2017 年 12 月 6 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 32 に，個人的理由により同居人に非難され，言葉による虐待を受けた。ストレスを受け，相談を決意し同日に入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 30 であった。治療は報告されず，ストレスを理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 36 にストレスは消失し，退院した。

Day 503 に，二重盲検投与期を完了し，継続投与試験（G2399）に移行した。

治験担当医師は，ストレスを重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，ストレスと治験薬との関連は否定できると判断した。他の要因として，家庭内の争いを挙げた。治験依頼者は，境界性パーソナリティ障害や大うつ病等の当該事象に関連する合併症の背景に家庭内の問題があることから，ストレスと治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 5022-001 - 重篤な有害事象（貧血，月経過多，アナフィラキシー反応）

被験者背景：36 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

事象 1：貧血

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

事象 2：月経過多

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

事象 3：アナフィラキシー反応

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，36 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2013 年に初めて MS を発症し，2015 年 3 月に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 2 月 28 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，glatiramer acetate が 2017 年 3 月 7 に効果欠如で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 4 月 19 日），喫煙歴（8 pack-years，2012 年 6 月に禁煙）があり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。ヘモグロビンは 148 g/L（RR：113～156 g/L），ヘマトクリット 0.46 L/L（RR：0.35～0.49 L/L），赤血球数 5.14×10^{12}/L（RR：4.0～5.6×10^{12}/L）であった。

関連する既往歴は，無月経，子宮ポリープ，多嚢胞性卵巣疾患，不妊症陽性，及び 2 回の経腟分娩（いずれも診断年は未報告）であった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，経口避妊薬に関連した出血（1987 年～）に対する治療はされず，高血圧（2014 年 1 月～）に対する metoprolol，amlodipine，及び hydrochlorothiazide であった。

Day 1（2017 年 5 月 19 日）に治験薬初回投与を受けた。

事象 1 及び 2：（月経過多及び貧血）

Day 83 に，ヘモグロビン，ヘマトクリット，及び赤血球数は基準範囲内であった。Day 89 に，無月経に対して norethisterone acetate 5 mg の経口投与（1 日 1 回）が開始された。2017 年 8 月（日付不明），ヘモグロビンは 14.2 g/dL（RR：11.5～15.3 g/dL）であり，パップテストの結果は正常であった。Day 96 に，月経過多を発現した。因果関係は norehisterone acetate に起因するものであった。Day 117 に，脱力，下肢の腫脹を伴う労作性呼吸困難のため入院し，ヘモグロビンが 14.2 g/dL から 6.2 g/dL に低下したため貧血と診断された。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 83 であった。Day 117 のその後，ヘモグロビンが 6.6 g/dL，ヘマトクリットが 20.4%（RR：

35.2～45.1%），赤血球数が 2.19 × 10^6/μL（RR：3.9～5.1 × 10^6/μL），赤血球分布幅が 18%（RR：11.9～15.1%）であった。同日（Day 117），全身麻酔下で子宮頸管拡及び掻爬，止血不能の出血に対して子宮鏡検査が施行された。子宮鏡検査で子宮腔内に多数の凝血塊及び持続性出血が認められた。また，超音波検査を実施したところ，子宮内膜の肥厚及び腫大（約 3.2 cm）が認められた。ヘモグロビン低値のため，赤血球濃厚液 3 unit が輸血された。貧血及び月経過多を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 118，5 時 29 分，ヘモグロビンは 8.5 g/dL，ヘマトクリットは 26.1%であった。12 時 51 分，ヘモグロビンは 8.8 g/dL，ヘマトクリットは 26.9%であった。同日（Day 118），赤血球数は 2.87 × 10^6/μL，赤血球分布幅は 17.2%であった。Day 119，2 時 51 分，ヘモグロビンは 8.8 g/dL，ヘマトクリットは 27.7%であった。7 時 46 分，ヘモグロビンは 9.2 g/dL，ヘマトクリットは 28.6%であった。同日（Day 119），子宮内膜生検は，分泌期子宮内膜及びフィブリン血栓を伴う十分な末梢血成分を示した。慢性子宮内膜炎及び増殖性又は悪性経過は確認されず，退院した。翌日（Day 120），ヘモグロビンは 6.2 g/dL と低値であった。Day 168 に貧血は消失した（ヘモグロビン 138 g/L，ヘマトクリット 0.43 L/L，赤血球数 4.86 × 10^{12}/L）。2017 年 12 月（日付不明）に月経過多は消失した。

治験担当医師は，貧血及び月経過多を重篤（入院），アナフィラキシー反応を重篤（医学的に重要），いずれも Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，貧血，月経過多と治験薬との関連は否定できると判断したが，当該事象との因果関係が否定できないと判断した norethisterone acetate（経口避妊薬）による凝固及び血小板凝集を治験薬がより困難にし，経口避妊薬による副作用の重症度を高める一因となったと考えた。

有害事象 3：（アナフィラキシー反応）

Day 689 に，息詰まり，空嘔吐を発現し，口蓋垂が通常の大きさの 3 倍に腫脹したため，緊急治療室を受診した。同日（Day 689）に，アナフィラキシー反応を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 672 であった。Diphenhydramine，epinephrine，famotidine，及び prednisone（2019 年 4 月 7 日～2019 年 4 月 7 日）が投与された。アナフィラキシー反応を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。同日（Day 689）にアナフィラキシー反応は消失した。本人及び家族の食事／薬物のアナフィラキシー反応の既往歴は報告されなかった。当該事象発現時に直近でウイルス性又は細菌感染は認められなかった。本被験者は，新たな食物又環境に曝露されておらず，当該事象の発現前に昆虫咬刺傷や同様の曝露の可能性もなく，麻薬性鎮痛薬，ホルモン，神経筋遮断薬，ワクチン接種，非ステロイド性抗炎症薬，局所麻酔薬，生薬／代替医療／ビタミンは投与されていなかった。

Day 757 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，本被験者はアナフィラキシー反応なく治験薬を 24 ヵ月超投与されていることから，アナフィラキシー反応と治験薬との関連は否定できると判断した。アナフィラキシー反応発現前の直近の治験薬投与日は，2019 年 3 月 21 日であったが，発現したのは 2019 年 4 月 7 日

であった。治験依頼者は，既往歴の口避妊薬に関連する出血が継続していると考えられることから，月経過多及び貧血と治験薬との関連は否定できると判断した。アナフィラキシー反応は本事象発現前の直近の治験薬投与 Month 24 から 17 日後に発現したため，アナフィラキシー反応と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 5029-015 - 重篤な有害事象（希死念慮を有するうつ病）；投与中止に至った有害事象（希死念慮を有するうつ病）

被験者背景：24 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：あり（希死念慮を有するうつ病）

本被験者は，24 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2011 年 12 月に初めて MS を発症し，MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 8 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，glatiramer acetate が 2017 年 8 月 11 日にその他の理由で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 10 月 5 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。スクリーニング時（2017 年 10 月 5 日），電子版 C-SSRS の評価では，自殺念慮又は自殺行為は認められなかった。

既往歴は不安（2017 年 4 月）であった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，うつ病（2017 年 4 月～）に対する brexpiprazole 及び vortioxetine hydrobromide，不眠症（2017 年 7 月～）に対する melatonin，trazodone，及び zolpidem tartrate.であった。

Day 1（2017 年 10 月 31 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 44 に，原因不明の付加的なストレスにより希死念慮を有するうつ病を発現し，Tlernol の過剰投与を企図し，入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 29 であった。治験薬投与開始から 1 ヵ月後までに実施された電子版 C-SSRS はいずれも正常であり，自殺念慮や自殺行動は認められなかった。Day 44～Day 77 まで入院し，精神科にて治療された。Brexpiprazole 及び vortioxetine hydrobromide（いずれも 2017 年 5 月～）の投与が継続，citalopram hydrobromide 及び aripiprazole（2018 年 1 月 16 日～）が投与され，電気ショック療法（2017 年 12 月 13 日～2018 年 1 月 15 日）が実施された。希死念慮を有するうつ病のため治験薬投与は中止され，最終投与日は Day 29 であった。2018 年 1 月 16 日に希死念慮を有するうつ病は消失し，退院した。

Day 187 に，追跡不能と判定されたため，本試験を中止した。

治験担当医師は，希死念慮を有するうつ病を重篤（生命を脅かすもの及び入院），Grade 4 と判断した。

治験担当医師は，希死念慮を有するうつ病と治験薬との関連は否定できると判断した。他の要因として，状況的ストレスを挙げた。治験依頼者は，希死念慮を有するうつ病は，本被験者の個

人的なストレス及び MS 疾患を有する患者は自殺念慮の有病率が高いことから，希死念慮を有するうつ病と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 5058-002 - 重篤な有害事象（自殺念慮）

被験者背景：47 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，47 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2007 年 5 月 15 日に初めて MS を発症し，2010 年 1 月 1 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 5 月 1 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta-1a が 2008 年 4 月 10 日，glatiramer acetate が 2011 年 8 月 2 日，dimethyl fumarate が 2017 年 6 月 1 日に，いずれもその他の理由で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 7 月 24 日），喫煙者（0.125 pack-years，1996 年 1 月 1 日に禁煙）であり，アルコール摂取量は 2～3 drinks/day 以上であった。同日（2017 年 7 月 24 日），電子版 C-SSRS 評価は陰性であったが，疼痛を抑えるために死にたいと，非自殺的自傷行為を行っていることが判明した。

既往歴は緊張性頭痛（2017 年）であった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，睡眠時無呼吸症候群（2009 年 9 月 18 日～）に対する治療はされず，うつ病（2014 年 9 月 25 日～）に対する citalopram hydrobromide，不眠症（2016 年 5 月 9 日～）に対する mirtazapine，尿失禁（2017 年 3 月 7 日～）に対する治療はされなかった。

Day 1（2017 年 8 月 17 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 1 に，注射に伴う反応（腹痛及び潮紅）を発現したが，同日に消失した。

Day 72 に，薬の服用自殺念慮を発現したが，自殺企図（Grade 2，非重篤）は未遂で，薬は摂取されなかった。電子版 C-SSRS 評価は陽性であった（それ以上の詳細は提供されなかった）。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 55 であった。当該事象の間，うつ病のため citalopram の投与を継続され，投与量は変更されなかった。治療は報告されず，自殺念慮を理由とした OMB に対する措置は講じられなかったが，治験担当医師より精神鑑定が進められた。Day 72 に，自殺念慮及び自殺企図は消失した。

Day 670 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，自殺念慮を重篤（医学的に重要），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，自殺念慮と治験薬との関連は否定できると判断した。他の要因として，うつ病を挙げた。治験依頼者は，本被験者は合併症としてうつ病を有すること，また MS 疾患を有する患者はうつ病の有病率が高いことから，自殺念慮と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 5064-001 - 重篤な有害事象（身体症状症 6 回）

被験者背景：41 歳，男性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：あり（医師判断）

本被験者は，41 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。1997 年に初めて MS を発症し，1998 年に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 2 回，同 12 ヵ月以内に 2 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 1 月 3 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta 1a（Rebif）が 2002 年に有害事象で投与中止され，interferon beta 1a（Avonex）で 2002 年に再開，2010 年に効果欠如で投与中止され，atalizumab が 2012 年にその他の理由で投与中止され，glatiramer acetate が 2017 年 1 月 23 日に効果欠如で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 1 月 11 日），喫煙歴（9 pack-years，2009 年 1 月 1 日に禁煙）があり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，偏頭痛（1982 年～）に対する botulinum toxin type A，慢性全身痛（1997 年～）に対する fentanyl 及び oxycodone acetaminophen（Oxycocet），筋痙直（1997 年 2 月 2 日～）に対する baclofen，不安（2007 年 6 月～）に対する lorazepam，便秘（2011 年～）に対する methylnaltrexone bromide，鼻炎（2013 年～）に対する fluticasone propionate，筋痙縮（2015 年～）に対する diazepam，胃食道逆流性疾患（2016 年 3 月～）に対する omeprazole，うつ病（2007 年 6 月～），神経因性膀胱（2010 年～），過敏性腸症候群（2011 年～），複視（2013 年 3 月 4 日～），視神経炎（2013 年 3 月 4 日～），浮動性めまい（2013 年 12 月 13 日～），片麻痺（2015 年 1 月 1 日～），高張性骨盤底機能不全筋痙縮（2014 年 2 月～），及び身体妄想（2014 年～）は，いずれも治療されなかった。

スクリーニング時の 2017 年 1 月 17 日に，左眼の一過性失明及び両下肢の筋力低下（いずれも非重篤）を発現した。同日（2017 年 1 月 17 日），身体症状症（1 回目）を発現し，多発性硬化症増悪の鑑別診断で入院した。2017 年 1 月 17 日に，MRI を実施し，2016 年 12 月 30 日の MRI と比較したところ，明らかな新規病変及び活動性脱髄の徴候が認められなかったことから，多発性硬化症増悪の可能性は否定された。今回の身体症状症を発現した誘因は同定されなかった。治験担当医師は入院時のノート及び記録を再検討し，今回の身体症状症は過去の病変所見と類似しており，多発性硬化症再発又は多発性硬化症再発（増悪）ではないと判断した。Sertraline hydrochloride（2017 年 1 月 11 日～2017 年 3 月 7 日）及び methylprednisolone（2017 年 1 月 17 日に 1 回）が投与された。2017 年 1 月 19 日に，一時的な失明，筋力低下，及び身体症状症（1 回目）は消失し，退院した。

Day 1（2017 年 2 月 22 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 1 に，消化不良（非重篤，Grade 2）を発現し，pantoprazole sodium sesquihydrate（2016 年 3 月～2017 年 3 月 20 日）が投与された。

Day 102 に，呼吸困難，霧視，左側不全片麻痺，及びインフルエンザ様疾患 （2 回目）（いずれも非重篤）を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 85 であった。本被験者は，不安定感があり，歩くことができずに転倒しそうになると報告し，Day 105 に作業療法を受けた。Day 106 に入院し，身体症状症（2 回目）と診断された。同日（Day 106）に，左腕に放散する非心臓性胸痛（非重篤）を発現した。心電図は洞調律で正常で，心筋酵素はクレアチンキナーゼ MB（CK-MB）5.7 ng/mL（RR：≤6.3 ng/mL），総クレアチンキナーゼ（CK）は 175 U/L（RR：8～175 U/L），トロポニンは 0.03 ng/mL 未満（RR：≤0.03 ng/mL）で陰性であった。胸部 X 線では胸水のない正常な肺であり，脳脊髄 MRI では新規病変，腫瘤作用，出血，及び梗塞は認められなかった。同日（Day 106）に，理学療法を受けた。治験担当医師は，感染性の原因は同定されなかったと報告し，さらなる診断のため精神科への受診を勧めた。Ranitidine（2017 年 5 月 22 日～2017 年 6 月 8 日），morphine 及び hydromorphone hydrochloride（いずれも 2017 年 6 月 7 日に 1 回），baclofen（2016 年～）が投与された。身体症状症（2 回目）を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。より良い疼痛コントロール及び管理のため，baclofen の投与量が増量され（投与量は未報告），投与頻度が 1 日 2 回から 1 日 3 回に増加された。2017 年 6 月 9 日，胃食道逆流症（増悪）（非重篤）と診断され，omeprazole の投与が開始された（2017 年 6 月 9 日～2017 年 6 月 15 日）。Day 108 に，非心臓性胸痛，霧視，呼吸困難，不全片麻痺，インフルエンザ様疾患（2 回目），及び身体症状症（2 回目）は消失し，退院した。Day 114 に胃食道逆流症は消失した。

Day 142 に，錯乱及び不調感があり，階段から転落した。再度身体症状症（3 回目）と診断され，左側下肢脱力，錯感覚（下肢の刺痛），無力症，通常の片頭痛とは異なった頭痛，複視・光線過敏症を伴う錯乱状態で入院し，高血糖［血糖値 105（RR：65～99，単位未報告）］，悪心，脱水（いずれも非重篤）を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 116 であった。転倒で内出血又は損傷は認められず，Day 142 に，錯乱状態及び転倒は消失した。翌日（Day 143），頭部 CT スキャンは正常（重大な所見なし），血糖値は 175（単位未報告）であった。過去に繰り返し多発性硬化症再発を発現しているため，治験担当医師は精神医学的評価（過去に本被験者が拒否）を受けるように勧めた。頭部 CT スキャンは陰性であり，脳卒中は否定された（日付不明）。疼痛及び脱力に対し methylprednisolone（2017 年 7 月 14 日～2017 年 7 月 17 日），疼痛に対し morphine（2017 年 7 月 13 日），悪心に対し ondansetron（2017 年 7 月 13 日～），便秘に対し Macrogol（2017 年 7 月 13 日）及び methylnaltrexone bromide（2014 年～），予防目的で enoxaparin sodium（2017 年 7 月 14 日～）が投与された。身体症状症（3 回目）を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 145 に頭痛，無力症，筋力低下，身体症状症（3 回目），脱水，錯感覚，複視，悪心，及び高血糖は消失し，退院した。治験担当医師は，入念に退院報告を見直し，多発性硬化症増悪はなく，身体症状症の再発であることを確認した。

Day 208 に治験実施計画書不遵守が判明したため，医師の判断により本試験は中止され，追跡調査期に移行した。治験薬の最終投与日は同日（Day 208）であった。2017 年 10 月 18 日に，試験終了のため来院し，2017 年 10 月 26 日に市販の teriflunomide の投与を開始した。

2017 年 12 月 1 日（治験薬最終投与から 75 日後）に，眼痛，上気道感染（1 回目），左側無力症（増悪），及び左側四肢の筋力低下（いずれも非重篤）を発現した。2017 年 12 月 4 日（治験薬最終投与から 78 日後）に，身体症状症（4 回目）を発現し，入院した。胸部 X 線は正常（急性の心肺変化認めず）で，心電図では洞性徐脈が認められた。無力症に対して methylprednisolone（2017 年 12 月 4 日～2017 年 12 月 6 日），消化不良に対して calcium compounds（2017 年 12 月 4 日～），dexlansoprazole，及び lubiprostone（いずれも 2017 年 12 月 6 日～2018 年 3 月 21 日）が投与された。身体症状症（4 回目）に対して，治療薬は処方されなかった。2017 年 12 月 5 日に退院した。2017 年 12 月 6 日に，眼痛，上気道感染（1 回目），無力症，身体症状症（4 回目），及び筋力低下は消失した。

2018 年 1 月 17 日，投与後 3 ヵ月目の追跡調査来院し，最終報告時，追跡調査期を継続していた。

2018 年 3 月 14 日（治験薬最終投与から 178 日後），筋力低下（両下肢），脱力感，下肢疼痛，霧視，複視，疲労，及び自宅で 2 回転倒を主訴に入院した。入院時，下肢を真っすぐ伸ばした動きで 2～3 歩の歩行が可能であり，脳の MRI は正常であった。同日（2018 年 3 月 14 日），再発の徴候が確認されなかったため，救急科にて治験担当医師により帰宅を勧められた。自宅に帰宅させるために救急車が呼ばれたが，代わりに別の病院に行くように要望した。同様の訴えで救急外来を受診し，身体症状症（5 回目）の診断で入院した。悪心に対して methylprednisolone（2018 年 3 月 14 日～2018 年 3 月 16 日）が静脈投与，ondansetron が投与され，enoxaparin sodium（いずれも 2018 年 3 月 14 日～2018 年 3 月 17 日）が投与された。2018 年 3 月 17 日に，身体症状症（5 回目），複視，及び筋力低下は消失し，退院した。退院時，詐病の行動が認められたが，問題なく見ることができ，歩行することができた。複数回入院の性質と頻度から，治験担当医師及び担当神経科医は多発性硬化症再発ではなく，別の心身症的行動（増悪）と判断した。神経科医は，本被験者はこれまで顕著な詐病の行動により精神医学的評価を拒否しており，過去 2 年間で複数回の入院に至ったと報告した。市販の teriflunomide の投与を継続した（2017 年 10 月 26 日～）。

2018 年 3 月 28 日，投与後 6 ヵ月目の追跡調査来院し，最終報告時，追跡調査期を継続していた。

2018 年 6 月 15 日（治験薬最終投与から 271 日後），霧視・複視，下肢脱力，及び息切れの症状で救急外来を受診し，身体症状症（6 回目）と診断された。歩行不能であった。同日（2018 年 6 月 15 日），腰椎の X 線では急変はみられず安定しており，特に脊椎固定術歴もなく骨成長刺激装置もリードアダプター含めみられなかった。血液学的検査は正常であった。慢性疼痛管理科，神経内科，理学療法，及び総合内科を受診した。2018 年 6 月 16 日，脳の MRI では新規病変及び Gd 造影病変は認められなかった。同症状のために 18 ヵ月以内で 6 回目の入院であった。同症状

のため入院しており，異なった症状は認められなかった。治療薬は処方されなかった。2018 年 6 月 19 日，身体症状症（6 回目）は消失し，入院リハビリテーションを継続をすることで，退院した。

2018 年 7 月 27 日，追跡調査期を完了した。

最終報告時点で，消化不良は未消失であった。

治験担当医師は，身体症状症（6 回）を重篤（入院），Grade 3（身体症状症 6 回以外は Grade 2）と判断した。

治験担当医師は，身体症状症と治験薬との関連は否定できると判断した。身体症状症（5 回目）の他の要因として，詐病の行動を挙げた。治験依頼者は，すべての身体症状症は，詐病の行動によるものであり，身体症状症と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は治験担当医師と協議し，度重なる入院及びコンプライアンスの不遵守により，本被験者の試験を中止することを決定した。

被験者 5067-003 - 重篤な有害事象［企図的過量投与（paracetamol）］；投与中止に至った有害事象［企図的過量投与（paracetamol）］

被験者背景：33 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：あり［企図的過量投与（paracetamol）］

本被験者は，33 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2014 年に初めて MS を発症し，2016 年 10 月 19 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 3 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 9 月 17 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2016 年 12 月 2 日），喫煙者（3.6 pack-years）であり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。マリファナの娯楽的使用歴があった。

既往歴は痙攣発作（2016 年 9 月 29 日）であった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，身体的虐待（1986 年～）及び不安（1996 年～）に対する buspirone，うつ病及び心的外傷後ストレス障害（いずれも 1996 年～）に対する治療はされず，片頭痛（1997 年～）に対する lacosamide 及び topiramate，不眠症（2015 年～）に対する治療はされず，神経痛（2016 年 4 月～）に対する cyclobenzaprine，gabapentin，及び tizanidine hydrochloride，感情不安定（2016 年～）に対する dextromethorphan hydrobromide quinidine sulfate（Nuedexta）であった。スクリーニング時（2016 年 12 月 2 日）に，電子版 C-SSRS の評価では，自殺念慮又は自殺行為が認められたが，過去 6 ヵ月間及びランダム化前の過去 2 年間には認められなかった。スクリーニング時及びベースライン時は安定していた。

Day 1（2017 年 1 月 13 日）に治験薬初回投与を受けた。Day 1～Day 169 まで，電子版 C-SSRS の評価では，自殺念慮又は自殺行為に対して陰性であった。

2017 年 4 月（日付不明）に，持続性抑うつ障害が悪化し，2017 年 5 月に認知障害を発現した。Day 162 に，平衡障害を発現した。持続性抑うつ障害に対して，escitalopram（2017 年 4 月 26 日～2017 年 5 月 30 日）及び duloxetine（2017 年 8 月 10 日～）が投与された。

Day 206 に，paracetamol を不特定量摂取し，企図的過量投与を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 197 であった。Paracetamol は治験前投与として 2017 年 1 月 13 日～2017 年 7 月 28 日まで投与されていた。Day 206，精神科に入院した。白血球数は 16.9（RR：4～10；単位未報告），好中球絶対数は 13.2（RR：1.5～8；単位未報告），CO_2 濃度は 14 L（RR：22～29 L）であった。同日（Day 206），低カリウム血症を発現し，血中カリウム濃度は 3.3 mmol/L（RR：3.5～5.3 mmol/L）であった。Acetylcysteine，lidocaine sodium bicarbonate，sodium chloride，ondansetron hydrochloride（いずれも 2017 年 8 月 6 日～2017 年 8 月 8 日），magnesium sulfate，potassium chloride（いずれも 2017 年 8 月 6 日に 1 回）が投与された。企図的過量投与（paracetamol）のため治験薬投与は中止され，最終投与日は Day 197 であった。Day 208，低カリウム血症は消失（血中カリウム値は未報告）し，退院した。Day 218，電子版 C-SSRS では自殺行為（actual attempt）及び自殺念慮（some intent to act，no plan，specific plan，intent）は陽性であった。Day 218 に企図的過量投与は消失した。最終報告時点で，持続性抑うつ障害，認知障害，及び 平衡障害は未消失であった。

治験担当医師は，企図的過量投与（paracetamol）を重篤（生命を脅かすもの及び入院），Grade 4 と判断した。

2017 年 8 月 18 日，企図的過量投与（paracetamol）のため本試験を中止し，追跡調査期に移行した。

2018 年 2 月 23 日，転居により追跡調査期は中止された。

治験担当医師は，企図的過量投与（paracetamol）と治験薬との関連は否定できると判断した。治験担当医師は，当該事象は，本被験者が失恋したこと，人に対して負担をかけると感じること，睡眠に対する両価感情が関連していると判断した。治験依頼者は，本被験者が現状の私生活でのストレスを有し，鬱病が悪化していたため，企図的過量投与と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 5078-009 - 重篤な有害事象（尿路感染）

被験者背景：50 歳，女性，黒人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，50 歳の黒人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。1989 年に初めて MS を発症し，2001 年 6 月 1 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 2 回，同 12 ヵ月以内にはみられず，スクリーニング前の直近の再発は，2015 年 11 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，dimethyl fumarate が 2017 年 11 月 21 日にその他の理由で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 11 月 8 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴の報告はなかった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，疲労（2001 年～）に対する modafinil，ゴム過敏症（2004 年～）及び不眠症（2008 年～）に対する治療はされなかった。

Day 1（2017 年 12 月 29 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 1，発熱（102°F）で入院し，尿路感染と診断された。入院時に実施した尿試験紙検査は陰性であった。翌日（Day 2），尿中亜硝酸塩検査は陽性であった。尿路感染に対して，cefuroxime（2018 年 1 月 1 日～2018 年 1 月 11 日）が投与された。尿路感染を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 4 に，尿路感染は消失し，退院した。

Day 510 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，尿路感染を重篤（入院）と判断した。

治験担当医師は，尿路感染と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，尿路感染は Day 1 に発現しており，MS 疾患を有する患者は尿路感染の有病率が高いことから，尿路感染と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 5080-002 - 重篤な有害事象（精神状態変化）

被験者背景：39 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，39 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2016 年 6 月に初めて MS を発症し，MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 6 月に確認された。

Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，natalizumab が 2016 年 12 月にその他の理由で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 2 月 15 日），アルコール摂取量は 1～2 drink/day であった。

スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，頭痛（1989 年～）に対する ibuprofen 及び naproxen，不安（2007 年～）に対する fluoxetine hydrochloride，不眠症（2016 年～）に対する temazepam，うつ病（2016 年～）に対する fluoxetine，注意欠陥／多動性障害（2017 年 2 月 13 日～）に対する amphetamine–dextroamphetamine（Obetrol）であった。

Day 1（2017 年 3 月 23 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 664 に，Obetrol の投与を中止した。同日，脱力及び錯乱を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 618 であった。目覚めて体調が不調で，次第に悪化した。質問に答えるのに時間がかかった。本被験者は，局所脱力，しびれ感を否定し，言葉が出にくかったが，多発性硬化症によるものと訴えた。Day 664，極度の消耗のため入院した。入院時に行った胸部 X 線では，急性肺疾患の放射線学的徴候は示されず，脳の CT スキャン（造影剤なし）でも急性頭蓋内病変の徴候は示されなかった。精神状態変化に対して，fluoxetine hydrochloride（2019 年 1 月 15 日），baclofen（2019 年 1 月 15 日～2019 年 1 月 17 日），sodium chloride（2019 年 1 月 16 日），gadobutrol（2019 年 1 月 16 日）が投与された。精神状態変化を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 667，精神状態変化は消失し，退院した。

Day 798 に，本試験を完了した。

治験担当医師は，精神状態変化を重篤（入院及び医学的に重要），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，Obetrol を中止してから本症状が発現したことから，精神状態変化と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，精神状態変化は amphetamine を中止してから発現しているため，精神状態変化と治験薬との因果は否定できると判断した。

被験者 5093-004 - 重篤な有害事象（自殺念慮）

被験者背景：24 歳，男性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，24 歳の白人男性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2010 年 2 月に初めて MS を発症し，2015 年 4 月に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 2 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 4 月 1 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2017 年 9 月 13 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。スクリーニング時（2017 年 9 月 13 日），電子版 C-SSRS では，自殺企図は陰性であった。

既往歴の報告はなかった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，痙攣発作（2014 年 1 月 7 日～）に対する levetiracetam 及び oxcarbazepin，うつ病（2015 年～）に対する治療はされなかった。

Day 1（2017 年 10 月 26 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 311 に，うつ病（非重篤，Grade 3）を発現したが，自殺念慮は認められなかった。Duloxetine（2018 年 9 月 20 日～）及び sertraline hydrochloride（2019 年 6 月 14 日～）が投与された。Day 499 に，電子版 C-SSRS では自殺念慮は陽性であった。Day 594 に自殺念慮を発現した（電子版 C-SSRS より確認）。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 591 であった。うつ病/自殺念慮の進行が認められ，Day 589 に精神科に入院した。Hydroxyzine 及び melatonin が投与された（いずれも 2019 年 6 月 11 日～）。自殺念慮を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 601 に，退院した。翌日（Day 602）に自殺念慮は消失した。Day 604 に，電子版 C-SSRS では自殺念慮は陰性であった。

Day 604 に，二重盲検投与期を完了し，継続投与試験（G2399）に移行した。

最終報告時点で，うつ病は未消失であった。

治験担当医師は，自殺念慮を重篤（入院），Grade 1 と判断した。

治験担当医師は，自殺念慮と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，合併症にうつ病を有していること，MS 疾患を有する患者は自殺念慮の有病率が高いことから，自殺念慮と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 6000-001 - 重篤な有害事象（大腿骨寛骨臼インピンジメント）

被験者背景：27 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，27 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2016 年 10 月に初めて MS を発症し，2016 年 12 月 16 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 2 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 12 月 16 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2017 年 2 月 2 日），喫煙歴（1 pack-year，2016 年 11 月に禁煙）があり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴は報告されなかった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，前兆を伴う片頭痛（1996 年～）に対する ibuprofen，薬物過敏症（ペニシリンアレルギー）（2010 年～），喘息（2015 年 4 月～）に対する budesonide 及び formoterol fumarate（2015 年 4 月～），神経因性膀胱（2017 年 1 月～）に対する，darifenacin，fesoterodine fumarate，及び mirabegron であった。

Day 1（2017 年 2 月 28 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 565 から，左股関節の疼痛を訴え，可動域制限があり，整形外科を受診したところ，大腿骨寛骨臼インピンジメントと診断された。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 562 であった。Day 711 に，入院し，脊椎麻酔下で部分関節鏡視下滑膜切除術が施行された。Cefuroxime（2019 年 2 月 8 日～2019 年 2 月 8 日），indometacin（2019 年 2 月 8 日～2019 年 2 月 19 日），metamizole sodium（2019 年 2 月 8 日～2019 年 2 月 11 日），pantoprazole sodium sesquihydrate（2019 年 2 月 8 日～2019 年 2 月 19 日），paracetamol（2019 年 2 月 8 日～2019 年 2 月 17 日）が投与された。大腿骨寛骨臼インピンジメントを理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 713 に，退院した。当該事象に関連する炎症性関節炎，関節感染，外傷及びその他の関連疾患の既往歴はなかった。Day 857 に大腿骨寛骨臼インピンジメントは消失した。

Day 857 に，二重盲検投与期を完了し，継続投与試験（G2399）に移行した。

治験担当医師は，大腿骨寛骨臼インピンジメントを重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，大腿骨寛骨臼インピンジメントと治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，入手した情報では因果関係を総合的に評価することはできなかったため，大腿骨寛骨臼インピンジメントと治験担当医師の評価と一致し，尺骨骨折と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 6000-003 - 重篤な有害事象（インフルエンザ）

被験者背景：54 歳，男性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できない

早期治療中止：なし

本被験者は，54 歳の白人男性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2017 年 5 月 3 日に初めて MS を発症し，2017 年 5 月 31 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 2 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 5 月 26 日であった。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング（2017 年 7 月 13 日）時，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴及びスクリーニング時の合併症はなかった。

Day 1（2017 年 8 月 8 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 559 に，咳嗽及び鼻漏を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 530 であった。Day 561 及び Day 562 に発熱（38.7°C）を発現した。Mefenamic acid が投与された後，平熱に戻った。Day 561，眼の付近の疼痛及び頭部を下げると悪化する頭痛を訴えた。Day 562，救急室（ER）を受診し，神経科医の診察を受け，多発性硬化症再発又は多発性硬化症の増悪は除外された。同日（Day 562），鼻腔スワブポリメラーゼ連鎖反応（PCR）は A 型インフルエンザ陽性で，胸部 X 線では，肺，胸膜，心臓，骨格，及び血管に異常はみられなかった。プロカルシトニンは 0.095（RR：0～0.1），CRP は 22.0（RR：0～10）であった。Day 563 の CRP は 34.0（RR：

0～10）であった（単位はすべて未報告）。翌朝，神経科病棟へ転棟された。Mefenamic acid，vicks medinait（2019 年 2 月 17 日～2019 年 2 月 20 日），oseltamvir phosphate（2019 年 2 月 21 日～2019 年 2 月 25 日），ipratropium bromide-salbutamol sulfate（Dospir）が投与された。インフルエンザを理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。

Day 564 に退院した。Day 568 にインフルエンザは消失した。

Day 682 に，二重盲検投与期を完了し，継続投与試験（G2399）に移行した。

治験担当医師は，インフルエンザを重篤（入院），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，治験薬が免疫系に影響を及ぼし，感染を誘発する可能性があるため，インフルエンザと治験薬との関連は否定できないと判断した。治験依頼者は，インフルエンザは治験薬と時間的に関連していたため，インフルエンザと治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 6060-003 - 重篤な有害事象（筋痙縮）

被験者背景：43 歳，男性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，43 歳の白人男性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2016 年 2 月に初めて MS を発症し，2016 年 5 月 31 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 2 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 8 月 29 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2017 年 6 月 22 日），喫煙者（40 pack-years）であり，アルコール摂取量は 1 drink/day であった。

既往歴は，アルコール依存症候群（2012 年）であった。

Day 1（2017 年 7 月 12 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 84，注射に伴う反応（頭痛 1 回目）を発現し，Day 86 に消失した。

Day 112，注射に伴う反応（頭痛 2 回目）を発現し，Day 113 に消失した。

Day 151 に，胸痛を発現し，入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 140 であった。急性冠動脈症候群が疑われ，glyceryl trinitrate（2017 年 12 月 9 日～2017 年 12 月 10 日）が投与された。経過観察のため入院し，心臓遠隔リモニタリング，心電図，胸部 X 線は正常であった。また，トロポニンは 5（RR：< 14，単位未報告），フィブリン D-ダイマーは 0.22（RR：< 0.50，単位未報告）であった。その結果より，急性冠動脈症候群の可能性は否定され，胸部の筋痙縮と報告された。筋痙縮を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 152 に，筋痙縮は消失し，退院した。Day 154 に，心臓 CT スキャンは正常であり，急性冠動脈症候群は確認されなかった。

2019 年 5 月 20 日に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，筋痙縮を重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，主訴が筋骨格系に関連する非特異的症状であり，治験薬の影響を受けないことから，筋痙縮と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，胸部の筋痙縮の危険因子に関する情報が得られなかったため，筋痙縮と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 6060-004 - 重篤な有害事象（背部痛，多発性硬化症再発）

被験者背景：46 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，46 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2003 年 3 月 20 日に初めて MS を発症し，2006 年 6 月 16 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 6 月 4 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2017 年 10 月 2 日），喫煙歴（12 pack-years，2007 年 1 月 1 日に禁煙）があり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴の報告はなかった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，腰痛（2016 年 9 月 30 日～）に対する ibuprofen，tramadol，及び paracetamol，MS 関連症状の筋痙縮（2014 年～）に対する baclofen であった。

Day 1（2017 年 10 月 17 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 3 に，腰痛の悪化及び多発性硬化症再発を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 1 であった。Day 3 に，尿路感染及び頭痛（いずれも非重篤）と診断された。Day 4 に，両下肢，両腕の知覚異常，平衡障害，及び疲労の症状を発現し，入院した。同日（Day 4）の白血球数は 4.49×10^9/L（RR：3.5～8.8×10^9/L）であった。尿ディップスティック及び尿検査で大腸菌陽性であったが，感染の徴候は認められなかった。Day 7 に，MRI スキャンは頸部病変を示した。Day 7 に，便秘を発現した。Ibuprofen（2016 年 9 月 30 日～），paracetamol（2016 年 10 月 7 日～），tramadol（2016 年 9 月 30 日～）の投与を継続し，背部痛に対して Day 24 から tramadol hydrochloride の投与が開始された。多発性硬化症再発に対して methylprednisolone（2017 年 10 月 25 日～2017 年 10 月 27 日）が，尿路感染に対して pivmecillinam hydrochloride（2017 年 10 月 21 日～2017 年 10 月 23 日）が投与された。背部痛及び 多発性硬化症再発を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。尿路感染は Day 8 に消失した。Day 9 に退院した。Day 10 に便秘は消失した。Day 16 に体重減少を発現した。同日（Day 16）に頭痛は消失した。Day 141 に体重減少は消失した。2018 年 3 月に多発性硬化症再発は消失した（後遺症あり）。後遺症の詳細は報告されなかった。最終報告時点で，背部痛は軽快であった。

2019 年 6 月 3 日に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，背部痛及び 多発性硬化症再発を重篤（入院），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，背部痛及び多発性硬化症再発と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，多発性硬化症再発は，積極的治療がなされたものの，原疾患である多発性硬化症の自然経過によるため，治験薬が当該事象の要因となった可能性は低く，また，背部痛は多発性硬化症再発によるものと考えられることから，背部痛及び多発性硬化症再発と治験薬との関係は否定できると判断した。

被験者 7022-001 - 重篤な有害事象（注射に伴う反応）

被験者背景：48 歳，男性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できない

早期治療中止：なし

本被験者は，48 歳の白人男性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2012 年 6 月 7 日，初めて MS を発症し，2012 年 6 月 14 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 2 回，同 12 ヵ月以内に 2 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 6 月 29 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta-1a が 2017 年 4 月 1 日に効果欠如で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 7 月 24 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴及びスクリーニング時の合併症はなかった。アレルギーやアトピーの既往歴は報告されていない。

Day 1（2017 年 8 月 13 日）に治験薬初回投与を受けた。治療薬投与前に治験薬前投与を受けていなかった。午前 9 時 10 分に収集した注射前のバイタルサインは，体温が 36.3°C，収縮期血圧は 123 mmHg，拡張期血圧は 78 mmHg，脈拍数は 74 拍/分であった。午前 11 時 3 分に収集した注射後のバイタルサインは，体温が 36.2°C，収縮期血圧が 119 mmHg，拡張期血圧が 77 mmHg，脈拍数が 71 拍/分であった。午後 3:00（注射 5 時間後），注射に伴う反応［発熱（体温 40°C），筋痙攣，悪寒，関節痛，及び無力症の症状］を発現し，入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 1 午前 10 時 3 分であった。完全血球数及び生化学的検査値は正常範囲内であった（詳細不明）。身体的診察は正常で，神経学的検査は変化を示さなかった。Paracetamol，metamizole sodium（いずれも 2017 年 8 月 13 日～2017 年 8 月 14 日），及び dipyridamole が投与された。注射に伴う反応を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 2 に発熱，筋痙縮，悪寒，関節痛，無力症の症状は消失した。同日（Day 2），体温 37.9°C であり，注射に伴う反応は消失し，退院した。

Day 647 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，注射に伴う反応を重篤（入院），Grade 1 と判断した。

治験担当医師は，治験薬は，発熱やインフルエンザ様症状を引き起こす傾向があると考えられることから，注射に伴う反応と治験薬との関係は否定できないと判断した。治験依頼者は，注射

に伴う反応は治験薬と時間的に関連しており，既知の事象であるため，注射に伴う反応と治験薬との関係は否定できないと判断した。

被験者 7061-003 - 重篤な有害事象（自殺企図）；投与中止に至った有害事象（自殺企図）

被験者背景：37 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：あり（自殺企図）

本被験者は，37 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2000 年 1 月 1 日に初めて MS を発症し，2011 年 4 月 6 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 12 月 29 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta-1a（Rebif 44）が 2011 年 9 月 1 日に有害事象で投与中止され，interferon beta-1a（Rebif 22）が 2013 年 2 月 7 日，glatiramer acetate が 2015 年 10 月 1 日に，いずれも効果欠如で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 7 月 17 日），喫煙歴（2 pack-years，2000 年に禁煙）があり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。スクリーニング時，電子版 C-SSRS では，自殺念慮又は自殺行為は認められなかった。

既往歴は頭部損傷（2017 年 6 月 11 日）であった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，うつ病（診断年未報告）に対して本被験者は治療拒否，境界性パーソナリティ障害（2007 年～）に対する治療はされなかった。

Day 1（2017 年 8 月 31 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 1～Day 85，電子版 C-SSRS では，自殺念慮及び自殺行動は陰性であった。

Day 171，ethanol 及び temazepam を摂取して自殺を図った。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 141 であった。治験担当医師よると，temazepam は夫に処方されており，入手可能であった。夫に発見され，救命救急室に搬送され，自殺企図のため入院した。Day 176，C-SSRS は，自殺企図を反映して，自殺念慮及び行動に対して陽性を示した。治療薬は処方されなかった。自殺企図のため治験薬投与は中止され，最終投与日は Day 141 であった。Day 174 に退院した。

2018 年 2 月 22 日，自殺企画により，本試験は中止された。

治験担当医師は，自殺企図を重篤（入院），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，自殺企図と治験薬との関連は否定できると判断し，自殺企図と temazepam 及び ethanol との関連は否定できないと判断した。他の要因として，多発性硬化症による疼痛を挙げた。治験依頼者は，本被験者が合併症にうつ病を有しており，MS 疾患を有する患者は自殺企図の有病率が高いことから，自殺企図と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 8064-003 - 重篤な有害事象（注射に伴う反応）

被験者背景：28 歳，男性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できない

早期治療中止：なし

本被験者は，28 歳の白人男性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2012 年 10 月に初めて MS を発症し，2013 年 10 月に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 2 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 7 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，glatiramer acetate が 2016 年 8 月 24 日にその他の理由で投与中止され，interferon beta 1a が 2017 年 7 月に有害事象で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 9 月 6 日），喫煙歴（4 pack-years）があり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。娯楽的薬物乱用歴（Bonzai）があった。

既往歴及びスクリーニング時の合併症はなかった。

Day 1（2017 年 10 月 18 日）に治験薬初回投与を受けた。

午前 10 時 8 分に収集した注射前のバイタルサインは，体温が 36.3°C，収縮期血圧が 120 mmHg，拡張期血圧が 66 mmHg，脈拍数が 98 拍/分であった。治験薬投与前に治験薬前投与を受けていなかった。午前 11 時 38 分に収集した注射後のバイタルサインは，体温が 36.3°C，収縮期血圧が 127 mmHg，拡張期血圧が 75 mmHg，脈拍数が 92 拍/分であった。注射 4 時間後，注射に伴う反応［発熱（38°C），振戦，頻脈，嘔吐，悪心の症状］を発現し，同日（Day 1）入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 1 午前 10 時 38 分であった。Dexamethasone，ondansetron 及び pheniramine（2017 年 10 月 18 日に 1 回）が投与された。注射に伴う反応を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 3 に，頻脈，嘔吐，悪心，及び発熱の症状は回復し，注射に伴う反応は消失した。Day 3 に，退院した。

Day 590 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，注射に伴う反応を重篤（入院），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，注射に伴う反応と治験薬との関連は否定できないと判断した。治験依頼者は，注射に伴う反応は治験薬と時間的に関連しており，既知の事象であるため，注射に伴う反応と治験薬との関係は否定できないと判断した。

被験者 8081-001 - 重篤な有害事象（虫垂炎）

被験者背景：54 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，54 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2016 年 8 月に初めて MS を発症し，2017 年 4 月に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 8 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2017 年 5 月 11 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴及びスクリーニング時の合併症はなかった。

Day 1（2017 年 6 月 20 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 559，重症腹痛のため入院し，虫垂炎と診断された。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 550 であった。2018 年 12 月 30 日，虫垂切除術が施行された。Augmentin（2018 年 12 月 30 日～2019 年 1 月 3 日）及び codeine phosphate（2018 年 12 月 30 日～2019 年 1 月 10 日）が投与された。虫垂炎を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 563 に虫垂炎は消失し，退院した。

Day 675 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，虫垂炎を重篤（入院及び医学的に重要），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，虫垂炎と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，虫垂炎の危険因子に関する情報が得られなかったため，虫垂炎と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 8081-003 - 重篤な有害事象（好中球減少性敗血症）

被験者背景：36 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できない

早期治療中止：なし

本被験者は，36 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2014 年 1 月に初めて MS を発症し，2015 年 6 月 23 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 9 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2017 年 8 月 31 日），喫煙歴（頻度不明，2016 年に禁煙）があり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。既往

歴の報告はなかった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，うつ病（診断日不明）に対する citalopram（2016 年 10 月 10 日～）であった。

スクリーニング時（2017 年 8 月 31 日）及びベースライン時（2017 年 10 月 10 日）の好中球数及び好中球絶対数は基準範囲内であった。

Day 1（2017 年 10 月 17 日）に治験薬初回投与を受けた。同日（Day 1），口腔咽頭痛（Grade 1, 非重篤）を発現した。治療薬は処方されなかった。

Day 497 に，上咽頭炎（Grade 1，非重篤）を発現した。治療薬は処方されなかった。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 486 であった。

Day 500 に，好中球数及び好中球絶対数は基準範囲内であった。Day 504 に上咽頭炎は消失した。Day 517 に，2 回目の口腔咽頭痛（Grade 2，非重篤）を発現し，chlorhexidine gluconate（2019 年 3 月 17 日～2019 年 3 月 19 日）が投与された。

Day 518 に，口腔内潰瘍形成（Grade 2，非重篤）を発現した。口腔咽頭痛及び口腔内潰瘍形成が悪化し，同日救命救急室に搬送された。Nystatin（2019 年 3 月 20 日～2019 年 3 月 25 日）及び benzydamine hydrochloride（2019 年 3 月 20 日～）が投与された。

Day 520 に，好中球数が 0.26×10^9/L（RR：2～7×10^9/L）を示し，好中球減少性敗血症（Grade 2，軽度）と診断され入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 518 であった。Meropenem（2019 年 3 月 20 日～2019 年 3 月 23 日）及び予防目的で dalteparin（2019 年 3 月 20 日～2019 年 3 月 25 日）が投与された。好中球減少性敗血症のため治験薬の投与は中断された。Day 522 に，好中球減少性敗血症は消失し，Day 525 に退院した。Day 532 及び Day 560 には，治験薬の投与は行われなかった。

Day 562 には，口腔内潰瘍形成も消失した。Day 589 に，治験薬の投与が再開された。

最終報告時点で，2 回目の口腔咽頭痛は未消失であった。

Relevant laboratory values:

Day/Date	Neutrophils count (RR: 39 to 78%)	neutrophils absolute (RR: 2.1 to 7.81 × 10^9/L)
Screening (31-Aug-2017)	64	3.8
Baseline (10-Oct-2017)	72	3.8
Day 29 (14-Nov-2017)	72	3.4
Day 92 (16-Jan-2018)	68	3.3
Day 183 (17-Apr-2018)	68	4.0
Day 267 (10-Jul-2018)	61	2.5
Day 274 (17-Jul-2018)	66	3.2
Day 367 (18-Oct-2018)	76	5.7
Day 423 (13-Dec-2018)	68	4.1
Day 500 (28-Feb-2019)	78	3.8

Day 603 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，好中球減少性敗血症を重篤（入院），Grade 3 と判断した。好中球減少性敗血症と治験薬との関連は否定できないと判断した。他の要因として，咽頭痛及び口腔内潰瘍形成を挙げた。一方，治験依頼者は，血液培養に関する情報がなく，事象発現後に治験薬の投与を継続しているものの G-CSF（顆粒球コロニー形成刺激因子製剤）による治療なしで 2 日間で消失し，その後再発もみられなかったことから，好中球減少性敗血症と治験薬との関連は否定できると判断した。

5.5 G2302 試験（死亡）

該当なし

5.6 G2302 試験（重篤な有害事象）

5.6.1 OMB 群

被験者 1042-002 - 重篤な有害事象（インフルエンザ）

被験者背景：27 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できない

早期治療中止：なし

本被験者は，27 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2003 年に初めて MS を発症し，2008 年に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 6 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2017 年 11 月 8 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。同日（2017 年 11 月 8 日），白血球数は 6.52×10^9/L（RR：3.5～10.5×10^9/L），好中球絶対数は 4.5×10^9/L（RR：2.1～7.8×10^9/L），リンパ球数は 1.7×10^9/L（RR：0.8～3.3×10^9/L），血小板数は 169×10^9/L（RR：140～370×10^9/L）であった。

既往歴の報告はなかった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，尿路感染（診断年は未報告）に対する vaccinium macrocarpon であった。

Day 1（2017 年 12 月 7 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 69，1 週間前から傍脊柱筋痛，頚部痛，及び発作性の軽度頭痛を訴えており，亜急性の神経機能の低下及び発熱のため入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 56 であった。Day 69，鼻咽頭吸引液の検査でインフルエンザ A 型が陽性，インフルエンザ B 型及び RS ウイルス（RSV）は陰性であり，インフルエンザ A と診断された。腰椎穿刺，尿検査，及び血液培養検査の結果，CMV 及びエプスタインバーウイルス（EBV）が陰性であった。白血球数は 9.96×10^9/L（RR：4.3～10.0×10^9/L），好中球絶対数は 9.02×10^9/L（RR：2～7×10^9/L），リンパ球絶対数は 0.30×10^9/L（RR：1～3×10^9/L），血小板数は 177×10^9/L（RR：140～

440 × 10^9/L），CRP は < 2.9 mg/L（RR：< 3.0 mg/L）であった。インフルエンザ感染に対して初めに amoxicillin（投与期間：2018 年 2 月 13 日～2018 年 2 月 15 日，以降同様）が投与された。入院中，インフルエンザに対して paracetamol（2018 年 2 月 13 日～2018 年 2 月 17 日）及び enoxaparin sodium（2018 年 2 月 14 日～2018 年 2 月 17 日）が投与された。インフルエンザを理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 73（2018 年 2 月 17 日）にインフルエンザは消失し，退院した。

Day 509（2019 年 4 月 29 日）に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，インフルエンザを重篤（入院及び障害あり），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，インフルエンザは治験薬の免疫抑制作用によるものと考え，インフルエンザと治験薬との関連は否定できないと判断した。治験依頼者は，インフルエンザは治験薬と時間的に関連していることから，インフルエンザと治験薬との関係は否定できないと判断した。

被験者 1090-021 - 重篤な有害事象（発熱）；投与中止に至った有害事象（発熱）

被験者背景：26 歳，男性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できない

早期治療中止：あり

本被験者は，26 歳の白人男性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2017 年 3 月 10 日に初めて MS を発症し，2017 年 9 月 15 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 2 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 6 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2017 年 9 月 25 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。同日（2017 年 9 月 25 日），白血球数は 6.21 × 10^9/L（RR：3.5～10.5 × 10^9/L），好中球絶対数（ANC）は 6.21 × 10^9/L（RR：3.5～10.5 × 10^9/L）であった。

既往歴及びスクリーニング時の合併症はなかった。

Day 1（2017 年 11 月 10 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 288，発熱（39°C）を伴う筋疼痛，関節疼痛，脱力感，及び筋痙攣を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 281 であった。Day 292，白血球数が 23 × 10^9/L，好中球絶対数が 91.3 × 10^9/L であり，入院した。翌日（Day 293），血液培養検査でプロピオニ菌 SP が認められた。Day 297，制御胸部 X 線は正常であった。Day 301，心エコー検査では軽度の収縮機能障害が認められた。Paracetamol（2018 年 8 月 25 日～2018 年 8 月 27 日），amoxicillin clavulanic acid（2018 年 8 月 27 日～2018 年 9 月 10 日），及び doxycycline（2018 年 8 月 29 日～2018 年 9 月 12 日）が投与された。発熱のため治験薬投与は中止された。Day 306 に退院した。Day 307 に発熱は消失した。

Day 586 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，発熱を重篤（入院），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，発熱と治験薬との関連は否定できないと判断した。治験依頼者は，入手可能な情報からは，因果関係を総合的に評価することができないため，発熱と治験薬との関連は評価不能と判断した。

被験者 1090-024 - 重篤な有害事象（基底細胞癌）

被験者背景：38 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，38 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2014 年 1 月に初めて MS を発症し，2017 年 2 月 23 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 2 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2017 年 10 月 5 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴及びスクリーニング時の合併症はなかった。家族歴は父親に黒色腫があった。

2017 年 10 月（日付不明）に，基底細胞癌を発現した。同意説明文書署名時には基底細胞癌は認められなかった。

Day 1（2017 年 11 月 10 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 302 に，皮膚新生物切除が施行され，同日に基底細胞癌は消失した。基底細胞癌を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 308，病理組織学的評価は，小片の中央部及び腫瘍細胞の周囲の真皮境界に位置する異形基底細胞の固形クラスターから成る腫瘍組織を認め，腫瘍細胞の周囲の大きな慢性炎症性浸潤細胞は，完全に除去された。

Day 592 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，基底細胞癌を重篤（医学的に重要），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，基底細胞癌と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，治験薬投与前に発現している病状と同一であることから，基底細胞癌と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 1091-020 - 重篤な有害事象（乳腺線維腺腫）

被験者背景：30 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，30 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2016 年 1 月 1 日に初めて MS を発症し，2017 年 6 月 23 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 5 月 15 日に確認された。スクリーニング時（2017 年 12 月 4 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴は，失神（2007 年 8 月 1 日）及びうつ病（2017 年 6 月 15 日）であった。スクリーニング時の合併症はなかった。

Day 1（2018 年 1 月 15 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 87 に，血中免疫グロブリン M 減少（非重篤）を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 86 であった。血中免疫グロブリン M 減少のため，Day 112 から治験薬との投与が一時中断され，治験薬は投与されなかった。Day 212 に，乳腺線維腺腫（非重篤，Grade 1）と診断された。これは，自己検査中に気づいたものであった。Day 221，細胞学的穿刺及び乳房の超音波検査で線維腺腫が認められた。Day 323，乳腺線維腺腫は Grade 2 に悪化し，入院した。翌日（Day 324），腫瘍切除術が施行された。Day 326 に退院した。Day 326 に乳腺線維腺腫は消失した。血中免疫グロブリン M 減少は消失しなかったため，治験薬の投与は再開されなかった。

Day 501 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，乳腺線維腺腫を重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，乳腺線維腺腫と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，乳腺線維腺腫の危険因子に関する情報が得られなかったため，乳腺線維腺腫と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 2030-003 - 重篤な有害事象（臍ヘルニア）

被験者背景：38 歳，女性，人種不明

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，38 歳の人種不明の女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2016 年 3 月に初めて MS を発症し，2016 年 6 月に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 2

月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，glatiramer acetate が 2017 年 5 月 30 日に効果欠如で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 5 月 30 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴及びスクリーニング時の合併症はなかった。

Day 1（2017 年 6 月 20 日）に治験薬初回投与を受けた。

2017 年 8 月（日付不明）に，臍ヘルニア（非重篤，Grade 1）と診断された。2017 年 10（日付不明），臍ヘルニアは消失した。2017 年 11 月（日付不明），臍ヘルニアを発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 110 であった。予防目的の抗生物質療法で mupirocin（2017 年 11 月 20 日～2017 年 11 月 29 日）が投与された。Day 171 に，臍ヘルニアのため入院した。臍ヘルニアを理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。翌日（Day 172），臍ヘルニア修復術が施行され，臍ヘルニアは消失した。疼痛予防として phloroglucinol 及び paracetamol（いずれも 2017 年 12 月 8 日～2017 年 12 月 12 日）が投与された。Day 176 に退院した。

Day 676 に，二重盲検投与期を完了し，継続投与試験（G2399）に移行した。

治験担当医師は，臍ヘルニアを重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，臍ヘルニアと治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，入手した情報では因果関係を総合的に評価することはできなかったため，因果関係は治験担当医師から報告された評価を支持し，臍ヘルニアと治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 2050-002 - 重篤な有害事象（尿路性敗血症 2 回，精巣梗塞，尿路感染）

被験者背景：34 歳，男性，アジア人

投与群：OMB 群

事象 1：尿路性敗血症 2 回，精巣梗塞

治験薬との関連：否定できない

早期治療中止：なし

事象 2：尿路感染

治験薬との関連：否定できない

早期治療中止：なし

本被験者は，34 歳のアジア人男性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2011 年 9 月に初めて MS を発症し，2011 年 10 月 8 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 2 月 24 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta-1a が 2015 年 10 月，glatiramer acetate が 2017 年 10 月 9 日に，それぞれ理由不明で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 9 月 13 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴の報告はなかった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，痙攣発作（2011 年 3 月～）に対する levetiracetam であり，膀胱カテーテルが留置（2016 年～）された。

Day 1（2017 年 10 月 10 日）に治験薬初回投与を受けた。同日（Day 1），好塩基球絶対数は 0.1 × 10^9/L（RR：0.0～0.2 × 10^9/L），好酸球絶対数は 0.2 × 10^9/L（RR：0.0～0.4 × 10^9/L），リンパ球絶対数は 3.3 × 10^9/L（RR：0.8～3.3 × 10^9/L），好中球絶対数は 5.2 × 10^9/L（RR：2.1～7.8 × 10^9/L），血小板数は 222 × 10^9/L（RR：140～370 × 10^9/L）であった。

事象 1：（尿路性敗血症 2 回，精巣梗塞）

Day 7 に，尿路感染（1 回目）（非重篤，Grade 1）を発現した。治療薬は処方されなかった。Day 17 に尿路感染（1 回目）は消失した。

Day 261 に尿路感染（2 回目）（非重篤，Grade 1）を発現した。尿中培養では増殖は認められなかった。

Day 296 に発熱を発現し，尿路性敗血症（1 回目）のため入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 281 であった。Day 296，好塩基球絶対数は 40/cm^3（RR：0.1～100/cm^3），好酸球絶対数は 0/cmm（RR：40～400/cmm），リンパ球は 3.8%（RR：20～45%），好中球数は 89.3%（RR：40～75%），総白血球数は 28430/cmm（RR：4000～10000/cmm），血小板数は 297000/cmm であり，通常の尿検査では膿細胞が多かった。Day 304，好塩基球絶対数は 60/cm^3，好酸球絶対数は 440/cmm，リンパ球は 12.6%（RR：20～45%），好中球数は 75.6%（RR：40～75%），血小板数は 421000/cmm であった。Amoxicillin clavulanic acid（2018 年 8 月 1 日に 1 回），sulperazon，及び levetiracetam（いずれも 2018 年 8 月 1 日～2018 年 8 月 19 日）が投与された。尿路性敗血症（1 回目）を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 306 に，尿路性敗血症（1 回目）及び尿路感染（2 回目）は消失し，退院した。Day 311 に，月 1 回の OMB の投与を受けた。

入院中の Day 315 に，腫脹を伴う左精巣の疼痛を発現した。入院当日，ドップラー超音波検査で左側精巣に血流が認められず，精巣梗塞と診断された。総白血球数は 11310 Ci（RR：4000～10000 Ci），血清カリウム値は 5.6（RR：3.5～5.1，単位未報告）であった。同日（Day 315），左側精巣摘除が施行された。Metronidazole，diclofenac，及び ceftriaxone sodium（いずれも 2018 年 8 月 20 日～2018 年 8 月 22 日）が投与された。Day 336，精巣梗塞のため治験薬の投与が中断され，治験薬の投与は行われなかった。Day 317 に退院した。

Day 335 に，発熱，四肢脱力を伴う悪寒を発現し，集中治療室に入院となり，尿路性敗血症（2 回目）と診断された。

臨床検査では，好中球増加が認められ，完全尿検査では微量の蛋白質を伴う 10～15 の膿細胞が認められた。Day 336，尿培養及び感度報告では，肺炎桿菌 ssp 肺炎（コロニー数：105 CFU/mL）が認められ，腹部及び骨盤の超音波検査では，軽度の前立腺肥大，胆石症，及びわずかな胸水が認められた。Empiric antibiotics が投与され，支持療法として trimethoprim 及び sulfamethoxa が投与された。また，理学療法も受けた。当該事象のため，治験薬の中断は延長さ

れ，Months 12 及び Months 13 の治験薬の投与は行われなかった。Day 341 に退院した。Day 401 に，治験薬の投与が再開された。Day 428 に，尿路性敗血症（2 回目）及び精巣梗塞は消失した。

治験担当医師は，2 回の尿路性敗血症及び精巣梗塞を重篤（入院），すべて Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，本被験者は，感染が再発しており，2 回の尿路性敗血症及び精巣梗塞と治験薬との関連は否定できないと判断した。

治験依頼者は，本試験の初期に尿路感染が再発しており，尿路性敗血症に対する血液培養検査の実施はなく，尿路性敗血症及び精巣梗塞の危険因子に関する情報が得られなかったため，尿路性敗血症及び精巣梗塞と治験薬との関連は否定できないと判断した。

事象 2：（尿路感染）

Day 511，医師の判断により治験薬投与は中止された（安全性上の懸念）。Day 521 に尿路感染を発現し，不安定な歩行を訴え，歩行支援を要する下肢の衰弱で入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 505 であった。Methylprednisolone（2019 年 3 月 15 日～2019 年 3 月 24 日）が静注投与された。Day 522，尿中培養は大腸菌陽性で，感度に従い meropenem（2019 年 3 月 15 日～2019 年 3 月 24 日）の静注投与が開始された。本被験者は，焦点性発作の既往歴を有しており，lacosamide の投与が開始され，levetiracetam が継続された（いずれも 2019 年 3 月 15 日～2019 年 3 月 24 日）。Day 524，脊椎検診を含む脳の MRI では，びまん性の脳萎縮が認められたが，活動性病変は認められず，脊椎にも病変は認められなかった。徐々に運動失調の改善を認め，さらなる痙攣発作は認められなかった。尿路感染を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 531 に尿路感染は消失し，退院した。

治験担当医師は，尿路感染を重篤（入院），Grade 3 と判断した。

2019 年 4 月 16 日，医師の判断で安全性の懸念により，本試験を中止した。

治験担当医師は，尿路感染と治験薬との関連は否定できないと判断した。治験依頼者は，本試験の初期に尿路感染が再発しており，尿路性敗血症に対する血液培養検査の実施はなく，尿路感染の危険因子に関する情報が得られなかったため，尿路感染と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 2073-004 - 重篤な有害事象（心筋梗塞）；投与中止に至った有害事象（心筋梗塞）

被験者背景：50 歳，男性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：あり（心筋梗塞）

本被験者は，50 歳の白人男性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2005 年 3 月に初めて MS を発症し，2005 年 5 月 17 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内

にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 7 月 10 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta-1B が 2017 年 10 月 6 日に効果欠如で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 10 月 19 日），喫煙者（24 pack-years）であり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴の報告はなかった。スクリーニング時の合併症は，肺腫瘤（2015 年～）であり，治療はされなかった。

スクリーニング時（2017 年 10 月 19 日），血中トリグリセリドは 4.8 mmol/L であり，血中トリグリセリド増加（非重篤）を発現した。臨床検査値は下表参照。

Day 1（2017 年 11 月 28 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 30，LDL コレステロールは 4.1 mmol/L であり，低比重リポ蛋白増加（非重篤）を発現した。

Day 84，HDL コレステロールは 1.0 mmol/L であり，血中コレステロール増加（1 回目）（非重篤）を発現し，Day 168 に消失した。

Day 338，HDL コレステロールは 1.1 mmol/L であり，血中コレステロール増加（2 回目）（非重篤）を発現した。

Day 442，血圧は 156/97 mmHg であり，高血圧（非重篤，Grade 1）と診断された。本被験者は，トリグリセリド高値に対して低脂肪減量食，動脈性高血圧に対して栄養価の高い食事を摂っていた。

Day 571 に心筋梗塞を発現し，心停止した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 560 であった。Day 573 に入院し，一時的経皮的補助人工心臓（Impella®）が挿入された。心筋梗塞のため治験薬投与は中止され，最終投与日は Day 560 であった。2019 年 6 月 24 日，心筋梗塞のため，本試験治療を中止した。2019 年 7 月 3 日，長期左室補助装置（以下，HM3）が装着された。2019 年 8 月 7 日，他院へ転院し，HM3 の適正な使用及びメンテナンスの訓練を受けた。2019 年 8 月 23 日，良好な臨床状態で退院し，心臓移植待機リストに登録された。

Laboratory table:

Day and Date	LDL cholesterol (RR: 3.30 to 1.60 mmol/L)	HDL cholesterol (RR: not reported; unit: mmol/L)	blood triglyceride (RR: 85.00 to 60.00 g/L)
Screening (19-Oct-2017)	3.4	0.9	71
Baseline (23-Nov-2017)	4.0	1.0	2.7
Day 30 (27-Dec-2017)	4.1	1.0	3.5
Day 84 (19-Feb-2018)	4.4	1.0	3.5
Day 168 (14-May-2018)	3.8	1.0	2.3
Day 240 (25-Jul-2018)	4.2	1.0	2.1
Day 338 (31-Oct-2018)	4.8	1.1	2.7
Day 422 (23-Jan-2019)	4.8	1.1	2.0
Day 499 (10-Apr-2019)	4.5	1.1	2.0

RR：基準範囲

最終報告時点で，血中トリグリセリド増加，低比重リポ蛋白増加，血中コレステロール増加，高血圧，及び心筋梗塞は未消失であった。

治験担当医師は，心筋梗塞を重篤（生命を脅かすもの，入院），Grade 4 と判断した。

治験担当医師は，心筋梗塞と治験薬との関連性は否定できると判断した。治験依頼者は，心筋梗塞の危険因子に関する情報が得られなかったため，心筋梗塞と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 2076-007 - 重篤な有害事象（下気道感染）

被験者背景：47 歳，男性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できない

早期治療中止：なし

本被験者は，47 歳の白人男性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2009 年に初めて MS を発症し，2010 年 12 月に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 2 月 1 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，azathioprine が 2014 年 2 月に効果欠如で投与中止，再開後，2015 年 6 月 30 日に効果欠如で投与中止され，interferon beta 1a が 2014 年 8 月に有害事象で投与中止され，dimethyl fumarate が 2017 年 10 月 5 日に理由不明で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 12 月 6 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

ベースライン（2018 年 1 月 12 日）時の CRP は 0.9 mg/L（RR 未報告），リンパ球絶対数は 1.0×10^9/L（RR：0.8～3.3×10^9/L）であった。

既往歴及びスクリーニング時の合併症はなかった。

Day 1（2018 年 1 月 22 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 361 に，発熱及び呼吸困難を伴う下気道感染を発現し，入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 335 であった。Day 361，胸部 X 線では，間質の比重増加が認められ，実質の硬化領域は認められなかった。CRP は 62.7 mg/L（RR：0～5 mg/L），血液培養は陰性，プロカルシトニンは 0.0806 ng/dL（RR：0.0005～0.02 ng/dL），エモガス 2 の pO_2 emogas は 50.8（RR：60～100 単位未報告），リンパ球数は 0.57×10^9/L（RR：1～4.5×10^9/L），コロナウイルス 229E は陽性であり，ウイルス感染が示唆された。酸素供給（2019 年 1 月 17 日～2019 年 1 月 24 日）が実施され，piperacillin tazobactam（2019 年 1 月 17 日～2019 年 1 月 24 日），prednisone（2019 年 1 月 25 日～2019 年 2 月 2 日），及び clarithromycin（2019 年 1 月 17 日～2019 年 2 月 1 日）が投与された。Day 364 に，治験薬の投与は中断され，治験薬の投与は行われなかった。Day 368，胸部 X 線では，間質の比重増加が認められ，硬化領域は認められなかった。Day 369 に，酸素補助なしで退院した。同日，舌色素沈着（非重篤，Grade 2）を発現し，nystatin（2019 年 1

月 25 日～2019 年 2 月 9 日）が投与された。Day 384 に下気道感染は消失した。Day 417 に舌色素沈着は消失し，Day 423 にのみ，治験薬の投与が再開された。

Day 516 に，本試験を完了した。

治験担当医師は，下気道感染を重篤（入院），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，本治験薬の既知の作用機序で，免疫調整薬を服用している患者で感染症が疑われることから，下気道感染と治験薬との関連は否定できないと判断した。治験依頼者は，下気道感染は治験薬と時間的に関連していたため，下気道感染と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 2078-006 - 重篤な有害事象（足関節部骨折）

被験者背景：45 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，45 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2006 年 11 月 10 日に初めて MS を発症し，2006 年 11 月 24 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 8 月 21 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta 1A が 2015 年 6 月 16 日に効果欠如で投与中止され，glatiramer acetate が 2016 年 7 月 20 日に有害事象で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 12 月 1 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴及びスクリーニング時の合併症はなかった。

Day 1（2018 年 1 月 11 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 164，偶発的転倒後に左足関節外傷を発現し，救急外来を受診した（偶発的転倒の状況は提供されていない）。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 139 であった。翌日（Day 165），X 線により足関節部骨折と診断され，左足関節ギプスがはめられた。Enoxaparin sodium（2018 年 6 月 24 日～2018 年 7 月 4 日）が投与された。足関節部骨折を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 201 に足関節部骨折は消失した。Day 517 に，本試験を完了した。

治験担当医師は，足関節部骨折を重篤（障害），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，足関節部骨折と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，足関節部骨折は偶発的な転倒によるため，足関節部骨折と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 3072-003 - 重篤な有害事象（虫垂炎）

被験者背景：47 歳，女性，その他（混血）

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，47 歳のその他（混血）女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2000 年 1 月に初めて MS を発症し，2015 年 12 月 11 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 2 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 10 月 1 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2017 年 11 月 29 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴及びスクリーニング時の合併症はなかった。

Day 1（2018 年 1 月 18 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 109 に，消化不良及び進行性全身倦怠感の症状を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 90 であった。翌日（Day 110），腹部超音波検査にて，急性虫垂炎と確定診断された。入院し虫垂切除術が施行された。Ciprofloxacin，ketoprofen，metronidazole，omeprazole，及び tramadol（すべて 2018 年 5 月 7 日～2018 年 5 月 8 日）が投与された。虫垂炎を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 112 に虫垂炎は消失した。Day 114 に合併症がなく退院した。退院時に ciprofloxacin，ketoprofen，及び metronidazole（2018 年 5 月 11 日～2018 年 5 月 18 日）が処方された。

Day 521 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，虫垂炎を重篤（生命を脅かすもの及び入院），Grade 4 と判断した。

治験担当医師は，虫垂炎と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，虫垂炎の危険因子に関する情報が得られなかったため，虫垂炎と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 4012-002 - 重篤な有害事象（三叉神経痛，四肢麻痺）

被験者背景：49 歳，男性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，49 歳の白人男性で，SPMS に該当する RMS 患者である。2005 年 6 月 17 日に初めて MS を発症し，2005 年 6 月 28 日に MS と診断された。2012 年に RRMS が SPMS に移行した。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 2 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 11 月 29 日に確認された。

Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2017 年 3 月 15 日），喫煙者（4 pack-years）であり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。同日（2017 年 3 月 15 日），EDSS スコアは 5.0 であった。

スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，ニコチン依存（2002 年～）に対する治療はされず，三叉神経痛（2012 年～）に対する carbamazepine，pregabalin，及び Ultracet，高血圧（2016 年 6 月 24 日～）に対する lacidipine 及び ramipril であった。

Day 1（2017 年 4 月 27 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 539 に多発性硬化症再発（1 回目）（EDSS スコアは 5.5）を発現し，methylprednisolone sodium succinate（2018 年 10 月 17 日～2018 年 10 月 21 日），Ultracet，potassium chloride，及び pantoprazole（2018 年 10 月 17 日～2018 年 10 月 19 日）が投与され，Day 543 に消失した。Day 544，EDSS スコアは 5.0 であった。

Day 632，1 日間会話障害及び意識変容状態が認められ，鎮痛剤による中毒疑いで入院したが，後に三叉神経痛と診断された。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 607 であった。Day 632，EDSS スコアは 5.5 であった。Day 636 の夜以降に，右下肢に顕著な衰弱があり，多発性硬化症再発（2 回目）を発現し，methylprednisolone sodium succinate（2019 年 1 月 22 日）が投与された。右三叉神経閉塞（日付未報告）を含む三叉神経痛に対して，estazolam，paracetamol，metamizole sodium，及び tramadol hydrochloride（すべて 2019 年 1 月 18 日～2019 年 2 月 1 日），gabapentin（2019 年 1 月 18 日～2019 年 4 月 20 日），carbamazepine（2019 年 1 月 18 日～2019 年 1 月 31 日）が投与された。Day 639，脳波（EEG）は正常であった。三叉神経痛を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 635，予定通りに治験薬の投与が行われた。Day 646 に三叉神経痛は消失した。疼痛は改善及び減少し，車いすを使用して退院した。多発性硬化症再燃（2 回目）は，同日（Day 646）に消失した。退院要約には，tramadol 中毒は排除され，薬剤誘発性低ナトリウム血症が認められたとあった。スクリーニングから 24 ヵ月目（2019 年 2 月 7 日）までに実施されたすべての電子版 C-SSRS では，自殺念慮又は自殺行為は認められなかった。Day 652，EDSS スコアは 6.5 であった。Day 657，多発性硬化症による四肢麻痺でリハビリテーション療法のため，入院した。適合包括的リハビリテーションプログラムを受けた。右膝の拘縮が減少し，下肢の筋力が強化し，全身の体力が向上した。Atorvastatin（2019 年月 12 日～2019 年 3 月 23 日），doxazosin，hydroxyzine，gabapentin，ibuprofen，ketoprofen，lacidipine，omeprazole，paracetamol，potassium chloride，ramipril，sodium chloride，及び tramadol（すべて 2019 年 2 月 12 日～2019 年 3 月 26 日）が投与され，気分変化の予防として duloxetine（2019 年 2 月 1 日～）が投与された。三叉神経痛を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 699 に四肢麻痺は消失し，退院した。

Day 745 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，三叉神経痛を重篤（入院），Grade 2 と判断し，四肢麻痺を重篤（入院），Grade 1 と判断した。

治験担当医師は，三叉神経痛及び四肢麻痺と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，三叉神経痛及び四肢麻痺は，積極的治療がなされたものの，原疾患である MS の自然経過の一部であると考えられるため，三叉神経痛及び四肢麻痺と治験薬との関係は否定できると判断した。

被験者 4012-010 - 重篤な有害事象（急性膵炎，胆石症）

被験者背景：52 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，52 歳の白人女性で，SPMS に該当する RMS 患者である。2004 年 2 月 11 日に初めて MS を発症し，2004 年 12 月 8 日と診断された。2016 年 6 月 1 日に RRMS が SPMS に移行した。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 2 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 11 月 10 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，natalizumab が 2014 年 3 月に投与中止，再開後，2015 年 10 月に理由不明で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 5 月 17 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴及びスクリーニング時に合併症はなかった。

ベースライン時（2017 年 6 月 12 日），ALT は 29 U/L（RR：0～45 U/L），AST は 27 U/L（RR：0～41 U/L），GGT は 34 U/L（RR：2～65 U/L），総ビリルビンは 7 µmol/L（RR：2～21 µmol/L），アミラーゼは 71 U/L（RR：28～100 U/L）であった。本試験中に，トリグリセリド，総コレステロール，LDL コレステロール値は上昇したが，HDL コレステロール値は正常であった。

Day 1（2017 年 6 月 23 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 285 に，胆道仙痛（非重篤）と診断された。Day 288，ALT は 252 U/L（RR：0～33 U/L），AST は 89 U/L（RR：0～32 U/L），GGT は 356 U/L（RR：0～40 U/L），総ビリルビンは 0.88 mg/dL（RR：0.2～1.2 mg/dL）であった。胆道仙痛は，腹痛，疲労，及び倦怠感の症状を伴っていた。本被験者は，胆道疝痛発現前の数週間以内での，飲酒，薬物乱用，及び acetaminophen/paracetamol の使用を否定した。Metamizole sodium（2018 年 4 月 4 日），pantoprazole 及び alverine（いずれも 2018 年 4 月 4 日～2018 年 5 月 18 日），phospholipids（2018 年 4 月 5 日～2018 年 5 月 18 日）が投与された。

Day 350，トリグリセリドは 3.4 mmol/L（RR：0.3～1.7 mmol/L），総コレステロールは 6.6 mmol/L（RR：2.2～5.2 mmol/L），LDL コレステロールは 4.7 mmol/L（RR：1.6～3.3 mmol/L）であった。Day 364 に入院し，生化学検査パネルでアミラーゼ値が 477（RR：28～100；単位未報告），AST が 140（RR：0～32），総ビリルビンが 1.92（RR：0～1.2；単位未報告）と上昇していた。急性膵炎と診断された。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 341

であった。Day 366，超音波検査では，8 mm の胆石を有する胆嚢，不均質な膵臓が認められ，周囲の流体反応で約 52 mm に肥大していた。Day 368，CRP の上昇（92.6；RR：0～5，単位未報告）及び ALT の上昇（87；RR：0～33，単位未報告）が認められた。Drotaverine hydrochloride，metamizole sodium，omeprazole，nadroparin calcium，及び IV solutions（すべて 2018 年 6 月 21 日～2018 年 6 月 29 日）が投与された。急性膵炎を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 372 に急性膵炎は消失し，退院した。Day 454，胆石症に対する計画的な胆嚢切除のため入院した。入院時，ALT は 63.8 U/L（RR：5～31 U/L），AST は 39.8（RR：0～31，単位未報告），総ビリルビンは 0.61 µmol/L であった。翌日（Day 455），胆嚢切除が施行された。Cefazolin，enoxaparin sodium，lorazepam，metoclopramide hydrochloride，及び metamizole sodium（すべて 2018 年 9 月）が投与された。胆石症を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 457 に，胆道仙痛及び胆石症は消失し，退院した。

Day 687 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，急性膵炎を重篤（入院），Grade 3 と判断し，胆石症を重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，急性膵炎及び胆石症と治験薬との関連は否定できると判断した。急性膵炎の他の要因として，胆道仙痛を挙げた。治験依頼者は，急性膵炎は胆石症によるものと考えられるため，急性膵炎と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，胆石症の危険因子に関する情報が得られなかったため，胆石症と治験薬との関連を否定することはできなかった。

被験者 4012-019 - 重篤な有害事象（上腕骨骨折）

被験者背景：52 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，52 歳の白人女性で，SPMS に該当する RMS 患者である。患者は 2011 年 4 月 17 日に最初の MS 症状を経験し，2011 年 6 月 10 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 3 月 16 日に確認された。2017 年 3 月 20 日，RRMS は SPMS に移行した。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2017 年 9 月 4 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴の報告はなかった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，高血圧（2010 年 10 月 1 日～）に対する ramipril，うつ病（2013 年～）に対する fluoxetine であった。

Day 1（2017 年 10 月 19 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 175，職場で偶発的に転倒（偶発的な転倒の状況は未報告）し，左肩を負傷した。入院し，入院時に実施した X 線で，上腕骨骨折が認められた。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，

Day 169 であった。Day 175，左上肢の固定術が施行された。Day 176，CT スキャンでは，左上腕骨の近位端に多分節性骨折が認められた。Day 178，X 線でも，Day 175 と同様の結果であった。Ascorutin，durapatite，及び ultracet（いずれも 2018 年 4 月 16 日～2018 年 5 月 23 日）が投与された。上腕骨骨折を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 180 に退院した。Day 217 に上腕骨骨折は消失した。

Day 593 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，上腕骨骨折を重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，上腕骨骨折と治験薬との関連性は否定できると判断した。治験依頼者は，上腕骨骨折は偶発的な転倒によるため，上腕骨骨折と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 4045-001 - 重篤な有害事象（子宮平滑筋腫）

被験者背景：39 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，39 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2000 年に初めて MS を発症し，2011 年に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 12 月 20 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta 1b が 2012 年 7 月，glatiramer acetate（Copaxone 20）が 2015 年 2 月，glatiramer acetate（Copaxone 40）が 2017 年 3 月 6 日に，いずれも効果欠如で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 3 月 7 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴は，2 回の帝王切開（2008 年，2015 年）であった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，肥満（1987 年～）及び下肢の筋力低下（2012 年～）に対する治療はされず，子宮平滑筋腫（2016 年 6 月 29 日～）及び大腸菌性尿路感染（2016 年 12 月～）に対する cefuroxime 及び nitrofurantoin であった。

Day 1（2017 年 4 月 7 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 228 に，子宮平滑筋腫（悪化）（非重篤，Grade 1）と診断された。Day 336 に，非重篤判定の子宮平滑筋腫はさらに悪化し，重篤となり（重症度は Grade 1 のまま），入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 335 であった。Day 336，子宮摘出が施行された。子宮平滑筋腫を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 339 に子宮平滑筋腫は消失し，退院した。

Day 782，二重盲検投与期を完了し，継続投与試験（G2399 試験）に移行した。

治験担当医師は，子宮平滑筋腫（悪化）を重篤（入院），Grade 1 と判断した。

治験担当医師は，子宮平滑筋腫と治験薬との関連は否定できると判断した。他の要因として，子宮漿膜下筋腫（2016～）を挙げた。治験依頼者は，本被験者は子宮平滑筋腫の合併症を有することから，子宮平滑筋腫（悪化）と治験薬との関係は否定できると判断した。

被験者 4062-002 - 重篤な有害事象（頭痛）

被験者背景：30 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：NA

本被験者は，30 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2002 年 10 月に初めて MS を発症し，2005 年に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 7 月 21 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta-1a が 2014 年 8 月 1 日に有害事象で投与中止され，interferon beta-1b が 2016 年 12 月 11 日に効果欠如で投与中止され，teriflunomide が 2017 年 5 月 15 日に理由不明で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 8 月 15 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満で，CRP は 0.6 mg/L 未満（RR 未報告）であった。同日，EDSS スコアは 5.5 であった。

既往歴は低悪性度神経膠腫（1998 年）であった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，慢性頭痛（診断年不明）に対する metamizole，神経因性膀胱（2015 年 12 月 15 日～）に対する mirabegron，nifuratel，solifenacin succinate，及び tamsulosin であった。

Day 1（2017 年 9 月 29 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 201 に多発性硬化症再発を発現し，methylprednisolone sodium succinate（2018 年 4 月 21 日～2018 年 4 月 24 日）が投与された。Day 201，EDSS スコアは 5.5 であった。医師の判断（多発性硬化症再発及び疾患進行）により治験薬投与は中止され，最終投与日は Day 280 であった。2018 年 9 月 18 日（直近の治験薬投与から 75 日後），急性の頭痛を発現し，入院した。同日，CRP 値は 20.7（RR：0～5；単位未報告）であった。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 196 であった。Ketoprofen 及び meloxicam（いずれも 2018 年 9 月 18 日～2018 年 9 月 26 日）が投与された。2018 年 9 月 20 日，脳の CT スキャンを実施したが，異常は認められなかった。2018 年 9 月 26 日に頭痛は消失し，退院した。

2019 年 5 月 23 日に，本試験を完了した。

治験担当医師は，頭痛を重篤（入院），Grade 1 と判断した。

治験担当医師は，頭痛と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，本被験者の慢性頭痛の合併症及び原疾患から，頭痛と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 5005-001 - 重篤な有害事象（上腹部痛，失神）

被験者背景：36 歳，男性，白人

投与群：OMB 群

事象 1：上腹部痛

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

事象 2：失神

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，36 歳の白人男性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2016 年 7 月 29 日に初めて MS を発症し，2016 年 8 月 6 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 7 月 29 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2016 年 10 月 3 日），喫煙者（7.5 pack-years）であり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。禁煙補助薬として bupropion hydrochloride（2017 年 10 月 3 日～）が投与された。マリファナの娯楽的使用者であった。スクリーニング時の臨床検査値は，AST が 24 U/L（RR：≤41 U/L），ALT が 57 U/L（RR：≤45 U/L），ALP が 59 U/L（RR：30～125 U/L），総ビリルビンが 9 µmol/L（RR：2～21 µmol/L），GGT が 44 U/L（RR：2～65 U/L）であった。

既往歴は，胆嚢障害及び胆嚢切除（いずれも 2008 年），誤嚥肺炎（2010 年）及び視神経炎（2016 年 7 月 29 日）であった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，胃食道逆流性疾患（1999 年～）に対する omeprazole 及び pantoprazole，胃腸潰瘍（2010 年～）に対する antacids，高血圧（2012 年～）に対する lisinopril 及び hydrochlorothiazide，片頭痛，不眠症，及び尿失禁（2016 年 7 月 30 日～）に対する治療はされず，うつ病（2016 年 7 月 30 日～）に対する amitriptyline，不安（2016 年 7 月 30 日～）に対する alprazolam であった。

Day 1（2016 年 11 月 16 日）に治験薬初回投与を受けた。

事象 1：（上腹部痛）

Day 85 に，胸痛，息切れ，潮紅，悪心，及び不安を伴う原因不明の上腹部痛を発現し，救急外来を受診した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 57 であった。症状に基づき，以下の臨床検査を実施した：胸部 CT 血管造影法では，臨床的に重要ではない傍隔壁型気腫性変化が認められ，心電図では洞性頻脈，軽度の前外側梗塞，及び T 波逆転が認められ，いずれの結果も臨床的に重要ではなかった。同日（Day 85），腹部 CT 血管造影法では，脂肪肝（非重篤，Grade 1）が認められた。リパーゼの上昇［92 U/L（RR：8～78 U/L）］が認められた。Day 86 に，上腹部痛のため，精査目的で入院した。入院中に採取した臨床検査検体では，肝機能検査は正常であ

った。リパーゼは 19 U/L，乳酸は 0.6 mmol/L，トロポニン-I は 0.01（RR：≤0.028，単位未報告）であった。感染の徴候は認められなかった。上腹部痛に対して，lorazepam，paracetamol，及び morphine（すべて 2017 年 2 月 8 日～），sodium chloride（2017 年 2 月 8 日～2017 年 2 月 9 日），iopamidol（2017 年 2 月 9 日）が投与された。上腹部痛を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 88 に便秘（非重篤）を発現し，Macrogol（polyethylene glycol）（2017 年 2 月 11 日～）が投与された。同日（Day 88）に上腹部痛は消失し，全身性炎症反応症候群の診断で退院となったが，治験担当医師によれば，診断基準は満たしていなかった。Day 93 に，肝機能検査値上昇（非重篤）（AST 47 U/L，ALT 132 U/L，ALP 60 U/L，総ビリルビン 5 µmol/L，GGT 149 U/L）が認められた。肝機能検査値上昇に対して，治療薬は処方されなかった。Day 121 に肝機能検査値上昇は消失した。

治験担当医師は，上腹部痛を重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，本被験者が合併症に逆流性食道炎を有しており，症状が一致することから，上腹部痛と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，本被験者が合併症に逆流性食道炎を有していることから，上腹部痛と治験薬との関連は否定できると判断した。

事象 2：（失神）

Day 142 に，胸痛及び失神を発現し，救急外来を受診し，入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，同日（Day 142）であった。Day 140 に，悪心（非重篤）を発現していた。入院時，血圧測定値は 151/93 mmHg 及び 157/83 mmHg，脈拍数測定値は 76 bpm 及び 92 bpm，呼吸数は 15 回/分，体温は 98.6 F，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO_2）は 99～100%，トロポニンは 0.010（RR：≤0.028）と低かった。頚椎 MRI では，第 5～6 頚椎の脊髄右縁に T2 過敏症の小病変が認められ，アーチファクト性又は小病変と考えられた。造影剤を使用しない頚椎の CT スキャンでは，急性の頚椎骨折又は亜脱臼の徴候は認められなかった。心電図では，顕著な洞性不整脈を伴う洞調律が認められ，胸部 X 線は正常であり，重大な心肺異常は認められなかった。失神に対して，duloxetine 及び sodium chloride が投与され，悪心の予防目的で ondansetron が投与された（いずれも 2017 年 4 月 6 日～2017 年 4 月 7 日）。失神を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。治験担当医師は，Month 5 の治験薬投与日と同日に発現している当該事象を潜在的な注射に伴う全身反応ではないと判断した。Day 143 に，悪心及び失神は消失した。

医師の判断（コンプライアンスの不遵守及び効果欠如）により治験薬投与は中止され，最終投与日は Day 142 であった。2018 年 5 月 2 日，医師の決断（コンプライアンスの問題）に従い，本試験を中止し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，失神を重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，失神と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，失神の危険因子に関する情報が得られなかったため，失神と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 5014-004 - 重篤な有害事象（足関節部骨折）

被験者背景：36 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，36 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2019 年 1 月に初めて MS を発症し，1999 年 2 月に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 11 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta-1a が 2000 年に有害事象（詳細不明）で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 4 月 3 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴は，輸血（2016 年 3 月），貧血（2016 年 5 月），及び右膝関節痛（2016 年 10 月）であった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，フォンウィルブランド病（2009 年～），不安及びうつ病（2012 年～）に対する escitalopram oxalate であり，パニック発作（2012 年～）に対する治療はされなかった。

Day 1（2017 年 5 月 15 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 257 に，自宅の階段で滑って左足首を骨折し，関節痛（非重篤）を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 232 であった。入院時に行った X 線で左側の足関節部骨折が認められた。Tramadol（2018 年 1 月 26 日～2018 年 2 月 3 日）が投与された。Day 265，左足関節部骨折修復術が施行され，oxycodone hydrochloride paracetamol（Oxycocet）（2018 年 2 月 3 日～2018 年 2 月 17 日）が投与された。足関節部骨折を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。同日（Day 265）に足関節部骨折は消失した。Day 279 に関節痛は消失した。

Day 757 に，二重盲検投与期を完了し，継続投与試験（G2399 試験）に移行した。

治験担当医師は，足関節部骨折を重篤（医学的に重要），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，足関節部骨折は偶発的な転倒によるものであり，多発性硬化症（歩行異常のない患者）とは関連がないため，足関節部骨折と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，足関節部骨折は偶発的な転倒によるため，治験担当医師の評価と一致し，足関節部骨折と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 5018-003 - 重篤な有害事象（薬剤離脱症候群）

被験者背景：52 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，52 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2016 年 5 月 1 日に初めて MS を発症し，2016 年 5 月 25 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 5 月 25 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta 1a が 2016 年 9 月 1 日に効果欠如で投与中止された。スクリーニング時（2016 年 9 月 26 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴は感覚鈍麻（2016 年 5 月 24 日）であった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，不安及びうつ病（いずれも 1999 年～）に対する aripiprazole，duloxetine，fluoxetine，及び sertraline，頭痛（2016 年 9 月～）に対する para seltzer であり，ビタミン D 欠乏（2016 年 8 月 23 日～），関節痛（2016 年 9 月～），背部痛（2010 年～），睡眠時無呼吸症候群（2012 年 1 月 1 日～），注意力障害（2007 年～）に対する治療はされなかった。

Day 1（2016 年 11 月 14 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 585～2016 年 8 月（日付不明），うつ病に対して sertraline 200 mg 1 日 1 回投与され，本被験者の状態は安定していた。Day 586 から 2 週間かけて，sertraline 100 mg 1 日 1 回に漸減し，Day 619 に投与中止するまで，さらに 2 週間かけて sertraline 25 mg 1 日 1 回に漸減した。本被験者の精神面の健康は，精神科医によって管理されていた。Sertraline 200 mg 1 日 1 回で安定していたが，本被験者が全体的に服薬量を減らしたいと考え，本被験者の治療用量を再検討するために sertraline を漸減した。Day 615，急激な浮動性めまい及び左足の刺痛の症状で入院し，sertraline の薬剤離脱症候群と診断された。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 590 であった。胸部 X 線と同様に甲状腺刺激ホルモン（TSH）を含むすべての臨床検査は，正常であった。Sertraline 離脱に関連した全身しびれに対して methylprednisolone が静脈投与された。薬剤離脱症候群を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 617 に薬剤離脱症候群は消失し，退院した。

2019 年 2 月 18 日に，二重盲検投与期を完了し，継続投与試験（G2399）に移行した。

治験担当医師は，薬剤離脱症候群を重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，sertraline の漸減により，一時的に症状が発現したと考えられることから，薬剤離脱症候群と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，sertraline を離脱していることから，薬剤離脱症候群と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 5026-008 - 重篤な有害事象（小腸炎）

被験者背景：53 歳，男性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，53 歳の白人男性で，RRMS に該当する RMS 患者である。1990 年に初めて MS を発症し，2011 年に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 2 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 2 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta 1a が 2013 年，teriflunomide が 2016 年 10 月に，いずれもに理由不明で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 11 月 2 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴は，胆嚢障害（1995 年）及び下痢（2016 年）であった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，高血圧（2013 年～）に対する metoprolol であった。

Day 1（2017 年 11 月 14 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 189 に，悪心及び嘔吐を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 171 であった。静脈内輸液が実施された。Day 190，嘔吐及び下痢を伴う胸部及び下肢に筋痙攣が認められ，小腸炎と診断され，入院した。Day 191，右上腹部の MRI，CT スキャン，及び超音波検査では異常は認められなかった。臨床検査では，肝機能検査がわずかに上昇していた。同日（Day 191），食事はしっかり摂取でき，退院した。小腸炎を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 193 に小腸炎は消失した。小腸炎は，食中毒とは関連がないと報告された。Day 322 に，追跡不能と判定されたため，本試験を中止し，最終投与日は，Day 283 であった。

治験担当医師は，小腸炎を重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，小腸炎に起因する諸症状であり，小腸炎と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，得られた情報からは包括的な因果関係の評価ができなかったため，小腸炎と治験薬との関連は評価不能と判断した。

被験者 5032-006 - 重篤な有害事象（頚部痛，ウイルス性気道感染）

被験者背景：50 歳，女性，黒人

投与群：OMB 群

事象 1：頚部痛

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

事象 2：ウイルス性気道感染

治験薬との関連：否定できない

早期治療中止：なし

本被験者は，50 歳の黒人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2002 年に初めて MS を発症し，MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 3 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferons が 2007 年に効果欠如で投与中止され，natalizumab が 2015 年 4 月に理由不明で投与中止され，dimethyl fumarate が 2017 年 7 月 5 日に効果欠如で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 7 月 5 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，歩行障害（2002 年～）に対する fampridine，末梢神経障害（2002 年～），徐脈，及び高血圧（いずれも 2017 年～）に対する治療はされず，全身慢性疼痛（2002 年～）に対する cyclobenzaprine hydrochloride，morphine sulfate，及び meloxicam であった。

Day 1（2017 年 8 月 14 日）に治験薬初回投与を受けた。

事象 1：（頚部痛）

Day 280 に，浮動性めまい及び悪心（いずれも非重篤）を伴う頚部痛を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 255 であった。また，頭痛，霧視，及び手足を含む左側身体に極度の脱力感が認められた。Day 283，症状が悪化し，頚部痛により救命救急室に搬送されたが，心電図及び脳 CT は正常であった。翌日（Day 284），入院した。同日，MRI では，C5 レベルの頸髄に脱髄が広範囲に認められたが，新規病変及び Gd 造影病変も認められず，パターンに重要な変化はなく，脳の CT スキャンでは，重大な変化も認められず，脳実質は正常と判定された。Lorazepam 及び oxycodone（いずれも 2018 年 5 月 23 日），hydromorphone hydrochloride 及び paracetamol（いずれも 2018 年 5 月 24 日～2018 年 5 月 30 日）が投与された。悪心に対して metoclopramide（2018 年 5 月 24 日～2018 年 5 月 30 日）及び ondansetron（2018 年 5 月 23 日～2018 年 5 月 30 日），浮動性めまいに対して meclozine（2018 年 5 月 30 日）が投与された。頚部痛を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 290 に頚部痛，浮動性めまい，及び悪心は消失し，退院した。

治験担当医師は，頚部痛を重篤（入院），Grade 1 と判断した。

治験担当医師は，頚部痛と治験薬との関連性は否定できると判断した。治験依頼者は，本被験者が合併症に慢性疼痛を有しており，疼痛は原疾患に関連していると考えられることから，頚部痛と治験薬との関連は否定できると判断した。

事象 2：（ウイルス性気道感染）

Day 492 に，感冒及び咳嗽（非重篤）が認められ，ライノウイルス感染による急性呼吸器疾患を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 492 であった。ライノウイルス感染に対して Diphenhydramine paracetamol phenylephrine（Theraflu），pseudoephedrine（2018 年 12 月 18 日～2019 年 1 月 21 日），methylprednisolone（2019 年 1 月 22 日～2019 年 1 月 29 日），Combivent（2019 年 1 月 22 日～2019 年 1 月 27 日），guaifenesin 及び budesonide formoterol fumarate（2019 年 1 月 23 日～2019 年 1 月 31 日），azithromycin（2019 年 1 月 26 日～2019 年 1 月 30 日），salbutamol（2019 年 1 月 28 日），咳嗽に対して dextromethorphan guaifenesin（2019 年 1 月 28 日～2019 年 1 月 29 日）が投与された。Day 527，咳嗽及び鬱血が未消失のため，救命救急室へ搬送され，入院した。異なる時間間隔での呼吸数はそれぞれ 22 回/分，20 回/分，及び 18 回/分であった。Day 528，CT スキャンでは，肺動脈塞栓の徴候及び急性肺硬化は認められず，心電図では正常洞調律であった。Day 529，喀痰培養検査では，正常な内因性細菌叢が適度に成長していた。ウイルス性気道感染を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 533 に退院した。Day 537 に，ウイルス性気道感染及び咳嗽は消失した。

Day 675 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，ウイルス性気道感染を重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，治験薬及び対照薬の双方にウイルス感染が既存のリスクとして挙げられていることから，ウイルス性気道感染と治験薬との関連は否定できないと判断した。治験依頼者は，ウイルス性気道感染は治験薬と時間的に関連していたため，ウイルス性気道感染と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 5033-002 - 重篤な有害事象（虫垂炎）

被験者背景：23 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できない

早期治療中止：なし

本被験者は，23 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2003 年に初めて MS を発症し，2010 年 9 月 10 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 3 回，同 12 ヵ月以内に 2 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 1 月 27 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，fingolimod が 2014 年 6 月に投与中止，2014 年 7 月に

再開，2014 年 12 月 15 日に理由不明で再び投与中止され，interferon beta 1a は 2012 年 12 月に効果欠如で投与中止され，peginterferon beta 1a は 2016 年 4 月に理由不明で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 3 月 30 日），喫煙歴（0.150 pack-years，2016 年 12 月に禁煙）があり，アルコール摂取量は 1～2 drink/day であった。

既往歴は，中枢神経系に起因する回転性めまい（2015 年 5 月），便秘（2015 年 12 月 7 日），下腹部痛及び下痢（いずれも 2016 年 11 月 11 日），消化不良及び浮動性めまい（いずれも 2017 年 2 月 27 日）であった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，不安（2012 年～），倦怠感及び背部痛（いずれも 2015 年 10 月 7 日～），筋痙縮及び頚部痛（いずれも 2016 年 3 月 10 日～），視野欠損（2016 年 11 月 11 日～）に対する治療はされず，不眠症に対する melatonin，片頭痛（2015 年 10 月 7 日）に対する rizatriptan benzoate であった。本被験者の姉妹 2 名は，虫垂炎により虫垂切除術が施行されていた。

Day 1（2017 年 4 月 19 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 388 に，腹痛を発現し，同日，入院した。Day 388，腹部 CT 検査では，虫垂の直径が 8 mm に肥大しており，白血球数は 16.6×10^9/L，血小板数は 264×10^9/L，リンパ球絶対数は 0.8×10^9/L（RR 未報告）であった。同日（Day 388）に，腹腔鏡下虫垂切除術が施行された。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 366 であった。Bupivacaine hydrochloride，lidocaine，suxamethonium chloride，cefoxitin，dexamethasone，fentanyl，hydromorphone，lactated ringers，lidocaine，ketorolac tromethamine，及び propofol（すべて 2018 年 5 月 11 日），morphine 及び hydrocodone acetaminophen (Procet)（いずれも 2018 年 5 月 11 日～2018 年 5 月 12 日）が投与された。虫垂炎をを理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 389 に虫垂炎は消失し，退院した。

Day 792 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，虫垂炎を重篤（入院），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，B 細胞除去療法は感染の危険性を高める可能性があるため，虫垂炎と治験薬との関連は否定できないと判断した。治験依頼者は，虫垂炎の危険因子に関する情報が得られなかったため，虫垂炎と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 5042-006 - 重篤な有害事象（虫垂炎）

被験者背景：25 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，25 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2016 年 8 月 18 日に初めて MS を発症し，2016 年 11 月 21 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 2 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，

2017 年 1 月 18 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2017 年 6 月 12 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴及びスクリーニング時の合併症はなかった。

Day 1（2017 年 7 月 10 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 104，右下腹部に進行性不快感を伴う臍周囲痛，食欲減退，歩行時疼痛，及び悪心を発現し，入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 85 であった。Day 105（2017 年 10 月 22 日），腹部の CT スキャンでは，軽度の虫垂膨張及び壁肥厚が認められ，白血球数が $22.8 \times 10^3/\mu L$（RR：4～$11 \times 10^3/\mu L$），好中球絶対数が $20.2 \times 10^3/\mu L$（RR：1.8～$7.0 \times 10^3/\mu L$）であり，早期又は限局性の虫垂炎が認められたが，包括的な生化学検査は正常であった（結果は未報告）。同日（Day 105），虫垂切除術が施行された。虫垂炎を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 105 に虫垂炎は消失し，退院した。

Day 680 に，二重盲検投与期を完了し，継続投与試験（G2399 試験）に移行した。

治験担当医師は，虫垂炎を重篤（入院），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，虫垂炎と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，虫垂炎の危険因子に関する情報が得られなかったことから，虫垂炎と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 5055-014 - 重篤な有害事象（尿路感染）

被験者背景：45 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，45 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。1999 年 2 月に初めて MS を発症し，1999 年 5 月に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 10 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta 1a が 2002 年 6 月，glatiramer acetate が 2004 年に，いずれも有害事象で投与中止され，fingolimod hydrochloride が 2010 年に理由不明で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 8 月 17 日），喫煙歴（5 pack-years，2000 年に禁煙）があり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。スクリーニング時，白血球数は $10.29 \times 10^9/L$（RR：3.5～$10.5 \times 10^9/L$），好中球絶対数は $7.6 \times 10^9/L$（RR：2.1～$7.8 \times 10^9/L$）であった。

スクリーニング時の合併症は，慢性間欠性尿路感染（1977 年～），汎感受性大腸菌感染（診断年不明），及び JC ポリオーマウイルス検査陽性（2016 年 1 月 23 日～）であり，治療はされなかった。

Day 1（2017 年 9 月 27 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 254 に，歩行困難な尿路感染を発現し，入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 251 であった。白血球数は 7.03 × 10^9/L，好中球絶対数は 5.1 × 10^9/L であった。造影剤の有無にかかわらず，胸椎 MRI 及び脳 MRI は，2017 年 2 月 9 日の以前の MRI と比較して，重要な変化は認められなかった。尿検査は，異常（混濁，比重 1.02，蛋白 1+，ケトン体微量，白血球エステラーゼ 3+，白血球 > 182，培養の結果なし）であった。尿中培養は陰性であったが（日付不明），過去に汎感受性大腸菌感染の既往歴があった。尿路感染に対して ceftriaxone sodium（2018 年 6 月 7 日～2018 年 6 月 8 日），cefdini（2018 年 6 月 9 日～2018 年 6 月 16 日）が投与された。尿路感染を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 256 に尿路感染は消失し，Omnicef 及び baclofen が処方され，退院した。

Day 568 に，患者の判断（同意撤回）により本試験を中止した。本被験者は仕事で休みがとれず，来院することができなくなったため，自宅に近い神経科医で Ocrevus の静脈投与を開始することになったと治験担当医師より報告された。

治験担当医師は，尿路感染を重篤（入院），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，尿路感染と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，尿路感染は治験薬と時間的に関連していたため，尿路感染と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 5057-006 - 重篤な有害事象（自殺念慮）；投与中止に至った有害事象（血中免疫グロブリン G 異常）

被験者背景：45 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：あり（血中免疫グロブリン G 異常）

本被験者は，45 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2015 年 12 月 6 日に初めて MS を発症し，2016 年 2 月 4 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 5 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 12 月 26 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，dimethyl fumarate が 2016 年 5 月 25 日，interferon beta-1a が 2016 年 8 月に，いずれも効果欠如で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 2 月 15 日），喫煙歴（1.5 pack-years，2013 年 4 月に禁煙）があり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。同日（2017 年 2 月 15 日），免疫グロブリン G は 6.44 g/L（RR：7～16 g/L）であった。

スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，不眠症（2013 年～）に対する zolpidem tartrate，末梢神経障害（2016 年 10 月～）に対する oxycocet であった。

Day 1（2017 年 3 月 15 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 29 に，血中免疫グロブリン G 異常（5.03 g/L）を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 29 であった。Day 52 に実施された再検査では，免疫グロブリン G 低値

（5.10 g/L）が認められた。治療薬は処方されなかった。血中免疫グロブリン G 異常のため治験薬投与は中止され，最終投与日は Day 55 であった。血中免疫グロブリン G 減少は，2017 年 5 月 30 日にも確認された（IgG 5.41 g/L）。

2019 年 2 月 21 日（治験薬最終投与から 654 日後），自殺念慮を発現し，入院した。自殺念慮に対して，治療薬は処方されなかった。2019 年 2 月 28 日に自殺念慮は消失し，退院した。電子版 C-SSRS の評価では，スクリーニングから最終来院まで，自殺念慮又は自殺行為は陰性であった。

2019 年 5 月 8 日に，本試験を完了した。

最終報告時点で，血中免疫グロブリン G 異常は未消失であった。

治験担当医師は，自殺念慮を重篤（生命を脅かすもの），Grade 4 と判断した。

治験担当医師は，血中免疫グロブリン G 異常と治験薬との関連は否定できないと判断したが，自殺念慮と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，自殺念慮が治験薬の最終投与日から約 21 ヵ月後に発現しており，MS 疾患を有する患者は自殺念慮の有病率が高いことから，自殺念慮と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 5073-008 - 重篤な有害事象（失神，肺炎，交通事故）；注目すべき有害事象（粘膜皮膚カンジダ症）

被験者背景：43 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

事象 1：粘膜皮膚カンジダ症

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

事象 2：失神

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

事象 3：肺炎

治験薬との関連：否定できない

早期治療中止：なし

事象 4：交通事故

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，43 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2015 年 9 月 3 日に初めて MS を発症し，2016 年 9 月 27 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 2 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，dimethyl fumarate が 2016 年 10 月，

glatiramer acetate が 2017 年 5 月 8 日に，いずれも有害事象で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 5 月 8 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴は呼吸困難（2016 年 9 月 16 日）であった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，片頭痛に関連した視野欠損（2011 年～）に対する topiramate，うつ病（2016 年～）に対する fluoxetine hydrochloride，trazodone，及び doxepin，高血圧（2016 年～）に対する nebivolol hydrochloride，不眠症（2016 年～）に対する melatonin，mirtazapine，tizanidine，及び trazodone，認知障（2014 年～），不安，変形性脊椎症，ミオクローヌス，及び神経痛（すべて 2016 年～）に対する治療はされなかった。

Day 1（2017 年 5 月 30 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 77 に，口腔カンジダ症（非重篤，Grade 2）を，Day 92 に膣カンジダ症（非重篤，Grade 1）を発現した。Fluconazole（2017 年 8 月 15 日～2017 年 8 月 31 日）が投与された。Day 92 に，口腔カンジダ症及び膣カンジダ症は消失した。治験担当医師は，口腔カンジダ症及び膣カンジダ症と治験薬との関連は否定できると判断した。

Day 352 に，視力障害及び筋痙直（いずれも非重篤）を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 350 であった。Baclofen（2018 年 5 月 16 日）が投与された。Day 383 に筋痙直は消失した。

事象 1：（粘膜皮膚カンジダ症）

Day 381 に，膣カンジダ症及び咽頭に粘膜皮膚カンジダ症を発現した。Fluconazole，miconazole（2018 年 6 月 15 日～2018 年 7 月 10 日），nystatin（2018 年 6 月 26 日～2018 年 7 月 10 日）が投与された。粘膜皮膚カンジダ症を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 407 に粘膜皮膚カンジダ症は消失した。既往歴（2017 年 8 月の類縁疾患）に基づいてのみの診断であり，皮膚スワブ及び／又は皮膚擦過物の顕微鏡検査，及び培養は実施されなかった。

治験担当医師は，粘膜皮膚カンジダ症を非重篤，Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，粘膜皮膚カンジダ症と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，粘膜皮膚カンジダ症は治験薬の継続中に，fluconazole の投与によって消失していることから，粘膜皮膚カンジダ症と治験薬との関連は否定できると判断した。

事象 2：（失神）

Day 477 に失神を発現し，入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 473 であった。エリプティカルエクササイズマシーンで 5 マイルの運動をしている際に，ジムで気を失ったと報告された。肩甲骨間の疼痛が，肩と胸に放散していることから，本被験者は心臓発作と考えた。振戦があったため，救急救命士は 30 分間脈拍及び血圧を計測することができなかった。入院中には，同日（Day 477）に消失した痙攣様の発作（非重篤），記憶喪失が発現し，鎮静薬が静脈内投与された。心電図では頻脈（非重篤）を認め，心拍数は 64 bpm から 119 bpm（最高は

135 bpm）に変化した。弓なり緊張を発現した。また，嚥下障害（非重篤），腕，脚，及び頭部にそう痒（非重篤）が認められ，頭頂部頭痛を伴う片頭痛（非重篤），羞明及び頚部痛，及び 2 回の膀胱失禁が認められた。2 日間歩行器なしで歩くことができず，脚が「跳ね返る」ことが止められず，下肢静止不能となり，名前を書くことができなくなり，振戦が再発した。

股関節から下に完全な右下肢しびれ感が認められ，当該施設で理学療法を受けた。ER で尿閉（非重篤）を発現し，滞留は不完全であり，高度血尿を伴う膀胱炎（非重篤）のため，膀胱を空にしようと力まざるを得ず，ciprofloxacin（2017 年 8 月 3 日～2017 年 8 月 16 日，2018 年 9 月 18 日～2018 年 9 月 28 日）が投与された。失神を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 486 に失神は消失（後遺症あり）し，退院した。Day 486 に頻脈は消失した。翌日（Day 487）に膀胱炎は消失した。Day 490 にそう痒症は消失した。Day 549 に尿閉は消失した。

治験担当医師は，失神を重篤（入院），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，失神と治験薬との関連は否定できると判断した。治験担当医師は，多発性硬化症再発を否定し，振戦及びうつ病に対してそれぞれ投与された併用薬の ropinirole hydrochloride 及び fluoxetine hydrochloride に起因する可能性が高いと判断した。治験依頼者は，得られた情報からは包括的な因果関係の評価ができなかったため，失神と治験薬との関連は評価不能と判断した。

有害事象 3：（肺炎）

Day 521，筋腫と月経過多による計画的な腹腔鏡下子宮摘出右卵管卵巣摘除術のため，入院した。入院中の Day 523，子宮摘出から軽快中に両側性肺炎を発現し，入院は延長となった。胸部 X 線で，両側性肺炎が確認された。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 506 であった。Day 523，尿路感染（非重篤，Grade 2）と診断され，ceftriaxone sodium （2018 年 11 月 3 日～）が投与された。Day 526，気管支鏡検査では微生物陰性であり，静注造影剤を用いた腹部及び骨盤の CT スキャンでは，骨盤内に液体（臨床的に重要ではないと評価された卵巣嚢胞破裂に関連する可能性がある）及び肺底部の斑状の気腔浸潤（直近の気管支鏡検査に関連する可能性がある）が認められた。細胞診染色では，抗酸菌，真菌成分，及びカリニ肺炎が認められたが，細胞診染色の結果を確定する他の検査及び診断法は実施されなかった。Day 543～Day 549 に血液培養が実施されたが，微生物の成長は認められなかった。抗生物質が静脈投与され，salbutamol sulfate（Accuneb）（2018 年 11 月 12 日～），methylprednisolone，hydrocodone bitartrate paracetamol（Norco），salbutamol（Proventil HFA）（2018 年 11 月 12 日～），及び vancomycin（2018 年 11 月 1 日～2018 年 11 月 12 日）を含むステロイドが投与された。肺炎を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 532 に肺炎は消失し，退院した。最終報告時点で，視力障害，片頭痛状態，嚥下障害，及び尿路感染は未消失であった。

治験担当医師は，肺炎を重篤（入院），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，肺炎と治験薬との関連は否定できないと判断した。治験依頼者は，肺炎は治験薬と時間的に関連していたため，肺炎と治験薬との関連は否定できないと判断した。

有害事象 4：（交通事故）

Day 687（最終連絡日），2019 年 3 月（日付不明）に交通事故に巻き込まれたと報告があった。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 598 であった。車が赤信号で停車中に，背後から衝突された。ヘッドレストに殴打し，エアバッグは作動しなかった。多発性脳振盪が認められたが，意識消失はなかった。地元の救命救急室で診察され，入院しなかった。地元の救命救急室で，頭部 CT が実施され，脳震盪及び C5‐C6‐C7 椎間板ヘルニアが認められた。交通事故を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。2019 年 3 月に交通事故は消失した。

Day 687 が，本被験者との最終連絡日であった。Day 687 以降も，連絡を取ろうと何度か試みたが，連絡をとることはできなかった。Day 700 に，文書を送付したが，署名は得られなかった。追跡不能と判定されたため，本試験を中止した。

治験担当医師は，交通事故を重篤（生命を脅かすもの），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，交通事故と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，得られた情報からは包括的な因果関係の評価ができなかったため，交通事故と治験薬との関連は評価不能と判断した。

被験者 5097-003 - 重篤な有害事象（3 回目の血管浮腫）；投与中止に至った有害事象（咽頭膨脹，口蓋垂腫大）

被験者背景：41 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できない（咽頭膨脹，口蓋垂腫大）；否定できる（3 回目の血管浮腫）

早期治療中止：あり（咽頭膨脹，口蓋垂腫大）

本被験者は，41 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2015 年 12 月 20 日に初めて MS を発症し，2016 年 4 月に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 3 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 5 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2016 年 10 月 27 日），アルコール摂取量は 3～4 drink/day 以上であった。

既往歴は，伝染性単核症（1991 年）及び基底細胞癌（2016 年 1 月 28 日）であった。

Day 1（2016 年 11 月 29 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 352 に高血圧（非重篤）を発現し，lisinopril（2017 年 11 月 15 日～2017 年 12 月 5 日）が投与された。Day 372，lisinopril の投与に伴い上唇に血管浮腫（1 回目）を発現し，famotidine，diphenhydramine，及び loratadine（いずれも 2017 年 12 月 5 日）が投与された。翌日（Day 373），高血圧の治療は，lisinopril から losartan potassium (Cozaar)に変更され，血管浮腫（1 回目）は，消

失した。口腔咽頭痛（非重篤）を 3 回（2017 年 2 月 5 日～2017 年 2 月 6 日， 2017 年 6 月 20 日～2017 年 6 月 22 日，2018 年 1 月 9 日～2018 年 1 月 11 日）発現した。Ascorbic acid herbal nos levoglutamide lysi（2017 年 2 月 5 日，2017 年 6 月 20 日～2017 年 6 月 22 日，2018 年 1 月 9 日～2018 年 1 月 11 日）が投与された。

Day 447 に，咽頭の奥に咽頭膨脹及び口蓋垂腫大（いずれも非重篤，Grade 1）を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 434 であった。Methylprednisolone sodium succinate（2018 年 2 月 18 日）が投与された。Day 447 に咽頭膨脹及び口蓋垂腫大は消失した。Day 449 に，アレルギー検査を実施し，陰性であった。咽頭膨脹及び口蓋垂腫大のため治験薬投与は中止され，最終投与日は Day 453 であった。

2018 年 3 月 23 日，咽頭膨脹及び口蓋垂腫大のため，二重盲検期を中止し，追跡調査期に移行した。

2018 年 4 月 8 日（最終投与から 43 日後），発声障害を伴う口腔及び舌の血管浮腫（原因不明，2 回目）（いずれも非重篤）を発現した。Diphenhydramine，famotidine，及び methylprednisolone sodium succinate（いずれも 2018 年 4 月 8 日）が投与された。血管浮腫（2 回目）及び発声障害は，翌日（2018 年 4 月 9 日）に消失した。2018 年 4 月 25 日（最終投与から 60 日後），顔面，頚部，咽頭周囲に炎症を発現し，顔面の血管浮腫（3 回目）と診断され，入院した。Cetirizine hydrochloride（2018 年 4 月 26 日～2018 年 5 月 5 日），diphenhydramine，famotidine（いずれも 2018 年 4 月 25 日～2018 年 4 月 26 日），及び prednisone（2018 年 4 月 26 日～2018 年 4 月 28 日）が投与された。翌日（2018 年 4 月 26 日）に血管浮腫（3 回目）は消失し，退院した。顔面，頚部，咽頭周囲の炎症を再発した原因として，高血圧薬（losartan potassium）の投与及び子宮内避妊器具の使用が挙げられた。2018 年 4 月 25 日に Losartan potassium を投与中止し，amlodipine に変更した。2018 年 5 月 5 日に，子宮内避妊具を抜去した。これらの治療にもかかわらず，炎症の継続が認められた。

治験担当医師は，血管浮腫（3 回目）を重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，咽頭膨脹及び口蓋垂腫大と治験薬との関連は否定できないと判断した。治験担当医師は，血管浮腫（3 回目）と治験薬との関連は否定できると判断し，併用薬の losartan との関連関連は否定できないと判断した。治験依頼者は，咽頭膨脹及び口蓋垂腫大は，併用薬の losartan に関連して発現した血管浮腫が要因と考えられることから，咽頭膨脹，口蓋垂腫大，及び血管浮腫と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 5097-007 - 重篤な有害事象（基底細胞癌）

被験者背景：43 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，43 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2014 年に初めて MS を発症し，2017 年 10 月 3 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 8 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2017 年 11 月 20 日），喫煙歴（3 cigarettes per week，2015 年 7 月 4 日に禁煙）があり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴は，左腕及び左頬の基底細胞癌（いずれも 2017 年 1 月）であった。スクリーニング時，2017 年 1 月に診断された左頬の基底細胞癌が完全切除されたと報告されたが，追加情報は提供されなかった。前疾患修飾療法，免疫抑制療法，及び非治癒潰瘍等の素因となる危険因子は認められなかった。

Day 1（2017 年 12 月 7 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 120 に，左頬のパンチ生検を実施し，左頬の基底細胞癌と診断された。病変は結節型，Mohs 適正使用基準（AUC）スコアは 8（適切），ステージ 1，大きさは 0.6 × 0.5 cm であったと報告された。基底細胞癌を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。

Day 133 に，新たな摘出術（Mohs 外科手術）が施行され，基底細胞癌は消失した。Day 257，医師の判断（基底細胞癌の再発）により治験薬投与は中止され，最終投与日は Day 255 であった。

同日（Day 257）に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，基底細胞癌を重篤（医学的に重大），Grade 1 と判断した。

治験担当医師は，基底細胞癌は既往歴に関連していると考えられることから，基底細胞癌と治験薬との関連は否定できると判断した。

治験依頼者は，本被験者が基底細胞癌の既往歴を有することから，基底細胞癌と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 5098-002 - 重篤な有害事象（基底細胞癌）

被験者背景：40 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，40 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2016 年 11 月 20 日に初めて MS を発症し，2016 年 12 月 2 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 12 月 2 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2017 年 1 月 12 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴は，頭皮の基底細胞癌（2014 年及び 2015 年）であった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，いびき（2000 年～）に対する治療はされず，疲労（2014 年～）に対する methylphenidate，浮動性めまい（2016 年～）に対する治療はされなかった。家族歴は母方祖母に卵巣癌があった。

Day 1（2017 年 2 月 8 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 258 に左側鼻の生検を実施し，左側鼻の基底細胞癌（Grade 3）と診断された。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 252 であった。Day 359 に Mohs（モース顕微鏡手術）が施行され，基底細胞癌を除去し，epinephrine（2018 年 2 月 1 日～2018 年 2 月 1 日）を含む octocaine 及び paracetamol（2018 年 2 月 1 日）が投与された。基底細胞癌を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 359 に基底細胞癌は消失した。

Day 841 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，基底細胞癌を重篤（医学的に重大），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，基底細胞癌と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，本被験者が基底細胞癌の既往歴を有することから，基底細胞癌と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 6023-006 - 重篤な有害事象（転倒，椎間板圧迫，脳振盪，肋骨骨折，腱損傷）

被験者背景：36 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

事象：転倒，椎間板圧迫，脳振盪，肋骨骨折

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

事象：腱損傷

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，36 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2004 年 4 月に初めて MS を発症し，2012 年 8 月に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 2 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 8 月 30 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，glatiramer acetate が 2013 年 2 月に有害事象で投与中止，2013 年 5 月に再開，2013 年 8 月に理由不明で再度投与中止され，fingolimod hydrochloride が 2014 年 3 月 15 日に投与中止，2014 年 4 月 26 日に再開，2014 年 9 月 3 日に有害事象で再度投与中止され，glatiramer acetate が 2014 年 9 月 11 日に再度再開，2014 年 11 月に効果欠如で投与中止され，natalizumab が 2016 年 11 月 17 日に理由不明で投与中止され，glatiramer acetate が 2017 年 1 月 10 日に再開，2017 年 1 月 18 日に有害事象で投与中止，2017 年 1 月 24 日に再開，2017 年 2 月 3 日に有害事象で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 2 月 8 日），喫煙者（13 pack-years）であり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴は，左ひざ及び左肩の関節鏡手術（2014 年 1 月）であった。

Day 1（2017 年 3 月 7 日）に治験薬初回投与を受けた。

事象：（転倒，椎間板圧迫，脳振盪，肋骨骨折）

Day 84，事故（状況は不明）にあい，意識消失した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 58 であった。意識消失は，転倒，脳振盪の結果，発現したと報告された。入院し，肋骨骨折，椎間板圧迫，及び脳振盪と診断された。頭部 CT スキャンは正常であった。肋骨骨折に対して，tramadol hydrochloride（2017 年 5 月 29 日～2017 年 6 月 15 日）が投与された。転倒，椎間板圧迫，脳振盪に対して，治療薬は処方されなかった。当該事象を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 84 に転倒は消失し，Day 85 に退院した。Day 126 に，椎間板圧迫，脳振盪，及び肋骨骨折は消失した。

治験担当医師は，転倒，椎間板圧迫，脳振盪，及び肋骨骨折を重篤（入院），すべて Grade 1 と判断した。

治験担当医師は，転倒，椎間板圧迫，脳振盪，及び肋骨骨折と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，椎間板圧迫，脳振盪，及び肋骨骨折は原因不明の転倒によるため，治験担当医師の評価と一致し，転倒，椎間板圧迫，脳振盪，及び肋骨骨折と治験薬との関連は否定できると判断した。

事象：（腱損傷）

Day 822 に，ナイフでココナッツの実を開こうとしたところ，滑って，伸筋腱及び関節左親指の腱損傷を発現し，入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 814 であった。Day 826 及び Day 828，左親指の手術が施行された。腱損傷を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 828 に腱損傷は消失し，Day 832 に退院した。

Day 842 に，二重盲検投与期を完了し，継続投与試験（G2399）に移行した。

治験担当医師は，腱損傷を重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，腱損傷と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，腱損傷は偶発的な外傷によるため，治験担当医師の評価と一致し，腱損傷と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 7042-001 - 重篤な有害事象（上肢骨折）

被験者背景：53 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，53 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2000 年 10 月に初めて MS を発症し，2000 年 10 月 25 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 7 月 27 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta 1a が 2017 年 2 月 27 日に効果欠如で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 2 月 23 日），喫煙歴（10 pack-years，禁煙日未報告）があり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴の報告はなかった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，うつ病（2010 年～）に対する lorazepam 及び escitalopram であった。

Day 1（2017 年 3 月 30 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 502 に，ブロックにつまずく事故にあい，上肢骨折を発現し，入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 476 であった。Day 502，右上腕の X 線で上腕骨折が認められた。Day 509，右上腕骨接合術を施行された。Ketoprofen（2018 年 8 月 13 日～2018 年 8 月 19 日）及び cefazolin sodium（2018 年 8 月 15 日～2018 年 8 月 21 日）が投与された。上肢骨折を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 511 に上肢骨折は消失し，退院した。

Day 777 に，二重盲検投与期を完了し，継続投与試験（G2399）に移行した。

治験担当医師は，上肢骨折を重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，上肢骨折と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，上肢骨折は偶発的な転倒によるため，治験担当医師の評価と一致し，上肢骨折と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 8088-029 - 重篤な有害事象（結節性不整脈）

被験者背景：30 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，30 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2004 年 10 月 25 日に初めて MS を発症し，2005 年 6 月 1 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 2 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 7 月 4 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta-1a が 2007 年 11 月 28 日に理由不明で投与中止，再開後，2011 年に理由不明で投与中止，再度再開後，2015 年 12 月に効果欠如で投与中止，再度再開後 2017 年 10 月 18 日に理由不明で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 10 月 4 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴の報告はなかった。スクリーニング時の合併症は，頻脈（2013 年～）で，治療又は診断はされなかった。2003 年以降，頻脈が何度か発現したが，確定診断には至らなかったと報告された。

Day 1（2017 年 10 月 23 日）に治験薬初回投与を受けた。

2018 年 10 月（日付不明），発作性頻脈を発現した。その他の臨床的な徴候及び症状は報告されなかった。Day 362，ホルター心電図モニターでは，結節性不整脈，ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群，及び心房細動（いずれも非重症）が認められた。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 338 であった。Day 389，入院し，高周波アブレーションが施行された。抗凝固療法（薬剤不明）を受けた。結節性不整脈を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 390 に，ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群，心房細動，及び結節性不整脈は消失し，安定した状態で退院した。

Day 589 に，二重盲検投与期を完了し，継続投与試験（G2399）に移行した。

治験担当医師は，結節性不整脈を重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，過去 15 年間，確定診断されていないものの，頻脈を何度か発現しているため，結節性不整脈と治験薬との関連は否定できると判断した。

治験依頼者は，本被験者が頻脈の合併症を有することから，結節性不整脈と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 8090-011 - 重篤な有害事象（胃腸炎）

被験者背景：28 歳，男性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，28 歳の白人男性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2009 年 3 月に初めて MS を発症し，2017 年 1 月 20 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 2 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 5 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta 1a が 2017 年 3 月に投与開始され，2017 年 10 月 18 日に理由不明で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 9 月 27 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴の報告はなかった。スクリーニング時の合併症は，慢性胃炎（1997 年～）で，治療はされなかった。

Day 1（2017 年 10 月 25 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 77 に，再発性の嘔吐，下痢，及び無力症を発現し，入院した。Day 77，便培養では腸内細菌陽性であり，急性の胃腸炎と診断された。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 56 であった。入院時，血液学的検査，化学的検査，及び尿検体の結果は正常であった。Day 78，糞便 PCR はロタウイルス抗原陰性であった。Fluconazole，ascorbic acid，ceftriaxone，activated charcoal，magnesium sulfate，pancreatin，及び papaverine（いずれも 2018 年 1 月 9 日～2018 年 1 月 12 日）が投与された。胃腸炎を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 80 に胃腸炎は消失し，退院した。

Day 588 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，胃腸炎を重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，胃腸炎と治験薬との関連は否定できると判断した。他の要因として，常在細菌叢によるものと考えた。治験依頼者は，本被験者が慢性胃炎の合併症を有することから，胃腸炎と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 8090-018 - 重篤な有害事象（虫垂炎）

被験者背景：31 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，31 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2009 年 3 月に初めて MS を発症し，2009 年 3 月 30 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内

にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 4 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta 1a が 2009 年 10 月に投与開始され，2011 年 10 月に理由不明で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 10 月 25 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴の報告はなかった。スクリーニング時の合併症は，胆道ジスキネジア及び肝胆道系疾患（いずれも 2017 年 4 月 12 日～）で，治療はされなかった。

Day 1（2017 年 12 月 7 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 85，腹痛，微熱を発現し，急性蜂窩織炎性虫垂炎と診断された。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 83 であった。Day 85 に入院し，虫垂切除術が施行された。入院時，血液学的検査では，白血球数が 4.1（RR：4～10），赤血球数が 3.31（RR：3.7～5.7），ヘモグロビンが 9.8 g/L（RR：12～17 g/L），赤沈値が 20（RR：2～12）（すべて単位未報告）であった。Day 87，血液学的検査では，白血球数が 2.9，赤血球数が 3.44，ヘモグロビンが 9.9 g/L，赤沈値が 30 であった。虫垂炎を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 91 に虫垂炎は消失し，退院した。

Day 509 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，虫垂炎を重篤（生命を脅かすもの及び入院），Grade 4 と判断した。

治験担当医師は，虫垂炎と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，得られた情報からは包括的な因果関係の評価ができなかったため，虫垂炎と治験薬との関連は評価不能と判断した。

被験者 9002-001 - 重篤な有害事象（両側性脚ブロック，肺サルコイドーシス，椎間板突出）；投与中止に至った有害事象（肺サルコイドーシス）

被験者背景：43 歳，男性，白人

投与群：OMB 群

事象 1：両側性脚ブロック

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

事象 2：肺サルコイドーシス

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：あり（肺サルコイドーシス）

事象 3：椎間板突出

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，43 歳の白人男性で，RRMS に該当する RMS 患者である。1993 年に初めての MS を発症し，2009 年 1 月 9 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内には

みられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 4 月 19 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，peginterferon beta-1a が 2011 年 6 月 9 日に投与開始され，2016 年 6 月 15 日に有害事象（インフルエンザ様症状）で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 5 月 31 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴は，インフルエンザ様疾患（2015 年 10 月）であった。スクリーニング時の合併症は，喘息（2008 年）で，治療はされなかった。心疾患危険因子，高血圧，及び喫煙歴はなかった。

Day 1（2017 年 6 月 21 日）に治験薬初回投与を受けた。

2017 年 8 月（日付不明）に，非心臓性胸痛（非重篤，Grade 1）を発現した。心臓専門医を紹介されたが，心臓の異常及び関連する心電図異常は同定されなかった。2017 年 8 月（日付不明）に非心臓性胸痛は消失した。

2017 年 11 月（日付不明）に筋痙縮，Day 204 に背部痛，Day 225 に筋力低下（いずれも非重篤）を発現した。

事象 1：（両側性脚ブロック）

Day 233 に，床上で意識消失し，入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 230 であった。入院中の Day 234，心電図では，洞調律が認められ，脈拍数は 84 bpm，完全右脚ブロック及び左脚前枝ブロック（両側性脚ブロック）が認められ，心筋酵素検査では，CK が 1262（RR：0～190，単位未報告）と増加しており，CK-MB が 33（RR：0～25，単位未報告）であった。CK は，Day 236 に 321，Day 237 に 142 に減少した。Day 237，24 時間心モニタリングでは，異常は何も認められなかった（酸素飽和度消失なし，頻度消失なし，調律問題なし，血圧逸脱なし）。Day 239，心電図では，右脚ブロックが認められ，経胸壁心エコー検査では，50%で軽度の左室駆出率低下が認められた。心拍数の調整のため metoprolol（2018 年 2 月 15 日）が投与された。両側性脚ブロックを理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 241，冠動脈造影は正常であった。Day 242 に両側性脚ブロックは消失し，同日退院した。Day 245 に筋痙縮は消失した。

治験担当医師は，両側性脚ブロックを重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，本治験薬の心リスクは報告されていないことから，両側性脚ブロックと治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，得られた情報からは包括的な因果関係の評価ができなかったため，両側性脚ブロックと治験薬との関連は評価不能と判断した。

事象 2：（肺サルコイドーシス）

Day 257 に，鼻咽頭炎（非重篤，Grade 1）を発現し，clarithromycin（250 mg 1 日 2 回経口投与）が開始された。Day 268 に，clarithromycin は投与中止された。Day 275 に鼻咽頭炎は消失した。Day 280，抗生物質に反応せず疲労及び体温上昇が認められ，その後，サルコイドーシスの疑いで入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 258 であった。両側肺門リンパ節

腫脹が認められた。入院時，気管支鏡検査では，粘膜膨圧が認められ，肺病理検査では，サルコイドーシスに関連した胞隔炎が認められた。リンパ節生検で，類上皮細胞肉芽腫が認められ，肺サルコイドーシスと確定された。Day 281，肺機能検査では，高度アルカローシスが認められ，IL-2-受容体抗体検査は，高値（1279 U/mL）であり，クォンティフェロンゴールド検査（結核）では，陰性であった。唯一の症状が疲労であったため，神経系の関与の可能性を除外するための検査は実施されなかった。Formoterol fumarate を含む budesonide（2018 年 3 月 27 日～2018 年 3 月 29 日）が投与された。Day 282，心エコー検査及び心臓 MRI では，心サルコイドーシスは陰性であり，腹部超音波検査でも陰性であった。Day 282 に退院した。肺サルコイドーシスのため治験薬投与は中止され，最終投与日は Day 504 であった。

治験担当医師は，肺サルコイドーシスを重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，肺サルコイドーシスと治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，得られた情報からは包括的な因果関係の評価ができなかったため，肺サルコイドーシスと治験薬との関連は評価不能と判断した。

有害事象 3：（椎間板突出）

Day 399 に椎間板突出を発現し，入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 392 であった。Day 400 に，椎間板突出に対して腰椎椎弓間開窓術が施行された。Ibuprofen（2018 年 7 月 21 日～2018 年 8 月 28 日）が投与された。椎間板突出を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 402 に椎間板突出は消失（後遺症あり：左腓骨神経の不全麻痺が残存）し，退院した。

治験担当医師は，椎間板突出を重篤（入院），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，椎間板突出と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，得られた情報からは包括的な因果関係の評価ができなかったため，椎間板突出と治験薬との関連は評価不能と判断した。

最終報告時点で，背部痛，筋力低下，及び肺サルコイドーシスは未消失であった。

Day 688 に，試験を完了した。

被験者 9012-007 - 重篤な有害事象（関節脱臼）

被験者背景：21 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，21 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2017 年 2 月に初めて MS を発症し，2017 年 6 月に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 2 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 4 月に確

認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2017 年 9 月 27 日），喫煙歴（1 pack-years，2017 年 1 月に禁煙）があり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴及びスクリーニング時の合併症はなかった。

Day 1（2017 年 10 月 26 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 104 に，膝蓋骨の関節脱臼（非重篤，Grade 2）を発現した。膝蓋骨脱臼は事故／転倒によるものではく，膝蓋大腿不安定によるもであった。Ibuprofen（2018 年 2 月 6 日～2018 年 2 月 13 日）が投与された。

Day 180 に，関節脱臼は悪化して Grade 3，重篤となり，入院した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 167 であった。Day 180 に，内側膝蓋大腿靭帯再建術及び滑膜切除が施行され，整形外科用の膝関節装具が留置された。関節脱臼を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 182 に関節脱臼は消失し，退院した。翌日（Day 183），膝手術後に処置による疼痛（非重篤）を発現した。Metamizole sodium，naloxone hydrochloride tilidine hydrochloride（Valoron N），diclofenac（すべて 2018 年 4 月 23 日～2018 年 5 月 7 日），及び enoxaparin sodium（2018 年 4 月 23 日～2018 年 5 月 15 日）が投与された。Day 237 に処置による疼痛は消失した。

Day 588 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，関節脱臼を重篤（入院），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，関節脱臼と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，得られた情報からは包括的な因果関係の評価ができなかったため，関節脱臼と治験薬との関連は評価不能と判断した。

被験者 9019-006 - 重篤な有害事象（脊椎炎）；投与中止に至った有害事象（リウマチ性障害）

被験者背景：53 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，53 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。1997 年 8 月に初めて MS を発症し，2011 年 4 月に MS と診断された再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 7 月に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，daclizumab が 2017 年 5 月 6 日に理由不明で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 10 月 11 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴は，膝手術（2001 年）であった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，ビタミン D 欠損症（2017 年 5 月 10 日）に対する cholecalciferol，腱障害（2017 年 7 月）に対する治療はされなかった。

Day 1（2017 年 11 月 23 日）に治験薬初回投与を受けた。

2017 年（日付不明），本被験者が非炎症性ダニ咬刺傷に気付いた。2018 年 2 月（日付不明），膝痛に続き炎症を発現し，ライム病（左膝）（非重篤，Grade 2）と診断された。2018 年 7 月に実施した血液検査及び Day 267 に実施した左膝穿刺によって，確定診断された。Ceftriaxone sodium（2018 年 8 月 21 日～2018 年 9 月 16 日）が投与された。Day 298，左下肢に炎症を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 281 であった。Day 316 に，診断目的で入院した。Day 317，左足関節穿刺では組織学的異常は認められず，左足首の超音波検査では関節炎が認められた。左足首の脊椎炎及びリウマチ性障害（非重篤，Grade 2）と診断された。Dexamethasone（2018 年 10 月 5 日），ibuprofen，pantoprazole sodium sesquihydrate（いずれも 2018 年 9 月 27 日～），及び moxifloxacin（2018 年 9 月 21 日～2018 年 9 月 25 日）が投与された。脊椎炎を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 322 に，ライム病及び脊椎炎は消失し，退院した。リウマチ性障害のため治験薬投与は中止され，最終投与日は Day 370（2018 年 11 月 27 日）であった。2019 年 1 月 25 日，リウマチ性障害に対して leflunomide の投与が開始された。

2019 年 4 月 10 日に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

最終報告時点で，リウマチ性障害は未消失であった。

正確な診断は依然として確定されず，本被験者は，リウマチ専門家によって調査されていた。

治験担当医師は，脊椎炎を重篤（入院），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，リウマチ性障害と治験薬との関連は否定できないと判断した。治験担当医師は，Day 309 に実施された身体検査及び臨床検査では，治験薬との関連を確定する結果が得られなかったことから，脊椎炎と治験薬との関連は否定できると判断した。他の要因として，ボレリア症との関連を確定又は除外できないため，ボレリア症を挙げた。治験依頼者は，足関節の脊椎炎はダニ刺咬症に続発するボレリオ症と考えられるため，脊椎炎と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 9019-007 - 重篤な有害事象（胆石症）；投与中止に至った有害事象（血中免疫グロブリン M 減少）

被験者背景：52 歳，男性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できない（血中免疫グロブリン M 減少），否定できる（胆石症）

早期治療中止：あり（血中免疫グロブリン M 減少）

本被験者は，52 歳の白人男性で，SPMS に該当する RMS 患者である。2012 年に初めて MS を発症し，2013 年 9 月に MS と診断された。2017 年 4 月（日付不明），RMS は SPMS に移行した。

再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 4 月 27 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，natalizumab が 2013 年 9 月に投与開始され，2014 年 10 月に効果欠如で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 11 月 13 日），喫煙者（4.6 pack-years）であり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。同日（2017 年 11 月 13 日），ALP は 81 U/L（RR：30～125 U/L），ALT は 35 U/L（RR：0～45 U/L），AST は 18 U/L（RR：0～41 U/L），総ビリルビンは 11 µmol/L（RR：2～21 µmol/L）であった。同日，免疫グロブリン M は 0.38 g/L（RR：0.40～2.30 g/L）であった。

既往歴の報告はなかった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，高血圧（診断日不明）に対する valsartan，神経ボレリア症（2011 年～）に対する治療はされなかった。

Day 1（2017 年 12 月 21 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 29 に，血中免疫グロブリン M 減少（0.35 g/L）（非重篤，Grade 1）を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 29 であった。治療薬は処方されなかった。2018 年 2 月 19 日に実施した再検査で，血中免疫グロブリン M 減少（0.34 g/L）が確定された。血中免疫グロブリン M 減少のため治験薬投与は中止され，最終投与日は Day 57 であった。

2018 年 11 月 15 日（最終投与から 273 日後），胆石症を発現した（ALP 173 U/L，AST 187 U/L，ALT 598 U/L，総ビリルビン 32 µmol/L）。2018 年 12 月 20 日，臨床検査では，総ビリルビンが 75.2 µmol/L，AST が 3.85（RR：0～0.85，単位未報告），ALT が 8.21（RR：0～0.83，単位未報告），GGT が 6.75（RR：0～単位未報告），ALP が 3.07（RR：0.67～2.15，単位未報告）であった。2018 年 12 月 21 日に入院し，超音波検査で胆石症が確認された。2019 年 1 月 2 日，肝酵素検査では，総ビリルビンが 11.09，AST が 0.6，ALT が 2.40（Grade 2），GGT が 2.07（Grade 2），ALP が 1.33（正常）であり，腹部超音波検査では胆石症を伴う慢性胆嚢炎が認められた。2019 年 1 月 3 日に退院した。2019 年 1 月 30 日に入院し，2019 年 1 月 31 日に腹腔鏡下胆嚢摘出術が施行された。2019 年 2 月 4 日に退院した。2019 年 1 月 31 日に胆石症は消失した。2019 年 2 月 14 日，IgM は 0.37 µg/L であった。最終報告時点で，血中免疫グロブリン M 減少は未消失であった。

Day 517 に，本試験を完了した。

治験担当医師は，胆石症を重篤（入院），Grade 2 と判断した。

治験担当医師は，血中免疫グロブリン M 減少と治験薬との関連は否定できないと判断したが，胆石症と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，得られた情報からは包括的な因果関係の評価ができなかったため，胆石症と治験薬との関連は評価不能と判断した。治験依頼者は，血中免疫グロブリン M 減少と治験薬との関連は否定できないと判断した。

被験者 9020-016 - 重篤な有害事象（悪性黒色腫）；投与中止に至った有害事象（悪性黒色腫）

被験者背景：52 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：あり（悪性黒色腫）

本被験者は，52 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2008 年に初めて MS を発症し，2013 年 1 月 3 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2017 年 2 月 13 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，fingolimod hydrochloride が 2014 年 2 月 6 日に投与開始され，2014 年 7 月 11 日に有害事象（詳細不明）で投与中止，2014 年 8 月 28 日に投与再開，2017 年 8 月 11 日に効果欠如で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 12 月 5 日），喫煙歴（7.5 pack-years，1995 年に禁煙）があり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴の報告はなかった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，メラノサイト性母斑（1980 年～）及び金属アレルギー（ニッケル）（1985 年～）に対する治療はされず，甲状腺機能低下症（1990 年～）に対する levothyroxine sodium，高血圧（1996 年～）に対する irbesartan，moxonidine，nitrendipine，及び spironolactone，肥満（2015 年～）に対する治療はされなかった。悪性腫瘍の既往歴及び家族歴は報告されなかった。日光暴露は標準であり，皮膚型は II～III であった。スクリーニング時（2017 年 12 月 15 日），頚部に疑わしい病巣を指摘され，皮膚科医を予約した。

Day 1（2018 年 1 月 17 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 6 に皮膚科を受診し，皮膚新生物切除が施行され，組織学的検査で頸部悪性黒色腫と診断された。悪性黒色腫のため治験薬投与は中止され，最終投与日は Day 7 であった。最終報告時点で，悪性黒色腫は未消失であった。

2018 年 1 月 31 日に，悪性黒色腫により，本試験を中止した。

治験担当医師は，悪性黒色腫を重篤（生命を脅かすもの），Grade 4 と判断した。

治験依頼者は，スクリーニング時に既存の皮膚病変が確認されていることから，悪性黒色腫と治験薬との関連は否定できると判断した。

被験者 9059-005 - 重篤な有害事象（虫垂炎）

被験者背景：32 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，32 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2014 年 2 月 1 日に初めて MS を発症し，2015 年 4 月 21 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 2 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年 4 月 11 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，glatiramer acetate が 2017 年 9 月 28 日に理由不明で投与中止された。スクリーニング時（2017 年 9 月 28 日），喫煙歴（32 pack-years，2016 年 2 月 1 日に禁煙）があり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴及びスクリーニング時の合併症はなかった。

Day 1（2017 年 10 月 30 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 146 に，心窩部の腹痛，悪心，及び嘔吐を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 143 であった。Day 147 に入院した。同日（Day 147），超音波検査にて急性虫垂炎と確定診断され，腹腔鏡下虫垂切除術が施行された。胃保護目的で ranitidine（2018 年 3 月 25 日～），疼痛予防目的で paracetamol（2018 年 3 月 25 日～2018 年 3 月 29 日），dexketoprofen （2018 年 3 月 25 日～）が投与された。虫垂炎を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。Day 150 に虫垂炎は消失し，退院した。

Day 585 に，二重盲検投与期を完了し，継続投与試験（G2399）に移行した。

治験担当医師は，虫垂炎を重篤（入院），Grade 1 と判断した。

治験担当医師は，虫垂炎と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，得られた情報からは包括的な因果関係の評価ができなかったため，虫垂炎と治験薬との関連は評価不能と判断した。

被験者 9083-004 - 重篤な有害事象（子宮平滑筋腫）

被験者背景：38 歳，女性，白人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できる

早期治療中止：なし

本被験者は，38 歳の白人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。2009 年 1 月 1 日に初めて MS を発症し，2014 年 7 月 11 日に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内にはみられず，同 12 ヵ月以内に 1 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は，2016 年

12 月 10 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴はなかった。スクリーニング時（2017 年 10 月 31 日），アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。

既往歴の報告はなかった。スクリーニング時の合併症及び対する併用薬は，うつ病（2015 年 10 月 5 日～）に対する escitalopram oxalate であった。スクリーニング中の 2017 年 11 月 22 日，子宮内避妊具挿入が施行された。

Day 1（2017 年 11 月 29 日）に治験薬初回投与を受けた。

2018 年 7 月（日付不明），子宮平滑筋腫と診断された。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 196 であった。本被験者は，月経期間中に，婦人科症状（詳細不明）が増加すると報告した。Day 274 に入院し，子宮粘膜下筋腫手術が施行され，同日退院した。子宮平滑筋腫を理由とした OMB に対する措置は講じられなかった。同日（Day 274）に子宮平滑筋腫は消失した。

Day 567 に，二重盲検投与期を完了し，追跡調査期に移行した。

治験担当医師は，子宮平滑筋腫を重篤（入院），Grade 1 と判断した。

治験担当医師は，子宮平滑筋腫と治験薬との関連は否定できると判断した。治験依頼者は，子宮平滑筋腫の危険因子に関する情報が得られなかったことから，子宮平滑筋腫と治験薬との関連は否定できないと判断した。

5.7 G1301 試験（死亡）

該当なし

5.8 G1301 試験（重篤な有害事象）

5.8.1 OMB 群

被験者 [redacted] - 重篤な有害事象（慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー）

被験者背景：4[redacted] 歳，女性，アジア人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できない

治療中断：なし

早期治療中止：なし（G1301 試験を完了後，G2399 試験で投与中止）

本被験者は，4[redacted] 歳のアジア人女性で，RRMS に該当する RMS 患者である。1990 年 8 月に初めて MS を発症し，2001 年 8 月に MS と診断された。再発はスクリーニング前 12～24 ヵ月以内に 1 回，同 12 ヵ月以内に 2 回確認された。スクリーニング前の直近の再発は 2017 年 8 月 4 日に確認された。Day 1 以前の疾患修飾薬の使用歴は，interferon beta-1a が 2013 年 11 月 14 日に投与開始され，同日に理由不明で投与中止，natalizumab（投与期間：2015 年 8 月 26 日～2016 年 9 月 6 日，2017 年 8 月 4 日～2017 年 9 月 28 日，以降同様）及び fingolimod（2016 年 10 月 25 日～2017 年 4 月 17 日，2017 年 11 月 2 日～2017 年 12 月 25 日）が理由不明で投与中止，dimethyl fumarate が

2017 年 4 月 18 日に投与開始され，2017 年 8 月 3 日に効果欠如で投与中止，2018 年 1 月 16 日に再開されたが，2017 年 3 月 24 日に理由不明で投与中止された。スクリーニング時（Day −39），喫煙歴（16 pack-years，2002 年 10 月に禁煙）があり，アルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。既往歴は，脈絡膜剥離（2000 年）及び胃潰瘍（2015 年 12 月 1 日）であった。スクリーニング時の合併症はなかった。

Day 1（2018 年 4 月 24 日）に治験薬初回投与を受けた。

Day 22［慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP）の発現日］に，軽度から中等度の四肢脱力，感覚鈍麻，及び感覚性運動失調が認められたが，治験担当医師は MS の再発に関連する症状と判定していた。本事象発現前の直近の治験薬投与日は，Day 15 であった。身体検査では，末梢優性の脱力，四肢の感覚障害，及び四肢の深部腱反射低下が認められた。MRI で Gd 造影病変は認められなかった。

Day 169 に，二重盲検投与期を完了後，二重盲検負荷投与期に移行し，Day 197 に非盲検投与期に移行した。

本試験中，MS の再発に関連する症状と判定されていた症状に対して methylprednisolone sodium succinate が複数回（Day 29～33，Day 52～54，Day 80～82，Day 85～86，Day 162～164，Day 169）投与されたが，症状は消失しなかった。Day 337 に，本試験を中断することなく Week 48 を完了した。

Day 351 に G1301 試験終了のために来院し，同日に継続投与試験（G2399 試験）に移行した。Day 407 に腓骨神経及び後脛骨神経の神経伝導検査で，下肢の三本の神経線維のうち二本に顕著な伝導速度低下が認められ，本事象は CIDP と診断され入院した。Day 423 に，CIDP のため医師の判断により G2399 試験での治験薬投与は中止された。

G2399 試験の中止後，ステロイド及び静脈内免疫グロブリン（IVIG）が投与された。Day 498 に，脱力を再び発現し，椅子から立つことができなかった。Day 499 に入院し，ステロイドが投与され，血漿交換療法が施された。Day 519 に症状の改善なく退院した。

退院後，両側上肢及び下肢の脱力が悪化し，杖の使用を開始した。Cyclosporine 及び predonine が投与されたが，症状は改善しなかった。本事象の消失は見込めないものの，病態は安定していることから追跡調査を終了した。さらなる悪化を防ぐために cyclosporine 及び predonine の投与は継続された。

治験担当医師は CIDP を重篤（入院及び障害），Grade 3 と判断した。

治験担当医師は，CIDP と治験薬との関連は否定できないと判断した。治験依頼者は，治験薬投与開始から本事象発現までの期間が短いことから，CIDP の疾患特性を考慮すると，CIDP と治験薬との関連は否定できると判断した。

なお，その他の非重篤の有害事象として，鼻咽頭炎 3 回（Day 163～Day 169，Day 180～Day 184，Day 194～Day 203，治験薬との関連：すべて否定できる），右耳の中耳炎（Day 233～Day 241，治験薬との関連：否定できる）が報告された。

被験者 [redacted] - 重篤な有害事象（急性心不全）

被験者背景：3[redacted] 歳，女性，アジア人

投与群：OMB 群

治験薬との関連：否定できない

治療中断：なし

早期治療中止：あり（急性心不全）

本被験者は 3[redacted] 歳のアジア人で，RRMS に該当する RMS 患者である。2018 年 9 月 27 日にスクリーニングを受けた。

2013 年 11 月に初めて MS を発症し，2013 年 12 月に MS と診断された。再発は，スクリーニング前の 12 ヵ月間で 2 回確認され，直近の再発は 2018 年 6 月 14 日であった。MS に対する疾患修飾薬の使用歴は，fingolimod（2014 年 1 月 8 日～4 月 15 日，効果不十分により投与中止），interferon beta-1a 及び 1b（2014 年 5 月 2 日～2017 年 7 月，効果不十分により投与中止），dimethyl fumarate（2017 年 7 月 3 日～2018 年 8 月 13 日，効果不十分により投与中止）であった。既往歴として喘息（1983 年）を有し，合併症として不眠症（2013 年 12 月 24 日～），便秘及び貧血を有し，不眠症に対して suvorexant の治療を受けていた。スクリーニング時（2018 年 9 月 27 日）のアルコール摂取量は 1 drink/day 未満であった。また，ベースライン時（2018 年 10 月 11 日）のカリウムは 4.1 mmol/L（基準値：3.5～5.2 mmol/L），ナトリウムは 138 mmol/L（同：132～147 mmol/L）であった。

Day 1（2018 年 10 月 18 日）に治験薬の初回投与を受けた。同日の投与前後の血圧は，投与前が 117/75 mmHg，投与後が 129/66 mmHg であった。

Day 194 に，呼吸困難と悪心を突然発現し入院した。カリウムは 3.4 mmol/L（低値，基準値：3.6～4.8 mmol/L），ナトリウムは 140 mmol/L（正常，基準値：138～145 mmol/L），収縮期血圧は 70～80 mmHg，拡張期血圧は 40～50 mmHg であった。胸部 X 線で気腔のびまん性陰影（diffuse shadowing of airspace），経胸壁心エコー検査で左室運動低下（decreased left ventricular motion），及びトロポニン T の上昇（0.100 ng/mL）が認められ，急性心不全（グレード 3）と診断された。本事象により治験薬の投与を中止した（治験薬の最終投与日は，Day 182 の 2019 年 4 月 17 日）。本事象に対して，塩化ナトリウム，Osmosal，dextrose-sodium chloride が投与され，酸素が 2019 年 4 月 29 日～30 日まで吸入された。血圧は 70～80/40～50 mmHg で推移し，8 L/min で酸素吸入下の SPO_2 は 100%であった。

Day 195 に，被験者は軽度の悪心が認められたが，呼吸困難は軽快し，2 L/min で酸素吸入下の SPO_2 は 98%，血圧は 80～100/50～70 mmHg，ナトリウムは 138 mmol/L（正常），カリウムは 4.2 mmol/L（正常）であった。経胸壁心エコー検査で左室心基部から中央部の壁運動消失（left ventricular base-mid akinesis），高度の運動低下が認められ，トロポニン T 値は 0.447 ng/mL であった。また，両眼の注視誘発眼振（bilateral gaze evoked nystagmus），右側顔面の知覚不全（right

facial dysesthesia），左側優位の知覚不全（left dominant dysesthesia）及び歩行障害が認められた。MS の再発に対する治療として dexamethasone sodium phosphate の投与を開始した。Day 196 に，トロポニン T は 0.109 ng/mL まで減少し，カリウム（3.9 mmol/L）及びナトリウム（141 mmol/L）は正常となり，酸素濃度は室内気吸入下で 97%に改善し，酸素吸入は中止された。被験者の体重が 2 kg 増加したため，furosemide による治療が開始された。Day 199，dexamethasone sodium phosphate の投与を中止した。Day 202，心電図の QTc は 460 ms（基準：360～440 ms）で，急性心不全に改善傾向がみられた。

Day 204，MS の再発のため，被験者は身体リハビリテーションを受けた。Day 208，トロポニン T（0.036 ng/mL）は依然として高く，経胸壁心エコー検査で左室収縮機能及び明らかな左室閉塞（left ventricular systolic function and positive left ventricular obstruction）が認められた。同日のカリウムは 3.6 mmol/L，ナトリウムは 139 mmol/L とそれぞれ正常であった。経口ステロイド（dexamathasone 8 mg/日）の投与が開始された。

Day 210，心電図 QTc は 472 ms であった。Day 215，トロポニン T 値（0.025 ng/mL）は依然として高く，MS に対して glatiramer acetate による治療が開始された。Day 222，トロポニン T 値は 0.021 ng/mL であった。

Day 225，小脳機能不全は改善したが，四肢の感覚障害（sensory disturbance of all extremities）は増悪した。Day 226，MS の再発に対しステロイドパルス療法が導入され，経口ステロイドは中止された。Day 228，ステロイドパルス療法を終了した。

Day 229，経口ステロイドによる治療が再開された。Day 231，ステロイドパルス療法後も感覚障害に変化は認められなかった。Day 232（治験薬の最終投与から 50 日後）に，NT-proBNP は 26.2 pg/mL（基準値：0.0~18.4 pg/mL）であり，トロポニン T は 0.007 ng/mL と正常化した。急性心不全は消失し，被験者は Day 302（2019 年 8 月 15 日）に退院した。

MS の再発は，安全性の追跡調査期間を含む試験期間中，Day 37（2018 年 11 月 23 日），Day 173（2019 年 4 月 8 日），Day 222（2019 年 5 月 27 日）の計 3 回認められた。2020 年 1 月 22 日（治験薬の最終投与から 280 日後）に，被験者は安全性の追跡調査期を完了した。

治験担当医師は急性心不全を，グレード 3 で重篤な有害事象と判断した。また，治験薬と急性心不全との関連を疑われると判断した。

延髄（MRI で確認）に急性心不全との関連が疑われる MS 病変が認められた。急性心不全は，合併症に起因するものではなく，また，治験薬以外の新たに投与された薬剤との関連が疑われるものでもなかった。当該被験者は悪心を伴う MS の再発をきたし，再発のストレスにより心筋症が引き起こされた。ノバルティスファーマの安全性担当医師は，急性心不全は治験薬ではなく，再発のストレスに起因する心筋症に関連していると判断した。

なお，その他の非重篤な有害事象として，子宮頚管ポリープ（2019 年 6 月 13 日，同日消失，治験薬との関連を否定できる），インフルエンザ（2019 年 1 月 15 日～22 日，2020 年 1 月 6 日～

12 日，治験薬との関連を否定できる），ドライアイ（2018 年 12 月 26 日～継続中，治験薬との関連を否定できる）が認められた。