

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

多発性硬化症治療剤/ヒト型抗CD20モノクローナル抗体

オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤

ケシンプタ[®]皮下注
20mgペンKesimpta[®] for s.c.injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 （注意 - 医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ケシンプタ皮下注 20mg ペン： 1本（0.4mL）中オフアツムマブ（遺伝子組換え）20.0mg を含有
一般名	和名：オフアツムマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Ofatumumab（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年3月23日 薬価基準収載年月日：2021年5月19日 販売開始年月日：2021年5月24日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.drs-net.novartis.co.jp/

本IFは2024年6月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認ください。

専用アプリ「添文ナビ[®]」でGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



00114987443397863

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	(2) 包装	7
I-1. 開発の経緯	1	(3) 予備容量	7
I-2. 製品の治療学的特性	2	(4) 容器の材質	7
I-3. 製品の製剤学的特性	2	IV-11. 別途提供される資材類	7
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	IV-12. その他	7
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	V. 治療に関する項目	8
(1) 承認条件	2	V-1. 効能又は効果	8
(2) 流通・使用上の制限事項	2	V-2. 効能又は効果に関連する注意	8
I-6. RMPの概要	3	V-3. 用法及び用量	9
II. 名称に関する項目	4	(1) 用法及び用量の解説	9
II-1. 販売名	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
(1) 和名	4	V-4. 用法及び用量に関連する注意	10
(2) 洋名	4	V-5. 臨床成績	11
(3) 名称の由来	4	(1) 臨床データパッケージ	11
II-2. 一般名	4	(2) 臨床薬理試験	12
(1) 和名(命名法)	4	1) 忍容性試験	12
(2) 洋名(命名法)	4	2) 薬力学的試験	12
(3) ステム	4	(3) 用量反応探索試験	13
II-3. 構造式又は示性式	4	(4) 検証的試験	16
II-4. 分子式及び分子量	4	1) 有効性検証試験	16
II-5. 化学名(命名法)又は本質	4	2) 安全性試験	31
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(5) 患者・病態別試験	31
III. 有効成分に関する項目	5	(6) 治療的使用	31
III-1. 物理化学的性質	5	1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	31
(1) 外観・性状	5	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	31
(2) 溶解性	5	(7) その他	32
(3) 吸湿性	5	VI. 薬効薬理に関する項目	37
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	VI-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	37
(5) 酸塩基解離定数	5	VI-2. 薬理作用	37
(6) 分配係数	5	(1) 作用部位・作用機序	37
(7) その他の主な示性値	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	38
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(3) 作用発現時間・持続時間	41
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	VII. 薬物動態に関する項目	42
IV. 製剤に関する項目	6	VII-1. 血中濃度の推移	42
IV-1. 剤形	6	(1) 治療上有効な血中濃度	42
(1) 剤形の区別	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	42
(2) 製剤の外観及び性状	6	(3) 中毒域	42
(3) 識別コード	6	(4) 食事・併用薬の影響	42
(4) 製剤の物性	6	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	42
(5) その他	6	(1) 解析方法	42
IV-2. 製剤の組成	6	(2) 吸収速度定数	42
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	6	(3) 消失速度定数	42
(2) 電解質等の濃度	6	(4) クリアランス	43
(3) 熱量	6	(5) 分布容積	43
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	6	(6) その他	43
IV-4. 力価	6	VII-3. 母集団(ポピュレーション)解析	43
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	6	(1) 解析方法	43
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	7	(2) パラメータ変動要因	43
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	7	VII-4. 吸収	43
IV-8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	VII-5. 分布	43
IV-9. 溶出性	7		
IV-10. 容器・包装	7		
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	7		

(1) 血液-脳関門通過性.....	43	X. 管理的事項に関する項目	55
(2) 血液-胎盤関門通過性.....	43	X-1. 規制区分	55
(3) 乳汁への移行性	43	X-2. 有効期間	55
(4) 髄液への移行性	43	X-3. 包装状態での貯法	55
(5) その他の組織への移行性.....	44	X-4. 取扱い上の注意	55
(6) 血漿蛋白結合率	44	X-5. 患者向け資材	55
VII-6. 代謝	44	X-6. 同一成分・同効薬	55
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	44	X-7. 国際誕生年月日	55
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、 寄与率	44	X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載 年月日、販売開始年月日.....	55
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	44	X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年 月日及びその内容	55
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	44	X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 55	
VII-7. 排泄	44	X-11. 再審査期間	55
VII-8. トランスポーターに関する情報.....	44	X-12. 投薬期間制限に関する情報.....	55
VII-9. 透析等による除去率.....	44	X-13. 各種コード	55
VII-10. 特定の背景を有する患者.....	44	X-14. 保険給付上の注意	56
VII-11. その他	44		
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	45	XI. 文献.....	57
VIII-1. 警告内容とその理由.....	45	X I -1. 引用文献.....	57
VIII-2. 禁忌内容とその理由.....	45	X I -2. その他の参考文献	57
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	45	XII 参考資料	58
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	45	X II -1. 主な外国での発売状況	58
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由.....	45	X II -2. 海外における臨床支援情報.....	59
VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意	47	XIII 備考.....	62
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	47	X III -1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあつ ての参考情報	62
(2) 腎機能障害患者	47	(1) 粉碎.....	62
(3) 肝機能障害患者	47	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	62
(4) 生殖能を有する者.....	47	X III -2. その他の関連資料	62
(5) 妊婦	48		
(6) 授乳婦	48		
(7) 小児等	48		
(8) 高齢者	48		
VIII-7. 相互作用	49		
(1) 併用禁忌とその理由.....	49		
(2) 併用注意とその理由.....	49		
VIII-8. 副作用	49		
(1) 重大な副作用と初期症状.....	49		
(2) その他の副作用	50		
VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	50		
VIII-10. 過量投与	50		
VIII-11. 適用上の注意	50		
VIII-12. その他の注意	51		
(1) 臨床使用に基づく情報.....	51		
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	51		
IX. 非臨床試験に関する項目.....	52		
IX-1. 薬理試験	52		
(1) 薬効薬理試験	52		
(2) 安全性薬理試験	52		
(3) その他の薬理試験	52		
IX-2. 毒性試験	52		
(1) 単回投与毒性試験	52		
(2) 反復投与毒性試験	52		
(3) 遺伝毒性試験	53		
(4) がん原性試験	53		
(5) 生殖発生毒性試験.....	53		
(6) 局所刺激性試験	54		
(7) その他の特殊毒性.....	54		

略語表

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
3mCDW	3-month Confirmed Disability Worsening	3 ヶ月持続する障害増悪
6mCDI	6-month Confirmed Disability Improvement	6 ヶ月持続する障害改善
6mCDW	6-month Confirmed Disability Worsening	6 ヶ月持続する障害増悪
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AUC	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	血漿 (血清/血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積
AUCtau	area under the drug plasma (serum/blood) concentration time curve during a dosing interval	投与間隔 (tau) における血漿 (血清/血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CIS	clinically isolated syndrome	
CL	clearance	クリアランス
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿 (血清/血液) 中薬物濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EAE	experimental autoimmune encephalomyelitis	実験的自己免疫性脳脊髄炎
EC ₅₀	half maximum (50%) effective concentration	50%有効濃度
EDSS	expanded disability status scale	総合障害度スケール
E _{max}	maximum effect	最大効果
EOS	end of study	試験終了時
EVA	ethylene vinyl acetate	ポリエチレンビニルアセテート
F	bioavailability	バイオアベイラビリティ
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FS	functional system	機能別障害度
Gd	gadolinium	ガドリニウム
HBV	hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
ICH	International Council on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
ka	absorption rate constant	吸収速度定数
KD	equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
KLH	keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
MS	multiple sclerosis	多発性硬化症
NfL	neurofilament light chain	ニューロフィラメント L 鎖
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
PFS	pre-filled syringe	プレフィルドシリンジ

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

オフアツムマブ（遺伝子組換え）（以下、オフアツムマブ）は、デンマーク・Genmab 社により創製された CD20 分子エピトープを特異的に認識する遺伝子組換えヒト型免疫グロブリン（Ig）G1_K モノクローナル抗体である。B 細胞及び一部の T 細胞サブセット表面に発現した CD20 分子上の細胞外小ループ及び大ループの一部をエピトープとして特異的に認識して細胞に結合し、補体依存性細胞傷害（CDC）作用及び抗体依存性細胞傷害（ADCC）作用を誘発することにより細胞を溶解させる。

オフアツムマブを有効成分とするアーゼラ点滴静注液 100mg、1000mg（以下、アーゼラ）は、グラクソ・スミスクライン社と Genmab 社により共同開発され、米国では 2009 年に、欧州では 2010 年に、「フルダラビンおよびアレムツズマブ（遺伝子組換え）に抵抗性の慢性リンパ性白血病」の効能効果で、本邦においては 2013 年 3 月 25 日に「再発又は難治性の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病」の効能効果で承認された。ノバルティス ファーマ社は、2015 年 11 月にグラクソ・スミスクライン株式会社よりアーゼラの製造販売を承継したが 2022 年 4 月に承認整理している。

一方、慢性炎症性脱髄疾患である多発性硬化症（MS）では、再発時に認められる急性期病巣の形成に自己反応性 B 細胞及び自己反応性 T 細胞が重要な役割を担っている。オフアツムマブは、細胞溶解作用を介して末梢及び中枢神経病巣における自己反応性 B 細胞及び T 細胞の免疫反応を抑制し、炎症性脱髄の形成及び進行を抑制することにより MS に対して治療効果を発揮することが期待され、オフアツムマブを有効成分とする本剤（ケシンブタ皮下注 20mg ペン、以下、本剤）の臨床開発がグラクソ・スミスクライン社により開始された。再発寛解型 MS（RRMS）患者においてプラセボ対照の海外第 II 相静脈内投与試験（OMS115102 試験）でオフアツムマブの安全性及び有効性が確認された後、皮下投与での至適用法用量を検討する海外第 II 相皮下投与試験（OMS112831 試験）が実施された。その後、2015 年 12 月にノバルティス社がグラクソ・スミスクライン社から開発権を継承し、MS の診断基準を満たす clinically isolated syndrome（CIS）、RRMS 及び疾患活動性を有する二次性進行型 MS（SPMS）を含む再発を伴う MS 患者を対象としたオフアツムマブ皮下投与の海外第 III 相臨床試験（G2301 試験及び G2302 試験）を実施した。その結果、teriflunomide（本邦未承認）に比べ有意な MS の再発予防効果及び身体的障害の進行抑制効果を示すことが検証され、良好な安全性プロファイルを示すことも確認された。米国では、2020 年 8 月に成人の再発を伴う MS（CIS、RRMS 及び疾患活動性を有する SPMS を含む）を適応症として承認された。

本邦においては、ロシアと共同で、Gd 造影 T1 病変数を主要評価項目とした、再発を伴う MS 患者を対象とした、24 週間のプラセボ対照二重盲検期のコアパートとコアパートを完了したすべての被験者に対してオフアツムマブを皮下投与した継続投与パートからなる国際共同第 II 相臨床試験（G1301 試験）を実施し、24 週のカットオフデータにおいて主要目的を達成した。2020 年 3 月に「希少疾病用医薬品」の指定を受け、主に上記の G2301 試験、G2302 試験及び G1301 試験の成績に基づき 2021 年 3 月に効能又は効果を「下記患者における再発予防及び身体的障害の進行抑制：再発寛解型多発性硬化症、疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症」として承認を取得した。

I-2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、再発寛解型多発性硬化症、又は疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症の患者を投与対象とする、初めての B 細胞を標的とした完全ヒト抗 CD20 モノクローナル抗体製剤である。
 (「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項、「V-1. 効能又は効果」の項参照)
2. 本剤は、B 細胞及び一部 T 細胞サブセット表面に発現した CD20 に特異的に結合し、補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性及び抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性により標的細胞を溶解させることにより免疫反応を抑制し、炎症性脱髄の形成及び進行を抑制する。
 (「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
3. 再発を伴う多発性硬化症患者を対象とした国際共同第 II 相臨床試験 (G1301 試験) 及び海外第 III 相臨床試験 (G2301 試験及び G2302 試験) において、MRI 病変抑制効果、再発抑制効果、身体的障害の進行抑制効果が認められた。
 (「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)
4. 重大な副作用として、感染症、注射に伴う全身反応、進行性多巣性白質脳症が報告されている。
 (「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

I-3. 製品の製剤学的特性

ペン型のオートインジェクター製剤である。
 (「IV-1. 剤形」の項参照)

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画 (RMP)	有	「I-6. RMP」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資料： ケシンプタ®適正使用ガイド (「X III-2. その他の関連資料」の項参照) ・患者向け資料： はじめてのケシンプタ®、自己投与ガイドブック (「X III-2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

本剤は、多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制を予定効能・効果として、令和 2 年 3 月 17 日に厚生労働大臣により希少疾病用医薬品に指定された (指定番号 (R2 薬) 第 459 号)。

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I-6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要（2024年1月）

1.1 安全性検討項目		
【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】
感染症 注射に伴う全身反応	B型肝炎ウイルス（HBV）再活性化 進行性多巣性白質脳症（PML） 悪性腫瘍 免疫応答の低下 妊婦への投与による児への影響	長期投与時の安全性
1.2 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・ 特定使用成績調査（COMB157G1401 調査） ・ 製造販売後臨床試験（COMB157G2399 試験）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 ・ 患者向け資材（はじめてのケシンプタ）の作成、提供 ・ 患者向け資材（自己投与ガイドブック）の作成、提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名	
(1) 和名	ケシンプタ®皮下注 20mg ペン
(2) 洋名	Kesimpta® for s.c. injection 20mg pen
(3) 名称の由来	KE-SIMP-TA は、以下3つの要素を由来としている。 1) It's the <u>KE</u> y to unlocking high efficacy earlier in RMS (確かな効果を少しでも早く届けるための鍵) 2) Making it <u>SIM</u> ple (それをシンプルな形で) 3) With the ability <u>T</u> o reach <u>A</u> ll (すべての患者さんに届ける)
II-2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	オフアツムマブ (遺伝子組換え) (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Ofatumumab (Genetical Recombination) (JAN) ofatumumab (INN)
(3) ステム	ヒト型モノクローナル抗体: -umab
II-3. 構造式又は示性式	452個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2分子で構成される糖タンパク質(分子量:約149,000)である。
II-4. 分子式及び分子量	分子式: C ₆₄₈₀ H ₁₀₀₂₂ N ₁₇₄₂ O ₂₀₂₀ S ₄₄ (糖鎖部分を含まない) 分子量: 約149,000
II-5. 化学名 (命名法) 又は本質	本質: オファツムマブは、遺伝子組換えヒト抗ヒトCD20モノクローナル抗体であるIgG1である。オフアツムマブは、マウスミエローマ(NS0)細胞により産生される。オフアツムマブは、452個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2分子で構成される糖タンパク質(分子量:約149,000)である。
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	HuMax-CD20、GSK1841157、2F2、OMB157

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

- | | |
|------------------------|---|
| (1) 外観・性状 | 無色～微黄色の澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液であり、微粒子をまれに認める。 |
| (2) 溶解性 | 該当しない |
| (3) 吸湿性 | 該当しない |
| (4) 融点(分解点)、
沸点、凝固点 | 該当しない |
| (5) 酸塩基解離定数 | 該当しない |
| (6) 分配係数 | 該当しない |
| (7) その他の主な示性値 | pH : 5.3～5.7 |

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	EVA ^{注2)} 製バッグ +アルミニウム袋	36 ヶ月	規格内
	-40℃	EVA製バッグ	48 ヶ月	規格内
加速試験	25℃/60%RH	EVA製バッグ +アルミニウム袋	6 ヶ月	純度の低下が認められた
苛酷試験	40℃/75%RH	EVA製バッグ +アルミニウム袋	3 ヶ月	純度及び力価の低下、凝集体の増加が認められた
光安定性試験	曝光 ^{注1)}	EVA製バッグ	-	凝集体の増加及び単量体の減少、力価の低下が認められた
冷凍時安定性試験	-20℃	EVA製バッグ	3 ヶ月	規格内
	-80℃	EVA製バッグ	3 ヶ月	規格内

評価項目：性状、確認、pH、純度、定量（たん白質含量、力価）

注1) 光源としてキセノンランプを用い、総照度 180 万 lx・hr 及び総近紫外放射エネルギーとして 250W・h/m²を照射

注2) EVA：ポリエチレンビニルアセテート

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

- 1) 陽イオン交換クロマトグラフィー
- 2) ペプチドマップ

定量法：

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

本剤は、薬液が充填された針付きシリンジを使い捨てタイプの専用ペン型注入器に装填したオートインジェクター製剤（コンビネーション製品）である。

(2) 製剤の外観及び性状

外観	
性状	無色～微褐黄色の澄明又はわずかに混濁した液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.3～5.7

浸透圧：240～380mOsm/kg

(5) その他

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

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

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

凝集体、断片体等

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2~8℃	36カ月	紙箱包装品	規格内
加速試験 ^D	25℃/60%RH	6カ月	紙箱包装品	規格外 [*]
苛酷試験 ^D	30℃/75%RH	6カ月	紙箱包装品	規格外
光安定性試験	120万lux・h, ≥200W・h/m ²	—	紙箱包装品	規格内

試験項目：性状、pH、類縁物質、生物活性、含量等
 ※3カ月保存時まで、試験項目はいずれも規格内であった。

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

該当しない

IV-9. 溶出性

該当しない

IV-10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

針付きシリンジ	シリンジ：ガラス 注射針：ステンレス 針キャップ：スチレンブタジエンゴム、ポリプロピレン プランジャーストッパー：プロモブチルゴム
注入器	キャップ：熱可塑性エラストマー 本体：ポリカーボネート

IV-11. 別途提供される資材類

・廃棄容器：使用済み注射器入れ（廃棄バッグ）
 （「I-4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項、「X-5. 患者向け資材」の項、「X III-2. その他の関連資料」の項参照）

請求先：ノバルティスファーマ フィールドサポートデスク

電話番号：0120-965-101

受付時間：月～金 9:00～17:45（祝日及び当社休日を除く）

<https://www.novartis.co.jp/about-us/contact-us/novartis-direct#ui-id-1=1>

IV-12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

下記患者における再発予防及び身体的障害の進行抑制
再発寛解型多発性硬化症
疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症

(解説)

同一デザインの2件の海外第Ⅲ相臨床試験（G2301試験、G2302試験）では、McDonald 診断基準 2010 年改訂版で MS の診断基準を満たし、再発寛解型多発性硬化症、若しくは疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症と診断された患者に相当する再発を伴う多発性硬化症（relapsing MS ; RMS）を対象とした。海外第Ⅲ相臨床試験（G2301試験：927例、G2302試験：955例）において、オフアツムマブ群は teriflunomide（本邦未承認）群に比べ主要評価項目である年間再発率を、G2301試験では 50.5%、G2302試験では 58.5%減少させた（いずれも $p < 0.001$ 、負の二項回帰モデル）。また、予め計画した両試験の併合解析にて、オフアツムマブ群は teriflunomide 群に比べ EDSS に基づく 3 ヶ月持続する障害増悪（3mCDW）及び 6 ヶ月持続する障害増悪（6mCDW）を、それぞれ 34.4%（ $p = 0.002$ 、Cox 比例ハザードモデル）、32.5%（ $p = 0.012$ 、Cox 比例ハザードモデル）減少させ、本剤の RMS における再発予防効果及び身体的障害の進行抑制効果が検証された。また、日本からも参加した国際共同第Ⅱ相臨床試験（G1301試験 64例、うち日本人患者 32例）において、オフアツムマブ群はプラセボ群に比べ主要評価項目である投与 12～24 週後の Gd 造影 T1 病変数を 93.6%抑制した（ $p < 0.001$ 、負の二項回帰モデル）。また、サンプルサイズが小さく統計学的な有意差は認められなかったものの、年間再発率のプラセボに対する抑制率は 58.0%を示した。以上より、本剤の効能又は効果を「下記患者における再発予防及び身体的障害の進行抑制：再発寛解型多発性硬化症、疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症」と設定した。

V-2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 臨床試験に組み入れられた患者における再発又は MRI 画像所見に基づく疾患活動性も参考に、投与対象を選択すること。[17.1.1、17.1.2 参照]

(解説)

本剤の効能又は効果として設定した RRMS 及び疾患活動性を有する SPMS における再発予防効果及び身体的障害の進行抑制効果は、海外第Ⅲ相臨床試験（G2301試験及び G2302試験）で検証されている。効能又は効果に、疾患活動性を有する SPMS を設定しているが、疾患活動性の有無を判断するための基準は、国内の MS の診療ガイドライン（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017）又は厚生労働省研究班が示した診断基準（厚生労働省診断基準 2015）で明確に定義されていないことから、本剤を投与するには、臨床試験に組み入れられた患者の疾患活動性を参考にしよう注意喚起を行うことが適切と考え、「臨床試験に組み入れられた患者における再発又は MRI 画像所見に基づく疾患活動性も参考に、投与対象を選択すること」と設定した。

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

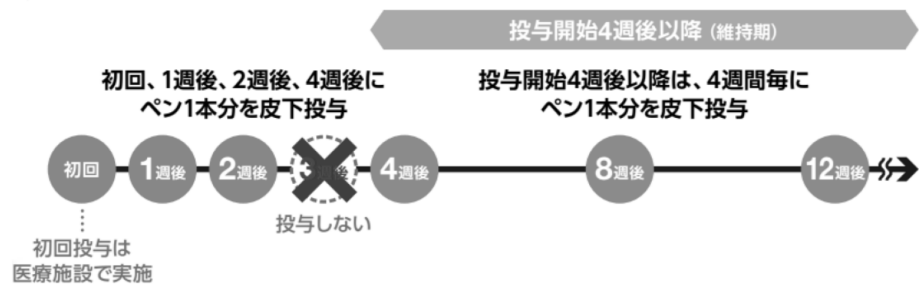
6. 用法及び用量

通常、成人にはオフアツムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 20mg を初回、1 週後、2 週後、4 週後に皮下注射し、以降は 4 週間隔で皮下注射する。

(解説)

本剤は、薬液が充填された安全装置付きプレフィルドシリンジ製剤を、使い捨てタイプの専用ペン型注入器に装着したコンビネーション製品であり、投与時に希釈及び溶解は不要である。

なお、皮下投与の注射部位は腹部、大腿部又は上腕部とし、投与ごとに注射部位を変えること。（「VIII-11. 適用上の注意」の項参照）



ケシンプタ適正使用ガイドより抜粋

(2) 用法及び用量の設定 経緯・根拠

皮下投与による用法用量設定試験（OMS112831 試験）において、RRMS 患者を対象にオフアツムマブを 3 用量（3 mg、30mg、又は 60mg）で 12 週ごと（以下、q12w）、又は 60mg を 4 週ごと（以下、q4w）に皮下投与した結果、B 細胞数は 30 mg まで用量依存的に速やかに減少し、B 細胞数がより低値の場合に新規 Gd 造影 T1 病変数が減少していたことから、十分な治療効果を得るためには B 細胞数を低く維持する必要があることが示唆された。しかしながら、60 mg q4w 群では、最も急速な B 細胞の枯渇が認められたものの、30 mg q12w 群及び 60 mg q12w 群と比較して Gd 造影 T1 病変の抑制効果に大きな違いは認められなかった。また、有害事象発現率は 60 mg q4w 群で最も高く、重篤な有害事象はすべて 60 mg 投与群で発現した。

OMS112831 試験のデータを用いて、モデル解析を実施した結果、B 細胞数を 8cells/ μ L 以下に速やかに減少させ、維持させることにより、Gd 造影 T1 病変の抑制効果が効果的に得られることが示唆された。また、モデル構築後のシミュレーションにおいて、導入投与として 20mg を 3 回（1 日目、7 日目、及び 14 日目）皮下投与することにより、95%超の患者で B 細胞数が 8cells/ μ L 以下に減少し、かつ 60mg 単回皮下投与に比べ効果的に B 細胞数が 8cells/ μ L 以下にまで減少することが示された。さらに、維持投与として 20mg を 4 週間隔で皮下投与することにより、B 細胞が減少しているほとんどの患者（95%超）で B 細胞数低値を維持できることが示された。

これらの結果に基づき、再発を伴う MS を対象とした海外第 III 相臨床試験（G2301 試験、G2302 試験）及び国際共同第 II 相臨床試験（G1301 試験）の用法用量を、「導入期にオフアツムマブ 20mg を初回投与時、1 週後、2 週後、維持期に 4 週後、以降 4 週間隔で皮下投与」と設定した。これらの試験の結果、G2301 試験及び G2302 試験では、teriflunomide に比べ有意なオフアツムマブによる再発予防効果及び身体的障害の進行抑制効果が示され、G1301 試験では、プラセボに比べ有意なオフアツムマブによる MRI 病変の抑制効果が示された。また、いずれの試験においても安全性プロファイルは良好であった。

以上のことから、本剤の用法用量は「通常、成人にはオフアツムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 20mg を初回、1 週後、2 週後、4 週後に皮下注射し、以降は 4 週間隔で皮下注射する」と設定した。

（「V-5. (2) 臨床薬理試験」、(3) 用量反応探索試験の項参照）

V-4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 投与予定日に本剤を投与できなかった場合は、できるだけ速やかに投与し、その後は「6.用法及び用量」に規定された投与間隔で投与すること。

(解説)

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

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

（「V-5. (2) 臨床薬理試験」の項参照）

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分	試験番号	対象・例数	試験デザイン	目的	投与（投与期間）	資料区分
国際共同 第Ⅱ相	G1301	RMS 患者 64 例 (日本人 32 例を含む)	二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 2 パート	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	コアパート：20mg 又はプラセボ を 1 日目、7 日目、14 日目、28 日 目、以降 4 週ごとに皮下投与（24 週間） 継続投与パート a)：20mg を 4 週ご とに皮下投与（24 週間以上 48 週間 以下）	◎
海外 第Ⅱ相	G2102	RMS 患者 284 例	ランダム化 非盲検 並行群間比較	生物学的 同等性 安全性 薬物動態	20mg を 1 日目、7 日目、14 日目、 28 日目、以降 4 週ごとに皮下投与 (ペン腹部、PFS 腹部、ペン大腿 部、PFS 大腿部)（12 週間）	◎
	OMS 112831	RRMS 患者 232 例	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 用量反応	有効性 安全性 用量反応 薬物動態 薬力学	3mg、30mg、60mg を 12 週ごと に皮下投与又は 60mg を 4 週ごと に皮下投与（24 週間：プラセボ対 照投与期 12 週間*、継続投与期 12 週間） *プラセボ対照投与期にプラセボを皮 下投与されていた患者には 12 週後に 3mg を単回皮下投与	○
	OMS 115102	RRMS 患者 38 例	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバ ー	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	100mg、300mg、700mg、又はプ ラセボを 2 週間隔で 2 回静脈内投 与（48 週間。24 週後にクロスオー バー）	○
海外 第Ⅲ相	G2301	RMS 患者 927 例	ランダム化 二重盲検 ダブルダミー 実薬対照 並行群間比較 event-driven	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	20mg を 1 日目、7 日目、14 日目、 28 日目、以降 4 週ごとに皮下投与 +プラセボ入りカプセルを 1 日目 から 1 日 1 回経口投与、又は、 teriflunomide 14mg 錠入りカプセル を 1 日目から 1 日 1 回経口投与 +プラセボを 1 日目、7 日目、14 日目、28 日目、以降 4 週ごとに皮 下投与 (最長 30 ヶ月)	◎
	G2302	RMS 患者 955 例	ランダム化 二重盲検 ダブルダミー 実薬対照 並行群間比較 event-driven	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	G2301 試験に同じ	◎

◎：評価資料、○：参考資料

RMS：再発を伴う多発性硬化症、RRMS：再発寛解型多発性硬化症、PFS：プレフィルドシリンジ製剤

a) 継続投与パートでは、二重盲検負荷投与期として、コアパートのプラセボ群には 24 週、25 週及び 26 週にオフアツム
マブ 20mg を負荷投与、コアパートのオフアツムマブ群には 24 週にオフアツムマブ 20mg、25 週及び 26 週にはプラセボ
を皮下投与した。

※各臨床試験に用いた製剤：G1301 試験、G2301 試験及び G2302 試験では PFS 製剤（グラクソ・スミスクラ
イン社製造）、G2102 試験では PFS 製剤（グラクソ・スミスクライン社製造及びノバルティス社製造）とペ
ン製剤（本剤）、OMS112831 試験ではバイアル製剤（酢酸処方）、OMS115102 試験ではバイアル製剤（ク
エン酸処方）

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

該当資料なし

2) 薬力学的試験

①B 細胞減少作用

i) 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (G1301 試験) ²⁾

RMS 患者 (32 例) にオファツムマブ 20mg 又はプラセボを皮下投与 (初回、1 週後、2 週後、4 週後、以降 4 週間隔で投与) したとき、B 細胞数の推移は以下のとおりであった。

	オファツムマブ群		プラセボ群	
	評価例数	B 細胞数 (cells/ μ L)	評価例数	B 細胞数 (cells/ μ L)
ベースライン	21	230.2 \pm 135.5	11	305.2 \pm 222.5
2 日目	21	9.9 \pm 16.2	11	339.5 \pm 165.9
5 日目	20	9.0 \pm 12.8	10	305.3 \pm 193.7
1 週目	21	4.5 \pm 5.1	11	276.6 \pm 167.0
2 週目	21	2.9 \pm 5.0	11	276.6 \pm 129.3
4 週目	21	2.4 \pm 4.0	10	281.6 \pm 110.0
12 週目	20	1.4 \pm 1.9	10	265.7 \pm 126.2
24 週目	19	0.9 \pm 1.2	8	235.1 \pm 119.4

平均値 \pm 標準偏差

(「V-5.(4)検証的試験」の項参照)

②投与中止後の B 細胞数に及ぼす影響

i) 海外第Ⅲ相臨床試験 (G2301 試験・G2302 試験) ^{3,4)} (外国人のデータ)

RMS 患者 1,882 例 (G2301 試験: 927 例、G2302 試験: 955 例) に、オファツムマブ 20mg を皮下投与 (初回、1 週後、2 週後、4 週後、以降は 4 週間隔で投与)、又は teriflunomide 14mg を経口投与 (1 日目から 1 日 1 回投与) して、最長 30 ヶ月間追跡した。

オファツムマブ投与中止 36 週目に B 細胞数がベースライン又は基準値下限 (40cells/ μ L) まで回復が認められた被験者の割合は、G2301 試験で 55.6% (15/27 例)、G2302 試験で 70.3% (26/37 例) であり、オファツムマブ投与中止後の B 細胞数の推移は以下のとおりであった。

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

平均値 \pm 標準偏差、a) 個別値

(「V-5.(4)検証的試験」の項参照)

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「下記患者における再発予防及び身体的障害の進行抑制: 再発寛解型多発性硬化症、疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症」、用法及び用量は「通常、成人にはオファツムマブ (遺伝子組換え) として 1 回 20mg を初回、1 週後、2 週後、4 週後に皮下注射し、以降は 4 週間隔で皮下注射する」である。

(3) 用量反応探索試験

海外第Ⅱ相臨床試験 [OMS112831 試験、外国人のデータ]⁵⁾

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量反応試験
対象	再発寛解型多発性硬化症 (RRMS) 患者 232 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> McDonald 診断基準 (2010 年改訂版) により MS と診断された 18~55 歳の患者 RRMS 以外の病型が疑われる臨床経過を有さない患者 スクリーニング前過去 1 年以内に 1 回以上の再発、過去 2 年以内に 2 回以上の再発、又は過去 2 年以内に 1 回以上の再発かつ過去 1 年以内に Gd 造影病変、のいずれかを認めた患者 スクリーニング時の EDSS が 0~5.5 で、スクリーニング前 30 日以内に再発がなく神経学的に安定している患者
試験方法	<p>本試験は、二重盲検投与期 (24 週間)、追跡調査期 (24 週間)、個別追跡調査期で構成され、二重盲検投与期及び追跡調査期を主要期間とし、追跡調査期を完了した患者を本試験完了者とした。</p> <p>二重盲検投与期 (プラセボ対照投与期 12 週間+継続投与期 12 週間、計 24 週間) : 対象患者をプラセボ群またはオフアツムマブ各群 [3mg、30mg、60mg を 12 週間隔 (q12w)、又は 60mg を 4 週間隔 (q4w) で皮下投与] のいずれかにランダムに割り付けた。プラセボ群は継続投与期開始時 (12 週目) にオフアツムマブ 3mg を単回投与し、それ以外の群は割り付けられた用法用量を継続した。</p> <p>追跡調査期 (24 週間) : 二重盲検投与期を完了又は中止した患者の安全性、有効性及び B 細胞数を評価した。</p> <p>個別追跡調査期 : 追跡調査期完了又は中止時に B 細胞数が基準値下限 (110cells/mm³) 又はベースライン値 (基準値下限未満の場合) まで回復しなかった患者を対象に、12 週間隔で B 細胞数及び安全性を B 細胞数が回復するまで (最長 132 週まで) 継続して評価した。</p>
評価項目	<p>有効性の主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与 12 週後まで (MRI 評価時点 : 4、8、12 週目) の新規 Gd 造影 T1 病変数 <p>有効性の副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与 24 週後まで (MRI 評価時点 : 4、8、12、16、20、24 週目) の新規 Gd 造影 T1 病変数 投与 12 週後までの Gd 造影 T1 病変累積数 投与 12 週後までの新規又は拡大 T2 病変数 など <p>薬力学的評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> CD19 陽性 B 細胞数 (本試験のデータを用いてモデル解析を実施し、以後の第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における用法用量を検討)
結果	<p>有効性</p> <p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与 12 週後まで (MRI 評価時点 : 4、8、12 週目) の新規 Gd 造影 T1 病変平均累積数 (MRI スキャン 1 回あたり) は、プラセボ群 0.99、3mg/q12w 群 0.35、30mg/q12w 群 0.35、60mg/q12w 群 0.35、60mg/q4w 群 0.35 であり、プラセボ群に比べすべてのオフアツムマブ群で有意に減少した ($p < 0.001$、ベイス情報量規準に基づく Emax モデル解析)。 投与開始後の最初の 4 週間の MRI データは、ベースラインの疾患活動性の影響を受け、オフアツムマブの B 細胞溶解作用の効果を適切に評価できない可能性が考えられることから、最初の 4 週間の MRI データは除き投与 4~12 週後まで (MRI 評価時点 : 8、12 週目) を対象に事後解析を実施した。その結果、新規 Gd 造影 T1 病変平均累積数 (MRI スキャン 1 回あたり) はプラセボ群 0.84、3mg/q12w 群 0.25、30mg/q12w 群 0.09、60mg/q12w 群 0.08、60mg/q4w 群 0.07 であり、プラセボ群に比べすべてのオフアツムマブ群で有意に減少した (3mg/q12w 群 $p = 0.002$、他のオフアツムマブ群 $p < 0.001$)。減少率は 3mg/q12w 群 71%、30mg/q12w 群 90%、60mg/q12w 群 91%であり、用量依存的な減少が認められた (ベイス情報量規準に基づく Emax モデル解析)。 <p>[副次評価項目]</p> <p>1) 投与 24 週後までの新規 Gd 造影 T1 病変数 投与 24 週後まで (MRI 評価時点 : 4、8、12、16、20、24 週目) の新規 Gd 造影 T1 病変の平均累積数 (MRI スキャン 1 回あたり) は、プラセボ群 0.67、3mg/q12w 群 0.25、30mg/q12w 群 0.25、60mg/q12w 群 0.23、60mg/q4w 群 0.15 であり、プラセボ群に比べ</p>

	<p>すべてのオフアツムマブ群で有意に減少した。減少率は 3mg/q12w 群及び 30mg/q12w 群 62% (p=0.003)、60mg/q12w 群 65% (p=0.001)、60mg/q4w 群 77% (p<0.001) であった (Emax モデルにより解析)。</p> <p>2) 投与 12 週後までの Gd 造影 T1 病変数 (新規病変を含む) 投与 4~12 週後まで (MRI 評価時点: 8、12 週目) の Gd 造影 T1 病変平均累積数 (MRI スキャン 1 回あたり) は、プラセボ群 1.35、3mg/q12w 群 0.37、30mg/q12w 群 0.47、60mg/q12w 群 0.43、60mg/q4w 群 0.31 であり、プラセボ群に比べすべてのオフアツムマブ群で有意に減少した。減少率は 3mg/q12w 群 73% (p<0.001)、30mg/q12w 群 65% (p=0.007)、60mg/q12w 群 68% (p=0.002)、60mg/q4w 群 77% (p<0.001) であった (Emax モデルにより解析)。</p> <p>3) 投与 12 週後までの新規又は拡大 T2 病変数 投与 4~12 週後まで (MRI 評価時点: 8、12 週目) の新規又は拡大 T2 病変平均累積数 (MRI スキャン 1 回あたり) は、プラセボ群 0.83、3mg/q12w 群 0.36、30mg/q12w 群 0.11、60mg/q12w 群 0.09、60mg/q4w 群 0.08 であり、プラセボ群に比べすべてのオフアツムマブ群で有意に減少した。減少率は 3mg/q12w 群 57% (p=0.026)、30mg/q12w 群 87% (p<0.001)、60mg/q12w 群及び 60mg/q4w 群 90% (p<0.001) であった (Emax モデルにより解析)。</p> <p>[薬力学的評価項目] 投与 4~20 週目までの B 細胞数と 24 週目での新規 Gd 造影累積病変容積との関係を解析した結果、B 細胞数が 8cells/μL 以下でスクリーニング時の新規 Gd 造影病変の有無によらず投与 24 週目の新規 Gd 造影累積病変容積が最も小さくなることが示された。 そこで、経験的モデルを用い、用量及び投与回数を変えることにより B 細胞数 8cells/μL 以下を達成する患者の割合をシミュレートした結果、導入期 (観察期間 4 週間) において 60mg までの単回投与では患者の 66%で、20mg の週 1 回 3 週間投与では患者の 99%で B 細胞数 8cells/μL 以下を達成できると予測された。また、B 細胞数が減少している患者にオフアツムマブを投与したときの B 細胞減少レベルに関してシミュレートした結果、維持用量 20mg (4 週間隔) を用いたときにほとんどの患者 (98%) で B 細胞減少が維持されると予測された。 これらの結果から、導入投与として 20mg を 1、7 及び 14 日目に投与し、28 日目以降は維持投与として 20mg を 4 週間隔で投与する用法用量が選択された。</p>
安全性	<p><二重盲検投与期のプラセボ対照投与期 (0~12 週) ></p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用発現率は、プラセボ群 22% (15/67)、3mg/q12w 群 50% (17/34)、30mg/q12w 群 53% (17/32)、60mg/q12w 群 50% (17/34)、60mg/q4w 群 69% (44/64) で、主な副作用 (いずれかの群で発現率 5%以上) は注射に伴う反応 (プラセボ群 15%、オフアツムマブ群 41%~66%) であった。 重篤な有害事象は 60mg/q4w 群で 4 例 (注射に伴う反応 2 例、胆石症及び低カリウム血症各 1 例)、60mg/q12w 群で 1 例 (サイトカイン放出症候群) 発現した。このうち、注射に伴う反応の 2 例 (1 例は Grade 1 の発熱、頻脈及び高血圧、他の 1 例は Grade 3 の悪寒、悪心及び嘔吐) 及びサイトカイン放出症候群の 1 例 (Grade 2 の悪心、嘔吐及び悪寒であり、外来で長時間観察することができず入院を要したため重篤な事象として報告された) は、オフアツムマブとの関連ありと判断されたが、投与中止には至らなかった。 投与中止に至った有害事象は、3mg/q12w 群の 2 例に 3 件 (注射に伴う反応、食欲減退、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 件)、30mg/q12w 群の 1 例 (注射に伴う反応)、60mg/q4w 群の 1 例 (注射に伴う反応) に認められた。食欲減退以外の事象はオフアツムマブ投与との関連ありと判断された。 <p><二重盲検投与期の継続投与期 (12~24 週) ></p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用発現率は全体で 22% (49/219) であり、主な副作用 (いずれかの群で発現率 5%以上) は注射に伴う反応 (60mg/q4w 群 8%~60mg/q12w 群 18%) 及び網状赤血球数減少 (30mg/q12w 群 7%) であった。 重篤な有害事象は、3mg/q12w 群の 1 例に 2 件 (血管浮腫及び蕁麻疹) 認められ、いずれの事象もオフアツムマブとの関連ありと判断された。 投与中止に至った有害事象は、3mg/q12w 群の 2 例 3 件 (血中 IgG 減少、蕁麻疹及び血管浮腫各 1 件)、60mg/q4w 群の 1 例 1 件 (血中 IgG 減少) であり、いずれの事象もオフアツムマブとの関連ありと判断された。

		<p><追跡調査期（24～48週）></p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用発現率は全体で9%（20/220）であり、主な副作用（いずれかの群で2例以上に発現）は、尿路感染3例（60mg/q12w群2例、30mg/q12w群1例）であった。 重篤な有害事象は全体で9例12件発現し、プラセボ群で5例6件（プリンツメタル狭心症、企图的過量投与、中毒性結節性甲状腺腫、腹腔内出血、急性精神病及び卵巣嚢胞破裂各1件）、60mg/q4w群で2例4件（顔面損傷、頭部損傷、硬膜下血腫及び薬物性肝障害各1件）、3mg/q12w群で1例1件（上室性頻脈性不整脈）、30mg/q12w群で1例1件（脳損傷）であった。薬物性肝障害の1件（60mg/q4w群）はオフアツムマブとの関連ありと判断された。 本試験において死亡の報告はなかった。
--	--	--

注）本剤の承認されている効能又は効果は「下記患者における再発予防及び身体的障害の進行抑制：再発寛解型多発性硬化症、疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症」、用法及び用量は「通常、成人にはオフアツムマブ（遺伝子組換え）として1回20mgを初回、1週後、2週後、4週後に皮下注射し、以降は4週間隔で皮下注射する」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第Ⅱ相臨床試験 (G1301 試験)²⁾

目的	RMS 患者を対象に、オファツムマブ 20mg を皮下投与したときの有効性及び安全性を、プラセボとの比較により評価する。
試験デザイン	国際多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較
実施国	日本、ロシア
対象	RMS 患者 64 例 (日本人 32 例を含む)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> McDonald 診断基準 (2010 年改訂版) により MS と診断された 18~55 歳の患者 RRMS 又は疾患活動性を有する SPMS 患者 スクリーニング前 2 年以内に新規の神経学的異常又は既存の神経学的異常の悪化が 1 回以上認められ、かつ、ランダム化前 1 年以内に MRI で疾患活動性 (Gd 造影 T1 病変、もしくは新規又は拡大 T2 病変) が認められた患者 スクリーニング時の EDSS スコアが 0~5.5 で、ランダム化前 1 ヶ月間、神経学的に安定している患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 視神経脊髄炎の診断基準に合致する患者 進行性多巣性白質脳症に合致する神経学的所見を有する患者 MS 以外の免疫系の活動性慢性疾患を有する患者
試験方法	<p><コアパート> 二重盲検投与期 (24 週間) : 対象患者をオファツムマブ群又はプラセボ群に 2 : 1 の比で、地域 (日本又は外国) 及びベースライン時の Gd 造影 T1 病変数 (0 又は 1 以上) を層別因子としてランダム化し、割り付けられた治験薬 (1 回 20mg) を 1、7、14 及び 28 日目 (4 週)、以降 4 週ごとに 20 週まで皮下投与した。</p> <p><継続投与パート> 二重盲検投与期 (4 週間) : コアパートでプラセボ群であった患者には 24、25 及び 26 週時にオファツムマブ 20mg を皮下投与し、オファツムマブ群であった患者には 24 週時にオファツムマブ 20mg を、25 及び 26 週時にプラセボを皮下投与した。</p> <p>非盲検投与期 (20 週間以上 44 週間以下) : すべての患者に 28 週時以降 4 週ごとにオファツムマブ 20mg を皮下投与した。</p> <p>※初回投与 (1 日目) は院内にて医療機関のスタッフが皮下投与することとしたが、2 回目以降は患者の希望に応じて、院内にてスタッフの監視下で患者又は介護者が自己投与できるように指導した。25 週時以降は、患者の希望に応じて医師の判断により患者又は介護者による在宅自己投与を許容した。</p>
主要評価項目	コアパートにおける投与 24 週後まで (MRI 評価時点 : 12、16、20、24 週時) の Gd 造影 T1 病変数 (MRI スキャン 1 回あたり)
副次評価項目	<p><コアパート> 年間の新規又は拡大 T2 病変数、年間再発率 (1 年あたりの確定再発^{*1}数)、初回再発までの期間^{*2}</p> <p>PK/PD 評価項目 : CD19 陽性 B 細胞数、血漿中オファツムマブ濃度</p> <p><継続投与パート> Gd 造影 T1 病変数 (MRI スキャン 1 回あたり)、年間の新規又は拡大 T2 病変数、年間再発率、初回再発までの期間</p> <p>*1 確定再発の基準 : EDSS スコアが前回の評価 (再発中の評価を除く) と比べ 0.5 ポイント以上増加、又は 2 種類以上の機能別障害度 (FS) で 1 ポイント増加、もしくは 1 種類の FS (膀胱直腸機能及び大脳機能を除く) で 2 ポイント以上増加を伴う再発。EDSS 評価を実施していない場合、又は再発を確認するための基準を満たしていない場合は、再発開始日から 30 日以内 (EDSS 評価日-再発開始日 ≤ 30) 及び再発終了日以前のすべての EDSS 評価 (EDSS 評価日 < 再発終了日) を確認し、基準を満たした EDSS 評価が 1 つ以上ある場合を確定再発、それ以外の場合は未確定の再発とした。</p> <p>*2 治験薬の投与開始日から確定再発が初めて認められるまでの期間</p>

解析方法	<p>有効性評価項目は、投与 24 週後までのコアパートの解析には最大の解析対象集団（FAS：ランダム化されたすべての患者集団）、投与 24 週以降の継続投与パートを含む解析には Extension FAS（継続投与パートでオフアツムマブが 1 回以上投与されたすべての患者集団）を主要解析集団として解析した。</p> <p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与 24 週後までの Gd 造影 T1 病変数 オファツムマブ群のプラセボ群に対する優越性を、対数リンクによる負の二項回帰モデルを用いて検証した。Gd 造影 T1 病変数の累積数を反応変数、MRI スキャン回数の自然対数をオフセット変数として用いた。本モデルには、投与群、地域（日本又は外国）、ベースラインの Gd 造影 T1 病変数（0 又は 1 以上）を要因として含めた。Gd 造影 T1 病変数を 95%信頼区間とともに投与群別に推定し、投与群間差を 95%信頼区間及び p 値とともに算出した。また、1 スキャンあたりの Gd 造影 T1 病変数の相対的な減少率を、「当該病変数の比-1」として算出し、割合（%）として示した。主要評価項目に関する地域間（日本又は外国）の一貫性を評価するため、投与群と地域の交互作用を要因として含めた統計モデルを用い、投与 24 週後までの Gd 造影 T1 病変の累積数を投与群別及び地域別に解析して、投与群間差を地域別に 95%信頼区間とともに算出し、いずれの地域でも投与群間差が 1 未満の場合に治療効果が地域間で一貫していると定義した。また、投与群と地域の交互作用の p 値を示した。 <p>[副次評価項目]</p> <p><コアパート></p> <ul style="list-style-type: none"> 年間の新規又は拡大 T2 病変数 投与 24 週後までの年間の新規又は拡大 T2 病変数は、オフアツムマブ群のプラセボ群に対する優越性を、対数リンクによる負の二項回帰モデルを用いて検証した。前回の MRI スキャンの新規又は拡大 T2 病変数を反応変数、ベースラインから当該 MRI 評価までの期間（年）の自然対数をオフセット変数として用いた。本モデルには、投与群、地域（日本又は外国）、ベースラインの Gd 造影 T1 病変数（0 又は 1 以上）を要因、ベースラインの T2 病変容積を連続変数の共変量として含めた。年間の新規又は拡大 T2 病変数を 95%信頼区間とともに投与群別に推定し、投与群間差を 95%信頼区間及び p 値とともに算出した。また、年間の新規又は拡大 T2 病変数の相対的な減少率を「当該年間病変数の比-1」として算出し、割合（%）として示した。 年間再発率 投与 24 週後までの評価では、患者ごとの確定再発の累積数を反応変数、試験期間（年）の自然対数をオフセット変数とし、対数リンクによる負の二項回帰モデルを用いて推定した。本モデルには、投与群、地域（日本又は外国）及びオフセット変数のみを含むモデルを採用した。各投与群の調整年間再発率（共変量で調整したモデルに基づく推定値）、プラセボ群と比較したオフアツムマブ群の年間再発率の比とその 95%信頼区間、及び年間再発率の低下率を推定した。各カットオフ時点での年間再発率の試験期間は、（カットオフ日-治療薬初回投与日+1）/365.25 として算出した。 初回再発までの期間 投与 24 週後までの評価では、投与群、地域（日本又は外国、及びベースラインの Gd 造影 T1 病変数（0 又は 1 以上）を要因、ベースラインの過去 1 年間の再発回数及び EDSS を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用い、プラセボ群に対するオフアツムマブ群のハザード比の推定値、95%信頼区間、及び p 値を算出した。 <p><継続投与パート></p> <p>投与 48 週後までの Gd 造影 T1 病変数は、投与群、投与期間及び在宅自己投与の有無別に要約統計量を算出した。 投与 48 週後までの年間の新規又は拡大 T2 病変数、年間再発率については、投与群及び投与期間別に要約統計量を算出した。 投与 48 週後までの初回再発までの期間は、投与群別にイベント累積発現率の推移を Kaplan-Meier 曲線を用いて示した。</p>	
結果	患者背景	ランダム化された患者（64 例）の 85.9%は女性で、平均年齢は 35.2 歳、アジア人と白人の割合はそれぞれ 50.0%であった。プラセボ群に比べオフアツムマブ群で男性の割合が高く（9.5% vs 16.3%）、平均体重が軽い（64.87kg vs 58.31kg）ほかは、人口統計学的特性に投

与群間で大きな違いはみられなかった。
MS 初発からの平均罹病期間は 7.95 年、MS 診断後の平均期間は 5.40 年、過去 12 ヶ月の平均再発回数は 1.5 回、直近の再発からの平均期間は 7.27 ヶ月、EDSS スコア中央値（範囲）は 2.00（0.0～5.0）、Gd 造影 T1 病変数中央値（範囲）は 0.0（0～14）、Gd 造影 T1 病変がみられなかった患者が 56.3%、MS の疾患修飾薬による治療歴ありの患者が 68.8%であった。プラセボ群に比べオファツムマブ群で、過去 12 ヶ月の平均再発回数が多く（1.2 回 vs 1.6 回）、Gd 造影 T1 病変がみられなかった患者が高率（47.6% vs 60.5%）であったが、その他のベースラインの疾患特性については投与群間で大きな違いはみられなかった。

有効性 <コアパート>
FAS（64 例）における投与期間の中央値（最小値～最大値）は、オファツムマブ群 199.0（59～202）日、プラセボ群 199.0（45～201）日であった。
（コアパートのデータカットオフ日：2019 年 12 月 26 日）

[主要評価項目]
・投与 24 週間までの Gd 造影 T1 病変数（全体）
負の二項回帰モデルで推定した投与 24 週間までの Gd 造影 T1 病変数（調整平均値）は、プラセボ群に比べてオファツムマブ群で 93.6%減少した（ $p < 0.001$ ）。

投与 24 週間までの Gd 造影 T1 病変数（FAS）

	Gd 造影 T1 病変数* (95%信頼区間)	プラセボとの比較	
		群間比 (95%信頼区間)	p 値
オファツムマブ群 (n=39)	0.0670 (0.027, 0.167)	0.064 (0.018, 0.232)	p < 0.001
プラセボ群 (n=20)	1.0413 (0.465, 2.331)		

*調整平均値、MRI スキャン 1 回あたり

・投与 24 週間までの Gd 造影 T1 病変数（地域別、副次目的）
負の二項回帰モデルで推定した投与 24 週間までの Gd 造影 T1 病変数（調整平均値）は、国内被験者（n=29）ではオファツムマブ群（n=19）が 0.1999、プラセボ群（n=10）が 1.4682（群間比 0.136、95%信頼区間：0.036, 0.513）で、プラセボ群に比べてオファツムマブ群で 86.4%減少した。また、外国被験者（n=30）では、オファツムマブ群（n=20）が 0.0000、プラセボ群（n=10）が 0.6774（群間比 0.000、95%信頼区間：0.000, 0.000）で、プラセボ群に比べてオファツムマブ群で 100.0%減少した。
国内被験者及び外国被験者のいずれにおいても、Gd 造影 T1 病変数のプラセボ群に対するオファツムマブ群の比は 1 未満であり、オファツムマブの Gd 造影 T1 病変抑制効果について地域間の一貫性が示された。

[副次評価項目]
・新規又は拡大 T2 病変数
負の二項回帰モデルで推定した年間の新規又は拡大 T2 病変数（対ベースライン比）は、プラセボ群に比べてオファツムマブ群で 71.6%減少した（ $p = 0.002$ ）。

年間の新規又は拡大 T2 病変数（FAS）

	新規又は拡大 T2 病変数* (95%信頼区間)	プラセボとの比較	
		群間比 (95%信頼区間)	p 値
オファツムマブ群 (n=40)	3.7344 (2.354, 5.925)	0.284 (0.130, 0.620)	p = 0.002
プラセボ群 (n=20)	13.1533 (7.197, 24.039)		

*調整済み年間平均比、対ベースライン

・年間再発率
負の二項回帰モデルで推定した年間再発率は、プラセボ群に比べてオフアツムマブ群で58.0%低下した (p=0.119)。

年間再発率 (FAS)

	調整済み年間再発率 (95%信頼区間)	プラセボとの比較	
		群間比 (95%信頼区間)	p 値
オフアツムマブ群 (n=43)	0.2640 (0.111, 0.629)	0.420 (0.141, 1.250)	p=0.119
プラセボ群 (n=21)	0.6286 (0.276, 1.430)		

・初回再発までの期間
Cox 比例ハザードモデルで推定したプラセボ群に対するオフアツムマブ群の初回再発のハザード比は 0.49 (95%信頼区間: 0.16, 1.48) であり、プラセボ群に比べオフアツムマブ群で初回再発の発現リスクが 51.4%減少した (p=0.203)。

<継続投与パート>

Extension FAS (59 例) における投与期間の中央値 (最小値~最大値) は、オフアツムマブ群 394.0 (212~538) 日、プラセボ-オフアツムマブ群 228.0 (197~369) 日であった。
(継続投与パートのデータカットオフ日: 2020 年 6 月 22 日)

[副次評価項目]

・投与 48 週後までの Gd 造影 T1 病変数 (全体)

Gd 造影 T1 病変数 (平均値) は、プラセボ-オフアツムマブ群において、プラセボからオフアツムマブに切替えたことにより、顕著に減少した。また、オフアツムマブ群において、最初の 24 週後までに比べ、投与 24~48 後まででさらに減少した。

投与期間別の Gd 造影 T1 病変数 (Extension FAS)

	Gd 造影 T1 病変数*	
	オフアツムマブ群 (n=40)	プラセボ-オフアツムマブ群 (n=19)
投与 24 週後まで	0.106	1.150
投与 24~48 週後まで	0.027	0.025

*平均値、MRI スキャン 1 回あたり

・新規又は拡大 T2 病変数

年間の新規又は拡大 T2 病変数 (対ベースライン比) は、プラセボ-オフアツムマブ群において、プラセボからオフアツムマブに切替えたことにより、顕著に減少した。また、オフアツムマブ群において、最初の 24 週後までに比べ、投与 24~48 後まででさらに減少した。

年間の新規又は拡大 T2 病変数 (Extension FAS)

	新規又は拡大 T2 病変数*	
	オフアツムマブ群 (n=40)	プラセボ-オフアツムマブ群 (n=19)
投与 24 週後まで	4.810	12.080
投与 24~48 週後まで	0.230	0.813

*年間平均比、対ベースライン

	<p>・年間再発率 年間再発率は、プラセボ-オフアツムマブ群において、プラセボからオフアツムマブに切替えたことにより、顕著に減少した。また、オフアツムマブ群において、最初の 24 週後までに比べ、投与 24～48 後まででさらに減少した。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="3">年間再発率 (Extension FAS)</th> </tr> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">年間再発率</th> </tr> <tr> <th>オフアツムマブ群 (n=40)</th> <th>プラセボ-オフアツムマブ群 (n=19)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与 24 週後まで</td> <td>0.217</td> <td>0.684</td> </tr> <tr> <td>投与 24～48 週後まで</td> <td>0.081</td> <td>0.083</td> </tr> </tbody> </table>	年間再発率 (Extension FAS)				年間再発率		オフアツムマブ群 (n=40)	プラセボ-オフアツムマブ群 (n=19)	投与 24 週後まで	0.217	0.684	投与 24～48 週後まで	0.081	0.083
年間再発率 (Extension FAS)															
	年間再発率														
	オフアツムマブ群 (n=40)	プラセボ-オフアツムマブ群 (n=19)													
投与 24 週後まで	0.217	0.684													
投与 24～48 週後まで	0.081	0.083													
PK/PD	<p>B 細胞数は、オフアツムマブ群のすべての被験者で投与 1 週目に基準値下限 (LLN) である 80 cells/μL 未満となり、投与 24 週目まで持続した。B 細胞数中央値は、投与 2 日目に 7cells/μL となり、導入投与終了時から投与 24 週目まで 1 cells/μL 以下であった。国内被験者における B 細胞数の推移は外国被験者と同様であった。なお、血漿中オフアツムマブ濃度は、外国被験者と比較して国内被験者で高く推移したが、平均体重 (国内被験者：54.06 kg、外国被験者：62.38 kg) の差に依存すると考えられた。</p>														
安全性	<p><コアパート></p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用発現率は、オフアツムマブ群 27.9% (12/43)、プラセボ群 38.1% (8/21) であった。主な副作用は、オフアツムマブ群では注射に伴う全身反応 (23.3%、10/43)、リンパ球減少症 (4.7%、2/43)、プラセボ群では注射に伴う全身反応 (33.3%、7/21)、注射部位反応 (9.5%、2/21) であった。※別紙「副作用発現頻度一覧表」参照 重篤な有害事象は、オフアツムマブ群の慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー 1 例であった。 投与中止に至った有害事象及び死亡は報告されなかった。 <p><継続投与パート></p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用発現率は、全体で 39.0% (23/59)、オフアツムマブ群 42.5% (17/40)、プラセボ群 31.6% (6/19) であった。主な副作用は、注射に伴う反応 (23.7%)、注射部位反応 (6.8%)、上咽頭炎及びリンパ球減少症 (各 3.4%) であった。※別紙「副作用発現頻度一覧表」参照 重篤な有害事象は、オフアツムマブ群に 2 例 (慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー及び急性心不全が各 1 例) 発現した。 投与中止に至った有害事象は、オフアツムマブ群に 2 例 (急性心不全及び肝炎ウイルス検査各 1 例) 発現した。 死亡は報告されなかった。 														

海外第Ⅲ相臨床試験（G2301 試験）³⁾

目的	RMS 患者を対象に、オファツムマブ 20mg 4 週ごと皮下投与の有効性及び安全性を teriflunomide 14mg 1 日 1 回経口投与と比較検証する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較、event-driven
実施国	アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、ブルガリア、カナダ、クロアチア、チェコ共和国、デンマーク、エストニア、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、インド、イスラエル、イタリア、メキシコ、オランダ、ポーランド、ロシア、スロバキア（スロバキア共和国）、スペイン、スウェーデン、スイス、タイ、トルコ、英国、米国
対象	RMS 患者 927 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> McDonald 診断基準（2010 年改訂版）により MS と診断された 18～55 歳の患者 RRMS 又は疾患活動性を有する SPMS 患者 次のいずれかに該当する疾患活動性が認められた患者：スクリーニング前 1 年以内に 1 回以上の再発、スクリーニング前 2 年以内に 2 回以上の再発、ランダム化前 1 年以内の Gd 造影病変 スクリーニング時の EDSS が 0～5.5 で、ランダム化前 1 ヶ月間、神経学的に安定している患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 視神経脊髄炎の診断基準に合致する患者 進行性多巣性白質脳症に合致する神経学的所見を有する患者 MS 以外の免疫系の活動性慢性疾患を有する患者 EDSS スコアが 2 以下かつ MS 罹病期間が 10 年以上の患者
試験方法	<p>二重盲検投与期（最長 30 ヶ月）：</p> <p>対象患者をオファツムマブ群又は teriflunomide 群に 1：1 の比で、地域及び MS の病型（RRMS 又は SPMS）を層別因子としてランダム化し、割り付けられた治験薬を二重盲検下で投与した。</p> <p>オファツムマブ群では、オファツムマブ 1 回 20mg を導入投与として初回投与時、1 週後、2 週後、維持投与として 4 週後、以降 4 週間隔で皮下投与し、プラセボを初回投与時から 1 日 1 回経口投与した。teriflunomide 群では、オファツムマブ群と同様の用法でプラセボを皮下投与し、teriflunomide 14mg を初回投与時から 1 日 1 回経口投与した。</p> <p>投与期間は試験終了基準をすべて満たすまで、ただし個々の患者の最長投与期間は 30 ヶ月とした。</p> <p>追跡調査期（最短 9 ヶ月）：</p> <p>二重盲検投与期を完了した患者は継続投与試験（G2399 試験）に参加可能とし、参加しない患者、治験薬投与を中止した患者のうち二重盲検投与期を継続することに同意しなかった患者及び試験終了（又は 30 ヶ月のいずれか早い方）の時点で治験薬投与中止後の追跡調査期間が 9 ヶ月未満であった患者を追跡調査期に移行した。</p>
主要評価項目	<p>年間再発率（1 年あたりの確定再発*数と定義）</p> <p>*確定再発：EDSS スコアが前回の評価（再発中の評価を除く）と比べ 0.5 ポイント以上増加、又は 2 種類以上の機能別障害度（FS）で 1 ポイント以上増加、もしくは 1 種類の FS（膀胱直腸機能及び大脳機能を除く）で 2 ポイント以上増加を伴う再発と定義</p>
副次評価項目	<p>[主要副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> EDSS に基づく 3 ヶ月持続する障害増悪（3mCDW）、6 ヶ月持続する障害増悪（6mCDW）、6 ヶ月持続する障害改善（6mCDI）が認められるまでの期間* Gd 造影 T1 病変数 年間の新規又は拡大 T2 病変数 血清ニューロフィラメント L 鎖（NfL）濃度 脳容積のベースラインからの減少率 <p>*EDSS に基づく障害関連の評価項目については、G2301 試験及び G2302 試験の併合解析とすることが事前に計画された。</p> <p>[その他の副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> 初回再発までの期間 T2 病変の容積のベースラインからの変化量

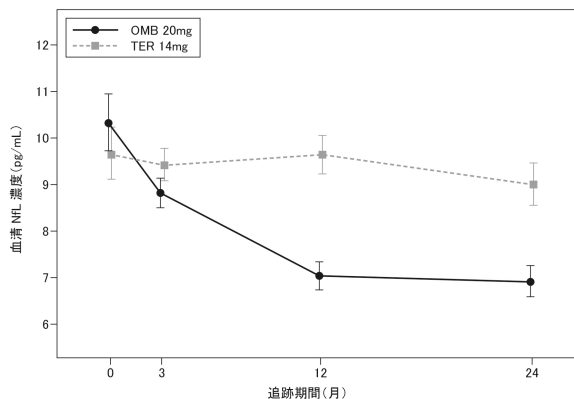
<p>解析方法</p>	<p>有効性評価項目は、最大の解析対象集団（FAS：ランダム化されたすべての患者集団）を主解析対象集団として解析した。</p> <p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・年間再発率 オファツムマブ群の teriflunomide 群に対する優越性を、対数リンク関数を使用し、投与群及び地域を要因、ベースラインの過去 1 年間の再発回数、EDSS、Gd 造影 T1 病変数及び年齢を共変量、患者ごとの確定再発の累積数を反応変数、患者ごとの試験期間（年）の自然対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルを用いて解析した（有意水準両側 0.05）。 本モデルで、各投与群の調整年間再発率（共変量で調整したモデルに基づく推定値）、teriflunomide 群と比較したオファツムマブ群の年間再発率の比とその 95%信頼区間、及び年間再発率の低下率を推定した。年間再発率の試験期間は、(二重盲検投与期の最終日 - 治療薬初回投与日 + 1) / 365.25 として算出した。 <p>[主要副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Gd 造影 T1 病変数 オファツムマブ群の teriflunomide 群に対する優越性を、負の二項回帰モデルを用いて検証した。本モデルには、投与群、地域を要因、年齢、ベースラインの Gd 造影 T1 病変数を連続共変量として含め、Gd 造影 T1 病変数の累積数を反応変数、MRI スキャン回数の自然対数をオフセット変数として用いた。 ・年間の新規又は拡大 T2 病変数 オファツムマブ群の teriflunomide 群に対する優越性を、負の二項回帰モデルを用いて検証した。本モデルには、投与群、地域を要因、年齢、ベースラインの新規又は拡大 T2 病変数を連続共変量として含め、前回の MRI スキャンの新規又は拡大 T2 病変数を反応変数、ベースラインから当該 MRI 評価までの期間（年）の自然対数をオフセット変数として用いた。 ・血清 NfL 濃度 オファツムマブ群の teriflunomide 群に対する優越性を検証した。NfL 濃度（幾何平均）は反復測定混合モデルを用いて検証した。 本モデルには、投与群、地域、年齢、Visit を要因とし、ベースラインの Gd 造影 T1 病変数、ベースラインの T2 病変容積、及び対数変換した NfL ベースライン濃度を連続共変量とした。また、投与の影響を経時的に変化させるために評価時点と投与群の交互作用も含めた。NfL 濃度の対数変換値を反応変数として用いた。 ・脳容積のベースラインからの減少率 オファツムマブ群の teriflunomide 群に対する優越性を、ランダム係数モデルを用いて検証した。本モデルには、投与群、地域を固定効果（要因）として、時間、ベースラインの Gd 造影病変数、ベースラインの T2 病変容積、ベースラインの脳容積を連続共変量として、また投与群と時間の交互作用を含めた。脳容積は頭蓋容積により補正した値を用い、脳容積の減少率はベースラインと比較した脳容積の変化率で評価した。 <p>※検定の多重性の調整 本試験の主要評価項目及び主要な副次評価項目の仮説検定は、以下の階層的な順序で実施した（有意水準：両側 0.05）。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 主要評価項目：年間再発率 2. 主要副次評価項目：Gd 造影 T1 病変数 3. 主要副次評価項目：年間の新規又は拡大 T2 病変数 4. 主要副次評価項目：血清 NfL 濃度 5. 主要副次評価項目：脳容積のベースラインからの減少率 <p>なお、障害進行関連の評価項目については、G2301 試験及び G2302 試験のいずれにおいても主要評価項目の優越性が認められた場合に、両試験を併合して有意水準 0.04875（両側）で検証することとした。</p>
-------------	--

結果	患者背景	<p>主な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に関して、投与群間でばらつきはみられなかった。ランダム化された患者（927例）の男女比は約1:2で女性が多く（68.5%）、平均年齢は38.4歳で、ほとんどが白人（88.8%）であった。MS診断後の期間平均値は5.71年、過去12カ月の再発回数平均値は1.2回、直近の再発からの期間平均値は7.53カ月、EDSSスコア中央値は3.00であった。また、MS疾患修飾薬による治療歴を有する患者が59.8%であった。</p>																																												
	有効性	<p>FAS（927例）における投与期間の中央値（最小値～最大値）は、オフアツムマブ群（465例）が613.0（31～873）日、teriflunomide群（462例）が580.0（13～848）日であった。 （主要解析のデータカットオフ日：2019年7月5日）</p> <p>[主要評価項目] ・年間再発率（確定再発） 負の二項回帰モデルで推定した年間再発率は、teriflunomide群に比べてオフアツムマブ群で50.5%低下した（$p < 0.001$）。</p> <p style="text-align: center;">年間再発率（FAS）</p> <table border="1" data-bbox="343 672 1460 873"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">調整年間再発率 (95%信頼区間)</th> <th colspan="2">teriflunomide群との比較</th> </tr> <tr> <th>群間比（95%信頼区間）</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>オフアツムマブ群 (n=454)</td> <td>0.11 (0.09, 0.14)</td> <td rowspan="2">0.495 (0.374, 0.654)</td> <td rowspan="2">p<0.001</td> </tr> <tr> <td>teriflunomide群 (n=452)</td> <td>0.22 (0.18, 0.26)</td> </tr> </tbody> </table> <p>[主要副次評価項目] ・Gd造影T1病変数 負の二項回帰モデルで推定したGd造影T1病変数（調整平均値）は、teriflunomide群に比べてオフアツムマブ群で97.5%低下した（$p < 0.001$）。</p> <p style="text-align: center;">Gd造影T1病変数（FAS）</p> <table border="1" data-bbox="343 1120 1460 1321"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Gd造影T1病変数* (95%信頼区間)</th> <th colspan="2">teriflunomide群との比較</th> </tr> <tr> <th>群間比（95%信頼区間）</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>オフアツムマブ群 (n=432)</td> <td>0.0115 (0.006, 0.022)</td> <td rowspan="2">0.025 (0.013, 0.049)</td> <td rowspan="2">p<0.001</td> </tr> <tr> <td>teriflunomide群 (n=422)</td> <td>0.4523 (0.356, 0.575)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*調整平均値、MRI スキャン1回あたり</p> <p>・年間の新規又は拡大T2病変数 投与12カ月後、投与24カ月後、及び二重盲検投与期の最終スキャン（EOS）時の年間新規又は拡大T2病変数の対ベースライン比は、いずれの時点もteriflunomide群に比べオフアツムマブ群で小さく、オフアツムマブ群のteriflunomide群に対する病変数減少率は投与12カ月後73.8%、投与24カ月後77.6%、EOS81.9%であった（いずれも$p < 0.001$、負の二項回帰モデル）。</p> <p style="text-align: center;">年間の新規又は拡大T2病変数（FAS）</p> <table border="1" data-bbox="343 1612 1460 1971"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与12カ月後</th> <th>投与24カ月後</th> <th>二重盲検投与期のEOS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>オフアツムマブ群 年間の新規又は拡大T2病変数*1 (95%信頼区間)</td> <td>(n=420) 1.13 (0.95, 1.33)</td> <td>(n=103) 0.72 (0.53, 0.98)</td> <td>(n=440) 0.72 (0.61, 0.85)</td> </tr> <tr> <td>teriflunomide群 年間の新規又は拡大T2病変数*1 (95%信頼区間)</td> <td>(n=407) 4.30 (3.71, 4.98)</td> <td>(n=93) 3.21 (2.42, 4.24)</td> <td>(n=431) 4.00 (3.47, 4.61)</td> </tr> <tr> <td>群間比*2 (95%信頼区間)</td> <td>0.26 (0.21, 0.33)</td> <td>0.22 (0.15, 0.34)</td> <td>0.18 (0.15, 0.22)</td> </tr> <tr> <td>p値</td> <td>p<0.001</td> <td>p<0.001</td> <td>p<0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>*1 調整年間平均比、対ベースライン *2 対teriflunomide群</p>		調整年間再発率 (95%信頼区間)	teriflunomide群との比較		群間比（95%信頼区間）	p値	オフアツムマブ群 (n=454)	0.11 (0.09, 0.14)	0.495 (0.374, 0.654)	p<0.001	teriflunomide群 (n=452)	0.22 (0.18, 0.26)		Gd造影T1病変数* (95%信頼区間)	teriflunomide群との比較		群間比（95%信頼区間）	p値	オフアツムマブ群 (n=432)	0.0115 (0.006, 0.022)	0.025 (0.013, 0.049)	p<0.001	teriflunomide群 (n=422)	0.4523 (0.356, 0.575)		投与12カ月後	投与24カ月後	二重盲検投与期のEOS	オフアツムマブ群 年間の新規又は拡大T2病変数*1 (95%信頼区間)	(n=420) 1.13 (0.95, 1.33)	(n=103) 0.72 (0.53, 0.98)	(n=440) 0.72 (0.61, 0.85)	teriflunomide群 年間の新規又は拡大T2病変数*1 (95%信頼区間)	(n=407) 4.30 (3.71, 4.98)	(n=93) 3.21 (2.42, 4.24)	(n=431) 4.00 (3.47, 4.61)	群間比*2 (95%信頼区間)	0.26 (0.21, 0.33)	0.22 (0.15, 0.34)	0.18 (0.15, 0.22)	p値	p<0.001	p<0.001	p<0.001
	調整年間再発率 (95%信頼区間)	teriflunomide群との比較																																												
		群間比（95%信頼区間）	p値																																											
オフアツムマブ群 (n=454)	0.11 (0.09, 0.14)	0.495 (0.374, 0.654)	p<0.001																																											
teriflunomide群 (n=452)	0.22 (0.18, 0.26)																																													
	Gd造影T1病変数* (95%信頼区間)	teriflunomide群との比較																																												
		群間比（95%信頼区間）	p値																																											
オフアツムマブ群 (n=432)	0.0115 (0.006, 0.022)	0.025 (0.013, 0.049)	p<0.001																																											
teriflunomide群 (n=422)	0.4523 (0.356, 0.575)																																													
	投与12カ月後	投与24カ月後	二重盲検投与期のEOS																																											
オフアツムマブ群 年間の新規又は拡大T2病変数*1 (95%信頼区間)	(n=420) 1.13 (0.95, 1.33)	(n=103) 0.72 (0.53, 0.98)	(n=440) 0.72 (0.61, 0.85)																																											
teriflunomide群 年間の新規又は拡大T2病変数*1 (95%信頼区間)	(n=407) 4.30 (3.71, 4.98)	(n=93) 3.21 (2.42, 4.24)	(n=431) 4.00 (3.47, 4.61)																																											
群間比*2 (95%信頼区間)	0.26 (0.21, 0.33)	0.22 (0.15, 0.34)	0.18 (0.15, 0.22)																																											
p値	p<0.001	p<0.001	p<0.001																																											

・血清 NFL 濃度

投与 3 ヶ月後、投与 12 ヶ月後、投与 24 ヶ月後の血清 NFL 濃度（調整済み幾何平均値）は、teriflunomide 群に比べオファツムマブ群で 7%、27%、23%減少した（それぞれ $p=0.011$ 、 $p<0.001$ 、 $p<0.001$ 、反復測定混合モデル）。

血清 NFL 濃度（調整済み幾何平均値）の推移（FAS）



・脳容積のベースラインからの減少率

投与 12 ヶ月後及び投与 24 ヶ月後の脳容積は、いずれの群もベースラインと比べて減少し、減少率は投与群間で大きな違いはみられなかった。年間変化率の群間差は 0.07（95%信頼区間：-0.02, 0.15）であった（ $p=0.116$ 、ランダム係数モデル）。

脳容積のベースラインからの減少率（FAS）

ベースラインからの変化率	年間変化率	投与 12 ヶ月後	投与 24 ヶ月後
オファツムマブ群 脳容積変化率 (%) *1 (95%信頼区間)	(n=418) -0.28 (-0.34, -0.22)	(n=369) -0.41 (-0.47, -0.36)	(n=86) -0.69 (-0.76, -0.62)
teriflunomide 群 脳容積変化率 (%) *1 (95%信頼区間)	(n=409) -0.35 (-0.41, -0.29)	(n=352) -0.24 (-0.30, -0.19)	(n=78) -0.59 (-0.66, -0.51)
群間差 (95%信頼区間)	0.07 (-0.02, 0.15)	-0.17 (-0.25, -0.09)	-0.10 (-0.20, -0.00)
p 値	$p=0.116$	$p<0.001$	$p=0.047$

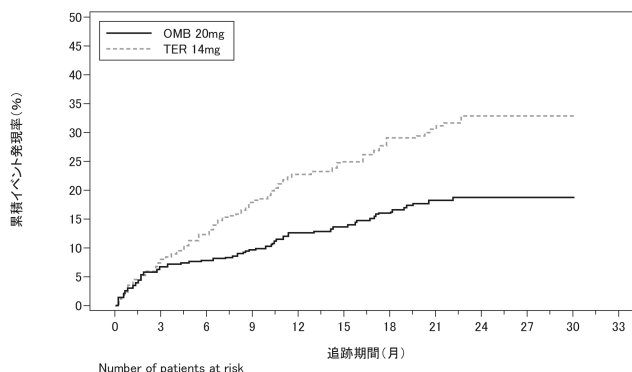
*1 調整平均値

[その他の副次評価項目]

・初回再発までの期間

Kaplan-Meier 法で推定した初回再発（確定再発）までの期間は、teriflunomide 群に比べてオファツムマブ群で有意に遅延し、オファツムマブ群では teriflunomide 群と比べ初回再発の発現リスクが 45.13%減少した（ハザード比 0.55、95%信頼区間：0.41, 0.73、 $p<0.001$ 、Cox 比例ハザードモデル）。

初回再発（確定再発）までの期間（FAS）



	<p>・ T2 病変容積のベースラインからの変化量</p> <p>投与 12 ヶ月後の T2 病変容積のベースラインからの変化量は、オフアツムマブ群では -1.4%、teriflunomide 群では 9.7%であった。投与 24 ヶ月後の変化量は、オフアツムマブ 群では -2.6%、teriflunomide 群では 13.5%であった。</p>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> ・ オファツムマブ群の副作用発現率は 44.3% (206/465) であった。主な副作用は、注射に伴う全身反応 16.3% (76/465)、注射部位反応 9.0% (42/465)、血中 IgM 減少 5.4% (25/465) であった。 ※別紙「副作用発現頻度一覧表」参照 ・ オファツムマブ群における重篤な有害事象の発現率は 10.3% (48/465) であった。主な事象 (2 例以上に発現) は、虫垂炎 (3 例、0.6%)、背部痛、胃腸炎、自殺念慮、注射に伴う反応及び回転性めまい (各 2 例、0.4%) であった。 ・ オファツムマブ群で投与中止に至った有害事象の発現率は 5.8%であった。主な事象 (2 例以上に発現) は、血中 IgM 減少 (10 例)、Ig 減少 (3 例) であった。 ・ 死亡例の報告はなかった。

海外第Ⅲ相臨床試験（G2302 試験）⁴⁾

目的	RMS 患者を対象に、オファツムマブ 20mg 4 週ごと皮下投与の有効性及び安全性を teriflunomide 14mg 1 日 1 回経口投与と比較検証する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較、event-driven
実施国	アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、ブルガリア、カナダ、クロアチア、チェコ共和国、フィンランド、フランス、ドイツ、ハンガリー、インド、イタリア、ラトビア、リトアニア、メキシコ、ノルウェー、ペルー、ポーランド、ポルトガル、ロシア、スロバキア（スロバキア共和国）、南アフリカ、スペイン、スイス、台湾、トルコ、英国、米国
対象	RMS 患者 955 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> • McDonald 診断基準（2010 年改訂版）により MS と診断された 18～55 歳の患者 • RRMS 又は疾患活動性を有する SPMS 患者 • 次のいずれかに該当する疾患活動性が認められた患者：スクリーニング前 1 年以内に 1 回以上の再発、スクリーニング前 2 年以内に 2 回以上の再発、ランダム化前 1 年以内の Gd 造影病変 • スクリーニング時の EDSS が 0～5.5 で、ランダム化前 1 ヶ月間、神経学的に安定している患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • 視神経脊髄炎の診断基準に合致する患者 • 進行性多巣性白質脳症に合致する神経学的所見を有する患者 • MS 以外の免疫系の活動性慢性疾患を有する患者 • EDSS スコアが 2 以下かつ MS 罹病期間が 10 年以上の患者
試験方法	<p>二重盲検投与期（最長 30 ヶ月）：</p> <p>対象患者をオファツムマブ群又は teriflunomide 群に 1：1 の比で、地域及び MS の病型（RRMS 又は SPMS）を層別因子としてランダム化し、割り付けられた治験薬を二重盲検下で投与した。</p> <p>オファツムマブ群では、オファツムマブ 1 回 20mg を導入投与として初回投与、1 週後、2 週後、維持投与として 4 週後、以降 4 週間隔で皮下投与し、プラセボを初回投与時から 1 日 1 回経口投与した。teriflunomide 群では、オファツムマブ群と同様の用法でプラセボを皮下投与し、teriflunomide 14mg を初回投与時から 1 日 1 回経口投与した。</p> <p>投与期間は試験終了基準をすべて満たすまで、ただし個々の患者の最長投与期間は 30 ヶ月とした。</p> <p>追跡調査期（最短 9 ヶ月）：</p> <p>二重盲検投与期を完了した患者は継続投与試験（G2399 試験）に参加可能とし、参加しない患者、治験薬投与を中止した患者のうち二重盲検投与期を継続することに同意しなかった患者及び試験終了（又は 30 ヶ月のいずれか早い方）の時点で治験薬投与中止後の追跡調査期間が 9 ヶ月未満であった患者を追跡調査期に移行した。</p>
主要評価項目	<p>年間再発率（1 年あたりの確定再発*数と定義）</p> <p>* 確定再発：EDSS スコアが前回の評価（再発中の評価を除く）と比べ 0.5 ポイント以上増加、又は 2 種類以上の機能別障害度（FS）で 1 ポイント以上増加、もしくは 1 種類の FS（膀胱直腸機能及び大脳機能を除く）で 2 ポイント以上増加を伴う再発と定義</p>
副次評価項目	<p>[主要副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> • EDSS に基づく 3mCDW、6mCDW、6mCDI が認められるまでの期間* • Gd 造影 T1 病変数 • 年間の新規又は拡大 T2 病変数 • 血清 NfL 濃度 • 脳容積のベースラインからの減少率 <p>* EDSS に基づく障害関連の評価項目については、G2301 試験及び G2302 試験の併合解析とすることが事前に計画された。</p> <p>[その他の副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 初回再発までの期間 • T2 病変の容積のベースラインからの変化量

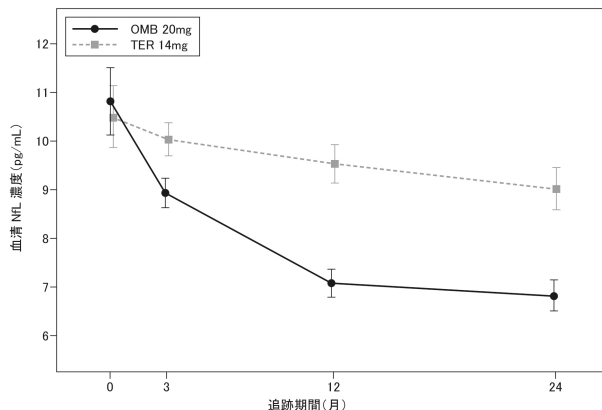
<p>解析方法</p>	<p>有効性評価項目は、最大の解析対象集団（FAS：ランダム化されたすべての患者集団）を主解析対象集団として解析した。</p> <p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・年間再発率 オファツムマブ群の teriflunomide 群に対する優越性を、対数リンク関数を使用し、投与群及び地域を要因、ベースラインの過去 1 年間の再発回数、EDSS、Gd 造影 T1 病変数及び年齢を共変量、患者ごとの確定再発の累積数を反応変数、患者ごとの試験期間（年）の自然対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルを用いて解析した（有意水準両側 0.05）。 本モデルで、各投与群の調整年間再発率（共変量で調整したモデルに基づく推定値）、teriflunomide 群と比較したオファツムマブ群の年間再発率の比とその 95%信頼区間、及び年間再発率の低下率を推定した。年間再発率の試験期間は、(二重盲検投与期の最終日 - 治療薬初回投与日 + 1) / 365.25 として算出した。 <p>[主要副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Gd 造影 T1 病変数 オファツムマブ群の teriflunomide 群に対する優越性を、負の二項回帰モデルを用いて検証した。本モデルには、投与群、地域を要因、年齢、ベースラインの Gd 造影 T1 病変数を連続共変量として含め、Gd 造影 T1 病変数の累積数を反応変数、MRI スキャン回数の自然対数をオフセット変数として用いた。 ・年間の新規又は拡大 T2 病変数 オファツムマブ群の teriflunomide 群に対する優越性を、負の二項回帰モデルを用いて検証した。本モデルには、投与群、地域を要因、年齢、ベースラインの新規又は拡大 T2 病変数を連続共変量として含め、前回の MRI スキャンの新規又は拡大 T2 病変数を反応変数、ベースラインから当該 MRI 評価までの期間（年）の自然対数をオフセット変数として用いた。 ・血清 NfL 濃度 オファツムマブ群の teriflunomide 群に対する優越性を検証した。NfL 濃度（幾何平均）は反復測定混合モデルを用いて検証した。 本モデルには、投与群、地域、年齢、Visit を要因とし、ベースラインの Gd 造影 T1 病変数、ベースラインの T2 病変容積、及び対数変換した NfL ベースライン濃度を連続共変量とした。また、投与の影響を経時的に変化させるために評価時点と投与群の交互作用も含めた。NfL 濃度の対数変換値を反応変数として用いた。 ・脳容積のベースラインからの減少率 オファツムマブ群の teriflunomide 群に対する優越性を、ランダム係数モデルを用いて検証した。本モデルには、投与群、地域を固定効果（要因）として、時間、ベースラインの Gd 造影病変数、ベースラインの T2 病変容積、ベースラインの脳容積を連続共変量として、また投与群と時間の交互作用を含めた。脳容積は頭蓋容積により補正した値を用い、脳容積の減少率はベースラインと比較した脳容積の変化率で評価した。 <p>※検定の多重性の調整 本試験の主要評価項目及び主要な副次評価項目の仮説検定は、以下の階層的な順序で実施した（有意水準：両側 0.05）。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 主要評価項目：年間再発率 2. 主要副次評価項目：Gd 造影 T1 病変数 3. 主要副次評価項目：年間の新規又は拡大 T2 病変数 4. 主要副次評価項目：血清 NfL 濃度 5. 主要副次評価項目：脳容積のベースラインからの減少率 <p>なお、障害進行関連の評価項目については、G2301 試験及び G2302 試験のいずれにおいても主要評価項目の優越性が認められた場合に、両試験を併合して有意水準 0.04875（両側）で検証することとした。</p>
-------------	--

結果	患者背景	<p>主な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に関して、投与群間でばらつきはみられなかった。ランダム化された患者（955例）の男女比は約1:2で女性が多く（66.8%）、平均年齢は38.1歳で、ほとんどが白人（87.4%）であった。MS診断後の期間平均値は5.54年、過去12カ月の再発回数平均値は1.3回、直近の再発からの期間平均値は7.73カ月、EDSSスコア中央値は2.50であった。また、MS疾患修飾薬による治療歴を有する患者が60.6%であった。</p>																																												
有効性	有効性	<p>FAS（955例）における投与期間の中央値（最小値～最大値）は、オフアツムマブ群（481例）が589.0（31～873）日、teriflunomide群（474例）が573.5（14～847）日であった。（主要解析のデータカットオフ日：2019年7月10日）</p> <p>[主要評価項目] ・年間再発率（確定再発） 負の二項回帰モデルで推定した年間再発率は、teriflunomide群に比べてオフアツムマブ群で58.5%低下した（$p < 0.001$）。</p> <p style="text-align: center;">年間再発率（FAS）</p> <table border="1" data-bbox="339 705 1449 900"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">調整年間再発率 (95%信頼区間)</th> <th colspan="2">teriflunomide群との比較</th> </tr> <tr> <th>群間比 (95%信頼区間)</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>オフアツムマブ群 (n=469)</td> <td>0.10 (0.08, 0.13)</td> <td rowspan="2">0.415 (0.308, 0.559)</td> <td rowspan="2">p<0.001</td> </tr> <tr> <td>teriflunomide群 (n=469)</td> <td>0.25 (0.21, 0.30)</td> </tr> </tbody> </table> <p>[主要副次評価項目] ・Gd造影T1病変数 負の二項回帰モデルで推定したGd造影T1病変数（調整平均値）は、teriflunomide群に比べてオフアツムマブ群で93.8%低下した（$p < 0.001$）。</p> <p style="text-align: center;">Gd造影T1病変数（FAS）</p> <table border="1" data-bbox="339 1120 1449 1314"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Gd造影T1病変数* (95%信頼区間)</th> <th colspan="2">teriflunomide群との比較</th> </tr> <tr> <th>群間比 (95%信頼区間)</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>オフアツムマブ群 (n=439)</td> <td>0.0317 (0.021, 0.048)</td> <td rowspan="2">0.062 (0.037, 0.101)</td> <td rowspan="2">p<0.001</td> </tr> <tr> <td>teriflunomide群 (n=434)</td> <td>0.5141 (0.402, 0.658)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*調整平均値、MRI スキャン1回あたり</p> <p>・年間の新規又は拡大T2病変数 投与12カ月後、投与24カ月後、及び二重盲検投与期の最終スキャン（EOS）時の年間新規又は拡大T2病変数の対ベースライン比は、いずれの時点もteriflunomide群に比べオフアツムマブ群で小さく、オフアツムマブ群のteriflunomide群に対する病変数減少率は投与12カ月後78.6%、投与24カ月後80.6%、EOS84.5%であった（いずれも$p < 0.001$、負の二項回帰モデル）。</p> <p style="text-align: center;">年間の新規又は拡大T2病変数（FAS）</p> <table border="1" data-bbox="339 1624 1449 1975"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与12カ月後</th> <th>投与24カ月後</th> <th>二重盲検投与期のEOS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>オフアツムマブ群 年間の新規又は拡大T2病変数*1 (95%信頼区間)</td> <td>(n=422) 0.94 (0.80, 1.11)</td> <td>(n=90) 0.72 (0.51, 1.02)</td> <td>(n=448) 0.64 (0.55, 0.75)</td> </tr> <tr> <td>teriflunomide群 年間の新規又は拡大T2病変数*1 (95%信頼区間)</td> <td>(n=410) 4.41 (3.83, 5.08)</td> <td>(n=76) 3.72 (2.68, 5.18)</td> <td>(n=443) 4.15 (3.64, 4.74)</td> </tr> <tr> <td>群間比*2 (95%信頼区間)</td> <td>0.21 (0.17, 0.27)</td> <td>0.19 (0.12, 0.31)</td> <td>0.15 (0.13, 0.19)</td> </tr> <tr> <td>p値</td> <td>p<0.001</td> <td>p<0.001</td> <td>p<0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>*1 調整年間平均比、対ベースライン *2 対teriflunomide群</p>		調整年間再発率 (95%信頼区間)	teriflunomide群との比較		群間比 (95%信頼区間)	p値	オフアツムマブ群 (n=469)	0.10 (0.08, 0.13)	0.415 (0.308, 0.559)	p<0.001	teriflunomide群 (n=469)	0.25 (0.21, 0.30)		Gd造影T1病変数* (95%信頼区間)	teriflunomide群との比較		群間比 (95%信頼区間)	p値	オフアツムマブ群 (n=439)	0.0317 (0.021, 0.048)	0.062 (0.037, 0.101)	p<0.001	teriflunomide群 (n=434)	0.5141 (0.402, 0.658)		投与12カ月後	投与24カ月後	二重盲検投与期のEOS	オフアツムマブ群 年間の新規又は拡大T2病変数*1 (95%信頼区間)	(n=422) 0.94 (0.80, 1.11)	(n=90) 0.72 (0.51, 1.02)	(n=448) 0.64 (0.55, 0.75)	teriflunomide群 年間の新規又は拡大T2病変数*1 (95%信頼区間)	(n=410) 4.41 (3.83, 5.08)	(n=76) 3.72 (2.68, 5.18)	(n=443) 4.15 (3.64, 4.74)	群間比*2 (95%信頼区間)	0.21 (0.17, 0.27)	0.19 (0.12, 0.31)	0.15 (0.13, 0.19)	p値	p<0.001	p<0.001	p<0.001
	調整年間再発率 (95%信頼区間)	teriflunomide群との比較																																												
		群間比 (95%信頼区間)	p値																																											
オフアツムマブ群 (n=469)	0.10 (0.08, 0.13)	0.415 (0.308, 0.559)	p<0.001																																											
teriflunomide群 (n=469)	0.25 (0.21, 0.30)																																													
	Gd造影T1病変数* (95%信頼区間)	teriflunomide群との比較																																												
		群間比 (95%信頼区間)	p値																																											
オフアツムマブ群 (n=439)	0.0317 (0.021, 0.048)	0.062 (0.037, 0.101)	p<0.001																																											
teriflunomide群 (n=434)	0.5141 (0.402, 0.658)																																													
	投与12カ月後	投与24カ月後	二重盲検投与期のEOS																																											
オフアツムマブ群 年間の新規又は拡大T2病変数*1 (95%信頼区間)	(n=422) 0.94 (0.80, 1.11)	(n=90) 0.72 (0.51, 1.02)	(n=448) 0.64 (0.55, 0.75)																																											
teriflunomide群 年間の新規又は拡大T2病変数*1 (95%信頼区間)	(n=410) 4.41 (3.83, 5.08)	(n=76) 3.72 (2.68, 5.18)	(n=443) 4.15 (3.64, 4.74)																																											
群間比*2 (95%信頼区間)	0.21 (0.17, 0.27)	0.19 (0.12, 0.31)	0.15 (0.13, 0.19)																																											
p値	p<0.001	p<0.001	p<0.001																																											

・血清 NfL 濃度

投与 3 カ月後、投与 12 カ月後、投与 24 カ月後の血清 NfL 濃度（調整済み幾何平均値）は、teriflunomide 群に比べオファツムマブ群で 11%、26%、24%といずれも有意に減少した（いずれも $p < 0.001$ 、反復測定混合モデル）。

血清 NfL 濃度（調整済み幾何平均値）の推移（FAS）



・脳容積のベースラインからの減少率

投与 12 カ月後及び投与 24 カ月後の脳容積は、いずれの群もベースラインと比べて減少し、減少率は投与群間で大きな違いはみられなかった。年間変化率の群間差は 0.07（95%信頼区間：-0.02, 0.15）で、有意差はなかった（ $p = 0.129$ 、ランダム係数モデル）。

脳容積のベースラインからの減少率（FAS）

ベースラインからの変化率	年間変化率	投与 12 カ月後	投与 24 カ月後
オファツムマブ群	(n=437)	(n=407)	(n=81)
脳容積変化率*1 (95%信頼区間)	-0.29 (-0.35, -0.23)	-0.44 (-0.49, -0.39)	-0.73 (-0.80, -0.66)
teriflunomide 群	(n=434)	(n=399)	(n=74)
脳容積変化率*1 (95%信頼区間)	-0.35 (-0.42, -0.29)	-0.24 (-0.30, -0.19)	-0.60 (-0.67, -0.52)
群間差 (95%信頼区間)	0.07 (-0.02, 0.15)	-0.20 (-0.27, -0.13)	-0.13 (-0.24, -0.02)
p 値	$p = 0.129$	$p < 0.001$	$p = 0.016$

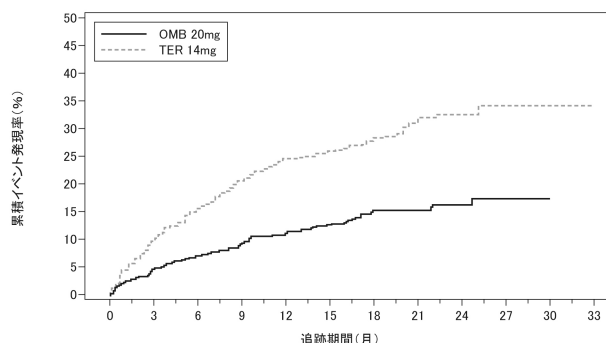
*1 調整平均値

[その他の副次評価項目]

・初回再発までの期間

Kaplan-Meier 法で推定した初回再発（確定再発）までの期間は、teriflunomide 群に比べてオファツムマブ群で有意に遅延し、オファツムマブ群では teriflunomide 群と比べ初回再発の発現リスクが 55.45%減少した（ハザード比 0.45、95%信頼区間：0.33, 0.60、 $p < 0.001$ 、Cox 比例ハザードモデル）。

初回再発（確定再発）までの期間（FAS）



	<p>・T2 病変の容積のベースラインからの変化量 投与 12 カ月後の T2 病変の容積のベースラインからの変化量は、オフアツムマブ群では-2.4%、teriflunomide 群では 10.1%であった。投与 24 カ月後の変化量は、オフアツムマブ群では-2.6%、teriflunomide 群では 17.8%であった。</p>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> ・オフアツムマブ群の副作用発現率は 57.8% (278/481) であった。主な副作用は、注射に伴う全身反応 24.7% (119/481)、注射部位反応 12.7% (61/481)、血中 IgM 減少 6.2% (30/481) であった。 ※別紙「副作用発現頻度一覧表」参照 ・オフアツムマブ群における重篤な有害事象の発現率は 7.9% (38/481) であった。主な事象 (2 例以上に発現) は、虫垂炎 (5 例)、尿路感染、基底細胞癌・子宮平滑筋腫、足関節部骨折、失神、及び胆石症 (各 2 例) であった。 ・オフアツムマブ群で投与中止に至った有害事象の発現率は 5.6%であった。主な事象 (2 例以上に発現) は、血中 IgM 減少 (9 例)、Ig 減少 (7 例)、血中 IgG 異常 (2 例) であった。 ・死亡例の報告はなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

製造販売後臨床試験（COMB157G2399 試験）：実施中

目的	本剤の長期投与時の安全性、忍容性、及び有効性の検討
実施期間	2021年3月23日～2028年12月
調査デザイン	多施設共同、非盲検、単一投与群
症例数	日本人最大29名を含む約2000名（オフアツムマブを投与するMS臨床試験に参加したことがある患者を登録）

特定使用成績調査（COMB157G1401 調査）：実施中

目的	本剤を使用実態下で長期投与したときの安全性等を確認する
実施期間	2021年6月に開始
調査デザイン	中央登録方式
症例数	330名（安全性解析対象症例として300名）を目標とする

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(7) その他

海外第Ⅲ相臨床試験（G2301 試験及び G2302 試験の併合解析）^{3,4)}

目的	RMS 患者を対象に、オフアツムマブ 20mg 4 週ごと皮下投与の有効性及び安全性を teriflunomide 14mg 1 日 1 回経口投与と比較検証する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較、event-driven
対象	RMS 患者 1,882 例
主な登録基準	（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）
主な除外基準	（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）
試験方法	（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）
主要評価項目	年間再発率（1 年あたりの確定再発*数と定義） * 確定再発：EDSS スコアが前回の評価（再発中の評価を除く）と比べ 0.5 ポイント以上増加、又は 2 種類以上の機能別障害度（FS）で 1 ポイント以上増加、もしくは 1 種類の FS（膀胱直腸機能及び大脳機能を除く）で 2 ポイント以上増加を伴う再発と定義
副次評価項目	[主要副次評価項目] ・ EDSS に基づく 3mCDW、6mCDW、6mCDI が認められるまでの期間* ・ Gd 造影 T1 病変数 ・ 年間の新規又は拡大 T2 病変数 ・ 血清 NFL 濃度 ・ 脳容積のベースラインからの減少率 * EDSS に基づく障害関連の評価項目については、G2301 試験及び G2302 試験の併合解析とすることが事前に計画された。 [その他の副次評価項目] ・ 初回再発までの期間 ・ T2 病変の容積のベースラインからの変化量
解析方法	有効性評価項目は、最大の解析対象集団（FAS：ランダム化されたすべての患者集団）を主解析対象集団として解析した。 ・ 障害進行／改善に関する主要な副次評価項目（EDSS に基づく 3mCDW、6mCDW、6mCDI が認められるまでの期間） オフアツムマブ群の teriflunomide 群に対する優越性を、試験を層、投与群及び地域を要因、ベースラインの EDSS を連続共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて検証した。両試験の併合データから、治療効果（teriflunomide 群に対するオフアツムマブ群）のハザード比の推定値、95%信頼区間、及び p 値を算出した。また、投与群別にイベント累積発現率の推移を Kaplan-Meier 曲線を用いて示し、試験と投与群の交互作用を伴う拡張モデルをデータに適合させ、試験間の相違を試験と投与群の交互作用の type-3test を用いて検定し p 値を算出した。 ・ 障害進行／改善に関する主要な副次評価項目以外のそれぞれの試験で評価した主要評価項目試験ごとの評価と同じ統計モデルを用いたが、試験をモデルに含め調整した。また、試験間の相違を試験と投与群の交互作用の type-3test を用いて検定し、p 値を算出した。 ※検定の多重性の調整 G2301 試験及び G2302 試験のいずれにおいても主要評価項目の優越性が認められた場合に、両試験を併合して以下の階層的な順序で障害進行関連の評価項目の仮説検定を有意水準 0.04875（両側）で検証することとした。 1. 主要副次評価項目：EDSS に基づく 3mCDW が認められるまでの期間 2. 主要副次評価項目：EDSS に基づく 6mCDW が認められるまでの期間 3. 主要副次評価項目：EDSS に基づく 6mCDI が認められるまでの期間

結果 **患者背景** 主な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に関して、投与群間でばらつきはみられなかった。FASでの男女比は約1:2で女性(67.6%)が多く、平均年齢は38.2歳、ほとんどの患者は白人(88.1%)であった。MS初発症状からの平均罹病期間は8.23年、MS診断後の平均期間は5.62年であり、MS診断後1年未満の被験者(32.3%)から15年以上の被験者(9.7%)まで広範な患者が組み入れられた。ほとんどの患者はRRMSであり、SPMSの被験者の割合は5.7%であった。過去1年間の平均再発回数は1.3回、直近の再発からの平均期間は7.63ヵ月であった。ベースラインのEDSSスコア中央値(範囲)は3.00(0.0~6.5)、Gd造影T1病変がみられなかった患者の割合は60.8%、MSの疾患修飾薬による治療歴を有する患者の割合は60.2%であった。

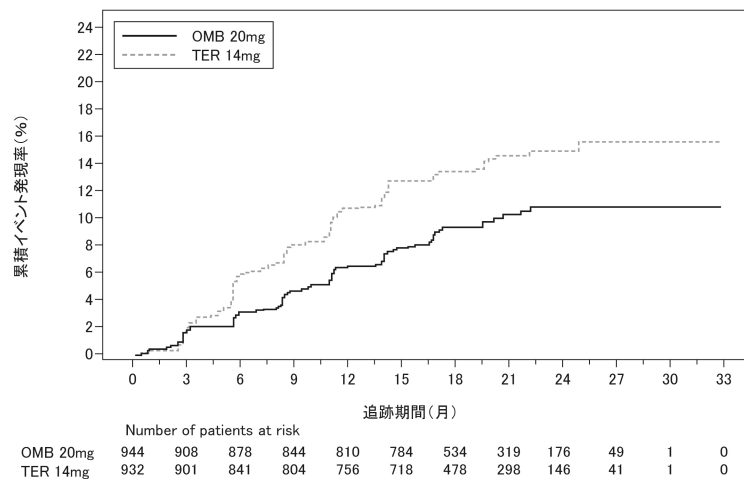
有効性 **[主要評価項目]**
 ・年間再発率(確定再発)
 併合データを用いた負の二項回帰モデルで推定した年間再発率は、teriflunomide群に比べてオフアツムマブ群で53.9%低下した(p<0.001)。

年間再発率(併合解析、FAS)

	調整年間再発率 (95%信頼区間)	teriflunomide群との比較	
		群間比(95%信頼区間)	p値
オフアツムマブ群 (n=923)	0.11 (0.09, 0.13)	0.46 (0.38, 0.57)	p<0.001
teriflunomide群 (n=921)	0.24 (0.21, 0.27)		

[主要副次評価項目]
 ・EDSSに基づく3ヵ月持続する障害増悪(3mCDW)
 3mCDWはオフアツムマブ群の88例(9.3%)、teriflunomide群の125例(13.4%)に認められた。teriflunomide群に対するオフアツムマブ群のハザード比は0.656(95%信頼区間: 0.499, 0.862)、リスク減少率は34.4%であった(p=0.002、Cox比例ハザードモデル、両側有意水準0.04875)。
 Kaplan-Meier法で推定した3mCDWの累積発現率は、投与3ヵ月以降、オフアツムマブ群がteriflunomide群に比べ低値で推移し、オフアツムマブはteriflunomideに比べ3mCDWの発現を遅延させることが示された。

Kaplan-Meier法で推定した3mCDWの累積発現率(併合解析、FAS)

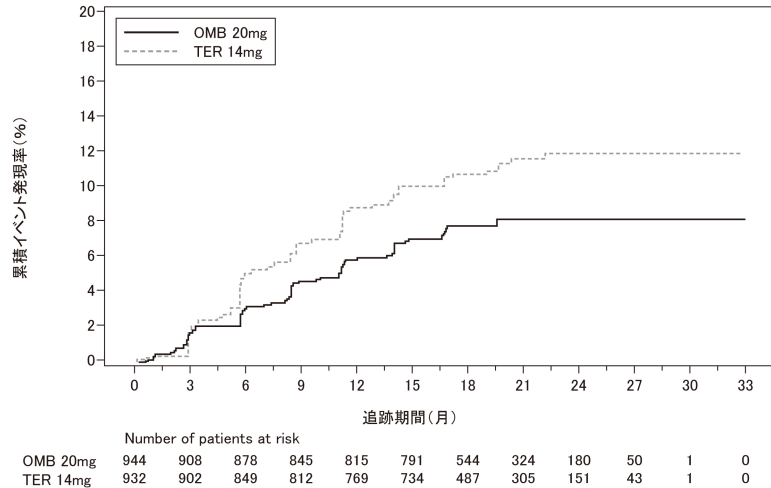


・ EDSS に基づく 6 カ月持続する障害増悪 (6mCDW)

6mCDW はオフアツムマブ群の 71 例 (7.5%)、teriflunomide 群の 99 例 (10.6%) に認められた。teriflunomide 群に対するオフアツムマブ群のハザード比は 0.675 (95%信頼区間: 0.498, 0.916)、リスク減少率は 32.5%であった (p=0.012、Cox 比例ハザードモデル、両側有意水準 0.04875)。

Kaplan-Meier 法で推定した 6mCDW の累積発現率は、投与 3 カ月以降、オフアツムマブ群が teriflunomide 群に比べ低値で推移し、オフアツムマブは teriflunomide に比べ 6mCDW の発現を遅延させることが示された。

Kaplan-Meier 法で推定した 6mCDW の累積発現率 (併合解析、FAS)

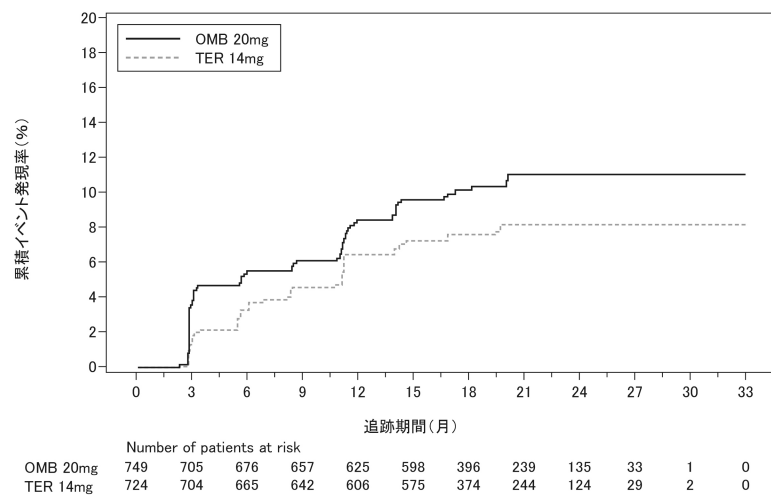


・ EDSS に基づく 6 カ月持続する障害改善 (6mCDI)

6mCDI はオフアツムマブ群の 74 例 (9.9%)、teriflunomide 群の 53 例 (7.3%) に認められた。teriflunomide 群に対するオフアツムマブ群のハザード比は 1.352 (95%信頼区間: 0.950, 1.924) で、6mCDI の発現が 35.2%増加した (p=0.094、Cox 比例ハザードモデル、両側有意水準 0.04875)。

Kaplan-Meier 法で推定した 6mCDI の累積発現率は、投与 3 カ月以降、オフアツムマブ群が teriflunomide 群に比べ高値で推移し、オフアツムマブは teriflunomide に比べ 6mCDI の発現を促進させることが示された。

Kaplan-Meier 法で推定した 6mCDI の累積発現率 (併合解析、FAS)



・ Gd 造影 T1 病変数

負の二項回帰モデルで推定した Gd 造影 T1 病変数（調整済平均値）は、teriflunomide 群に比べてオフアツムマブ群で 95.9%減少した（ $p < 0.001$ ）。

Gd 造影 T1 病変数（併合解析、FAS）

	Gd 造影 T1 病変数* (95%信頼区間)	teriflunomide 群との比較	
		群間比 (95%信頼区間)	p 値
オフアツムマブ群 (n=871)	0.02 (0.01, 0.03)	0.04 (0.03, 0.06)	p<0.001
teriflunomide 群 (n=856)	0.50 (0.42, 0.59)		

*調整平均値、MRI スキャン 1 回あたり

・ 年間の新規又は拡大 T2 病変数

年間の新規又は拡大 T2 病変数（対ベースライン）は、teriflunomide 群に比べてオフアツムマブ群で 83.5%減少した（ $p < 0.001$ 、負の二項回帰モデル）。

年間の新規又は拡大 T2 病変数（併合解析、FAS）

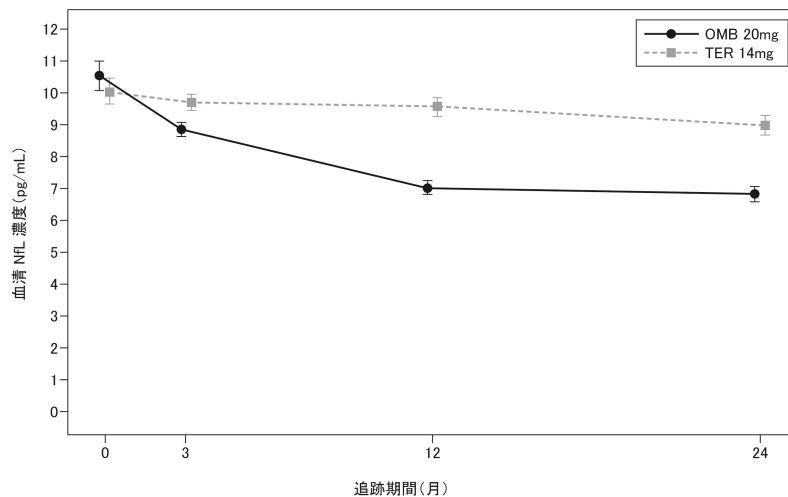
	年間の新規又は拡大 T2 病変数* (95%信頼区間)	teriflunomide 群との比較	
		群間比 (95%信頼区間)	p 値
オフアツムマブ群 (n=888)	0.68 (0.61, 0.76)	0.16 (0.14, 0.19)	p<0.001
teriflunomide 群 (n=874)	4.13 (3.75, 4.54)		

*調整平均値、対ベースライン

・ 血清 NfL 濃度

投与 3 ヶ月後、投与 12 ヶ月後、投与 24 ヶ月後の血清 NfL 濃度（調整済み幾何平均値）は、teriflunomide 群に比べオフアツムマブ群でそれぞれ 8.7%、26.5%、23.8%減少した（いずれも $p < 0.001$ 、反復測定混合モデル）。

血清 NfL 濃度（調整済み幾何平均値）の推移（併合解析、FAS）



・ 脳容積のベースラインからの減少率

脳容積のベースラインからの年間変化率は、オフアツムマブ群で-0.28（95%信頼区間：-0.32, -0.24）%、teriflunomide 群で-0.35（95%信頼区間：-0.39, -0.31）%で、投与群間差（オフアツムマブ群-teriflunomide 群）は 0.07（95%信頼区間：0.01, 0.13）であった（ $p = 0.022$ 、ランダム係数モデル）。

安全性	<ul style="list-style-type: none"> ・ オファツムマブ群の有害事象発現率は 83.6% (791/946) であった。主な有害事象は、注射に伴う反応 (20.6%)、上咽頭炎 (18.0%)、頭痛 (13.3%)、注射部位反応 (10.9%) であった。teriflunomide 群に比べてオファツムマブ群で発現率が 5%以上高かった有害事象は、注射に伴う反応及び注射部位反応であった。 ・ オファツムマブ群における重篤な有害事象の発現率は 9.1% (86/946) であった。主な事象 (3 例以上に発現) は、虫垂炎 (8 例)、胃腸炎、自殺念慮、子宮平滑筋腫及び尿路感染 (各 3 例) であった。 ・ オファツムマブ群で投与中止に至った有害事象の発現率は 5.7% (54/946) であった。主な事象 (2 例以上に発現) は、血中 IgM 減少 (19 例)、Ig 減少 (10 例)、血中 IgG 異常、血中 IgG 減少、血中 IgM 異常及び肺サルコイドーシス (各 2 例) であった。 ・ 二重盲検投与期に死亡例の報告はなかった。
-----	---

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗 CD20 モノクローナル抗体

一般名：リツキシマブ、オビヌツズマブ、ocrelizumab^{注)} 等

注) 未承認薬である

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

オファツムマブの標的分子である CD20 は 297 アミノ酸 (33~37kDa) からなる非グリコシル化リン酸化タンパク質で、主として B 細胞膜に、Pre-B 細胞から成熟に至る過程全体を通して発現しているが、T 細胞でも低レベルで発現している。CD20 は、細胞膜を 4 回貫通する構造をとり、細胞外に大ループ (約 44 アミノ酸) 及び小ループ (約 7 アミノ酸) を有している^{6,7,8)}。

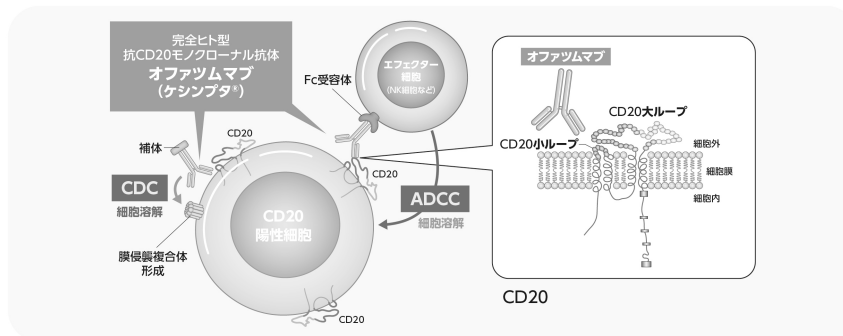
オファツムマブ (遺伝子組換え) は、ヒト型免疫グロブリン (Ig) G1 κ モノクローナル抗体で、B 細胞及び一部の T 細胞サブセット表面に発現したヒト CD20 の細胞外小ループ及び大ループの一部をエピトープとして認識して CD20 陽性細胞に特異的に結合し、補体依存性細胞傷害 (CDC) 及び抗体依存性細胞傷害 (ADCC) を誘発することで標的細胞を溶解させると考えられる^{9,10)}。

多発性硬化症 (MS) は中枢神経系 (CNS) における炎症性脱髄疾患で、再発時の急性炎症性脱髄病巣形成には自己反応性 B 細胞及び T 細胞が中心的な役割を担っている。自己反応性 B 細胞は、末梢リンパ節で T 細胞に抗原提示することで免疫反応を誘導し、CNS 局所では炎症性サイトカインを分泌、及び自己抗体を産生して炎症性脱髄の形成及び悪化に寄与する。また、1 型ヘルパー T (Th1) 細胞/17 型ヘルパー T (Th17) 細胞は末梢で B 細胞による抗原提示を受け活性化し、CNS へ浸潤して炎症性脱髄病巣を形成する^{11,12,13)}。

オファツムマブは、MS において、CD20 陽性細胞に特異的に結合して CDC 及び ADCC 活性を発揮することにより、末梢及び CNS 病巣での自己反応性 B 細胞及び T 細胞の免疫応答を抑制して炎症性脱髄の形成及び進行を防ぎ、治療効果を示すと考えられる。

ケシンプタはオファツムマブ皮下投与製剤として開発された。一般的に、抗体製剤のような高分子化合物を皮下投与すると、化合物は皮下組織間質を拡散しリンパ管より吸収され、所属リンパ節に送達された後、全身循環へ移行する¹⁴⁾。皮下組織での抗体製剤の拡散・吸収は緩徐であることから、オファツムマブの投与経路を皮下とすることで、静脈内投与と比べ持続した全身曝露が得られると考えられる。また、MS ではリンパ節において自己反応性 B 細胞が T 細胞へ抗原提示していることから、オファツムマブを皮下投与することで所属リンパ節に優先的に送達され自己反応性 B 細胞に作用すると考えられる。

■ オファツムマブの結合部位と主な作用 (イメージ図)



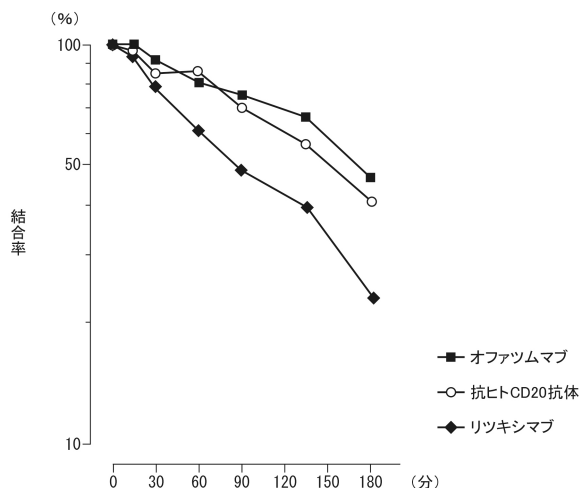
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒト CD20 への結合能 (*in vitro*)

①ヒトバーキットリンパ腫 B 細胞由来株 BJAB を用い、オフアツムマブ及び ocrelizumab の CD20 との結合及び解離を LigandTracer®装置にてリアルタイムに測定した。その結果、平衡解離定数 KD 値 (平均値±標準偏差) はオフアツムマブが 167±59 pM、ocrelizumab が 206±65pM であった¹⁵⁾。

②ヒト B 細胞を用いた *in vitro* 試験で、オフアツムマブは濃度依存的に B 細胞に結合し、50%阻害濃度 (EC₅₀) は 287 ± 12.7ng/mL (平均値±標準偏差) であった。また、オフアツムマブの ¹²⁵I 標識 F (ab')₂ フラグメントの細胞表面 CD20 からの解離は t1/2 が約 3 時間であり、リツキシマブの ¹²⁵I 標識 F (ab')₂ フラグメントの t1/2 (約 90 分) に比べて遅かった⁹⁾。

¹²⁵I 標識抗 CD20F (ab')₂ 抗体フラグメントの EHRB 細胞からの解離

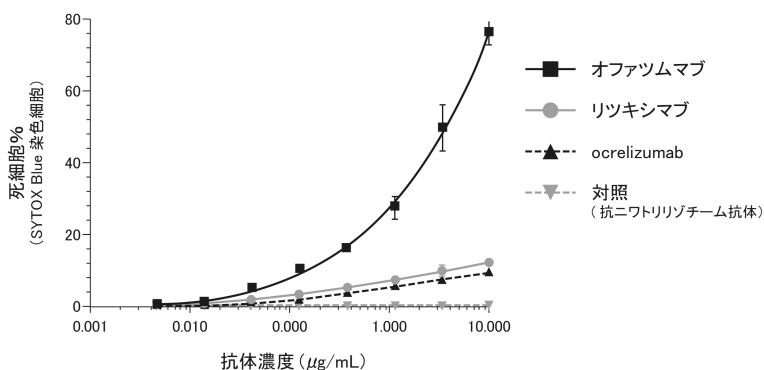


2) 補体依存性細胞傷害 (CDC) (*in vitro*)

①CDC 活性

オフアツムマブは、健常ドナー由来の初代培養 B 細胞に対し用量依存的な CDC 活性を示し、全細胞数に対する死細胞数の割合の最大値は約 80%であり、その活性はリツキシマブ及び ocrelizumab に比べて高かった¹⁰⁾。オフアツムマブは細胞膜に近接して CD20 に結合するため、優れた CDC 活性を示すと考えられる⁹⁾。

抗 CD20 抗体誘発 CDC (初代培養ヒト B 細胞)



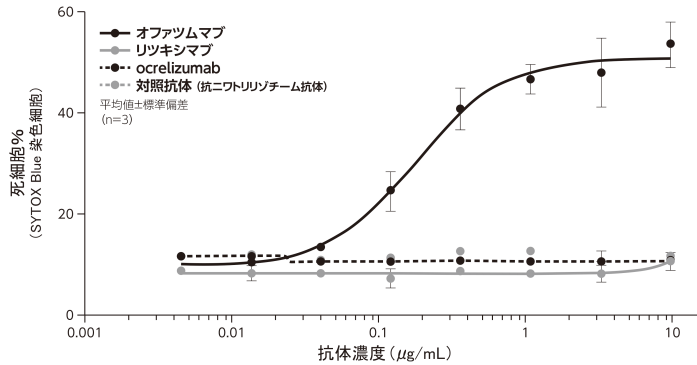
縦軸は計数された全細胞数に対する死細胞数の割合、横軸は抗体濃度を示す。平均値±標準偏差、3回測定

方法：初代培養ヒト B 細胞に、オフアツムマブ、リツキシマブ及び ocrelizumab、又は対照抗体 (抗Fcγ2b抗体) の各濃度 (0.0046~10 μg/mL) の 3 倍希釈液及び補体成分の供給源としてヒト血清 (30%) を添加し、2 時間インキュベーションして CDC を誘発させた。細胞を洗浄後、死細胞の検出のため SYTOX Blue (Invitrogen 社) 染色剤を添加し、フローサイトメトリー法にて死細胞を測定した。

②CDC 活性の持続¹⁰⁾

オフアツムマブは、健常ドナー由来の初代培養 B 細胞に対し用量依存的かつ持続した CDC 活性を示し、細胞と 1 時間反応させた後、抗体を除去して 6 時間経過後に CDC を誘発したときの全細胞数に対する死細胞数の割合の最大値は約 50%であり、オフアツムマブの CDC 活性はリツキシマブ及び ocrelizumab に比べ持続していた。

抗 CD20 抗体除去 6 時間後の CDC 活性 (初代培養ヒト B 細胞)



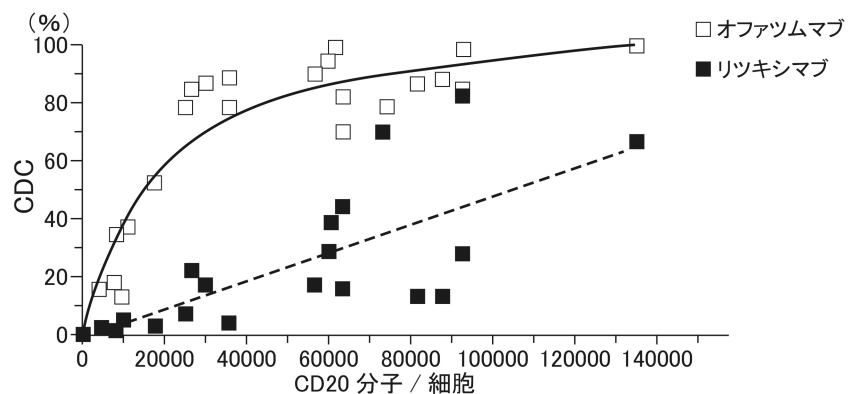
縦軸は計数された全細胞数に対する死細胞数の割合、横軸は抗体濃度を示す。平均値±標準偏差、3 回測定

方法：初代培養ヒト B 細胞に、オフアツムマブ、リツキシマブ及び ocrelizumab、又は対照抗体 (抗 FcγRIIIb 抗体) の各濃度 (0.0046~10 µg/mL) の 3 倍希釈液、及び補体成分の供給源としてヒト血清 (30%) を添加して 1 時間インキュベーションした後、細胞を洗浄して抗体製剤を除去し、さらに 6 時間培養後にヒト血清 (30%) を添加して 2 時間インキュベーションして CDC を誘発させた。SYTOX Blue (Invitrogen 社) 染色剤を添加し、フローサイトメトリー法にて死細胞を測定した。

③CDC 活性に対する CD20 発現量の影響¹⁶⁾

遺伝子工学的に CD20 を発現させたヒト由来 T 細胞株を用いて CD20 の発現レベルと CDC の関係を検討した結果、オフアツムマブは CD20 発現量の少ない細胞に対しても高い CDC 活性を示した。

標的細胞における CD20 発現レベルと抗 CD20 抗体誘発 CDC



方法：内因性 CD20 を発現しない CEM T 細胞株 (ヒト急性リンパ芽球性 T 細胞性白血病細胞由来) にヒト CD20 cDNA をトランスフェクトし、約 4500~135000 分子/細胞の CD20 を発現する細胞パネルを作製した。それらの細胞株をオフアツムマブまたはリツキシマブ (10 µg/mL) とともに室温で 10 分間インキュベート後、正常ヒト血清 (50%) を加えてさらに 37°C で 30 分間インキュベートして CDC を誘発し、死細胞検出のためヨウ化プロビジウムを添加してフローサイトメトリーで CDC を評価した。

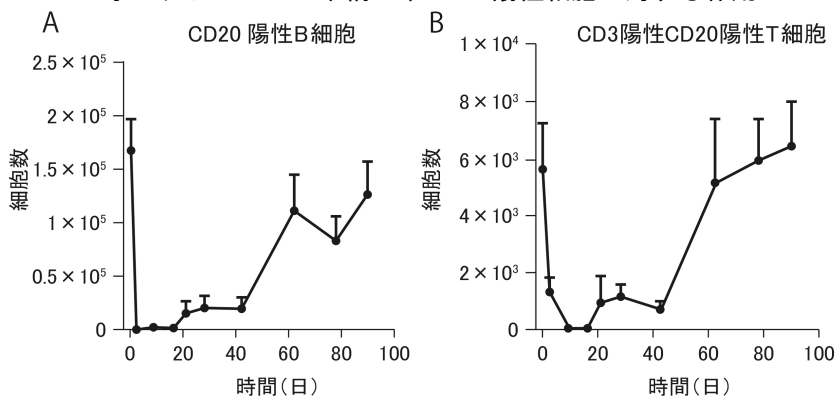
3) 抗体依存性細胞傷害 (ADCC) ¹⁰⁾

オフアツムマブは、健常ドナー由来の初代培養 B 細胞に対し用量依存的に ADCC を誘発した。全細胞数に対する死細胞数の割合の最大値は、NK 細胞とのインキュベーション時間が 14 時間で約 20%、24 時間で約 30%であり、ADCC 活性は ocrelizumab と同等であった。

4) CD20 陽性細胞溶解作用 (カニクイザル) ¹⁷⁾

健常カニクイザルにオフアツムマブ 1mg/kg を初回 (0 日目)、7 日目及び 14 日目の計 3 回皮下投与したとき、末梢血中 CD20 陽性 B 細胞及び CD20 陽性 T 細胞数は初回投与から 2 日目より完全に抑制された。21 日目以降、緩やかに回復したが、30 日目までベースラインから約 80%の抑制を示し、作用の持続性が認められた。その後 90 日目までにはベースライン値までほぼ回復した。腋窩リンパ節の免疫組織化学染色を行ったところ、オフアツムマブ初回投与前のリンパ節では B 細胞が主にリンパ濾胞に豊富に存在し、濾胞間域及び濾胞周辺域にも分布が認められたが、21 日目のリンパ節ではリンパ濾胞における B 細胞が減少し濾胞間域及び濾胞周辺域への分布は完全に抑制されていた。また、リンパ濾胞及び辺縁洞に成熟 B 細胞の残存を認めた。この成熟 B 細胞は、B 細胞枯渇後の回復に重要な役割を担っており、オフアツムマブはこれらの成熟 B 細胞を完全に抑制しないため休薬後は細胞が回復したと考えられる。

オフアツムマブの末梢血中 CD20 陽性細胞に対する作用



平均値±標準誤差、n=6

方法：健常カニクイザル (n=6) の左大腿部にオフアツムマブ 1 mg/kg を初回 (0 日目)、7 日目及び 14 日目に皮下投与した。規定日に橈側皮静脈より採血し、末梢血中の CD20 陽性 B 細胞数 (A) 及び CD3 陽性 CD20 陽性 T 細胞数 (B) をフローサイトメトリー法にて計数した。また、腋窩リンパ節を初回投与前、21、62 及び 90 日目に採取して切片化し、抗 CD21 抗体、抗 CD1c 抗体及び抗 Pax 抗体を用いた免疫組織化学的手法により B 細胞を染色した。

5) 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) に対する効果 (マウス) ¹⁸⁾

EAE を惹起させたマウスに、抗マウス CD20 抗体 20µg/匹又はアイソタイプを免疫 1 日後及び 3 日後の計 2 回皮下投与した。免疫 7 日後より両群において EAE に伴う神経症状が発現し、アイソタイプ投与の対照群では免疫 12 日後に EAE スコアが約 2.0 を示し最高値に達したが、抗マウス CD20 抗体群では免疫 7 日以降の EAE スコアの上昇が抑制され、最高値は免疫 15 日及び 21 日後の約 1.5 であり、試験期間中に記録された EAE スコアの総和は対照群に比べ有意に低かった (p<0.05、Mann-Whitney 検定)。

方法：雌性 C57BL/6 マウス (n=8~24/群) にミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白を完全フロイントアジュバントとともに免疫して EAE を惹起し、抗マウス CD20 抗体 20µg/匹又はアイソタイプを免疫 1 日後及び 3 日後の計 2 回皮下投与した。EAE 神経症状を 6 段階の EAE スコア (0: 異常なし、1: 尾の完全下垂、2: 片側後肢の部分麻痺、3: 両後肢の完全麻痺、4: 四肢麻痺、5: 死亡) で評価した。

6) 皮下投与後の標的組織への分布及び蓄積 (マウス)¹⁹⁾

EAE マウスに、放射性核種で標識した抗マウス CD20 抗体を単回投与したとき、静脈内投与群に比べ皮下投与群で、皮下投与部位 (右側腹部) の所属リンパ節 (鼠径リンパ節) において投与 1 日後での集積が高く、有意差が認められた ($p=0.0067$, t 検定)。

方法: 雌性 C57BL/6 マウスに遺伝子組換えヒトミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白を、結核菌を含む不完全フロイントアジュバントとともに免疫して EAE を惹起した。免疫 14 日目に ⁸⁹ジルコニウム標識抗マウス CD20 抗体 (1.5~2MBq) を、右側腹部に皮下投与又は尾静脈投与した。投与 1、3 及び 7 日後に各臓器を摘出し、ガンマカウンターにより放射活性を測定して抗体の生体内分布を評価した (各測定ポイントにつき、皮下投与群 $n=9$ 、静脈内投与群 $n=3\sim4$)。

(3) 作用発現時間・持続時間

(「V-5. (2) 臨床薬理試験」の項参照)

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な
血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認され
た血中濃度

1) 反復投与

国際共同第Ⅱ相臨床試験 (G1301 試験)²⁾ (日本人及び外国人)

再発を伴う多発性硬化症 (RMS) 患者 43 例に、オファツムマブ 20mg 安全装置付きプレフィルドシリンジ (PFS) 製剤を初回投与時、7 日後、14 日後及び 4 週後、以降 4 週間隔で 20 週まで皮下投与したときの血漿中濃度は以下のとおりであった。

オファツムマブを皮下投与したときの血漿中 OMB 濃度 (G1301 試験、FAS)

評価時点 (初回投与後)	血漿中濃度 (µg/mL)		
	日本人 (n=21)	外国人 (n=22)	全例 (n=43)
2 日	0.43±0.38	0.24±0.32	0.33±0.36
5 日	0.88±0.40	0.60±0.46	0.73±0.45
7 日	0.84±0.39	0.48±0.34	0.66±0.40
14 日	2.17±0.63	1.71±1.00	1.93±0.86
4 週	2.69±0.86	2.03±1.14	2.35±1.05
12 週	0.66±0.62	0.38±0.38	0.51±0.53
24 週	0.84±0.60	0.64±0.46	0.74±0.54

平均値±標準偏差

2) 生物学的同等性

海外第Ⅱ相臨床試験 (G2102 試験)²⁰⁾ (外国人)

再発を伴う多発性硬化症 (RMS) を対象に、安全装置付きプレフィルドシリンジ (PFS) 製剤、又は市販製剤である PFS を組み込んだペン製剤を用い、オファツムマブ 20mg を 1 日目、7 日目及び 14 日目、並びに 4 週目、8 週目及び 12 週目に皮下投与 (腹部 258 例、大腿部 26 例) したとき、定常状態における AUC_{tau} 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 483µg·h/mL 及び 1.43µg/mL であった。

腹部へ皮下投与した患者を対象に投与 8 週目～12 週目における AUC_{tau} 及び C_{max} を算出して FDA で推奨されている reference scaled average bioequivalence (RSABE) 法を用い生物学的同等性を評価した。その結果、AUC_{tau} 及び C_{max} の幾何平均値の比 (ペン腹部群 対 PFS 腹部群) は、それぞれ 1.03 (95%信頼区間の上限-0.3131) 及び 1.00 (95%信頼区間の上限-0.2446) であり、RSABE 法に基づき事前に規定した基準 (0.8～1.25) の範囲内で、かつ 95%信頼区間の上限が RSABE 基準の 0 を下回ったことから、PFS 製剤とペン製剤で生物学的同等性が確認された。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

VII-2. 薬物速度論的 パラメータ

(1) 解析方法

「VII-3. (1) 解析方法」の項参照

(2) 吸収速度定数

「VII-3. (2) パラメータ変動要因」の項参照

(3) 消失速度定数

「VII-3. (2) パラメータ変動要因」の項参照

(4) クリアランス	「VII-3. (2) パラメータ変動要因」の項参照
(5) 分布容積	「VII-3. (2) パラメータ変動要因」の項参照
(6) その他	該当資料なし
VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析	
(1) 解析方法	一次吸収過程を含む中央及び末梢コンパートメントを有する標的介在性薬物動態モデル
(2) パラメータ変動要因	<p>すべての臨床試験（G2301 試験、G2302 試験、G2102 試験、OMS112831 試験、OMS115102 試験及び G1301 試験）のデータを用い、母集団薬物動態／薬力学解析を実施した。最終モデルに含まれた共変量は、吸収速度定数（ka）、クリアランス（CL）、中央コンパートメントにおける分布容積（Vc）、0 時間における合成速度定数（Ksyn0）に対する体重の影響、ksyn0、合成速度に対する時間効果の速度定数（Kdes）、複合体の消失速度定数（ke(P))、コンパートメント間クリアランス（Q）、ベースライン時の遊離標的受容体（R0）、分布容積（V）に対する日本人集団の影響、定常状態における合成速度定数（Ksyni）に対する静脈内投与の影響、並びに ke(P)及び R0 に対する市販製剤の影響であった。</p> <p>母集団薬物動態／薬力学解析によるオフアツムマブ 20mg 皮下投与時の吸収速度定数（ka）は 0.153/day、複合体の消失速度定数 [ke(P)] は 1.46、クリアランス（CL）は 0.339 L/day、分布容積（V）は 2.57 L と推定された²⁾。</p>
VII-4. 吸収	母集団薬物動態／薬力学解析の結果、絶対的バイオアベイラビリティ（F）は 0.681 と推定された。
VII-5. 分布	
(1) 血液－脳関門通過性	該当資料なし
(2) 血液－胎盤関門通過性	<p>サルを用いた胚及び胎児発生に関する試験、並びに拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験において、オフアツムマブは胎盤を通過することが確認されている。</p> <p>・胚・胎児発生に関する試験 カニクイザルにオフアツムマブ 20 及び 100mg/kg を、間欠静脈内投与（妊娠 20、27、34、41 及び 48 日、30 分間持続投与）したところ、17/20 例の胎児臍帯血からオフアツムマブが検出された。</p> <p>・拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験 妊娠カニクイザルにオフアツムマブを妊娠 20 日から分娩まで 30 分間点滴投与した。オフアツムマブの投与量は初期用量（0、10、又は 100mg/kg）を週 1 回 5 週間（妊娠 20、27、34、41、及び 48 日）投与した後、妊娠 62 日以降は維持用量（0、3 又は 20mg/kg）を 2 週に 1 回（妊娠 62、76、90、104、118、132、146 及び 160 日）投与した（各投薬群を 10/3 及び 100/20mg/kg 群と表記）。その結果、生後 28 日の乳児におけるオフアツムマブ血清中濃度は、10/3mg/kg で 1.15µg/mL、100/20mg/kg 群で 81.7µg/mL であった。</p>
(3) 乳汁への移行性	<p>該当資料なし <参考> オフアツムマブが乳汁中に移行するかどうかは不明であるが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。</p>
(4) 髄液への移行性	該当資料なし

(5) その他の組織への移行性	<p>¹¹¹インジウム標識オフアツムマブ及び ocrelizumab をヒト CD20 を発現するマウス (n=4/群) に皮下投与又は静脈内投与し、腋窩及び鼠径リンパ節への分布を検討した結果、いずれの薬剤においても皮下投与の方が静脈内投与に比べリンパ節での ¹¹¹インジウム検出量が高かった。</p>
(6) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
VII-6. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	本剤は蛋白質であり、その代謝経路は体内に広く存在する蛋白質分解酵素による小ペプチド及び個々のアミノ酸への分解であると考えられた。
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	該当しない
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当しない
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	該当しない
VII-7. 排泄	
	<p>オフアツムマブの分子量 (約 149,000) は、糸球体濾過される分子量 (約 60,000 以下) よりも大きいことから、腎排泄される可能性は低いと考え、排泄に関する試験は実施していない。</p>
	<p>本剤は、他の IgG 分子と同様に標的に依存しない経路 (細網内皮系による貪食等) と B 細胞結合に関連する標的を介する経路の 2 種の消失経路で除去される。</p>
	<p>日本人を含む反復皮下投与試験データを用いて母集団薬物動態/薬力学解析を実施したところ、オフアツムマブの半減期は約 16 日と推定された。</p>
VII-8. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
VII-9. 透析等による除去率	該当資料なし
VII-10. 特定の背景を有する患者	該当資料なし
VII-11. その他	該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 慢性リンパ性白血病の治療のためにオフアツムマブを点滴静注したB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り死亡した例が報告されている。[8.1、9.1.1 参照]

(解説)

海外第Ⅲ相臨床試験（G2301 試験及び G2302 試験）及び国際共同第Ⅱ相臨床試験（G1301 試験）では B型肝炎ウイルス（HBV）キャリア患者等のハイリスク患者が除外されていたこと、慢性リンパ性白血病の治療のためにオフアツムマブを使用した場合を含む抗 CD20 抗体を悪性腫瘍患者に投与した際に HBV の再活性化が報告されていること、HBV の再活性化は致死的な経過を辿る可能性があること等を考慮して、警告の項を設定し、慢性リンパ性白血病を対象としたオフアツムマブ静注製剤の臨床試験で HBV の再活性化が報告されていることを記載した。

VIII-2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として記載した。本剤の投与に際しては、問診を十分に行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴が判明した場合には、投与しないこと。

VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

VIII-5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがあるので、本剤投与に先立って B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[1.1、9.1.1 参照]

8.2 本剤投与により免疫グロブリン濃度の低下、並びに白血球、好中球及びリンパ球の減少があらわれ、これに伴い感染症が生じる又は悪化するおそれがある。本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。また、感染症の自覚症状に注意し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関に相談するよう患者に指導すること。[9.1.2、11.1.1 参照]

8.3 本剤投与により B細胞数が減少し、本剤投与中止後も長期間にわたり B細胞数の低下が持続する。そのため、本剤投与中止後においても、免疫抑制作用により細菌やウイルス等による感染症が生じる又は悪化するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2、11.1.1、16.8.1 参照]

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

8.5 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその介護者が

理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、速やかに医療機関へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

(解説)

- 8.1 本剤投与後の B 細胞枯渇による全身的な免疫調整及び免疫監視機能の低下を考慮し、HBV キャリアに対する注意を設定した。HBV による劇症肝炎又は肝炎増悪を防ぐために、日本肝臓学会作成の B 型肝炎治療ガイドラインを参考に、本剤投与開始前に必要なウイルスマーカー検査を行い感染の有無を確認し、あらかじめリスクを評価すること。
- 8.2 Ig 濃度の低下に関して、海外第Ⅲ相臨床試験 (G2301 試験及び G2302 試験) では、重篤な有害事象の報告はなく、ほとんどが Grade 1 又は 2 の事象であり、本剤が投与されたほとんどの被験者で投与継続が可能であったが、Ig 減少関連の有害事象、副作用、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び治験薬の投与中止に至った副作用は、teriflunomide (本邦未承認) 群に比べ本剤群で発現率が高い傾向が認められた。また、他の抗 CD20 抗体製剤による治療を受けた患者において、Ig 濃度の低下とそれに伴う感染症のリスクが報告されている。
- 好中球減少、白血球減少及びリンパ球減少に関して、海外第Ⅲ相臨床試験 (G2301 試験及び G2302 試験) において、本剤群では teriflunomide 群と比較してこれらの有害事象の発現頻度が少ない傾向にあるものの、本剤群でも発現が認められており、治験薬との関連ありとされた重篤な事象 (白血球減少症、好中球減少性敗血症) は本剤群でのみ認められた。また、Grade 2 以上の白血球等の減少が確認された症例は限られており、解釈に限界があるものの、Grade 2 以上の白血球減少、リンパ球減少又は好中球減少が生じた被験者においては、減少が生じなかった被験者 (Grade 1~4 に該当しなかった被験者) と比べて、重篤な感染症の発現頻度が高い傾向にあった。
- これらを踏まえ、本剤投与により Ig 濃度の低下、並びに好中球及びリンパ球が減少することで感染症が生じる又は悪化するおそれがあることから、本剤の投与にあたり患者の状態を十分に観察する旨の注意喚起を設定した。
- 8.3 本剤は B 細胞数を減少させ免疫機能に影響を与えること、また MS 患者に対する本剤の投与は長期間に亘ることが想定されることを踏まえると、本剤投与により感染症のリスクが増加することが想定される。また、海外第Ⅲ相臨床試験 (G2301 試験及び G2302 試験) において、欧米の添付文書で感染症が注意喚起されている teriflunomide と比較して、本剤では重篤な感染症の発現頻度が高い傾向が認められており、本剤との関連ありとされた重篤な感染症も複数例で認められた。これらを踏まえ、感染症の発現について、本剤投与中止後も患者の状態を十分に観察する旨の注意喚起を設定した。
- 8.4 海外第Ⅲ相臨床試験 (G2301 試験及び G2302 試験) において、本剤による注射に伴う全身反応は、ほとんどの事象が Grade 1 又は 2 の非重篤な事象であり、治療の継続上問題となる事象ではなかった。また、副腎皮質ステロイド [メチルプレドニゾロン 100mg (又は同等の薬剤)] の静脈内投与及び/又は非ステロイド (アセトアミノフェン及び/又は抗ヒスタミン剤 (又は同等の薬剤)) の経口投与を前投与したときの本剤群での注射に伴う全身反応の発現率は、プラセボ群と同程度であった。プラセボ群でも注射に伴う全身反応が認められたことから、前投与による影響も考えられた。
- 一方、海外第Ⅲ相臨床試験 (G2301 試験及び G2302 試験) 及び国際共同第Ⅱ相臨床試験 (G1301 試験) において、注射に伴う全身反応は高頻度 (20.2~23.3%) に発現しており、海外第Ⅲ相臨床試験 (G2301 試験及び G2302 試験) では Grade 3 又は重篤な事象も複数例で認められた。また、

海外第Ⅱ相臨床試験（112831試験）においては、承認用量よりも高用量である 60 mg 投与時ではあるものの、重篤なサイトカイン放出症候群（Grade 2 の悪心、嘔吐及び悪寒であり、外来で長時間観察することができず入院を要した症例）も認められている。

さらに、海外第Ⅱ相臨床試験（112831試験）及び海外第Ⅲ相臨床試験（G2301試験及びG2302試験）において、重篤な注射に伴う全身反応が認められた症例は、いずれも初回投与時の発現で前投与を受けていなかった症例であり、前投与を受けた症例では Grade 3 の事象が 1 例で認められたものの、重篤な事象は認められなかった。

これらを踏まえ、注射に伴う全身反応について本剤投与開始初期に注意が必要であり、特に注射に伴う全身反応を発現するリスクの高い初回注射時においては、患者の状態に応じてステロイド等の前投与を考慮する必要があると考え、注意喚起を設定した。

- 8.5 本剤は在宅自己投与可能な薬剤として「厚生労働大臣の定める注射薬」のリストに追加された。それに伴い、本剤が自己投与可能であること、及び投与開始にあたっての注意喚起を追記した。

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

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

9.1.2 感染症のある患者

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

(解説)

9.1.1 本剤の多発性硬化症を対象とした臨床試験では報告されていないが、抗CD20抗体を投与されたHBVキャリアの患者において、HBVの再活性化により、劇症肝炎、肝不全を来し、死亡に至った例が報告されている。また、本剤投与後のB細胞枯渇による全身的な免疫調整及び免疫監視機能の低下を考慮し、HBVキャリアに対する注意を設定した。

9.1.2 本剤投与によりIg濃度の低下、並びに好中球及びリンパ球が減少することで感染症が生じる又は悪化するおそれがある。本剤はB細胞数を減少させ免疫機能に影響を与えること、またMS患者に対する本剤の投与は長期間に亘ることが想定されることを踏まえると、本剤投与により感染症のリスクが増加することが想定されることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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

(解説)

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

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

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

(解説)

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

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

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

(解説)

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

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

記載どおり。

(8) 高齢者

設定されていない

Ⅷ-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意 (併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 弱毒生ワクチン	生ワクチン又は弱毒生ワクチンは本剤投与開始の少なくとも4週間前までに接種すること。治療中及び投与中止後にB細胞数が回復するまでは生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種しないことが望ましい。	生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクが増大するおそれがある。
不活化ワクチン	不活化ワクチンは本剤投与開始の少なくとも2週間前までに接種すること。	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。
免疫抑制剤又は免疫調節剤 フマル酸ジメチル フィンゴリモド ナタリズマブ等	これらの薬剤から切り替える場合は、本剤開始時に相加的な免疫抑制作用が生じるおそれがある。これらの薬剤の作用持続時間及び作用機序を考慮すること。	相加的に免疫系に作用するリスクがある。

(解説)

生ワクチン又は弱毒生ワクチン、不活化ワクチン：

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

免疫抑制剤又は免疫調節剤：

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

Ⅷ-8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

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

11.1 重大な副作用
11.1.1 感染症 (15.0%)
上気道感染 (上咽頭炎、上気道感染、インフルエンザ) 等の感染症があらわれることがある。[8.2、8.3、9.1.2 参照]
11.1.2 注射に伴う全身反応 (20.6%)
発熱、頭痛、筋肉痛、悪寒、疲労等の注射に伴う全身反応があらわれることがある。また、アナフィラキシーを含む重度の注射に伴う全身反応が認められた場合は、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。[8.4 参照]
11.1.3 進行性多巣性白質脳症(PML) (頻度不明)
本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知機能障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、構音障害、失語等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤の多発性硬化症を対象とした臨床試験ではPMLの報告はないが、慢性リンパ性白血病患者に対し点滴静注するオフアツムマブ製剤を含む他の抗CD20抗体製剤及び他の多発性硬化症治療薬を投与した患者においてJCウイルス感染によるPMLが報告されている。

(解説)

11.1.1 本剤はB細胞数を減少させ免疫機能に影響を与えること、またMS患者に対する本剤の投与は長期間に亘ることが想定されることを踏まえると、

本剤投与による感染症のリスクが増加することが想定される。海外第Ⅲ相臨床試験（G2301 試験及びG2302 試験）において、欧米の添付文書で感染症が注意喚起されている teriflunomide と比較して、本剤では重篤な感染症の発現頻度が高い傾向が認められており、本剤との関連ありとされた重篤な感染症も複数例で認められている。

以上を踏まえ、本剤投与にあたっては、感染症の発現に十分注意する必要があることから注意喚起を設定した。

11.1.2 VIII-5.重要な基本的注意とその理由 8.4 項の解説を参照のこと。また、本剤の市販後において、アナフィラキシーを含む過敏症反応の症例が集積したことから追記した。

11.1.3 多発性硬化症に対する臨床試験では PML は報告されていないものの、慢性リンパ性白血病の治療のためにオファツムマブを使用した場合を含む抗 CD20 抗体の点滴静注を悪性腫瘍患者等に投与した際に PML が報告されていること、MS 患者においても他の薬剤（ナタリズマブ、フィンゴリモド、フマル酸ジメチル）で PML の発現が報告されていること、PML は致命的又は機能障害を残す可能性があることを考慮して、注意喚起を設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	5%以上	頻度不明
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応（紅斑、疼痛、そう痒、腫脹）	—
免疫系障害	—	過敏症反応
臨床検査	血中 IgM 減少	—

(解説)

本剤の企業中核データシートに記載の副作用に基づき設定した。なお、重大な副作用の項を含め、副作用発現頻度は、海外第Ⅲ相臨床試験（G2301 試験、G2302 試験）での本剤群での副作用の集計に基づき記載した。また、本剤の市販後において過敏症反応が報告されたことから追記した。

- 1) 国際共同第Ⅱ相臨床試験（G1301 試験）における副作用発現頻度一覧（24 週間解析）
別紙参照
- 2) 国際共同第Ⅱ相臨床試験（G1301 試験）における副作用発現頻度一覧（48 週間解析）
別紙参照
- 3) 海外第Ⅲ相臨床試験（G2301 試験）における副作用発現頻度一覧
別紙参照
- 4) 海外第Ⅲ相臨床試験（G2302 試験）における副作用発現頻度一覧
別紙参照

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

設定されていない

VIII-11. 適用上の注意

<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤投与前の注意</p> <p>14.1.1 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。</p> <p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>14.2.1 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、硬結等）には注射しないこと。</p> <p>14.2.2 注射部位は腹部、大腿部又は上腕部とし、投与毎に注射部位を変えること。</p> <p>14.2.3 本剤は 1 回使用の製剤であるため、使用済みの注射器は再使用せず廃棄すること。</p>

14.3.1 患者が家庭で保存する場合は、本剤は外箱に入れた状態で、冷蔵庫内で保存すること。やむを得ず室温（30℃以下）で保存する場合は、7日間保存可能であるが、この期間内に使用しなかった場合は、冷蔵庫に戻し7日以内に使用すること。

(解説)

- 14.1.1 皮下注時の痛みが薬液と体温との温度差で起こることがあり、薬液を体温に近い温度とするために室温に戻すことを記載している。
- 14.2.1 投与部位反応の報告があるため、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位には注射しないことを記載した。
- 14.2.2 皮下注射を行う際に適切と考えられる部位を明記した。また、投与部位反応の報告があるため、同一箇所を繰り返し注射することは避けることとした。
- 14.2.3 本剤は単回投与の製剤であるため、残液を再使用しないことを記載した。
- 14.3.1 本剤の在宅自己投与が保険診療として認められたことから、患者が家庭で本剤を保存する場合の注意喚起として記載した。

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験で抗オファツムマブ抗体の陽性例が報告されている。

(解説)

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

抗オファツムマブ抗体に関するデータを有する被験者 1476 名（G2301 試験、G2302 試験、G2102 試験、OMS112831 試験、及び OMS115102 試験）のうち、抗オファツムマブ抗体陽性が認められた被験者は 2%未満であった（投与前に抗オファツムマブ抗体陽性が認められた被験者 1.17%を含む）。オファツムマブ投与後にのみ抗オファツムマブ抗体陽性が認められたのは 0.5%（7/1476 名）であった。

G2301 試験、G2302 試験、G1301 試験、及び G2101 試験におけるすべての抗オファツムマブ抗体陽性検体について中和抗体を評価したところ、陰性であることが確認された。いずれの被験者においても抗オファツムマブ抗体が薬物動態、B 細胞動態、及び安全性に及ぼす影響は認められなかった。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

カニクイザルの4週間及び7ヵ月間の間欠静脈内投与毒性試験においてオフアツムマブの安全性薬理パラメータ（心血管系、腎機能及び体温）を測定した結果、オフアツムマブは最高100mg/kgまで心血管系（心電図パラメータ及び心拍数（HR））、腎機能パラメータ及び体温のいずれに対しても影響を及ぼさなかった。

安全性薬理試験一覧

試験項目	動物種	方法/観察項目	投与量及び投与方法	試験結果
体温 心血管系 及び 腎機能	カニクイザル	体温、心拍数、 心電図パラメータ、 及び 腎機能パラメータ	20、100mg/kg 週1回4週間、静脈内投与	投与期間中 影響なし
			20、100mg/kg 週1回8週間、その後 月1回5ヵ月、静脈内投与	投与期間中 影響なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

サルにオフアツムマブ150mg/kgまでを1及び5日に30分間持続静脈内投与して急性毒性を評価した結果、一般状態、体重、血液・血液生化学的検査及び剖検において影響は認められなかったが、1及び5日にそれぞれ100及び150mg/kgを投与した雌で脾臓及び甲状腺重量の高値がみられた。概略の致死量は150mg/kg超であった。

単回投与毒性試験一覧

動物種/系統	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
カニクイザル	静脈内	25、50、75、100、150	>150

(2) 反復投与毒性試験

カニクイザルに100mg/kgまでの用量で最長7ヵ月間静脈内投与したとき、検討したすべての用量でCD20陽性B細胞数減少、リンパ系組織の萎縮などが認められた。これらはオフアツムマブの薬理作用に関連した変化と考えられ、標的外毒性は認められなかった。

また、カニクイザルを用いた皮下及び静脈内投与（2回投与）によるブリッジング試験でも、本薬投与に関連した変化は薬理作用に一致したCD20陽性B細胞枯渇であり、本薬投与に関連した死亡、一般状態及び体重の変化、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量の変化、並びに剖検及び病理組織学的変化は認められなかった。本薬投与に関連した皮下及び静脈内投与部位の病理組織学的変化も認められなかった。

静脈内及び皮下投与後のいずれの投与経路においても、抗薬物抗体（ADA）が検出された。低用量（20mg/kgまで）では、ADAの発現により一部の個体でオフアツムマブの曝露量が減少し、それに続く薬理活性の消失に伴って血中CD20陽性B細胞の回復が認められた。

以上より、皮下及び静脈内のいずれの投与経路においても、反復投与毒性試験のNOAELは100mg/kgと考えられた。皮下投与後及び静脈内投与後におけるオフアツムマブの安全性プロファイル及び曝露量は同程度であった。

反復投与毒性試験一覧

動物種	投与経路 (投与期間、頻度)	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
カニクイザル	静脈内 (週1回4週間、 4回)	0、 20、 100	100	≥20mg/kg：CD20 陽性 B 細胞数減少、リンパ系組織の萎縮（薬理作用に関連する影響）
	静脈内 (週1回又は 月1回、7ヵ月間、 13回)	0、 20、 100	100	≥20mg/kg：死亡（感染症・抗オファツムマブ抗体産生に起因する溶血性貧血による）、CD20 陽性 B 細胞数減少、赤血球系パラメータ低値・網状赤血球数高値、リンパ系組織の萎縮（薬理作用／抗オファツムマブ抗体産生に関連する影響）
	皮下 (1日目及び15 日目、2回)	0、 20、 100	100	皮下投与≥20mg/kg 及び静脈内投与 100mg/kg：CD20 陽性 B 細胞数減少、CD40 陽性 B 細胞数減少
	静脈内	100	100	B 細胞数減少

(3) 遺伝毒性試験

ICH S6(R1)(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)ガイドラインに基づき、オファツムマブの遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験

ICH S6(R1)ガイドラインに基づき、オファツムマブのがん原性試験は実施していない。

オファツムマブのがん原性の潜在的リスクを非臨床試験及び臨床試験の成績、並びに他の抗 CD20 抗体の生物学的特性、本薬の作用機序、公知の報告を評価した結果、オファツムマブが発がんに寄与する形質転換細胞の増殖を示唆する結果は認められず、本薬の発がん性リスクは低いと考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

カニクイザルに、オファツムマブの初期用量（10 又は 100mg/kg）を週 1 回 5 週間投与した後、維持用量（3 又は 20mg/kg）を 2 週に 1 回計 4 回投与した。その結果、薬理作用による B 細胞枯渇及び関連した変化が認められたが、オファツムマブ投与による毒性変化はみられず、雌雄の受胎能への影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

カニクイザルに、オファツムマブ 20 及び 100mg/kg を妊娠 20～48 日に週 1 回静脈内投与した。その結果、催奇形性はみられず、母動物毒性及び発生毒性も認められなかった。全投与群で、薬理作用による B 細胞数減少が母動物並びに胎児で認められ、それに伴い胎児では 100mg/kg で脾臓重量が減少したが、関連する病理組織学的変化は認められなかった。また、臍帯血からオファツムマブが検出されたことから、オファツムマブの胎盤移行及び胎児への曝露が確認された。母動物の約 13%及び臍帯血検体の約 15%に抗オファツムマブ抗体が検出された。

3) 拡充型出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

カニクイザルに、オファツムマブ初期用量（0、10 又は 100mg/kg）を妊娠 20～48 日に週 1 回 5 週間静脈内投与した後、妊娠 62 日以降は維持用量（0、3 又は 20mg/kg）を 2 週毎に投与した結果、母動物毒性及び催奇形性はみられず、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に対する影響は認められなかった。母動物並びに乳児に、予想される薬理作用の CD20 陽性 B 細胞枯渇が認められた。乳児の血中 CD20 陽性 B 細胞数は、10/3mg/kg 群では生後 63 日に、100/20mg/kg 群では生後 91 日以降に、それぞれ正常値まで回復した。100/20mg/kg 群で乳児 3 例の早期死亡がみられたが、オファツムマブの薬理作用に関連する免疫調節に対する二次的変化である感染症に起因すると考えられた。100/20mg/kg 群の母動物 1 例で、オファツムマブの免疫原性に起因した重度の両側性糸球体腎症による瀕死がみられた。また、乳児の血中でオファツム

マブが検出されたことから、オフアツムマブの胎盤移行及び胎児への曝露が確認された。乳児では約 40%に抗オフアツムマブ抗体が検出された。

生殖発生毒性試験一覧

試験の種類	動物種 (例数)	投与経路	投与量(mg/kg) (投与期間、頻度)	無毒性量 (mg/kg)
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	カニクイザル (雄6、雌6)	静脈内 (30分間)	0、10/3 ^a 、100/20 ^a (13週間、9回)	雌雄の受胎能： 100/20
胚・胎児発生に関する試験	カニクイザル (雌12)	静脈内 (30分間)	0、20、100 (妊娠20～48日に 週1回、計5回)	母動物:100 胚・胎児:100
拡充型出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験	カニクイザル (雌14)	静脈内 (30分間)	0、10/3 ^a 、100/20 ^a (妊娠20日から分娩まで、計13回)	出生前及び出生後の発生におけるNOAEL(乳児)： 100/20 一般毒性に基づく乳児のNOAEL：10/3 母動物：100/20

a：初期用量（10又は100mg/kg）を週1回5週間投与した後、維持用量（3又は20mg/kg）を2週ごとに投与した各群を10/3及び100/20mg/kg群と表記

(6) 局所刺激性試験

皮下及び静脈内投与部位の局所刺激性は、反復投与毒性試験の一環としてオフアツムマブの100mg/kgまでの用量で実施した結果、明らかな局所刺激性変化は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 組織交差反応性試験

各種動物組織への交差反応性を評価した結果、オフアツムマブは非ヒト霊長類（カニクイザル及びアカゲザル）のCD20に対して交差反応性を示したが、霊長類以外の動物種（マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びブタ）のCD20に対して交差反応性を示さなかった。

ヒト組織を用いた *in vitro* 組織交差反応性試験において、リンパ系組織及び各種器官の上皮下組織に散在するリンパ球の細胞膜に特異的に陽性反応が認められ、オフアツムマブの標的抗原の特異性と一致した組織反応性を示した。

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製 剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること） 有効成分：劇薬										
X-2. 有効期間	有効期間：36 ヶ月										
X-3. 包装状態での貯法	貯法：2~8°C で保存										
X-4. 取扱い上の注意	<p>20. 取扱い上の注意 光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。</p>										
X-5. 患者向け資材	<p>光安定性試験の結果をふまえ設定した。 「IV-6.製剤の各種条件下における安定性」の項参照</p> <p>患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り その他の患者向け資材： 「はじめてのケシンプタ」「ケシンプタ 自己投与ガイドブック」 （RMP の追加のリスク最小化活動のために作成された資材） （「I-4.適正使用に関して周知すべき特性」「XIII-2.その他の関連資料」の項参照）</p>										
X-6. 同一成分・同効薬	<p>同一成分薬：該当なし 同効薬：フマル酸ジメチル、ナタリズマブ（遺伝子組換え）、フィンゴリモド塩酸塩、インターフェロンベータ-1b（遺伝子組換え）</p>										
X-7. 国際誕生年月日	2009 年 10 月 26 日（米国、Arzerra）										
X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	<p>製造販売承認年月日：2021 年 3 月 23 日 承認番号：ケシンプタ皮下注 20mg ペン(30300AMX00257000) 薬価基準収載年月日：2021 年 5 月 19 日 販売開始年月日：2021 年 5 月 24 日</p>										
X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない										
X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	該当しない										
X-11. 再審査期間	10 年：2021 年 3 月 23 日～2031 年 3 月 22 日（希少疾病用医薬品）										
X-12. 投薬期間制限に関する情報	本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない										
X-13. 各種コード	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">販売名</th> <th style="width: 20%;">厚生労働省薬価基準収載医薬品コード</th> <th style="width: 20%;">個別医薬品コード (YJコード)</th> <th style="width: 20%;">HOT (13桁) 番号</th> <th style="width: 25%;">レセプト電算処理コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ケシンプタ皮下注 20mg ペン</td> <td>1190405G1024</td> <td>1190405G1024</td> <td>1991505010101</td> <td>629915001</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理コード	ケシンプタ皮下注 20mg ペン	1190405G1024	1190405G1024	1991505010101	629915001
販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理コード							
ケシンプタ皮下注 20mg ペン	1190405G1024	1190405G1024	1991505010101	629915001							

X-14. 保険給付上の注意

多発性硬化症は指定難病であり、認定を受けた患者は、医療費の自己負担分の一部、又は全額が公費負担される。

療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等の一部改正等について

保医発 0531 第 3 号 令和 4 年 5 月 31 日 より抜粋

3 揭示事項等告示の一部改正に伴う留意事項について

ケシンプタ皮下注 20mg ペン

①本製剤はオフアツムマブ製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法（平成 20 年厚生労働省告示第 59 号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。

②本製剤は針付注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

XI. 文献

X I -1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|---|------------|
| 1) 社内資料：室温における安定性 | [20210027] |
| 2) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（G1301 試験）（CTD 2.7.6.4.1.3） | [20210014] |
| 3) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（G2301 試験）（CTD 2.7.6.4.1.1） | [20210015] |
| 4) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（G2302 試験）（CTD 2.7.6.4.1.2） | [20210016] |
| 5) 社内資料：海外第Ⅱ相試験（OMS112831 試験）（CTD 2.7.6.3.2.1） | [20210013] |
| 6) Riley JK, et al. : Semin Oncol. 2000; 27(6 Suppl 12): 17-24 (PMID: 11225995) | [20153163] |
| 7) Polyak MJ, et al.: J Biol Chem. 2008; 283(27): 18545-18552(PMID : 18474602) | [20152215] |
| 8) Walshe CA, et al. : J.Biol Chem. 2008; 283(25): 16971-16984(PMID : 18426802) | [20152214] |
| 9) Cheson BD. : J Clin Oncol. 2010; 28(21): 3525-3530 (PMID : 20458041) | [20152211] |
| 10) 社内資料：初代培養ヒト B 細胞に対する溶解作用の検討（CTD 2.6.2-2.3） | [20210010] |
| 11) Jelcic I, et al. : Cell. 2018; 175(1): 85-100.e23 (PMID : 30173916) | [20210030] |
| 12) Greenfield AL, et al. : Ann Neurol. 2018; 83(1): 13-26 (PMID : 29244240) | [20210029] |
| 13) D'Amico E, et al. : Autoimmun Rev. 2019; 18(7): 665-672 (PMID : 31059839) | [20210028] |
| 14) Richter WF, et al. : Drug Metab Dispos. 2014; 42(11): 1881-1889 (PMID : 25100673) | [20210031] |
| 15) 社内資料：CD20 結合特性の検討（CTD2.6.2.2.1） | [20210011] |
| 16) Teeling JL, et al. : J Immunol. 2006 ; 177(1): 362-371 (PMID : 16785532) | [20160043] |
| 17) Theil D, et al. : Front Immunol. 2019; 10: 1340 (PMID : 31281311) | [20210012] |
| 18) Huck C, et al. : J Neuroimmune Pharmacol. 2019; 14(4): 709-719 (PMID : 31435856) | [20210018] |
| 19) Migotto MA, et al. : Front Immunol. 2019; 10: 2437 (PMID : 31681317) | [20210019] |
| 20) 社内資料：海外共同第Ⅱ相試験（G2102 試験）（CTD 2.7.6.1.2.1） | [20210017] |
| 21) 社内資料：母集団薬物動態/薬力学解析（CTD 2.7.2-3.1.2） | [20210020] |

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

XII-1. 主な外国での発売状況

2022年9月現在、本剤はアメリカ、EU、カナダ等世界77カ国で承認されている。

主要国での承認状況

国名	販売名	承認年月	剤型・含量
アメリカ	KESIMPTA	2020年8月	皮下注射製剤・20mg
EU	KESIMPTA	2021年3月	皮下注射製剤・20mg
カナダ	KESIMPTA	2021年1月	皮下注射製剤・20mg

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

4. 効能又は効果

下記患者における再発予防及び身体的障害の進行抑制
再発寛解型多発性硬化症
疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症

6. 用法及び用量

通常、成人にはオフアツムマブ（遺伝子組換え）として1回20mgを初回、1週後、2週後、4週後に皮下注射し、以降は4週間隔で皮下注射する。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

米国の添付文書（2024年4月改訂）の概略

販売名	KESIMPTA® 20mg injection
剤形・含量	KESIMPTA is a clear to slightly opalescent, and colorless to slightly brownish-yellow solution available as follows: <ul style="list-style-type: none"> • Injection: 20 mg/0.4 mL in a single-dose prefilled Sen-soready Pen • Injection: 20 mg/0.4 mL in a single-dose prefilled syringe
効能・効果	KESIMPTA is indicated for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (MS), to include clinically isolated syndrome, relapsing-remitting disease, and active secondary progressive disease, in adults.
用法・用量	The recommended dosage of KESIMPTA is: <ul style="list-style-type: none"> • initial dosing of 20 mg by subcutaneous injection at Weeks 0, 1, and 2, followed by • subsequent dosing of 20 mg by subcutaneous injection once monthly starting at Week 4. <p><u>Missed Doses</u> If an injection of KESIMPTA is missed, it should be administered as soon as possible without waiting until the next scheduled dose. Subsequent doses should be administered at the recommended intervals.</p>

EU 共通の添付文書（2024年3月改訂）の概略

販売名	Kesimpta 20 mg solution for injection in pre-filled syringe Kesimpta 20 mg solution for injection in pre-filled pen
剤形・含量	<u>Kesimpta 20 mg solution for injection in pre-filled syringe</u> Each pre-filled syringe contains 20 mg ofatumumab in 0.4 ml solution (50 mg/ml). <u>Kesimpta 20 mg solution for injection in pre-filled pen</u> Each pre-filled pen contains 20 mg ofatumumab in 0.4 ml solution (50 mg/ml). Ofatumumab is a fully human monoclonal antibody produced in a murine cell line (NS0) by recombinant DNA technology.

効能・効果	Kesimpta is indicated for the treatment of adult patients with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS) with active disease defined by clinical or imaging features (see section 5.1).
用法・用量	Treatment should be initiated by a physician experienced in the management of neurological conditions. <u>Posology</u> The recommended dose is 20 mg ofatumumab administered by subcutaneous injection with: <ul style="list-style-type: none"> • initial dosing at weeks 0, 1 and 2, followed by • subsequent monthly dosing, starting at week 4. <u>Missed doses</u> If an injection is missed, it should be administered as soon as possible without waiting until the next scheduled dose. Subsequent doses should be administered at the recommended intervals.

X II-2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「生殖能を有する者、妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

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

9.6 授乳婦

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

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024 年 4 月)	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of KESIMPITA in pregnant women. Ofatumumab may cross the placenta and cause fetal B-cell depletion based on findings from animal studies (<i>see Data</i>).</p> <p>Transient peripheral B-cell depletion and lymphocytopenia have been reported in infants born to mothers exposed to other anti-CD20 antibodies during preg-</p>

	<p>nancy. B-cell levels in infants following maternal exposure to KESIMPTA have not been studied in clinical trials. The potential duration of B-cell depletion in infants exposed to ofatumumab <i>in utero</i>, and the impact of B-cell depletion on the safety and effectiveness of vaccines, are unknown. Avoid administering live vaccines to neonates and infants exposed to KESIMPTA <i>in utero</i> until B-cell recovery occurs [see <i>Warnings and Precautions (5.2) and Clinical Pharmacology (12.2)</i>].</p> <p>Following administration of ofatumumab to pregnant monkeys, increased mortality, depletion of B-cell populations, and impaired immune function were observed in the offspring, in the absence of maternal toxicity, at plasma levels substantially higher than that in humans (<i>see Data</i>).</p> <p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Intravenous administration of ofatumumab (weekly doses of 0, 20, or 100 mg/kg) to pregnant monkeys during the period of organogenesis (gestations days 20 to 50) resulted in no adverse effects on embryofetal development; however, B-cell depletion was observed in fetuses at both doses when assessed on gestation day 100. Plasma exposure (C_{ave}) at the no-effect dose (100 mg/kg) for adverse effects on embryofetal development was greater than 5000 times that in humans at the recommended human maintenance dose of 20 mg. A no-effect dose for effects on B-cells was not identified; plasma exposure (C_{ave}) at the low-effect dose (20 mg/kg) was approximately 780 times that in humans at the recommended human maintenance dose (RHMD) of 20 mg/month.</p> <p>Intravenous administration of ofatumumab (5 weekly doses of 0, 10, and 100 mg/kg, followed by biweekly doses of 0, 3, and 20 mg/kg) to pregnant monkeys throughout pregnancy resulted in no adverse effects on the development of the offspring. However, postnatal death, B-cell depletion, and impaired immune function were observed in the offspring at the high dose. The deaths at the high dose were considered secondary to B-cell depletion. Plasma exposure (C_{ave}) in dams at the no-effect dose (100/20 mg/kg) for adverse developmental effects was approximately 500 times that in humans at RHMD. A no-effect level for mortality and immune effects in offspring was not established because of the limited number of evaluable offspring at the low dose.</p>
<p>オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in</p>	<p>C (2023年10月)</p>

pregnancy)	
------------	--

<参考>オーストラリアの分類の概要：Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

Australia：Use in Pregnancy (Category C)

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

Additional Information:

IgG antibodies are known to cross the placental barrier. This drug has the potential to affect embryofetal survival due to its pharmacological action.

2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及び EU 共通の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024年4月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

XIII. 備考

XⅢ-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	該当資料なし
(1) 粉碎	該当しない
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	該当しない
XⅢ-2. その他の関連資料	<p>1) RMP の追加のリスク最小化活動として作成されている資料</p> <p>① 医療関係者向け資料</p> <ul style="list-style-type: none">・「ケシンプタ®適正使用ガイド」 https://www.drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/kesimpta/document/#TG <p>② 患者向け資料</p> <ul style="list-style-type: none">・「はじめてのケシンプタ」 https://www.drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/kesimpta/material/・「ケシンプタ 自己投与ガイドブック」 最新の資料については、弊社ホームページを確認すること。 https://www.drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/kesimpta/material/ <p>2) 製品同梱の使用説明書 最新の資料については、弊社ホームページ確認すること。 https://www.drs-net.novartis.co.jp/</p>

ケシンプタ[®]皮下注20mgペンの投与方法

ケシンプタは、皮膚の下に投与（皮下投与）する“ペン型”のお薬です。
ケシンプタを正しく使用していただくためにも、以下の記載事項をきちんと守って投与してください。

● ペンの各部位の名称と保存方法



⚠️ ケシンプタ保存時の注意事項

- 箱に入れたまま、「冷蔵庫」(2~8℃)で保存してください。
- 冷凍庫などで凍結させないでください。
- 直射日光の当たる場所に放置しないでください。
- 子どもの手の届かない場所に置いてください。

冷蔵庫に
保存



● ケシンプタの投与スケジュール



● STEP 1 自己投与を行う前に「準備」する

1 箱を「冷蔵庫」から出して室温に戻す

投与する15~30分前に、ペンが入った箱を冷蔵庫から出し、箱のまま室温に戻します。



2 投与に必要なものを並べる

消毒したテーブルなどの上に、下記のを並べて準備します。

- ペン1本 (室温に戻し、箱から出したペン)
- アルコール消毒綿
- 専用廃棄バッグ



3 自己投与を行う部位を選ぶ

⚠️ 注意

- 投与部位は毎回変更してください。(前回の投与部位から3cm以上離れた場所に投与すること)
- 「腹部」の場合は、へその周り5cm程度は避けて投与してください。
- 「上腕部の外側」は、ご家族の方など、患者さんご本人以外の方が投与される場合のみ投与できます。
- 皮膚が敏感な部位、皮膚に痛み、傷、赤み、かさつき、傷あとがある部位、硬くなっている部位には投与しないでください。



⚠️ 薬液の状態を「薬液確認窓」で確認し、下記の場合はペンを使用せず、主治医に連絡してください

- 薬液が本薬の性状(無色~薄黄色)の透明またはわずかに混濁した液と異なる場合
- 薬液に異物(虫、埃など)が混ざっている場合(薬液中に気泡が見える場合がありますが、問題ありません)
- ペンの使用期限(外箱に表示)が過ぎている場合
- ペンが破損している場合

● STEP 2 「自己投与」を行う

こちらでは「腹部」に皮下投与する場合の投与方法を示しますが、他の部位でも同様です

1 投与部位^{*}を消毒する

投与部位^{*}とその周囲を広めに、アルコール消毒綿で消毒します(消毒後は投与部位に触れないこと)。

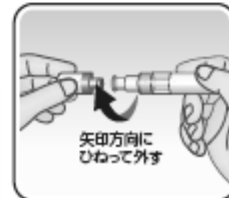
※：腹部(へその周り5cm程度は避ける)または大腿部または上腕部の外側(患者さんご本人以外の方が投与される場合のみ)



2 キャップをひねって外す

⚠️ 注意

- キャップを外したらすぐに投与してください。外したキャップは専用廃棄バッグに入れ、再度ペンにはめないでください。
- 注射針の先に薬液の水滴が見えることがありますが、問題ありません。



● STEP 2 「自己投与」を行う (続き)

ここでは「腹部」に皮下投与する場合の投与方法を示しますが、他の部位でも同様です

3 ペンを投与部位にしっかり押し付けて、薬液注入開始

ペンを投与部位に直角にしっかり押し付けると、「カチッ」と音がして薬液の注入が開始されますので、ペンは押し付けたまゝにしてください。すると、薬液確認窓から見える緑色の「確認バー」が動き始めます。



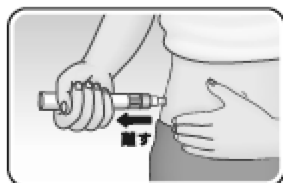
4 再度「カチッ」と音がして、緑色の「確認バー」の動きが止まったら、薬液注入完了

最初に「カチッ」と音がしてから3~4秒程度経過すると、今度は薬液注入完了の目安として、2回目の「カチッ」という音がします。2回目の「カチッ」という音がしても、緑色の「確認バー」が下まで完全に下がって動きが止まるまで、ペンを投与部位から離さないでください。



5 ペンを投与部位から離す

緑色の「確認バー」の動きが止まったら、ペンを投与部位から離してください。なお、投与部位に少量の出血がみられる場合は、新しいアルコール消毒綿で投与部位を擦らずに10秒間押さえてください(必要に応じて絆創膏を使用)。



6 投与後の使用済みのペンとキャップを廃棄する

使用済みのペンとキャップは、直ちに専用廃棄バッグに入れ、各医療施設のルールに従い、「医療廃棄物」として適切に廃棄してください(キャップは、ペンにはめないこと)。なお、ペンは再使用できません。



これで投与完了です

● よくある質問 Q&A

- Q. 投与予定日に投与するのを忘れてしまいました。どうしたらよいですか？**
A. 投与予定日に投与できなかった場合は、気が付いた時点でできるだけ速やかに投与していただき、その後は規定された投与間隔で投与してください。
- Q. 投与予定日に、旅行や出張が入ってしまいました。どうしたらよいですか？**
A. 旅行や出張の予定日がわかりましたら、事前に主治医にご相談ください。また、その他の理由で投与予定日に投与できない場合も、あらかじめ主治医に連絡して指示に従ってください。ケシンプタを持ち運ぶ場合は、保冷剤入りのバッグに入れて持ち運んでください(2~8℃で保存する必要があります)。その際は、専用廃棄バッグも忘れずに持ち運んでください。なお、専用廃棄バッグが手元にない場合は、ビンや缶などの使い捨て容器で代用してください。
- Q. 体調がすぐれない時も、予定通り投与したほうがよいですか？**
A. 風邪などの感染症の症状(喉の痛み、発熱、発熱、咳 など)があったり、体調がすぐれない時は無理に投与せず、主治医に連絡してください。
- Q. ペンを投与部位に押し付けても、薬液の注入が始まりません。どうしたらよいですか？**
A. ペンが正しく押し付けられていないおそれがあります。ペンは投与部位に対して直角に当て、しっかり押し付けてください。腹部に投与する場合、皮膚が柔らか過ぎて、針カバーを押し込めない場合もありますので、必要に応じて皮膚を軽くつまんで投与部位を固定してください。それでも薬液の注入が始まらない場合は、ペンが破損しているおそれがありますので、主治医に連絡して指示に従ってください。
- Q. 注入完了時に「カチッ」という音が聞こえませんでした。問題ありませんか？**
A. 「カチッ」という音が聞こえなかった時は、緑色の「確認バー」の動きで、注入が完了しているかどうかを確認することができます。緑色の「確認バー」が下まで完全に下がり動きが止まっていれば、注入は完了していますので、問題ありません。
- Q. 投与している際に、薬液が漏れてしまいました。どうしたらよいですか？**
A. 薬液がどの程度漏れたのか、主治医に連絡して指示に従ってください。

ノバルティス ファーマ株式会社

<別紙> 副作用発現頻度一覧表

国際共同第Ⅱ相臨床試験（G1301 試験）における副作用発現頻度一覧表（24 週間解析）

	n=43	
	発現例数 (%)	
合計	12	(27.9)
血液およびリンパ系障害	2	(4.7)
リンパ球減少症	2	(4.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(2.3)
注射部位反応	1	(2.3)
感染症および寄生虫症	1	(2.3)
鼻咽頭炎	1	(2.3)
副鼻腔炎	1	(2.3)
傷害, 中毒および処置合併症	10	(23.3)
注射に伴う反応	10	(23.3)
神経系障害	1	(2.3)
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1	(2.3)

国際共同第Ⅱ相臨床試験（G1301 試験）における副作用発現頻度一覧表（48 週間解析）

	n=40	
	発現例数 (%)	
合計	17	(42.5)
血液およびリンパ系障害	2	(5.0)
リンパ球減少症	2	(5.0)
白血球減少症	1	(2.5)
心臓障害	1	(2.5)
急性心不全	1	(2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(7.5)
注射部位反応	3	(7.5)
感染症および寄生虫症	2	(5.0)
膀胱炎	1	(2.5)
インフルエンザ	1	(2.5)
鼻咽頭炎	1	(2.5)
副鼻腔炎	1	(2.5)
傷害, 中毒および処置合併症	10	(25.0)
注射に伴う反応	10	(25.0)
臨床検査	1	(2.5)
血中免疫グロブリンM減少	1	(2.5)
神経系障害	1	(2.5)
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1	(2.5)
皮膚および皮下組織障害	1	(2.5)
発疹	1	(2.5)

海外第Ⅲ相臨床試験（G2301 試験）における副作用発現頻度一覧表

	n=465		
	発現例数 (%)		
合計	206 (44.3)	歯感染	2 (0.4)
血液およびリンパ系障害	4 (0.9)	バルトリン腺炎	1 (0.2)
白血球減少症	1 (0.2)	膀胱炎	1 (0.2)
リンパ節症	1 (0.2)	性器ヘルペス	1 (0.2)
好中球減少症	1 (0.2)	眼ヘルペス	1 (0.2)
血小板増加症	1 (0.2)	単純ヘルペス	1 (0.2)
心臓障害	2 (0.4)	喉頭炎	1 (0.2)
動悸	1 (0.2)	壊死性潰瘍性歯肉口内炎	1 (0.2)
頻脈	1 (0.2)	好中球減少性敗血症	1 (0.2)
耳および迷路障害	3 (0.6)	中耳炎	1 (0.2)
回転性めまい	3 (0.6)	爪囲炎	1 (0.2)
眼障害	2 (0.4)	咽頭扁桃炎	1 (0.2)
結膜充血	1 (0.2)	尿路性敗血症	1 (0.2)
眼刺激	1 (0.2)	外陰膺真菌感染	1 (0.2)
眼痛	1 (0.2)	外陰膺炎	1 (0.2)
眼瞼そう痒症	1 (0.2)	傷害、中毒および処置合併症	77 (16.6)
角膜炎	1 (0.2)	注射に伴う反応	76 (16.3)
点状角膜炎	1 (0.2)	半月板損傷	1 (0.2)
胃腸障害	30 (6.5)	臨床検査	50 (10.8)
悪心	13 (2.8)	血中免疫グロブリンM減少	25 (5.4)
腹痛	9 (1.9)	免疫グロブリン減少	7 (1.5)
下痢	6 (1.3)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.9)
上腹部痛	2 (0.4)	血中クレアチニン増加	4 (0.9)
口腔内潰瘍形成	2 (0.4)	アミラーゼ増加	3 (0.6)
腹部膨満	1 (0.2)	血中ビリルビン増加	3 (0.6)
口角口唇炎	1 (0.2)	体重増加	3 (0.6)
口腔灼熱症候群	1 (0.2)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)
便秘	1 (0.2)	血中免疫グロブリンG減少	2 (0.4)
鼓腸	1 (0.2)	血中免疫グロブリンM異常	1 (0.2)
機能性胃腸障害	1 (0.2)	血圧上昇	1 (0.2)
胃炎	1 (0.2)	リパーゼ増加	1 (0.2)
胃腸音異常	1 (0.2)	肝機能検査値上昇	1 (0.2)
直腸出血	1 (0.2)	血小板数増加	1 (0.2)
口内炎	1 (0.2)	代謝および栄養障害	5 (1.1)
嘔吐	1 (0.2)	食欲減退	2 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	51 (11.0)	脂質異常症	1 (0.2)
注射部位反応	42 (9.0)	耐糖能異常	1 (0.2)
疲労	5 (1.1)	食欲亢進	1 (0.2)
発熱	3 (0.6)	筋骨格系および結合組織障害	13 (2.8)
悪寒	2 (0.4)	関節痛	4 (0.9)
無力感	1 (0.2)	筋肉痛	4 (0.9)
感染症および寄生虫症	67 (14.4)	背部痛	3 (0.6)
鼻咽頭炎	24 (5.2)	四肢痛	2 (0.4)
尿路感染	10 (2.2)	骨痛	1 (0.2)
帯状疱疹	6 (1.3)	デュピュイトラン拘縮	1 (0.2)
インフルエンザ	5 (1.1)	筋骨格痛	1 (0.2)
口腔ヘルペス	4 (0.9)	顎痛	1 (0.2)
咽頭炎	4 (0.9)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.2)
鼻炎	4 (0.9)	メラノサイト性母斑	1 (0.2)
上気道感染	4 (0.9)	神経系障害	18 (3.9)
気管支炎	3 (0.6)	頭痛	10 (2.2)
副鼻腔炎	3 (0.6)	浮動性めまい	3 (0.6)
結膜炎	2 (0.4)	片頭痛	3 (0.6)
耳感染	2 (0.4)	錯感覚	2 (0.4)
気道感染	2 (0.4)		

過眠症	1 (0.2)
感覚鈍麻	1 (0.2)
失神	1 (0.2)
緊張性頭痛	1 (0.2)
精神障害	3 (0.6)
抑うつ気分	1 (0.2)
初期不眠症	1 (0.2)
不眠症	1 (0.2)
中期不眠症	1 (0.2)
腎および尿路障害	1 (0.2)
白血球尿	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	2 (0.4)
月経過多	1 (0.2)
希発月経	1 (0.2)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	8 (1.7)
口腔咽頭痛	2 (0.4)
喘息	1 (0.2)
喘息クリーゼ	1 (0.2)
気管支反応性亢進	1 (0.2)
咳嗽	1 (0.2)
呼吸困難	1 (0.2)
鼻閉塞	1 (0.2)
鼻そう痒症	1 (0.2)
呼吸不全	1 (0.2)
鼻漏	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	32 (6.9)
脱毛症	21 (4.5)
発疹	4 (0.9)
そう痒症	2 (0.4)
湿疹	1 (0.2)
紅斑	1 (0.2)
爪の障害	1 (0.2)
乾癬	1 (0.2)
顔面腫脹	1 (0.2)
蕁麻疹	1 (0.2)
慢性蕁麻疹	1 (0.2)
乾皮症	1 (0.2)
血管障害	2 (0.4)
拡張期高血圧	1 (0.2)
高血圧	1 (0.2)

海外第Ⅲ相臨床試験（G2302 試験）における副作用発現頻度一覧表

	n=481		
	発現例数 (%)		
合計	278 (57.8)	膀胱炎	4 (0.8)
血液およびリンパ系障害	5 (1.0)	口腔ヘルペス	4 (0.8)
リンパ球減少症	2 (0.4)	咽頭炎	4 (0.8)
白血球減少症	1 (0.2)	外陰膻カンジダ症	4 (0.8)
リンパ節症	1 (0.2)	気管支炎	3 (0.6)
好中球減少症	1 (0.2)	肺炎	3 (0.6)
血小板増加症	1 (0.2)	気道感染	3 (0.6)
心臓障害	1 (0.2)	ウイルス性上気道感染	3 (0.6)
頻脈	1 (0.2)	せつ	2 (0.4)
耳および迷路障害	1 (0.2)	帯状疱疹	2 (0.4)
回転性めまい	1 (0.2)	急性中耳炎	2 (0.4)
眼障害	3 (0.6)	扁桃炎	2 (0.4)
結膜刺激	1 (0.2)	ウイルス感染	2 (0.4)
流涙増加	1 (0.2)	急性副鼻腔炎	1 (0.2)
眼裂斑	1 (0.2)	虫垂炎	1 (0.2)
視力低下	1 (0.2)	結膜炎	1 (0.2)
視覚の明るさ	1 (0.2)	眼感染	1 (0.2)
胃腸障害	30 (6.2)	胃腸炎	1 (0.2)
悪心	15 (3.1)	ウイルス性消化管感染	1 (0.2)
上腹部痛	6 (1.2)	手足口病	1 (0.2)
下痢	6 (1.2)	腎感染	1 (0.2)
嚥下痛	2 (0.4)	下気道感染	1 (0.2)
嘔吐	2 (0.4)	爪真菌症	1 (0.2)
腹部不快感	1 (0.2)	歯周炎	1 (0.2)
腹部膨満	1 (0.2)	レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.2)
便秘	1 (0.2)	腎盂腎炎	1 (0.2)
齲歯	1 (0.2)	ウイルス性気道感染	1 (0.2)
消化不良	1 (0.2)	鼻炎	1 (0.2)
口蓋垂腫大	1 (0.2)	脂腺感染	1 (0.2)
鼓腸	1 (0.2)	ブドウ球菌感染	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	白癬感染	1 (0.2)
口唇水疱	1 (0.2)	細菌性扁桃炎	1 (0.2)
舌色素沈着	1 (0.2)	歯膿瘍	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	82 (17.0)	尿路性敗血症	1 (0.2)
注射部位反応	61 (12.7)	ウイルス性鼻炎	1 (0.2)
発熱	6 (1.2)	創傷感染	1 (0.2)
無力症	3 (0.6)	傷害、中毒および処置合併症	120 (24.9)
疲労	3 (0.6)	注射に伴う反応	119 (24.7)
インフルエンザ様疾患	3 (0.6)	挫傷	2 (0.4)
疼痛	3 (0.6)	臨床検査	65 (13.5)
悪寒	2 (0.4)	血中免疫グロブリンM減少	30 (6.2)
胸部不快感	1 (0.2)	免疫グロブリン減少	8 (1.7)
異常感	1 (0.2)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.5)
倦怠感	1 (0.2)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.5)
非心臓性胸痛	1 (0.2)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (0.8)
末梢腫脹	1 (0.2)	血中ビリルビン増加	3 (0.6)
肝胆道系障害	2 (0.4)	リンパ球数減少	3 (0.6)
胆道仙痛	1 (0.2)	血中クレアチニン増加	2 (0.4)
胆石症	1 (0.2)	血中免疫グロブリンG異常	2 (0.4)
感染症および寄生虫症	75 (15.6)	血中免疫グロブリンG減少	2 (0.4)
上気道感染	16 (3.3)	体重増加	2 (0.4)
鼻咽頭炎	15 (3.1)	アミラーゼ増加	1 (0.2)
尿路感染	11 (2.3)	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.2)
インフルエンザ	6 (1.2)		
副鼻腔炎	5 (1.0)		

血中クレアチン増加	1 (0.2)
血中免疫グロブリンM異常	1 (0.2)
体温上昇	1 (0.2)
心拍数増加	1 (0.2)
肝酵素上昇	1 (0.2)
単球数減少	1 (0.2)
血小板数減少	1 (0.2)
尿中赤血球陽性	1 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)
体重減少	1 (0.2)
白血球数減少	1 (0.2)
尿中白血球陽性	1 (0.2)
代謝および栄養障害	5 (1.0)
食欲減退	1 (0.2)
糖尿病	1 (0.2)
高カリウム血症	1 (0.2)
高脂血症	1 (0.2)
高トリグリセリド血症	1 (0.2)
低ナトリウム血症	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	8 (1.7)
関節痛	1 (0.2)
背部痛	1 (0.2)
四肢不快感	1 (0.2)
筋緊張	1 (0.2)
筋力低下	1 (0.2)
筋骨格痛	1 (0.2)
筋肉痛	1 (0.2)
頸部腫瘍	1 (0.2)
四肢痛	1 (0.2)
リウマチ性障害	1 (0.2)
神経系障害	29 (6.0)
頭痛	16 (3.3)
浮動性めまい	5 (1.0)
味覚不全	2 (0.4)
感覚鈍麻	2 (0.4)
灼熱感	1 (0.2)
固有感覚の欠如	1 (0.2)
片頭痛	1 (0.2)
下肢静止不能症候群	1 (0.2)
傾眠	1 (0.2)
緊張性頭痛	1 (0.2)
振戦	1 (0.2)
精神障害	7 (1.5)
不眠症	3 (0.6)
不安障害	1 (0.2)
うつ病	1 (0.2)
初期不眠症	1 (0.2)
睡眠障害	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	1 (0.2)
精巣梗塞	1 (0.2)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	11 (2.3)
咳嗽	5 (1.0)
喘息	2 (0.4)
口腔咽頭痛	2 (0.4)
呼吸困難	1 (0.2)
鼻部不快感	1 (0.2)
咽頭腫脹	1 (0.2)
気道うっ血	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	42 (8.7)

脱毛症	22 (4.6)
発疹	5 (1.0)
そう痒症	3 (0.6)
紅斑	2 (0.4)
蕁麻疹	2 (0.4)
皮膚乾燥	1 (0.2)
多汗症	1 (0.2)
機械性蕁麻疹	1 (0.2)
爪破損	1 (0.2)
掌蹠膿疱症	1 (0.2)
全身性そう痒症	1 (0.2)
全身性皮疹	1 (0.2)
そう痒性皮疹	1 (0.2)
酒さ	1 (0.2)
裂毛	1 (0.2)
血管障害	7 (1.5)
高血圧	5 (1.0)
潮紅	2 (0.4)

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1

KES00004ZG00003
'24.06