

審議結果報告書

平成 26 年 3 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] タイサブリ点滴静注 300 mg
[一 般 名] ナタリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 5 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 2 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当するとされた。

[承 認 条 件]

1. 製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 本剤の投与が、多発性硬化症の診断、治療に精通し、進行性多巣性白質脳症を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 26 年 2 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] タイサブリ点滴静注 300 mg
[一 般 名] ナタリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 5 月 30 日
[剤形・含量] 1 バイアル（15 mL）中にナタリズマブ（遺伝子組換え）300 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCKTSQDIN	KYMAWYQQTP	GKAPRLLIHY
TSALQPGIPS	RFSGSGSGRD	YTFTISSLQP	EDIATYYCLQ	YDNLWTFGQG
TKVEIKRTVA	APSVFIFPPS	DEQLKSGTAS	VVCLLNNFYF	REAKVQWKVD
NALQSGNSQE	SVTEQDSKDS	TYSLSSTLTL	SKADYEKHKV	YACEVTHQGL
SSPVTKSFNR	GEC			

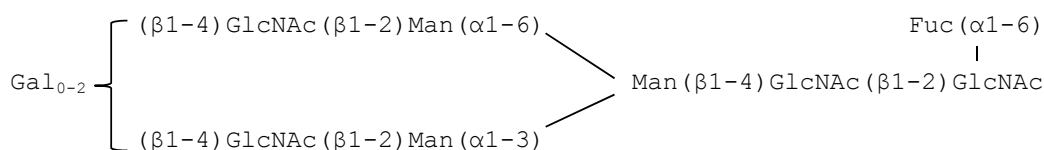
H 鎖

QVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SCKASGFNIK	DTYIHWVRQA	PGQRLEWMGR
IDPANGYTKY	DPKFQGRVTI	TADTSASTAY	MELSSLRSED	TAVYYCAREG
YYGNYGVYAM	DYWGQGTILVT	VSSASTKGPS	VFPLAPCSRS	TSESTAALGC
LVKDYFPEPV	TVSWNSGALT	SGVHTFPAVL	QSSGLYSLSS	VVTVPSSSLG
TKTYTCNVDH	KPSNTKVDKR	VESKYGPPCP	SCPAPEFLGG	PSVFLFPPKP
KDTLMISRTP	EVTCVVVDVS	QEDPEVQFNW	YVDGVEVHNA	KTKPREEQFN
STYRVVSVLT	VLHQDWLNGK	EYKCKVSNKG	LPSSIEKTIS	KAKGQPREPQ

VYTLPPSQEE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV
 LDSDGSFFLY SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLGK

H 鎖 Q1: 部分的ピログルタミン酸; H 鎖 N300: 糖鎖結合; H 鎖 K450: 部分的プロセッシング
 L 鎖 C213-H 鎖 C137, H 鎖 C229-H 鎖 C229, H 鎖 C232-H 鎖 C232: 鎖間ジスフィルド結合

主な糖鎖構造



分子式: $C_{6486}H_{9992}N_{1720}O_{2036}S_{48}$

分子量: 146,178.16

化学名:

(日 本 名) ナタリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト $\alpha 4$ インテグリン抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなる。ナタリズマブは、マウス骨髄腫 (NS0) 細胞から産生される。ナタリズマブは 450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 ($\gamma 4$ 鎖) 2 本及び 213 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 149,000) である。

(英 名) Natalizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human $\alpha 4$ integrin monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG4. Natalizumab is produced in mouse myeloma (NS0) cells. Natalizumab is glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains ($\gamma 4$ -chains) consisting of 450 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 213 amino acid residues each.

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号 (20 薬) 第 208 号)

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 26 年 2 月 4 日

[販 売 名] タイサブリ点滴静注 300 mg
[一 般 名] ナタリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 5 月 30 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制に対する有効性は示され、進行性多巣性白質脳症の発症リスクに対して適切かつ十分な安全管理策及びリスク最小化活動が実施されることを前提とすれば安全性は許容可能と判断する。なお、進行性多巣性白質脳症、進行性多巣性白質脳症以外の感染症、過敏症、肝障害の発現状況等については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
[用法・用量] 通常、成人にはナタリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を 4 週に 1 回 1 時間かけて点滴静注する。
[承認条件] 1. 製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
 2. 本剤の投与が、多発性硬化症の診断、治療に精通し、進行性多巣性白質脳症を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 25 年 12 月 13 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	タイサブリ点滴静注用 300 mg (申請時)
〔一 般 名〕	ナタリズマブ (申請時)
〔申 請 者 名〕	バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 5 月 30 日
〔剤型・含量〕	1 バイアル (15 mL) 中にナタリズマブ 300 mg を含有する注射剤
〔申請時効能・効果〕	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはナタリズマブとして 1 回 300 mg を 4 週間に 1 回点滴静注する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

タイサブリ点滴静注用 300 mg (以下、「本剤」) の有効成分であるナタリズマブ (以下、「本薬」) は、Biogen Idec 社 (米国) 及び Elan 社 (アイルランド) で開発された、ヒト $\alpha 4$ インテグリンに特異的に結合する遺伝子組換え型ヒト免疫グロブリン (Immunoglobulin; 以下、「Ig」) G4 モノクローナル抗体であり、マウス骨髄腫細胞 NS/O を用いて産生される。

本剤の開発は、海外において 年 から臨床試験が開始され、2004 年 11 月に米国において多発性硬化症 (Multiple Sclerosis; 以下、「MS」) に係る効能・効果で承認された。その後の臨床試験において進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy; 以下、「PML」) の発現が認められたことを受けて、2005 年 2 月から米国における販売が自主的に中止されたが、PML リスク管理のための方策が講じられた上で 2006 年 6 月に販売が再開された (詳細は「4. (iii) < 審査の概略 > (8) 製造販売後の検討事項について」の項参照)。また、欧州主要国においては 2006 年 6 月に承認され、2013 年 10 月現在、本剤は米国、欧州を含む 国の国又は地域において MS に係る効能・効果で承認されている。なお、米国ではクローン病に係る効能・効果でも承認されている。

本邦では、日本人 MS 患者を対象に 年 月 から臨床試験が開始され、今般申請者は、日本人における本剤の「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。なお、本剤は 2008 年 5 月 20 日付で希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号 (20 薬) 第 208 号)。また、第 3 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて、2010 年 5 月 21 日付で厚生労働省から申請者に対し開発要請が行われている。

本邦においては、MS の再発等に係る治療薬として、インターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え

え) (Interferon Beta-1b; 以下、「IFNβ-1b」)、インターフェロンベータ-1a (遺伝子組換え) (Interferon Beta-1a; 以下、「IFNβ-1a」) 及びフィンゴリモド塩酸塩が承認されている。

なお、本剤の販売名について、本剤は溶液であることを踏まえ、リスクマネジメントの観点から適切に変更するよう指示したところ、申請者より「タイサブリ点滴静注 300 mg」に変更する旨の説明がなされ、機構はこれを了承した。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 細胞基材の調製及び管理

α4β1 インテグリンを高発現し、血管細胞接着分子 (Vascular Cell Adhesion Molecule; 以下、「VCAM」) -1 との強い接着性を示すヒトバーキットリンパ腫細胞株を BALB/C マウスに投与して免疫し、当該マウスの脾細胞をマウス骨髄腫細胞株と融合することによりハイブリドーマ細胞株が作製された。ハイブリドーマ細胞株から α4 サブユニットと特異的に結合する抗体を産生するクローンが選択され、当該クローンより単離した重鎖及び軽鎖の可変領域の遺伝子配列情報等を基に、ヒト化可変領域が設計された。このヒト化可変領域並びにヒト IgG4 抗体の重鎖及び軽鎖の定常領域の遺伝子断片を用いて、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体をマウス骨髄腫細胞株 NS/0 に導入し、本薬製造に最適な細胞株が選択された。当該細胞株からマスターセルバンク (Master Cell Bank; 以下、「MCB」) が、MCB からワーキングセルバンク (Working Cell Bank; 以下、「WCB」) がそれぞれ調製された。

MCB 及び *in vitro* 細胞齢の上限にまで培養された細胞 (Cells At the Limit of *in vitro* cell age used for production; 以下、「CAL」) について特性解析試験 (コピー数、サザンブロット法及び蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法) が実施され、製造期間中の遺伝的安定性が確認された。また、MCB、WCB 及び CAL について純度試験 (アイソエンザイム、マイコプラズマ、無菌試験、*in vitro* 試験、*in vivo* 試験、ウシ外来性ウイルス、マウス抗体産生試験、拡張 XC プラークアッセイ、拡張 S⁺L⁻試験、*Mus dunni* 細胞を用いた直接・拡張試験、逆転写酵素活性、*Mus dunni* 細胞を用いた拡張 Feline S⁺L⁻試験及び透過型電子顕微鏡検査) が実施され、げっ歯類由来の細胞株で一般的にヒトへの病原性がないと考えられる内在性のレトロウイルス及びレトロウイルス様粒子が透過型電子顕微鏡検査において認められたが、外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質については実施された試験項目の範囲で存在しないことが示された。

MCB 及び WCB は適切な保存条件が定められている。MCB の更新予定はなく、WCB は必要に応じて更新される。

2) 製造方法

原薬の製造工程は、播種細胞の調製、シード培養、生産培養、ハーベスト/清澄化、プロテイン A アフィニティーカラムクロマトグラフィー、陰イオン交換カラムクロマトグラフィー、ウイルス不活化 (低 pH 保持)、疎水性相互作用カラムクロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、限外ろ過/透析ろ過、分注及び保存からなる。限外ろ過/透析ろ過工程で得られた工程液が原薬とされ、ポ

リプロピレン製容器又は[]に分注され、保管される。[]が、重要工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス評価が実施されている。

3) 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である NS/O 細胞以外の生物由来原材料は使用されていない。

MCB 及び現行 WCB の調製時には、オーストラリア及びニュージーランド産ヒツジ毛由来のコレステロール、米国産ウシ血清アルブミン並びに米国産ヒト血漿トランスフェリンが、MCB 及び現行 WCB の保存時には、米国産ウシ胎児血清が、生物由来原材料として使用されている。WCB の調製又は保存に使用されたウシ胎児血清及びウシ血清アルブミンは米国産のウシに由来するが、供給元及び製造元においてウイルス感染性物質の混入の可能性が低いことが確認されており、「ウシ等由来原材料を使用した医薬品、医療用具等の一部変更承認申請等におけるリスク評価等の取扱いについて」（平成 15 年 8 月 1 日付薬食審査発第 0801001 号及び薬食安発第 0801001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長及び安全対策課長通知）に従って評価した結果、安全性を確保する目安を満たすことが確認されている。また、MCB の調製又は保存に使用されたウシ胎児血清及びウシ血清アルブミンについては、併せて「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターシードを使用した医薬品等の取扱いについて」（平成 21 年 3 月 27 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）の条件を満たしていることが確認されている。

MCB 及び現行 WCB の調製時に使用されたヒト血漿トランスフェリンについては、原料である血漿に対して B 型肝炎ウイルス表面抗原、ヒト免疫不全ウイルス（Human Immunodeficiency Virus; 以下、「HIV」）-1 抗原、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体及び抗 C 型肝炎ウイルス抗体検査が実施されているが、生物由来原料基準 第 2 血液製剤総則の 2 に規定される核酸増幅検査は実施されていない。

申請者は、この点について以下のように説明した。当該ヒト血漿トランスフェリンの生物由来原料基準適合品への切替えには、新たなセルバンクの調製が必要であり、直ちにセルバンクを変更して現行製品と同等/同質の製品を製造することは困難であることから、当面切替えは困難な状態である。ただし、使用したヒト血漿トランスフェリンの製造工程においてウイルス除去/不活化が行われていること、本原薬の製造工程において表 1 に示すウイルスクリアランスが得られていることから、本薬へのヒト血漿トランスフェリンに由来するウイルス混入の可能性は低いと考えられる。なお、次回の WCB 更新時には、生物由来原料基準に適合する原材料に切り替える予定であり、切替えまでの当面の間、本薬投与によるウイルス感染性伝播の可能性について添付文書で情報提供を行う（「＜審査の概略＞（1）WCB 調製時に使用された生物由来原材料について」の項参照）。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施され（「（1）細胞基材の調製及び管理」の項参照）、工程内管理として、生産培養終了後の培養液に対し、*in vitro* 外来性ウイルス試験、マウス微小ウイルス試験及びマイコプラズマ試験が設定されている。

製造工程のウイルスクリアランス能を評価するため、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、製造工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表

1)。

表1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルススクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	レオウイルス 3	マウス微小 ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス
プロテインAアフィニティーカラムクロマト グラフィー	■	■	■	NT
陰イオン交換カラムクロマトグラフィー	≥ ■	≥ ■	≥ ■	≥ ■
ウイルス不活化	≥ ■	NT	NT	■
疎水性相互作用カラムクロマトグラフィー	■	NT	■	■
ウイルス除去ろ過	≥ ■	■	≥ ■	≥ ■
総ウイルススクリアランス指数	≥ 17.0	≥ 14.7	≥ 17.1	≥ 18.1

NT: 未実施

4) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりである（製法 G: 申請された製造方法）。

- ・ 製法 A から製法 B: 製造所及び製造スケールの変更
- ・ 製法 B から製法 C: 製造所及びハーベスト方法の変更
- ・ 製法 C から製法 D: ■■■■■ 培地への変更、生産スケールの変更、■■■■■
■■■■■ の変更、■■■■■ の追加、■■■■■ の変更等
- ・ 製法 D から製法 E: 培養条件等の変更
- ・ 製法 E から製法 F: 培養条件、培地、■■■■■ 等の変更
- ・ 製法 F から製法 G: 清澄化操作条件の変更、■■■■■ の変更、■■■■■
■■■■■ の追加等

これらの変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施された。また、いくつかの製造方法変更時には臨床試験による検討も行われ、これらの結果を踏まえ、それぞれ製造方法変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている（「4. (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」の項参照）。

5) 特性

① 構造・組成

a) 一次構造

- ・ アミノ酸組成分析、エドマン分解法による N 末端アミノ酸配列解析並びに Lys-C 消化（非還元、還元）及び Asp-N 消化（還元）ペプチドマップ分析により、cDNA 配列から推定されるアミノ酸配列と一致することが確認された。
- ・ Lys-C 消化後の液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化質量分析の結果、重鎖 N 末端グルタミンのピログルタミン酸への環化及び重鎖 C 末端リジンの欠失が確認された。

b) 高次構造

- ・ トリプシン消化ペプチドマップ分析（非還元）により、軽鎖内及び重鎖内ジスルフィド結合がそれぞれ 4 及び 8 ヶ所、重鎖間及び重鎖—軽鎖間ジスルフィド結合がそれぞれ 2 ヶ所存在することが確認された。
- ・ 遠紫外円偏光二色性スペクトル分析の結果、■■■■■ の特徴である ■■■■ nm 付近で極小を示した。
- ・ 近紫外円偏光二色性スペクトル分析の結果 ■■■■ nm 付近で極小 ■■■■ nm 付近で極大を示した。

- 蛍光スペクトル分析の結果、 nm 付近で極大を示した。

c) 糖鎖構造

- Lys-C 消化及び Asp-N 消化ペプチドマップ分析の結果、重鎖 300 番目の Asn 残基に糖鎖が結合していることが確認された。
- 2-アミノ安息香酸誘導化糖鎖分析及びエレクトロスプレーイオン化飛行時間型質量分析の結果、末端にガラクトースが 個付加したフコシル 2 本鎖糖鎖が確認された。また、全糖鎖構造に占める各糖鎖の割合が確認され、シアリル化種は N-グリコリルノイラミン酸であることが確認された。

② 物理的・化学的性質

a) 分子量

- エレクトロスプレーイオン化質量分析により得られた本薬の分子量は、理論分子量とほぼ一致した。

b) 電気泳動

- SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動（非還元）及びゲルチップキャピラリー電気泳動（非還元）により、重鎖間のジスルフィド結合が形成されず と により形成された分子種（以下、「半抗体」）が観察された。ペプチドマップ分析等により半抗体の構造を解析したところ、 種類の分子種（重鎖間のジスルフィド結合を形成する 及び が遊離又は重鎖内でジスルフィド結合した分子種、並びに 及び を含むヒンジ領域が 分子種）が確認された。なお、ヒンジ領域が部分的に欠失した半抗体は、標準物質と比較して $\alpha 4 \beta 1$ インテグリンとの結合能は同様であったが 試験による生物活性は低かった。
- ゲルチップキャピラリー電気泳動（還元）の結果、重鎖及び軽鎖の主ピークの他に、断片体のピークが確認された（分子量により、 不純物、 不純物及び 不純物と定義された）。

c) 液体クロマトグラフィー

- サイズ排除クロマトグラフィー（Size Exclusion Chromatography; 以下、「SEC」）の結果、主ピークの他に、凝集体（二量体及び の凝集体）及び 不純物）のピークが確認された。なお、 の凝集体について による生物活性試験を実施したところ、主ピークと比較して低活性であった。
- 陽イオン交換クロマトグラフィーの結果、主ピークの他に、低等電点側に つ、高等電点側に つのピーク（重鎖 N 末端 の への環化、重鎖 C 末端リジンの欠失、 、 等による ）が確認された。なお、試験可能なピークについて による生物活性試験を実施したところ、生物活性への影響は認められなかった。

d) その他

- Lys-C 消化ペプチドマップ分析の結果、重鎖 残基が 分子種（以下、「 」）が認められたが、定量限界未満であった。なお、本薬を で処理した試料について による生物活性試験を実施したところ、生物活性への影響は認められなかった。
- 本薬を で保存した試料のペプチドマップ分析の結果、重鎖の 及び 残

基に脱アミド化が認められた（以下、「脱アミド体」）。

③ 生物学的性質

- $\alpha 4\beta 1$ インテグリンを発現する Jurkat 細胞に用量依存的に結合した (Jurkat 細胞直接結合試験)。
- Jurkat 細胞の VCAM への接着を阻害した (Jurkat 細胞接着試験)。
- $\alpha 4\beta 1$ インテグリンと VCAM の相互作用を特異的に阻害した (試験)。
- $\alpha 4\beta 7$ インテグリンを発現する 細胞の粘膜アдресイン細胞接着分子 (Mucosal addressin Cell Adhesion Molecule; 以下、「MadCAM」) への接着を阻害した 細胞接着試験)。
- 表面プラズモン共鳴法により、本薬と $\alpha 4\beta 1$ インテグリンの結合が確認された。
- 本薬の Fc γ I / II 受容体への結合が認められ、50 %阻害濃度 (IC₅₀) は約 nM であった。
- 本薬の 受容体への結合は認められなかった。
- 本薬は補体依存性細胞傷害活性を示さなかったが、極めて弱い抗体依存性細胞傷害活性を示した。

④ 目的物質関連物質

目的物質関連物質とされた分子種はなかった。

⑤ 不純物

a) 製造工程由来不純物

宿主細胞由来タンパク質、宿主細胞由来 DNA、プロテイン A 、 、 、 、エンドトキシン及びバイオーバーデンが、製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。エンドトキシン及びバイオーバーデンについては、原薬の規格及び試験方法により管理される。

b) 目的物質由来不純物

不純物、不純物、不純物、半抗体、凝集体、電荷バリエーション、酸化体及び脱アミド体が、目的物質由来不純物とされた。

6) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (イオン交換クロマトグラフィー 試験及びペプチドマップ)、pH、浸透圧、純度試験 ()、SEC 及びイオン交換クロマトグラフィー)、バイオーバーデン、エンドトキシン、生物活性 (試験)、定量法 (タンパク質濃度) 及びポリソルベート 80 濃度が設定されている (「<審査の概略> (2) ペプチドマップについて」の項参照)。

7) 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 2 のとおりである。

表2 原薬の主要な安定性試験の概略

	保存条件	保存形態	製造方法	ロット数	実施期間
長期保存試験	5 ± 3℃	■	製法 D	3	24 ヶ月 ■ ロット 36 ヶ月 ■ ロット
		ポリプロピレン製容器	製法 F	3	48 ヶ月
		■	製法 G	6	9 ヶ月 ■ ロット ^{b)} 12 ヶ月 ■ ロット ^{b)} 18 ヶ月 ■ ロット ^{b)}
加速試験	25 ± 2℃ 60 ± 5 %RH	ポリプロピレン製容器	製法 F	3	12 ヶ月
		■	製法 G	6	6 ヶ月

a)

b) 安定性試験継続中 (24 ヶ月まで)

長期保存試験において、低等電点アイソフォームのわずかな増加が認められたが、その他の試験項目では実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験において、低等電点アイソフォームの増加及びゲルチップキャピラリー電気泳動（還元）の主ピーク（重鎖と軽鎖のピーク）の減少が認められたものの、その他の試験項目では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、ポリプロピレン製容器又は■にて2～8℃で保存するとき、24 ヶ月とされた。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、ガラス製バイアルに本薬 300 mg (15 mL) を含有する注射液である。製剤には、リン酸二水素ナトリウム一水和物、リン酸水素二ナトリウム七水和物、塩化ナトリウム及びポリソルベート 80 が添加剤として含まれる。二次包装はポリプロピレン製トレイである。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の受入れ・プール・混合、プール容器の密閉/加圧、前ろ過、混合、ろ過滅菌、充てん、打栓、栓のシール、バイアル検査、包装、表示、二次包装及び保管工程からなる。重要工程は、■、■、■及び■とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセス評価が実施されている。

3) 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階で、■回の製剤処方変更、■の追加及び■方法の変更が行われた。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観及び不溶性異物）、確認試験（イオン交換クロマトグラフィー及びVCAMブロッキング試験）、pH、浸透圧、純度試験（ゲルチップキャピラリー電気泳動（還元）、SEC及びイオン交換クロマトグラフィー）、■、■イオン交換クロマトグラフィー）、エンドトキシン、採取容量、不溶性微粒子、無菌試験、生物活性 ■ ■ 試験）並びに定量法（タンパク質濃度）が設定されている。

5) 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 製剤の主要な安定性試験の概略

	保存条件	保存形態	原薬の製造方法	ロット数	実施期間
長期保存試験	5 ± 3℃、正立	ガラスバイアル	製法 D	3	60 ヶ月
	5 ± 3℃、倒立			3	66 ヶ月
加速試験	25 ± 2℃/60 ± 5 %RH、倒立			3	6 ヶ月
			製法 G	3	6 ヶ月 ロット 3 ヶ月 ロット
光安定性試験	25 ± 2℃、 積算照度 120 万 lux・hr 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上	ガラスバイアル（遮光なし）、 ガラスバイアル（遮光ホイル包装）、最終包装品	製法 D	1	-

長期保存試験では、低等電点アイソフォームがわずかに増加したものの、その他の試験項目では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、低等電点アイソフォームの増加が認められた。

光安定性試験では、遮光なしの試料では主ピーク（重鎖と軽鎖のピーク）の減少並びに凝集体及び低等電点アイソフォームの増加が認められたが、最終包装品では品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルを用いて、遮光下、2～8℃で保存するとき、48 ヶ月とされた。

(3) 標準物質

標準物質は原薬のロットから選択される。標準物質は で保存される。標準物質の規格及び試験方法は、性状、確認試験（イオン交換クロマトグラフィー、試験及びペプチドマップ）、pH、浸透圧、純度試験）、SEC 及びイオン交換クロマトグラフィー）、イオン交換クロマトグラフィー）、エンドトキシン、不溶性微粒子、無菌試験、生物活性試験）並びに定量法（タンパク質濃度）である。また、特性解析として、Lys-C 消化ペプチドマップ分析（還元）、Asp-N 消化ペプチドマップ分析、質量分析（脱糖鎖前後、非還元、還元）、トリプシン消化ペプチドマップ分析、円二色性スペクトル、蛍光スペクトル、紫外吸収スペクトル、示差走査熱量測定及び分析超遠心が実施される。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) WCB 調製時に使用された生物由来原材料について

機構は、WCB の調製又は保存に使用された米国産のウシ胎児血清及びウシ血清アルブミンによる伝達性海綿状脳症伝播のリスクは完全には否定し得ないものの、「ウシ等由来原材料を使用した医薬品、医療用具等の一部変更承認申請等におけるリスク評価等の取扱いについて」（平成 15 年 8 月 1 日付薬食審査発第 0801001 号及び薬食安発第 0801001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長及び安全対策課長通知）に基づき、一定の安全性は確保されていると考える。また機構は、原料血漿に対する核酸増幅検査が実施されていないヒト血漿トランスフェリンに由来する本薬へのウイルス混入の可能性については、本薬の製造工程等を踏まえ、そのリスクは低いとする申請者

の説明は了承可能と考える。さらに機構は、本剤が既存の治療薬により十分な効果が得られない患者等を対象とする治療薬であること（「4. (iii) <審査の概略> (6) 臨床的位置付けについて」の項参照）を踏まえると、本剤投与によりこれらの安全性上の懸念を上回るベネフィットが期待できると考える。その他に特段の問題はなく、以上より機構は、添付文書において伝達性海綿状脳症やウイルス伝播のリスクに関して情報提供することを前提に、セルバンク切替えまでの期間、現行 WCB から製造した本薬を使用することを了承した。

(2) ペプチドマップについて

機構は、一次構造変化や翻訳後修飾等の変化を検出可能なペプチドマップは、本薬の構造の恒常性を確認する上で有用と考えられることから、原薬又は製剤の規格及び試験方法に設定するよう求めた。申請者はこれに適切に対応したため、機構は了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の薬理試験として、本薬及び本薬のマウス親抗体である AN100226m を用いた効力を裏付ける試験並びに本薬を用いた副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、数値は平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 効力を裏付ける試験

1) リンパ球及び $\alpha 4$ インテグリンに対する作用

① リガンド特異性

AN100226m のヒト白血球サブセット並びにヒト $\alpha 4$ 及び/又は $\beta 1$ インテグリンを発現する複数の細胞株に対する結合をフローサイトメトリー (Fluorescence Activated Cell Sorting; 以下、「FACS」) 解析により検討したところ、AN100226m (10 $\mu\text{g/mL}$) のヒト好中球に対する結合はリンパ球及び単球と比較して弱く、この結合パターンは抗 $\alpha 4$ インテグリン抗体である HP2/1 と類似していた。また、AN100226m は $\beta 1$ インテグリン非依存的に $\alpha 4$ インテグリン発現細胞にのみ結合した (参考 4.2.1.1-1)。

AN100226m (10 $\mu\text{g/mL}$) の Jurkat 細胞 (内因性 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 及び $\beta 1$ インテグリンを発現)、K562 細胞 (内因性 $\alpha 5$ 、 $\beta 1$ 及び $\beta 5$ インテグリンを発現) 及び $\alpha 9$ インテグリンを遺伝子導入した SW480 細胞 (内因性 $\beta 1$ インテグリンを発現) に対する結合親和性を FACS 解析により検討したところ、AN100226m は Jurkat 細胞に結合したが、K562 細胞及び $\alpha 9$ インテグリンを遺伝子導入した SW480 細胞には結合しなかった (参考 4.2.1.1-3)。

② 種特異性

AN100226m のヒト及び各動物種のリンパ球に対する結合を FACS 解析により検討したところ、AN100226m はヒト、モルモット、フェレット、イヌ、ブタ、アカゲザル及びカニクイザルのリンパ球に結合親和性を示し、各動物種での結合強度はヒトと類似していたが、スナネズミ、ハムスター、ラット、ウサギ及びマーモセットのリンパ球への結合は認められなかった (参考 4.2.1.1-1)。

ヒト、モルモット、アカゲザル及びカニクイザルのリンパ球における $\alpha 4$ インテグリン発現レベ

ル及び本薬の結合親和性の異同を FACS 解析により検討したところ、本薬 (1.0 µg/mL) の最大結合量はいずれの動物種においてもヒトで認められる個体間変動の範囲内であり、本薬の解離定数 (Kd 値) はそれぞれ 0.07、0.04、0.06 及び 0.06 µg/mL であった (参考 4.2.1.1-5)。

本薬 (10 µg/mL) のマウスリンパ球への結合親和性を FACS 解析により検討したところ、ラット抗マウス α4 インテグリン抗体とマウスリンパ球との結合は認められたのに対し、本薬とマウスリンパ球との結合は認められなかったことから、本薬はマウス α4 インテグリンと交差反応しないことが示された (参考 4.2.1.1-2)。

本薬及び AN100226m の Jurkat 細胞及びモルモットリンパ球に対する結合親和性を FACS 解析により検討したところ、両リンパ球に対する本薬及び AN100226m の結合親和性の Kd 値は、ともに 0.05 µg/mL であった (参考 4.2.1.1-1)。

③ α4 インテグリン依存性細胞接着の阻害作用

α4 インテグリン発現細胞株 (U937 細胞、Jurkat 細胞等) に AN100226m を添加し、VCAM-1 を発現した基質 (実験的自己免疫性脳脊髄炎 (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis; 以下、「EAE」) を発症したラットの脳血管、腫瘍壊死因子 (Tumor Necrosis Factor; 以下、「TNF」) -α で刺激したラット脳血管内皮細胞及びヒト臍帯血静脈内皮細胞等) への接着に対する作用を検討したところ、各種 VCAM-1 発現基質へ接着する細胞の割合が減少した (参考 4.2.1.1-1)。

Jurkat 細胞に本薬又は AN100226m を添加し、VCAM-1 を遺伝子導入したマウス線維芽細胞への接着に対する阻害活性を FACS 解析により検討したところ、Jurkat 細胞の VCAM-1 への接着に対する本薬及び AN100226m の 50 %阻害濃度 (IC₅₀) は、ともに 0.3 µg/mL であった (参考 4.2.1.1-1)。

④ 多発性硬化症患者における α4 インテグリン発現レベル

健康成人及び多発性硬化症 (以下、「MS」) 患者のリンパ球における α4 インテグリン発現レベル並びに本薬の結合親和性の異同を FACS 解析により検討したところ、AN100226m (5 µg/mL) の結合量に健康成人 (10 例) 及び MS 患者 (18 例) 間で差異は認められず、AN100226m との結合に対する本薬の IC₅₀ は健康成人 (5 例) で 0.043±0.011 µg/mL 及び MS 患者 (7 例) で 0.047±0.012 µg/mL と同程度であった (参考 4.2.1.1-4)。

2) EAE モデルにおける作用

モルモット EAE モデル²⁾ に、AN100226m (1.5 mg) を心臓内投与 (a 群: 免疫 5 及び 9 日後、b 群: 免疫 5、9、12 及び 15 日後、c 群: 免疫 12 及び 15 日後) し、EAE の予防効果 (a 及び b 群) 及び治療効果 (c 群) を検討した。免疫 42 日後までの臨床症状観察³⁾ において、溶媒又は対照抗体を投与した対照群では、免疫直後は 0 であった臨床スコアが上昇し始めた時点は免疫 9 日後であったのに対し、a 及び b 群ではそれぞれ免疫 12 及び 18 日後に遅延した。一方 c 群では、臨床スコアは免疫 12～15 日後にかけて減少したが、免疫 19 日後から再び上昇し、免疫 42 日後には対照群と同程度となった。また、脳脊髄の免疫組織化学検査において、免疫 13 日後に評価した a 群では、T 細胞及び単球の浸潤が強く抑制されており、免疫 13～18 日後に評価した c 群では、T 細胞

²⁾ MS の動物モデルであり、同種の中樞神経系組織ホモジネートとフロイント完全アジュバントを混合したものを頸部に皮内免疫することにより作成した。免疫後約 9 日で急性の臨床症状が表れ、21～25 日から慢性の進行を示すことが知られている (Karlik SJ et al, *Magn. Reson. Med.*, 30: 326-331, 1993)。

³⁾ 6 段階 (0: 異常なし、0.5: 1 日以上連続した体重減少、1: 後肢の脱力、正向反射の減弱、2: 不全麻痺、尿失禁、宿便、3: 麻痺、4: 末期の麻痺) の臨床スコアにより評価した。

の浸潤が強く抑制され、T 細胞より弱い程度ではあるが単球の浸潤も抑制されていた。また c 群では、6 例中 1 例を除き脱髄が認められなかった（参考 4.2.1.1-6）。

モルモット EAE モデル²⁾に AN100226m (1.5 mg) を免疫 12、15 及び 18 日後に皮下投与し、EAE の治療効果を検討したところ、免疫 26 日後までの臨床症状観察⁴⁾において、AN100226m 群の臨床スコアは、免疫 18～21 日後まで低値を示したが、その後上昇し、免疫 26 日後には溶媒対照群に近づいた。免疫 12、15、19 及び 25 日後の磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging; 以下、「MRI」) 検査において、AN100226m 群では免疫 19 日後に T2 強調画像上の浮腫及び炎症を示す異常の程度の減少が認められたが、免疫 25 日後には溶媒対照群と同程度に戻った。また、同モデルに AN100226m (5 mg/kg) を MRI 検査で初めて T1 強調画像が認められた日及びその 3 日後に皮下投与したところ、T1 強調画像における陽性画素の割合が AN100226m 投与開始とともに減少したことから、AN100226m が脳血管関門透過性を低下させることが示唆された (4.2.1.1-7)。

モルモット EAE モデル²⁾に、本薬又は AN100226m (いずれも 0.03、0.3 又は 3.0 mg/kg) を免疫 7 及び 10 日後に皮下投与し、EAE の予防効果を検討したところ、臨床症状観察⁵⁾において、免疫後に臨床スコア 1 に達するまでの日数は、溶媒対照群で 11.0 ± 1.4 日であったのに対し、本薬及び AN100226m 3.0 mg/kg 群では、それぞれ 15.6 ± 1.3 及び 14.0 ± 2.3 日に遅延した。また、溶媒対照群では免疫約 10 日後から認められた体重減少が、本薬及び AN100226m 3.0 mg/kg 群ではともに免疫約 14 日後から認められた。なお、免疫 11 日後の血清中本薬又は AN100226m 濃度は、本薬及び AN100226m 3.0 mg/kg 群でそれぞれ 21.8 及び 18.7 $\mu\text{g/mL}$ であったが、0.03 及び 0.3 mg/kg 群ではほとんど検出されなかった (参考 4.2.1.1-8)。

モルモット EAE モデル²⁾に、本薬 (0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg) 又は AN100226m (3.0 mg/kg) を免疫 13 及び 16 日後に皮下投与し、EAE の治療効果を検討したところ、免疫 19 日後までの臨床症状観察⁵⁾において、本薬 3.0 mg/kg 群で臨床症状の改善が認められ、程度はより低いものの本薬 1.0 mg/kg 群及び AN100226m 3.0 mg/kg 群でも同程度に臨床症状の改善が認められた。また、これらの臨床症状の改善とともに体重の増加も認められた。免疫 19 日後の脳脊髄の免疫組織化学検査において、本薬及び AN100226m 3.0 mg/kg 群で、脳及び脊髄での T 細胞の浸潤及び脳でのマクロファージの浸潤の減少が認められた。なお、本薬及び AN100226m 3.0 mg/kg 群での血清中本薬又は AN100226m 濃度は、免疫 14 日後で 12.6 ± 3.8 及び 9.1 ± 0.9 $\mu\text{g/mL}$ 、免疫 19 日後で 6.1 ± 4.7 及び 0.5 ± 0.6 $\mu\text{g/mL}$ であり、AN100226m の方が血清中からの消失が早かった (参考 4.2.1.1-8)。

モルモット EAE モデル²⁾に、本薬 (2000 L スケールで製造された原薬) 及び抗体 GG5/3⁶⁾ (いずれも 3 mg/kg) を免疫 11 及び 14 日後に皮下投与し、EAE の治療効果を検討したところ、臨床症状観察⁷⁾では、本薬及び抗体 GG5/3 の両群で免疫 12 日後から試験終了 (免疫 17 日後) まで臨床スコアの減少及び体重の増加が、免疫 17 日後の免疫組織化学検査では、両群で脳及び脊髄における T 細胞及びマクロファージの浸潤の減少が認められ、これらの作用は両群で同程度であった。

⁴⁾ 6 段階 (0: 異常なし、0.5: 体重減少、1: 運動失調、正向反射の減弱、2: 不全麻痺、3: 麻痺、4: 末期の麻痺、死亡) の臨床スコアにより評価した。

⁵⁾ 5 段階 (0: 異常なし、1: 後肢の脱力、2: 完全な後肢麻痺、3: 完全な後肢麻痺と一部の前肢麻痺、4: 瀕死又は死亡) の臨床スコアにより評価した。

⁶⁾ マウス抗ラット $\alpha 4$ インテグリンモノクローナル抗体であり、本薬と近似した又は同一エпитープに結合することから、げっ歯類での本薬のサロゲート抗体として用いた。

⁷⁾ 5 段階 (0: 異常なし、1: 後肢の脱力、2: 完全な後肢麻痺、3: 完全な前肢麻痺、4: 瀕死又は死亡) の臨床スコアにより評価した。

また、これらの作用は初期の研究用グレードの本薬を用いた試験結果（参考 4.2.1.1-8）とも同程度であった（参考 4.2.1.1-9）。

脳脊髄ホモジネートを免疫したラット EAE モデルに、抗体 GG5/3⁶⁾（3 mg/kg、免疫後 7 及び 10 日後）及び/又はラットインターフェロン β （以下、「IFN β 」）（300 kIU、免疫 7～11 日後の連日）を皮下投与した。免疫 11 日後に放射性標識した未処理脾臓細胞を尾静脈内投与し、その 16～18 時間後に各組織の放射能集積量を測定することにより、リンパ球輸送に対する抗体 GG5/3 及び IFN β の作用を検討した。その結果、表 4 に示すとおり、EAE モデルでの主要な炎症部位である脊髄を初めとして、脳、腸間膜リンパ節及びパイエル板へのリンパ球輸送が抗体 GG5/3 の投与により阻害された。また、抗体 GG5/3 に IFN β を併用しても、抗体 GG5/3 単独投与による中枢神経系への細胞輸送の阻害を上回ることにはなかった。麻痺等の臨床症状及び体重減少に対する作用についても検討したところ、抗体 GG5/3（単独及び IFN β 併用）の投与により改善が認められ、それらの効果に抗体 GG5/3 単独投与及び IFN β 併用投与による差異は認められなかった（参考 4.2.1.1-10、参考 4.2.1.1-11）。

表 4 抗体 GG5/3 及び/又は IFN β を投与したラット EAE モデルにおける各組織への放射能集積量の溶媒対照群との差（%）

	脊髄	脳	鼠径部 リンパ節	腸間膜 リンパ節	パイエル 板	血液	心臓	腎臓	肺	脾臓
抗体 GG5/3	-84.7*	-74.4*	-27.6	-54.6*	-97*	-5.2	-7.3	-2.8	-26.4*	36.4
	-92.1*	-66.9*	-29.6*	-58.6*	-95.6*	41.6	27.9	4.5	-24.5*	-6.2
IFN β	5.3	-19.2	115.2*	-13	-44	-3.7	-2.8	-7.6	-2.2	24.2
	1.5	10.5	12.4	7.4	-24.8	8.3	10.3	15.3	12.5	-2.5
抗体 GG5/3 + IFN β	-92.4*	-76.3*	-26.7	-59.6*	-95.9*	-9.0	-12.4	-13.1	-19.6*	14.6
	-96.9*	-62.5*	-21.5*	-64.9*	-96.3*	20.6	14.6	-6.0	-4.9	-3.4

上段: 1 回目の試験での成績、下段: 2 回目の試験での成績

*: Mann-Whitney U 検定により対照群に対して有意差あり（ $p < 0.05$ ）

3) 循環血中の白血球サブセットに対する作用

本薬（3～60 mg/kg）をカニクイザル、アカゲザル及びモルモットに反復静脈内投与し、血清中の白血球数及びそのサブセットの変化について検討したとき、いずれの動物種においても、本薬投与により白血球数が持続的に増加した。特にリンパ球数は対照群の 1.10～2.81（平均 1.88）倍となり、各個体におけるリンパ球数は総じて各動物種の正常範囲の上限値以上であった。好中球数は、サルでは対照群の 0.61～1.29（平均 0.90）倍とやや減少傾向であり、モルモットでは対照群の 0.80～1.29（平均 1.0）倍と不変又はやや増加傾向であったが、各個体における好中球数の変化は各動物種の正常範囲内での変化であった。単球、好酸球及び好塩基球数は少なく、本薬投与による顕著な変化は認められなかった（参考 4.2.3.2-2、4.2.3.2-3、4.2.3.2-4、4.2.3.2-5、4.2.3.2-6、4.2.3.2.5.1-2、4.2.3.2.5.2-4、4.2.3.2.5.3-1）。

(2) 副次的薬理試験

1) リンパ球の免疫学的機能に対する作用

本薬（0.01～100 μ g/mL）が① フィトヘマグルチニン又は抗 CD3 抗体刺激に対するヒト末梢血白血球の増殖活性、② 抗 CD3 抗体刺激に対するヒト末梢血白血球のサイトカイン産生プロファイル、③ リポ多糖刺激に対するヒト単球のサイトカイン産生プロファイル、④ 無刺激又はインターロイキン-2 刺激下でのヒト末梢血白血球における K562 腫瘍細胞に対するナチュラルキラー細胞活性及び⑤ 抗 CD3 抗体刺激下でのヒト末梢血白血球における K562 腫瘍細胞に対する細胞

傷害性 T 細胞活性に及ぼす影響について検討したところ、いずれの免疫機能パラメータにおいても本薬による影響は認められなかった（参考 4.2.1.2-1）。

本薬（0.3、3.0 又は 30 mg/kg）を 2 日に 1 回 28 日間反復静脈内投与したカニクイザルから採取した末梢血白血球及び脾臓リンパ球におけるフィトヘマグルチニン又はリポ多糖刺激に対する増殖活性並びに K562 腫瘍細胞に対するナチュラルキラー細胞活性を測定したところ、いずれの細胞種の免疫機能パラメータにおいても本薬投与による影響は認められなかった（4.2.3.2-3）。

（3）安全性薬理試験

本薬はげっ歯類の $\alpha 4$ インテグリンと交差反応性を示さないこと（参考 4.2.1.1-1、参考 4.2.1.1-2）から、コアバッテリー（中枢神経系、心血管系及び呼吸器系）の評価は、イヌを用いた安全性薬理試験（4.2.1.3-1）並びにカニクイザル及びアカゲザルを用いた毒性試験（4.2.3.2-4、4.2.3.2-5、4.2.3.2-6）において行った。なお、中枢神経系に及ぼす影響については、「(iii) 毒性試験の概要＜提出された資料の概略＞（2）反復投与毒性試験」の項に記載する。

1) 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響

無麻酔イヌに本薬（0.3、3.0 及び 30 mg/kg）を静脈内投与し、心機能（心電図及び血流動態）及び呼吸機能について測定したところ、3.0 mg/kg 以上の群で心室収縮指数の減少を伴う全身及び左心室の血圧低下が一過性に認められた。いずれの群も呼吸数及び 1 回換気量に本薬に関連した変化は認められなかった（4.2.1.3-1）。

成熟又は幼若カニクイザルに本薬（3（成熟動物のみ）、10、30 又は 60 mg/kg）を週 1 回 6 ヶ月間反復静脈内投与したところ、血圧、心拍数及び心電図に本薬に起因した変化は認められなかった（4.2.3.2-4、4.2.3.2-5）。

アカゲザルに本薬（30 又は 60 mg/kg、静脈内投与）及び/又は IFN β -1a（30 μ g/kg、筋肉内投与）を週 1 回 28 日間反復投与したところ、心電図に本薬及び IFN β -1a に起因した変化は認められなかった（4.2.3.2-6）。

2) マウスサイトメガロウイルスの再活性化に及ぼす影響

マウスサイトメガロウイルス（Mouse Cytomegalovirus; 以下、「MCMV」）の潜伏が確認された Jh 変異 B 細胞欠損マウスに、抗体 PS/2⁸⁾（5 mg/kg、腹腔内投与）及び/又はマウス IFN β （10000IU、皮下投与）若しくは細胞除去カクテル（抗 CD4/CD8/ナチュラルキラー抗体それぞれ 500 μ g、静脈内投与）を投与したとき、抗体 PS/2 単独投与群では 1/18 例、IFN β 単独投与群では 3/18 例、抗体 PS/2 及び IFN β 併用投与群では 2/17 例、細胞除去カクテル投与群では 18/18 例に潜伏 MCMV の再活性化が認められた。また、IFN β 単独投与群では脾臓の絶対及び相対重量の減少、抗体 PS/2 及び IFN β 併用投与群では脾臓の相対重量の減少が認められたのに対し、細胞除去カクテル投与群では脾臓の絶対及び相対重量の増加が認められた（参考 4.2.3.7.7-8）。

3) JC ウイルスに対する作用

ヒトにおいて進行性多巣性白質脳症（以下、「PML」）を引き起こすポリオーマウイルスである JC ウイルス（JC Virus; 以下、「JCV」）を感染させたヒト皮質グリア細胞を用いて、サイトカイン（IFN β -1a、IFN γ 、形質転換増殖因子- β 1、TNF- α 、インターロイキン β 1）又は抗体（抗 $\alpha 4$ インテ

⁸⁾ ラット抗マウス $\alpha 4$ インテグリンモノクローナル抗体であり、げっ歯類での本薬のサロゲート抗体として用いられた。

グリーン抗体（本薬（5 及び 10 µg/mL）及び GG5/3）、抗体 15/1（抗 β1 インテグリン抗体）が JCV 複製に及ぼす影響を検討したところ、TGF-β 及び抗体 15/1 は JCV 複製を増加させたが、本薬及び IFNβ-1a を含むその他のサイトカイン及び抗体は JCV 複製に明らかな影響を及ぼさなかった（参考 4.2.1.3-2）。

CD34⁺細胞を用いて、本薬及び IFNβ-1a が JCV の受容体として知られている 5-HT_{2A} 受容体及び 2,6-シアル酸⁹⁾ の発現に及ぼす影響を FACS 解析により検討した。CD34⁺細胞表面には 5-HT_{2A} 受容体の発現は認められず、2,6-シアル酸の発現のみが認められたが、いずれの発現も本薬及び IFNβ-1a の添加による変化は認められなかった（参考 4.2.1.3-3）。

<審査の概略>

(1) 本薬の作用機序について

機構は、MS の発症機序を踏まえ、本薬の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MS は中枢神経系における脱髄巣を特徴とする自己免疫性の炎症性疾患であり、脱髄に至るメカニズムは完全には解明されていないものの、末梢で活性化された自己反応性 T 細胞の血管内皮細胞を介した中枢神経系への移行及びそれに伴う脳血管関門の破綻に始まり、更なるリンパ球及び単球の動員、炎症性サイトカインの放出、体液性免疫の増強等の一連の局所的な炎症反応が引き起こされることにより、オリゴデンドロサイト、髄鞘及び軸索の損傷が生じると考えられること（Ffrench-Constan C, *Lancet*, 343: 271-275, 1994、Martin R et al, *Nat Immunol*, 2: 785-788, 2001）を説明した。次に申請者は、本薬が結合する α4 インテグリンは、α4β1 及び α4β7 インテグリンのサブユニットであり、α4β1 インテグリンはほとんどのリンパ球及び単球の他、好酸球、好塩基球、マスト細胞、ナチュラルキラー細胞、造血系前駆細胞等の表面に発現し、血管内皮細胞、アストロサイト等に発現している VCAM-1 及び細胞外基質に発現しているフィブロネクチンと相互作用すること、α4β7 インテグリンは主に T 細胞や単球に発現し、腸管等において MadCAM-1 と相互作用すること¹⁰⁾ を説明した。そして申請者は、α4 インテグリンは、VCAM-1 又は MadCAM-1 との相互作用により、リンパ球や単球と血管内皮細胞との強固な接着を媒介し、他のインテグリンとともに、それらの白血球が血管内皮細胞を通過し、脳やリンパ節等の実質組織に移行する過程に関与していること¹¹⁾ を説明した。その上で申請者は、本薬は α4 インテグリンへの特異的結合を介して、リンパ球の血管内皮細胞への接着及びその後の血管外組織への遊出を阻害すると考えられ、実際に、本薬を添加したヒト T 細胞を全身循環させたマウス EAE モデルのライブイメージングにおいて、炎症を起こした脊髓微小血管に対するヒト T 細胞の強固な接着が阻害されたことが報告されていること（Coisne C et al, *J Immunol*, 182: 5909-5913, 2009）を説明した。さらに申請者は、本薬を投与したモルモット EAE モデルにおいて、中枢神経系における T 細胞及びマクロファージの浸潤、浮腫、炎症及び脳血管関門透過性の減少や臨床症状及び体重減少の改善が認められていること（参考 4.2.1.1-6、参考 4.2.1.1-7、参考 4.2.1.1-8、4.2.1.1-9）から、MS の病態に対し

⁹⁾ JCV は、中枢神経系のグリア細胞に発現しているセロトニン 5-HT_{2A} 受容体及び 2,6-シアル酸に結合することによって、それらの細胞に感染すると考えられている（Elphick GF et al, *Science*, 306: 1380-1383, 2004）。また、CD34⁺造血系前駆細胞に JCV が感染することも報告されている（Monaco MC et al, *J Virol*, 70: 7004-7012, 1996）。

¹⁰⁾ Allavena P et al, *J Exp Med*, 173: 439-448, 1991、Rosenman SJ et al, *J Immunol*, 154: 1888-1899, 1995、Wagner N et al, *Curr Top Microbiol Immunol*, 231: 23/32, 1998、Lobb RR et al, *J Clin Invest*, 94: 1722-1728, 1994

¹¹⁾ Alon R et al, *J Cell Biol*, 128: 1243-1253, 1995、Luscinskas FW et al, *J Cell Biol*, 125: 1417-1427, 1994、Springer TA, *Cell*, 76: 301-314, 1994

本薬は、活性化 T 細胞の中樞神経系への移行を抑制し、炎症巣及び脱髄の発現を減少させることによって、臨床効果を発揮すると考えられることを説明した。

機構は、 $\alpha 4$ インテグリンの生体内における機能を踏まえ、MS に対する作用以外の本薬の薬理作用について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の非臨床及び臨床試験において、本薬投与により末梢血中のリンパ球を主とする白血球数の増加が生じることが広く確認されているが、抗 $\alpha 4$ インテグリン抗体を投与したマウスにおいて、B 細胞数が脾臓辺縁帯で減少し、末梢血中では増加したとの報告 (Lu TT et al, *Science*, 297: 409-412, 2002) があり、本薬が血管外の組織への白血球の遊出を阻止する結果、血中の白血球数が増加すると考えられることを説明した。また申請者は、 $\alpha 4\beta 1$ インテグリンは、造血系前駆細胞の骨髓間質への接着にも関与しており、 $\alpha 4$ インテグリン阻害が骨髓からの造血系前駆細胞の放出を引き起こすことが報告されていること (Nervi et al, *J Cell Biochem*, 99: 690-705, 2006、Scott LM et al, *Mol Cell Biol*. 23: 9349-9360, 2003)、本剤の臨床試験 (5.3.3.2-2、5.3.5.4-2) においても血中 CD34⁺ 細胞の増加が認められたことを説明した。以上より申請者は、本薬は複数の段階で免疫系細胞の成熟及び輸送に影響すると考えられるが、臨床使用において末梢感染事象の発現割合の明らかな増加は認められていないこと (「4. (iii) <審査の概略> (2) 2) PML 以外の感染症について」の項参照) から、本剤の投与による末梢における免疫細胞の発生又は機能障害は明確には示されていないと考えることを説明した。なお申請者は、 $\alpha 4$ インテグリンの発現パターンから、本薬は MS の原因となるリンパ球及び単球だけでなく、ウイルス及び寄生虫の感染防御並びにアレルギー反応、喘息又は炎症性腸疾患の発症に関与している好酸球及び好塩基球¹²⁾ にも作用すると考えられるが、PML 及び特定のヘルペス感染症を除き、本薬が臨床使用においてそれらの病態の発現率に影響するとのエビデンスは得られていないことを説明した。

機構は、本薬の作用機序について、現時点で得られている知見を基に適切な説明がなされていると考えるが、ヒトにおける本薬の有効性及び安全性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

(2) 本薬による PML の発症機序について

機構は、最新の知見を基に、本薬による PML の発症機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、PML 発症に至る過程は未だ完全には解明されていないものの、① JCV への初期感染に始まり、② CD34 及び他の B 細胞系統における JCV 潜伏の確立、③ 骨髓からの未成熟及び前駆 B 細胞の放出 (JCV の再活性化及び神経向性ウイルス株への変異を伴う)、④ 循環血中での神経向性 JCV の複製、⑤ 脳内への侵入、⑥ オリゴデンドロサイトへの増殖感染の確立、⑦ 中枢神経系における免疫監視機構の不活性化といった過程を経るモデルが提唱されており (Berger JR, *Drug Saf*, 33: 969-983, 2010、Berger JR et al, *Discov Med*, 12: 495-503, 2011)、PML 発症には大きく分けて JCV 感染及び免疫応答の二つの要因が関連する可能性があることを説明した。一方申請者は、PML を発症していない免疫正常者の脳のオリゴデンドロサイト及びアストロサイトにも JCV

¹²⁾ Rosenberg H et al, *J Leukoc Biol*, 70: 691-698, 2001、Stone K et al, *J Allergy Clin Immunol*, 125: S73-S80, 2010、Walsh G et al, *Immunology*, 89: 112-119, 1996、Sullivan B et al, *Immunity*, 30: 12-20, 2009

DNA が検出されること (Perez-Liz G et al, *Ann Neurol*, 64: 379-387, 2008) から、少なくとも一部のヒトでは元々脳内に JCV が潜伏しており、HIV のような免疫不全状態に伴い TNF- α 等の炎症性サイトカインが増幅し、JCV の転写因子として働く Nuclear Factor- κ B、Nuclear Factor of Activated T-cells 及び CCAAT-Enhancer-Binding Protein β による調節のバランスが偏位することで PML が発症するという仮説も提唱されている¹³⁾ ことを説明した。

その上で申請者は、本薬による PML の発症機序について、これまでに得られている知見に基づき、以下の可能性が考えられることを説明した。

- 本薬を投与した MS 患者において、末梢血中の CD4⁺/CD8⁺細胞比は本薬の投与回数の増加とともに低下するものの正常範囲内に収まっていたのに対し、脳脊髄液中の CD4⁺/CD8⁺細胞比は HIV 感染患者と同程度まで低下していたことが報告されており (Stüve O et al, *Arch Neurol*, 63: 1383-1387, 2006)、 α 4 インテグリンの阻害により CD4⁺細胞の中樞神経系への移行が減少することにより、中樞神経系における免疫監視機構が低下し、JCV の感染が活性化する可能性が考えられる (Berger JR, *Drug Saf*, 33: 969-983, 2010)。
- JCV は、骨髄やリンパ節等に長期間潜伏し、自身の複製のために B 細胞を利用する可能性 (Major E et al, *Annu Rev Med*, 61: 35-47, 2010) や、B 細胞に非増幅性の感染を起こし、B 細胞を血液脳関門通過のための媒体として利用する可能性があること (Chapagain ML et al, *J Infect Dis*, 202: 184-191, 2010) が報告されている。これに対し本薬は、 α 4 インテグリンの阻害により骨髄への CD34⁺造血系前駆細胞及びリンパ節辺縁帯への前駆 B 細胞のホーミングを抑制すること (Major E et al, *Annu Rev Med*, 61: 35-47, 2010)、Spi-B を含む B 細胞分化に関連する因子を増加させること (Lindberg RL et al, *J Neuroimmunol*, 194: 153-164, 2008) が知られており、本薬を投与した患者の末梢血中で CD34⁺細胞、CD19⁺CD10⁺前駆 B 細胞及び/又は CD19⁺成熟 B 細胞の増加が認められている (Krumbholz M et al, *Neurology*, 71: 1350-1354, 2008)。以上より、本薬による B 細胞の増加及び骨髄からの未成熟な前駆細胞の放出増加が PML 発症と関連する可能性が考えられる (Ransohoff RM, *Nat Neurosci*, 8: 1275, 2005)。なお、本薬投与後に増加する Spi-B は JCV の転写促進因子として働くことから、Spi-B を介した PML の発症リスク増加の可能性も考えられる (Marshall L et al, *J Gen Virol*, 91: 3042-3052, 2010)。

機構は、本薬による PML の発症機序について、現時点で得られている知見を基に薬理学的観点から説明されているが、十分な解明には至っていないものとする。その上で機構は、PML が本剤の重大なリスクの一つであることを踏まえると、本薬による PML の発症機序については今後も検討される必要があり、PML の発症抑制に資する新たなリスク因子が同定された場合には、その臨床への適用の可能性について十分な検討を行う必要があると考える。なお、臨床データから特定されている本剤による PML 発症のリスク因子及び PML のリスク管理のための方策については、それぞれ「4. (iii) <審査の概略> (2) 1) PML について」及び「(8) 製造販売後の検討事項について」の項で議論することとする。

¹³⁾ Manley K et al, *J Virol*, 80:12079-12085, 2006、Romagnoli L et al, *Virus Res*, 146: 97-106, 2009、Wollebo HS et al, *J Neuroimmunol*, 233: 46-53, 2011

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、モルモット及びカニクイザルにおける吸収及び分布（胎児及び乳汁移行性）に関する試験成績が提出された。血清中本薬濃度は酵素結合免疫吸着測定（Enzyme-linked Immunosorbent Assay; 以下、「ELISA」）法により測定され（定量下限: 0.125～0.25 µg/mL）、血清中抗ナタリズマブ抗体濃度は ELISA 法により測定された（定量下限: 0.5～5.0 µg/mL）。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。なお、IgG4 抗体である本薬は、生体内で低分子ペプチド又はアミノ酸に分解されると考えられ、代謝及び排泄経路は一般によく知られていることから、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」（平成 24 年 3 月 23 日付医薬審発 0323 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）に準じ、全身の組織分布、代謝及び排泄に関する試験は実施されていない。

(1) 吸収

雌性ヌードマウス（3 例/群）に本薬 10 mg/kg を単回静脈内又は腹腔内投与したとき、静脈内投与時の血清中本薬濃度の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ は、それぞれ 170 µg/mL、11728 µg·h/mL 及び 77 時間、腹腔内投与時の血清中本薬濃度の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ は、それぞれ 91 µg/mL、10482 µg·h/mL 及び 97 時間であり、腹腔内投与時のバイオアベイラビリティは 89 %であった（参考 4.2.2.2-1）。

雌性ヌードマウス（42 例/群）に本薬を初回用量 3.7 mg/kg 投与後に 1.5 mg/kg を週 2 回計 8 回又は初回用量 10 mg/kg 投与後に 5 mg/kg を週 2 回計 8 回反復腹腔内投与したとき、本薬の血清中トラフ濃度は、低用量群では 20 µg/mL を下回ったが、高用量群では 20 µg/mL 以上を維持した。また、雌性重症複合免疫不全マウス（24 例/群）に初回用量 10 mg/kg 投与後に 5 mg/kg を週 2 回計 5 回反復腹腔内投与したとき、本薬の血清中トラフ濃度は、32 µg/mL 以上を維持した（参考 4.2.2.2-1）。

雌雄モルモット（雌雄各 2～5 例/群）に本薬 1、3 又は 8 mg/kg を単回心臓内投与したとき、血清中本薬の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、明らかな雌雄差は認められず、用量の増加とともにクリアランスは低下し、 $t_{1/2}$ は延長した（参考 4.2.2.2-2）。

表 5 雌雄モルモットに本薬を単回心臓内投与したときの血清中本薬の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	1		3		8 ^{a)}
	雌	雄	雌	雄	雄
評価例数	3	4	4	4 ^{c)}	2
C_0 ^{b)} (µg/mL)	28.9 ± 0.9	25.6 ± 4.9	67.8 ± 10.2	71.8 ± 9.6	133.4, 174.1
$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	371 ± 71	362 ± 131	1484 ± 399	1523 ± 474	11646, 7170
$t_{1/2}$ (h)	15.1 ± 2.2	21.7 ± 5.4	35.1 ± 9.7	38.7 ± 6.4	90.1, 56.0
CL (mL/h/kg)	2.76 ± 0.48	3.07 ± 1.15	2.12 ± 0.51	2.09 ± 0.51	0.69, 1.12

a) 評価例数 2 例のため、各パラメータはそれぞれ個別値を記載

b) 投与直後の血清中濃度

c) 5 例中 1 例で投与 4～8 時間の間に死亡したため、パラメータの算出は 4 例に基づく。

妊娠初期（妊娠 4 日目（以下、「GD」（Gestational Day）4））の雌モルモット（6 例/群）に GD30 まで、妊娠後期（GD30）の雌モルモット（6 例/群）に GD94¹⁴⁾ まで、雄モルモット（6 例/群）には 65 日間、本薬 3、10 又は 30 mg/kg を 2 日に 1 回反復静脈内投与したとき、血清中本薬の AUC_{0-48h} は表 6 のとおりであり、個体ごとのバラツキが大きかったものの、用量依存的に増加した。抗

¹⁴⁾ 分娩はおおよそ GD62 であるが、便宜上、分娩後も投与終了までの試験日を妊娠日（GD）を起点に表記する。

ナタリズマブ抗体は、投与期間中に、妊娠初期及び後期の雌の 3 及び 10 mg/kg 群並びに雄の 3 mg/kg 群の 1~3 例に検出された。本薬の曝露量は、反復投与に伴う本薬の蓄積を反映していると考えられる経時的な増加及び抗体陽性例における減少の影響を受けて上下した。変動は特に 3 mg/kg 群で顕著であったが、同群では規定よりも過少量の投与であった可能性のある事象が複数認められたことも影響したと考えられている (4.2.2.2-3)。

表 6 妊娠雌モルモット及び雄モルモットに本薬を反復静脈内投与したときの血清中本薬の AUC_{0-48h} (mg·h/mL)

測定日 ^{a)}	雄			妊娠初期の雌				妊娠後期の雌			
	用量 (mg/kg)			GD	用量 (mg/kg)			GD	用量 (mg/kg)		
	3	10	30		3	10	30		3	10	30
1	1.7 ± 1.0 (6)	4.5 ± 2.5 (6)	17.5 ± 4.7 (6)	GD 4	1.4 ± 0.4 (6)	7.3 ± 1.3 (6)	16.8 ± 6.5 (6)	GD 30	1.5 ± 0.7 (6)	6.2 ± 1.7 (6)	15.1 ± 7.5 (6)
9	1.5 ± 0.6 (6)	14.7 ± 3.4 (6)	34.1 ± 7.1 (6)	GD 12	2.8 ± 1.4 (5)	15.6 ± 5.3 (6)	52.7 ± 8.4 (5)	GD 38	4.6 ± 1.0 (6)	13.5 ± 2.4 (6)	36.3 ± 11.1 (6)
17	1.1 ± 0.4 (6)	14.0 ± 8.9 (6)	48.0 ± 11.3 (5)	GD 20	0.8 ± 0.7 (4)	8.9 ± 6.9 (6)	37.6 ± 11.8 (5)	GD 46	3.2 ± 1.2 (5)	7.6 ± 3.0 (6)	32.1 ± 16.6 (6)
25	0.2 ± 0.2 (6)	11.4 ± 12.2 (5)	40.7 ± 10.2 (5)	GD 28	0.4 ± 0.6 (3)	5.9 ± 2.3 (6)	40.4 ± 23.1 (5)	GD 54	1.9 ± 1.3 (5)	6.7 ± 3.5 (6)	38.9 ± 15.4 (6)
33	0.1 ± 0.2 (4)	12.4 ± 13.0 (5)	48.9 ± 8.7 (5)					GD 62	3.0 ± 3.5 (3)	16.5 ± 8.9 (6)	33.6 ± 9.8 (5)
41	0.4 ± 0.6 (5)	16.3 ± 13.7 (5)	56.0 ± 8.5 (5)					GD 70	2.1 ± 1.3 (3)	23.4 ± 14.1 (6)	46.3 ± 14.5 (4)
49	0.8 ± 0.2 (5)	16.2 ± 9.3 (5)	55.7 ± 8.4 (5)					GD 78	2.6 ± 1.4 (3)	20.6 ± 12.3 (6)	66.2 ± 15.4 (5)
57	1.5 ± 1.4 (4)	33.3 ± 9.4 (5)	55.7 ± 8.0 (5)					GD 86	2.2 ± 1.6 (3)	25.9 ± 19.0 (5)	55.1 ± 12.0 (4)
65	1.4 ± 1.3 (4)	23.3 ± 7.7 (5)	61.0 ± 13.9 (5)					GD 94	2.9 ± 1.8 (3)	14.8 ± 11.1 (5)	61.0 ± 16.7 (4)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、個体が死亡又はサンプルが定量下限未満であったことにより、すべてのサンプルセットが揃っていない個体のデータは、各時点の評価に含まれていない。

a) 投与後日数

雌雄カニクイザル (雌雄各 4 例/群) に本薬 0.3、3 又は 30 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血清中本薬の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、明らかな雌雄差は認められなかった。AUC_{0-∞}は用量比を上回って増加し、用量の増加とともにクリアランスは低下、t_{1/2}は延長した。抗ナタリズマブ抗体は、投与 28 日後までに 0.3、3 及び 30 mg/kg 群において、それぞれ雌雄計 6、8 及び 7 例で検出された (参考 4.2.2.2-4)。

表 7 雌雄カニクイザルに本薬を単回静脈内投与したときの血清中本薬の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	0.3		3		30	
	雌	雄	雌	雄	雌	雄
評価例数	4	4	2 ^{a)}	4	4	4
C _{max} (µg/mL)	8.4 ± 1.7	7.9 ± 1.6	107, 146	122 ± 41.8	1504 ± 276	1756 ± 768
AUC _{0-∞} (µg·h/mL) ^{b)}	75 ± 41	56 ± 7	3118, 3322	2195 ± 429	130400 ± 72400	56540 ± 11110
t _{1/2} (h)	6.4 ± 1.5	10.1 ± 4.6	40.2, 33.6	68.6 ± 22.9	87.6 ± 26.6	59.9 ± 7.6
CL (mL/h/kg)	4.75 ± 1.84	5.39 ± 0.80	0.96, 0.90	1.42 ± 0.34	0.31 ± 0.20	0.55 ± 0.11

a) 4 例中 2 例において、投与後 96.5 時間後までのデータが欠測しているため、各パラメータはそれぞれ残り 2 例の個別値を記載。

b) 30 mg/kg 群の雌 2 例及び雄 3 例では、抗体反応による血清中本薬の急速な消失を示したため、急速な消失を示す前までのデータを基に算出された。

雌雄カニクイザル (雌雄各 3~5 例/群) に本薬 3、10、30 又は 60 mg/kg を週 1 回 6 ヶ月間反復静脈内投与したとき、初回及び最終投与時における血清中未変化体濃度の薬物動態パラメータ及び 6 ヶ月間の累積曝露量は表 8 のとおりであり、抗体陰性例で比較したとき明らかな雌雄差は認められなかった。AUC_{0-∞}は用量比を上回って増加し、抗体陰性例では反復投与による蓄積が認められた。抗ナタリズマブ抗体は、3 及び 10 mg/kg 群では投与 22 日目までに全例で、30 及び 60 mg/kg では投与 176 日までにそれぞれ 6 例/10 例及び 4 例/10 例で検出され、3 及び 10 mg/kg 群で

は大部分の動物で、投与 85 日目までに血清中本薬が定量下限以下まで低下していた (4.2.3.2-4)。

表 8 雌雄カニクイザルに本薬を 6 ヶ月間反復静脈内投与したときの血清中本薬の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)		3		10		30		60	
雌雄		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
初回投与後									
評価例数		3	3	3	3	5	5	5	5
$C_{\max}$ (μg/mL)		52 ± 6	45 ± 3	196 ± 30	172 ± 51	686 ± 189	695 ± 109	2032 ± 241	1542 ± 275
$AUC_{0-\infty}$ (mg·h/mL)		1.6 ± 0.8	1.2 ± 0.2	5.4 ± 2.0	9.4 ± 3.7	43.1 ± 27.9	27.5 ± 11.4	151.8 ± 56.2	130.7 ± 39.9
最終投与後									
$C_{\max}$ (μg/mL)	抗体陽性 ^{a)}					252, 190 (2)	354 (1)	906, 1127 (2)	927 (1)
	抗体陰性 ^{a)}						788 (1)		2320 (1)
$AUC_{0-\infty}$ (mg·h/mL)	抗体陽性 ^{a)}					3.0, 2.3 (2)		12.1, 14.5 (2)	11.6 (1)
	抗体陰性 ^{a)}						76.7 (1)		337.4 (1)
累積曝露量									
$C_{\max}^b)$ (μg/mL)	抗体陽性 ^{d)}	63 ± 10 (3)	57 ± 9 (3)	271 ± 58 (3)	296, 287 (2)	786 ± 162 (4)	810, 896 (2)	2020, 1792 (2)	1828, 1788 (2)
	抗体陰性 ^{d)}					1632 (1)	1312 ± 447 (3)	2769 ± 1622 (3)	2678 ± 589 (3)
$AUC_{all}^c)$ (mg·h/mL)	抗体陽性 ^{d)}	9.2 ± 0.4 (3)	9.7 ± 0.2 (3)	97.8 ± 37.2 (3)	49.1, 93.7 (2)	564.1 ± 249.7 (4)	723.9, 679.7 (2)	1942.9, 1980.9 (2)	2386.2, 1933.4 (2)
	抗体陰性 ^{d)}					2318.1 (1)	2251.8 ± 583.3 (3)	7441.1 ± 3389.8 (3)	6333.1 ± 1603.3 (3)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、評価例数が 2 例以下の場合は個々の値を記載

a) 投与 176 日目の本薬投与前の測定における抗体の発現の有無

b) 投与期間を通じた最高血清中濃度

c) 全 26 回の投与時の $AUC_{0-\infty}$ の合計

d) 投与期間を通じた抗体の発現の有無 (試験期間中に一度でも抗体の発現が認められた個体は、抗体陽性とする)

幼若雌雄カニクイザル (雌雄各 3~5 例/群) に本薬 10、30 又は 60 mg/kg を週 1 回 6 ヶ月間反復静脈内投与したとき、成熟動物 (4.2.3.2-4) と比較してクリアランスが低下し、それに伴って同一用量に対する $AUC_{0-\infty}$ の増加及び $t_{1/2}$ の延長が認められた。抗ナタリズマブ抗体は、投与 50 日目までに 10 mg/kg 群で 6/6 例、30 mg/kg 群で 3/6 例、60 mg/kg 群で 1/10 例に検出された (4.2.3.2-5)。

GD20 の雌カニクイザル (10~15 例/群) に本薬 3、10 及び 30 mg/kg を 2 日に 1 回 GD70 まで反復静脈内投与したとき、GD20~GD100 における本薬の総曝露量は用量比を上回って増加した。3 mg/kg 群では GD52 までに 9 例全例で抗ナタリズマブ抗体が検出され、GD20~GD44 と GD20~GD100 における総曝露量が同程度であったことから、当該用量群における本薬への曝露は GD44 までに概ね終了していたと考えられた。10 mg/kg 群では GD100 までに 2/8 例で抗ナタリズマブ抗体が検出されたが、30 mg/kg 群では 13 例中 1 例も検出されなかった。また、GD100 の帝王切開時の測定において、胎児の血清中には母動物の半量以下の本薬及び/又は抗ナタリズマブ抗体が認められた (4.2.3.5.2-4)。

雌カニクイザル (8 例/群) に製造スケール 200 L 又は 2000 L で [] 社において製造された本薬 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血清中本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} (0 時間から最終測定時点までの AUC) の幾何平均値の比 (2000 L/200 L) とその 90%信頼区間はそれぞれ 0.95 [0.90, 1.01] 及び 0.94 [0.87, 1.02] であり、両製剤の薬物動態は大きく異ならなかった (4.2.2.2-7)。

雌カニクイザル (15 例/群) に [] 社及び Biogen Idec 社で製造された本薬 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血清中本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比 (Biogen Idec 社 [] 社) とその 90%信頼区間はそれぞれ 1.02 [0.92, 1.14] 及び 0.83 [0.72, 0.95] であり、両製剤の $C_{\max}$ は大きく異ならなかったが、 AUC_{0-t} は Biogen Idec 社製剤においてやや低かった (4.2.2.2-8)。

雌カニクイザル (8 例/群) に製造スケール 2000 L 及び 15000 L でそれぞれ Biogen Idec 社の異なる製造場所において製造された本薬 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血清中本薬の $C_{\max}$ 及び

AUC₀₋₁の幾何平均値の比(15000 L/2000 L)とその90%信頼区間はそれぞれ1.03 [0.87, 1.19] 及び1.13 [0.96, 1.29] であり、両製剤の薬物動態は大きく異ならなかった(4.2.2.2-9)。

(2) 分布

GD30のモルモット(70例)に本薬30 mg/kgを2日に1回、当該妊娠の分娩後の次の妊娠におけるGD30まで反復静脈内投与したとき、2回目の妊娠のGD60付近の帝王切開時の測定において、母動物及び胎児(2回目の妊娠が成立した35例のうち、母動物の測定値が定量下限であった6例を除く29例)の血清中本薬濃度の平均値(最小値, 最大値)はそれぞれ31.2 (0.4, 210) µg/mL 及び9.1 (0.26, 55) µg/mLであった。なお、抗ナタリズマブ抗体は母動物及び胎児いずれにおいても検出されなかった(4.2.3.5.2-2)。

GD20のカニクイザル(26例/群)に本薬30 mg/kgを2日に1回GD70まで又は分娩(およそGD165)まで反復静脈内投与したとき、母動物について、GD70まで投与した群(GD70群)では、12/15例でGD150まで本薬の曝露が認められ、分娩後56日(以下、「PND」(Postnatal Day) 56)には13例全例で曝露が消失していたが、分娩まで投与した群(分娩群)ではPND56まで15例全例で曝露が継続していた。新生児について、GD70群ではPND28に2/13例にのみ曝露が認められPND56以降は消失したが、分娩群ではPND56まで14例全例で、PND84まで10/14例で曝露が継続していた。分娩群のPND28における血清中本薬濃度の新生児/母動物比の平均値(最小値, 最大値)は1.30 (0.66, 3.54)であった。抗ナタリズマブ抗体は、GD70群において本薬投与終了後から検出されたが、同様の变化が溶媒対照群にも認められたことから、GD70群の結果は抗体非特異的な抗体反応に起因した偽陽性の可能性が考察されている。一方分娩群では、母動物及び新生児いずれにおいても抗ナタリズマブ抗体は検出されなかった。また、PND28のGD70群では母乳中に本薬は検出されず、分娩群の母動物における本薬の母乳/血清比は 0.003 ± 0.002 であった(4.2.3.5.3-1)。

(3) 薬物動態学的相互作用

雌雄アカゲザル(雌雄各5例/群)に本薬及びインターフェロンベータ-1a(以下、「IFNβ-1a」)を表9に示す用法・用量で週1回28日間反復投与したとき、②群及び③群における投与22日目の投与3時間後の血清中本薬濃度はそれぞれ 467.9 ± 203.8 及び 1357.7 ± 431.5 µg/mL、⑤群及び⑥群ではそれぞれ 478.1 ± 160.7 及び 1373.5 ± 180.5 µg/mLであり、IFNβ-1aの併用により大きく異ならなかった。一方、④群及び⑤又は⑥群における血清中IFNβ-1aの最高濃度はそれぞれ320~3200 U/mL 及び 14~2600 U/mLであり、本薬の併用により大きく異ならなかった。抗ナタリズマブ抗体は、投与期間中、②群3/10例、③群1/10例、⑤群2/10例で検出され、IFNβ-1a併用投与による影響は認められなかった。また、末梢血中単核球上のα4β1インテグリン飽和率に対するIFNβ-1a併用の影響も認められなかった(4.2.3.2-6)。

表9 サルを用いた IFN β -1a 併用 4 週間反復投与毒性試験における用法・用量

群番号	被験物質	投与経路	投与用量 (/週)
① (溶媒対照)	本薬	静脈内	0 mg/kg
	IFN β -1a	筋肉内	0 μ g/body
②	本薬	静脈内	30 mg/kg
③	本薬	静脈内	60 mg/kg
④	IFN β -1a	筋肉内	30 μ g/body
⑤	本薬	静脈内	30 mg/kg
	IFN β -1a	筋肉内	30 μ g/body
⑥	本薬	静脈内	60 mg/kg
	IFN β -1a	筋肉内	30 μ g/body

<審査の概略>

提出された試験成績から、各種動物における本薬の吸収及び分布（胎児及び乳汁移行性）について、特段の問題は認められないと考える。なお、抗ナタリズマブ抗体が本薬の薬物動態に及ぼす影響については、臨床薬理試験成績を踏まえ、「4. (ii) <審査の概略> (2) 抗ナタリズマブ抗体が本薬の薬物動態に及ぼす影響について」の項で議論する。

(iii) 毒性試験の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性評価として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（交差反応性に関する試験、感染症に関する試験、免疫毒性試験）の成績が提出された。なお、本薬はバイオテクノロジー応用医薬品であることから、一連の毒性試験は「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」（平成 24 年 3 月 23 日付薬食審査発 0323 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）に準じて実施されており、本薬の交差反応性プロファイルより、サル（カニクイザル、アカゲザル）及びモルモットが毒性評価の主要動物として選択された。

(1) 単回投与毒性試験

1) モルモットを用いた単回投与毒性試験 (4.2.3.1-2)

モルモット（Hartley、雌雄各 5 例）に本薬 0（生理食塩液対照）、0（溶媒対照）又は 126.9 mg/kg（いずれも制限投与容量である 30 mL/kg）が単回心臓内投与された。126.9 mg/kg 群の雄 1 例が死亡し、剖検時の変化として、胸腔に赤色の液体、肺の暗赤色化及び左葉のスポンジ様外観が認められたが、明確な死因は不明であった。一般状態の変化として、ほぼすべての動物において、試験操作に伴うと考えられる呼吸困難及び活動性低下が一過性に認められた。剖検時に 126.9 mg/kg 群で心臓重量の軽度な増加を伴う心拡大が認められたが、病理組織学的な変化は認められなかった。以上の結果より、試験手技に起因すると考えられる死亡例は認められたが、本薬投与に関連した死亡例は認められなかったことから、概略の致死量は 126.9 mg/kg を上回ると判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

1) サルを用いた 28 日間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-3)

サル（カニクイザル、雌雄各 5 例/群）に本薬 0（生理食塩液対照）、0（溶媒対照）、0.3、3 又は

30 mg/kg が 2 日に 1 回で 28 日間反復静脈内投与された。また、すべての群の雌雄各 1 例に対して 28 日間の休薬期間が設定された。本薬の投与に起因した死亡は認められず、特記すべき一般状態の変化も認められなかった。血液学検査の変化として 3 mg/kg 以上の群にリンパ球数増加を主とした白血球数の増加が認められ、30 mg/kg 群の雌では休薬期間終了時にもリンパ球数の増加傾向が認められた。また、0.3 mg/kg 以上の群に網状赤血球数の増加が認められたが、当該所見は本薬の $\alpha 4$ インテグリン阻害作用に伴い骨髓から血中へ網状赤血球の放出が促進されたことに起因する変化であると考察されている。投与終了及び休薬期間終了後の剖検時の変化として、3 mg/kg 以上の群で脾臓の絶対及び相対重量が高い傾向が認められたが、病理組織学的な変化は伴っていない。以上の結果より、認められた変化は本薬の薬理作用に起因した変化又は毒性変化を伴わない剖検所見のみであり、本試験における無毒性量は 30 mg/kg と判断されている。

トキシコキネティクス (Toxicokinetics; 以下「TK」) 評価の結果、初回投与時に用量依存的な TK パラメータの増加が認められた。抗ナタリズマブ抗体は、投与 15 日では 0.3、3 及び 30 mg/kg 群のそれぞれ 9/10 例、6/10 例及び 1/10 例に、投与 28 日ではそれぞれ 10/10 例、9/10 例及び 1/10 例に検出された。抗体発現により 0.3 及び 3 mg/kg 群の一部の動物で曝露量の減少が認められ、投与 28 日まで本薬の曝露が持続した動物は、0.3、3 及び 30 mg/kg 群でそれぞれ 2/10 例、4/10 例及び 10/10 例であった。

2) サルを用いた 6 ヶ月間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-4)

サル (カニクイザル、雌雄各 3 又は 5 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、3、10、30 又は 60 mg/kg が週 1 回 6 ヶ月間反復静脈内投与された。また、0、30 及び 60 mg/kg 群の雌雄各 2 例に対して 6 週間の休薬期間が設定された。本薬の投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態の変化として、本剤投与直後に 3、10 及び 60 mg/kg 群の各 1 例に傾眠、顔面の発赤等のショック様症状が認められ、10 mg/kg 群の 1 例については、8 週目の本剤投与後に試験系から除外された¹⁵⁾。血液化学検査の変化として、10 mg/kg 以上の群で好酸球数の増加、30 mg/kg 以上の群でリンパ球数及び単球数の増加を主とした白血球数の増加が認められた。投与終了後の剖検時の変化として、60 mg/kg 群に脾臓重量の軽度な増加が認められた。3 mg/kg 以上の群で、肉眼的所見として脾臓腫大が認められ、病理組織学検査では脾臓のリンパ濾胞過形成が認められたが、両者の一貫した関連は認められなかった。10 mg/kg 以上の群で消化管 (虫垂、直腸、結腸) に陰窩膿瘍を伴う粘膜固有層内のリンパ球数及びリンパ細胞数増加を特徴としたリンパ形成細胞性炎症が認められたが、当該所見はサルを用いた他の試験の対照群にも認められていることから、本薬の投与と関連しない変化であると考察されている。また、投与終了時に 10 及び 30 mg/kg 群で糸球体腎炎が認められ、休薬期間終了時には 60 mg/kg 群で糸球体硬化症が認められたが、これらの変化は本薬の直接の作用ではなく、本薬に対する抗体産生の結果生じた免疫複合体の形成及び沈着に起因すると考えられている。本試験における無毒性量は判断されていないが、以上の結果より、カニクイザルに本薬 60 mg/kg を週 1 回 6 ヶ月間投与した際に認められる変化は、本薬の薬理作用に起因した変化又は毒性とは関係しない軽微な変化のみであり、十分な忍容性が認められたと判断されている。

TK 評価の結果は「(ii) <提出された資料の概略> (1) 吸収」の項に記載したとおりであり、

¹⁵⁾ 抗ナタリズマブ抗体濃度測定、補体活性測定等の結果から、当該動物で認められた所見は、異種タンパク質である本薬に対する抗体が産生されたことによって免疫複合体が形成され、引き続き補体が活性化されたことに起因すると判断されている。

60 mg/kg 群の最終投与時における C_{max} 及び累積 AUC をヒト曝露量と比較すると¹⁶⁾、それぞれ 8.9 倍及び 16.4 倍であった。

3) 幼若サルを用いた 6 ヶ月間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-5)

幼若サル（カニクイザル、雌雄各 3 又は 5 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、10、30 又は 60 mg/kg が週 1 回 6 ヶ月間反復静脈内投与された。また、0 及び 60 mg/kg 群の雌雄各 2 例に対して 17 週間の休薬期間が設定された。本薬の投与に起因する死亡は認められなかった。60 mg/kg 群の 1 例に全身の点状出血、顔面周囲の重度打撲/斑状出血、上肢及び大腿部打撲並びに左顔面腫脹が認められ、71 日目に投与が中止された¹⁵⁾。その他の例では特記すべき一般状態の変化は認められなかった。血液学検査の変化として 10 mg/kg 以上の群に有核赤血球数の増加、30 mg/kg 以上の群に白血球数、リンパ球数、好酸球及び網状赤血球数の増加、60 mg/kg 群に単球及び好塩基球の増加が認められ、これらの変化の多くは休薬期間終了時には認められなかった。投与終了後の剖検時の変化として、10 mg/kg 以上の群に脾臓の絶対及び相対重量の増加、10 及び 30 mg/kg 群に脾臓の濾胞パターンの明瞭化、10 及び 60 mg/kg 群に脾臓の単一小結節が認められた。病理組織学検査では、10 mg/kg 群に糸球体腎炎、10 mg/kg 以上の群に脾臓の濾胞細胞肥大及び過形成の発現頻度及び程度の増加、30 mg/kg 以上の群に肝臓の限局性白血球浸潤の発現頻度及び程度の増加が認められた。これらの変化は休薬期間終了後の剖検では認められなかった。本試験における無毒性量は判断されていないが、以上の結果より、本薬を幼若カニクイザルに 60 mg/kg を週 1 回 6 ヶ月間投与した際に認められる変化は、本薬の薬理作用に起因した変化又は毒性とは関係しない軽微な変化のみであり、十分な忍容性が認められたと判断されている。

TK 評価の結果は「(ii) <提出された資料の概略> (1) 吸収」の項に記載したとおりであり、60 mg/kg 群の最終投与時における C_{max} 及び累積 AUC をヒト曝露量と比較すると¹⁶⁾、それぞれ 15.3 倍及び 24.1 倍であった。

4) サルを用いたインターフェロンベータ-1a 併用 4 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-6)

インターフェロンベータ-1a（以下、「IFN β -1a」）の併用投与が本薬の毒性プロファイルに及ぼす影響を評価するため、サル（アカゲザル、雌雄各 5 例/群）に本薬及び/又は IFN β -1a が表 9 に示す用法・用量で週 1 回 4 週間反復投与された。また、すべての群の雌雄各 2 例に対して 8 週間の休薬期間が設定された。本薬の投与に起因する死亡は認められず、特記すべき一般状態の変化も認められなかった。血液学検査の変化として、本薬 30 mg/kg 以上の単独及び/又は併用群にリンパ球数、好酸球数、好塩基球数、白血球数及び網状赤血球数の増加並びに有核赤血球、不同血球症及び多染性赤血球症の発現率増加が認められたが、IFN β -1a の併用による明らかな影響は認められなかった。なお、FACS 解析の結果より、本薬投与により認められたリンパ球数の増加は CD20（B 細胞）及び CD3⁺（T 細胞）の増加に起因すると考えられた。これらの血液学的変化の多くは休薬期間終了後には認められなかった。剖検時の変化として、本薬 30 mg/kg 単独群及び本薬 30 mg/kg 以上の併用群に脾臓の絶対及び相対重量の増加が認められ、病理組織学検査では、本薬 30 mg/kg 以上の単独及び併用群に脾臓及び末梢リンパ節におけるリンパ組織過形成の発現頻度及び程度の増加、溶媒対照群以外のすべての群において肝臓の白血球増加及び限局性白血球浸潤が認められ

¹⁶⁾ C_{max} は日本人多発性硬化症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-4) [パート A] における最終投与後の C_{max} (149 μ g/mL) と、累積 AUC は同試験における初回投与後 1 ヶ月間の $AUC_{0-\infty}$ (45203 μ g·h/mL) に非臨床試験の投与期間を乗じた値とそれぞれ比較した。

た。その他、IFN β -1a 単独及び併用群で投与操作に起因した投与部位の変化（筋繊維の変性、壊死等）が認められた。また、消化管におけるリンパ形質細胞性炎症が溶媒対照群を含めて散見された。これらの変化は休薬期間終了後には概ね認められなかった。本試験における無毒性量は判断されていないが、以上の結果より、本薬及び IFN β -1a を併用投与したときの忍容性は十分に認められ、IFN β -1a の併用に伴う本薬の毒性変化は認められないと判断されている。

TK 評価の結果は「(ii) <提出された資料の概略> (3) 薬物動態学的相互作用」の項に記載した。

(3) がん原性試験

本薬はげっ歯類の $\alpha 4$ インテグリンと交差反応性を示さないことから、本薬のがん原性は、ヒト $\alpha 4$ インテグリンを発現したヒト腫瘍細胞株（リンパ腫（AS283）、白血病細胞（MOLT-4）、メラノーマ細胞（UACC-257）等）を用いた *in vitro* 増殖反応試験（参考 4.2.3.4.3-1、参考 4.2.3.4.3-2）並びに重症複合型免疫不全マウス及びヌードマウスへの移植試験（参考 4.2.3.4.3-3、参考 4.2.3.4.3-4）により評価された。その結果、腫瘍（細胞）の増殖に対する本薬の促進作用は認められなかった。

(4) 生殖発生毒性試験

本薬はげっ歯類やウサギの $\alpha 4$ インテグリンと交差反応性を示さないことから、本薬の生殖発生毒性試験は、モルモット及びカニクイザルを用いて行われた。なお、モルモットは生殖発生毒性試験の標準動物種でないが、陽性対照物質として妊娠中絶薬 mifepristone を用いた試験（参考 4.2.3.5.1-1）が実施され、ほぼ全例で胚着床障害が認められたことから、生殖発生毒性試験に適用可能と考えられている。

1) 授胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

① 雄モルモットを用いた授胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1-2）

雄モルモット（Hartley、30 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、3、10 又は 30 mg/kg が 2 日に 1 回、交配前の 28 日間（1 例のみ 26 日間）以上反復静脈内投与された。交配は本薬未投与の分娩後発情期の雌モルモットと行った。本薬の投与に起因する死亡は認められず、特記すべき一般状態の変化も認められなかった。血液学検査の変化として、3 mg/kg 以上の群にリンパ球数の増加を主とした白血球数の増加が認められ、30 mg/kg 群では単球数及び好中球数の増加も認められた。また、30 mg/kg 群では赤血球数及びヘモグロビン濃度の減少が認められた。生殖細胞及び授胎能について本薬に起因する変化は認められなかった。本試験における無毒性量は判断されていないが、以上の結果より、本薬 30 mg/kg までの隔日投与は、雄モルモットにおいて十分な忍容性が認められ、雄授胎能への影響は認められなかったと判断されている。

交配 3～5 日後に行われた雄動物の剖検時に実施した TK 評価の結果、用量依存的な血清中本薬濃度の増加が認められた。雄動物における最終投与後の C_{max} 及び累積 AUC の推定値¹⁷⁾ をヒト曝露量と比較すると¹⁶⁾、10 mg/kg 群及び 30 mg/kg 群において C_{max} は 4.6 倍及び 12.2 倍、累積 AUC は 6.3 倍及び 17.2 倍であった。抗ナタリズマブ抗体は 3 mg/kg 群の 8/30 例に検出された。

¹⁷⁾ モルモットからの採血は、通常麻酔下で行われることから動物にストレスを与え、生殖発生毒性試験の結果に深刻な影響を及ぼす可能性があることを踏まえて、別途モルモットを用いた薬物動態試験（4.2.2.2-3）が実施され、モルモットを用いた各生殖発生毒性試験における本薬の曝露量は、当該試験成績を基に推定された。

② 雌モルモットを用いた授胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-4)

雌モルモット (Hartley、30 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、3、10 又は 30 mg/kg が 2 日に 1 回、既存の妊娠の GD30 から分娩後発情期に交配して成立させた 2 回目の妊娠の GD30 まで反復静脈内投与された。交配は本薬未投与の雄モルモットと行った。3、10 及び 30 mg/kg 群のそれぞれ 2、3 及び 3 例が死亡又は瀕死状態により切迫剖検された。これらの死亡例については、他試験 (参考 4.2.3.5.1-1、4.2.3.5.2-1) における溶媒対照群と類似した特徴が認められたことから、分娩に関連した死亡であると考察されている。本薬に起因する一般状態の変化は認められなかった。血液学検査の変化として、3 mg/kg 以上の群にリンパ球数の増加を主とした白血球数の増加が認められた。30 mg/kg 群に着床率の低下を伴った妊娠率の低下及び出生児死亡数の増加を伴った生存出生児数の減少が認められた。本試験における無毒性量は判断されていないが、以上の結果より、本薬 30 mg/kg までの隔日投与は、雌モルモットにおいて十分な忍容性が認められ、10 mg/kg 以下では雌授胎能及び胎児に対する毒性は認められなかったと判断されている。

2 回目の妊娠の GD29～31 に行われた雌動物の剖検時に実施した TK 評価の結果、用量依存的な血清中本薬濃度の増加が認められた。雌動物における最終投与後の $C_{\max}$ 及び累積 AUC の推定値¹⁷⁾をヒト曝露量と比較すると¹⁶⁾、10 mg/kg 群及び 30 mg/kg 群において $C_{\max}$ は 2.8 倍及び 10.5 倍、累積 AUC は 5.7 倍及び 18.2 倍であった。抗ナタリズマブ抗体は 3 mg/kg 群の 6/28 例に検出された。

2) 胚・胎児発生への影響に関する試験

① 雌モルモットを用いた胚・胎児発生への影響に関する試験 (4.2.3.5.2-1)

雌モルモット (Hartley、30 例/例) に本薬 0 (溶媒対照)、3、10 又は 30 mg/kg が 2 日に 1 回、GD4 から GD30 まで反復静脈内投与された。母動物の 0、3、10 及び 30 mg/kg 群のそれぞれ 3、6、4 及び 4 例が死亡又は瀕死状態のため安楽殺された。これらの死亡例については輸送中のストレス及び分娩直後の投与操作に起因する死亡であり、本薬との関連はないと判断されている。母動物及び胎児に関し、本薬の投与に起因する変化は認められなかった。本試験における無毒性量は判断されていないが、以上の結果より、本薬 30 mg/kg までの隔日投与は、雌モルモットにおいて十分な忍容性が認められ、胚・胎児発生への影響は認められなかったと判断されている。

GD60 の剖検時に実施した TK 評価の結果、本薬は 30 mg/kg 群の一部の母動物及び胎児の血清中に微量に検出されたのみであった。抗ナタリズマブ抗体は母動物の 3、10 及び 30 mg/kg 群で 24/24 例、21/26 例及び 9/27 例、胎児の 3、10 及び 30 mg/kg 群で 13/14 例、13/21 例及び 5/18 例に検出された。なお、モルモットを用いた薬物動態試験 (4.2.2.2-3) で GD4～32 に本薬を投与した雌動物における抗体発現例の割合は GD28 より GD60 で高かったことから、本試験においても投与終了後に抗体発現例が増加したと考察されている。

② 雌モルモットを用いた胚・胎児発生への影響に関する追加検討試験 (4.2.3.5.2-2)

雌モルモットを用いた授胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-4) では本薬 30 mg/kg 群で妊娠率の低下が認められたのに対し、雌モルモットを用いた胚・胎児発生への影響に関する試験 (4.2.3.5.2-1) では妊娠率に変化が認められず、本薬 30 mg/kg の短期間の投与では着床及び発生の初期段階の胚に対する本薬の曝露が十分ではない可能性が示されたため、投与期間を変更した胚・胎児発生に関する追加試験が実施された。

雌モルモット (Hartley、30 又は 70 例/群) に本薬 0 (溶媒対照) 又は 30 mg/kg が 2 日に 1 回、

既存の妊娠の GD30 から分娩後発情期に交配し成立させた 2 回目の妊娠の GD30 まで反復静脈内投与された。交配は本薬未投与の雄モルモットと行った。0 及び 30 mg/kg 群の母動物のうち、それぞれ 6 及び 4 例が死亡したが、大部分の死亡例は分娩時の合併症によるものであり、本薬との関連はないと判断されている。母動物における血液学検査の変化として、リンパ球数及び単球数の増加を主とした白血球数の増加が投与終了後である 2 回目の妊娠の GD60 まで認められた。妊娠率、黄体数、着床数、早期又は後期吸収胚数及び死亡・生存胎児数に変化は認められなかった。また、胚・胎児発生においても本薬に起因した変化は認められなかった。本試験における無毒性量は判断されていないが、以上の結果より、本薬 30 mg/kg の隔日投与は、雌モルモットにおいて十分な忍容性が認められ、胚・胎児発生への影響は認められなかったと判断されている。

TK 評価の結果は「(ii) <提出された資料の概略> (3) 薬物動態学的相互作用」の項に記載したとおりであり、モルモットを用いた薬物動態試験 (4.2.2.2-3) 成績との比較から、本試験では器官形成期を含む全妊娠期間を通して本薬への曝露が維持されていたことが示唆された。30 mg/kg 群の母動物における C_{max} 及び累積 AUC の推定値¹⁷⁾ をヒト曝露量と比較すると¹⁶⁾、それぞれ 10.5 倍及び 18.2 倍であった。

③ サルを用いた胚・胎児発生への影響に関する試験 (4.2.3.5.2-4)

雌サル (カニクイザル、10 又は 15 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、3、10 又は 30 mg/kg が 2 日に 1 回、GD20 から GD70 まで反復静脈内投与された。胎児検査は GD100 に帝王切開にて胎児を摘出して実施した。

母動物では、本薬の投与に起因した死亡は認められず、特記すべき一般状態の変化も認められなかった。0、3、10 及び 30 mg/kg 群のそれぞれ 2、1、2 及び 2 例に胚損失が認められたが、試験実施施設での背景データの範囲内であったことから本薬との関連はないと判断されている。血液学検査の変化として 10 mg/kg 以上の群にリンパ球数及び単球数の増加を主とした白血球数の増加傾向が認められ、3 mg/kg 群においても投与 45 日目に一過性の白血球数の増加傾向が認められた。

胎児では、血液学検査の変化として、10 mg/kg 以上の群にリンパ球数及び単球数の増加を主とした白血球数の増加、好中球数の増加、血小板数の減少、貧血の出現に起因する赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビン濃度の減少並びに平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の増加、加えて網状赤血球数及び有核赤血球の割合の増加が認められた。FACS 解析では、百分率の評価において、10 mg/kg 以上の群に $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 及び $CD8^+$ 細胞割合の減少、30 mg/kg 群に $CD20^+$ 細胞割合の減少が認められ、0 及び 30 mg/kg 群でのみ行った細胞絶対数の評価において、30 mg/kg 群に $CD3^+$ 及び $CD4^+$ 細胞数の減少傾向が認められた。なお、血液学検査結果、百分率で求めた FACS 解析結果及び細胞絶対数で求めた FACS 解析結果の不一致について、各測定において有核赤血球がリンパ球として検出されたことに起因する可能性が高いと考察されている。剖検時の変化として、10 mg/kg 以上の群に肝臓及び胸腺の絶対及び相対重量の減少並びに脾臓の絶対及び相対重量の増加が認められ、病理組織学検査では、10 mg/kg 以上の群に胸腺の萎縮、脾臓の髄外造血の増加、肝臓の髄外造血の減少並びに骨髄の未熟赤芽球の増加が認められた。免疫組織化学検査では 10 mg/kg 以上の群に腸間膜リンパ節リンパ洞及び皮質の $CD3^+$ 細胞数の減少、胸腺髄質/皮髄境界部、脾臓辺縁帯及び肝臓リンパ洞内の $CD20^+$ 細胞数の減少並びに腸間膜リンパ節の辺縁部 $CD20^+$ 細胞数の減少傾向を伴う皮質中 $CD20^+$ 細胞の結節性集積量の減少、30 mg/kg 群に胸腺皮質における $CD20^+$ 細胞数の減少が認められた。フィトヘマグルチニン刺激の有無にかかわらず、10 mg/kg

以上の群にバックグラウンド増殖率の増加が認められた。

以上の結果より、無毒性量は母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対して 30 mg/kg、胎児に対して 3 mg/kg と判断されている。また、胎児について 10 mg/kg 以上の群に認められた変化についての可逆性は確認されていないものの、3 mg/kg 群では GD20～GD44 までの本薬の曝露が確認されていることを踏まえると、3 mg/kg 群では胎児の発生に対する不可逆的な変化は生じなかったと考察されている。

TK 評価の結果は「(ii) <提出された資料の概略> (3) 薬物動態学的相互作用」の項に記載したとおりであり、母動物における最終投与後の C_{max} 及び累積 AUC をヒト曝露量と比較すると¹⁶⁾、10 及び 30 mg/kg 群で C_{max} は 17.6 倍及び 34.9 倍、累積 AUC は 18.4 倍及び 96.1 倍であった。

3) サルを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3-1)

雌サル (カニクイザル、26 例/群) に本薬 0 (溶媒対照) 又は 30 mg/kg が 2 日に 1 回、器官形成期間に相当する GD20 から GD70 まで又は GD20 から自然分娩時 (およそ GD165) まで反復静脈内投与された。14 例/群で試験を開始したが (コホート①)、流産及び死産による妊娠喪失例が多発したため、各群 12 例が追加された (コホート②)。以下、妊娠に関する評価を除き、計 26 例/群での評価を記載する。

コホート①の妊娠では、0 (GD70)、0 (分娩)、30 (GD70) 及び 30 mg/kg (分娩) 群において流産はそれぞれ 1/14、1/14、6/14 及び 4/14 例に、死産はそれぞれ 2/14、4/14、3/14 及び 2/14 例に認められ、コホート②の妊娠では、流産はそれぞれ 2/12、3/12、2/12 及び 3/12 例に、死産はそれぞれ 2/12、3/12、2/12 及び 1/12 例に認められた。両コホート間で自然分娩までの平均日数に大きな差異は認められなかったが、コホート①では本薬投与群に流産率の高値が認められ、30 mg/kg (GD70) 及び 30 mg/kg (分娩) 群における両コホートの合計流産率 (31 及び 27 %) は各対照群の合計流産率 (12 及び 15 %) をそれぞれ上回っていたが、試験実施施設における流産率の背景データの範囲内 (12～33 %) であった。

母動物では、30 mg/kg (分娩) 群の 2 例が、脱腸のため死亡及び分娩時の合併症による瀕死状態のため切迫剖検されたが、いずれも本薬との関連はないと判断されている。本薬に起因する一般状態の変化は認められなかった。血液学検査の変化として、30 mg/kg (GD70 及び分娩) 群にリンパ球数の増加を主とした白血球数の増加、有核赤血球数及び出現率の増加が認められ、FACS 解析では、30 mg/kg (GD70 及び分娩) 群にリンパ球及び CD20⁺細胞割合の増加並びに CD16⁺細胞割合の減少、30 mg/kg (分娩) 群に CD3⁺細胞割合の減少が認められた。

新生児では、0 mg/kg (分娩) 群の 2 例、30 mg/kg (GD70) 群の 1 例及び 30 mg/kg (分娩) 群の 3 例が死亡又は瀕死状態のため切迫剖検された。0 mg/kg (分娩) 群の 2 例は母動物による虐待が原因と判断され、30 mg/kg (GD70 及び分娩) 群の 4 例は胸腺に暗赤色化又は小型化が認められ、一部の個体には肝臓の黄褐色化又は腫大、脾臓の腫大、胃の赤色巣が認められた。これら 4 例の死因は不明であるが、試験実施施設における新生児損失率の背景データ (10 %) 内であることから、本薬との関連はないと判断されている。本薬に起因する一般状態の変化は認められなかった。血液学検査の変化として、30 mg/kg (分娩) 群にリンパ球数の増加を主とした白血球数の増加、有核赤血球数及び出現率の増加、血小板数の減少が認められた。FACS 解析では、30 mg/kg (分娩) 群に CD3⁺細胞割合の減少及び CD71⁺細胞割合の増加が認められた。PND372 に実施した剖検時の変化として、30 mg/kg (分娩) 群に脾臓の絶対及び相対重量の増加が認められたが、病理組織

学的検査で対照群と異なる所見は認められず、PND546 の剖検では重量の増加は認められなかった。なお、新生児における分娩後 6、12 及び 18 ヶ月後に測定した血清中免疫グロブリン (IgA、IgG 及び IgM) 濃度並びに PND182 及び PND340 に行った keyhole limpet hemocyanin (以下、「KLH」) による免疫獲得後の抗 KLH 抗体価に、本薬による明らかな影響は認められなかった。

以上の結果より、器官形成期間又は妊娠終了まで本薬を投与したとき、本薬に起因する毒性は認められず、無毒性量は母動物の一般状態、胚・胎児発生及び出生児に対して 30 mg/kg と判断されている。

TK 評価の結果は「(ii) <提出された資料の概略> (3) 薬物動態学的相互作用」の項に記載した。

(5) 局所刺激性試験

反復静脈内投与毒性試験において本薬の刺激性は認められていないことから、本薬が局所刺激性を示す可能性は低いと判断されている。

(6) その他の試験

1) 交差反応性に関する試験

免疫ペルオキシダーゼ法を用いて、39 種類のヒト組織、30 種類のカニクイザル組織及びモルモット心臓における本薬の結合特異性が検討された。その結果、ヒト及びカニクイザルの様々な組織 (リンパ節、腸粘膜固有層、脾臓、胸腺等) においてリンパ系細胞の周縁部への特異的染色が認められた他、唾液腺の腺上皮及び子宮内膜の基底層細胞でもわずかな染色が認められた。また、多発性硬化症患者の心臓、腎臓、肝臓、肺及び骨格筋組織における染色は認められなかったことから、疾患によって主要器官系に望ましくない $\alpha 4$ インテグリンの発現は生じていないことが示唆された。なお、モルモット心臓での染色は認められなかった (4.2.3.7.7-3、4.2.3.7.7-4)。

ヒトの胎児及び周産期の組織並びにカニクイザル及びアカゲザルの胎児組織における結合特異性についても同様に検討された。その結果、発生過程中的様々な組織における単核細胞 (リンパ系細胞を含む)、間質細胞又は間葉細胞、平滑筋又は骨格筋、血管等に特異的染色が認められ、染色のパターン及び強度は妊娠段階により変化した (4.2.3.7.7-2)。

2) ウイルス感染に関する試験

サル用いた反復投与毒性試験 (4.2.3.2-4、4.2.3.2-5、4.2.3.2-6) で採取した主要組織に対する免疫組織化学検査及びリンパ系組織の病理組織スライドに対する追加レビューが実施され、それぞれシミアンウイルス (Simian Virus; 以下、「SV」) 40¹⁸⁾ 及びリンホクリプトウイルス¹⁹⁾ の再活性化が検討された。その結果、SV40 の遺伝子産物及びリンホクリプトウイルスの再活性化に特徴的なリンパ球増殖は認められなかった (参考 4.2.3.7.7-6、参考 4.2.3.7.7-9)。

サル用いた反復投与毒性試験 (4.2.3.2-4、4.2.3.2-5、4.2.3.2-6) で採取した脳・脊髄切片に対する追加レビューが実施され、本薬と進行性多巣性白質脳症 (以下、「PML」) の発症との関連性が検

¹⁸⁾ JCV とのゲノム相同性が 69 %あり、ヒトにおける JCV と同様に、アカゲザルに自然感染し潜伏する。免疫不全サルにおいて、SV40 は病理的及び疫学的に PML と非常によく似た脱髄疾患を引き起こすことが知られている。

¹⁹⁾ ヒト及び非ヒト霊長類に潜伏するガンマヘルペスウイルス (それぞれエプスタイン・バーウイルスとリンホクリプトウイルス) は、宿主に免疫抑制が生じている条件下で再活性化し、リンパ増殖性疾患を引き起こす。

討された。その結果、SV による PML 類似変化及びその他の脱髄疾患を示す変化は認められなかった（参考 4.2.3.7.7-5）。

3) 免疫毒性試験 (4.2.3.2-7)

T 細胞依存性抗原に対する液性免疫応答に及ぼす本薬の影響について検討するため、カニクイザル（雌雄各 3 例/群）に本薬 0、3 又は 30 mg/kg が投与頻度 1 回/週で 6 週間反復静脈内投与された。免疫獲得には KLH（試験 7 日目及び 35 日目の本薬投与中並びに試験 63 日目）及び破傷風トキソイド（Tetanus Toxoid; 以下、「TT」）（試験 56 及び 70 日目）が用いられ、免疫前後の血清中 IgM 及び IgG 抗体価が測定された。その結果、30 mg/kg 群の 1 例を除き、本剤群のすべての個体で、KLH 又は TT に対する IgM 及び IgG 応答が認められた。30 mg/kg 群では、KLH 初回免疫後に抗 KLH IgM 抗体価の低値が、TT 初回免疫後に抗 TT IgG 抗体価の不検出率の増加及び IgM 抗体価の低値傾向が認められたが、これらの変化は個体間差が大きく、追加免疫後には認められなかった。抗ナタリズマブ抗体が 3 mg/kg 群の 6/6 例及び 30 mg/kg 群の 3/6 例で認められたが、血液学検査において 30 mg/kg 群にリンパ球数の増加が確認されたことから、30 mg/kg 群では本薬が生物学的活性を示すのに十分な曝露量に到達していたと判断されている。以上の結果より、本薬投与により T 細胞依存性抗原に対する一次又は二次液性免疫応答に意義のある低下が生じる可能性は低いと判断されている。

<審査の概要>

(1) 生殖発生毒性について

機構は、モルモット又はカニクイザルを用いた生殖発生毒性試験において、本薬投与により母動物に妊娠率の低下及び流産率の上昇が、胎児及び/又は新生児に貧血、血小板減少及びリンパ系器官の変化が認められていることから、ヒトにおけるこれらのリスクについて説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、妊娠率の低下について、臨床用量の 18 倍（累積 AUC 換算）の本薬（30 mg/kg）を交配前から器官形成期終了まで投与したモルモットで妊娠率の低下（4.2.3.5.1-4）が認められており、 $\alpha 4$ インテグリンが子宮内膜や精巣上体通過後の精子に発現し、着床や卵母細胞と精子の融合に関与することを示唆する報告²⁰⁾があることを踏まえると、本薬はヒトにおいても受精又は着床阻害による妊娠率の低下を引き起こす可能性があると考えることを説明した。

次に申請者は、流産率の上昇について、臨床用量の約 5 倍（投与量換算²¹⁾）の本薬（30 mg/kg）を器官形成期から投与したサルで対照群を上回る流産率が認められたが（4.2.3.5.3-1）、認められた流産率は試験実施施設における背景データ（12～33 %）の範囲内であったこと、他のモルモットを用いた生殖発生毒性試験では認められていないことを説明した。さらに申請者は、海外で実施されている妊娠に関する製造販売後調査（2007 年 1 月 30 日～2012 年 11 月 23 日）において、377 件の前向き報告があり、それらのうち転帰についての情報が得られた 356 件における自然流産の割合は 9.3 %（33 件）であったことを説明した。その上で申請者は、当該割合は、米国疾病管

²⁰⁾ Creus M et al, *Hum Reprod*, 13: 3460-3468, 1998、Feinberg RF et al, *Am J Pathol*, 138: 537-543, 1991、Glander HJ et al, *Acta Chir Hung*, 34: 357-361, 1994、Gonzalez RR et al, *Hum Reprod*, 14: 2485-2492, 1999、Tabibzadeh S, *Hum Reprod*, 7: 876-882, 1992

²¹⁾ 日本人 MS 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-4: 101MS203 試験 [パート A]）における体重の中央値（53 kg）に基づき算出した。

理予防センターが推定した胎児喪失率 16～20 % (Ventura SJ et al, *Vital Health Stat Rep*, 58:2009、Ventura SJ et al, *Vital Health Stat Rep*, 60: 2012) 及び一般女性を対象とした前向き妊娠調査における自然流産率 12 % (19/155 例) (Wilcox AJ et al, *N Engl J Med*, 319: 189-194, 1988) 又は 12 % (50/407 例) (Regan L et al, *Br Med J*, 299: 541-545, 1989) を上回っていないことを説明した。したがって申請者は、限られたデータからの考察ではあるものの、ヒトにおいて本剤投与により流産のリスクが増加する可能性は低いと考えることを説明した。

さらに申請者は、以下に述べる知見を踏まえ、本薬は発生過程における造血系及び免疫系に対して影響を及ぼす可能性があると考えられることを説明した。

- 臨床用量の 18 倍 (累積 AUC 換算) 以上の本薬 (10 mg/kg 以上) を器官形成期に投与したサルの胎児に有核赤血球の増加及び貧血性の変化が認められ (4.2.3.5.2-4)、抗 $\alpha 4\beta 1$ インテグリン抗体を投与したマウスの新生児に貧血、肝臓中の赤芽球のほぼ完全な消失及び赤血球前駆細胞数の減少が生じたことが報告されている (Hamamura K et al, *Blood*, 87: 2513-2517, 1996)。 $\alpha 4$ インテグリンは赤血球前駆細胞に高度に発現が認められるが、その後漸減し、網状赤血球から赤血球に成熟する過程で消失することが知られていることから (Papayannopoulou T et al, *Blood*, 79: 1686-1694, 1992、Joneckis CC et al, *Blood*, 82:3548-3555, 1993)、本薬を投与したサルの胎児では、成熟過程の赤血球上の $\alpha 4$ インテグリンが本薬により阻害され、未成熟な有核赤血球が骨髓から早期に放出されたことの二次的作用として、貧血等の変化が認められた可能性が考えられる。
- 本薬 (10 mg/kg 以上) を器官形成期に投与したサルの胎児 (4.2.3.5.2-4) 及び本薬 (30 mg/kg) を全妊娠期間を通じて投与したサルの新生児 (4.2.3.5.3-1) に血小板数の減少が認められた。新生児では PND140 には正常範囲に復帰していたこと、成熟及び幼若サルでは血小板数への本薬の明らかな影響は認められなかったこと (4.2.3.2-5、4.2.3.2-6、4.2.3.5.3-1) から、発生過程の骨髓中の血小板前駆細胞に対する本薬の可逆的な影響が示唆される。
- 本薬 (10 mg/kg 以上) を器官形成期に投与したサルの胎児で腸間膜リンパ節における T 細胞及び B 細胞の減少等のリンパ系器官に対する影響が認められ (4.2.3.5.2-4)、 $\alpha 4$ インテグリン欠損マウスでは出生後の T 細胞及び B 細胞の成熟並びにパイエル板への T 細胞のホーミングが阻害されたことが報告されている (Arroyo AG et al, *Cell*, 85: 997-1008, 1996)。なお、本薬 (30 mg/kg) を全妊娠期間を通じて投与したサルの新生児において、一次及び二次免疫応答の変化は生じなかったこと (4.2.3.5.3-1) から、胎児で認められたリンパ系器官の変化の臨床的意義は確認されていない。

なお申請者は、海外での妊娠に関する製造販売後調査 (2007 年 1 月 30 日～2012 年 11 月 23 日) において、奇形児出産の可能性がある症例として 30 症例が特定されたが、本剤の関連を示唆する一定の特徴を示す奇形は認められなかったこと、欧米では妊婦は禁忌とされていないことを説明した。

以上より申請者は、本剤投与により授胎能が低下する可能性及び胎児の造血系及び免疫系に変化が生じる可能性は否定できないことから、妊娠中の本剤の投与はその必要性が明確である場合に留める必要があると考えることを説明した。また申請者は、毒性試験で認められた生殖発生に関する一連のリスクについては添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に記載し注意喚起することを説明した。

機構は、海外においても妊婦は禁忌とされていないこと、現時点において海外製造販売後調査の報告の集積状況からは重大なリスクは示唆されていないことを踏まえると、現時点で妊婦を禁忌とする必要まではないと考える。一方で機構は、生殖発生毒性については本剤の重要な潜在的リスクであると考えており、ヒトにおける妊娠前及び妊娠中の本剤投与に関する安全性は確立していないこと、本剤を投与した女性で授胎能の低下並びに胎児の造血系及び免疫系への影響が生じる可能性があることから、本剤を妊婦に投与する場合は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するよう注意喚起するとともに、医師等の医療従事者及び患者に対してこれらのリスクに関して適切に情報提供することが必要と考える。なお機構は、妊婦及びその出生児における本剤の安全性については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、外国人健康成人を対象とした最初の実生産用製剤であった製剤 D²²⁾ と非臨床及び臨床試験で使用した製剤 B 又は製剤 C の生物学的同等性試験 (5.3.1.2-1: C-1805 試験、5.3.1.2-2: C-1806 試験) 及び外国人再発性多発性硬化症 (Relapsing form of Multiple Sclerosis; 以下、「RMS」) 患者を対象とした新規の実生産用製剤であった製剤 F と製剤 D の生物学的同等性試験 (5.3.1.2-3: 101MS101 試験) の成績が提出された。血清中本薬濃度は酵素結合免疫吸着測定 (以下、「ELISA」) 法により測定され (定量下限: 0.125 µg/mL～0.5 µg/mL)、抗ナタリズマブ抗体濃度は ELISA 法により測定された (定量下限: 0.5～5.0 µg/mL)。なお、国内第 II 相試験を含む臨床試験では申請製剤である製剤 G は使用されず、製剤 A、製剤 B、製剤 C、製剤 D 又は製剤 F が使用された。製剤 F から製剤 G への主な変更点は、清澄化操作条件の変更、XXXXXXXXXX の変更、XXXXXXXXXX の追加等であり、製造工程自体に変更はないことから、生物学的同等性試験は実施されていない。

(1) 生物学的同等性

<外国人における成績>

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 47 例) を対象に、本剤 (製剤 D 及び製剤 B) 300 mg を単回静脈内投与し、交叉比較法にて両製剤の生物学的同等性を検討したとき、血清中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-4} の幾何平均値の比 (製剤 D/製剤 B) とその 90%信頼区間は、それぞれ 1.03 [0.95, 1.11] 及び 0.97 [0.92, 1.03] であり、両製剤は生物学的に同等と判断された (5.3.1.2-1)。

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 55 例) を対象に、本剤 (製剤 D 及び製剤 C) 300 mg を単回静脈内投与し、交叉比較法にて両製剤の生物学的同等性を検討したとき、血清中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-4} の幾何平均値の比 (製剤 D/製剤 C) とその 90%信頼区間は、それぞれ 1.00 [0.95, 1.06] 及び 1.03 [0.98, 1.08] であり、両製剤は生物学的に同等と判断された (5.3.1.2-2)。

外国人 RMS 患者 (薬物動態評価例数 35 例) を対象に、本剤 (製剤 F 及び製剤 D) 300 mg を単

²²⁾ 「2. (1) 4) 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)」の項に記載の各製法により製造された原薬を用いた製剤を、それぞれ同一の英字を用いて「製剤 A～G」と示す。

回又は反復静脈内投与し²³⁾、交叉比較法にて両製剤の生物学的同等性を検討したとき、血清中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比（製剤 F/製剤 D）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.04 [1.00, 1.09] 及び 1.05 [1.01, 1.09] であり、両製剤は生物学的に同等と判断された（5.3.1.2-3）。

<審査の概略>

機構は、提出された試験成績から、開発過程に用いられた製剤間及び申請製剤との生物学的同等性に大きな問題はないと判断した。

（ii）臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人多発性硬化症（以下、「MS」）患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-4: 101MS203 試験）、外国人健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（5.3.3.1-1: AN100226-101 試験）並びに外国人 MS 患者を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.3.2-1: AN100226-200 試験、5.3.3.2-2: 101MS102 試験、5.3.4.2-1: AN100226-221 試験、5.3.5.4-1: 101MS001 試験、5.3.3.4-1: AN100226-224 試験）、第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: AN100226-201 試験、5.3.5.1-2: AN100226-202 試験、5.3.5.1-3: AN100226-231 試験、5.3.5.1-7: C-1803 試験、5.3.5.2-3: 101MS201 試験、5.3.5.4-2: 101MS205 試験）、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-5: C-1801 試験、5.3.5.1-6: C-1802 試験）及び第Ⅳ相試験（5.3.4.2-2: 101MS406 試験）の成績が提出された。特に記載のない限り、薬物動態及び薬力学パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

（i）健康成人における検討

<外国人における成績>

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 18 例）を対象に、本剤（製剤 A）0.03、0.1、0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg²⁴⁾ を単回静脈内投与したとき、血清中本薬の薬物動態パラメータは表 10 のとおりであり、 C_{max} は用量にほぼ比例して増加したが、 $AUC_{0-\infty}$ は用量比以上の増加を示し、 $t_{1/2}$ は用量の増加とともに延長した。抗ナタリズマブ抗体はいずれの被験者においても検出されなかった（5.3.3.1-1）。

表 10 外国人健康成人男性に本剤を単回静脈内投与したときの血清中本薬の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	評価 例数	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min/kg)	V_d (mL/kg)
0.3	6	7.6 ± 1.9	349 ± 146	49 ± 13	0.0169 ± 0.0083	66 ± 19.8
1.0	6	22.4 ± 3.8	2314 ± 453	118 ± 23	0.0074 ± 0.0015	75 ± 15.7
3.0	6	71.8 ± 4.8	11904 ± 1630	202 ± 38	0.0043 ± 0.0007	73 ± 7.3

平均値 ± 標準偏差

²³⁾ 製剤 D を 4 回投与した後に製剤 F を 1 回投与する群又は製剤 F を 4 回投与した後に製剤 D を 1 回投与する群のいずれかに無作為に割付けられた。両群とも 1～3 回目の投与間隔は 4 週間、3～5 回目の投与間隔は 8 週間であり、4 回目及び 5 回目の投与の 8 週間後に採血を行った。

²⁴⁾ 多くのプラセボ群の血清検体及び一部の製剤投与群の投与前の血清検体で、定量下限及び用量の低い 2 つの製剤群（0.03 及び 0.1 mg/kg）における本剤投与後の濃度を上回る本薬が検出された。これらの結果から、0.03 及び 0.1 mg/kg 群から得られた血清中本薬濃度のデータは信頼性が低いことが示唆されたため、当該データは薬物動態解析から除外された。

(2) 患者における検討

<日本人における成績>

日本人再発寛解型 MS (Relapsed Remitting Multiple Sclerosis; 以下、「RRMS」) 患者 (薬物動態及び薬力学評価例数 12 例) を対象に、本剤 (製剤 F) 300 mg を 4 週に 1 回 24 週間反復静脈内投与したとき、初回及び 6 回目投与後の血清中本薬の薬物動態パラメータ及び $\alpha 4$ インテグリン飽和度は表 11 のとおりであった²⁵⁾。抗ナタリズマブ抗体は 1 例に検出された (5.3.5.1-4)。

表 11 日本人 RRMS 患者に本剤を反復静脈内投与したときの血清中本薬の薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータ

	評価 例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-$t_{1/2}$} (µg·h/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h)	V _d (L)	R _{max} (%) ^{a)}	R _{4w} (%) ^{b)}
初回投与後	12	121.4 ± 22.3	32379 ± 8027	45203 ± 14152	365 ± 132	7.28 ± 2.33	3.51 ± 0.84	91.1 ± 4.3	69.8 ± 7.3
6 回目投与後	10	148.6 ± 37.5	48165 ± 15251	-	397 ± 109	-	3.70 ± 1.08	90.2 ± 4.1	71.3 ± 4.9

平均値 ± 標準偏差

a) 投与後の $\alpha 4$ インテグリン飽和度の最大値、b) 投与 4 週後 (次回投与前) の $\alpha 4$ インテグリン飽和度

<外国人における成績>

外国人 RRMS 及び二次性進行型 MS (Secondary Progressive Multiple Sclerosis; 以下、「SPMS」) 患者 (薬物動態評価例数 21 例) を対象に、本剤 (製剤 A) 0.03、0.1、0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血清中本薬の C_{max} は各用量群でそれぞれ 0.16 ± 0.03、0.67 ± 0.08、4.29 ± 0.46、13.78 ± 2.46 及び 52.48 ± 12.02 µg/mL、AUC_{0- ∞} はそれぞれ (0.34, 0.35)²⁶⁾、13.46 ± 3.54、217.35 ± 53.67、1657.24 ± 385.79 及び 9899.05 ± 1284.47 µg·h/mL、t_{1/2} はそれぞれ (2.13, 1.02)²⁶⁾、24.09 ± 6.79、36.92 ± 4.48、92.35 ± 27.91 及び 108.02 ± 30.08 時間であった。なお、0.03 及び 0.1 mg/kg 群では、本剤投与終了後に本薬濃度が検出限界まで急速に減少したことから、当該群の AUC_{0- ∞} 及び t_{1/2} の推定の精度は低いと考えられている。抗ナタリズマブ抗体は、3.0 mg/kg 群の 3 例に検出された (5.3.3.2-1)。

外国人 RRMS 及び SPMS 患者 (薬物動態及び薬力学評価例数 29 例) を対象に、本剤 (製剤 A) 1.0、3.0 又は 6.0 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血清中本薬の C_{max} は各用量群でそれぞれ 24.2 ± 5.0、70.7 ± 18.6 及び 151.9 ± 31.7 µg/mL、AUC_{0- ∞} ²⁷⁾ はそれぞれ 1992 ± 827、8820 ± 3462 及び 22908 ± 6293 µg·h/mL であった。t_{1/2} は 1.0 mg/kg 群では算出できず、3.0 及び 6.0 mg/kg 群でそれぞれ 129.2 ± 46.8 及び 142.6 ± 32.2 時間であった。また、投与 2 時間後の $\alpha 4$ インテグリン飽和度は、それぞれ 97.2 ± 17.5、97.4 ± 32.8 及び 104.7 ± 34.8% であった。抗ナタリズマブ抗体は、1.0 mg/kg 群の 3 例に検出された (5.3.4.2-1)。

外国人 RRMS 患者 (薬物動態及び薬力学評価例数 10 例) を対象に、本剤 (製剤 F) 300 mg を単回静脈内投与し、初回投与 8 週後から 4 週間に 1 回 28 週後まで反復静脈内投与したとき、投与後 4 週までのデータにおける血清中本薬の C_{max} は 107.1 ± 28.5 µg/mL、AUC_{0- ∞} は 36133 ± 14060 µg·h/mL、t_{1/2} は 272 ± 84.7 時間であり、反復投与においては蓄積が認められた。 $\alpha 4$ インテグリン飽和度は、単回投与後最大で 101.3 ± 2.4% に達した。抗ナタリズマブ抗体は投与後 8 週までに 1/11 例、投与後 32 週までに 1/11 例に検出された (5.3.3.2-2)。

外国人 RRMS 及び SPMS 患者 (薬物動態及び薬力学評価例数 28 例) を対象に、本剤 (製剤 B)

²⁵⁾ 検体採取時に抗ナタリズマブ抗体陽性の被験者であった検体のデータは、薬物動態解析時には欠測値として扱った。

²⁶⁾ 評価例数が 2 例のため個別値を記載した。

²⁷⁾ 1.0 mg/kg 群の全例及び 3.0 mg/kg 群の 3 例において t_{1/2} が算出できなかったことから、t_{1/2} が算出できなかった症例については、推定可能であった症例における平均 t_{1/2} である 138 時間を用いて AUC_{0- ∞} の平均値及び標準偏差の算出を行った。

3.0 又は 6.0 mg/kg を 4 週に 1 回 24 週間反復静脈内投与したとき、初回及び 6 回目投与後の血清中本薬の薬物動態パラメータ及び $\alpha 4$ インテグリン飽和度は表 12 のとおりであった。また、血清中本薬の平均トラフ濃度は、初回投与 3 ヶ月後までに定常状態に達すると考えられた。 $\alpha 4$ インテグリン飽和度は、投与期間中 3.0 mg/kg 群では 70 %、6.0 mg/kg 群では 83 %をそれぞれ上回って維持され、投与終了後は両用量群とも初回投与 12 ヶ月後までにベースライン値に戻った。抗ナタリズマブ抗体を測定した 142 例において、3.0 mg/kg 群 8/68 例、6.0 mg/kg 群 8/74 例に 1 回以上の陽性反応が認められた (5.3.5.1-3)。

表 12 外国人 RRMS 及び SPMS 患者に本剤を反復静脈内投与したときの
血清中本薬の薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータ

		評価例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-last} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	R _{2h} (%) ^{a)}	R _{4w} (%) ^{b)}
3 mg/kg 群	初回投与後	14	73.7 ± 17.3	9870 ± 2503	203 ± 69.4	99.1 ± 10.6	82.5 ± 11.3 ^{d)}
	6 回目投与後	13	64.2 ± 25.4	11388 ± 6252	202 ± 56.6 ^{e)}	92.1 ± 8.3 ^{e)}	67.3 ± 29.8
6 mg/kg 群	初回投与後	14	149.9 ± 18.2	20452 ± 3834	289 ± 111.5 ^{d)}	101.0 ± 4.9	85.6 ± 8.5 ^{d)}
	6 回目投与後	11	142.4 ± 54.9	31721 ± 13113	262 ± 44.3 ^{e)}	99.2 ± 10.2 ^{e)}	80.6 ± 27.7 ^{f)}

平均値 ± 標準偏差

a) 投与 2 時間後の $\alpha 4$ インテグリン飽和度、b) 投与 4 週後 (次の投与直前) の $\alpha 4$ インテグリン飽和度

c) 評価例数 11 例、d) 評価例数 13 例、e) 評価例数 10 例、f) 評価例数 9 例

外国人 RRMS 患者 (薬物動態及び薬力学評価例数 20 例) を対象に、本剤 (製剤 C) 300 mg を 4 週に 1 回 116 週間反復静脈内投与したとき、初回及び 6 回目投与後の血清中本薬の薬物動態パラメータ及び $\alpha 4$ インテグリン飽和度は表 13 のとおりであった。血清中本薬の平均トラフ濃度²⁸⁾ は初回投与 36 週後までにプラトーに達した後、やや低下し、72 週後に再びプラトーに達した。抗ナタリズマブ抗体を測定した 625 例において、持続的陽性が 37 例、一時的陽性が 20 例に認められた²⁹⁾ (5.3.5.1-5)。

表 13 外国人 RRMS 患者に本剤を反復静脈内投与したときの血清中本薬の薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータ

	評価例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-last} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	R _{2h} (%) ^{a)}	R _{4w} (%) ^{b)}
初回投与後	20	84.8 ± 22.3	17884 ± 9165	250 ± 105	99.1 ± 6.0 ^{c)}	86.7 ± 8.0 ^{d)}
6 回目投与後	16	94.7 ± 34.2	19609 ± 5701	265 ± 98	92.7 ± 20.1 ^{c)}	74.2 ± 23.6 ^{e)}

平均値 ± 標準偏差

a) 投与 2 時間後の $\alpha 4$ インテグリン飽和度、b) 投与 4 週後 (次回投与前) の $\alpha 4$ インテグリン飽和度

c) 評価例数 18 例、d) 評価例数 19 例、e) 評価例数 15 例

外国人 RRMS 患者 (薬物動態及び薬力学評価例数 17 例) を対象に、本剤 (製剤 C) 300 mg (4 週に 1 回静脈内) 及びインターフェロンベータ-1a (以下、「IFN β -1a」) 30 µg (週 1 回筋肉内) を 116 週間併用投与したとき、本剤の初回及び 6 回目投与後の血清中本薬の C_{max} は各時点でそれぞれ 103.9 ± 21.2 及び 124.9 ± 29.9 µg/mL、AUC_{0-last} はそれぞれ 21734 ± 6696 及び 35496 ± 9908 µg·h/mL、t_{1/2} はそれぞれ 240 ± 76 及び 407 ± 208 時間であった。血清中本薬の平均トラフ濃度³⁰⁾ は初回投与 24~36 週後までにプラトーに達した後、108 週後まで概ね一定に推移した。本剤の初回及び 6 回目投与後の $\alpha 4$ インテグリン飽和度は、本剤投与 2 時間後でそれぞれ 95.4 ± 7.0 及び 91.9 ± 4.5 %、本剤投与 4 週後 (次回投与前) でそれぞれ 72.2 ± 16.2 及び 73.2 ± 11.7 %であった。抗ナタリズマブ抗体を測定した 585 例において、持続的陽性が 38 例、一時的陽性が 32 例に認められた²⁹⁾ (5.3.5.1-6)。

²⁸⁾ 4 週ごとのトラフ濃度の測定は試験に参加したすべての被験者を対象に実施した (評価例数は最大 605 例)。

²⁹⁾ 42 日以上離れた測定において 2 回以上 0.5 µg/mL 以上の抗体が検出された場合、又は最終測定において 0.5 µg/mL 以上の抗体が検出された場合を持続的陽性と定義した。また、投与後の測定において 1 回のみ 0.5 µg/mL 以上の抗体が検出された場合、又は複数回 0.5 µg/mL 以上の抗体が検出されたが測定間隔が 42 日未満であった場合を一時的陽性と定義した。

³⁰⁾ 4 週ごとのトラフ濃度の測定は試験に参加したすべての被験者を対象に実施した (評価例数は最大 547 例)。

外国人 RRMS 患者（薬物動態及び薬力学評価例数 55 例）を対象に、本剤（製剤 D）300 mg（4 週に 1 回静脈内）及び glatiramer acetate 20 mg（1 日 1 回皮下）を 20 週間併用投与したとき、初回投与後の血清中本薬の C_{max} 、 AUC_{0-last} 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ $117.6 \pm 37.58 \mu\text{g/mL}$ 、 $26411 \pm 10356 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び 243 ± 80 時間であり、投与 20 週後における本剤投与前及び投与直後の血清中本薬濃度はそれぞれ $19.9 \pm 12.5 \mu\text{g/mL}$ 及び $132.2 \pm 47.2 \mu\text{g/mL}$ であった。初回投与後の $\alpha 4$ インテグリン飽和度は、本剤投与 2 時間後で $92.7 \pm 5.2 \%$ 、4 週後（次回投与前）で $71.7 \pm 15.1 \%$ であった。抗ナタリズマブ抗体を測定した 54 例において、持続的陽性が 7 例、一時的陽性が 7 例に認められた²⁹⁾（5.3.5.1-7）。

本剤 300 mg を 4 週に 1 回 12 ヶ月間以上反復静脈内投与した外国人 RRMS 患者（薬物動態及び薬力学評価例数 20 例）を対象に、本剤 300 mg を単回静脈内投与したとき、血清中本薬の C_{max} は $135.7 \pm 34.9 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-672h} は $42447 \pm 16304 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 407 ± 144 時間であった。なお、投与直前及び投与 28 日後の血清中本薬濃度は、それぞれ 33.8 ± 18.5 及び $33.3 \pm 20.5 \mu\text{g/mL}$ であったことから、定常状態に達していたことが確認されている。 $\alpha 4$ インテグリン飽和度は、投与後最大で $98.8 \pm 1.7 \%$ に達し、投与直前及び投与 28 日後でそれぞれ 83.3 ± 8.0 及び $86.7 \pm 8.7 \%$ であった。抗ナタリズマブ抗体はいずれの被験者においても検出されなかった（5.3.4.2-2）。

本剤（製剤 D）300 mg を 3 回以上反復静脈内投与した外国人 RMS 患者（薬物動態及び薬力学評価例数 12 例）を対象に、血漿交換を本剤の最終投与 1～2 週後から開始して計 3 回実施³¹⁾したとき、3 回目の血漿交換の 1 週後に、血清中本薬濃度は 1 回目の血漿交換前と比較して $94.6 \pm 4.4 \%$ （施設番号■、6 例）、 $92.0 \pm 2.0 \%$ （施設番号■ グループ■、3 例）又は $87.8 \pm 3.5 \%$ （施設番号■ グループ■、3 例）減少した。これは、血漿交換を実施しなかった場合の投与後 14～28 日間における減少率 $38.4 \pm 50.6 \%$ （5.3.5.1-5）と比較して高かった。3 回目の血漿交換の 2 週後の $\alpha 4$ インテグリン飽和度は、 $40.3 \pm 26.6 \%$ （施設番号■）、 $75.3 \pm 5.1 \%$ （施設番号■ グループ■）及び $80.0 \pm 15.1 \%$ （施設番号■ グループ■）であり、血清中本薬濃度が $1 \mu\text{g/mL}$ 以下に低下した 4 例では血漿交換実施の 2 週後までに $\alpha 4$ インテグリン飽和度が 50 %を下回ったが、他の被験者では 60 %以上を示した（5.3.5.4-1）。

（3）薬物相互作用試験

<外国人における成績>

IFN β -1a 30 μg を 3 ヶ月以上週 1 回反復筋肉内投与した外国人 MS 患者（薬物動態評価例数 21 例）を対象に、IFN β -1a 投与継続下で本剤（製剤 B）6.0 mg/kg を単回静脈内投与したとき、本剤投与 1 週前、投与時及び投与 2 週後の血清中 IFN β -1a の C_{max} は、それぞれ 26.9 ± 47.1 、 26.1 ± 44.8 及び $24.1 \pm 48.0 \text{ IU/mL}$ 、 AUC_{0-last} はそれぞれ 4093 ± 7193 、 3979 ± 7021 及び $3482 \pm 7198 \text{ IU}\cdot\text{h/mL}$ であったことから、本剤 6 mg/kg の単回投与は IFN β -1a の薬物動態に大きな影響を与えないことが示唆された（5.3.3.4-1）。

（4）母集団薬物動態解析

外国人 MS 患者を対象とした海外臨床試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-3、5.3.5.1-5、5.3.5.1-6）から得ら

³¹⁾ 施設番号■ では血漿交換を 2～3 日おきに、施設番号■ では血漿交換を 1 日おきに計 3 回実施した。また、施設番号■ グループ■ では、施設番号■ 及び■ グループ■ と異なる血漿量の算出方法を用いた。

れた血清中本薬濃度データ（1243 例、総測定時点数 13958 点）を用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、本薬の薬物動態は 2-コンパートメント線形モデルによって記述され、検討した共変量（体重、身長、BMI、体表面積、年齢、性別、血清クレアチニン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）、ビリルビン、クレアチニンクリアランス、白血球数、抗ナタリズマブ抗体の有無、IFN β -1a 併用の有無及び試験番号）のうち、クリアランスに対して体重、抗ナタリズマブ抗体の有無及び試験番号（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-3）が、中央コンパートメントの分布容積（以下、「V1」）に対して体重が、コンパートメント間のクリアランスに対して抗ナタリズマブ抗体の有無が、末梢コンパートメントの分布容積（以下、「V2」）に対して試験番号（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-3）がそれぞれ有意な影響を及ぼした（参考 5.3.3.5-2、参考 5.3.3.5-3）。

その後実施された生物学的同等性試験（5.3.1.2-3）において、長期間（投与後 8 週まで）のサンプリングを行った結果、本薬の薬物動態の非線形性が示唆されたことから、外国人 MS 患者を対象とした海外臨床試験（5.3.1.2-3、5.3.5.1-5）から得られた血清中本薬濃度データ（641 例、総測定時点数 8125 点）を用いて、非線形モデルを適用した母集団薬物動態解析が新たに実施された。その結果、本薬の薬物動態は、線形消失及び飽和性消失を併合したクリアランスを伴う 2-コンパートメントモデルによって記述され、検討した共変量（体重、抗ナタリズマブ抗体の有無、試験番号）のうち、飽和性消失の最大反応速度（ V_{max} ）及び K_m 値に対して試験番号が、線形消失のクリアランスに対して体重及び抗ナタリズマブ抗体の有無が、V1 に対して試験番号及び体重が、V2 に対して体重がそれぞれ有意な影響を及ぼした。本モデルを用いたシミュレーションの結果、本剤反復投与時の血清中本薬濃度は投与開始約 9 ヶ月後までに定常状態に達することが予測された（5.3.3.5-1）。

（5）薬力学試験

本剤（製剤 F）300 mg を 1 年間以上反復静脈内投与し、その間再発が認められなかった外国人 RMS 患者（薬物動態評価例数 175 例、薬力学評価例数 167 例）を対象に、本剤 300 mg を継続、若しくはプラセボ、IFN β -1a、glatiramer acetate 又はメチルプレドニゾロンに切り替えて 24 週間の投与を行ったとき、本剤からプラセボを含む他の薬剤に切り替えた被験者（以下、「非本剤群」）における血清中本薬濃度は $t_{1/2}$ 298～361 時間で減少し、本剤中断 12 週後までに 1/3 以上の被験者で定量下限を下回った。 $\alpha 4$ インテグリン飽和度の経時推移は表 14 のとおりであり、非本剤群では、本剤中断 16 週後までに本剤未投与時の値（約 12 %）³²⁾ と同程度となった。また、本剤継続群では試験 28 週後まで Gd 造影病巣の発現³³⁾ が認められなかったのに対し、非本剤群では本剤中断 12 週後から認められ、中断 28 週後までに 49/122 例に認められた。さらに、Gd 造影病巣の発現と $\alpha 4$ インテグリン飽和度との関連性について検討した結果（表 15）、病巣発現例における病巣発現 4 週前の $\alpha 4$ インテグリン飽和度の最大値が 70 %であったことから、 $\alpha 4$ インテグリン飽和度が 70 %を下回ると Gd 造影病巣が発現するリスクが高くなることが示唆された（5.3.5.4-2）。

³²⁾ 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-5、5.3.5.1-6）のプラセボ群における $\alpha 4$ インテグリン飽和度の測定結果から推定された。

³³⁾ MRI 画像で 0.8 cm³ 以上の大きさの Gd 造影病巣が 1 個認められた又は 2 個以上の Gd 造影病巣が認められた場合と定義した。

表 14 本剤投与継続又は中断後の $\alpha 4$ インテグリン飽和度

	本剤継続群	プラセボ群	IFN β -1a 群	GA 群	MP 群
本剤中断前	85.7 $\pm$ 7.7 (43)	85.8 $\pm$ 13.5 (37)	86.6 $\pm$ 8.2 (12)	85.0 $\pm$ 16.3 (15)	87.9 $\pm$ 12.9 (45)
試験 4 週後	87.7 $\pm$ 7.4 (40)	91.7 $\pm$ 10.1 (34)	88.3 $\pm$ 9.3 (12)	88.8 $\pm$ 4.1 (14)	88.2 $\pm$ 9.2 (51)
試験 8 週後	87.4 $\pm$ 6.3 (39)	72.9 $\pm$ 20.6 (36)	71.9 $\pm$ 20.9 (12)	63.2 $\pm$ 26.4 (14)	66.2 $\pm$ 20.9 (51)
試験 12 週後	87.8 $\pm$ 9.4 (39)	34.1 $\pm$ 22.7 (31)	41.9 $\pm$ 31.8 (11)	31.3 $\pm$ 26.8 (14)	26.8 $\pm$ 22.9 (46)
試験 16 週後	88.7 $\pm$ 9.3 (38)	12.2 $\pm$ 9.6 (30)	14.3 $\pm$ 15.6 (12)	10.3 $\pm$ 5.9 (13)	9.5 $\pm$ 4.5 (38)
試験 20 週後	88.0 $\pm$ 8.4 (42)	7.3 $\pm$ 3.2 (32)	11.9 $\pm$ 11.1 (13)	14.1 $\pm$ 8.6 (10)	6.2 $\pm$ 3.2 (39)
試験 24 週後	90.7 $\pm$ 9.2 (40)	15.2 $\pm$ 19.7 (25)	9.6 $\pm$ 5.4 (10)	11.6 $\pm$ 10.0 (8)	9.9 $\pm$ 16.0 (34)
試験 28 週後	83.5 $\pm$ 17.1 (38)	18.9 $\pm$ 30.4 (17)	11.5 $\pm$ 15.8 (11)	7.0 $\pm$ 3.0 (8)	13.4 $\pm$ 19.1 (27)

平均値 $\pm$ 標準偏差 (%) (評価例数)、GA 群: glatiramer acetate 群、MP 群: メチルプレドニゾロン群

表 15 Gd 造影病巣発現例及び未発現例並びに本剤継続例との $\alpha 4$ インテグリン飽和度の比較

	本剤継続群 (試験 20 週後)	非本剤群			
		病巣発現例			病巣非発現例 ^{b)}
		病巣発現 8 週前	病巣発現 4 週前 ^{a)}	病巣発現時	
評価例数	42	46	46	45	59
飽和度	88.0 (62, 101)	76 (7, 96)	14 (5, 70)	8 (3, 32)	7 (2, 15)

中央値 (最小値, 最大値) (%)

a) 病巣が確認される前の最終測定時点

b) 本剤未投与時の値に戻った時点における値

(6) 曝露-応答解析

外国人 RRMS 患者及び SPMS 患者 14 例から得られた血清中本薬濃度及び $\alpha 4$ インテグリン飽和度のデータに基づき、パラメトリック法による曝露-応答解析が実施された。 $E = E_0 + ((E_{\max} - E_0)C/(C + EC_{50}))$ (E_0 : ベースライン時の $\alpha 4$ インテグリン飽和度、 $E_{\max}$: $\alpha 4$ インテグリン飽和度の最大値、 EC_{50} : 最大効果の 50 % の効果を発揮する血清中本薬濃度、 C : 血清中本薬濃度) で表されるベースライン $E_{\max}$ モデルに当てはめたところ、 $E_0 = 12.8\%$ 、 $E_{\max} = 95.7\%$ 及び $EC_{50} = 0.51 \mu\text{g/mL}$ となるモデルが構築され、 $\alpha 4$ インテグリン飽和度を 80 % 以上に維持するための血清中本薬濃度は 2.5~3 $\mu\text{g/mL}$ と推定された (5.3.5.1-3)。

<審査の概略>

(1) 日本人及び外国人における本薬の薬物動態及び薬力学の異同について

機構は、日本人及び外国人における本薬の薬物動態及び薬力学の異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人 RRMS 患者を対象とした 101MS203 試験 [パート A] (以下、「101MS203a 試験」) (5.3.5.1-4) 並びに外国人 RRMS 患者を対象とした 101MS102 試験 (5.3.3.2-2) 及び 101MS406 試験 (5.3.4.2-2)³⁴⁾ において、日本人及び外国人に本剤 300 mg を単回又は反復投与したときの血清中本薬の薬物動態パラメータは表 16 のとおりであり、本薬の曝露量は日本人及び外国人で大きく異ならなかったものの、外国人と比較して日本人でわずかに高い傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、母集団薬物動態解析 (5.3.3.5-1) の結果、高体重の被験者で血清中本薬濃度が低くなることが推察されたこと、各試験におけるベースライン時の平均体重は、101MS203a 試験で 58 kg、101MS102 試験及び 101MS406 試験ともに 72 kg であり、日本人集団と外国人集団で 10 kg 以上の差があったことを踏まえると、両集団間で認められた曝露量の差異は、民族差で

³⁴⁾ 日本人における本薬の薬物動態及び薬力学データ (101MS203a 試験成績) と比較する外国人データとして、101MS203a 試験から 2 年以内に実施されていること、対象患者、用量及び製剤が 101MS203a 試験と同一であること並びにサンプリングスケジュールが 101MS203a 試験と類似していることを条件として検討した結果、単回及び反復投与時の比較データとして、それぞれ 101MS102 試験及び 101MS406 試験が用いられた。

はなく体重の差に起因すると考えることを説明した。また申請者は、101MS203a 試験の 6 回目投与時及び 101MS406 試験における個々の被験者の実測データに基づき、体重と $C_{\max}$ 及び AUC_{0-672h} との関係について検討した結果（図 1）、検討例数は少ないものの体重の増加とともに $C_{\max}$ 及び AUC_{0-672h} が低下する傾向が認められ、体重が同じ日本人及び外国人では同程度の曝露量が得られると考えられたことを説明した。

表 16 日本人及び外国人に本剤 300 mg を単回又は反復投与したときの血清中本薬の薬物動態パラメータ

		試験名	評価例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-672h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
単回投与後	日本人	101MS203a 試験	12	$121 \pm 22.3^{\text{a)}$	$32379 \pm 8027^{\text{b)}$	365 ± 132
	外国人	101MS102 試験	10	$107 \pm 28.5^{\text{a)}$	29157 ± 9007	272 ± 84.7
反復投与後	日本人	101MS203a 試験	10	149 ± 37.5	48323 ± 15081	397 ± 109
	外国人	101MS406 試験	20	136 ± 34.9	42447 ± 16304	407 ± 144

平均値 $\pm$ 標準偏差

a) 各試験での本剤投与後の最初のサンプリング時点は、101MS203a 試験では投与後 1 時間（投与終了直後）であったのに対し、101MS102 試験では投与後 4 時間であり、101MS203a 試験での投与後 4 時間の血清中本薬濃度は $112 \pm 18.4 \mu\text{g/mL}$ であった。

b) 101MS203a 試験では初回投与後の AUC_{0-672h} は算出されていないため、 $AUC_{0-\text{last}}$ が用いられている。

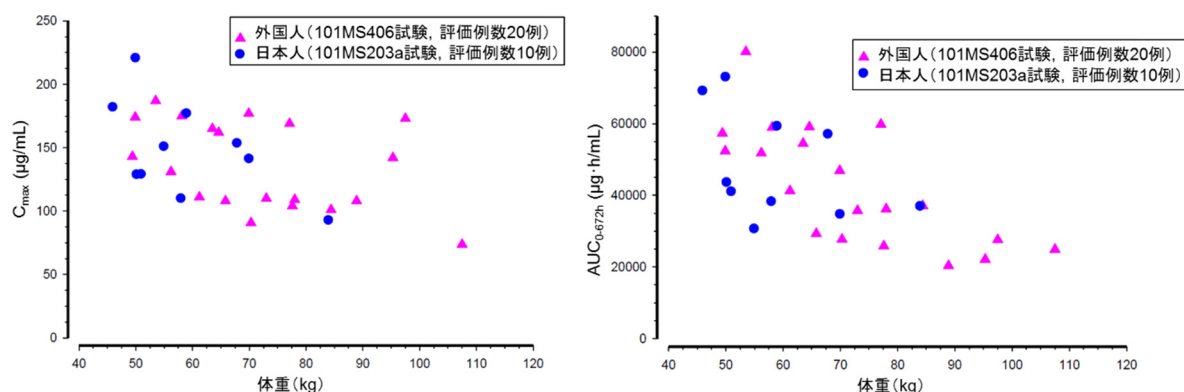


図 1 日本人及び外国人に本剤 300 mg を投与したときの体重と $C_{\max}$ （左図）及び AUC_{0-672h} （右図）の関係

次に申請者は、上記試験において日本人及び外国人に本剤 300 mg を反復投与したときの $\alpha 4$ インテグリン飽和度の推移は図 2 のとおりであり、全般的に日本人では外国人と比較して飽和度が低い傾向が認められたことを説明した。そして申請者は、このような差異が認められた要因は不明であるものの、101MS203a 試験における $\alpha 4$ インテグリン飽和度のトラフ値は、投与後 8 及び 12 週目を除き、病巣発現の閾値と考えられる 70 %（「＜資料の概略＞（5）薬力学試験」の項参照）を超えて推移していることを踏まえると、両集団で認められた $\alpha 4$ インテグリン飽和度の差異の臨床的意義は乏しいと考えることを説明した。

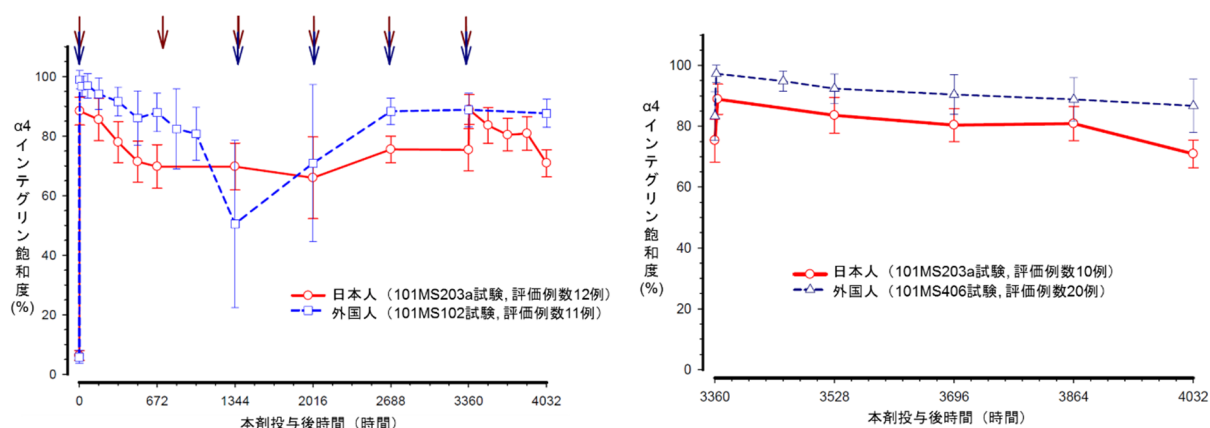


図2 日本人及び外国人に本剤 300 mg を投与したときの $\alpha 4$ インテグリン飽和度の推移
(左図: 日本人及び外国人での初回投与～6 回目投与までの比較³⁵⁾ (矢印は本剤投与時点を示す)、
右図: 日本人での 6 回目投与時及び外国人での定常状態下投与時の比較)

機構は、提出された臨床試験成績等からは、日本人及び外国人に本剤を投与したときの薬物動態は概ね類似し、明らかな民族差は示されていないものとする。また機構は、日本人では $\alpha 4$ インテグリン飽和度がやや低い傾向が示されているが、検討された例数は限られており、また、国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-4: 101MS203 試験 [パート B]) では日本人 MS 患者に対する本剤 300 mg 投与時の有効性が示されていること (「4. (iii) <審査の概略> (1) 1) 国内第Ⅱ相試験の試験デザインの適切性及び海外臨床試験成績の利用可能性について」の項参照) を踏まえると、本剤の適用に際しその影響を考慮する必要性は低いと考える。

(2) 抗ナタリズマブ抗体の発現が本薬の薬物動態に及ぼす影響について

機構は、抗ナタリズマブ抗体の発現が本薬の薬物動態に及ぼす影響について、発現パターン (一時的陽性又は持続的陽性) による影響の違いを踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、4 週に 1 回抗ナタリズマブ抗体を測定した海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-3: AN100226-231 試験) では、投与後 12 ヶ月までに本剤 3 mg/kg 群で 8/68 例、本剤 6 mg/kg 群で 8/74 例に一回以上の陽性反応が認められたが、初めて陽性反応が認められた時点別の例数は、投与後 0～4 週で本剤 3 mg/kg 群 3 例及び本剤 6 mg/kg 群 3 例、4～8 週で同 3 例及び 2 例、8～13 週で同 1 例及び 1 例、13 週以降で同 1 例及び 2 例であり、大半が 13 週までに検出されたことを説明した。そして申請者は、12 週に 1 回抗ナタリズマブ抗体を測定した海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-5: C-1801 試験、5.3.5.1-6: C-1802 試験) では、持続的陽性及び一時的陽性がそれぞれ 6.2% (75/1210 例) 及び 4.3% (52/1210 例) に認められたこと、C-1801 試験の 1 例を除くすべての一次的陽性例は投与後 12 週時点でのみ抗体が検出され、持続的陽性例においても多くが投与後 12 週時点以降に検出されたことを説明した。また申請者は、C-1801 試験及び C-1802 試験における持続的陽性例 75 例のうち、18 例では、本剤の反復投与に伴い抗体陰性となったことを説明した。なお申請者は、一時的陽性について、タンパクに対する一過性の抗体産生はよく知られている現象であり、IgM 又は一過性の低親和性 IgG の産生が原因である可能性が高い (Smith KG et al, *EMBO J*, 16: 2996-3006, 1997、Wabl M et al, *Curr Opin Immunol*, 11: 186-189, 1999) と考えることを説明した。

³⁵⁾ 101MS203a 試験の投与後 4 週 (672 時間) ～20 週 (3360 時間)、101MS102 試験の投与後 8 週 (1344 時間) ～24 週 (4032 時間) の時点での値はトラフ値を示す。

次に申請者は、C-1801 試験及び C-1802 試験における抗ナタリズマブ抗体の陰性例、一時的陽性例及び持続的陽性例別の血清中本薬のトラフ濃度の推移は図 3 のとおりであり、持続的陽性例では投与期間を通じて陰性例と比べて低値を示し、一時的陽性例では投与初期において陰性例と比べて低値を示す一方で、投与後 120 週までには陰性例と同程度の値まで上昇したことを説明した。また申請者は、101MS203 試験（5.3.5.1-4）の抗ナタリズマブ抗体検査において、[パート A] では 12 例中 1 例（12 週目に陽性）³⁶⁾、[パート B] では 47 例中持続的陽性が 1 例（12～24 週目に陽性）、一時的陽性が 1 例（12 週目のみ陽性）³⁷⁾ に認められたことを説明した。そして申請者は、いずれの抗体陽性例においても、抗体が確認された時点の測定では血清中本薬濃度が定量下限以下であったのに対し、一時的陽性例では投与 24 週後の時点で再び本薬が検出されたことを説明した。

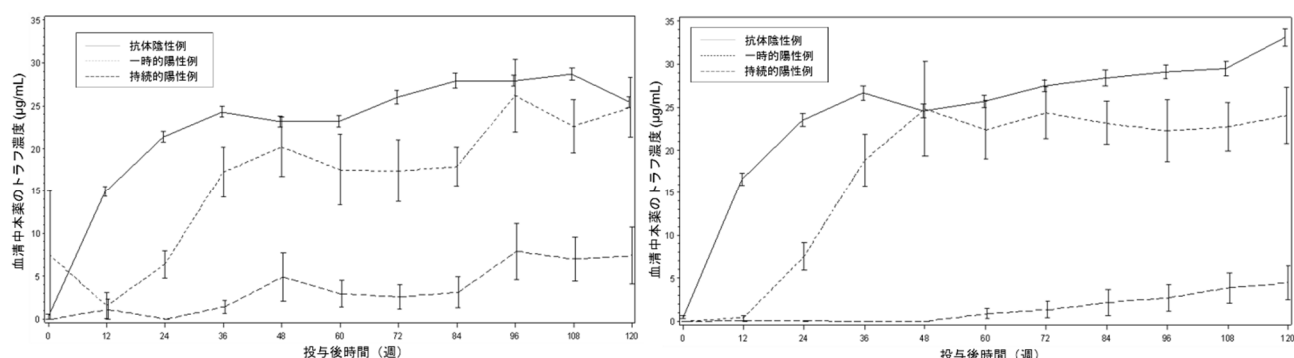


図 3 C-1801 試験（左図）及び C-1802 試験（右）における血清中本薬のトラフ濃度の推移³⁸⁾

機構は、抗ナタリズマブ抗体の持続的陽性例では血清中本薬濃度の大幅な低下が認められ、一時的陽性例においても投与初期の低下傾向が認められること、これらの曝露量の低下が本剤の効果の減弱を招く可能性が想定されることから、抗ナタリズマブ抗体発現の可能性については適切に注意喚起すべきと考える。なお、具体的な注意喚起の方法については、臨床試験成績も踏まえ「4. (iii) <審査の概略> (4) 抗ナタリズマブ抗体の発現が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について」の項で議論することとする。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人多発性硬化症（以下、「MS」）患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-4: 101MS203 試験）並びに外国人 MS 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: AN100226-201 試験、5.3.5.1-2: AN100226-202 試験、5.3.5.1-3: AN100226-231 試験）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-5: C-1801 試験、5.3.5.1-6: C1802 試験、5.3.5.1-7: C-1803 試験）の成績が提出された。また、安全性に関する評価資料として、日本人 MS 患者を対象とした国内長期継続投与試験（5.3.5.2-10: 101MS204 試験）、外国人健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験成績

³⁶⁾ 当該症例は、12 週目来院時の検査で陽性を示し、本剤の 4 回目の投与を受けたが、同日に喘息の有害事象のために本剤の投与を中止した。その 4 週間後の中止時来院時に実施した検査でも陽性を示したが、それ以降の検体が存在しなかったため、一時的陽性例又は持続的陽性例と判定することはできなかった。

³⁷⁾ 少なくとも 6～12 週間の間隔が開いた 2 回の陽性結果（0.5 µg/mL 以上）が認められた場合を持続的陽性と定義した。また、投与後から最終来院前までに、1 回のみ陽性であった場合を一時的陽性と定義した。

³⁸⁾ 評価例数は C-1801 試験で、抗体陰性例 473～547 例、一時的陽性例 14～20 例、持続的陽性例 16～36 例、C-1802 試験で、抗体陰性例 379～481 例、一時的陽性例 20～30 例、持続的陽性例 21～34 例であった。

(5.3.3.1-1: AN100226-101 試験) 並びに外国人 MS 患者を対象とした海外第 I 相試験試験 (5.3.3.2-1: AN100226-200 試験、5.3.3.2-2: 101MS102 試験、5.3.3.4-1: AN100226-224 試験、5.3.4.2-1: AN100226-221 試験、5.3.4.2-2: 101MS406 試験) 及び海外長期投与試験 (5.3.5.2-2: C-1808 試験、5.3.5.2-3: 101MS201 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、海外臨床試験の成績が提出された。なお、以下では主な試験として国内外第 II 相試験 (5.3.5.1-4: 101MS203 試験、5.3.5.1-3: AN100226-231 試験)、海外第 III 相試験 (5.3.5.1-5: C-1801 試験) 及び国内外長期継続投与試験 (5.3.5.2-10: 101MS204 試験、5.3.5.2-2: C-1808 試験) の成績を記載する。

(1) 第 II 相試験

1) 国内第 II 相試験 (5.3.5.1-4: 101MS203 試験 < [パート A] ■■■ 年 ■ 月 ~ ■■■ 年 ■ 月、[パート B] ■■■ 年 ■ 月 ~ ■■■ 年 ■ 月 >)

日本人再発寛解型 MS (以下、「RRMS」) 患者 (目標症例数 [パート A] 12 例、[パート B] 90 例 (各群 45 例)) を対象に、パート A として本剤の安全性、薬物動態、薬力学及び免疫原性を検討するための非盲検非対照試験が、パート B として本剤の有効性及び安全性を検討するためのプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態、薬力学及び免疫原性は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

[パート A]

用法・用量は、本剤 300 mg を 4 週に 1 回点滴静注すると設定された。投与期間は 24 週とされ、投与終了後に 12 週の観察期間が設定された。

総投与症例 12 例全例が安全性解析対象集団であり、うち 2 例が有害事象により投与中止に至った。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、66.7% (8/12 例) に認められた。死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、2 例 (網膜剥離及び MS 再発各 1 例) に認められ、網膜剥離については治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 25.0% (3/12 例) に認められ、その内訳は、咽頭炎、急性副鼻腔炎、抑うつ気分、不眠症、頭痛、MS 再発、傾眠、眼脂、網膜剥離、喘息、発声障害、滑膜包炎、疲労及び発熱各 1 例であった。

バイタルサイン (血圧、心拍数及び体温) 及び心電図検査では、臨床的に重要な変化は認められなかった。

以上より申請者は、日本人 RRMS 患者に対して本剤 300 mg を 4 週に 1 回 24 週間投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

[パート B]

用法・用量は、プラセボ又は本剤 300 mg を 4 週に 1 回点滴静注すると設定された。投与期間は 24 週とされ、投与終了後に 12 週の観察期間が設定された。

無作為化症例 94 例 (プラセボ群及び本剤群各 47 例) 全例が有効性及び安全性解析対象集団であった。投与中止例は 5 例 (プラセボ群 4 例、本剤群 1 例) であり、中止理由は同意撤回 4 例 (同 3 例、1 例) 及びその他 1 例 (同 1 例、0 例) であった。

主要評価項目である磁気共鳴画像法 (以下、「MRI」) 検査における 24 週間の新規活動性病巣の

発生率³⁹⁾ (平均値 ± 標準偏差) は、プラセボ群 0.352 ± 0.5648 、本剤群 0.058 ± 0.0748 、群間差⁴⁰⁾ は 0.293 [$0.126, 0.460$] であり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意に低かった ($p < 0.001$ 、ベースライン時のガドリニウム (以下、「Gd」) 造影病巣の有無で層別した Mann-Whitney U 検定)。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 87.2% (41/47 例)、本剤群 72.3% (34/47 例) に認められた。死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 11 例 (MS 再発 10 例、身体表現性障害・腎盂腎炎 1 例)、本剤群 7 例 (MS 再発 4 例、アスペルガー障害、下痢及び基底細胞癌各 1 例) に認められ、プラセボ群 1 例及び本剤群 1 例の MS 再発については治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 14.9% (7/47 例)、本剤群 14.9% (7/47 例) に認められ、主な事象は、発熱 (プラセボ群 0 例、本剤群 2 例)、血中アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) 増加 (同 1 例、1 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、心拍数及び体温) 及び心電図検査では、臨床的に重要な変化は認められなかった。

以上より申請者は、日本人 RRMS 患者において、MRI 上の新規活動性病巣に対する本剤 300 mg の有効性が示され、安全性にも大きな問題はないと考えることを説明した。

2) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-3: AN100226-231 試験< 年 月～ 年 月 >)

外国人 RRMS 及び二次性進行型 MS (以下、「SPMS」) 患者 (目標症例数 219 例: 各群 73 例) を対象に、本剤の有効性、安全性、薬物動態、薬力学及び免疫原性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態、薬力学及び免疫原性は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、プラセボ、本剤 3.0 又は 6.0 mg/kg を 4 週に 1 回点滴静注すると設定された。投与期間は 6 ヶ月とされ、投与終了後に 6 ヶ月の観察期間が設定された。

無作為化症例 214 例のうち、治験薬が 1 回も投与されなかった 1 例を除く 213 例 (プラセボ群 71 例、本剤 3.0 mg/kg 群 68 例、本剤 6.0 mg/kg 群 74 例) が有効性及び安全性解析対象集団であった。投与中止例は 9 例 (プラセボ群 2 例、本剤 3.0 mg/kg 群 1 例、本剤 6.0 mg/kg 群 6 例) であり、主な中止理由は、不遵守又は追跡不能 (同 0 例、1 例、2 例)、有害事象及び被験者申し出 (同 1 例、0 例、2 例) 等であった。

主要評価項目である 6 ヶ月の投与期間における新規 Gd 造影病巣数⁴¹⁾ の累積数は、表 17 のとおりであり、主要解析である本剤 6.0 mg/kg 群とプラセボ群との比較において、統計学的な有意差が認められた ($p < 0.001$ 、Mann-Whitney U 検定)。また、本剤 3.0 mg/kg 群とプラセボ群との比較においても統計学的な有意差が認められた ($p < 0.001$ 、Mann-Whitney U 検定)。

³⁹⁾ 投与 1、2、3、4、5 及び 6 ヶ月目の MRI 検査における新規活動性病巣 (ガドリニウム造影病巣及び新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の総和) の累積数の推移の傾き。新規活動性病巣数の欠測値は隣接する非欠測値による線形補完を使用し、試験中止例の中止時以降の欠測値は LOCF (Last Observation Carried Forward) により補完を行った。

⁴⁰⁾ 不等分散に対応した Satterthwaite 法により算出 (プラセボ群-本剤群) [95%信頼区間]

⁴¹⁾ 投与 1、2、3、4、5 及び 6 ヶ月目の MRI 検査で確認された新規 Gd 造影病巣数の総和。各評価時点の病巣数の欠測値は非欠測値の平均値により補完を行って算出した。

表 17 投与期間中の新規 Gd 造影病巣数（有効性解析対象集団）

	評価 例数	新規 Gd 造影病巣数		群間差 ^{a)}	p 値 ^{b) c)}
		ベースライン	1～6 ヶ月後までの累積数		
プラセボ群	71	1.3 ± 3.91	9.6 ± 27.40		
本剤 3.0 mg/kg 群	68	1.3 ± 3.97	0.7 ± 2.14	8.9 [2.4, 15.4]	< 0.001
本剤 6.0 mg/kg 群	74	1.4 ± 2.46	1.1 ± 2.69	8.6 [2.1, 15.1]	< 0.001

平均値 ± 標準偏差

a) 不等分散に対応した Satterthwaite 法により算出（プラセボ群-本剤群）[95 %信頼区間]

b) Mann-Whitney U 検定

c) 主要解析は本剤 6.0 mg/kg 群とプラセボ群との比較

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 97.2 %（69/71 例）、本剤 3.0 mg/kg 群 97.1 %（66/68 例）、本剤 6.0 mg/kg 群 98.6 %（73/74 例）に認められた。死亡はプラセボ群 1 例（心原性ショック・血胸・肺水腫 NOS・悪性胸水・心筋梗塞）に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 9 例（MS 再発 5 例、急性胆嚢炎 NOS、薬物嗜癖、感覚減退及び MS 再発・三叉神経痛・頭痛各 1 例）、本剤 3.0 mg/kg 群 11 例（MS 再発 4 例、アナフィラキシー反応、投薬過誤、過剰投与 NOS、神経因性膀胱、胸痛、潰瘍性大腸炎・中毒性結腸拡張・感染 NOS 及び腎盂腎炎 NOS・副鼻腔炎 NOS・慢性副鼻腔炎 NOS・脱水各 1 例）、本剤 6.0 mg/kg 群 4 例（過剰投与 NOS、歩行困難、股関節部骨折・肺炎 NOS 及び蕁麻疹 NOS・痙攣 NOS・感覚減退各 1 例）に認められ、プラセボ群の感覚減退、本剤 3.0 mg/kg 群のアナフィラキシー反応、胸痛及び過剰投与 NOS、本剤 6.0 mg/kg 群の過剰投与 NOS 及び蕁麻疹 NOS・痙攣 NOS・感覚減退については治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 36.6 %（26/71 例）、本剤 3.0 mg/kg 群 54.4 %（37/68 例）、本剤 6.0 mg/kg 群 44.6 %（33/74 例）に認められ、主な事象は、頭痛（プラセボ群 8 例、本剤 3.0 mg/kg 群 12 例、本剤 6.0 mg/kg 群 8 例）、疲労（同 5 例、6 例、6 例）、浮動性めまい（同 2 例、4 例、3 例）、悪心（同 3 例、4 例、2 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、心拍数、体温、呼吸数及び体重）及び心電図検査において、臨床的に重要な変化は認められなかった。

以上より申請者は、外国人 RRMS 又は SPMS 患者において、MRI 上の新規 Gd 病巣に対する本剤 3.0 又は 6.0 mg/kg の有効性が示され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-5: C-1801 試験< 年 月～ 年 月 >)

外国人 RRMS 患者（目標症例数: 900 例（プラセボ群 300 例、本剤群 600 例））を対象に、本剤の有効性、安全性、薬物動態、薬力学及び免疫原性を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態、薬力学及び免疫原性は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は本剤 300 mg 又はプラセボを 4 週に 1 回点滴静注すると設定された。投与期間は 116 週とされ、投与終了後に 12 週の観察期間が設定された。

無作為化例数 942 例（プラセボ群 315 例、本剤群 627 例）全例が有効性解析対象集団であり、治験薬が 1 回も投与されなかった 3 例を除く総投与症例 939 例（プラセボ群 312 例、本剤群 627 例）が安全性解析対象集団とされた。投与中止例は 118 例（プラセボ群 45 例、本剤群 73 例）であり、主な中止理由は有害事象（プラセボ群 11 例、本剤群 38 例）、被験者申し出（同 22 例、15

例) 等であった。

主要評価項目は、投与 1 年解析⁴²⁾ では年間再発率⁴³⁾、投与 2 年目解析⁴⁴⁾ では総合障害度評価尺度 (Expanded Disability Status Scale; 以下、「EDSS」) スコアの変化量から判定した持続的障害進行⁴⁵⁾ 開始までの期間と設定された。主要評価項目の結果は表 18 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な年間再発率の低下及び持続的障害進行開始までの期間の延長が認められた (いずれも $p < 0.001$ 、Hochberg の方法により検定の多重性を調整)。

表 18 年間再発率及び持続的障害進行開始までの期間 (有効性解析対象集団、LOCF)

	評価 例数	投与 1 年目解析			投与 2 年目解析		
		年間再発率 ^{a)} (回/人・年)	群間比 (本剤群/ プラセボ群) ^{a)}	p 値	持続的障害進行開始 までの期間 (年) ^{b)}	ハザード比 (本剤 群/プラセボ群) ^{c)}	p 値
プラセボ群	315	0.805 [0.669, 0.969]			1.78 [1.72, 1.84]		
本剤群	627	0.261 [0.211, 0.323]	0.325 [0.256, 0.412]	$p < 0.001$	1.90 [1.87, 1.94]	0.58 [0.43, 0.77]	$p < 0.001$

a) 投与群、ベースライン時の EDSS スコア ($\leq 3.5, > 3.5$)、ベースライン時の Gd 造影病巣の有無及び年齢 (< 40 歳, ≥ 40 歳) を因子、試験登録前 1 年間における再発回数を共変量としたポアソン回帰モデルにより算出 [95%信頼区間]

b) Kaplan-Meier 法により算出した平均値 [95%信頼区間]

c) ベースライン時の EDSS スコア及び年齢 (< 40 歳, ≥ 40 歳) で調整した Cox 比例ハザードモデルにより算出 [95%信頼区間]

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 96.2% (300/312 例)、本剤群 95.1% (596/627 例) に認められた。死亡は本剤群 2 例 (転移性悪性黒色腫及びアルコール中毒各 1 例) に認められ、転移性悪性黒色腫については治験薬との因果関係は否定されていない。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 80 例、本剤群 116 例に認められた (表 19)。

⁴²⁾ 988.1 人年の観察が終了し、試験継続中の全被験者が少なくとも治験実施計画書で規定された 24 週目来院を完了した時点で解析が行われた。

⁴³⁾ 再発とは発熱又は感染とは関連せず、24 時間以上持続し、検査担当医による評価時の新たな他覚的神経学的所見を伴う神経学的症状の新規発症又は再燃と定義された。また、検査担当医が当該事象を診察した際に客観的徴候を呈することを要件とした。なお、数ヶ月かけて徐々に進展した新規又は再燃性の神経学的症状は疾患の進行とみなし、急性再発としては集計しなかった。治験実施計画書で規定した再発が認められた時点から 30 日以内に発現した新規又は再燃性の神経学的症状は同じ再発の一部と判断された。年間再発率は発生した再発の総回数を被験者の観察期間の総数 (人・年) で除した値と定義された。

⁴⁴⁾ 2076 人年の観察が終了し、治験実施計画書で規定された 120 週間の評価期間を 87% の被験者が終了した時点で解析が行われた。

⁴⁵⁾ ベースライン時に 1.0 以上であった EDSS スコアが 1.0 以上増加するか又はベースライン時に 0 であった EDSS スコアが 1.5 以上増加し、それが 12 週間 (ただし、C-1808 試験 (5.3.5.2-2) では 24 週間) 継続することが「持続的障害進行」と定義された。

表 19 その他の重篤な有害事象

プラセボ群	MS再発34例、躁病及び自然流産各2例、重症筋無力症、基底細胞癌、出血性卵巣嚢胞、希死念慮を有するうつ病、HIV検査陽性、胃腸炎、直腸癌、子宮脱、副鼻腔炎、痙攣、うつ病、胆石症、深部静脈血栓症、自己免疫障害*、椎間板突出、蕁麻疹*、肝障害、潰瘍性大腸炎、リハビリテーション療法、四肢損傷、頭蓋内動脈瘤、気胸、関節脱臼、子宮平滑筋腫、MS再発・出血性卵巣嚢胞、肝炎・肺塞栓症、胆汁うっ滞性肝炎*・虫垂炎、月経過多・自然流産、頸部痛・MS再発、MS再発・リハビリテーション療法、MS再発・多形紅斑*、アルコール中毒・MS再発、MS再発・うつ病、浮動性めまい・不安、椎間板突出・MS再発、虫垂炎・腹膜炎、高血糖・インフルエンザ、交通事故・脳振盪・挫傷、感染・ウートホフ現象・理学療法、膀胱炎・ウートホフ現象・MS再発、腎臓痛・尿閉・MS再発・感覚運動障害、痙攣・頭部損傷・筋痙攣・意識消失、転倒・腓骨骨折・心筋梗塞・冠動脈疾患及び身体表現性障害・尿閉・MS再発・脱水・転換性障害・ウイルス性胃腸炎各1例
本剤群	MS再発29例、リハビリテーション療法5例、胆石症4例、尿路感染3例、アナフィラキシー様反応*、アナフィラキシー反応*及び過敏症*各2例、腎結石症、MS、皮下血腫、原発性異型肺炎、過敏性腸症候群、虫垂炎、単径ヘルニア、関節リウマチ、クリプトスポリジウム感染*、発疹*、医薬品副作用*、骨髄炎*、医学的観察、統合失調症、解体型、変形性関節症、尿道狭窄、骨壊死、気管支肺炎、副鼻腔炎、疲労、腎臓痛、乳房の上皮内癌、気分変調性障害、うつ病、関節損傷、唾液腺結石、食中毒、熱傷、子宮頸部上皮異形成、脳振盪、乳房線維化、自然流産、希死念慮を有するうつ病、急性扁桃炎、自殺企図、感染*、不正子宮出血、乳癌、子宮平滑筋腫、大腸菌性敗血症*、脊椎炎*、毛嚢嚢胞、三叉神経痛、大発作痙攣*、膣脱、レンサ球菌性蜂巣炎、過敏症*・伝染性単核症*、躁病・物質乱用、肺炎・胆嚢炎、胆管結石・胆石症、MS再発・乳癌、過敏症*・MS再発、心電図ST部分下降・強直性脊椎炎*、ウイルス感染・関節障害、乳房形成・胆石症、節足動物刺傷アレルギー・熱性感染症、アナフィラキシー反応*・MS再発、頭部損傷・痙攣、MS再発・胃炎、膀胱出血・尿路感染*、うつ病・過量投与、胃炎・逆流性食道炎、MS再発・肋骨骨折、深部静脈血栓症・静脈不全・血栓症、熱傷・蕁麻疹・MS再発、MS再発・転倒・靱帯断裂、肺炎・処置後合併症・処置による疼痛、腱断裂・皮膚裂傷・神経損傷・子宮頸部上皮異形成、胸部損傷・外傷性脳損傷・交通事故・痙攣・血胸、好中球減少症*・発熱*・肝機能検査異常*・血小板減少症*・尿中蛋白陽性*及びMS再発・意識消失・アルコール中毒・うつ病・肺炎・頭部損傷・転倒・過量投与・自殺念慮各1例

*：治験薬との因果関係が否定されなかった事象

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）はプラセボ群 38.8 %（121/312 例）、本剤群 45.3 %（284/627 例）に認められ、主な事象は、頭痛（プラセボ群 26 例、本剤群 70 例）、疲労（同 7 例、31 例）、悪心（同 13 例、29 例）、浮動性めまい（同 7 例、21 例）、鼻咽頭炎（同 5 例、17 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、心拍数及び体温）において、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

以上より申請者は、外国人 RRMS 患者において、MS の再発及び身体的障害の進行に対する本剤 300 mg の有効性が示され、安全性にも大きな問題はないと考えることを説明した。

（3）長期投与試験

1) 国内長期継続投与試験（5.3.5.2-10: 101MS204 試験< 年 月～継続中 年 月 日 データカットオフ）>）

国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-4: 101MS203 試験）を完了した日本人 RRMS 患者を対象に、本剤の長期投与時の安全性、有効性及び免疫原性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 300 mg を 4 週に 1 回点滴静注すると設定され、投与中止した被験者には 12 週の観察期間が設定された。

総投与症例 97 例（プラセボ群からの移行例（以下、「プラセボ-本剤群」）：43 例、本剤群からの移行例（以下、「本剤-本剤群」）：54 例）全例が安全性及び有効性解析対象集団であった。投与中止例は 21 例（プラセボ-本剤群 12 例、本剤-本剤群 9 例）であり、主な理由は、同意撤回 9 例（同 6 例、3 例）、有害事象 6 例（同 4 例、2 例）等であった。

主な有効性評価項目である治療期間中の年間再発率（回/人・年、平均値 [95 %信頼区間]）は、0.366 [0.233, 0.577]（プラセボ-本剤群: 0.46 [0.239, 0.850]、本剤-本剤群: 0.31 [0.154, 0.593]）であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、83.5 %（81/97 例）（プラセボ-本剤群 83.7 %（36/43 例）、本剤-本剤群 83.3 %（45/54 例））に認められた。死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事

象は、プラセボ-本剤群 8 例 (MS 再発 4 例、統合失調症、MS 再発・子宮癌、MS 再発・発疹及び MS 再発・髄膜炎・マイコプラズマ感染各 1 例)、本剤-本剤群 13 例 (MS 再発 6 例、虚血性大腸炎、痔核、アスペルガー障害、三叉神経痛、単径ヘルニア・子宮脱、食道潰瘍・好酸球増加症及び MS 再発・関節痛・間質性肺炎各 1 例) に認められ、プラセボ-本剤群の髄膜炎・マイコプラズマ感染及び発疹、本剤-本剤群の間質性肺炎及び食道潰瘍・好酸球増加症については、治験薬との因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、28.9% (28/97 例) (プラセボ-本剤群 30.2% (13/43 例)、本剤-本剤群 27.8% (15/54 例)) に認められ、主な事象は、疲労 (プラセボ-本剤群 2 例、本剤-本剤群 1 例)、鼻咽頭炎、好酸球増加症、湿疹、発熱及び血中アルカリホスファターゼ増加 (同 1 例、1 例)、マイコプラズマ感染及びアナフィラキシー様反応 (同 2 例、0 例)、肝機能異常 (同 0 例、2 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、心拍数及び体温) 及び心電図検査において、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

抗ナタリズマブ抗体検査 (評価例数: ベースライン時に陽性を示した本剤-本剤群 1 例を除く 96 例) では、いずれもプラセボ-本剤群に、一時的陽性が 1 例、持続的陽性が 2 例、一時的又は持続的不明な陽性が 2 例に認められた⁴⁶⁾。

以上より申請者は、日本人 RRMS 患者において、本剤 300 mg を長期投与したときの安全性に大きな問題はなく、MS の再発に対する有効性も示唆されたと考えることを説明した。

2) 海外長期継続投与試験 (5.3.5.2-2:C-1808 試験< 年 月～ 年 月 >)

海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-7: C-1803 試験⁴⁷⁾) 及び第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-5: C-1801 試験、5.3.5.1-6: C-1802 試験⁴⁸⁾) を完了した外国人 RRMS 患者を対象に、本剤の長期投与時の安全性、免疫原性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された⁴⁹⁾。

用法・用量は、本剤 300 mg を 4 週に 1 回点滴静注すると設定された。投与期間は 24 ヶ月と設定され、投与終了後に 3 ヶ月の観察期間が設定された。なお、C-1803 試験及び C-1802 試験からの移行例は、それぞれ glatiramer acetate 及び IFNβ-1a による治療を継続した。

総投与症例 1615 例 (プラセボ-本剤群: 666 例 (C-1801 試験からの移行例: 259 例、C-1802 試験からの移行例: 371 例、C-1803 試験からの移行例: 36 例)、本剤-本剤群: 949 例 (C-1801 試験からの移行例: 531 例、C-1802 試験からの移行例: 379 例、C-1803 試験からの移行例: 39 例)) 全例が安全性及び有効性解析対象集団であった。試験中止例は 103 例 (プラセボ-本剤群 46 例、本剤-本剤群 57 例) であり、主な理由は、有害事象 25 例 (同 20 例、5 例)、同意撤回 13 例 (同 3 例、10 例) 等であった。

有効性評価項目である治療期間中の年間再発率 (回/人・年) は、プラセボ-本剤群で 0.26、本剤

⁴⁶⁾ 6～12 週以上離れた測定において、2 回抗体が検出された場合を持続的陽性と定義した。また、投与後の測定において 1 回のみ抗体が検出された場合を一時的陽性と定義した。

⁴⁷⁾ glatiramer acetate を投与中の外国人 RRMS 患者を対象に、glatiramer acetate と本剤を併用したときの安全性及び薬物動態を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。glatiramer acetate 20 mg を 1 日 1 回皮下投与下でプラセボ又は本剤 300 mg を 4 週に 1 回 20 週間点滴静注した。

⁴⁸⁾ IFNβ-1a を投与中の外国人 RRMS 患者を対象に、IFNβ-1a と本剤を併用したときの有効性及び安全性を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。IFNβ-1a 30 µg を週 1 回筋肉内投与下でプラセボ又は本剤 300 mg を 4 週に 1 回 2 年間点滴静注した。

⁴⁹⁾ MS 患者を対象に行われた本剤の臨床試験において、2 例の PML の報告 (うち 1 例は C-1808 試験における報告) を受けて、C-1808 試験全体の投与を 年 月 日に中止した。

-本剤群で 0.19 であった。また、C-1801 試験の本剤群（627 例）における MS の再発及び身体的障害の進行について、本試験での継続投与期間も含めて投与 3 年後までを解析対象期間とした場合、年間再発率⁵⁰⁾（回/人・年）は 0.225 であり、持続的障害進行⁴⁵⁾を示した被験者の割合（Kaplan-Meier 法による推定値）は 13 %であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、70.2 %（1134/1615 例）（プラセボ-本剤群 70.9 %（472/666 例）、本剤-本剤群 69.8 %（662/949 例））に認められた。死亡は 3 例（進行性多巣性白質脳症（以下、「PML」、自殺既遂及び MS・不整脈 NOS・痙攣 NOS 各 1 例）に認められ、PML については本剤との因果関係は否定されていない。その他の重篤な有害事象は、プラセボ-本剤群 40 例、本剤-本剤群 38 例に認められた（表 20）。

表 20 その他の重篤な有害事象

プラセボ-本剤群	MS 再発 15 例、アナフィラキシーショック*及び過敏症*各 2 例、蕁麻疹*、出血性梗塞、自然流産、基底細胞癌、腹痛、表皮内悪性黒色腫、喘息、自己免疫性肝炎、熱傷、アナフィラキシー反応*、坐骨神経痛、皮膚炎、胆石症、発熱、毛孔性紅色糠疹、単径ヘルニア、リハビリテーション療法、直腸脱、肝機能異常*、細菌性膀胱炎・ウートホフ現象及び月経困難症・子宮肥大・腎結石症各 1 例
本剤-本剤群	MS 再発 7 例、ウイルス性胃腸炎 2 例、不安、虚血性脳卒中*、歯膿瘍、肥満、蜂巣炎、肝酵素上昇、椎間板突出、小球性貧血、筋炎、外陰部癌第 0 期、血栓性静脈炎、咯血*、脱水、虫垂膿瘍、慢性扁桃炎、アルコール性肝疾患、乳房の良性新生物、体重増加、特発性血小板減少性紫斑症・腔出血、卵巣癒着・糞塊、背部痛・頸部痛、子宮平滑筋腫・機能性子宮出血、椎間板突出・MS 再発、MS 再発・統合失調感情障害、肺塞栓症・深部静脈血栓症、椎間板突出・背部痛、冠動脈疾患・肺感染、転倒・肋骨骨折・気胸及び腹部損傷・頭部損傷・交通事故各 1 例

*: 治験薬との因果関係が否定されなかった事象

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、13.8 %（223/1615 例）（プラセボ-本剤群 16.5 %（110/666 例）、本剤-本剤群 11.9 %（113/949 例））に認められ、主な事象は、頭痛（プラセボ-本剤群 19 例、本剤-本剤群 19 例）、悪心（同 9 例、5 例）、疲労（同 7 例、4 例）、上気道感染（同 4 例、5 例）、浮動性めまい（同 2 例、5 例）、等であった。

バイタルサイン（血圧、心拍数及び体温）において、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

抗ナタリズマブ抗体検査では、一時的陽性が 80 例（プラセボ-本剤群 69 例、本剤-本剤群 11 例）、持続的陽性が 57 例（プラセボ-本剤群 41 例、本剤-本剤群 16 例）に認められた⁵¹⁾。

以上より申請者は、外国人 RRMS 患者に対して、本剤 300 mg を長期投与したときの安全性について、C-1802 試験からの移行例 1 例で PML の発現が認められたこと以外に大きな問題は認められず、MS の再発及び身体的障害の進行に対する有効性も示唆されたと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の有効性について

1) 国内第Ⅱ相試験の試験デザインの適切性及び海外臨床試験成績の利用可能性について

機構は、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-4: 101MS203 試験 [パート B]（以下、「101MS203b 試験」）が、投与期間を 24 週間、主要評価項目を MRI 上の新規活動性病巣の発生率と設定して実施されていることを踏まえ、当該試験デザインの適切性について説明するよう申請者に求めた。

⁵⁰⁾ C-1801 試験のベースライン時の EDSS スコア ($\leq 3.5, >3.5$)、ベースライン時の Gd 造影病巣の有無及び年齢 (<40 歳, ≥ 40 歳) を因子、C-1801 試験登録前 1 年間における再発回数を共変量としたポアソン回帰モデルにより算出された。

⁵¹⁾ 84 日以上離れた測定において、2 回以上 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 以上の抗体が検出された場合を持続的陽性と定義した。また、投与後の測定において 1 回のみ 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 以上の抗体が検出された場合を一時的陽性と定義した。

申請者は、本邦における MS の有病率は、2004 年の全国疫学調査によると、本邦における MS 患者数は 9900 人（疑いのある患者を含めると 12400 人）と限られていること（吉良潤一、*臨床神経学*, 46: 859-862, 2006）、さらに本剤は海外開発が先行したために国内のみでの臨床試験を計画せざるをえない状況であったことを説明した。その上で申請者は、これらの理由から、日本人 MS 患者のみを対象として、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-5: C-1801 試験）と同様の MS の再発及び身体的障害の進行に対する有効性を検証する大規模な臨床試験の実施は困難であったことを説明した。したがって申請者は、国内 101MS203b 試験を海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1-3: AN100226-231 試験）と同様のデザインで実施し、MRI 所見に対する本剤の作用が日本人と外国人で類似していることを確認した上で、海外臨床試験成績を利用した臨床データパッケージを構築することとしたことを説明した。なお申請者は、国内 101MS203b 試験での主要評価項目は、6 ヶ月間の新規 Gd 造影病巣数を主要評価項目とした海外 AN100226-231 試験と異なり、評価の感度をより高くするために、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣を含めた 24 週間の新規活動性病巣の発生率と設定したことを説明した。

さらに申請者は、以下に述べる公表文献及び本剤の臨床試験成績を踏まえると、MRI 病巣の発生と MS の再発及び身体的障害の進行との間には関係があると考えられ、国内 101MS203b 試験における主要評価項目である MRI 上の新規活動性病巣の発生率は、臨床的にも意義のある指標であると考えられることを説明した。

- RRMS 患者又は再発性 SPMS 患者を対象とした臨床試験及びそれらのメタ解析において、MRI 病巣の発生（Gd 造影病巣数若しくは新規又は新規に拡大した T2 強調画像数）と再発率及び/又は身体的障害の進行（EDSS スコアの変化等）との間に一定の関係を認めたとの複数の報告があること⁵²⁾。
- 海外 C-1801 試験において、プラセボ群のうちベースライン時に Gd 造影病巣を有する被験者では、有さなかった被験者と比較して 1 年目解析時の年間再発率が高い傾向であったこと（表 24）。また、投与 1 年後の MRI で Gd 造影病巣を有する被験者では、プラセボ群及び本剤群ともに投与 1 年目から 2 年目の間に再発及び持続的障害進行を示した被験者の割合が高い傾向が認められたこと（表 21）。

表 21 海外 C-1801 試験における Gd 造影病巣と再発及び疾患進行リスクとの関係

投与 1 年後の MRI	投与 1 年目から 2 年目の間に再発を示した被験者の割合		投与 1 年目から 2 年目の間に持続的障害進行を示した被験者の割合	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
Gd 造影病巣あり	0.52 (53/102)	0.41 (9/22)	0.16 (16/102)	0.14 (3/22)
Gd 造影病巣なし	0.32 (62/194)	0.13 (76/584)	0.10 (19/194)	0.06 (35/584)

割合（該当例数/評価例数）

機構は、MS に関する内因性及び外因性の民族的要因、国内外臨床試験における MRI 所見の比較等を踏まえて、海外臨床試験成績の利用可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MS の有病率は国又は地域によって異なり、日本では欧米諸国と比較して低いこと（Rosati G, *Neurol Sci*, 22: 117-139, 2001）、日本人 MS 患者では、欧米人 MS 患者と比較して視神経病変と脊髄病変に起因すると推定される症状が多く、小脳症状は少ないこと（Kira J, *The Lancet*

⁵²⁾ Kappos L et al, *Lancet*, 353: 964-969, 1999、Molyneux PD et al., *Neurology*, 57: 2191- 2197, 2001、Rudick RA et al, *Ann Neurol*, 56: 548-55, 2004、Prosperini L et al, *Eur J Neurol*, 16: 1202- 1209, 2009、Rio J et al, *Mult Scler*, 14: 479-484, 2008、Sormani MP et al, *Ann Neurol*, 65: 268-275, 2009、Sormani MP et al, *Neurology*, 75: 302-309, 2010、Sormani MP et al, *Mult Scler*, 17: 541-549 ,2011

Neurology, 2.2: 117-127, 2003) が知られているが、MS の病型は国内外ともに RRMS が最も多い (約 70~90 %) こと (Saida T et al, *Neuroimmunology*, 10: 19-20, 2002、Weinshenker BG et al, *Brain*, 112: 133-146, 1989)、近年では日本における MS、特に欧米に多い通常型 MS の有病率が増加していること (吉良潤一, *臨床神経学*, 49: 549-559, 2009) を踏まえると、国内外で MS の病態に大きな差異はないと考えることを説明した。また申請者は、MS の診断基準は国内外ともに McDonald の診断基準 (Polman CH et al, *Ann Neurol*, 69: 292-302, 2011) が使用されていること (「多発性硬化症治療ガイドライン」作成委員会編, *多発性硬化症治療ガイドライン2010*, 医学書院, 2010)、MS の治療としては、急性増悪に対しては国内外ともに高用量ステロイドの投与が使用されていること、再発及び身体的障害の進行に対しては、承認されている薬剤の種類に違いはあるものの、国内外ともに主に IFN β 等による免疫修飾療法が行われていること⁵³⁾ を説明し、国内外で MS の治療環境に大きな差異はないと考えることを説明した。

次に申請者は、国内外臨床試験 (国内: 101MS203b 試験、海外: AN100226-231 試験 (RRMS 患者集団)、C-1801 試験) の被験者背景を比較したところ、海外臨床試験ではベースライン時の Gd 造影病巣数がやや多く、登録前 1 年間及び 3 年間の再発回数⁵⁴⁾ がやや少なかったものの、年齢、性別及び MS の初発症状が認められてからの期間は国内外で概ね類似していたことを説明した。また申請者は、ベースライン時の EDSS スコアについて、101MS203b 試験及び C-1801 試験では類似していたものの、AN100226-231 試験 (RRMS 患者集団) ではやや高かったが、EDSS スコアに関する選択基準の相違⁵⁵⁾ 等が影響していると考えられることを説明した。その上で申請者は、国内外第 II 相試験 (国内: 101MS203b 試験、海外: AN100226-231 試験 (RRMS 患者集団)) における主な MRI 評価項目及び推定された年間再発率⁵⁶⁾ の結果は、表 22 のとおりであり、用量等が異なり直接の比較は困難であるが、国内外ともにいずれの評価項目においても一貫して本剤の有効性が示唆されたことを説明した。また申請者は、C-1801 試験における投与 6 ヶ月後までのデータから算出した年間再発率 (回/人・年、平均値 [95 %信頼区間])⁵⁷⁾ は、プラセボ群 0.676 [0.553, 0.826]、本剤 300 mg 群 0.267 [0.213, 0.334]、群間比 (本剤群/プラセボ群) は 0.395 [0.292, 0.533] であり、101MS203b 試験における群間比と同程度であったことを説明した。

⁵³⁾ 「多発性硬化症治療ガイドライン」作成委員会編, *多発性硬化症治療ガイドライン2010*, 医学書院, 2010、Garcia-Merino A et al, *Neurologia*, 28: 375-378, 2013、German Society for Neuroscience, *DGN/KKMNS Guideline for the diagnosis and treatment of MS*, 2012、Freedman MS et al, *Can J Neurol Sci*, 40: 307-23, 2013、National Institute for Clinical Excellence, *Multiple Sclerosis. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care*, 2003、Goodin DS et al, *Neurology*, 58: 169-178, 2002、Goodin DS et al., *Neurology*, 71: 766-773, 2008

⁵⁴⁾ AN100226-231 試験では登録前 2 年間の再発回数を確認していたため、国内外の比較には含めていない。

⁵⁵⁾ ベースライン時の EDSS スコアに係る選択基準として、101MS203b 試験では 5.5 以下、AN100226-231 試験では 2.0~6.5、C-1801 試験では 5.0 以下と設定された。

⁵⁶⁾ 再発は、101MS203b 試験では、発熱又は感染とは関連せず、24 時間以上持続し、検査担当医による評価時の新たな他覚的神経学的所見を伴う神経学的症状の新規発症又は再燃と定義された。AN100226-231 試験では、30 日以上安定した状態の後に起こった、MS に一致及び起因した臨床症状及び兆候の新規発症又は悪化を呈す急性エピソードと定義され、少なくとも 48 時間以上持続し、かつ EDSS スコアにおいてベースラインから 1 以上の増加 (錐体路、小脳、脳幹及び視覚機能に係る機能別障害度 (Functional System Score; 以下、「FSS」) において、2 つの FSS で 1 以上又は 1 つの FSS で 2 以上) を伴っていることが要件とされた。

⁵⁷⁾ 投与群を因子、試験登録前 1 年間における再発回数を共変量としたポアソン回帰モデルにより算出された。

表 22 本剤の有効性に関する国内外臨床試験成績の比較（投与 0～6 ヶ月）

		国内 101MS203b 試験		海外 AN100226-231 試験（RRMS 患者集団）		
		プラセボ群	本剤 300 mg 群	プラセボ群	本剤 3 mg/kg 群	本剤 6 mg/kg 群
評価例数		47	47	45	47	52
新規活動病巣の発生率	値 ^{a)}	0.352 ± 0.565	0.058 ± 0.075	1.980 ± 5.493	0.109 ± 0.330	0.088 ± 0.171
	群間差 ^{b)}	0.293 [0.126, 0.460]		1.872 [0.219, 3.524]		
新規 Gd 造影病巣の累積数	値 ^{a)}	7.4 ± 12.15	1.2 ± 1.68	12.1 ± 33.75	0.6 ± 1.62	0.6 ± 1.22
	群間差 ^{b)}	6.1 [2.6, 9.7]		11.5 [1.3, 21.6]		
年間再発率 (回/人・年)	値 ^{c)}	1.727 [1.218, 2.448]	0.532 [0.286, 0.992]	0.962 [0.598, 1.547]	0.641 [0.364, 1.130]	0.337 [0.159, 0.713]
	群間比 ^{c) d)}	0.308 [0.152, 0.625]		0.667 [0.319, 1.395]		

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 不等分散に対応した Satterthwaite 法により算出（本剤群-プラセボ群）[95 %信頼区間]

c) 投与群を因子、試験登録前 1 年間（AN10026-231 試験は登録前 2 年間）における再発回数を共変量としたポアソン回帰モデルにより算出 [95%信頼区間]

d) 本剤群/プラセボ群

以上より申請者は、MS の病態、治療環境等は国内外で類似していること、本薬の薬物動態及び薬力学プロファイルに臨床的に重要な国内外差は認められなかったこと（「(ii) <審査の概略>

(1) 日本人及び外国人における本薬の薬物動態及び薬力学の異同について」の項参照)、国内外臨床試験における MRI 所見及び年間再発率は類似していたことを踏まえると、日本人 MS 患者における本剤の MS の再発及び身体的障害の進行に対する有効性を評価するにあたり、海外臨床試験を利用することは可能と考えることを説明した。

機構は、提示された公表文献、海外臨床試験成績等を踏まえると、MRI 所見と再発に一定の相関が認められるとの申請者の説明は理解できるものの、提示された公表文献のうち Kappos らの報告（*Lancet*, 353: 964-969, 1999）では MRI 所見と EDSS で評価した身体的障害の進行は相関しないと報告されていること、Sormani らの報告（*Neurology*, 75: 302-309, 2010）においても MRI 所見が臨床試験において長期の身体的障害の進行の代替指標となるわけではないとされていること、また、海外臨床評価ガイドライン案においても MRI 所見は臨床症状に対するバリデートされた代替指標ではないとされていること（European Medicines Agency, *Guideline on clinical investigation of medical products for the treatment of Multiple Sclerosis Draft*, 2012）を踏まえると、MS の再発抑制及び身体的障害の進行抑制を目的とする薬剤の開発においては、一義的には年間再発率、持続的障害進行が認められるまでの期間等の臨床的指標を主要評価項目とすべきと考える。一方で機構は、本邦における MS 患者数は限られており、大規模な臨床試験を国内のみで実施することは困難であること、国内外における MS の病態生理、診断、治療法等に大きな差異は認められないこと、再発の定義、試験期間等が異なるため詳細な比較は困難であるものの、国内 101MS203b 試験で示された MRI 所見及び再発に対する本剤の有効性は海外臨床試験成績と矛盾するものではないことを勘案すると、海外臨床試験成績を利用して日本人 MS 患者における本剤の有効性を評価することは可能と考える。その上で機構は、国内 101MS203b 試験では MRI の評価においてプラセボに対する優越性が検証され、6 ヶ月という短期間の評価ではあるものの再発に対する有効性も示唆されていること、海外 C-1801 試験では臨床的指標におけるプラセボに対する優越性が検証されていることから、日本人患者においても本剤の臨床的な有効性が期待できると考える。ただし機構は、日本人 MS 患者における臨床的指標に対する本剤の有効性については、製造販売後調査においてより長期間にわたる検討が必要と考える。

2) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-4: 101MS203b 試験）における背景因子別の 24 週間の新規活動性病巣の発生率は表 23 のとおりであり、限られた症例数における比較ではあるものの、すべての部分集団において本剤投与による新規活動性病巣の発生率の低下が示されたことを説明した。また申請者は、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-5: C-1801 試験）における投与 1 年目解析時の年間再発率及び投与 2 年目解析時の持続的障害進行を示した被験者の割合は表 24 のとおりであり、該当症例が極めて少ない部分集団で、かつプラセボ群及び本剤群ともに評価対象となる事象の発生率が比較的低い評価項目（ベースライン時の T2 病巣が 9 個未満の被験者及び IFN 治療歴のある被験者集団における持続的障害進行を示した被験者の割合）を除き、一貫して本剤の有効性が示されたことを説明した。

表 23 国内 101MS203b 試験における背景因子別の 24 週間の新規活動性病巣数の発生率

		プラセボ群 ^{b)}	本剤群 ^{b)}	群間差 ^{c)}
性別	女性	0.322 ± 0.439 (32)	0.059 ± 0.073 (34)	0.263 [0.103, 0.423]
	男性	0.415 ± 0.783 (15)	0.057 ± 0.080 (13)	0.358 [-0.077, 0.794]
年齢（歳） ^{a)}	≤ 36	0.493 ± 0.689 (28)	0.068 ± 0.081 (22)	0.425 [0.156, 0.695]
	> 36	0.143 ± 0.155 (19)	0.050 ± 0.068 (25)	0.093 [0.014, 0.172]
罹病期間（年） ^{a)}	≤ 4	0.387 ± 0.658 (28)	0.060 ± 0.070 (24)	0.327 [0.070, 0.583]
	> 4	0.300 ± 0.400 (19)	0.056 ± 0.080 (23)	0.244 [0.048, 0.439]
直近 1 年間の再発回数 ^{a)}	≤ 2	0.347 ± 0.590 (34)	0.054 ± 0.076 (36)	0.293 [0.085, 0.500]
	> 2	0.364 ± 0.513 (13)	0.071 ± 0.072 (11)	0.293 [-0.020, 0.605]
ベースライン時の EDSS スコア ^{a)}	≤ 2	0.357 ± 0.591 (31)	0.052 ± 0.057 (23)	0.305 [0.087, 0.523]
	> 2	0.340 ± 0.526 (16)	0.064 ± 0.089 (24)	0.276 [-0.006, 0.559]
ベースライン時の Gd 造影病巣	なし	0.212 ± 0.353 (37)	0.041 ± 0.055 (37)	0.171 [0.052, 0.290]
	あり	0.868 ± 0.869 (10)	0.123 ± 0.101 (10)	0.745 [0.121, 1.368]
IFN 治療歴の有無	あり	0.340 ± 0.557 (36)	0.058 ± 0.078 (40)	0.282 [0.092, 0.472]
	なし	0.390 ± 0.613 (11)	0.061 ± 0.057 (7)	0.329 [-0.084, 0.743]

a) 有効性解析対象集団における中央値により層別

b) 平均値 ± 標準偏差（評価例数）

c) t 検定に基づき算出（プラセボ群-本剤群）[95 %信頼区間]

表 24 海外 C-1801 試験における背景因子別の年間再発率及び持続的障害進行を示した被験者の割合

		1 年目解析における年間再発率 (回/人・年)			2 年目解析における持続的障害進行を示した被験者の割合		
		プラセボ群 ^{b)}	本剤群 ^{b)}	群間比 ^{b)c)}	プラセボ群 ^{d)}	本剤群 ^{d)}	ハザード比 ^{e)}
性別	女性	0.704 [0.587, 0.844] (211)	0.231 [0.186, 0.286] (449)	0.327 [0.278, 0.432]	0.31	0.18	0.54 [0.38, 0.75]
	男性	0.646 [0.480, 0.870] (104)	0.253 [0.176, 0.362] (178)	0.391 [0.245, 0.626]	0.24	0.17	0.68 [0.40, 1.17]
年齢 (歳) ^{a)}	≤ 37	0.872 [0.715, 1.063] (165)	0.231 [0.177, 0.301] (345)	0.265 [0.191, 0.369]	0.28	0.12	0.40 [0.26, 0.62]
	> 37	0.504 [0.395, 0.643] (150)	0.243 [0.189, 0.312] (282)	0.481 [0.340, 0.681]	0.29	0.23	0.77 [0.52, 1.14]
罹病期間 (年) ^{a)}	≤ 2	0.710 [0.562, 0.898] (161)	0.224 [0.167, 0.301] (314)	0.316 [0.217, 0.460]	0.26	0.20	0.54 [0.35, 0.83]
	> 2	0.679 [0.555, 0.829] (154)	0.248 [0.197, 0.312] (313)	0.365 [0.270, 0.494]	0.32	0.20	0.59 [0.40, 0.87]
直近 1 年間の再発回数 ^{a)}	≤ 1	0.597 [0.482, 0.739] (186)	0.212 [0.165, 0.272] (374)	0.355 [0.255, 0.493]	0.28	0.17	0.58 [0.40, 0.85]
	> 1	0.852 [0.681, 1.064] (129)	0.280 [0.213, 0.368] (253)	0.329 [0.231, 0.468]	0.30	0.18	0.58 [0.37, 0.90]
ベースライン時の EDSS ^{a)}	≤ 2	0.620 [0.494, 0.778] (171)	0.200 [0.151, 0.265] (339)	0.323 [0.225, 0.463]	0.28	0.16	0.54 [0.36, 0.81]
	> 2	0.783 [0.635, 0.965] (144)	0.279 [0.219, 0.356] (288)	0.357 [0.259, 0.490]	0.29	0.19	0.62 [0.41, 0.94]
ベースライン時の T2 高信号病巣数	< 9	0.365 [0.121, 1.094] (15)	0.294 [0.121, 0.715] (29)	0.805 [0.200, 3.239]	0.14	0.22	1.31 [0.26, 6.66]
	≥ 9	0.712 [0.610, 0.831] (299)	0.234 [0.194, 0.283] (597)	0.329 [0.258, 0.420]	0.29	0.17	0.57 [0.42, 0.76]
ベースライン時の Gd 造影病巣	なし	0.544 [0.431, 0.687] (170)	0.227 [0.174, 0.297] (307)	0.418 [0.293, 0.597]	0.28	0.20	0.67 [0.46, 0.99]
	あり	0.894 [0.729, 1.098] (143)	0.245 [0.190, 0.316] (319)	0.274 [0.198, 0.380]	0.29	0.15	0.48 [0.31, 0.75]
IFN 治療歴の有無	あり	0.962 [0.607, 1.524] (17)	0.616 [0.405, 0.938] (31)	0.641 [0.344, 1.195]	0.24	0.36	1.07 [0.31, 3.66]
	なし	0.676 [0.575, 0.794] (298)	0.217 [0.177, 0.264] (596)	0.321 [0.248, 0.414]	0.29	0.16	0.54 [0.40, 0.73]

a) 有効性解析対象集団における中央値により層別

b) 投与群を因子、試験登録前 1 年間における再発回数を共変量としたポアソン回帰モデルにより算出 [95 %信頼区間] (評価例数)

c) 本剤群/プラセボ群

d) Kaplan-Meier 法により算出

e) ベースライン時の EDSS スコア及び年齢 (< 40 歳, ≥40 歳) で調整した Cox 比例ハザードモデルにより算出 (本剤群/プラセボ群) [95 %信頼区間]

機構は、提示された国内外臨床試験成績から、検討された各背景因子が本剤の有効性に大きな影響を及ぼすものではないと考えるが、日本人 MS 患者における検討内容は限られており、本剤の有効性に影響を与える因子については製造販売後調査においても引き続き情報収集する必要があると考える。なお、抗ナタリズマブ抗体が本剤の有効性に及ぼす影響については「(3) 抗ナタリズマブ抗体の発現が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について」の項で議論することとする。

(2) 本剤の安全性について

1) PML について

機構は、現時点では国内臨床試験 (5.3.5.1-4: 101MS203 試験、5.3.5.2-10: 101MS204 試験) において PML の発症は確認されていないものの、2004 年に米国で上市されて以降、本剤の最も重大な安全性リスクとして PML が知られていることから、これまでの PML の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、PML とはポリオーマウイルス属二重鎖環状 DNA ウイルスである JC ウイルス (以下、「JCV」) が脳のオリゴデンドロサイトに感染し、多巣性の脱髄病変を呈する感染性の中樞神経

脱髄疾患であり、細胞性免疫不全の患者で発症しやすく、患者の基礎疾患としては国内外ともに HIV 感染症が多いこと（岸田修二ら、厚生労働科学研究費 補助金難治性疾患克服研究事業 プリオン及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究 平成 15 年度研究報告書, 227-232, 2004、Molloy ES et al, *Arthritis Rheum*, 60: 3761-3765, 2009）を説明した。その上で申請者は、2005 年に本剤の海外臨床試験（5.3.5.2-2: C-1808 試験、5.3.5.1-6: C-1802 試験、参考 5.3.5.2-7: ELN100226-CD351 試験）において各試験 1 例ずつ計 3 例の PML 発症例が報告されて以降、2013 年 8 月 7 日までに 395 例の PML 発症例（臨床試験又は観察研究: 132 例、自発報告: 263 例）が報告されていることを説明した。そして申請者は、そのうち MS を適応として投与された症例は 393 例であり、92 例（23.3%）で死亡が確認されているが、HIV 感染症患者又は移植患者での PML における死亡率 30～75 %⁵⁸⁾と比較して低い傾向にあることを説明した。

機構は、本剤による PML 発症のリスク因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤が投与され PML が発症した患者から入手可能なすべての臨床情報を収集し、得られたデータを随時分析した結果、まず 2009 年 9 月 20 日時点での本剤投与 PML 患者 17 例のうち全例が 12 ヶ月以上、12 例が 24 ヶ月以上本剤を投与されていたことから、リスク因子として「本剤の投与期間（特に 2 年間を超える投与）」が同定されたことを説明した。次に申請者は、2010 年 5 月 23 日時点での本剤投与 PML 患者のうち 46.2%（24/52 例）が免疫抑制療法による治療歴があり、TYGRIS（Tysabri Global Observational Program in Safety）試験⁵⁹⁾における免疫抑制療法歴ありの割合 20.2%（1308/6467 例）と比較して高かったことから、リスク因子として「免疫抑制療法による治療歴」が同定されたことを説明した。さらに申請者は、PML の発症には JCV 感染が必須であること、2010 年 11 月 2 日時点での本剤投与 PML 患者 75 例のうち、PML 発症の 6 ヶ月以上前に血清検体が採取されていた 19 例全例で抗 JCV 抗体が陽性であったのに対し、2010 年 11 月までに採取した MS 患者約 6000 例の血清検体における抗 JCV 抗体陽性率は約 55%であったことから、リスク因子として「抗 JCV 抗体陽性」が同定されたことを説明した。

その上で申請者は、「抗 JCV 抗体陽性」、「本剤の投与期間（特に 2 年間を超える投与）」及び「免疫抑制療法による治療歴」の 3 つのリスク因子を用いて各因子保有患者別の PML 発症リスクを求める層別化アルゴリズムを構築しており、現時点における最新の情報に基づき更新した層別化アルゴリズムは以下のとおりであることを説明した。

① 抗 JCV 抗体陽性/陰性別の PML 発症率の推定

2013 年 3 月 5 日時点の製造販売後安全性情報（本剤投与 PML 患者 343 例）において、PML の診断の 6 ヶ月以上前に抗 JCV 抗体検査を受けた患者 133 例のうち、132 例が抗 JCV 抗体陽性、1 例が抗 JCV 抗体陰性であった。そして、本剤を 1 ヶ月以上投与された患者の推定 PML 発症率（2.957/1000 例）⁶⁰⁾に基づき、それら 133 例の PML 症例は 44978 例の本剤投与集団から発現したと推定した。次に、海外臨床試験（参考 5.3.5.4-5: C-1801 試験、参考 5.3.5.4-7:

⁵⁸⁾ Crowder CD et al, *Am J Transplant*, 5: 1151-1158, 2005、Engsig FN et al, *J Infect Dis*, 199: 77-83, 2009、Koralnik IJ, *Curr Opin Neurol*, 17: 365-370, 2004、Shitrit D et al, *Transpl Int*, 17: 658-665, 2005

⁵⁹⁾ 長期安全性データの取得を目的として現在実施中の国際共同観察研究。

⁶⁰⁾ 米国での TOUCH 処方プログラムのデータ並びに米国以外の地域での本剤の販売数の情報及び年間投与中止率（10%）等の仮定に基づき、2013 年 2 月 28 日時点で本剤を 1 ヶ月以上投与された全世界での総患者数は 116000 例と推定された。そして、2013 年 3 月 5 日時点で PML 発症例が 343 例確認されていたことから、本剤投与集団全体の推定 PML 発症率は $343/116000 = 2.957/1000$ と算出された。

101MS402 試験、参考 5.3.5.4-9: 101JC401 試験) 及び Swedish Registry (参考 5.3.5.4-6) ⁶¹⁾ に登録された MS 患者のベースライン時の抗 JCV 抗体陽性率は 54.9 % (3239/5896 例) であったことから、本剤投与集団全体の当該陽性率を約 55 %と推定した。以上より、抗体陽性例における PML 発症率を $132/24738 \div 5.34/1000$ (95 %信頼区間: 4.47-6.32)、抗体陰性例における PML 発症率を $1/20240 \div 0.05/1000$ (95 %信頼区間: 0.01-0.28) と推定した。

② 本剤の投与期間及び免疫抑制療法歴で層別した投与患者数の推定

2013 年 3 月 5 日時点での海外製造販売後安全性情報(本剤投与 PML 患者 343 例)において、地域、本剤の投与期間及び免疫抑制療法歴の有無で層別した PML 症例数は表 25 のとおりであった⁶²⁾。以降のリスク算出においては、これらの症例はすべて抗 JCV 抗体陽性と仮定した。

表 25 本剤投与期間及び免疫抑制療法歴の有無で層別した PML 症例数 (例、2013 年 3 月 5 日時点)

本剤投与期間 ^{a)}	米国での PML 症例		米国以外の国・地域での PML 症例	
	免疫抑制療法歴なし	免疫抑制療法歴あり	免疫抑制療法歴なし	免疫抑制療法歴あり
1～24 ヶ月	10	5	27	16
25～48 ヶ月	37	23	97	41
49～72 ヶ月	36	8	33	7

a) 72 ヶ月を超える本剤投与例は少数であった (米国 2 例、米国以外 1 例) ため、リスク算出から除外されている。

次に、米国での TOUCH 処方プログラム⁶³⁾ から得られたデータ並びに米国以外の国・地域での本剤の販売数の情報及び年間投与中止率 (10 %) 等の仮定に基づき、2013 年 2 月 28 日時点での地域及び本剤投与期間別の本剤投与集団の患者数 (米国: 本剤投与期間 1 ヶ月以上 62782 例、25 ヶ月以上 25984 例、49 ヶ月以上 11258 例、米国以外: 同 53218 例、30835 例、13999 例) を推定した。また、TYGRIS 試験⁵⁹⁾ のデータを用いて、地域及び本剤投与期間別の本剤投与集団における免疫抑制療法歴ありの患者の割合 (米国: 本剤投与期間 1 ヶ月以上 14.00 %、25 ヶ月以上 12.23 %、49 ヶ月以上 13.59 %、米国以外: 同 23.65 %、22.80 %、23.25 %) を推定した。さらに、本剤投与集団全体の推定抗 JCV 抗体陽性率 55 %を用いて、地域、本剤投与期間及び免疫抑制療法歴の有無で層別した抗 JCV 抗体陽性の本剤投与患者数を推定した (表 26)。

表 26 地域、本剤投与期間及び免疫抑制療法歴の有無で層別した抗 JCV 抗体陽性の本剤投与患者数 (例、2013 年 2 月 28 日時点)

本剤投与期間	米国		米国以外の国・地域	
	免疫抑制療法歴なし	免疫抑制療法歴あり	免疫抑制療法歴なし	免疫抑制療法歴あり
1 ヶ月以上	29696	4834	22348	6922
25 ヶ月以上	12543	1748	13092	3867
49 ヶ月以上	5351	841	5909	1790

③ リスク因子別の PML 発症率の推定

抗 JCV 抗体陽性例における本剤投与期間及び免疫抑制療法歴の有無別の PML 発症率を、表 25 の PML 症例数をコホートごとに表 26 の本剤投与患者数で除した後、地域コホートを併合することにより算出し、抗 JCV 抗体陰性例における推定 PML 発症率 (①の検討) を併せてリスク層別化アルゴリズムとしてまとめると表 27 のとおりとなった。このように、抗 JCV 抗体

⁶¹⁾ スウェーデンにおける MS 患者及び非 MS 患者を含むウェブベース型のレジストリ。

⁶²⁾ 本剤の投与期間の情報は全例から入手したが、免疫抑制療法による治療歴の有無については、343 例中 33 例で不明であった。これら不明の症例については、免疫抑制療法の治療歴が既知の PML 症例の各本剤投与期間内での当該治療歴の割合に基づいて、各症例に割付けた。

⁶³⁾ 米国において REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) の一環として実施されている本剤の流通管理プログラム (詳細は「(8) 製造販売後の検討事項について」の項参照)。

陽性、本剤投与期間が2年以上かつ免疫抑制療法による治療歴ありの患者集団において、最も PML の発症リスクが高いと考えられた。

表 27 リスク因子別に層別化した推定 PML 発症率 (2013 年 3 月 5 日時点^{a)})

抗 JCV 抗体陰性	本剤投与期間	抗 JCV 抗体陽性	
		免疫抑制療法歴なし	免疫抑制療法歴あり
0.1/1000 [0, 0.3]	1～24 ヶ月	0.7/1000 [0.5, 1.0]	1.8/1000 [1.1, 2.7]
	25～48 ヶ月	5.3/1000 [4.4, 6.2]	11.2/1000 [8.6, 14.3]
	49～72 ヶ月	6.1/1000 [4.8, 7.7]	データ不十分

推定発症率 [95 %信頼区間]

a) 本剤曝露データは 2013 年 2 月 28 日時点。

以上より申請者は、PML は本剤の最も重要なリスクであることから、添付文書の警告、重要な基本的注意の項等で適切に注意喚起するとともに、PML の患者又はその既往歴のある患者を禁忌とすること、医師への教育、納入制限、PML サーベイランス体制の構築等のリスク管理のための方策を適切に実施すること（「(8) 製造販売後の検討事項について」の項参照）を説明した。また申請者は、3 つのリスク因子を用いたリスク層別化アルゴリズムについては、個々の患者ごとのリスク・ベネフィットを判断する際に有用な情報であること、製造販売後安全性情報の蓄積に伴い適宜更新されることから、適正使用資材等を通して、常に最新の情報を医療現場に提供することを説明した。

機構は、本剤による PML に対する対処として、本剤の投与中止及び血漿交換療法による本薬の除去が推奨されている（山田正仁ら、*進行性多巣性白質脳症 (PML) 診療ガイドライン 2013*, 2013）が、その後に免疫再構築症候群（Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome; 以下「IRIS」）が発生することが知られていることから、IRIS の発生状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、2013 年 7 月 26 日時点での本剤投与 PML 患者 388 例のうち、341 例から IRIS 発現の有無が報告されており、本剤投与 PML 患者の 91 % (310/341 例) に IRIS が発現していることを説明した。そして申請者は、IRIS 発現の有無別の患者背景等を比較したところ（表 28）、年齢、本剤の投与期間、免疫抑制剤の使用歴等は概ね類似していたこと、死亡に至った PML 発症例の 86 % (69/80 例) は、IRIS 状況下で死亡していることを説明した。また申請者は、IRIS の症状は、認知障害/行動変化が 41 % (128/310 例) と最も多く、運動障害が 36 % (113/310 例)、発語障害が 35 % (110/310 例)、発作が 23 % (72/310 例)、視覚障害が 22 % (67/310 例)、小脳障害が 20 % (61/310 例) に認められたことを説明した。その上で申請者は、本剤投与中止後又は血漿交換療法後に神経学的悪化が認められた場合は IRIS を疑い、迅速かつ適切に対応する必要があることから、IRIS の発症リスクについても添付文書において注意喚起することを説明した。

表 28 本剤投与下における PML 発症例の IRIS 発現有無別の患者背景及び臨床的特徴

	IRIS 発症例	IRIS 未発症例
例数	310 例 ^{a)}	31 例 ^{d)}
年齢 (歳) ^{a)}	44.1 (15-71)	46.5 (27-63)
性別 (女性)	73 %	52 %
本剤投与期間 (月) ^{a)}	39.1 (8-88)	37.6 (12-66)
免疫抑制剤の使用歴あり ^{b)}	31 %	32 %
血漿交換又は免疫吸着の実施あり ^{b)}	97 %	100 %
IRIS 治療のためのステロイド剤使用あり ^{b)}	98 %	91 %
転帰死亡 ^{b)}	22 %	35 %
本剤最終投与から IRIS 発症までの期間 (日) ^{a)}	62.4 (7-189)	

a) 平均値 (範囲)

b) 割合 (%)

c) IRIS 発症例 310 例のうち、39 例は IRIS の発症日が不明、26 例は免疫抑制剤の使用歴が不明、37 例は血漿交換又は免疫吸着の実施の有無が不明、42 例はステロイド剤の使用の有無が不明であり、それらの症例は各解析から除外されている。

d) IRIS 未発症例 31 例のうち、3 例は免疫抑制剤の使用歴が不明、5 例は血漿交換又は免疫吸着の実施の有無が不明、20 例はステロイド剤の使用の有無が不明であり、それらの症例は各解析から除外されている。

機構は、海外での臨床試験及び製造販売後の臨床使用において、本剤投与後に一定の割合で PML が発症していること、さらに、それらの PML 発症例の 90 % 以上で IRIS が発症し、主に IRIS に伴うと考えられる死亡及び機能障害が認められていることから、PML は本剤投与時の極めて重要な特定されたリスクであると考え。一方で機構は、現時点で MS に対する治療薬の種類は限られており、特に IFN β 等の既存の治療薬で十分な効果が得られない患者等に対する有効性の高い治療薬が必要とされていること、これまでの海外データの蓄積から、3 つの PML 発症のリスク因子が特定されており、個々の患者ごとに発症リスクの大きさを考慮した本剤の投与開始及び継続の判断が可能であることを踏まえると、添付文書において PML の発症リスクについて十分に注意喚起するとともに、以下の対応を行うことを前提とすれば、PML の発症リスクは本邦における本剤の使用を妨げるものではないと考える。

- ・ 本剤の投与対象を既存の治療薬により十分な効果が得られない患者等に限定すること（詳細は「(6) 臨床的位置付けについて」の項参照）。
- ・ MS の治療並びに本剤の有効性及び安全性に精通した医師によってのみ本剤の投与が行われるよう必要な対策を講じること（詳細は「(8) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。
- ・ PML 発症のリスク因子について医療現場及び患者に十分な情報提供が行われ、本剤投与前及び投与中に患者の抗 JCV 抗体の有無等のリスク因子に係る情報を適切に入手可能な製造販売後の体制が構築されること（詳細は「(8) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。
- ・ PML 発症時に迅速な診断及び治療がなされ、かつ IRIS の発症に対しても早期に検知し適切に対応できるよう、診療ガイドライン等の関連情報を臨床現場に十分に提供すること（詳細は「(8) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

なお機構は、本邦における PML 及び IRIS の発現状況については製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

2) PML 以外の感染症について

機構は、本薬の薬理作用から、本剤の投与により MS 病巣部以外の部位への白血球の侵入及び接着も阻害され、PML 以外の感染症についても発現リスクが上昇する可能性が考えられることから、本剤投与時の白血球数（サブセットを含む）の変化及び本剤による PML 以外の感染症の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験（5.3.5.1-4: 101MS203b 試験、5.3.5.2-10: 101MS204 試験、5.3.5.2-2: C-1801 試験）における白血球数及びリンパ球数の推移は表 29 のとおりであり、いずれの試験においても、本剤群では評価期間を通じてベースラインからの白血球数及びリンパ球数の増加が認められたことを説明した。なお申請者は、好中球数についても同様の検討を行ったが、本剤投与による大きな変化は認められなかったことを説明した。

表 29 国内外臨床試験における白血球数及びリンパ球数のベースラインからの変化量

	国内 101MS203b 試験		国内臨床試験 併合 ^{a)}	海外 C-1801 試験	
	プラセボ群	本剤群		プラセボ群	本剤群
白血球数 (× 10 ⁹ /L)					
ベースライン	6.25 ± 2.00 (47)	5.67 ± 1.83 (47)	6.00 ± 2.01 (90)	7.22 ± 2.17 (306)	7.18 ± 1.93 (610)
12 週後	0.07 ± 1.60 (45)	1.88 ± 1.61 (46)	1.57 ± 1.85 (84)	-0.00 ± 1.68 (291)	1.73 ± 1.99 (589)
24 週後	0.01 ± 1.75 (43)	1.86 ± 1.60 (46)	1.67 ± 1.72 (81)	0.09 ± 1.71 (290)	2.22 ± 2.14 (579)
36 週後			1.57 ± 1.90 (75)	0.24 ± 1.89 (289)	2.16 ± 2.14 (585)
48 週後			1.63 ± 1.94 (72)	0.31 ± 2.35 (286)	1.95 ± 2.04 (582)
72 週後			2.12 ± 2.22 (54)	0.10 ± 2.05 (282)	1.97 ± 2.13 (578)
96 週後			1.94 ± 1.91 (25)	-0.23 ± 1.82 (276)	1.70 ± 2.25 (564)
120 週後			1.10 ± 2.05 (5)	-0.06 ± 1.91 (272)	1.55 ± 2.04 (555)
リンパ球数 (× 10 ⁹ /L)					
ベースライン	1.67 ± 0.55 (47)	1.66 ± 0.58 (47)	1.79 ± 0.64 (90)	2.08 ± 0.64 (306)	2.08 ± 0.62 (610)
12 週後	0.05 ± 0.47 (45)	1.20 ± 0.58 (46)	1.12 ± 0.81 (84)	-0.02 ± 0.44 (291)	1.37 ± 0.86 (589)
24 週後	0.18 ± 0.43 (43)	1.37 ± 0.55 (46)	1.28 ± 0.76 (81)	0.05 ± 0.55 (290)	1.67 ± 0.93 (579)
36 週後			1.25 ± 0.65 (75)	0.06 ± 0.54 (289)	1.70 ± 0.94 (585)
48 週後			1.32 ± 1.73 (72)	0.01 ± 0.61 (286)	1.59 ± 0.89 (581)
72 週後			1.31 ± 0.75 (53)	-0.05 ± 0.48 (282)	1.59 ± 0.94 (577)
96 週後			1.59 ± 0.89 (25)	-0.10 ± 0.51 (276)	1.52 ± 0.89 (562)
120 週後			1.28 ± 0.51 (5)	-0.10 ± 0.47 (272)	1.44 ± 0.87 (555)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 本剤投与開始時を起点として 101MS203b 試験の本剤群及び 101MS204 試験を併合。

次に申請者は、国内外臨床試験⁶⁴⁾における感染症に関連する有害事象⁶⁵⁾の発現割合は表 30 のとおりであり、プラセボ対照試験である国内 101MS203b 試験及び海外 C-1801 試験における当該事象全体の発現割合はプラセボ群及び本剤群でほぼ同程度であったことを説明した。そして申請者は、発現した感染症に関連する有害事象⁶⁵⁾の大半は国内外ともに軽度又は中等度であり、発現割合が経時的に増加する傾向は認められなかったこと、重篤な事象のうち各投与群で 2 例以上に認められた事象は、国内 101MS204 試験における髄膜炎 2 例、海外 C-1801 試験におけるプラセボ群の虫垂炎 2 例並びに本剤群の尿路感染 4 例及び肺炎 2 例であったこと、中枢神経系感染に関連する事象⁶⁶⁾は上記の国内 101MS204 試験における髄膜炎 2 例のみであったことを説明した。また申請者は、MS 患者を対象とした海外プラセボ対照試験併合成績⁶⁷⁾における感染症に関連する有害事象⁶⁸⁾は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 73.9 % (839/1135 例) 及び 73.7 % (1192/1617 例) と両群で同程度であり、重篤な事象もそれぞれ 2.3 % (26/1135 例) 及び 2.4 % (39/1617 例) と同程度であったこと、PML 以外に発現した日和見感染は、海外 C-1801 試験の本剤群におけるクリプトスポリウム感染 1 例のみであったことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安

⁶⁴⁾ 5.3.5.1-4: 101MS203b 試験、5.3.5.2-10: 101MS204 試験、5.3.5.2-2: C-1801 試験、5.3.5.2-2: C-1808 試験

⁶⁵⁾ MedDRA (ver. 13.1) SOC「感染症および寄生虫症」のうち、PT「進行性多巣性白質脳症」を除くすべての事象。

⁶⁶⁾ MedDRA (ver. 13.1) HLT「中枢神経系感染および炎症」に含まれる事象。

⁶⁷⁾ 5.3.3.2-1: AN100226-200 試験、5.3.5.1-2: AN100226-202 試験、5.3.4.2-1: AN100226-221 試験、5.3.5.1-1: AN100226-201 試験、5.3.5.1-3: AN100226-231 試験、5.3.5.1-5: C-1801 試験、5.3.5.1-6: C-1802 試験、5.3.5.1-7: C-1803 試験の併合。有害事象データは MedDRA ver. 6.0 に基づく。

⁶⁸⁾ MedDRA (ver. 6.0) SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる事象及び MedDRA (ver. 6.0) LLT で膀胱炎、急性膀胱炎、子宮頸管炎、気管支炎、間質性肺炎、咽喉感染、毛包炎、前立腺炎、精巣上体炎、歯周炎及び眼瞼炎に相当する事象。

全性情報（2004年11月23日～2013年8月7日、296417人・年）において、PML以外の感染症に関連する副作用⁶⁹⁾は、重篤が5677件、非重篤が30083件報告されており、主な重篤な副作用としては、尿路感染（1022件）、肺炎（810件）、敗血症（278件）、膀胱炎（191件）、尿路性敗血症（149件）、感染（174件）、蜂巣炎（166件）、带状疱疹（146件）、ブドウ球菌感染（143件）等であったこと、そのうち中枢神経系感染に関連する事象⁷⁰⁾は重篤が118件、非重篤が75件と少数であったことを説明した。

表 30 国内外臨床試験における感染症に関連する有害事象の発現割合

	国内臨床試験			海外臨床試験		
	101MS203b 試験		101MS204 試験	C-1801 試験		C-1808 試験
	プラセボ群	本剤群		プラセボ群	本剤群	
評価例数	47	47	97	312	627	1615
感染症に関連する有害事象	46.8 (22)	31.9 (15)	61.9 (60)	79.5 (248)	79.4 (498)	41.4 (669)
重篤な事象	2.1 (1)	0 (0)	3.1 (3)	2.6 (8)	3.2 (20)	0.6 (9)
主な事象						
鼻咽頭炎	29.8 (14)	19.1 (9)	43.3 (42)	33.3 (104)	31.7 (199)	11.9 (192)
咽頭炎	4.3 (2)	6.4 (3)	6.2 (6)	9.9 (31)	12.4 (78)	2.0 (33)
膀胱炎	4.3 (2)	2.1 (1)	4.1 (4)	4.2 (13)	5.7 (36)	0.9 (15)
インフルエンザ	4.3 (2)	0 (0)	9.3 (9)	17.0 (53)	17.5 (110)	4.3 (69)
副鼻腔炎	2.1 (1)	0 (0)	1.0 (1)	8.0 (25)	8.9 (56)	3.9 (63)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	4.1 (4)	2.2 (7)	5.9 (37)	1.0 (16)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	2.1 (2)	10.9 (34)	13.1 (82)	6.1 (98)
気管支炎	0 (0)	0 (0)	2.1 (2)	8.3 (26)	7.5 (47)	2.2 (36)
鼻炎	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	8.3 (26)	7.3 (46)	0.9 (14)
扁桃炎	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	3.2 (10)	5.4 (34)	0.5 (8)
尿路感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.2 (38)	13.4 (84)	5.3 (85)
ウイルス性上気道感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.1 (47)	13.4 (84)	1.5 (24)

発現割合（%）（発現例数）

また申請者は、国内外臨床試験⁶⁴⁾の本剤群における臨床的に意義のある白血球数及びリンパ球数の異常値（高値又は低値）の有無別の感染症に関連する有害事象⁶⁵⁾の発現割合は表 31 のとおりであり、本剤投与に伴う白血球数又はリンパ球数の変動と感染症の発現割合との間に関連は示されなかったことを説明した。

⁶⁹⁾ MedDRA (ver. 16.0) SOC「感染症および寄生虫症」のうち、PT「進行性多巣性白質脳症」を除くすべての事象。

⁷⁰⁾ MedDRA (ver. 16.0) HLG「中枢神経系感染および炎症」に含まれる事象。

表 31 国内外臨床試験における白血球及びリンパ球数の変動別の感染症に関連する有害事象の発現割合

	国内 101MS203b 試験				国内 101MS204 試験	
	プラセボ群		本剤群			
白血球数の増加	あり	なし	あり	なし	あり	なし
感染症に関連する有害事象	60.0 (3/5)	45.2 (19/42)	44.4 (4/9)	28.9 (11/38)	74.2 (23/31)	56.1 (37/66)
白血球数の減少	あり	なし	あり	なし	あり	なし
感染症に関連する有害事象	0 (0/2)	48.9 (22/45)	-	31.9 (15/47)	66.7 (2/3)	61.7 (58/94)
リンパ球数の増加	あり	なし	あり	なし	あり	なし
感染症に関連する有害事象	-	46.8 (22/47)	0 (0/1)	71.7 (33/46)	83.3 (10/12)	58.8 (50/85)
リンパ球数の減少	あり	なし	あり	なし	あり	なし
感染症に関連する有害事象	50.0 (1/2)	46.7 (21/48)	-	31.9 (15/47)	50.0 (4/8)	62.9 (56/89)
	海外 C-1801 試験				海外 C-1808 試験	
	プラセボ群		本剤群			
白血球数の増加	あり	なし	あり	なし	あり	なし
感染症に関連する有害事象	79.4 (60/63)	79.5 (198/249)	81.6 (239/293)	77.5 (259/334)	48.7 (57/117)	40.9 (612/1498)
白血球数の減少	あり	なし	あり	なし	あり	なし
感染症に関連する有害事象	50.0 (8/46)	81.1 (240/296)	100.0 (8/8)	79.2 (490/619)	23.5 (4/17)	41.6 (665/1598)
リンパ球数の増加	あり	なし	あり	なし	あり	なし
感染症に関連する有害事象	100.0 (9/9)	78.9 (239/303)	80.7 (238/295)	78.3 (260/332)	53.8 (86/160)	40.1 (583/1455)
リンパ球数の減少	あり	なし	あり	なし	あり	なし
感染症に関連する有害事象	80.0 (12/15)	79.5 (236/297)	100.0 (3/3)	79.3 (495/624)	33.3 (3/9)	41.5 (666/1606)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)、-: 該当例なし

機構は、海外では製造販売後にヘルペス脳炎等の重篤なヘルペス感染が報告されていることを踏まえ、本剤によるヘルペス感染のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験⁶⁴⁾におけるヘルペス感染⁷¹⁾の発現割合は表 32 のとおりであり、大半が軽度又は中等度であったこと、重篤な事象は認められなかったこと、ほとんどの被験者でアシクロビル等による抗ウイルス療法等により回復したことを説明した。

表 32 国内外臨床試験におけるヘルペス感染に関連する有害事象の発現割合

	国内臨床試験			海外臨床試験		
	101MS203b 試験		101MS204 試験	C-1801 試験		C-1808 試験
	プラセボ群	本剤群		プラセボ群	本剤群	
評価例数	47	47	97	312	627	1615
ヘルペス感染に関連する有害事象	2.1 (1)	4.3 (2)	6.2 (6)	7.1 (22)	7.7 (48)	2.0 (33)
帯状疱疹	0 (0)	4.3 (2)	2.1 (2)	1.6 (5)	1.8 (11)	0.6 (9)
口腔ヘルペス	2.1 (1)	0 (0)	2.1 (2)	4.2 (13)	4.6 (29)	1.2 (19)
単純ヘルペス	0 (0)	0 (0)	2.1 (2)	1.3 (4)	0.6 (4)	0.2 (3)
ヘルペスウイルス感染	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	0.3 (2)	0.1 (2)
陰部ヘルペス	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (3)	0 (0)
眼部単純ヘルペス	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、MS 患者を対象とした海外プラセボ対照試験併合成績⁶⁷⁾において、ヘルペス感染⁷²⁾は、プラセボ群 6.0 % (68/1135 例)、本剤群 7.1 % (114/1617 例)に認められ、本剤群でわずかに高かったことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報 (2004 年 11 月 23 日～2013 年 8 月 7 日、296417 人・年)において、ヘルペス感染に関連する副作用⁷³⁾は重篤が 234 件、非重篤が 2063 件報告されており、そのうち中枢神経系感染に関連する事象⁷⁴⁾はヘルペス性髄膜炎 20 件、ヘルペス脳炎 7 件、単純ヘルペス脳炎及び神経合併症を伴う帯状疱疹感染各 6 件であったことを説明した。その上で申請者は、それら中枢神経系へのヘルペス感染が認められた全

⁷¹⁾ MedDRA (ver. 13.1)で事象名に「ヘルペス/herpes」を含む事象。

⁷²⁾ MedDRA (ver. 6.0)で事象名に「ヘルペス/herpes」又は「ヘルペス性/herpetic」を含む事象。

⁷³⁾ PML 以外の感染症に関連する副作用 (脚注 69 参照) のうち、事象名に「ヘルペス/herpes」を含む事象。

⁷⁴⁾ ヘルペス感染に関連する副作用 (脚注 73 参照) のうち、MedDRA (16.0) HLG 「中枢神経系感染および炎症」に含まれる事象。

例が MS の適応にて投与されていたこと、ヘルペス脳炎 1 例及び単純ヘルペス脳炎 1 例で死亡が認められ、ヘルペス脳炎 5 例、単純ヘルペス脳炎 6 例、ヘルペス性髄膜炎 12 例で本剤の投与が中止されていることを説明した。なお申請者は、海外製造販売後のヘルペス脳炎及び単純ヘルペス性脳炎を合算した報告率 (4.4/1000000 人・年、95%信頼区間: 2.3, 7.5) は、一般集団における脳炎又は単純ヘルペス脳炎の発現率 (0.2~0.8/1000000 人・年)⁷⁵⁾と比較して高い傾向を示したことを説明した。また申請者は、海外製造販売後安全性情報 (2004 年 11 月 23 日~2013 年 8 月 7 日、296417 人・年)において、帯状疱疹⁷⁶⁾は 1576 件報告されており、報告率は 5.3/1000 人・年となるが、これは一般集団における発現率 (約 4/1000 人・年)⁷⁷⁾と同程度であったことを説明した。以上より申請者は、海外プラセボ対象試験併合成績でのヘルペス感染の発現割合が本剤群でプラセボ群よりもわずかに高かったこと、製造販売後に中枢神経系への重篤なヘルペス感染も認められていることから、添付文書において、重大な副作用としてヘルペス感染を含む感染症について注意喚起を行うことを説明した。

機構は、本剤投与中の MS 再発に対するステロイドパルス療法の実施による感染症リスク増大の可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験⁶⁴⁾において MS 再発治療に対するステロイドパルス療法を受けた患者集団におけるステロイドパルス実施から 30 日未満に発現した感染症に関連する有害事象⁶⁵⁾の発現割合は表 33 のとおりであり、本剤群でプラセボ群と比較して発現割合が高くなることはなかったことから、本剤投与中にステロイドパルス療法を実施した場合に感染症のリスクが増大することはないと考えることを説明した。

表 33 国内外臨床試験におけるステロイドパルス実施から 30 日未満に発現した感染症関連の有害事象

	国内臨床試験			海外臨床試験		
	101MS203b 試験		101MS204 試験	C-1801 試験		C-1808 試験
	プラセボ群	本剤群		プラセボ群	本剤群	
評価例数 ^{a)}	27	8	26	143	131	366
感染症に関連する有害事象	25.9 (7)	0 (0)	3.8 (1)	19.6 (28)	20.6 (27)	4.4 (16)
主な事象						
鼻咽頭炎	14.8 (4)	0 (0)	0 (0)	4.2 (6)	3.8 (5)	0.5 (2)
インフルエンザ	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	2.3 (3)	0.3 (1)
膀胱炎	3.7 (1)	0 (0)	0 (0)	1.4 (2)	2.3 (3)	0 (0)
気管支炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	1.5 (2)	0 (0)
咽頭炎	0 (0)	0 (0)	3.8 (1)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)
尿路感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.6 (6)
口腔ヘルペス	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0.8 (3)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.8 (3)
感染性下痢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0.3 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

a) ステロイドパルス療法を実施した例数

機構は、本薬の作用機序からそのリスクが想定され、臨床試験及び製造販売後において重篤な中枢神経系感染やヘルペス感染が報告されていることを踏まえると、感染症は本剤の重要な特定されたリスクの一つであり、本剤投与により感染症リスクが増大する可能性があることについては、添付文書並びに医療従事者及び患者向け資材において十分に注意喚起するとともに、製造販

⁷⁵⁾ Khetsuriani N et al, *Clinical Infectious Diseases*, 35: 175-182, 2002、Hjalmarsson A et al, *Clinical Infectious Diseases*, 45: 875-880, 2007

⁷⁶⁾ MedDRA (ver. 16.0) PT で帯状疱疹、播種性帯状疱疹、多神経分節性帯状疱疹、眼帯状疱疹及び耳帯状疱疹に該当する事象。

⁷⁷⁾ Center of Disease Control and Prevention, <http://www.cdc.gov/shingles/hcp/clinical-overview.html>、Toyama N et al, *J Med Virol*, 81: 2053-2058, 2009

売後調査において引き続き検討する必要があると考える。また機構は、提示された臨床試験成績からは、白血球数及びリンパ球数の変動と感染症の発現との明らかな関連性は認められなかったことから、投与後の定期的な血液学的検査の実施を必須とする必要まではないと考えるが、白血球数及びリンパ球数の変動にかかわらず、本剤投与中は感染症の発現について注意深く観察すべきと考える。なお機構は、本剤投与中のステロイドパルス療法については、現在提示されている臨床試験成績からは、明らかな感染症の発現リスクの増加は示唆されていないものの、臨床試験においてステロイドパルス療法が実施された例数は限られており、潜在的なリスクの増加は否定できないと考える。したがって機構は、ステロイドパルスの実施後には患者の状態を慎重に観察し、感染症の発現に十分注意する必要があると考える。

3) 過敏症について

機構は、本剤の投与時反応の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内 101MS203b 試験 (5.3.5.1-4) ではプラセボ群 1 例及び本剤群 5 例、国内 101MS204 試験 (5.3.5.2-10) では 19 例に投与時反応⁷⁸⁾ が認められたが、重度の事象は国内 101MS204 試験 (5.3.5.2-10) の MS 再発 1 例のみであったことを説明した。さらに申請者は、海外 C-1801 試験 (5.3.5.1-5) ではプラセボ群 17.6% (55/312 例) 及び本剤群 23.6% (148/627 例) に投与時反応⁷⁸⁾ が認められたこと、本剤群における投与回数別の重度の投与時反応の発現状況は表 34 のとおりであり、投与 2 回目の発現割合がやや高い傾向を示したが、本剤の投与回数と重度の投与時反応との間に明らかな関連性は認められなかったことを説明した。また申請者は、国内外臨床試験⁶⁴⁾ 全体において、重篤な投与時反応例はプラセボ群 1 例 (蕁麻疹)、本剤群 19 例 (アナフィラキシー反応 5 例、過敏症 4 例、MS 再発 3 例等) に認められたが、多くの症例が抗ヒスタミン剤、ステロイド剤等による治療を受け、MS 再発及びアスペルガー障害を除くすべての症例で本剤の投与中止により症状が消失したことを説明した。

表 34 海外 C-1801 試験の本剤群における投与回数別の重度の投与時反応の発現状況

本剤投与回数 (回)	1	2	3-6	7-12	13-18	>18
評価例数	627	625	610	598	587	569
重度の投与時反応	0 (0)	0.8 (5)	0.3 (2)	0 (0)	0.5 (3)	0.2 (1)
腹痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)
医薬品副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)
アナフィラキシー反応	0 (0)	0.3 (2)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
アナフィラキシー様反応	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)
胸痛	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪寒	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
味覚異常	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)
過敏症	0 (0)	0.2 (1)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
偏頭痛	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合 (%) (発現例数)

機構は、国内外臨床試験において、投与時反応として重篤なアナフィラキシー反応、過敏症等の発現が認められることから、本剤投与による過敏症の発現状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験⁶⁴⁾ における過敏症に関連する有害事象⁷⁹⁾ の発現割合は表 35 のとおりであり、これらの事象のうち投与開始からの時間の情報が得られた事象について、そのほとん

⁷⁸⁾ 直前の投与開始後 2 時間以内に出現した有害事象又は有害事象の発現開始時刻が不明な場合は、投与同日に出現した有害事象。

⁷⁹⁾ MedDRA (ver.13.1) PT で過敏症、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、アレルギー性皮膚炎、薬物過敏症、血管収縮、全身性蕁麻疹及び蕁麻疹に該当する事象。

どが本剤投与開始後 2 時間以内に発現し、治験薬との因果関係ありと判定されたことを説明した。なお申請者は、海外 C-1801 試験においてアナフィラキシー反応又はアナフィラキシー様反応が認められた 5 例のうち 4 例が抗ナタリズマブ抗体の持続的陽性例²⁹⁾であったことを説明した。

表 35 国内外臨床試験における過敏症に関連する有害事象の発現割合

	国内臨床試験			海外臨床試験		
	101MS203b 試験		101MS204 試験	C-1801 試験		C-1808 試験
	プラセボ群	本剤群		プラセボ群	本剤群	
評価例数	47	47	97	312	627	1615
過敏症に関連する有害事象	0 (0)	0 (0)	5.2 (5)	2.2 (7)	8.1 (51)	1.9 (31)
アナフィラキシー反応	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (3)	0.1 (2)
アナフィラキシー様反応	0 (0)	0 (0)	2.1 (2)	0 (0)	0.3 (2)	0 (0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	3.2 (10)	0.2 (3)
薬物過敏症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	3.2 (10)	0.2 (4)
過敏症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.2 (13)	1.1 (17)
蕁麻疹	0 (0)	0 (0)	2.1 (2)	0.3 (1)	5.8 (18)	0.4 (7)

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、本剤投与再開後の過敏症及び免疫原性のリスクについて評価するために実施された海外製造販売後臨床試験(参考 5.3.5.2-11: STRATA 試験<2007 年 12 月データカットオフ>)⁸⁰⁾において、5.0% (55/1094 例) に投与時反応⁷⁸⁾が、0.7% (8/1094 例) に過敏症⁸¹⁾が認められたが、試験前の本剤投与回数別の発現割合は表 36 のとおりであり、いずれも試験前の本剤投与回数が 1~2 回の集団で最も多かったことを説明した。また申請者は、同試験では、試験前の本剤投与回数が 0 回又は 1~2 回の集団において、抗ナタリズマブ抗体の持続的陽性例が多く、過敏症の発現割合は抗体陰性例よりも高い傾向が認められたが、当該集団では陰性例においても一定の投与時反応の発現が認められていることも併せて説明した。さらに申請者は、米国における販売再開後の海外製造販売後安全性情報 (2006 年 6 月~2007 年 2 月 23 日、5716 例) において、過敏症は重篤 43 例 (うち、重篤なアナフィラキシー反応 18 例)、非重篤 293 例が認められ⁸²⁾、それらを発売中止前の本剤による治療歴の有無 (治療歴なし又は不明 4293 例、治療歴あり 1423 例) で層別した結果、過敏症の発現率は販売中止前に本剤の投与経験の有る患者 (大半が 1~2 回の投与) で高かったことを説明した。以上より申請者は、過敏症のリスク因子として持続的な抗ナタリズマブ抗体の存在が考えられ、特に本剤の短期間投与後に長期休薬した患者への再投与時には、抗ナタリズマブ抗体の介在の直接的な関与は明確ではないが、過敏症の発現リスクが高くなる可能性が考えられることを説明した。

⁸⁰⁾ 海外第 II 相及び第 III 相試験 (5.3.5.1-5: C-1801 試験、5.3.5.1-6: C-1802 試験、5.3.5.1-7: C-1803 試験、5.3.5.2-2: C-1808 試験) を完了後に本剤投与を中断した MS 患者を対象に、本剤 300 mg を 4 週間に 1 回、48 週間投与する非盲検非対照試験。前試験において、アレルギー反応又は本剤に関連するその他の重篤な有害事象により本剤投与を中止した被験者、持続的抗体陽性が認められたことのある被験者等は除外されている。前試験の本剤の最終投与から本試験の初回投与までの期間の中央値は 85.0 週 (範囲: 57~157 週) であった。

⁸¹⁾ MedDRA (ver.10.0) PT で過敏症、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、アレルギー性皮膚炎、薬物過敏症、蕁麻疹、血管収縮及び全身性蕁麻疹に該当する事象。

⁸²⁾ MedDRA (ver. 10.0) で、過敏症、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、アレルギー性皮膚炎、薬物過敏症、蕁麻疹及び全身性蕁麻疹を含む 1008 個の LLT に該当する事象。

表 36 海外製造販売後臨床試験（STRATA 試験）における試験前の本剤投与回数別の
抗ナタリズマブ抗体発現状況並びに投与時反応及び過敏症の発現状況

		試験前の本剤投与回数					
		0	1-2	3-6	7-12	> 12	合計
投与時反応及び過敏症の発現状況							
評価例数		57	55	203	61	718	1094
投与時反応		8.8 (5)	23.6 (13)	3.9 (8)	4.9 (3)	3.6 (26)	5.0 (55)
主な 事象	頭痛	3.5 (2)	3.6 (2)	1.0 (2)	0 (0)	0.4 (3)	0.8 (9)
	過敏症	1.8 (1)	7.3 (4)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0.5 (6)
	潮紅	0 (0)	3.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0.4 (3)	0.5 (5)
	浮動性めまい	1.8 (1)	1.8 (1)	0 (0)	1.6 (1)	0.1 (1)	0.4 (4)
過敏症		1.8 (1)	7.3 (4)	1.0 (2)	0 (0)	0.1 (1)	0.7 (8)
抗ナタリズマブ抗体発現状況							
評価例数		56	52	189	58	688	1043
抗体陰性例		91.1 (51)	55.8 (29)	97.9 (185)	98.3 (57)	99.1 (682)	96.3 (1004)
投与時反応発現例 ^{a)}		5.9 (3)	17.2 (5)	2.7 (5)	3.5 (2)	3.4 (23)	3.8 (38)
過敏症発現例 ^{a)}		0 (0)	3.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)
一時的陽性例 ^{b)}		1.8 (1)	3.8 (2)	1.1 (2)	0 (0)	0.4 (3)	0.8 (8)
持続的陽性例		7.1 (4)	40.4 (21)	1.1 (2)	1.7 (1)	0.4 (3)	3.0 (31)
投与時反応発現例 ^{a)}		50.0 (2)	33.3 (7)	100.0 (2)	0 (0)	66.7 (2)	41.9 (13)
過敏症発現例 ^{a)}		25.0 (1)	14.3 (3)	50.0 (1)	0 (0)	33.3 (1)	19.4 (6)

発現割合（％）（発現例数）

a) 抗体陰性例又は持続的陽性例それぞれにおける発現割合

b) 一時的陽性例では投与時反応及び過敏症ともに発現せず

その上で申請者は、本剤投与時には過敏症に注意する必要があるものの、2013 年 8 月 7 日時点で本剤との関連が疑われる過敏症又はアナフィラキシー反応による死亡の報告はなく、適切な処置や治療により管理可能と考えることを説明した。また申請者は、これまでに得られた臨床試験成績等に基づき、本剤投与開始後は観察を十分に行い、重篤な全身性過敏症等を示す兆候・症状が現れた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと、抗ナタリズマブ抗体の持続的陽性が認められた場合及び本剤の短期間投与後に長期間休薬した患者に再投与する場合には、過敏症の発症リスクが上昇しているおそれがあることを添付文書に記載し、医師等の医療従事者に対して注意喚起を図ることを説明した。

機構は、本剤が抗体製剤であること、海外臨床試験及び製造販売後において、致命的ではないものの重篤なアナフィラキシー反応等が報告されていることを踏まえると、過敏症は本剤の重要な特定されたリスクであると考ええる。また機構は、抗ナタリズマブ抗体がリスク因子の一つと考えられるものの、過敏症は抗体の陽陰性にかかわらず投与時に注意すべき事象であり、その多くが投与 2 時間以内に発現していることを踏まえると、全身性の過敏症に対する適切な薬物治療や緊急処置を直ちに実施できる準備をした上で本剤の投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行う必要があると考える。さらに機構は、STRATA 試験等の検討結果を踏まえると、本剤の短期間投与後に長期休薬した後の再投与に際しては、抗ナタリズマブ抗体の持続的陽性に伴う効果減弱、過敏症の発現リスクの上昇が考えられることから、添付文書、適正使用資材等を介して医療従事者に情報提供することが重要と考える（抗ナタリズマブ抗体については、「(3) 抗ナタリズマブ抗体の発現が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について」の項参照）。なお機構は、過敏症の発現状況については、抗ナタリズマブ抗体の発現、過去の本剤投与経験の有無、投与回数及び投与間隔との関連を含めて、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

4) 肝障害について

機構は、本剤投与による肝障害の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験⁶⁴⁾における肝障害に関連する有害事象⁸³⁾の発現割合は表 37 のとおりであり、プラセボ群及び本剤群ともに総じて低かったこと、個別事象では、ALP 増加、ALT 増加が多く認められたことを説明した。そして申請者は、認められた肝障害に関連する有害事象⁸³⁾は、国内外ともに大半が軽度又は中等度であり、発現割合が経時的に増加する傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、重篤な肝障害に関連する有害事象⁸³⁾は国内臨床試験では認められず、海外 C-1801 試験 (5.3.5.1-5) ではプラセボ群で肝炎、肝障害及び胆汁うっ滞性肝炎各 1 例、本剤群で肝機能検査異常 1 例、海外 C-1808 試験 (5.3.5.2-2) では肝酵素上昇、肝機能検査異常、アルコール性肝疾患及び自己免疫性肝炎各 1 例が認められ、本剤群で認められた重篤な事象はいずれも本剤投与 6 回目までに発現したことを説明した。次に申請者は、国内外臨床試験⁶⁴⁾における肝機能検査値 (ALP、ALT、AST、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (以下「GGT」)、総ビリルビン) に臨床的に意義のある変動⁸⁴⁾が認められた件数は、国内 101MS203b 試験 (5.3.5.1-4) のプラセボ群で 0 件、本剤群で ALT、AST 及び GGT (いずれも最大値) 各 1 件、国内 101MS204 試験 (5.3.5.2-10) で ALP (最大値) 1 件及び GGT (最大値) 2 件、海外 C-1801 試験のプラセボ群でビリルビン (最大値) 1 件、本剤群で 0 件、海外 C-1808 試験で 0 件であり、少数に限られていたことを説明した。

表 37 国内外臨床試験における肝機能障害に関連する有害事象の発現割合

	国内臨床試験			海外臨床試験		
	101MS203b 試験		101MS204 試験	C-1801 試験		C-1808 試験
	プラセボ群	本剤群	本剤群	プラセボ群	本剤群	本剤群
評価例数	47	47	97	312	627	1615
肝機能障害関連有害事象	6.4 (3)	6.4 (3)	9.3 (9)	7.1 (22)	6.5 (41)	1.2 (19)
重篤な事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (3)	0.2 (1)	0.2 (4)
主な事象						
血中 ALP 増加	4.3 (2)	4.3 (2)	3.1 (3)	0.6 (2)	0.6 (4)	0 (0)
肝機能異常	0 (0)	2.1 (1)	2.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ALT 増加	2.1 (1)	0 (0)	1.0 (1)	1.6 (5)	2.9 (18)	0.4 (7)
AST 増加	2.1 (1)	0 (0)	1.0 (1)	1.0 (3)	1.9 (12)	0.2 (4)
肝機能検査異常	0 (0)	0 (0)	2.1 (2)	0.6 (2)	1.0 (6)	0.1 (2)

発現割合 (%) (発現例数)

申請者は、海外製造販売後安全性情報 (2004 年 11 月 23 日～2013 年 8 月 7 日、296417 人・年) において、275 件の重篤事象を含む 1038 件の肝障害に関連する副作用⁷²⁾が報告され、3 件が死亡、2 件が肝移植に至ったこと、個別事象としては、肝酵素上昇 189 件、肝機能検査異常 147 件、ALT 増加 145 件、AST 増加 126 件、血中ビリルビン増加 63 件等が認められたことを説明した。また申請者は、海外製造販売後において本剤投与中に認められた肝障害のうち 2 例については、本剤の投与中止により消失した後、再投与により再発 (1 例目は 1 回目の再投与後、2 例目は 2 回目の再投与後に発現) したことを説明した。

以上より申請者は、稀ではあるが、本剤投与例において重篤事象を含む肝障害の発現が認められることがあるため、添付文書では重大な副作用として肝障害を記載し、注意喚起することを説明した。

⁸³⁾ MedDRA (ver.13.1) SMQ「肝障害」に含まれる事象。

⁸⁴⁾ ベースライン後の最大値又は最小値において Common Toxicity Criteria グレード 3 以上の変動 (ALP: 基準値上限 (Upper Limit of Normal; 以下、「ULN」) の 3 倍を上回った場合、ALT: ULN の 5 倍を上回った場合、AST: ULN の 5 倍を上回った場合、GGT: ULN の 5 倍を上回った場合、総ビリルビン: ULN の 3 倍を上回った場合)。

機構は、国内臨床試験では特段の懸念は認められなかったものの、海外製造販売後には重篤な肝障害、再投与による再発例等が報告されていることを踏まえると、肝障害は本剤の重要な特定されたリスクであると考え。したがって機構は、本剤投与中は必要に応じて肝機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察するとともに、臨床的に重要な肝障害が発現した場合には、本剤の投与を中止する等適切な処置を行うことが必要と考える。なお機構は、肝機能検査値の推移との関連を含む肝障害の発現状況については、製造販売後調査においても検討する必要があると考える。

5) 悪性腫瘍について

機構は、本薬の作用機序を踏まえ、これまでの悪性腫瘍の発現状況及び本剤投与によるリスク上昇の可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験では、101MS203b 試験（5.3.5.1-4）の本剤群 1 例及び 101MS204 試験（5.3.5.2-10）1 例に悪性腫瘍が報告されたが⁸⁵⁾、いずれも本剤との因果関係は否定されていることを説明した。そして申請者は、MS 患者を対象とした海外プラセボ対照試験併合成績⁶⁷⁾における悪性腫瘍⁸⁶⁾の発現率は表 38 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間で差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、SEER（Surveillance, Epidemiology and End Results）⁸⁷⁾の 2000～2011 年の 15～69 歳の白人のデータ（490228625 人）から米国の一般集団における悪性腫瘍の発現率は 372.63/100000（95 %信頼区間: 372.11, 373.16）と算出され、臨床試験における本剤投与集団における発現率 377.96/100000（95 %信頼区間: 188.82, 675.26）と同程度であったことを説明した。

表 38 MS 患者を対象としたプラセボ対照試験における悪性腫瘍の発現率

	プラセボ群	本剤群
評価例数	1135	1617
総人・年	2060.36	2910.37
悪性腫瘍の発現例数	0.73 (15)	0.38 (11)
基底細胞癌	0.19 (4)	0.14 (4)
乳癌 NOS	0.15 (3)	0.10 (3)
乳癌の上皮内癌	0.05 (1)	0.03 (1)
子宮頸部癌第 0 期	0	0.03 (1)
結腸癌 NOS	0	0.03 (1)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	0.03 (1)
遠隔転移を伴う乳癌	0.05 (1)	0
乳癌第 3 期	0.05 (1)	0
悪性黒色腫	0.10 (1)	0
悪性胸水	0.05 (1)	0
分泌型下垂体腺癌	0.05 (1)	0
皮膚有棘細胞癌	0.05 (1)	0

発現率 (%) (発現例数)

さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報（2004 年 11 月 23 日～2013 年 8 月 7 日、男性 69624 人・年、女性 184520 人・年）において、医療従事者により確認された悪性腫瘍が男性で 215 件、女性で 644 件報告されており、それらの報告率（因果関係の有無を問わない）を、性別及び悪性腫瘍の種類別に、SEER の 2005～2009 年の全集団におけるデータから算出した米国の一般集団に

⁸⁵⁾ 101MS203b 試験の 1 例は 3 歳男性で、投与 2 ヶ月後に基底細胞癌と診断されたが、試験開始前から病変を認めており、拡大切除術を受けて 39 日後に回復した。101MS204 試験の 1 例は 4 歳女性で、本剤投与 11 ヶ月後に子宮癌を発現し、試験を中止した。

⁸⁶⁾ MedDRA(ver. 6.0) SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に含まれる事象のうち、HLT に「良性」が含まれない事象。

⁸⁷⁾ 一般集団を対象とした米国立癌研究所の癌登録システムであり、米国で発生するほとんどの悪性腫瘍が登録されている。

における発現率とそれぞれ比較したところ、本剤投与集団で報告された悪性疾患の種類及び頻度は概ね一般集団と類似していたこと、慢性リンパ性白血病（Chronic Lymphocytic Leukemia; 以下、「CLL」）（男性及び女性）、精巣癌（男性）及び浸潤性皮膚黒色腫（女性）を除き、本剤投与時の報告率の95%信頼区間の下限値はSEERによる発現率を上回らなかったことを説明した。その上で申請者は、CLL、精巣癌及び黒色腫の発現と本剤投与との関連性については、それぞれ以下のとおり考えることを説明した。

- CLLの報告28件のうち約3分の2では、免疫抑制療法による治療歴、本剤投与開始前からの白血球数の高値といった交絡因子を有していたか、診断が正しいことを示すエビデンスが不十分であった（処置無く回復した、フローサイトメトリーの結果がない等）こと、本剤の臨床試験においてCLLに典型的なリンパ球の単クローン性増殖は確認されなかったことから、本剤とCLLの発現に関連性は低いものとする。
- 精巣癌の報告件数は13件と限られていたことに加え、西欧人の男性が全世界で最も精巣癌の発現率が高いとされていること（Ferlay J et al, <http://globocan.iarc.fr/>, Rosen A et al, *Eur Urol*, 60: 374-379, 2011）、クローン病患者ではクローン病患者以外と比較して精巣癌の発現が2.74倍高いという報告があること（Hemminki K et al, *Ann Oncol*, 20: 574-580, 2009）等、精巣癌の発現率は地理的分布や基礎疾患の存在に左右されることを加味すると、本剤が精巣癌の発現リスクを上昇させることを裏付ける十分なエビデンスはないと考える。
- 浸潤性の皮膚黒色腫の報告77件のうち大部分で過剰な日光曝露等の既知のリスク因子（Fauci A et al, *Harrison's principles of internal medicine*, McGraw-Hill Companies, 2008）が確認されたこと、米国の保険請求データベース⁸⁸⁾において、MS患者における黒色腫の発現率はベースラインでMSに罹患していない対照例より45%高かったこと等を踏まえると、本剤自体が黒色腫の発現リスクを上昇させることを裏付ける十分なエビデンスはないと考える。

以上より申請者は、現時点で得られているデータから、本剤投与に関連して悪性腫瘍の発現リスクが高くなることは示されていないと考えることを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績等から、現時点では本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクの上昇を示唆する明らかな傾向は認められないものの、本薬の作用機序を踏まえると、悪性腫瘍は本剤の重要な潜在的リスクであると考え。また機構は、悪性腫瘍のリスク評価に際しては長期的なデータの蓄積が重要であることから、悪性腫瘍の発現状況については製造販売後調査において検討するとともに、海外製造販売後データも引き続き注意深く評価していく必要があると考える。

(3) 抗ナタリズマブ抗体の発現が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について

機構は、抗ナタリズマブ抗体の発現が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について、本剤投与後の定期的な抗体測定及び再投与前の抗体測定の必要性並びに持続的陽性例における投与中止の必要性を含めて説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-4: 101MS203b 試験）では、抗ナタリズマブ抗体の発現

⁸⁸⁾ i3 InVision Data Mart Multiplan（2004年1月1日～2011年6月31日）。米国の7つの地域で48種類の保険プランに契約している約7700万人のデータが登録されている。

が認められた被験者は 1 例と極めて限られていたことから、抗ナタリズマブ抗体の発現が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-5: C-1801 試験）成績に基づき検討することを説明した。その上で申請者は、海外 C-1801 試験における抗ナタリズマブ抗体の発現状況²⁹⁾別の投与 2 年目解析における持続的障害進行を示した被験者の割合及び年間再発率は表 39 のとおりであり、持続的陽性例ではプラセボ群と同様の結果であったことから、抗ナタリズマブ抗体の持続的な存在は本剤の有効性の減弱と関連すると考えることを説明した。なお申請者は、海外 C-1801 試験における持続的抗体陽性例（37 例）について、個々の被験者ごとに抗体発現と再発及び障害進行の関係について検討したところ、初めて抗体陽性となった時点から再発までの期間は多様であったこと、持続的抗体陽性が認められていても試験期間中に再発又は持続的障害進行が生じなかった被験者も散見されたことを説明した。しかしながら申請者は、評価例数が少なく、何らかの結論を導くことはできなかったことを説明した。

表 39 海外 C-1801 試験における抗ナタリズマブ抗体の発現状況別の有効性（2 年目解析）

	プラセボ群	本剤群		
		抗体陰性例	一時的抗体陽性例	持続的抗体陽性例
評価例数	315	568	20	37
持続的障害進行 ^{a)}	0.29	0.17	0.17	0.34
年間再発率（回/人・年） ^{b)}	0.732 [0.618, 0.867]	0.224 [0.183, 0.275]	0.158 [0.049, 0.511]	0.476 [0.276, 0.818]

a) 持続的障害進行を示した被験者の割合。Kaplan-Meier 法により算出。

b) 投与群、ベースライン時の EDSS スコア（≤3.5, >3.5）、ベースライン時の Gd 造影病巣の有無及び年齢（<40 歳, ≥40 歳）を因子、試験登録前 1 年間における再発回数を共変量としたポアソン回帰モデルにより算出 [95 %信頼区間]

次に申請者は、海外 C-1801 試験における抗ナタリズマブ抗体の発現状況別の有害事象の発現状況は表 40 のとおりであり、有害事象全体の発現割合は、抗体の発現状況にかかわらず同程度であったが、持続的陽性例では抗体陰性例及び一時的陽性例と比較して MS 再発の発現割合が高く、本剤の有効性の減弱を反映していると考えられることを説明した。また申請者は、持続的陽性例では投与中止に至った有害事象の発現割合が高く、主な事象は、過敏症 6 例、蕁麻疹 6 例、アナフィラキシー反応及びアナフィラキシー様反応各 2 例等であったことを説明した。さらに申請者は、海外 C-1801 試験における投与時反応⁷⁸⁾は、プラセボ群 17.5 %（55/315 例）、本剤群の抗体陰性例 20.1 %（114/568 例）及び一時的陽性例 25.0 %（5/20 例）と比較して、持続的陽性例では 75.7 %（28/37 例）と多く認められたこと、持続的陽性例に多く認められた事象は、過敏症（抗体陰性例 0 %、一時的陽性例 0 %、持続的陽性例 18.9 %）、蕁麻疹（同 0.7 %、10.0 %、16.2 %）、頭痛（同 4.2 %、0 %、16.2 %）、悪心（同 1.4 %、0 %、16.2 %）、悪寒（同 0.2 %、0 %、10.8 %）等であったことを説明した。以上より申請者は、抗ナタリズマブ抗体の持続的な存在は、特に過敏症の発現リスクの増加に関連していると考えられることを説明した。

表 40 海外 C-1801 試験における抗ナタリズマブ抗体の発現状況別の有害事象の発現状況

	プラセボ群	本剤群		
		抗体陰性例	一時的抗体陽性例	持続的抗体陽性例
評価例数	315	568	20	37
全有害事象	96.2 (300)	95.1 (540)	95.0 (19)	94.6 (35)
死亡	0 (0)	0.4 (2)	0 (0)	0 (0)
その他の重篤な有害事象	23.7 (74)	17.6 (100)	25.0 (5)	27.0 (10)
投与中止に至った有害事象	3.5 (11)	2.8 (16)	20.0 (4)	45.9 (17)
主な有害事象				
MS再発	57.1 (178)	28.9 (164)	25.0 (5)	48.6 (18)
鼻咽頭炎	33.3 (104)	31.7 (180)	35.0 (7)	32.4 (12)
頭痛	30.4 (95)	34.9 (198)	40.0 (8)	29.7 (11)
背部痛	21.2 (66)	19.0 (108)	20.0 (4)	27.0 (10)
疲労	21.2 (66)	26.9 (153)	45.0 (9)	27.0 (10)
悪心	13.5 (42)	13.0 (14)	20.0 (4)	24.3 (9)
過敏症	0 (0)	0.7 (4)	5.0 (1)	21.6 (8)

発現割合 (%) (発現例数)

その上で申請者は、本剤投与において持続的に抗ナタリズマブ抗体が発現する割合は、海外 C-1801 試験で約 6 %とわずかであることから、定期的な抗体検査をすべての患者で実施する必要はなく、抗ナタリズマブ抗体の産生が疑われる場合に、必要に応じて抗体検査を実施することが適切と考えることを説明した。また申請者は、長期休薬後の再投与前の抗体検査についても、同様の理由からすべての患者で実施する必要はなく、再投与時には過敏症のリスクが高まっていることを、本剤を使用する医師が認識していることが重要であると考えたことを説明した。そして申請者は、抗ナタリズマブ抗体の持続的陽性が認められた場合には、医師が個々の患者ごとに本剤による治療を継続することのリスク・ベネフィットを評価して継続の是非を判断すべきであり、抗ナタリズマブ抗体の持続的陽性が認められたすべての患者で一律に本剤投与を中止する必要はないと考えることを説明した。

機構は、抗ナタリズマブ抗体の持続的陽性の発現割合は限られることを踏まえると、定期的な抗体検査及び長期休薬後の再投与前の抗体検査を必須とする必要まではないと考えるが、いずれの投与時にも過敏症の発現に十分に注意する必要があると考える。また機構は、効果の減弱又は本剤との関連を示唆する投与時反応の発現が認められた場合に、抗体の持続的発現の有無を確認し、投与継続の可否の判断に資するよう抗体検査を実施できる体制を構築することが必要と考える。その上で機構は、本剤の投与対象は既存の治療薬により十分な効果が得られない患者等であること、現時点で MS に対する治療薬は限られること（「(6) 臨床的位置付けについて」の項参照）は理解するものの、持続的陽性例では効果減弱が認められ、かつ過敏症等のリスクが高まることから、持続的陽性が確認された場合には、本剤による治療の継続について慎重に検討されるべきと考える。なお機構は、抗ナタリズマブ抗体の発現が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-4: 101MS203 試験）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-5: C-1801 試験）の対象はいずれも RRMS 患者であるが、効能・効果を「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」とすることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、RRMS と再発性 SPMS は、生物学的、画像診断的及び臨床的に同一の疾患の連続す

るスペクトラムであること⁸⁹⁾ から、これらの患者に認められる再発の病態は同様と考えられ、RRMS 患者の再発に対する有効性評価の結果を再発性 SPMS 患者に対して適用することは可能と考えることを説明した。その上で申請者は、RRMS 及び再発性 SPMS 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1-3: AN100226-231 試験）では、再発性 SPMS 患者数が少なく、十分に評価可能なデザインではなかったものの、表 41 に示すとおり、再発性 SPMS 患者集団においても新規 Gd 造影病巣の累積数及び年間再発率は本剤群でプラセボ群を下回ったことを説明した。なお申請者は、投与期間が 6 ヶ月と限られていたことから、EDSS 又は MSFC スコアの変化は乏しく、意味のある比較はできなかったことを説明した。

表 41 海外 AN100226-231 試験における MS の病型別の有効性

		RRMS 患者			再発性 SPMS 患者		
		プラセボ群	3 mg/kg 群	6 mg/kg 群	プラセボ群	3 mg/kg 群	6 mg/kg 群
評価例数		45	47	52	26	21	22
新規 Gd 増強病巣数	ベースライン ^{a)}	1.7 ± 4.8	1.4 ± 4.7	1.3 ± 2.2	0.6 ± 1.0 ^{e)}	1.0 ± 1.2	1.7 ± 3.0
	6 ヶ月後の累積数 ^{a)}	12.1 ± 33.8	0.6 ± 1.6	0.6 ± 1.2	5.4 ± 8.2	1.0 ± 3.0	2.0 ± 4.5
	群間差 ^{b)}		11.5 [1.3, 21.6]	11.4 [1.3, 21.6]		4.4 [0.8, 7.9]	3.3 [-0.4, 7.1]
年間再発率	年間再発率 (回/人・年) ^{c)}	0.962 [0.598, 1.547]	0.641 [0.364, 1.130]	0.337 [0.159, 0.713]	1.160 [0.657, 2.049]	0.377 [0.126, 1.127]	0.562 [0.240, 1.315]
	群間比 ^{c) d)}		0.667 [0.319, 1.395]	0.351 [0.145, 0.850]		0.325 [0.098, 1.074]	0.484 [0.183, 1.280]

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 6 ヶ月後の新規 Gd 増強病巣数の累積数について、不等分散に対応した Satterthwaite 法により算出（プラセボ群-本剤群）[95%信頼区間]

c) 投与群を因子、試験登録前 2 年間における再発回数を共変量としたポアソン回帰モデルにより算出 [95%信頼区間]

d) 本剤群/プラセボ群

e) 評価例数 25 例

以上より申請者は、本剤は RRMS 患者と同様に再発性 SPMS 患者においても再発及び MRI による非症候性の疾患活動性を低減すると考えられ、RRMS から SPMS への移行は明確ではなく緩徐であること、海外 C-1801 試験において RRMS 患者での再発及び身体的障害の進行に対する有効性が示されたことも踏まえると、本剤の効能・効果としては、「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」とすることが適切と考えることを説明した。ただし申請者は、現時点において進行型 MS（非再発性 SPMS 及び PPMS）に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていないことを踏まえ、添付文書の「効能及び効果に関連する使用上の注意」にその旨を記載し注意喚起することを説明した。なお申請者は、SPMS 患者における障害進行に対する本剤の抑制効果を評価するためのプラセボ対照比較試験を現在海外で実施中であり、■■■■ 年に結果が得られる予定であることを説明した。

機構は、国内 101MS203b 試験及び海外 C-1801 試験成績を踏まえると、日本人 MS 患者においても本剤の再発抑制効果及び身体的障害の進行抑制効果は期待できると考えること（「(1) 1) 国内第Ⅱ相試験の試験デザインの適切性及び海外臨床試験成績の利用可能性について」の項参照）から、MS の再発抑制及び身体的障害の進行抑制を効能・効果とすることは可能と考える。その上で機構は、MS の病態、海外 AN100226-231 試験成績（表 41）等を踏まえると、再発性 SPMS 患者における本剤の効果は期待できるものと考えるが、進行型 MS 患者における本剤の有効性及び安

⁸⁹⁾ Lublin FD et al, *Neurology*, 46: 907-911, 1996、Sellebjerg F et al, *Eur J Neurol*. 2005 Dec;12(12):939-946、European Medicines Agency, *Guideline on clinical investigation of medical products for the treatment of Multiple Sclerosis Draft*, 2012、Frohman EM et al, *N Engl J Med*, 354: 942-955, 2006、Kutzelnigg A et al, *Brain*, 128: 2705-2712, 2005、Wolinsky JS, *Mult Scler*, 8: 85-87, 2002、Bjartmar C et al, *Neurotox Res*, 5: 157-164, 2003

全性を検討した臨床試験が国内外ともに存在しないことから、それらの患者における本剤の有効性及び安全性について明確な結論を導くことは困難であると考え。以上より機構は、類薬の効能・効果の記載も考慮し、本剤の効能・効果を「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」とした上で、進行型 MS 患者における有効性及び安全性は確立していないことについては、添付文書の「効能及び効果に関連する使用上の注意」の項に記載し注意喚起することが適切と考える（臨床的位置付けに関する記載については、「(6) 臨床的位置付けについて」の項参照）。なお機構は、最終的な効能及び効果については専門協議での議論を踏まえて判断することとしたい。また機構は、MS の病型と本剤の有効性との関連については、製造販売後調査において検討するとともに、現在海外で実施中の SPMS 患者を対象とした臨床試験の成績が得られた段階で、必要な情報を臨床現場に速やかに提供することが必要と考える。

(5) 視神経脊髄炎患者における本剤の有効性及び安全性について

機構は、MS と一部症状の類似性が認められる視神経脊髄炎 (Neuromyelitis Optica; 以下、「NMO」) 患者における本剤の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の海外臨床試験が実施された当時、NMO 関連疾患の診断基準は存在せず、MS との区別は十分に理解されていなかったことから、海外臨床試験ではこれらの患者に関する除外基準は設定されていなかったこと、また、これらの患者への本剤投与のデータも得られていないことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-4: 101MS203 試験) 計画時においては、NMO 患者は MS 患者とは異なる病態生理を有していると考えられていたこと (Lennon V et al, *Lancet*, 364: 2106-2012, 2004)、IFN β 製剤が NMO 患者では十分な効果を示さなかったという報告があったこと (Tanaka M et al, *Eur Neurol*, 62: 167-170, 2009、Shimizu J et al, *Neurology*, 77:195-196, 2010) 等から、国内第Ⅱ相試験では NMO の診断又は病歴のある患者 (3 錐体以上の脊髄長大病変を有する患者、抗アクアポリン 4 抗体陽性患者等) を除外したことを説明した。また申請者は、公表文献では、本剤で治療された NMO 患者に関する報告が合計で 10 例確認されたが⁹⁰⁾、いずれも当初は MS と診断され、本剤の無効 (症状の再発、増悪等) が認められた後に、NMO と診断された症例の報告であることを説明した。以上より申請者は、NMO 患者における本剤の比較試験成績は存在せず、さらに公表文献等では本剤が NMO 患者において有効ではない可能性が示唆されていることを踏まえると、現時点で NMO に対する本剤の有効性を支持するエビデンスは存在せず、また、安全性についても不明であると考え、これを説明した。

機構は、近年では NMO と MS は異なる病態生理を有していること、NMO 患者における本剤の有効性及び安全性を検討した比較試験成績は存在せず、また、NMO 患者に対して本剤が無効であるとの報告も存在することを踏まえると、本剤による治療に際しては NMO との適切な鑑別診断が重要であり、適正使用資材等を介して関連する情報を臨床現場に適切に提供すべきと考える。

(6) 臨床的位置付けについて

⁹⁰⁾ Kleiter I et al, *Arch Neurol*, 69: 239-245, 2012、Barnett M et al, *Mult Scler*, 18: 108-112, 2012、Jacob A et al, *Neurology*, 79: 1065-1066、Jurynczyk M et al, *J Neurol*, 260: 1919-1921, 2013

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MS 治療においては、有害事象がより軽度で、かつ安全性プロファイルが熟知されている薬剤が第一選択薬として使用される一方で、重症な疾患経過をたどる患者に対しては、有効性の高い薬剤が第一選択薬として使用されることがあると考えられ（Lugaresi A et al, *Neuropsychiatr Dis Treat*, 9: 893-914, 2013）、最新の海外ガイドライン（Freedman MS et al, *Can J Neurol Sci*, 40: 307-323, 2013）では、再発性 MS 患者に対する治療として、IFN β 及び glatiramer acetate⁹¹⁾ が第一選択薬とされ、本剤及びフィンゴリモド塩酸塩は第一選択の疾患修飾薬でも十分な効果が得られない場合の第二選択薬又は疾患活動性の高い MS 患者における第一選択薬として推奨されていること、その他ミトキサントロン塩酸塩⁹¹⁾、Alemtuzumab⁹¹⁾、クラドリビン⁹¹⁾ 及びシクロホスファミド水和物⁹¹⁾ が第三選択薬とされていることを説明した。なお申請者は、本剤及びフィンゴリモド塩酸塩は同様な臨床的位置付けとされているが、両剤の作用機序、用法・用量及び安全性のプロファイルは異なることから、患者ごとのリスク・ベネフィットバランスを考慮し、医師が個々に選択する必要があると考えることを説明した。また申請者は、米国添付文書では、臨床的位置付けに関する記載として「本剤は他の MS 治療から十分な治療効果又は忍容性が得られない患者への使用が一般的に推奨される」と記載されており、欧州添付文書では「IFN- β 又は glatiramer acetate による治療にも関わらず高い疾患活動性を呈する患者又は重度の RRMS の迅速な進行を認める患者に適応される」と記載され、それぞれの対象患者について、「完全かつ適切な IFN- β 又は glatiramer acetate による治療（通常 1 年以上の治療）が無効である患者。当該患者は前年の治療中に 1 回以上の再発を認め、MRI で 9 個以上の T2 高信号病巣又は Gd 造影病巣が認められているべきである。前年と比べて再発率が変わらないか又は上昇した患者若しくは重度の再発中である患者を「無効例」と定義する。」「1 年に 2 回以上の障害を伴う再発があり、MRI で 1 個以上の Gd 造影病巣が認められる又は前回の MRI と比較して T2 高信号病巣の著しい増加を伴う患者」と補足されていることを説明した。

その上で申請者は、第一選択の疾患修飾薬でも十分な効果が得られない場合の本剤の有効性について、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-4: 101MS203b 試験）⁹²⁾ における第一選択薬（IFN β ）による治療歴の有無別の有効性は表 42 のとおりであり、症例数が少ないことによる評価の限界はあるものの、MRI 所見からは本剤は第一選択薬及び第二選択薬のいずれで投与された場合でも十分な有効性を示すと考えられたことを説明した。さらに申請者は、疾患活動性の高い MS 患者における本剤の有効性について、欧州添付文書の「重度の RRMS の迅速な進行」の定義を参考に「疾患活動性が高い場合」を「治験参加前 1 年間の再発回数が 2 回以上かつベースラインで Gd 造影病巣を有する場合」と定義したとき、全体の 95 %で本剤が第一選択薬として投与されていた海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-5: C-1801 試験）における疾患活動性別の有効性は表 43 のとおりであり、本剤は疾患活動性の高い患者においても有効性を示すと考えられたことを説明した。

⁹¹⁾ いずれも本邦では未承認又は MS の効能・効果を有さない薬剤。

⁹²⁾ 101MS203b 試験では、第一選択薬による治療歴があり、かつベースライン時に「疾患活動性の高い」患者（欧州添付文書を参考に「治験参加前 1 年間の再発回数が 1 回以上かつベースラインで Gd 造影病巣を有する患者、若しくは過去と比べて再発率が変わらないか又は上昇した患者（組み入れ前 3 年間及び組み入れ前 1 年間の再発数により判断）」と定義）は、プラセボ群 31/36 例、本剤群 30/40 例であり、多くが第一選択薬投与中に高い疾患活動性を有していたと考えられた。

表 42 国内 101MS203b 試験における第一選択薬による治療歴の有無別の有効性

	第一選択薬による治療歴あり		第一選択薬による治療歴なし	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	36	40	11	7
新規活動病変の発生率 ^{a)}	0.340 ± 0.558	0.058 ± 0.078	0.390 ± 0.614	0.061 ± 0.057
年間再発率 (回/人・年) ^{b)}	1.694 [1.157, 2.481]	0.364 [0.168, 0.786]	1.544 [0.662, 3.604]	1.743 [0.635, 4.782]

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 投与群を因子、試験登録前 1 年間における再発回数を共変量としたポアソン回帰モデルにより算出 [95 %信頼区間]

表 43 海外 C-1801 試験における疾患活動性の有効性 (投与 2 年目解析)

	「疾患活動性の高い」患者 ^{a)}		「疾患活動性の高い」患者以外	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	61	148	254	479
持続的障害進行 ^{b)}	0.29	0.14	0.29	0.18
年間再発率 (回/人・年) ^{c)}	1.455 [1.046, 2.026]	0.282 [0.191, 0.418]	0.600 [0.489, 0.735]	0.240 [0.193, 0.299]
Gd 造影病巣数 ^{d)}	3.2 ± 7.38	0.5 ± 2.83	0.71 ± 2.10	0.03 ± 0.15

a) 治験参加前 1 年間の再発回数が 2 回以上かつベースラインで Gd 造影病巣を有する患者

b) 持続的障害進行が認められた被験者の割合。Kaplan-Meier 法により算出。

c) 投与群、ベースライン時の EDSS スコア (≤3.5, >3.5)、ベースライン時の Gd 造影病巣の有無及び年齢 (<40 歳, ≥40 歳) を因子、試験登録前 1 年間における再発回数を共変量としたポアソン回帰モデルにより算出 [95 %信頼区間]

d) 平均値 ± 標準偏差

以上より申請者は、本剤は主に PML 発症のリスクを鑑み、一般的には IFNβ 等の第一選択薬に続く第二選択薬として使用されること、一方で、疾患活動性の高い患者では、リスクが高くともより効果の高い治療法が必要となることが予想され、事後解析の結果より本剤は疾患活動性の高い患者集団への有効性が期待できることから、それらの集団における治療選択肢にもなり得ると考えることを説明した。なお申請者は、本剤の投与対象となる患者について、欧州添付文書では第一選択薬の種類及び治療期間、MRI 所見の種類及び数等が具体的に規定されているが、第一選択薬で十分な効果が得られない場合や疾患活動性の高い場合について国際的に統一された定義は存在しないこと、既往歴、予後及びリスクプロファイルを組み合わせた本剤のリスク・ベネフィットプロファイルは多様で、患者ごとに異なると考えられることから、本剤を使用する医師が個々の患者ごとに本剤の投与対象への該当性を慎重に判断し、治療方針を決定することが重要であると考えたことを説明した。また申請者は、欧州添付文書における対象患者の記載については、参考となるガイダンスとして適正使用資材等に記載し、本剤を使用する医師に対して情報提供する予定であることを説明した。

なお申請者は、「(3) 1) PML について」の項で述べたとおり、抗 JCV 抗体陰性患者では同陽性患者と比べて PML の発症リスクが低いことが示されたこと (表 27) から、

を説明した。その上で

を説明した。

を説明した。

を説明した。

を説明した。

を説明した。

機構は、国内 101MS203b 試験は IFNβ 製剤等の前治療のない患者も対象として実施されているが、本剤は PML の発症リスクを有することを踏まえると、第一選択薬で十分な効果が得られない場合の第二選択薬として位置付けることが適切であり (「(2) 1) PML について」の項参照)、国内

101MS203b 試験成績の部分集団解析の結果（表 42）から、第一選択薬で十分な効果が得られない患者においても有効性を期待できるものとする。また機構は、対象疾患の重篤性及び他の治療薬選択肢が限られていること、さらに PML の発症リスクを考慮した場合にもそのリスク因子に係る一定の知見が蓄積していることを踏まえると、疾患活動性が高い患者に対しては本剤を第一選択薬として位置付けることは許容可能と考える。その上で機構は、本剤の臨床的位置付けについては、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に明記すべきと考えるが、第一選択薬で十分な効果が得られない場合や疾患活動性の高い場合について国際的に統一された定義は存在しないこと、本剤のリスク・ベネフィットプロファイルは患者ごとに異なると考えられることを踏まえると、添付文書における規定には限界があるとする。したがって機構は、欧州添付文書における適用対象患者に係る具体的な補足説明等についても、適正使用資材を通して情報提供した上で、MS の治療並びに本剤の有効性及び安全性に精通した医師が、個々の患者ごとに本剤の投与対象への該当性を慎重に判断することが適切と考える。なお機構は、最終的な本剤の臨床的位置付け及び添付文書における具体的な記載方法については、専門協議での議論を踏まえて判断することとしたい。

（7）用法・用量について

機構は、臨床開発早期では体重あたりの用量が設定されていたこと、母集団薬物動態解析（5.3.3.5-1）において本薬の薬物動態に対する体重の影響が示唆されていることから、海外第Ⅲ相試験において固定用量を設定した経緯及び体重別の用量調節の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤 3 mg/kg 及び 6 mg/kg の 2 用量を検討した海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1-3: AN100226-231 試験）で得られた以下の成績を踏まえ、以降の臨床試験では、体重あたりの用量でなく固定用量を選択することとしたことを説明した。

- 初回投与及び 6 回目投与時の $\alpha 4$ インテグリン飽和度の推移は 3 mg/kg 群及び 6 mg/kg 群で大きく異ならず（表 12）、投与期間中の飽和度のトラフ値は、6 mg/kg 群では 80 %を上回り、3 mg/kg 群においても投与 24 週後（最終投与 4 週後）を除き 70 %を上回ったこと。
- MRI 病変に対する有効性及び安全性プロファイルが 3 mg/kg 群及び 6 mg/kg 群で類似していたこと（「4. (iii) <提出された資料の概略> (1) 2) 海外第Ⅱ相試験」の項参照）。

さらに申請者は、海外 AN100226-231 試験におけるベースライン時の体重の平均値は 3 mg/kg 群及び 6 mg/kg 群においてそれぞれ 72 kg 及び 70 kg であり、これらの値で換算した各群の平均投与量はそれぞれ 216 及び 420 mg であったこと、したがって、固定用量として 300 mg を投与することにより、3 mg/kg 及び 6 mg/kg を投与したときの中間の曝露量が得られると期待されたことから、固定用量として本剤 300 mg を選択したことを説明した。なお申請者は、海外 AN100226-231 試験におけるベースライン時の体重の範囲は 3 mg/kg 群及び 6 mg/kg 群ともに約 50～100 kg であったことから、固定用量を 300 mg とした場合、体重 50 kg 以上の被験者では 6 mg/kg の投与量を超えることはなく、体重 100 kg 以下の被験者では 3 mg/kg の投与量を下回ることはないと考えられたことを説明した。

そして申請者は、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-5: C-1801 試験）の本剤 300 mg 群における血清中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-last} （表 13）は、海外 AN100226-231 試験の 3 mg/kg 群及び 6 mg/kg 群におけ

る $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\text{last}}$ (表 12) の範囲内に含まれることが確認されたことを説明した。また申請者は、海外 C-1801 試験の集中的薬物動態測定コホートにおいて、体重の中央値 (75.8 kg) で層別した本剤 6 回目投与後の血清中本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\text{last}}$ は、高体重集団 (8 例) で $80.1 \pm 31.2 \mu\text{g/mL}$ 及び $17287 \pm 5442 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、低体重の集団 (8 例) で $109 \pm 32.4 \mu\text{g/mL}$ 及び $21931 \pm 5263 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、低体重の患者において本薬の曝露量が高くなる傾向が認められたことを説明した。

その上で申請者は、国内外臨床試験⁶⁴⁾における体重 (中央値又は四分位) 別の有効性に係る試験成績は表 44 及び表 45 のとおりであり、いずれの試験においても、各部分集団での本剤の有効性が示唆され、体重が本剤の有効性に大きな影響を及ぼす傾向は認められなかったことを説明した。

表 44 国内 101MS203b 試験における体重別の 24 週間の新規活動性病巣数の発生率

体重 (kg)	プラセボ群		本剤群		群間差 ^{b)}
	評価例数	発生率 ^{a)}	評価例数	発生率 ^{a)}	
≤ 56.1	19	0.251 ± 0.443	28	0.060 ± 0.075	0.191 [-0.024, 0.407]
> 56.1	28	0.420 ± 0.632	19	0.056 ± 0.076	0.364 [0.116, 0.611]

a) 平均値 ± 標準偏差

b) t 検定に基づき算出 (プラセボ群-本剤群) [95 %信頼区間]

表 45 海外 C-1801 試験の投与 2 年目解析における体重別の持続的障害進行が認められた患者の割合及び年間再発率

体重 (kg)	持続的障害進行が認められた患者の割合					年間再発率				
	プラセボ群		本剤群		ハザード比 ^{b)}	プラセボ群		本剤群		群間比 ^{c,d)}
	評価例数	割合 ^{a)}	評価例数	割合 ^{a)}		評価例数	再発率 (回/人・年) ^{c)}	評価例数	再発率 (回/人・年) ^{c)}	
< 60	69	0.39	150	0.17	0.39 [0.22, 0.69]	69	0.822 [0.635, 1.064]	150	0.210 [0.150, 0.294]	0.255 [0.168, 0.388]
≥ 60, < 69	75	0.25	162	0.18	0.74 [0.41, 1.35]	75	0.671 [0.513, 0.878]	162	0.183 [0.130, 0.257]	0.272 [0.177, 0.419]
≥ 69, < 80	76	0.23	150	0.15	0.60 [0.31, 1.15]	76	0.525 [0.383, 0.719]	150	0.192 [0.134, 0.275]	0.366 [0.227, 0.592]
≥ 80	94	0.29	164	0.19	0.68 [0.40, 1.16]	94	0.458 [0.332, 0.632]	164	0.244 [0.176, 0.338]	0.532 [0.336, 0.843]

a) Kaplan-Meier 法により算出

b) ベースラインの EDSS スコア及び年齢 (< 40 歳, ≥ 40 歳) により調整した Cox 比例ハザードモデルにより算出 (本剤群/プラセボ群) [95 %信頼区間]

c) 投与群を因子、試験登録前 1 年間における再発回数を共変量としたポアソン回帰モデルにより算出 [95 %信頼区間]

d) 本剤群/プラセボ群

さらに申請者は、国内外臨床試験⁶⁴⁾における体重 (四分位) 別の有害事象の発現状況は表 46 のとおりであり、国内外ともに有害事象全体の発現割合は体重区分ごとに大きく異ならず、特に体重が低い患者において死亡又はその他の重篤な有害事象のリスクが高くなる傾向は認められなかったことを説明した。そして申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1-4: 101MS203b 試験、5.3.5.2-10: 101MS204 試験) における個別事象では、101MS203b 試験で発疹 (本剤群で体重の四分位範囲下から 0 % (0 例)、13.3 % (2 例)、0 % (0 例)、0 % (0 例)) 及び咽頭炎 (同 7.7 % (1 例)、13.3 % (2 例)、0 % (0 例)、0 % (0 例)) の発現割合が、101MS204 試験で便秘 (同 13.0 % (3 例)、4.0 % (1 例)、4.3 % (1 例)、0 % (0 例)) 及び咽頭炎 (同 8.7 % (2 例)、8.0 % (2 例)、4.3 % (1 例)、3.8 % (1 例)) の発現割合が体重の低い患者でわずかに高い傾向であったが、いずれも発現例数が少なく、意味ある差と結論することはできないと考えることを説明した。

表 46 国内外臨床試験における体重別の有害事象発現状況

	国内 101MS203b 試験								国内 101MS204 試験			
	< 49		≥ 49, < 56.1		≥ 56.1, < 66.9		≥ 66.9		< 48	≥ 48, < 56	≥ 56, < 64.5	≥ 64.5
	P 群	本剤群	P 群	本剤群	P 群	本剤群	P 群	本剤群				
評価例数	10	13	9	15	11	12	17	7	23	25	23	26
有害事象	80.0 (8)	84.6 (11)	77.8 (7)	66.7 (10)	100.0 (11)	66.7 (8)	88.2 (15)	71.4 (5)	95.7 (22)	92.0 (23)	100.0 (23)	88.5 (23)
重篤な有害事象 ^{a)}	10.0 (1)	23.1 (3)	33.3 (3)	0 (0)	27.3 (3)	25.0 (3)	23.5 (4)	14.3 (1)	26.1 (6)	28.0 (7)	21.7 (5)	23.1 (6)
	海外 C-1801 試験								海外 C-1808 試験			
	< 60		≥ 60, < 69.5		≥ 69.5, < 80.2		≥ 80.2		< 60	≥ 60, < 70	≥ 70, < 82	≥ 82
	P 群	本剤群	P 群	本剤群	P 群	本剤群	P 群	本剤群				
評価例数	67	150	79	172	81	153	84	151	369	411	422	410
有害事象	95.5 (64)	93.3 (140)	98.7 (78)	97.1 (167)	97.5 (79)	94.1 (1449)	92.9 (78)	95.4 (144)	70.7 (261)	68.6 (282)	69.4 (293)	72.2 (296)
死亡	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0.5 (2)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	25.4 (17)	16.7 (25)	31.6 (25)	14.5 (25)	16.0 (13)	22.2 (34)	22.6 (19)	20.5 (31)	2.4 (9)	3.9 (16)	6.2 (26)	6.6 (27)

発現割合 (%) (発現例数)、P 群: プラセボ群

a) 国内臨床試験において死亡は認められていない。

以上より申請者は、体重により本薬の薬物動態がわずかに変動するものの、本剤 1 回 300 mg を 4 週に 1 回点滴静注した国内 101MS203b 試験及び海外 C-1801 試験において、本剤の有効性及び安全性に体重の差による明らかな影響は認められなかったことから、本剤の投与量を体重別に調節する必要はなく、本剤の用法・用量を「1 回 300 mg を 4 週間に 1 回点滴静注する」と設定することは適切と考えることを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績から、本剤の有効性及び安全性に及ぼす体重の影響は限定的であり、体重による用量調節を行わないことに特に問題はないと考える。したがって機構は、国内 101MS203b 試験及び海外 C-1801 試験における設定と同様に、本剤の用法・用量は「1 回 300 mg を 4 週に 1 回点滴静注する」と設定することが適切と考える。なお機構は、臨床試験で評価された日本人 MS 患者数は限られていることから、体重が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、製造販売後調査において引き続き情報収集すべきと考える。

(8) 製造販売後の検討事項について

機構は、本邦で実施する予定の製造販売後の安全管理策について、海外との異同を含めて説明するとともに、PML に対するリスク最小化活動について詳細に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本で実施予定のリスク管理計画 (Risk Management Plan; 以下、「RMP」) 案、欧州で実施中の RMP 及び米国で実施中の REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) の概要は表 47 のとおりであることを説明した。その上で申請者は、米国においては、臨床試験における PML の発現を受けて、2005 年 2 月から 2006 年 6 月まで販売を自主的に中止したが、TOUCH (TYSABRI Outreach: Unified Commitment to Health) 処方プログラムによるリスク管理体制の構築、PML の発症リスクの枠囲み警告での注意喚起、効能・効果の単剤療法への限定等の対策が講じられた上で販売が再開され、その後 PML 発症に関する 3 つのリスク因子が明記される等の改訂を経て現在の REMS に至っていることを説明した。そして申請者は、EU-RMP 及び米国 REMS はともに医師及び患者への教育が基本となっているが、主な相違点として、処方箋の種類及び投与施設、処方する医師や患者等の登録の義務、納入制限の方法、各回投与前の患者の適格性確認及び結果報告の

義務、6 ヶ月ごとの医師による治療継続の可否の判断及び結果報告の義務等が挙げられることを説明した。その上で申請者は、本邦では、本剤投与は処方医師が診療する病院又は診療所において医師の管理下で行われ、投与前に医師の診察を受けることが可能であり、このような薬剤投与環境は欧州と類似していると考えられたことから、日本の RMP 案は主に EU-RMP に基づき作成したことを説明した。

表 47 日米欧における製造販売後の安全管理策の概要

		日本（J-RMP 案）	欧州（EU-RMP）	米国（REMS）
納入前	医師の教育	医療関係者向け教育資料を用いて実施する		
	医師の登録	企業に登録する	実施せず ^a	TOUCH 処方プログラムに登録する
	IC ^{a)} の教育	該当せず ^a		
	IC ^{a)} の登録	TOUCH 処方プログラムに登録する		
納入時	納入制限	流通に携わる卸業者を限定する		• 本剤の流通に携わる中央薬局を TOUCH 処方プログラムに登録する • 医師及び患者の登録が行われた後に本剤を納入する
		教育プログラムを受け、その内容を理解した医師がいる施設のみに納入する	教育プログラムを受けた医師がいる施設のみに納入する	
処方前	患者の教育	患者向け教育資料を用いて実施する		
投与開始時	処方箋の種類	院内処方のみ		院外処方可
	投与施設	病院又は診療所		IC
	同意の取得	本剤による治療の説明と同意取得を実施する		本剤による治療の説明と同意取得を実施する ^{b)}
	患者の登録	企業に登録する	実施せず ^a	TOUCH 処方プログラムに登録する
投与開始後	各回投与前の確認	実施せず ^a		投与者がチェックリストを用いて患者の適格性（登録の有無、本剤投与に関する理解、健康状態等）について確認する ^{b)}
	投与後 6 ヶ月ごと	医師が質問票を用いて患者の健康状態等に関して情報収集する ^{b)}	実施せず ^a	• 医師が質問票を用いて患者の健康状態について情報収集する ^{b)} • 医師が次の 6 ヶ月間の本剤による治療継続の可否を判断する ^{b)}
	投与後 24 ヶ月時	• 医師が質問票を用いて患者の健康状態等に関して情報収集する ^{b)} • 医師が患者に対して本剤による治療継続の説明し、同意取得を行う	医師が患者に対して本剤による治療継続の説明と同意取得を行う	• 医師が質問票を用いて患者の健康状態等について情報収集する ^{b)} • 医師が次の 6 ヶ月間の本剤による治療継続の可否を判断する ^{b)}
	投与中止時及び中止 6 ヶ月後	実施せず ^a		医師が質問票を用いて患者の健康状態について情報収集する ^{b)}

a) Infusion Center: 本剤の投与施設として登録されている施設（病院及び診療所に設置される場合も含む）

b) 結果は企業に送付される。

その上で申請者は、特に PML の発症リスクに対して、本邦では以下のように対応する予定であることを説明した。

- 添付文書では、本剤の投与により PML のリスクが高まることについて、警告、重要な基本的注意の項等に記載して注意喚起するとともに、PML の患者又はその既往歴のある患者を禁忌とする。なお、PML 以外の日和見感染のリスクも考慮し、免疫不全状態の患者（免疫抑制剤の使用により免疫不全状態になった患者を含む）及び抗腫瘍剤、免疫抑制剤又は他の疾患修飾薬を投与中の患者も禁忌とする。
- 本剤の使用に際しては、本剤投与のメリットと PML を含む本剤のリスクを患者に十分に説明し、同意を得てから投与を開始するよう添付文書に記載する。さらに、24 ヶ月を超える本剤の投与が PML 発症のリスク因子の一つとなっていること（表 27）から、投与後 24 ヶ月時点でも同様に患者の同意を取得するよう添付文書に記載する。また、患者に対しては、PML の初期症状を記載した患者向けアラートカードを配布する。
- PML 発症に係るリスク評価のため、本剤投与開始前に、リスク因子の一つである抗 JCV 抗体の検査を行うことを推奨する。また、抗 JCV 抗体陰性の患者又は抗 JCV 抗体の有無が不明の

患者では、JCV の新規感染等を考慮し、投与後 6 ヶ月ごとの再検査を推奨する。

- 本剤を使用可能な医師は、原則として日本神経学会、日本神経免疫学会又は日本神経治療学会のいずれかに属していること及び本剤に関する医師教育プログラムの履修を完了し、確認テストにより内容を理解していることが確認できることを要件とする。また、本剤を使用可能な施設は、本剤の使用が可能な医師が在籍していること、PML 等の本剤の重篤な副作用へ対応可能な診療体制が取られている又は対応可能な中核病院と連携していること及び全例登録への理解と協力が得られることを要件とする。
- 以下のような PML サーベイランス体制を構築する。
 - ① PML の診断及び治療に関する情報は、適正使用資材、企業ホームページ及びコールセンターを介して、医師が最新情報にアクセスできる体制を構築するとともに、「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」⁹³⁾ が作成した「進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン 2013」を医療現場に周知する。また、同研究班が主体となる PML サーベイランス体制の中で、本剤を使用する医師が必要に応じてコンサルテーションを受けることができる体制を整える。
 - ② その上で、医療関係者等から PML 発症例が報告された際は、全症例について、追跡調査票の記入及びその根拠となる資料の提出を依頼するとともに、必要に応じてそれらの資料を専門家に提示し、診断の妥当性を確認する。また、PML が確認された後も定期的に調査票への記入を依頼し情報を収集する。
 - ③ また、これまでの日本人への本剤の投与経験は極めて限られていること、PML のリスクについて製造販売後調査のみで十分な評価を行うことは困難と考えられることを踏まえ、本剤投与後 6 ヶ月ごとに質問票を用いて患者の健康状態（生存、PML 発症の有無、日和見感染の有無、抗 JCV 抗体測定の有無及び結果等）について情報収集を行うとともに、一定の情報が得られた段階で、日本人における PML に関するリスク評価を行い、その結果を本邦の医療現場に提供する。

機構は、提示された本邦での RMP 案について、概ね問題はないと考えるが、医師及び患者が PML 発症のリスクについて、その大小を含めて十分認識した上で本剤による治療計画を立案できるよう、抗 JCV 抗体等の検査結果が適切に提供される体制が構築されること、国内外での PML サーベイランスに基づく情報の集積、リスク評価を踏まえた最新の安全管理策が臨床現場に速やかに周知徹底される体制が構築されることが重要と考える。したがって機構は、PML 発症のリスク因子の一つである抗 JCV 抗体の有無については、陽性であることが明らかな場合を除き、本剤投与開始前にすべての患者において確認するとともに、抗 JCV 抗体陰性の患者では、投与後 6 ヶ月ごとの再検査を実施するよう明確に推奨すべきと考える。また機構は、本剤は、投与中止後も一定期間は体内に残存すること、投与中止後に PML が発症したとの報告もあることから、質問票を

⁹³⁾ 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業の一貫として創立された研究班。

用いた患者の健康状態に係る情報収集については、投与中止時及び中止 6 ヶ月後にも実施すべきと考える。なお機構は、最終的な RMP については、専門協議における議論を踏まえて判断することとしたい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、他の医療機関との治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載事項に係る不備及び治験実施計画書からの逸脱事例（MRI 撮像条件に係る不遵守、神経学的評価の一部未実施）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の多発性硬化症の再発抑制及び身体的障害の進行抑制に対する有効性は示され、PML の発症リスクに対して適切かつ十分な安全管理策及びリスク最小化活動が実施されることを前提とすれば安全性は許容可能と判断する。本剤は既に海外では MS の治療選択肢の一つとして広く認知されており、第一選択薬で効果不十分の患者及び疾患活動性の高い患者に対して新たな治療選択肢を提供するものであり、本剤を本邦の医療現場に提供することに臨床的意義はあると考える。また、製造販売後の安全管理策及びリスク最小化活動の充足性については専門協議での検討を踏まえて判断したいと考える。なお、PML、PML 以外の感染症、過敏症、肝障害の発現状況等については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 2 月 3 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	タイサブリ点滴静注 300 mg
〔一 般 名〕	ナタリズマブ (申請時)
〔申 請 者 名〕	バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 5 月 30 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

また、本薬の一般名については、「医薬品の一般的名称について」（平成 26 年 1 月 29 日付薬食審査発 0129 第 3 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）に基づき、申請時の「ナタリズマブ」から「ナタリズマブ（遺伝子組換え）」に変更された。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 効能・効果及び臨床的位置付けについて

効能・効果を「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」とし、効能・効果に関連する使用上の注意の項に進行型多発性硬化症（以下、「MS」）患者における有効性及び安全性は確立していないこと、第一選択薬で十分な効果が得られない場合又は疾患活動性が高い場合にのみ使用することを記載することが適切との機構の考えは、専門協議においても支持された。以上を踏まえ機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を以下のとおり記載するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

〔効能・効果〕

多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 本剤は、他の多発性硬化症治療薬で十分な効果が得られない又は忍容性に問題があると考えられる場合、もしくは疾患活動性が高い場合にのみ使用すること。
2. 進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

(2) 用法・用量について

機構は、MS 患者では摂食栄養障害等により極端に痩せとなる患者も存在することから、低体重患者に対する用量調節及び注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験に組入れられた MS 患者はほとんどが 40 kg 以上の患者であり、40 kg 未満の患者における本剤の有効性及び安全性は十分に検討されていないことを説明した。その上で申請者は、母集団薬物動態モデル (5.3.3.5-1) を用いて、体重 25～50 kg (12～6 mg/kg) の患者に本剤 300 mg を 4 週に 1 回 12 回静脈内投与したときの C_{max} 及び AUC_t をシミュレーションした結果は表 48 のとおりであり、低体重となるほど C_{max} 及び AUC_t が増加する傾向が認められたが、各体重での 10～90 パーセンタイル値には大きな重なりが認められたことを説明した。

表 48 本剤 300 mg を 12 回反復投与したときの C_{max} 及び AUC_t のシミュレーション結果

	25 kg (12 mg/kg)	30 kg (10 mg/kg)	35 kg (8.6 mg/kg)	40 kg (7.5 mg/kg)	45 kg (6.7 mg/kg)	50 kg (6 mg/kg)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	204 (133, 294)	186 (119, 275)	170 (107, 251)	159 (100, 235)	152 (99.4, 232)	141 (88.2, 209)
AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	72049 (46859, 109762)	62590 (38786, 91390)	55545 (35222, 82387)	50291 (31748, 74300)	46359 (29108, 68506)	41970 (26937, 61846)

平均値 (10 パーセンタイル値, 90 パーセンタイル値)、シミュレーション回数: 500 回

また申請者は、海外製造販売後安全性情報 (2004 年 11 月 24 日～2014 年 1 月 14 日) において、体重 40 kg 未満の患者 (18 歳未満の患者を除く) で報告された有害事象 10 例のうち重篤な事象は 6 例 (肺炎、体重減少、眼瞼炎・好中球減少症、眼瞼感染・好中球減少症、クレブシエラ感染・クレブシエラ性菌血症・細菌性尿路感染・肺炎及び貧血・過小食・うつ病・下痢・代謝性アシドーシス・過量投与各 1 例) であり、検討可能な症例数は限られるが、報告された有害事象は、体重減少が原因となる症状に関連する事象及び MS 患者全体集団における本剤の既知の安全性プロファイルと一致する事象であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、低体重の患者において減量を考慮する旨の注意喚起を記載する必要まではないと考えるものの、体重 40 kg 未満の患者における検討は行われていないことを注意喚起することを説明した。

機構は、母集団薬物動態モデルによるシミュレーション結果からは、低体重の患者における本剤の曝露量は、臨床試験で主に検討された 40 kg 以上の患者を大きく上回るものではないこと、限られた情報ではあるものの、海外製造販売後安全性情報からは 40 kg 未満の患者における特に懸念すべき安全性リスクは示唆されていないことから、体重が 40 kg を下回ることを以て一律に減量を考慮する必要まではないと考える。一方で機構は、著しく体重が減少した患者に対する投与に対し一定の注意喚起がなされるよう、臨床試験の対象患者のほとんどは体重 40 kg 以上であることを添付文書や適正使用資材において情報提供することが適切であり、製造販売後調査においても低体重患者の安全性に係る情報を重点的に収集する必要があると考える。その上で機構は、本剤の用法・用量について、1 時間かけて静注する旨を明記し、以下のとおり整備するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

通常、成人にはナタリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 300 mg を 4 週に 1 回 1 時間かけて点滴静注する。

(3) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、海外臨床試験及び製造販売後において、進行性多巣性白質脳症（以下、「PML」）、ヘルペス脳炎又は髄膜炎等により死亡又は重度の障害が報告されており、本剤を投与する医師及び患者の双方が本剤の安全性プロファイルを十分に理解し、定められた安全管理の方策が適切に実施されることが本剤の適正使用には不可欠であると考えることから、添付文書の「警告」の項において以下の記載を行うよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。なお、添付文書のその他の項についても、専門協議での議論等を踏まえ、追加で必要な対応を行った。

[警告]

1. 本剤の投与により進行性多巣性白質脳症（PML）、ヘルペス脳炎又は髄膜炎等があらわれ、死亡又は重度の障害に至った例が報告されている。これらの情報を患者に十分に説明し同意を得た上で、本剤による治療が適切と判断される場合にのみ投与すること。また、本剤による治療においては、これらの副作用により致命的な経過をたどることがあるので、PML等の重篤な副作用に十分対応できる医療施設において、本剤の安全性及び有効性についての十分な知識と多発性硬化症の治療経験をもつ医師のもとで投与すること。
2. PML発症のリスク因子として、抗JCウイルス（JCV）抗体陽性であること、免疫抑制剤による治療歴を有することが報告されている。本剤の投与開始に際しては、これらのリスク因子の有無を確認し、治療上の有益性が危険性を上回るか慎重に判断すること。また、抗JCV抗体が陽性の患者においては、本剤の長期間の投与もPML発症のリスク因子となることが報告されているため、投与中は定期的に治療上の有益性と危険性を評価し、投与継続の適切性について慎重に判断すること。
3. 本剤の投与に際しては、PMLを示唆する徴候・症状（片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等）の発現に十分注意し、そのような徴候・症状があらわれた場合は直ちに投与を中断し、PMLの発症の有無を確認すること。なお、PMLの発症が確認できなかったが疑いが残る場合には、本剤の投与を再開せず、再検査を実施すること。

また機構は、審査報告（1）の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略>（8）製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、以下の点について、追加で対応するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

- 重要な不足情報として「低体重患者への投与」を新たに設定すること（「(2) 用法・用量について」の項参照）。
- 抗JCウイルス（以下、「JCV」）抗体の有無については、陽性であることが明らかな場合を除き、本剤投与開始前にすべての患者において確認するとともに、抗JCV抗体陰性の患者では、投与後6ヶ月ごとの再検査を実施するよう添付文書に記載すること。
- 質問票を用いた患者の健康状態に係る情報収集については、投与中止時及び中止6ヶ月後にも実施すること。
- 本剤を使用可能な医師の要件のうち、「原則として日本神経学会、日本神経免疫学会又は日本神経治療学会のいずれかに属していること」については、より厳格に「原則として日本神経学会専門医の資格を有する、又は、それと同等の資質を有し、日本神経学会、日本神

経免疫学会又は日本神経治療学会のいずれかに属していること」とすること。

以上を踏まえ機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 49 に示す安全性及び有効性検討事項を設定すること、表 50 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 49 医薬品リスク管理計画における安全性及び有効性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• PML • PML 以外の感染症 • 過敏症 • 抗ナタリズマブ抗体の産生 • 肝障害	• 悪性腫瘍 • 生殖発生毒性	• 低体重患者への投与
有効性検討事項		
• 再発及び身体的障害の進行に対する有効性 • 進行型多発性硬化症患者における有効性		

表 50 医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
• 市販直後調査 • 製造販売後臨床試験^{a)} • 使用成績調査（全例調査） • 患者登録プログラム（全投与患者の登録、PML 及び重篤な感染症に関する追跡調査、6 ヶ月ごと（投与中止時及び中止 6 ヶ月後を含む）の質問票を用いた健康状態調査、過敏症及び妊娠に関する追跡調査）	• 市販直後調査による情報提供 • 医師教育プログラム（本剤を使用可能な医師要件の設定、医療従事者向け適正使用ガイドの作成及び配布、講習会の開催） • 流通管理（施設要件を満たした施設のみへの本剤の納入、本剤出荷に関わる卸業者の限定） • 患者教育プログラム（患者向け教育資料及び患者カードの作成及び配布、投与開始時及び投与 24 ヶ月後の同意取得） • 企業ホームページにおける情報提供（PML に関する最新情報の公開、PML と MS の鑑別のための MRI 教育資料の公開、使用成績調査における有害事象の発現状況の公表）

a) 本剤の承認取得後に 101MS204 試験（継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて、各医療機関で本剤が使用可能となるまで実施。

また機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤が投与された全症例を対象として、表 51 に示す使用成績調査を実施することを説明した。

表 51 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	本剤の使用実態下における有効性、安全性を把握するとともに、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験の必要性の有無を検討する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が投与された全症例
観察期間	本剤投与開始日から 2 年間（中止例は中止 6 ヶ月後まで）
予定症例数	400 例
主な調査項目	• 患者背景（体重、既往歴・合併症、ベースラインの EDSS スコア、MRI、過去の再発回数、抗 JCV 抗体、抗 AQP4 抗体等） • 投与量、点滴時間等 • 前治療薬・前治療法、併用薬・併用療法 • 抗ナタリズマブ抗体、抗 JCV 抗体 • EDSS スコア、再発回数、MRI • 有害事象の発現状況 • 重点調査項目：過敏症、PML、その他の感染症、免疫再構築炎症反応症候群、肝障害、抗ナタリズマブ抗体及び抗 JCV 抗体

機構は、以上について了承するが、本剤の承認にあたっては、以下の事項を承認条件として付することが適切であると判断した。

[承認条件]

1. 製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 本剤の投与が、多発性硬化症の診断、治療に精通し、進行性多巣性白質脳症を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

(4) 現在継続中の国内長期継続投与試験の最新の状況について

機構は、現在継続実施中の国内長期継続投与試験（5.3.5.2-10: 101MS204 試験）における有害事象の発現状況について、最新の状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、■■■ 年 ■ 月 ■ 日のデータカットオフ以降 ■■■ 年 ■ 月 ■ 日までに収集された重篤な有害事象として、多発性硬化症再発 8 件、子宮外妊娠 1 件、気管支炎 1 件、甲状腺機能低下症 1 件、髄膜炎 1 件及び白質病変 1 件が報告されているが、子宮外妊娠及び甲状腺機能低下症を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定されており、死亡及び本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼす新たな事象は認められていないことを説明した。

機構は、本剤を長期投与した際の安全性について、新たに懸念される問題はないと考えるが、長期投与時の安全性については製造販売後調査においてさらに確認が必要と考える。

(5) ペプチドマップの規格及び試験方法への設定について

審査報告 (1) 作成後、原薬の規格及び試験方法に設定予定であった確認試験（ペプチドマップ）について、原薬ではなく製剤の規格及び試験方法に設定することとしたい旨の申し出が申請者よりなされ、機構は資料を確認し、これを了承した。

Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
27	30	本試験における無毒性量は判断されていないが、以上の結果より、本薬 30 mg/kg までの隔日投与は、雄モルモットにおいて十分な忍容性が認められ、雄授胎能への影響は認められなかったと判断されている。	以上の結果より、本薬 30 mg/kg までの隔日投与で、雄モルモットにおいて十分な忍容性が認められ、雄授胎能への影響は認められなかったことから、雄の授胎能に対する無毒性量は 30 mg/kg と判断されている。
28	10	本試験における無毒性量は判断されていないが、以上の結果より、本薬 30 mg/kg までの隔日投与は、雌モルモットにおいて十分な忍容性が認められ、10 mg/kg 以下では雌受胎能及び胎児に対する毒性は認められなかったと判断されている。	以上の結果より、本薬 30 mg/kg までの隔日投与で、雌モルモットにおいて十分な忍容性が認められ、10 mg/kg 以下では雌受胎能及び胎児に対する毒性は認められなかったことから、母動物の受胎能及び胎児に対する無毒性量は 10 mg/kg と判断されている。
28	24	本試験における無毒性量は判断されていないが、以上の結果より、本薬 30 mg/kg までの隔日投与は、雌モルモットにおいて十分な忍容性が認められ、胚・胎児発生への影響は認められなかったと判断されている。	以上の結果より、本薬 30 mg/kg までの隔日投与で、雌モルモットにおいて十分な忍容性が認められ、胚・胎児発生への影響は認められなかったことから、母動物及び胎児に対する無毒性量は 30 mg/kg と判断されている。
29	7	本試験における無毒性量は判断されていないが、以上の結果より、本薬 30 mg/kg の隔日投与は、雌モルモットにおいて十分な忍容性が認められ、胚・胎児発生への影響は認められなかったと判断されている。	以上の結果より、本薬 30 mg/kg の隔日投与で、雌モルモットにおいて十分な忍容性が認められ、胚・胎児発生への影響は認められなかったことから、母動物及び胎児に対する無毒性量は 30 mg/kg と判断されている。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果]	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
[用法・用量]	通常、成人にはナタリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を 4 週に 1 回 1 時間かけて点滴静注する。
[承認条件]	1. 製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 2. 本剤の投与が、多発性硬化症の診断、治療に精通し、進行性多巣性白質脳症を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。