

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2013に準拠して作成

多発性硬化症治療剤

コパキソン[®]皮下注 20mg シリンジ

COPAXONE[®] S.C. Injection 20mg Syringe

剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）
製剤の規制区分	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	1シリンジ中、グラチラマー酢酸塩 20mg 含有
一般名	グラチラマー酢酸塩
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2015年9月28日
薬価基準収載	薬価基準収載年月日：2015年11月26日
発売年月日	発売年月日：2015年11月26日
開発・製造販売（輸入） 提携・販売会社名	製造販売元 武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/

本IFは2020年11月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器情報提供ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

本剤は一部、国内承認外の用法・用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法・用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF 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 IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 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薬剤師等自らが内容を充実させ、IF 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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

IF を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名
 - 1-1 和名 3
 - 1-2 洋名 3
 - 1-3 名称の由来 3
2. 一般名
 - 2-1 和名(命名法) 3
 - 2-2 洋名(命名法) 3
 - 2-3 ステム 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名(命名法) 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4
7. CAS登録番号 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質
 - 1-1 外観・性状 5
 - 1-2 溶解性 5
 - 1-3 吸湿性 5
 - 1-4 融点(分解点)、沸点、凝固点 5
 - 1-5 酸塩基解離定数 5
 - 1-6 分配係数 5
 - 1-7 その他の主な示性値 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法 5
4. 有効成分の定量法 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形
 - 1-1 剤形の区別、外観及び性状 6
 - 1-2 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等 6
 - 1-3 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 6
2. 製剤の組成
 - 2-1 有効成分(活性成分)の含量 6
 - 2-2 添加物 6
 - 2-3 電解質の濃度 6
 - 2-4 添付溶解液の組成及び容量 6
 - 2-5 その他 6
3. 注射剤の調製法 6
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 6
5. 製剤の各種条件下における安定性 7

6. 溶解後の安定性	7
7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	7
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7
14. その他	7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	
3-1 臨床データパッケージ	11
3-2 臨床効果	12
3-3 臨床薬理試験	13
3-4 探索的試験	13
3-5 検証的試験	15
3-6 治療的使用	20

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	21
2. 薬理作用	
2-1 作用部位・作用機序	21
2-2 薬効を裏付ける試験成績	21
2-3 作用発現時間・持続時間	23

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	24
1-1 治療上有効な血中濃度	24
1-2 最高血中濃度到達時間	24
1-3 臨床試験で確認された血中濃度	24
1-4 中毒域	24
1-5 食事・併用薬の影響	24
1-6 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因	24
2. 薬物速度論的パラメータ	
2-1 解析方法	24
2-2 吸収速度定数	24
2-3 バイオアベイラビリティ	24
2-4 消失速度定数	24
2-5 クリアランス	24
2-6 分布容積	24
2-7 血漿蛋白結合率	25
3. 吸収	25
4. 分布	
4-1 血液-脳関門通過性	25

4-2	血液-胎盤関門通過性	25
4-3	乳汁への移行性	25
4-4	髄液への移行性	25
4-5	その他の組織への移行性	25
5.	代謝	
5-1	代謝部位及び代謝経路	25
5-2	代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種	25
5-3	初回通過効果の有無及びその割合	25
5-4	代謝物の活性の有無及び比率	25
5-5	活性代謝物の速度論的パラメータ	25
6.	排泄	
6-1	排泄部位及び経路	26
6-2	排泄率	26
6-3	排泄速度	26
7.	トランスポーターに関する情報	26
8.	透析等による除去率	26
VIII.	安全性 (使用上の注意等) に関する項目	
1.	警告内容とその理由	27
2.	禁忌内容とその理由	27
3.	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	27
4.	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	27
5.	慎重投与内容とその理由	27
6.	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	28
7.	相互作用	
7-1	併用禁忌とその理由	30
7-2	併用注意とその理由	30
8.	副作用	
8-1	副作用の概要	31
8-2	重大な副作用と初期症状	31
8-3	その他の副作用	32
8-4	項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	33
8-5	基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	37
8-6	薬物アレルギーに対する注意及び試験法	37
9.	高齢者への投与	37
10.	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	37
11.	小児等への投与	38
12.	臨床検査結果に及ぼす影響	38
13.	過量投与	38
14.	適用上の注意	39
15.	その他の注意	41
16.	その他	41
IX.	非臨床試験に関する項目	
1.	薬理試験	
1-1	薬効薬理試験 (〔VI. 薬効薬理に関する項目〕参照)	42

1-2	副次的薬理試験	42
1-3	安全性薬理試験	42
1-4	その他の薬理試験	43
2.	毒性試験	
2-1	単回投与毒性試験	43
2-2	反復投与毒性試験	43
2-3	生殖発生毒性試験	44
2-4	その他の特殊毒性	44
X.	管理的事項に関する項目	
1.	規制区分	46
2.	有効期間又は使用期限	46
3.	貯法・保存条件	46
4.	薬剤取扱い上の注意点	
4-1	薬局での取り扱い上の留意点について	46
4-2	薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)	46
4-3	調剤時の留意点について	46
5.	承認条件等	46
6.	包装	47
7.	容器の材質	47
8.	同一成分・同効薬	47
9.	国際誕生年月日	47
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	47
11.	薬価基準収載年月日	47
12.	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	47
13.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	47
14.	再審査期間	47
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	47
16.	各種コード	47
17.	保険給付上の注意	47
X I.	文献	
1.	引用文献	48
2.	その他の参考文献	48
X II.	参考資料	
1.	主な外国での発売状況	49
2.	海外における臨床支援情報	49
X III.	備考	
	その他の関連資料	50

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

グラチラマー酢酸塩(コパキソン皮下注 20mg シリンジ；以下、本剤)はイスラエルの Teva Pharmaceutical Industries 社(以下、Teva 社)により開発された多発性硬化症(Multiple Sclerosis；以下、MS)の治療薬である。有効成分であるグラチラマー酢酸塩は4種類のアミノ酸(L-グルタミン酸、L-アラニン、L-チロシン及びL-リシン)から構成されるポリペプチドの混合物であり、免疫応答プロセスを調節することによってMSの再発を予防する。

1960年代初期、イスラエルのワイズマン研究所では、合成ポリペプチドが実験的自己免疫性脳脊髄炎(Experimental Autoimmune [Allergic] Encephalomyelitis；以下、EAE)に及ぼす影響を検討していた。当初、研究者はミエリン塩基性蛋白質を構成しているアミノ酸を含む合成ポリペプチドがEAEを引き起こすと考えていたが、これらのアミノ酸を含む様々な長さのポリペプチドは逆に、すべてEAEに対して保護作用を示し、その中でもグラチラマー酢酸塩が最も強い保護作用を示した。

その後、1986年にTeva社がグラチラマー酢酸塩の全世界における商業的開発権をワイズマン研究所から取得し、MS治療薬として海外での開発を進め、1996年に米国及びイスラエルでの承認を取得した。その後も、カナダ、オーストラリア、イギリス等で承認され、2020年10月現在59の国又は地域で承認されている。

本邦では、Teva社の日本法人であるテバファーマスーティカル株式会社が2008年より開発を開始した。本剤は2009年3月に希少疾病用医薬品に指定され、2010年5月には厚生労働省より“医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬”として開発要請を受けた。

2013年にはTeva社と武田薬品工業株式会社で、本剤の国内での製品化に関するライセンス契約を締結し、2015年9月に「多発性硬化症の再発予防」の効能・効果にて、製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 再発寛解型多発性硬化症(Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis：RRMS)患者において、MSの再発を抑制した。(海外第Ⅲ相臨床試験[9003試験^{1,2)}及び01-9001/9001E試験^{3,4)- (2) 再発寛解型多発性硬化症患者において、疾患活動性の指標であるMRI T₁ガドリニウム(Gadolinium：Gd)増強病巣数を減少した。(国内第Ⅱ相臨床試験[MS-GA-402試験⁵⁾]及び海外第Ⅲ相臨床試験[9003試験^{1,2)- (3) 再発寛解型多発性硬化症患者における長期投与試験において、再発回数を抑制した。(海外第Ⅲ相臨床試験[01-9001/9001E試験^{3,4)}}}

(4) 副作用

国内臨床試験：国内で実施した再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした臨床試験において、安全性評価対象17例すべてに臨床検査値異常を含む副作用が認められています。最も発現頻度の高かった副作用は注射部位反応16例(94.1%)799件であり、その主な内容は注射部位紅斑15例(88.2%)221件、注射部位疼痛15例(88.2%)87件、注射部位硬結13例(76.5%)118件、注射部位掻痒感12例(70.6%)107件、注射部位腫脹11例(64.7%)125件等でした。また、注射直後反応は5例(29.4%)18件に認められ、その内容は、動悸

3例(17.6%)15件、呼吸困難2例(11.8%)2件及び胸痛1例(5.9%)1件でした。その他の主な副作用として、発熱3例(17.6%)7件、倦怠感2例(11.8%)4件、好酸球数増加、不規則月経及び蕁麻疹が各2例(11.8%)2件に認められています。

(承認時集計：2015年9月)

外国臨床試験：外国で実施した再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした臨床試験(3試験)において、本剤が投与された安全性評価対象269例中259例(96.3%)に臨床検査値異常を含む有害事象^{注1)}が認められています。最も発現頻度の高かった有害事象は注射部位反応222例(82.5%)17,755件であり、その主な内容は、注射部位紅斑161例(59.9%)6,689件、注射部位疼痛143例(53.2%)3,751件、注射部位腫瘍96例(35.7%)2,725件、注射部位掻痒感95例(35.3%)1,979件、注射部位浮腫81例(30.1%)1,382件等でした。また、注射直後反応は111例(41.3%)420件に認められ、その内容は、血管拡張64例(23.8%)117件、呼吸困難50例(18.6%)90件、胸痛48例(17.8%)143件、動悸32例(11.9%)51件及び頻脈15例(5.6%)19件でした。その他の主な有害事象として、疼痛81例(30.1%)144件、悪心58例(21.6%)89件、発疹48例(17.8%)138件、不安42例(15.6%)62件、多汗症28例(10.4%)44件等が認められています。

(承認時集計：2015年9月)

なお、重大な副作用として、注射直後反応(41.3%)^{注2)}、注射部位壊死(頻度不明)^{注3)}、過敏性反応(頻度不明)^{注3)}、肝機能障害(頻度不明)^{注3)}があらわれることがあります。

注1) 本剤との因果関係の有無は問わない事象

注2) 外国臨床試験に基づく発現頻度

注3) 外国における自発報告等

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

1-1 和名

コパキソン[®]皮下注 20mg シリンジ

1-2 洋名

COPAXONE[®] S.C. Injection 20mg Syringe

1-3 名称の由来

特になし

2. 一般名

2-1 和名(命名法)

グラチラマー酢酸塩 (JAN)

2-2 洋名(命名法)

Glatiramer Acetate (JAN)

2-3 ステム

不明

3. 構造式又は示性式

$(\text{Glu, Ala, Lys, Tyr})_x \cdot y\text{CH}_3\text{COOH}$

$(\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_4 \cdot \text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3)_x \cdot y\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$

4. 分子式及び分子量

分子式：ポリ[L-Glu¹³⁻¹⁵, L-Ala³⁹⁻⁴⁶, L-Tyr^{8,6-10}, L-Lys³⁰⁻³⁷]_x · yCH₃COOH

x：ポリマー鎖長

y：アミノ酸 100 残基あたりの酢酸分子数で、15～24 である。

上付き文字：グラチラマー酢酸塩中の種々のポリペプチドを構成するアミノ酸残基のモルパーセントの範囲を表し、これらのアミノ酸残基の配列は異なる。

分子量：グラチラマー酢酸塩構成物の平均分子量は 5,000～9,000 で、少なくとも 68% の分子は分子量が 2,500～20,000 である。

5. 化学名 (命名法)

CAS 名称に基づく代表的な化学名

L-glutamic acid, polymer with L-alanine,

L-lysine and L-tyrosine, acetate (salt) [USAN]

L-alanine, polymer with L-glutamic acid,

L-lysine and L-tyrosine, acetate (salt)

L-lysine, polymer with L-alanine,

L-glutamic acid and L-tyrosine, acetate (salt)

L-tyrosine, polymer with L-alanine,

L-glutamic acid and L-lysine, acetate (salt)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号 _____

Cop-1、Copolymer 1

7. CAS登録番号 _____

147245-92-9 (遊離塩基 : 28704-27-0)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

1-1 外観・性状

白色～微帯黄白色の凍結乾燥品

1-2 溶解性

水にやや溶けやすく、エタノール (99.5) 及びアセトンにほとんど溶けない。

1-3 吸湿性

グラチラマー酢酸塩は吸湿性が強い凍結乾燥品である。25% RH での水分吸収は 9 時間後には 9% に達し、65% RH では 8 時間後に 16% になる。高い RH での長期保存はゲル化をもたらす。

1-4 融点 (分解点)、沸点、凝固点

該当しない

1-5 酸塩基解離定数

該当しない

1-6 分配係数

該当しない

1-7 その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $-69^\circ \sim -83^\circ$ (25mg、水、25mL、100mm)

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{100\alpha}{l \times c}$$

l: 測定管の長さ (dm)

c: グラチラマー酢酸塩%濃度 (w/v) (脱水物に換算)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	温度	試験	試験時期	結果
長期保存試験	$-25^\circ\text{C} \sim -15^\circ\text{C}$	化学的及び物理学的試験 (1 袋中約 1 ~ 1.5g)	36 ヶ月	変化なし
加速試験	$2^\circ\text{C} \sim 8^\circ\text{C}$	化学的及び物理学的試験 (1 袋中約 1 ~ 1.5g)	6 ヶ月	変化なし

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 紫外吸収スペクトル
- (2) 赤外吸収スペクトル
- (3) クーマシーブリリアントブルー G-250

4. 有効成分の定量法

グラチラマー酢酸塩: 液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1-1 剤形の区別、外観及び性状

剤形	注射剤 (プレフィルドシリンジ)
容量	1 シリンジ (1mL)
1 シリンジ中の有効成分	グラチラマー酢酸塩 20mg
性状	無色から微黄色かつ澄明からわずかに混濁した液で、不溶性異物を認めない。

1-2 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH : 5.5~6.6

浸透圧比 : 約 0.9 (生理食塩液に対する比)

粘度 : グラチラマー酢酸塩注射剤の 25℃ ± 0.2℃ における注射用溶液の粘度は、100rpm において 1.7 ± 0.2cP (平均 ± 標準偏差、n=9)、125rpm において 1.6 ± 0.1cP (平均 ± 標準偏差、n=12) と極めて低い値であり、注射用水のみの粘度と同程度であった。

比重 : 1.02g/mL

1-3 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

2-1 有効成分(活性成分)の含量

1 シリンジ中グラチラマー酢酸塩として 20mg 含有

2-2 添加物

1 シリンジ中に D-マンニトール 40mg を含有

2-3 電解質の濃度

該当しない

2-4 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

2-5 その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤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
	温度	湿度	光			
長期保存試験	2～8℃	成り行き	—	シリンジ+紙箱	24 ヶ月	変化なし
加速試験	25℃	60% RH	—	シリンジ+紙箱	6 ヶ月	変化なし
光安定性試験	—	—	UV、可視 光照射	シリンジ	(2～8℃下にて 保存 12 ヶ月後、 以下を照射)	0.10%を超える 構造未知の ピークを確認
				シリンジ+ブリス ター+紙箱	UV：5 日間及び 可視光： 10,480 lux/時間 で 5 日間（総照 射光量： 1,260,000 lux)	変化なし

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 紫外吸収スペクトル
- (2) 赤外吸収スペクトル
- (3) クーマシーブリリアントブルー-G-250

10. 製剤中の有効成分の定量法

グラチラマー酢酸塩：液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

多発性硬化症の再発予防

<効能・効果に関連する使用上の注意>

進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

<解説>

国内において進行型多発性硬化症に対する臨床試験は実施していないため、有効性及び安全性は確立していない。海外において実施した進行型多発性硬化症患者を対象とした臨床試験において有効性は認められなかった。

■機能障害の進行抑制に対する本剤の明確な有効性は確立していません。

評価時点ごとのベースラインからの EDSS スコアの変化量

	グラチラマー酢酸塩群 平均値 (標準偏差)	プラセボ (グラチラマー酢酸塩移行) 群 平均値 (標準偏差)
例数	119	120
投与 3 ヶ月後	-0.03 (0.53)	-0.02 (0.68)
投与 6 ヶ月後	0 (0.67)	0.03 (0.78)
投与 9 ヶ月後	0.02 (0.80)	0.05 (0.84)
投与 12 ヶ月後	-0.07 (0.92)	0.03 (0.84)
投与 15 ヶ月後	-0.03 (0.92)	0.03 (0.91)
投与 18 ヶ月後	-0.03 (0.94)	0.03 (0.90)

Comi G et al.: Ann Neurol, 2001; 49 (3) :290-297.

グラチラマー酢酸塩の臨床成績 (海外第Ⅲ相試験) (社内資料)

[試験方法]

試験：国際共同施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照及び非盲検継続投与試験 (9003 試験)^{1,2)}

対象：RRMS 患者 239 例 (プラセボ群 120 例、グラチラマー酢酸塩群 119 例)

方法：プラセボあるいはグラチラマー酢酸塩 20mg を 1 日 1 回自己注射により、二重盲検期 9 ヶ月間、その後続けて非盲検期 9 ヶ月間皮下投与し、T₁Gd 増強病巣の総数、再発回数、EDSS スコア等を評価した (主要評価項目：二重盲検期における T₁Gd 増強病巣の総数)。

安全性：<二重盲検期>有害事象の発現頻度は、グラチラマー酢酸塩群及びプラセボ群でそれぞれ 91.6% (109/119 例) 及び 77.5% (93/120 例) であった。

<非盲検期を含めた全投与期間>グラチラマー酢酸塩群及びプラセボ群でそれぞれ 95.0% (113/119 例) 及び 80.5% (91/113 例) であった。

EDSS (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke)：臨床的な治療効果の判定基準のひとつとして障害度の評価に用いられることが多いスケールであり、主に歩行等の運動機能を評価する。

■進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していません。

一次進行型多発性硬化症患者対象の 9008 試験²⁰⁾ 及び二次進行型多発性硬化症患者対象の BR-2 試験²¹⁾ において、機能障害の進行抑制に関連する評価項目は、いずれもグラチラマー酢酸塩群とプラセボ群の比較で統計学的な有意差は認められませんでした。また再発予防効果については体系的な評価が行われていません。

■疾患活動性の高い症例及び急性再発期に対する本剤の有効性及び安全性は確立していません。

①国内第Ⅱ相試験において、スクリーニング時 (-8、-4 週) 及びベースライン時 (0 週) の T₁Gd 増強病巣数の総数が 27 個であった症例では、投与 12 週後に T₁Gd 増強病巣数が 48 個になったため、投与を中止しています。

②海外第Ⅲ相試験 (9003 試験^{1,2)}) において、ベースライン時の T₁Gd 増強病巣数が 10 個以下と 10 個超の群における T₁Gd 増強病巣数の推移について検討しています。

③本剤投与中に症状の悪化が認められた場合は、投与継続の要否について慎重に検討してください。

■多発性硬化症の再発時には、神経症状に対する適切な治療が必要となります。

本剤は視神経脊髄炎 (NMO : neuromyelitis optica [以下、NMO]) 患者には使用できない。

NMO は、MS と臨床像は類似している点もあるが、異なる病態であり、本剤の有効性、安全性の検討は行われていないため、本剤を NMO に対して投与しないこと。

【参考】NMO の診断基準 [Wingerchuk (2006) 基準²²⁾]

①視神経炎

②急性脊髄炎

及び

③以下の 3 項目のうち 2 項目以上を満たす

・ 3 椎体以上の連続性の脊髄病変

・ Paty の脳 MRI 基準 (4 個以上の病変、あるいは 3 個の病変がありそのうち 1 個は脳室周囲にある) を満たさない

・ NMO-IgG (抗 AQP4 抗体) 陽性

2. 用法及び用量

通常、成人にはグラチラマー酢酸塩として 20mg を 1 日 1 回皮下に投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師の直接の監督の下で投与を行うこと。また、医師により適用が妥当と判断された患者について自己投与が可能である。
〔重要な基本的注意〕の項参照)
- (2) 注射部位反応(壊死、紅斑、疼痛等)が報告されているので、投与毎に注射部位を変更すること。〔重大な副作用〕及び〔適用上の注意〕の項参照)
- (3) 本剤投与期間中に症状の増悪が認められた場合には、本剤のリスクとベネフィットを考慮して、投与継続の必要性について慎重に判断すること。〔国内臨床試験において、投与期間中に症状が悪化し投与中止に至った症例が認められている。〕

＜解説＞

1. 本剤は、医師により適用が妥当と判断された患者(又は介護者)による投与が可能である。その場合、患者(又は介護者)に適切な投与方法について指導を行うこと。〔Ⅷ-6. 重要な基本的注意〕の項参照)

【自己投与を開始するトレーニングについて】

- 1) 投与開始にあたっては、必ず医師又は医療関係者の管理のもとで、患者(又は介護者)に自己投与の訓練を行う必要がある。また、自己投与の訓練の際には、自己投与の適切性や注射直後反応等の発現状況を十分に観察すること。自己投与の訓練にあたっては、医療従事者向け及び患者向けに導入キット(「コパキソン自己注射指導者向けインストラクションキット」及び「コパキソン患者向けスターターキット」)を用意しています。
 - 2) 自己投与の訓練の際に、本剤投与による注射直後反応及び過敏性反応について、患者(又は介護者)に指導すること。
 - 3) 自己投与開始後も、患者に定期的に受診するよう指導し、患者が記録する自己投与管理記録により投与の状況を確認すること。自己投与管理記録用に「コパキソン患者手帳」を用意しています。
 - 4) 遠方のため通院による自己投与訓練が困難な場合や自己投与の訓練を受けても患者(又は介護者)が適切に投与できない、又は不安が強い場合等は、必要に応じて短期入院下で自己投与の訓練を行うこと。
2. 本剤の投与によって、注射部位反応があらわれる場合がある。

注射部位反応

本剤投与により、注射部位腫脹、発赤、皮膚変色又は疼痛等の注射部位反応があらわれる場合がある。注射部位又はその周辺に限局して発現し、全身症状を伴うことはない。また、ステロイド併用時に注射部位反応の発現リスクが高くなる可能性が示唆されている。注射部位反応のリスクを軽減するためにも、同一部位への投与間隔をあけることが必要になる。患者が多く異なる注射部位に自己注射を行えるよう、指導すること。

3. RRMS 患者を対象とした国内第 2 相試験 (MS-GA-402 試験) において、本剤 20mg/ 日を 17 例に皮下投与したところ、有効性の欠如による早期中止例 2 例が認められた。

3. 臨床成績

3-1 臨床データパッケージ

試験区分 (試験番号)	試験の 目的	対象	試験 デザイン	試験薬、対照薬 用法・用量	例数 ^{※1}	投与期間	評価 参考
国内第Ⅱ相試験 (MS-GA-402 ⁵⁾)	有効性、 安全性	RRMS 患者	非盲検	GA 20mg/日	GA : 17 例	52 週間	◎
海外第Ⅰ相試験 (ICR 012079 ⁶⁾)	安全性	健康成人男 性	二重盲検	被験薬 : GA 20、40、 60mg (漸増) 対照薬 : プラセボ	GA : 20 例 PBO : 10 例	単回×4	○
海外第Ⅱ相試験 (BR-1 ⁷⁾)	有効性、 安全性	RRMS 患者	二重盲検	被験薬 : GA 20mg/日 対照薬 : プラセボ	GA : 25 例 PBO : 25 例	2 年間	○
海外第Ⅱ相試験 (9006 ⁸⁾)	有効性、 安全性	RRMS 患者	二重盲検	被験薬 : GA 40mg/日 対照薬 : GA 20mg/日	GA 20mg/日 : 44 例 GA 40mg/日 : 46 例	9 ヶ月間	○
海外第Ⅲ相試験 (1300a/1600a ⁹⁾)	ECG 評価 (補足的 試験)	MS 患者	非盲検	GA 20mg/日	GA : 108 例	～21 日間	○
海外第Ⅲ相試験 (9003 ^{1,2)})	有効性、 安全性	RRMS 患者	二重盲検	被験薬 : GA 20mg/日 対照薬 : プラセボ	GA : 119 例 PBO : 120 例	9 ヶ月間	○
			非盲検	GA 20mg/日		9 ヶ月間	○
海外第Ⅲ相試験 (01-9001/9001E ^{3,4)})	有効性、 安全性	RRMS 患者	二重盲検	被験薬 : GA 20mg/日 対照薬 : プラセボ	GA : 125 例 PBO : 126 例	～35 ヶ月間	○
海外第Ⅲ相試験 (GA/9016 ¹⁰⁾)	有効性、 安全性	RRMS 患者	二重盲検	被験薬 : GA 40mg/日 対照薬 : GA 20mg/日	GA 20mg/ 日 : 586 例 GA 40mg/ 日 : 569 例	12 ヶ月間 (二重盲検 期間) 12 ヶ月間 (非盲検期 間 ^{※2})	○
海外第Ⅲ相試験 (GA/9010 ¹¹⁾)	有効性、 安全性	CIS 患者	二重盲検	被験薬 : GA 20mg/日 対照薬 : プラセボ	GA : 243 例 PBO : 238 例	～3 年間	○
			非盲検	GA 20mg/日		2～5 年間	○

◎評価資料、○参考資料

※1 ICR 012079 試験では、治験完了例数。その他は、治験薬投与例数

※2 中間解析後、非盲検期は途中終了した。

GA : グラチラマー酢酸塩、PBO : プラセボ、RRMS : 再発寛解型多発性硬化症、MS : 多発性硬化症、CIS : 単発性脱髄性症候群

注) 本剤で承認されている用法・用量は、「通常、成人にはグラチラマー酢酸塩として20mgを1日1回皮下に投与する。」である。

3-2 臨床効果

①国内臨床試験 (MS-GA-402)⁵⁾

再発寛解型多発性硬化症患者 (17 例) を対象にグラチラマー酢酸塩として 1 日 1 回 20mg を 36 週間皮下投与したとき、主要評価項目である T₁Gd 増強病巣数の総数の投与前後での変化率は 65.66% (両側 95% 信頼区間: 33.19, 82.35) であり、変化率の 95% 信頼区間の下限値 (33.19%) が事前に設定した有効性評価基準値 (25%) を上回った。

■T₁Gd 増強病巣総数の変化率 (FAS^{a)})

	評価例数	T ₁ Gd 増強病巣総数 ^{b)}	変化率 (%) ^{c)} [95% 信頼区間]
投与前 (-8、-4、0 週)	17	5.66 (1.31)	65.66 [33.19, 82.35]
投与後 (28、32、36 週)	14	1.94 (1.38)	

a) 欠測値の補完は行わないこととしていたため、投与後の評価は 28、32、36 週のデータがない 3 例を除外して評価されている。

b) 評価時期 (投与前/投与後)、年齢及び罹病期間を共変量とし、各評価時期での利用可能なスキャン回数を予定されたスキャン回数で除した値の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルによる点推定値 (標準誤差)

c) 変化率 (%) = $\{1 - (\text{投与後の推定値} / \text{投与前の推定値})\} \times 100$

なお、投与前と投与後の評価例数を揃えて実施した追加解析では、変化率の 95% 信頼区間の下限値はいずれも事前に設定した有効性評価基準値 (25%) を下回った。

■T₁Gd 増強病巣総数の変化率に係る追加解析結果

	評価例数	T ₁ Gd 増強病巣総数 ^{c)}		変化率 (%) ^{d)} [95% 信頼区間]
		投与前 (-8、-4、0 週)	投与後 (28、32、36 週/中止時)	
追加解析① ^{a)}	14	4.64 (1.29)	1.74 (1.40)	62.50 [24.03, 81.49]
追加解析② ^{b)}	17	6.54 (1.33)	6.69 (1.77)	-2.31 [-215.18, 66.79]

a) 28 週より前に中止した 3 例を除外した解析

b) 28 週より前に中止した 3 例のデータ及び全集団の静脈内ステロイド投与後 30 日以内に測定された MRI スキャンデータも含めた全投与症例による解析

c) 評価時期 (投与前/投与後)、年齢及び罹病期間を共変量とし、各評価時期での利用可能なスキャン回数を予定されたスキャン回数で除した値の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルによる点推定値 (標準誤差)

d) 変化率 (%) = $\{1 - (\text{投与後の推定値} / \text{投与前の推定値})\} \times 100$

②外国臨床試験

(1) 第Ⅲ相試験① (9003)^{1,2)}

再発寛解型多発性硬化症患者 (239 例) を対象にグラチラマー酢酸塩として 1 日 1 回 20mg 又はプラセボを 36 週間皮下投与した二重盲検比較試験の結果、主要評価項目である T₁Gd 増強病巣数 (総数) の差の点推定値は -10.84 個 (両側 95% 信頼区間: -17.97, -3.71) であり有意な減少を認めた (p=0.0032, ANCOVA)。

■T₁Gd 増強病巣総数^{a)} (ITT、LOCF)

	評価例数	二重盲検期における T ₁ Gd 増強病巣数 ^{b)}	群間差 [95% 信頼区間]	p 値 ^{c)}
プラセボ群	120	36.80 (2.94)	-10.84 [-17.97, -3.71]	0.0032
本剤群	119	25.96 (3.03)		

a) 投与群及び医療機関を因子、ベースライン時の T₁Gd 増強病巣数、ベースライン時の EDSS スコア、治験開始前 2 年間の再発回数、罹病期間、年齢及び性別を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

b) 調整済み平均値 (標準誤差)

c) p ≤ 0.045226 であった場合に統計学的に有意であると判断

(2) 第Ⅲ相試験② (01-9001/9001E)^{3,4)}

再発寛解型多発性硬化症患者(251例)を対象にグラチラマー酢酸塩として1日1回20mg又はプラセボを最長35ヵ月間皮下投与した二重盲検比較試験の結果、主要評価項目である再発回数の差の点推定値は-0.63回(両側95%信頼区間:-1.03, -0.24)であり有意な差を認めた(p=0.0019、ANCOVA)。

■投与期間中の再発回数^{a)} (ITT)

	評価例数	再発回数 ^{b)}	群間差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	126	1.98 (0.14)	-0.63 [-1.03, -0.24]	0.0019
本剤群	125	1.34 (0.15)		

a) 投与群、医療機関及び投与群と医療機関の交互作用を因子、性別、罹病期間(年)、治験開始前2年間の再発率及びベースラインのEDSSスコアを共変量とした共分散分析モデルに基づく。

b) 調整済み平均値(標準誤差)

(「V. 3-5 検証的試験 (2) 非盲検試験、(3) 二重盲検/非盲検試験、(4) 二重盲検試験」の項参照)

3-3 臨床薬理試験

(1) 忍容性試験

該当なし

(2) 薬力学的試験

該当なし

3-4 探索的試験

(1) 用量設定探索試験

1. BR-OA 試験(非盲検・探索的、第Ⅰ相試験)¹²⁾

急性散在性脳脊髄炎(Acute Disseminated Encephalomyelitis:ADE)患者(3例)ではグラチラマー酢酸塩2mg/日(筋注)により完全回復が報告された。一方、MS患者(4例)ではグラチラマー酢酸塩(ADE患者:グラチラマー酢酸塩2mg/日[筋注]2週間、MS患者:グラチラマー酢酸塩2~3mg[筋注]最初の3週間は2~3日毎、その後2~6ヵ月まで週1回)の投与により、4例中2例では視力及び言語能力の改善が見られた。4例のうち、1例は3ヵ月間の初回寛解を示した後に再発した。本治験中、ADE及びMS患者いずれにおいても、有害事象は発現せず、最大6ヵ月間良好な忍容性を示した。

(承認審査時評価資料)

注意) 本剤の効能・効果は「V. 1. 効能又は効果」の項、用法・用量は「V. 2. 用法及び用量」の項参照。

2. BR-OB 試験(非盲検・探索的、第Ⅰ相試験)¹³⁾

グラチラマー酢酸塩5mg(筋注)を週5回から週1回まで漸減した後、20mg/日(筋注)を最大4年間投与した。被験者の約3分の1にあたる16例中5例[RRMS患者2例、慢性進行型多発性硬化症(Chronic Progressive Multiple Sclerosis:CPMS)患者3例]で全般的な神経学的評価において改善が報告された。全身性の有害事象が14例(RRMS患者4例、CPMS患者10例)に、局所性の有害事象として注射部位反応は7例(RRMS患者2例、CPMS患者5例)に見られた。重篤及び重度の有害事象は見られなかった。本治験では6例の患者にグラチラマー酢酸塩20mg/日(筋注)が2年間以上投与されたが、忍容性に問題はなかった。

(承認審査時評価資料)

注意) 本剤の効能・効果は「V. 1. 効能又は効果」の項、用法・用量は「V. 2. 用法及び用量」の項参照。

3. BR-OC 試験 (非盲検・探索的、第 I 相試験)¹⁴⁾

男性 MS 患者 5 例を対象に、グラチラマー酢酸塩 20mg を 1 日 1 回 (筋注、2 例) 又はグラチラマー酢酸塩 15mg を 1 日 2 回 (皮下注、3 例) 2 ヶ月にわたり投与した。血中及び脳脊髄液中免疫グロブリン (Immunoglobulin : Ig) G を測定した結果、血液脳関門内での IgG 合成率に対するグラチラマー酢酸塩の影響は見られず、神経学的機能の改善も見られなかった。グラチラマー酢酸塩 (最大 30mg/日) は良好な忍容性を示した。

(承認審査時評価資料)

注意) 本剤の用法・用量は「V. 2. 用法及び用量」の項参照。

■探索的臨床試験の概要

該当資料なし

(2) 高用量投与時の安全性をみた試験

高用量 (グラチラマー酢酸塩 40mg/日 [皮下投与]) での有効性について、グラチラマー酢酸塩 20mg/日 (皮下投与) を対照として実施された 9006 試験⁸⁾ (海外第 II 相試験) 及び GA/9016 試験¹⁰⁾ (海外第 III 相試験) 成績を用い検討した。

GA/9016 試験¹⁰⁾ の結果から、高用量 (グラチラマー酢酸塩 40mg/日) がグラチラマー酢酸塩 20mg/日と比較して、高い再発率の抑制効果が示されなかったため、MS の再発抑制を目的とした本剤の治療においては、グラチラマー酢酸塩 20mg/日が至適用量と考えられた。

9006 試験⁸⁾ における有害事象の発現頻度は、グラチラマー酢酸塩 20mg/日群及びグラチラマー酢酸塩 40mg/日群でそれぞれ 100% (44/44 例) 及び 97.8% (45/46 例) であり、両投与群ともに最もよく見られた有害事象 (20% 以上で発現) はいずれも注射部位反応 (Injection Site Reaction : ISR) に該当する有害事象であった。

GA/9016 試験¹⁰⁾ の二重盲検期において、有害事象の発現頻度はグラチラマー酢酸塩 20mg/日群が 85.2% (499/586 例) 及びグラチラマー酢酸塩 40mg/日群が 86.1% (490/569 例) であり、両投与群で同程度であった。両投与群ともに高頻度に見られた有害事象 (15% 以上で発現) は注射部位反応に該当する有害事象であった。

(承認審査時評価資料)

注意) 本剤の用法・用量は「V. 2. 用法及び用量」の項参照。

■高用量の検討に用いた臨床試験の概要

該当資料なし

3-5 検証的試験

(1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

(2) 非盲検試験 (RRMS 患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験 [MS-GA-402])⁵⁾

目的・対象	RRMS ^{※1} 患者にグラチラマー酢酸塩 20mg/日を皮下投与し、疾患活動性に与える影響をMRI検査結果に照らして評価する。
評価例数	17例 ^{※2}
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、単一群長期試験
投与方法・投与量及び投与期間	<p>グラチラマー酢酸塩 20mg/日を 1日 1回注入補助器を用いて自己注射により投与した。 <スクリーニング期間> 8週間 <主要投与期間> 52週間 第一段階：スクリーニング期間及び主要投与期間 36週までの計 44週間 第二段階：主要投与期間 36週から 52週まで <特別投与期間> 販売若しくは治験依頼者が治験の中止、承認申請の中止を決定するときまで</p>
主要評価項目	T ₁ ガドリニウム (Gd) 増強病巣の総数の投与前 [-8週、-4週 (スクリーニング) 及び 0週 (ベースライン)] から投与後 [28週、32週及び 36週 (第一段階終了時)] の変化
副次評価項目	各観察時点での T ₁ Gd 増強病巣数、新規 T ₂ 病巣数のベースラインからの変化、T ₁ Gd 増強病巣の容積のベースラインからの変化、T ₂ 病巣の容積のベースラインからの変化、年間再発率、神経学的検査 (EDSS ^{※3} 、機能別障害度 [Functional Systems : FS]、歩行指数 [Ambulation Index : AI]) のベースラインからの変化

※1 改訂 McDonald 診断基準 (2005 年) に基づく

※2 FAS : 最大の解析対象集団

※3 EDSS (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke): 臨床的な治療効果の判定基準のひとつとして障害度の評価に用いられることが多いスケールであり、主に歩行等の運動機能を評価する。

1. 結果 (有効性)

1) 主要評価解析

RRMS 患者 (17 例) を対象にグラチラマー酢酸塩として 1日 1回 20mg を 36 週間皮下投与したとき、主要評価項目である T₁Gd 増強病巣の総数の投与前後での変化率は 65.66% (95%信頼区間 : 33.19, 82.35) であり、変化率の 95% 信頼区間の下限値 (33.19%) が事前に設定した有効性評価基準値 (25%) を上回った。

主要評価解析の解析対象集団として FAS (17 例) を用いた。主要評価解析では欠測値の補完を実施しなかったため、投与後については 28 週より前に中止した 3 例を除いた 14 例のデータを用いた。

■投与前から投与後の T₁Gd 増強病巣の総数の変化率 (推定値) (FAS)

		点推定値 (標準誤差)	投与前から投与後の変化 ^{a,b)}		
			変化率 (%) ^{c)}	95%信頼区間	
				下限	上限
投与前の T ₁ Gd 増強病巣の総数 (個) ^{a)}	17 例	5.66 (1.31)	—	—	—
投与後の T ₁ Gd 増強病巣の総数 (個) ^{b)}	14 例	1.94 (1.38)	65.66	33.19	82.35

a) 投与前の T₁Gd 増強病巣の総数：-8 週、-4 週 (スクリーニング) 及び 0 週 (ベースライン) の総数

b) 投与後の T₁Gd 増強病巣の総数：28 週、32 週及び 36 週目 (第一段階終了時) の総数

c) T₁Gd 増強病巣の総数の変化率 (%)： $\{1 - (\text{投与後の推定値} / \text{投与前の推定値})\} \times 100$

2) 追加感度分析

主要評価項目の主要評価解析において、28 週より前に中止した 3 例の投与後の T₁Gd 増強病巣数を不採用としている。この 3 例のデータの取扱いが、主要評価項目の主要評価解析の結果として本剤の薬効を評価する上で有利に働いているとも考えられたため、事後的な感度分析として追加解析を実施した。

投与前と投与後の評価例数を揃えて実施した追加解析では、変化率の 95% 信頼区間の下限値はいずれも事前に設定した有効性評価基準値 (25%) を下回った。

3) 年間再発率の点推定値及び変化率 (FAS)

FAS を対象とした投与前から投与後の年間再発率の点推定値は、投与前 1.84 回 / 年、投与後 1.07 回 / 年と、投与後では投与前と比較し、41.93% (90% 信頼区間：6.50, 63.94) 減少した。

■投与前から投与後の年間再発率の変化率 (FAS)

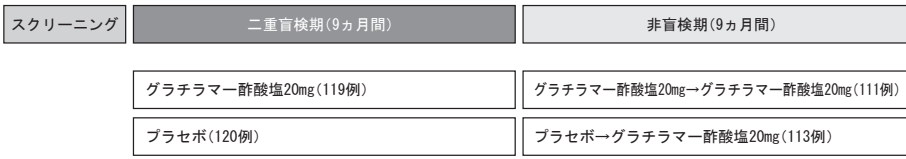
	例数	点推定値	90%信頼区間	
			下限	上限
投与前の年間再発率 (回/年)	17	1.84	1.15	2.96
投与後の年間再発率 (回/年)	17	1.07	0.63	1.80
年間再発率の投与前から投与後の変化率 (%)	17	41.93	6.50	63.94

2. 副作用

安全性評価対象 17 例すべてに臨床検査値異常を含む副作用が認められた。最も発現頻度の高かった副作用は注射部位反応 16 例 (94.1%) 799 件であり、その主な内容は注射部位紅斑 15 例 (88.2%) 221 件、注射部位疼痛 15 例 (88.2%) 87 件、注射部位硬結 13 例 (76.5%) 118 件、注射部位癢痒感 12 例 (70.6%) 107 件、注射部位腫脹 11 例 (64.7%) 125 件等であった。また、注射直後反応は 5 例 (29.4%) 18 件に認められ、その内容は、動悸 3 例 (17.6%) 15 件、呼吸困難 2 例 (11.8%) 2 件及び胸痛 1 例 (5.9%) 1 件であった。その他の主な副作用として、発熱 3 例 (17.6%) 7 件、倦怠感 2 例 (11.8%) 4 件、好酸球数増加、不規則月経及び蕁麻疹が各 2 例 (11.8%) 2 件に認められた。

(承認審査時評価資料)

(3) 二重盲検／非盲検試験 (RRMS 患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 [9003])^{1,2)}

目的・対象	RRMS [*] 患者にグラチラマー酢酸塩 20mg/日を 1 日 1 回皮下投与し、疾患活動性に与える影響を MRI 検査結果に照らして評価する (二重盲検期)。また、二重盲検期で見られたグラチラマー酢酸塩の効果の持続を評価する (非盲検期)。
評価例数	239 例 (グラチラマー酢酸塩 20mg/日群 : 119 例、プラセボ群 : 120 例)
試験デザイン	国際共同 (日本を含まない)、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験及び非盲検継続投与試験
投与方法・投与量及び投与期間	<p><二重盲検期>投与開始時から 9 ヶ月間 (36 週間) グラチラマー酢酸塩 20mg/日又はプラセボを 1 日 1 回自己注射により皮下投与した。</p> <p><非盲検期>二重盲検期に続き、さらに 9 ヶ月間 (36 週間) グラチラマー酢酸塩 20mg/日を 1 日 1 回自己注射により皮下投与した。</p> 
主要評価項目	二重盲検期における T ₁ Gd 増強病巣の総数
副次評価項目	二重盲検期における、T ₁ Gd 増強病巣が見られた被験者の割合、新規 T ₁ Gd 増強病巣の総数、新規 T ₂ 病巣の総数、T ₁ Gd 増強病巣の容積、T ₂ 病巣の容積、T ₁ 低信号病巣の容積

※ Poser らの診断基準 (1983) に基づく

1. 結果 (有効性)

1) 主要評価解析

二重盲検期における T₁Gd 増強病巣の総数 (調整済み平均値) は以下の通りであり、主要評価項目である T₁Gd 増強病巣数の差の点推定値は -10.84 個 (95% 信頼区間 : -17.97, -3.71) と減少を認めた。

■ 二重盲検期における T₁Gd 増強病巣の総数 : 主要評価解析 (ITT 解析対象集団、調整済み平均値)

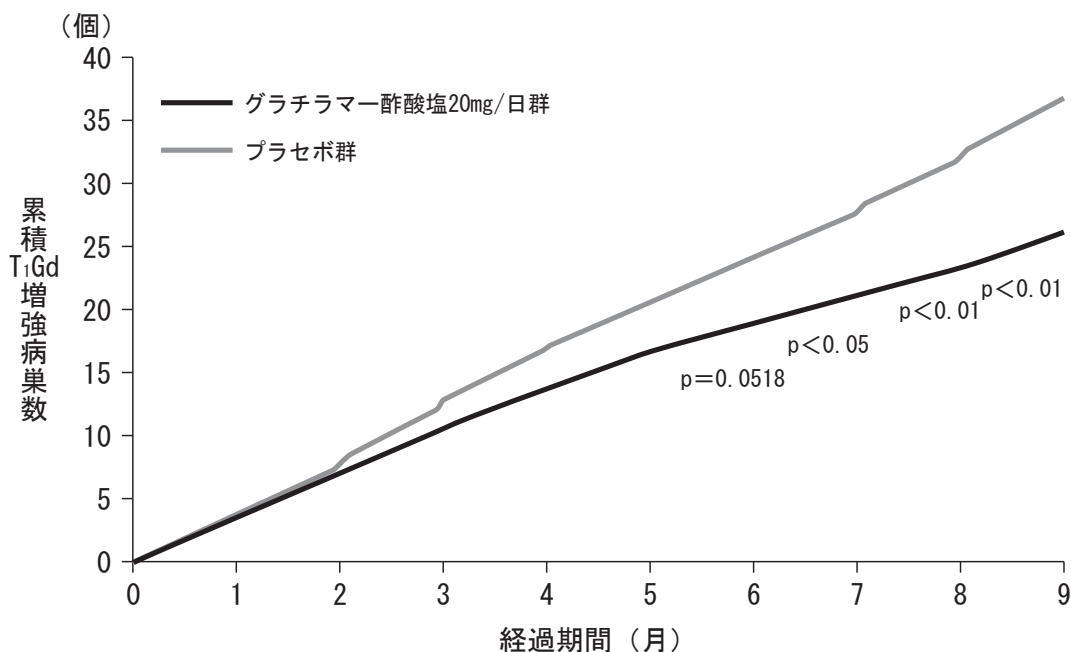
	調整済み 平均値 (標準誤差)	プラセボ群との差			
		点推定値	p 値 ^{a)}	95% 信頼区間	
				下限	上限
グラチラマー酢酸塩 20mg/日群 (個) (119 例)	25.96 (3.03)	-10.84	0.0032	-17.97	-3.71
プラセボ群 (個) (120 例)	36.80 (2.94)	—	—	—	—

a) ANCOVA

2) 探索的解析 (二重盲検期における月ごとの累積 T₁Gd 増強病巣数 [調整済み平均値] の推移)

二重盲検期における累積 T₁Gd 増強病巣数 (調整済み平均値) はグラチラマー酢酸塩 20mg/日群においてプラセボ群と比較し投与 2 ヶ月以降より少なくなり、投与期間が長くなるに従い、両投与群間の差はより大きかった。

■二重盲検期における累積 T₁Gd 増強病巣数 (調整済み平均値) の推移 (ITT 解析対象集団、LOCF)



3) 二重盲検期における新規 T₂ 病巣の総数

ITT 解析対象集団での二重盲検期における新規 T₂ 病巣の総数 (調整済み平均値) は以下の通りであり、グラチラマー酢酸塩 20mg/日群ではプラセボ群と比較して 30% 少なかった。

■二重盲検期における新規 T₂ 病巣の総数 (ITT 解析対象集団、LOCF)

パラメータ		調整済み平均値	プラセボ群との比較	p 値 ^{a)}
新規 T ₂ 病巣の総数 (個)	グラチラマー酢酸塩 20mg/日群 (119 例)	9.4	-30%	0.0029
	プラセボ群 (120 例)	13.5	—	—

a) ANCOVA

4) 二重盲検期における再発

ITT 解析対象集団での二重盲検期における再発回数 (調整済み平均値) は以下の通りであり、グラチラマー酢酸塩 20mg/日群ではプラセボ群と比較して 33% 少なかった。

■二重盲検期における再発回数及び予測される年間再発率 (ITT 解析対象集団)

		調整済み平均値	プラセボ群との比較	p 値 ^{a)}
二重盲検期における再発回数 (回)	グラチラマー酢酸塩 20mg/日群 (119 例)	0.51	-33%	0.0117
	プラセボ群 (120 例)	0.76	—	—
予測される年間再発率 (回/年)	グラチラマー酢酸塩 20mg/日群 (119 例)	0.81	-33%	0.0099
	プラセボ群 (120 例)	1.21	—	—

a) ANCOVA

2. 有害事象

二重盲検期における有害事象の発現頻度は、グラチラマー酢酸塩 20mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ 91.6% (109/119 例) 及び 77.5% (93/120 例) であった。グラチラマー酢酸塩 20mg/日群における主な有害事象は、注射部位紅斑が 57.1% (68/119 例)、注射部位疼痛が 35.3% (42/119 例)、注射部位腫瘍が 28.6% (34/119 例)、注射部位掻痒感が 23.5% (28/119 例)、血管拡張が 21.8% (26/119 例)、注射部位浮腫が 20.2% (24/119 例)、呼吸困難が 20.2% (24/119 例)、頭痛が 18.5% (22/119 例) 及び悪心が 14.3% (17/119 例) であった。

(4) 二重盲検試験 (RRMS 患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 [01-9001/9001E])^{3,4)}

目的・対象	RRMS ^{**1} 患者を対象とし、グラチラマー酢酸塩 20mg/日を最長 35 ヶ月間皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する。
評価例数	251 例 (グラチラマー酢酸塩 20mg/日群：125 例、プラセボ群：126 例)
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、第Ⅲ相、長期延長投与試験
投与方法・投与量及び投与期間	<p>被験者をグラチラマー酢酸塩 20mg/日群又はプラセボ群に無作為に割り付け、24 ヶ月の投与期間を完全に終了した後に、二重盲検期を最長 11 ヶ月間延長することとした。</p> <p><二重盲検投与期間>グラチラマー酢酸塩 20mg 又はプラセボを 1 日 1 回 24 ヶ月間皮下投与した。</p> <p><延長期間>グラチラマー酢酸塩 20mg 又はプラセボを 1 日 1 回最長 11 ヶ月間皮下投与した。</p>
主要評価項目	投与期間中の再発回数
副次評価項目	再発が見られなかった被験者の割合、初回の再発までの期間、機能障害の進行 ^{**2} が見られなかった被験者の割合、機能障害の進行 ^{**2} が発現するまでの期間、EDSS スコア ^{**3} のベースラインからの変化量

※1 Poser らの診断基準 (1983) に基づく

※2 機能障害の進行の定義：EDSS スコアがベースラインから 1 以上上昇した状態が 3 ヶ月以上持続

※3 EDSS スコア (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke)：臨床的な治療効果の判定基準のひとつとして障害度の評価に用いられることが多いスケールであり、主に歩行等の運動機能を評価する。

1. 結果 (有効性)

主要評価解析

投与期間中 (最長 35 ヶ月間) の再発回数の調整済み平均値は以下の通りであり、再発回数の差の点推定値は -0.63 回 (95% 信頼区間：-1.03, -0.24) であった。

■ 投与期間中の再発回数 (ITT 解析対象集団)

	調整済み平均値 (標準誤差) (回)	プラセボ群との差			
		点推定値	p 値 ^{a)}	95% 信頼区間	
				下限	上限
グラチラマー酢酸塩 20mg/日群 (125 例)	1.34 (0.15)	-0.63	0.0019	-1.03	-0.24
プラセボ群 (126 例)	1.98 (0.14)	—	—	—	—

a) ANCOVA

2. 有害事象

有害事象の発現頻度は、グラチラマー酢酸塩 20mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ 100% (125/125 例) 及び 98.4% (124/126 例) であった。グラチラマー酢酸塩 20mg/日群において比較的よく見られた有害事象 (発現頻度 10% 以上) のうち、プラセボ群と比較して 2% 以上発現頻度が高かった事象はそれぞれ、感染 81.6% (102/125 例)、無力症 64.8% (81/125 例)、注射部位疼痛 62.4% (78/125 例)、注射部位紅斑 59.2% (74/125 例)、疼痛 51.2% (64/125 例)、注射部位腫瘍 48.0% (60/125 例)、注射部位癢痒感 38.4% (48/125 例)、インフルエンザ 30.4% (38/125 例)、背部痛 28.8% (36/125 例)、胸痛、血管拡張及び注射部位浮腫 28.0% (35/125 例)、悪心及び発疹 26.4% (33/125 例)、筋緊張亢進 24.8% (31/125 例)、関節痛 24.0% (30/125 例)、消化不良 20.0% (25/125 例)、呼吸困難 18.4% (23/125 例)、鼻炎、リンパ節症及び尿意切迫が 16.8% (21/125 例)、嘔吐及び気管支炎 14.4% (18/125 例)、膣カンジダ症 13.6% (17/125 例)、胃腸炎、頸部痛及び注射部位炎症が 12.8% (16/125 例)、多汗症及び耳痛が 12.0% (15/125 例)、動悸及び振戦が 11.2% (14/125 例)、月経困難症 10.4% (13/125 例) であった。

3-6 治療的使用

(1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

該当資料なし

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

1. 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. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 2. の製造販売後調査について、承認のあった日後 4 年 (以下、「中間報告期間」という。) までのデータを 1. の医薬品リスク管理計画に基づいて取りまとめ、その結果を中間報告期間を経過した日から起算して 3 月以内に規制当局に提出すること。

VI. 薬効薬理に関する項目

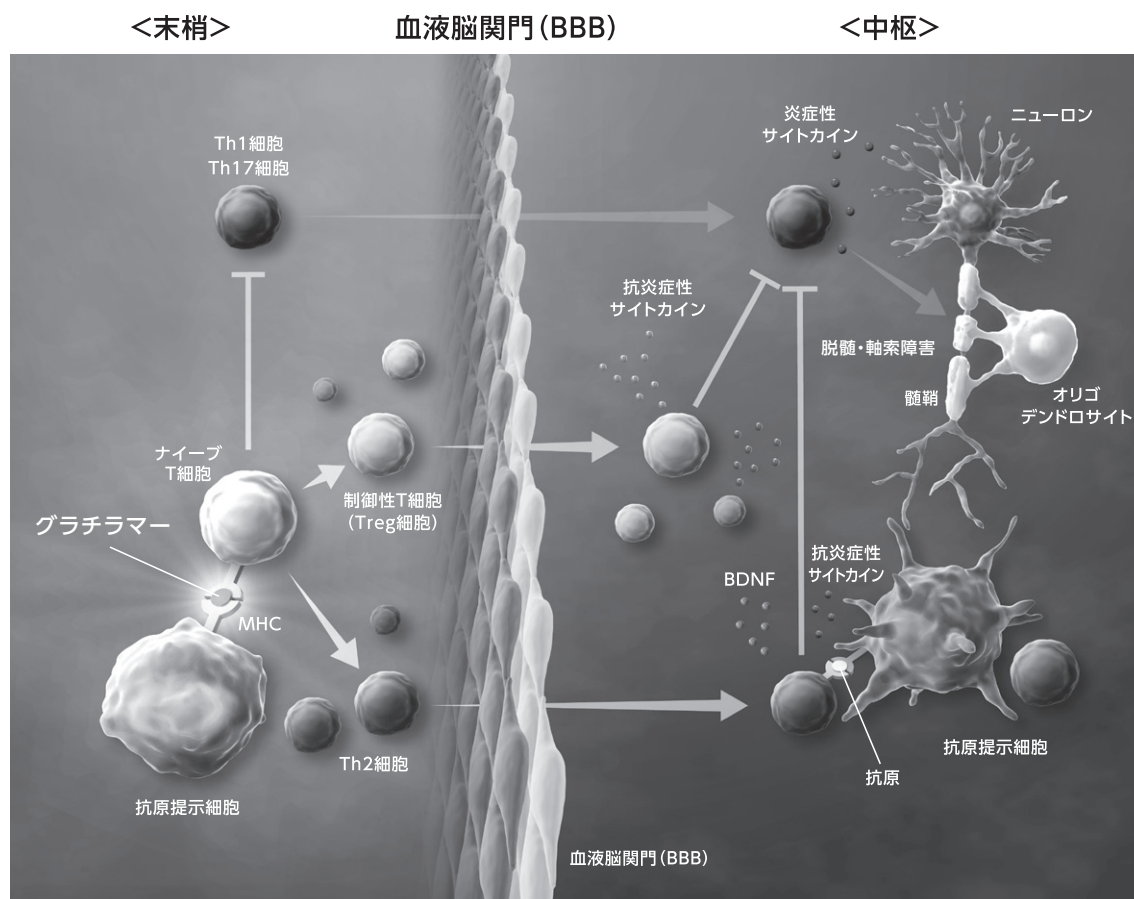
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

2-1 作用部位・作用機序

■ グラチラマー酢酸塩の作用機序



Lalive PH et al.: CNS Drugs, 25 (5) : 401-414, 2011. より改変

グラチラマーが、末梢のリンパ節内の抗原提示細胞 (Antigen Presenting Cell (s) : APC) 表面に存在する主要組織適合遺伝子複合体 (Major Histocompatibility Complex : MHC) 分子により提示されると、制御性 T 細胞、Th2 細胞へと分化が誘導され、炎症に関連する T 細胞 (Th1、Th17) への分化が阻害される。誘導された T 細胞は中枢神経系において、抗炎症性サイトカインや脳由来神経栄養因子 (BDNF) を分泌する。

監修：九州大学大学院医学研究院神経内科学 教授 吉良 潤一先生
九州大学大学院医学研究院神経内科学 講師 松下 拓也先生

2-2 薬効を裏付ける試験成績

<臨床薬理試験>

グラチラマー酢酸塩の薬効はその血中濃度に依存しないと考えられていることから、薬効や安全性を推測するための、健康被験者及び MS 患者での薬物動態を検討する臨床試験は実施していない。

<非臨床試験>

①EAE モデルの臨床症状に対するグラチラマー酢酸塩の作用 (マウス)¹⁵⁾

グラチラマー酢酸塩はフロイント完全アジュバント (Complete Freund's Adjuvant : CFA) と混和したマウス全脊髄ホモジネート (Mouse Spinal Cord Homogenate : MSCH) で感作させた EAE 感受性の高い (SJL/J x BALB/C) 系統の F1 ハイブリッドマウス (雌) における、EAE の臨床症状の発現を抑制した。

■雌性マウスにおけるグラチラマー酢酸塩の皮下投与による EAE の抑制作用：投与スケジュールによる影響

投与回数 (日) ^{*1}	EAE の臨床症状		
	発症率	平均 EAE スコア (p 値) ^{*3}	平均発症日 (日)
対照 (PBS) ^{*2}	29/30	3.73±0.3	11.5±0.3
単回投与 (EAE 誘導 7 日前)	4/5	2.8 (0.5)	11.2
単回投与 (第 0 日)	3/5	1.2 (0.023)	11.3
6 回投与 (第 5 ~ 11 日)	3/5	1.0 (0.089)	11.3
6 回投与 (第 11 ~ 16 日)	5/5	1.6 (0.021)	12.6
12 回投与 (第 0 ~ 11 日)	3/5	0.6 (<0.010)	12.7
6 回投与 (第 0、2、4、6、8、10 日)	3/5	1.0 (0.067)	12.3

PBS=リン酸緩衝生理食塩液

*1 EAE は第 0 日に誘導させた。EAE 誘導前、誘導当日及び誘導後にグラチラマー酢酸塩を投与 (3mg 皮下投与) した。

*2 対照値は、個々の実験で得られた値の集計値である。

*3 0~5 点の規準で評価した : 0 = 正常、1 = 尾のトーン低下、2 = 後肢の不全麻痺、3 = 後肢の麻痺、4 = 四肢の麻痺、5 = 死亡

【試験方法】

EAE 感受性の高い (SJL/J x BALB/C) 系統の F1 ハイブリッドマウスを CFA と混和した MSCH で感作したところ EAE の重度の臨床症状及び組織学的変化を発現した。EAE 誘導前、誘導当日及び誘導後にグラチラマー酢酸塩 3mg を皮下投与し、EAE の臨床症状の発現を評価した。EAE スコアは、0~5 点の規準で評価した。

(承認審査時評価資料)

②EAE モデルの組織学的病変に対するグラチラマー酢酸塩の作用 (モルモット)¹⁶⁾

■モルモット EAE に対する抑制作用のグラチラマー酢酸塩と MBP との比較

EAE 誘導	投与*	発症率				組織学的変化			
		グラチラマー酢酸塩		MBP		グラチラマー酢酸塩		MBP	
MBP 10 μ g	対照	30/40	75%	14/20	70%	37/40	93%	20/20	100%
	3 × 1mg	9/30	30%	4/15	27%	21/30	70%	12/15	80%
	3 × 100 μ g	11/30	37%	7/20	35%	21/30	70%	17/19	89%
	3 × 10 μ g	6/29	21%	15/20	75%	23/29	79%	19/20	95%
	3 × 1 μ g	16/30	53%	8/10	80%	28/30	93%	10/10	100%
MBP 100 μ g	対照	24/30	80%	15/20	75%	29/30	97%	19/20	95%
	3 × 1mg	23/30	77%	15/20	75%	30/30	100%	19/20	95%
	3 × 5mg	6/10	60%	n.t.	—	8/10	80%	n.t.	—
	3 × 10mg	7/10	70%	n.t.	—	8/9	89%	n.t.	—

*グラチラマー酢酸塩及び MBP は生理食塩溶液として、MBP 投与による EAE 誘導の 1、6 及び 11 日目に静脈内投与した。なお、MBP の初回投与日を 1 日目とする。

MBP = ミエリン塩基性蛋白、n.t. = 検査せず

【試験方法】

雌雄モルモットに CFA と混和した MBP を投与し EAE を誘導した。グラチラマー酢酸塩及び MBP を生理

食塩溶液として MBP 投与による EAE 誘導の 1、6 及び 11 日目に静脈内投与し、EAE 抑制作用を評価した。

(承認審査時評価資料)

③慢性再発型実験的自己免疫性脳脊髄炎に対するグラチラマー酢酸塩の作用 (モルモット)¹⁷⁾

■幼若 Strain 13 モルモットにおけるグラチラマー酢酸塩による慢性再発型 EAE (Chronic-relapsing EAE : CR-EAE) の抑制及び予防

	EAE の初回発作 発現数	EAE の平均発現日	EAE 再発数	再発の重症度 (平均値)
対照群	10/10 (5 例死亡)	11.4 (重度)	5/5	4.0
グラチラマー酢酸塩による抑制群	8/8	13.2	6/8	3.2
グラチラマー酢酸塩による予防 (前投与) 群	5/12	89.8	0/12	0

モルモットの性別は報告されなかった。グレード 0 : 良好、グレード 1 : 体重減少や尾の引きずり、グレード 2 : 後肢の障害、グレード 3 : 後肢の軽い引きずり、グレード 4 : 後肢の麻痺と下腹部の汚れ、グレード 5 : 瀕死若しくは死亡

【試験方法】

近交系の幼若モルモット (性別は報告されていない) にフロイント不完全アジュバント (Incomplete Freund's Adjuvant : ICFA) と混和したグラチラマー酢酸塩を投与し、抗原投与前又は EAE の臨床症状の発現初日からグラチラマー酢酸塩を 5 日間連続皮下投与 (0.5mg/匹) した。重症度は、グレード 0 (良好)、グレード 1 (体重減少や尾の引きずり)、グレード 2 (後肢の障害)、グレード 3 (後肢の軽い引きずり)、グレード 4 (後肢の麻痺と下腹部の汚れ)、グレード 5 (瀕死若しくは死亡) の基準を用いた。

(承認審査時評価資料)

2-3 作用発現時間・持続時間

該当しない

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

1-1 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

1-2 最高血中濃度到達時間

「Ⅶ.1-3 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

1-3 臨床試験で確認された血中濃度

(1) 単回投与 (外国人データ)¹⁸⁾

健康成人男性 30 例 (グラチラマー酢酸塩群 20 例、プラセボ群 10 例) を対象とした用量漸増忍容性試験 (ICR 012079 試験) の補足的試験として、酵素免疫測定 (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay : ELISA) 法を用いてグラチラマー酢酸塩の薬物動態解析を行う EK/PK 01.97 試験を実施した。グラチラマー酢酸塩 60mg (推奨治療用量の 3 倍) を皮下投与後、血清中グラチラマー酢酸塩濃度を測定し、薬物動態解析を試みたが、ELISA の感度及び特異性の低さ、検体採取、血清検体の保存及び輸送に伴う技術的及び方法論的問題から血清中濃度は正確には測定できなかった。

(承認審査時評価資料)

注意) 本剤の用法・用量は「Ⅴ.2 用法及び用量」の項参照。

(2) 反復投与

該当資料なし

1-4 中毒域

該当資料なし

1-5 食事・併用薬の影響

該当資料なし

1-6 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

2-1 解析方法

該当資料なし

2-2 吸収速度定数

該当資料なし

2-3 バイオアベイラビリティ

該当資料なし

2-4 消失速度定数

該当資料なし

2-5 クリアランス

該当資料なし

2-6 分布容積

該当資料なし

2-7 血漿蛋白結合率

[¹²⁵I]グラチラマー酢酸塩を 10 μg/mL の濃度でヒト血液に添加したときの蛋白結合率はヒト血清アルブミンで 89% を超え、ヒト血清で約 97% である (*in vitro*)¹⁹⁾。

(承認審査時評価資料)

3. 吸収

該当しない

4. 分布

ヒト血液に [¹²⁵I]-グラチラマー酢酸塩を添加したとき、グラチラマー酢酸塩投与後の放射能濃度の 70% はヒト血漿中から回収され、5% を超える放射能がバフィーコート分画に分布し、約 25% が赤血球分画に移行していることが確認された。平均白血球中放射能濃度は赤血球濃度の 10 倍よりも高いことが示された。蛋白結合率は、ヒト血清アルブミンで 89% を超え、ヒト血清で約 97% であった。

(承認審査時評価資料)

4-1 血液－脳関門通過性

該当資料なし

4-2 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

4-3 乳汁への移行性

該当資料なし

4-4 髄液への移行性

該当資料なし

4-5 その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

5-1 代謝部位及び代謝経路

グラチラマー酢酸塩は皮下組織及び筋肉組織で加水分解される。

(承認審査時評価資料)

5-2 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

5-3 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

5-4 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

6-1 排泄部位及び経路

[¹²⁵I]-グラチラマー酢酸塩を 100 μg-2 × 10⁶cpm/匹(用量 5mg/kg) の用量でマウスの静脈内及び腹腔内に各々 2 匹ずつ投与した。投与 24 及び 48 時間までの尿及び糞検体を採取した。その後、動物を殺処分し組織内濃度試験に供した。

排泄物中放射能を測定した結果、糞中では放射能がわずかに検出される程度であった一方、尿中には投与 24 時間までに投与放射能の 90% を超える放射能が排泄されることがわかった。その後、さらに 48 時間までの尿中放射能を測定した結果、わずかながら放射能の排泄が確認された。排泄物中に回収された放射性成分はグラチラマー酢酸塩の分解生成物のみならず、投与した [¹²⁵I]-グラチラマー酢酸塩からマウス体内で放出された遊離ヨウ化物が一部寄与すると推測された。

(承認審査時評価資料)

6-2 排泄率

該当資料なし

6-3 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

医薬品における一般的な注意事項である。

このような患者では過敏症が再発する可能性が高く、本剤による過敏症の既往を有する患者には、本剤の投与を避けること。

なお、本剤には添加物として、マンニトールが含有されている。マンニトールによる過敏症の既往がある患者についても本剤の使用を避けること。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」参照

5. 慎重投与内容とその理由

心機能障害のある患者 [本剤投与による注射直後反応として、胸痛等の胸部症状があらわれることがある。] (「重要な基本的注意」の項参照)

<解説>

本剤投与後の数分以内にあらわれることがある注射直後反応として、胸痛等の胸部症状が報告されている。心機能障害などの基礎疾患に起因する胸部症状が発現した場合、注射直後反応の症状との鑑別を誤れば、適切な治療が遅れる可能性があるため、心機能障害を有する患者に対して投与する際には十分な注意が必要である。

なお、注射直後反応の発現機序は不明であるが、胸部症状については、イヌを用いた試験、健康成人及びRRMS患者を対象にホルター心電図のモニタリングを行い、本剤は心筋虚血を引き起こすことはない結論されている。

胸痛の発現時期については、国内及び海外の臨床試験において、いずれも投与期間を通じて発現し、特定の時期に偏る傾向は認められていない。

胸痛に関連する有害事象^{#)}

胸痛に関連する有害事象		1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週
海外プラセボ対照 3試験併合 ^{a)}	評価例数	N=269	N=269	N=269	N=269	N=268	N=268	N=268	N=266
	発現頻度 (%) (発現例数)	2.6 (7)	0.4 (1)	0	0.7 (2)	1.9 (5)	1.9 (5)	0.7 (2)	1.1 (3)
海外用量別2試験 併合 ^{b)}	評価例数	N=630	N=630	N=630	N=630	N=628	N=622	N=620	N=619
	発現頻度 (%) (発現例数)	1.9 (12)	0.6 (4)	0.5 (3)	0.5 (3)	0	0.2 (1)	0.3 (2)	0.3 (2)
国内臨床試験 ^{c)}	評価例数	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17
	発現頻度 (%) (発現例数)	5.9 (1)	0	5.9 (1)	0	0	5.9 (1)	5.9 (1)	11.8 (2)

#) 胸痛に関連する基本語：胸痛、非心臓性胸痛、筋骨格系胸痛、胸部不快感及び動悸

a) 海外プラセボ対照3試験(9003試験、01-9001/9001E試験及びBR-1試験)併合データ

b) 海外用量別2試験(9006試験及び9016試験)併合データ

c) 国内第2相試験(MS-GA-402試験)

注意) 本剤の用法・用量は「Ⅴ.2.用法及び用量」の項参照。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤投与に関連した過敏性反応（呼吸困難、気管支痙攣、発疹、蕁麻疹又は失神）があらわれることがある。また、本剤投与後の数分以内に注射直後反応（血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈）があらわれることがあるが、注射直後反応はほとんどが一過性で自然に消失するとされている。過敏性反応が疑われる症状が認められた場合には、注射直後反応との鑑別を慎重に行うこと。また、重篤な過敏性反応が発現した場合は、直ちに医師に連絡するように患者及びその家族又は介護者に指導するとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) 本剤投与により血管拡張、胸痛、動悸又は頻脈があらわれることがあるので、心機能障害を有する患者に対して本剤を投与する際には十分に注意し、患者の状態を定期的に観察すること。（「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）
- (3) 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前に肝機能検査を行うとともに、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）
- (4) 本剤の自己投与の開始にあたっては、患者に適切な投与方法について指導を行うこと。（「適用上の注意」の項参照）
 - 1) 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、投与方法及び注入補助器の使用方法について説明及び十分な教育訓練を実施した後、本剤の副作用とその対処法について患者が十分に理解し、患者自らが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。
 - 2) 本剤の投与開始にあたっては、医師の管理指導の下で本剤を投与することとし、投与後少なくとも 30 分間は患者の状態について十分に観察すること。また、自己投与の適用後、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。
 - 3) 使用済みのプレフィルドシリンジを再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

<解説>

- (1) 本剤については副作用として、アナフィラキシー等の重篤な過敏性反応が発現することがある。また、他の副作用として、本剤投与後の数分以内に発現する注射直後反応があらわれることがある。過敏性反応と注射直後反応はそれぞれ対処方法が異なるため、これらを鑑別することが重要である。

注射直後反応は過敏性反応と異なり、皮膚症状を伴うことなく、ほとんどが一過性であり、処置を必要とせず短時間で症状は消失する。

一方、過敏性反応は多くの場合、発疹や蕁麻疹といった皮膚症状を伴い、特に重度の過敏性反応は処置をせずに短時間で症状が消失することは通常ないため、症状に応じて速やかな治療を必要とすることから、これらを鑑別することは重要である。

患者自身や介護者がこれらを鑑別することは難しいため、以下の指導をすること。

本剤の投与後に、のどのかゆみ、持続する息苦しさ（呼吸困難）、発疹や蕁麻疹、痙攣、失神など、過敏性反応と考えられる症状があらわれた場合には、直ちに医師に連絡すること。また、過敏性反応によく似た症状として、注射直後反応があらわれる場合がある。胸部又は顔面の紅潮（血管拡張）、胸痛や胸部の不快感、短時間の息苦しさ（呼吸困難）、動悸又は頻脈などの症状が重度又は長時間続く場合は、同様に医師に連絡すること。

注射直後反応と過敏性反応の比較

	注射直後反応	過敏性反応（特に重篤な事象）
重症度	軽度から中等度	重度で治療が必要
経過	一過性で短時間で消失する	治療しない場合、症状が継続する
皮膚症状	伴わない	多くの場合、伴う
再現性	必ずしも投与の度に同様の事象が再現しない	投与の度に同様の事象が再現する
発現時期	特定の時期に偏らない	特定の時期に偏らない

過敏性反応及び注射直後反応の発現時期については、国内及び海外の臨床試験において、いずれも投与期間を通じて発現し、特定の時期に偏る傾向は認められていない。

過敏性反応に関連する有害事象

過敏性反応に関連する有害事象		1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週
海外プラセボ対照 3試験併合 ^{a)}	評価例数	N=269	N=269	N=269	N=269	N=268	N=268	N=268	N=266
	発現頻度 (%) (発現例数)	4.1 (11)	1.1 (3)	0.4 (1)	1.9 (5)	0.7 (2)	1.9 (5)	1.5 (4)	2.6 (7)
海外用量別 2 試験 併合 ^{b)}	評価例数	N=630	N=630	N=630	N=630	N=628	N=622	N=620	N=619
	発現頻度 (%) (発現例数)	3.5 (22)	0.5 (3)	0.8 (5)	1.3 (8)	0.6 (4)	0.5 (3)	1.1 (7)	1.0 (6)
国内臨床試験 ^{c)}	評価例数	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17
	発現頻度 (%) (発現例数)	11.8 (2)	0	0	5.9 (1)	0	0	0	5.9 (1)

注射直後反応に関連する有害事象

注射直後反応に関連する有害事象		1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週
海外プラセボ対照 3試験併合 ^{a)}	評価例数	N=269	N=269	N=269	N=269	N=268	N=268	N=268	N=266
	発現頻度 (%) (発現例数)	4.1 (11)	0.4 (1)	0.4 (1)	0.7 (2)	3.0 (8)	2.2 (6)	1.1 (3)	3.0 (8)
海外用量別 2 試験 併合 ^{b)}	評価例数	N=630	N=630	N=630	N=630	N=628	N=622	N=620	N=619
	発現頻度 (%) (発現例数)	2.5 (16)	0.6 (4)	0.8 (5)	0.6 (4)	0.2 (1)	0.5 (3)	1.1 (7)	0.5 (3)
国内臨床試験 ^{c)}	評価例数	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17	N=17
	発現頻度 (%) (発現例数)	5.9 (1)	0	5.9 (1)	5.9 (1)	0	5.9 (1)	5.9 (1)	11.8 (2)

a) 海外プラセボ対照 3 試験 (9003 試験、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験) 併合データ

b) 海外用量別 2 試験 (9006 試験及び 9016 試験) 併合データ

c) 国内第 2 相試験 (MS-GA-402 試験)

注意) 本剤の用法・用量は「V.2.用法及び用量」の項参照。

- (2) 本剤投与後に注射直後反応として胸痛等の胸部症状が報告されている。この注射直後反応の発現機序は不明であるが、胸部症状等は、イヌを用いた試験、健康成人及び RRMS 患者のホルター心電図のモニタリングより心筋虚血によるものではないことが確認されており、処置を要することなく回復する。しかしながら、心機能障害患者に発現した基礎疾患に基づく胸部症状については、必要に応じて処置が求められることがあるため、心機能障害を有する患者に発現した胸部症状に対しては十分な観察が必要である。
- (3) グラチラマー酢酸塩との関連が考えられる症例が報告されていることから、令和 2 年 11 月 5 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知に基づき追記した。(「VIII-8 副作用」の項参照。)

(4) 本剤は医師により適用が妥当と判断された患者（又は介護者）による投与が可能である。

本剤の投与によって、注射直後反応、過敏性反応、及び注射部位反応があらわれる場合がある。海外の製造販売後において、アナフィラキシー等の重篤な過敏性反応（呼吸困難、気管支痙攣、発疹、蕁麻疹又は湿疹）が報告されており、異常が認められた場合には、投与を中止し、速やかに医師による適切な処置が必要となる。また、注射直後反応及び注射部位反応は国内及び海外臨床試験においてその発現率が高く、海外の製造販売後においても報告例が多数あるほか、投与のたびに繰り返して発現することがある。

そのため、患者（又は介護者）に対して、自己投与による適切な投与方法、副作用発現時の対処方法等について指導する必要がある。

1) 自己投与の適用については、以下の基準を参考にその妥当性を慎重に検討した上で、医師の管理指導の下で実施すること。

【自己投与が可能な患者（又は介護者）の基準について】

- ①患者（又は介護者）が本剤の副作用と対処法について理解していること
- ②患者（又は介護者）が自己投与の方法を理解していること
- ③患者（又は介護者）が自己投与の訓練により正確に注射することができること
- ④患者（又は介護者）が自己投与開始後、定期的に投与管理記録に投与状況を記録できること
- ⑤患者（又は介護者）が自己投与開始後も定期的な受診を遵守できること

2) 本剤投与開始後しばらくの間は、医師又は医療関係者の管理のもとで、患者（又は介護者）に自己投与の訓練を継続すること。なお、自己投与の訓練の際には、自己投与の適切性や注射直後反応等の発現状況を十分に観察すること。また、自己投与開始後も、患者に定期的に受診するよう指導し、患者が記録する自己投与管理記録により投与の状況を確認し、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。

3) 注射針及びシリンジは再利用できない。使用済みの注射針及びシリンジを再使用しないよう、患者（又は介護者）に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

7. 相互作用

7-1 併用禁忌とその理由

該当しない

7-2 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン	本剤との併用時において本剤投与による注射部位反応の発現が増加したとの報告がある。	機序は不明である。

<解説>

海外の RRMS 患者を対象としたプラセボ対照比較試験（01-9001 試験）において、本剤と副腎皮質ホルモン併用時に注射部位出血などの注射部位反応の発現割合が高くなる傾向が認められた。また、外国人 RRMS 患者を対象に本剤 20mg/日とメチルプレドニゾロンを併用投与時の安全性の検討においても同様の傾向が報告²³⁾されている。

01-9001/9001E 試験の安全性データを副腎皮質ホルモンの併用投与の有無で層別した。その結果、本剤と副腎皮質ホルモンの併用投与「有」の被験者では、併用投与「無」の被験者と比べて局所の注射部位出血の発現率が高く発現していた。

注射部位出血の発現率は、副腎皮質ホルモンの投与「有」及び「無」の被験者でそれぞれ 31.5%（28/89 例）及び 16.7%（6/36 例）であった。また、その他の注射部位反応の発現頻度も副腎皮質ホルモン併用時に高い傾向がみられた。

8. 副作用

8-1 副作用の概要

<国内臨床試験>

国内で実施した再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした臨床試験において、安全性評価対象 17 例すべてに臨床検査値異常を含む副作用が認められている。最も発現頻度の高かった副作用は注射部位反応 16 例 (94.1%) 799 件であり、その主な内容は注射部位紅斑 15 例 (88.2%) 221 件、注射部位疼痛 15 例 (88.2%) 87 件、注射部位硬結 13 例 (76.5%) 118 件、注射部位掻痒感 12 例 (70.6%) 107 件、注射部位腫脹 11 例 (64.7%) 125 件等であった。また、注射直後反応は 5 例 (29.4%) 18 件に認められ、その内容は、動悸 3 例 (17.6%) 15 件、呼吸困難 2 例 (11.8%) 2 件及び胸痛 1 例 (5.9%) 1 件であった。その他の主な副作用として、発熱 3 例 (17.6%) 7 件、倦怠感 2 例 (11.8%) 4 件、好酸球数増加、不規則月経及び蕁麻疹が各 2 例 (11.8%) 2 件に認められている。

<外国臨床試験>

外国で実施した再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした臨床試験 (3 試験) において、本剤が投与された安全性評価対象 269 例中 259 例 (96.3%) に臨床検査値異常を含む有害事象^{注1)}が認められている。最も発現頻度の高かった有害事象は注射部位反応 222 例 (82.5%) 17,755 件であり、その主な内容は、注射部位紅斑 161 例 (59.9%) 6,689 件、注射部位疼痛 143 例 (53.2%) 3,751 件、注射部位腫瘍 96 例 (35.7%) 2,725 件、注射部位掻痒感 95 例 (35.3%) 1,979 件、注射部位浮腫 81 例 (30.1%) 1,382 件等であった。また、注射直後反応は 111 例 (41.3%) 420 件に認められ、その内容は、血管拡張 64 例 (23.8%) 117 件、呼吸困難 50 例 (18.6%) 90 件、胸痛 48 例 (17.8%) 143 件、動悸 32 例 (11.9%) 51 件及び頻脈 15 例 (5.6%) 19 件であった。その他の主な有害事象として、疼痛 81 例 (30.1%) 144 件、悪心 58 例 (21.6%) 89 件、発疹 48 例 (17.8%) 138 件、不安 42 例 (15.6%) 62 件、多汗症 28 例 (10.4%) 44 件等が認められている。

注1) 本剤との因果関係の有無は問わない事象

8-2 重大な副作用と初期症状

- 1) 注射直後反応 (41.3%)^{注1)} : 本剤投与後の数分以内に注射直後反応 (血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈) があらわれることがある。これらの症状のほとんどは一過性であるが、投与のたびに発現し、重症化することもあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 2) 注射部位壊死 (頻度不明)^{注2)} : 注射部位壊死が報告されており、重度の場合、壊死組織の切除及び皮膚移植などが必要になる場合がある。患者に複数の病変があらわれたときには、治癒がみられるまで投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 3) 過敏性反応 (頻度不明)^{注2)} : アナフィラキシー等の重篤な事象を含め、呼吸困難、気管支痙攣、発疹、蕁麻疹又は失神等の過敏性反応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し、適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 4) 肝機能障害 (頻度不明)^{注2)} : AST、ALT の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、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。(「重要な基本的注意」の項参照)

注1) 外国臨床試験に基づく発現頻度

注2) 外国における自発報告等

<解説>

- 1) 国内及び海外臨床試験、並びに海外の製造販売後報告において、本剤投与後の数分以内に発現する注射直後反応（血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈）が報告されている（「Ⅷ-6 重要な基本的注意」の項参照）。症状はほとんどが軽度又は中等度であり、一過性で発現後30分程度で自然消失するが、投与のたびに発現し、重症化することもあるため、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
国内第Ⅱ相試験（MS-GA-402 試験）において、注射直後反応に関連する有害事象の1ヵ月あたりの反復回数中央値（最小値、最大値）は、投与開始後9ヵ月までに0.22回（0.11回、1.44回）／月、9ヵ月以降では0.33回（0.33回、0.33回）／月であった。
また、海外プラセボ対照3試験（9003試験、01-9001/9001E試験及びBR-1試験）併合データにおいては、本剤群の投与開始後9ヵ月までに0.13回（0.11回、3.78回）／月、9ヵ月以降では0.10回（0.04回、2.00回）／月であった。
- 2) 本剤の国内臨床試験において、注射部位壊死は発現していない。
海外の製造販売後の報告では、注射部位局所の脂肪組織萎縮及び皮膚壊死が報告されており、重度の場合には、壊死組織の切除及び皮膚移植などの処置が必要になる場合がある。
- 3) 本剤の国内臨床試験において、アナフィラキシー等の重篤な過敏性反応は発現していない。
海外の製造販売後においては、アナフィラキシー等の重篤な事象が報告されている。
重篤な過敏性反応が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
（「Ⅷ-6 重要な基本的注意」の項参照。）
- 4) グラチラマー酢酸塩との関連が考えられる症例が報告されていることから、令和2年11月5日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知に基づき追記した。（「Ⅷ-6 重要な基本的注意」の項参照。）

8-3 その他の副作用

次のような副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

	5%以上 ^{注1)}	5%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
1) 精神神経系	不安、振戦	失神、神経過敏	痙攣
2) 消化器	悪心、嘔吐		
3) 循環器	血管拡張、動悸、頻脈		
4) 呼吸器	呼吸困難		
5) 感染症	膣カンジダ症	単純ヘルペス	
6) 皮膚	発疹、多汗症	皮膚良性新生物	
7) 眼		眼の障害	
8) 投与部位	注射部位反応（紅斑、疼痛、腫瘍、痒痒感、浮腫、炎症、過敏症）、局所反応	萎縮	
9) その他	リンパ節症、疼痛、胸痛、顔面浮腫	悪寒、体重増加、浮腫	白血球数異常、肝酵素上昇

注1) 外国臨床試験に基づく発現頻度
注2) 外国における自発報告等

<解説>

外国で実施したRRMS患者を対象とした海外プラセボ対照3試験（9003試験、01-9001/9001E試験及びBR-1試験：269例）においてプラセボ群と比較して本剤群で発現率が2%以上高い有害事象の発現頻度は以下のとおりであった。

8-4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までの試験におけるグラチラマー酢酸塩として 20mg を投与された例での副作用の発現状況である。

(1) 国内第Ⅱ相試験 (MS-GA-402 試験)⁵⁾

■副作用の発現状況

安全性評価対象例数	17
副作用発現例数	17
副作用発現頻度 (%)	100
副作用発現件数	888

■種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数 (%)	発現件数	副作用の種類	発現例数 (%)	発現件数
全体	17 (100.0)	888	臨床検査	6 (35.3)	7
血液およびリンパ系障害	1 (5.9)	1	脳核磁気共鳴画像異常	1 (5.9)	1
鉄欠乏性貧血	1 (5.9)	1	血中コレステロール減少	1 (5.9)	1
心臓障害	3 (17.6)	15	低比重リポ蛋白減少	1 (5.9)	1
動悸	3 (17.6)	15	収縮期血圧低下	1 (5.9)	1
胃腸障害	3 (17.6)	25	好酸球数増加	2 (11.8)	2
下痢	1 (5.9)	2	白血球数増加	1 (5.9)	1
軟便	1 (5.9)	1	代謝および栄養障害	1 (5.9)	1
腹痛	1 (5.9)	1	食欲減退	1 (5.9)	1
便秘	1 (5.9)	1	神経系障害	4 (23.5)	6
悪心	1 (5.9)	20	自律神経失調	1 (5.9)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (94.1)	815	体位性めまい	1 (5.9)	1
倦怠感	2 (11.8)	4	多発性硬化症	2 (11.8)	2
発熱	3 (17.6)	7	多発性硬化症再発	1 (5.9)	1
歩行障害	1 (5.9)	1	生殖系および乳房障害	2 (11.8)	2
インフルエンザ様疾患	1 (5.9)	2	不規則月経	2 (11.8)	2
注射部位内出血	6 (35.3)	6	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (17.6)	4
注射部位紅斑	15 (88.2)	221	呼吸困難	2 (11.8)	2
注射部位硬結	13 (76.5)	118	喘息	1 (5.9)	1
注射部位刺激感	7 (41.2)	97	口腔咽頭不快感	1 (5.9)	1
注射部位疼痛	15 (88.2)	87	皮膚および皮下組織障害	6 (35.3)	10
注射部位痒痒感	12 (70.6)	107	脱毛症	1 (5.9)	1
注射部位蕁麻疹	1 (5.9)	4	皮膚炎	1 (5.9)	2
注射部位小水疱	1 (5.9)	1	薬疹	1 (5.9)	1
注射部位熱感	6 (35.3)	29	皮下出血	1 (5.9)	1
注射部位変色	2 (11.8)	2	蕁麻疹	2 (11.8)	2
注射部位腫脹	11 (64.7)	125	全身性痒痒症	1 (5.9)	1
注射部位不快感	1 (5.9)	1	発疹	1 (5.9)	1
注射部位知覚低下	1 (5.9)	1	乾癬	1 (5.9)	1
胸部不快感	1 (5.9)	1			
胸痛	1 (5.9)	1			
感染症および寄生虫症	1 (5.9)	2			
带状疱疹	1 (5.9)	1			
鼻咽頭炎	1 (5.9)	1			

ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.17.0) に記載されている用語 (Preferred Term : 基本語) で表示している。有害事象の治験薬との因果関係の分類については、2 分類 (「関連あり」、「関連なし」) で判定した。「関連あり」と判定された有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象を副作用とした。

(承認時集計 : 2015 年 9 月)

(2) 海外プラセボ対照 3 臨床試験 (9003 試験^{1,2)} [二重盲検期]、01-9001/9001E 試験^{3,4)} 及び BR-1 試験⁷⁾ の併合集計

■有害事象の発現状況

安全性評価対象例数	269
有害事象発現例数	259
有害事象発現頻度 (%)	96.3
有害事象発現件数	22,422

■種類別有害事象発現頻度

有害事象の種類	発現例数 (%)	発現件数	有害事象の種類	発現例数 (%)	発現件数
全体	259 (96.3)	22,422	内分泌障害	3 (1.1)	3
感染症および寄生虫症	168 (62.5)	805	甲状腺腫	1 (0.4)	1
膿瘍	2 (0.7)	2	甲状腺機能亢進症	1 (0.4)	1
気管支炎	21 (7.8)	38	甲状腺機能低下症	1 (0.4)	1
蜂巣炎	1 (0.4)	1	代謝および栄養障害	15 (5.6)	26
膀胱炎	5 (1.9)	5	アルコール不耐性	1 (0.4)	1
真菌感染	7 (2.6)	7	食欲不振	12 (4.5)	23
せつ	1 (0.4)	2	痛風	1 (0.4)	1
胃腸炎	18 (6.7)	24	食欲亢進	1 (0.4)	1
単純ヘルペス	11 (4.1)	16	精神障害	109 (40.5)	252
帯状疱疹	2 (0.7)	2	異常な夢	3 (1.1)	3
感染	132 (49.1)	341	感情不安定	6 (2.2)	7
インフルエンザ	46 (17.1)	60	激越	4 (1.5)	6
喉頭炎	2 (0.7)	2	不安	42 (15.6)	62
外耳炎	1 (0.4)	1	錯乱状態	5 (1.9)	5
中耳炎	8 (3.0)	8	うつ病	50 (18.6)	63
咽頭炎	50 (18.6)	76	多幸気分	2 (0.7)	2
肺炎	1 (0.4)	1	幻覚	1 (0.4)	1
腎盂腎炎	1 (0.4)	1	敵意	2 (0.7)	2
鼻炎	25 (9.3)	35	躁病	1 (0.4)	1
副鼻腔炎	29 (10.8)	53	神経過敏	11 (4.1)	14
菌膿瘍	5 (1.9)	7	人格障害	1 (0.4)	1
尿路感染	51 (19.0)	94	睡眠障害	42 (15.6)	78
膣カンジダ症	20 (7.4)	27	自殺企図	1 (0.4)	1
膣感染	2 (0.7)	2	思考異常	5 (1.9)	6
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)	10 (3.7)	20	神経系障害	184 (68.4)	968
皮膚良性新生物	7 (2.6)	11	味覚消失	1 (0.4)	1
新生物	4 (1.5)	5	健忘	8 (3.0)	8
皮膚癌	1 (0.4)	3	失語症	1 (0.4)	1
子宮平滑筋腫	1 (0.4)	1	痙攣	2 (0.7)	2
血液およびリンパ系障害	25 (9.3)	68	協調運動異常	28 (10.4)	49
貧血	1 (0.4)	1	浮動性めまい	63 (23.4)	127
好酸球増加症	1 (0.4)	1	異常感覚	23 (8.6)	42
リンパ節症	23 (8.6)	63	味覚異常	7 (2.6)	7
脾腫	1 (0.4)	3	顔面神経麻痺	1 (0.4)	1
免疫系障害	8 (3.0)	9	頭痛	110 (40.9)	346
過敏症	8 (3.0)	9	知覚過敏	2 (0.7)	2
			筋緊張亢進	37 (13.8)	72
			感覚鈍麻	3 (1.1)	3

有害事象の種類	発現例数 (%)	発現件数	有害事象の種類	発現例数 (%)	発現件数
片頭痛	11 (4.1)	18	呼吸器、胸郭および縦隔障害	76 (28.3)	135
運動障害	1 (0.4)	1	無呼吸	1 (0.4)	1
多発性硬化症再発	17 (6.3)	20	喘息	2 (0.7)	2
ミオクロームス	2 (0.7)	2	咳嗽	17 (6.3)	21
神経痛	1 (0.4)	1	発声障害	1 (0.4)	1
神経炎	1 (0.4)	1	呼吸困難	50 (18.6)	90
眼振	5 (1.9)	5	鼻出血	1 (0.4)	2
錯感覚	77 (28.6)	173	過換気	1 (0.4)	1
麻痺	1 (0.4)	1	喉頭痙攣	2 (0.7)	2
腓骨神経麻痺	3 (1.1)	3	肺障害	2 (0.7)	3
傾眠	11 (4.1)	28	アレルギー性鼻炎	4 (1.5)	4
会話障害	7 (2.6)	7	季節性鼻炎	7 (2.6)	8
昏迷	3 (1.1)	3	胃腸障害	126 (46.8)	367
失神	11 (4.1)	12	腹痛	22 (8.2)	31
振戦	18 (6.7)	26	肛門直腸障害	5 (1.9)	6
視野欠損	3 (1.1)	6	大腸炎	1 (0.4)	1
眼障害	70 (26.0)	155	便秘	30 (11.2)	67
白内障	1 (0.4)	1	齲歯	5 (1.9)	5
結膜炎	6 (2.2)	7	下痢	30 (11.2)	43
角膜病変	2 (0.7)	2	口内乾燥	2 (0.7)	2
複視	14 (5.2)	21	消化不良	27 (10.0)	29
眼乾燥	2 (0.7)	3	嚥下障害	8 (3.0)	9
眼の障害	12 (4.5)	17	腸炎	1 (0.4)	1
眼出血	1 (0.4)	1	便失禁	11 (4.1)	17
眼痛	16 (6.0)	31	鼓腸	6 (2.2)	7
眼瞼下垂	1 (0.4)	1	胃腸障害	2 (0.7)	2
涙器障害	1 (0.4)	1	歯肉出血	1 (0.4)	1
散瞳	1 (0.4)	1	歯肉炎	3 (1.1)	4
羞明	1 (0.4)	2	メラナ	1 (0.4)	1
視覚障害	35 (13.0)	67	悪心	58 (21.6)	89
耳および迷路障害	42 (15.6)	64	食道潰瘍	1 (0.4)	1
難聴	2 (0.7)	2	口の錯感覚	2 (0.7)	2
耳の障害	7 (2.6)	7	歯周炎	1 (0.4)	1
耳痛	15 (5.6)	21	直腸出血	2 (0.7)	3
耳鳴	6 (2.2)	10	唾液腺腫大	2 (0.7)	2
回転性めまい	16 (6.0)	24	口内炎	3 (1.1)	3
心臓障害	47 (17.5)	72	歯の障害	4 (1.5)	4
心房細動	1 (0.4)	1	嘔吐	24 (8.9)	36
期外収縮	1 (0.4)	1	肝胆道系障害	1 (0.4)	3
動悸	32 (11.9)	51	肝腫大	1 (0.4)	3
頻脈	15 (5.6)	19	皮膚および皮下組織障害	106 (39.4)	300
血管障害	72 (26.8)	136	ざ瘡	8 (3.0)	8
血管障害	3 (1.1)	3	脱毛症	4 (1.5)	4
高血圧	5 (1.9)	8	血管浮腫	1 (0.4)	1
起立性低血圧	1 (0.4)	1	水疱性皮膚炎	1 (0.4)	1
蒼白	2 (0.7)	4	接触性皮膚炎	2 (0.7)	3
末梢血管障害	2 (0.7)	2	皮膚乾燥	2 (0.7)	2
静脈瘤	1 (0.4)	1	斑状出血	17 (6.3)	19
血管拡張	64 (23.8)	117			

有害事象の種類	発現例数 (%)	発現件数	有害事象の種類	発現例数 (%)	発現件数
湿疹	3 (1.1)	7	月経困難症	15 (5.6)	21
結節性紅斑	1 (0.4)	1	子宮内膜障害	1 (0.4)	1
多汗症	28 (10.4)	44	勃起不全	4 (1.5)	8
爪の障害	4 (1.5)	15	月経障害	14 (5.2)	17
光線過敏性反応	1 (0.4)	1	卵巣障害	2 (0.7)	2
掻痒症	17 (6.3)	24	骨盤痛	2 (0.7)	2
発疹	48 (17.8)	138	持続勃起症	1 (0.4)	1
皮膚萎縮	2 (0.7)	2	前立腺障害	2 (0.7)	2
皮膚障害	9 (3.4)	12	性功能不全	2 (0.7)	2
皮膚小結節	2 (0.7)	2	精巣障害	1 (0.4)	1
蕁麻疹	10 (3.7)	16	腔出血	2 (0.7)	3
筋骨格系および結合組織障害	124 (46.1)	327	外陰腔障害	1 (0.4)	1
関節痛	44 (16.4)	85	全身障害および投与局所様態	238 (88.5)	18,431
関節炎	4 (1.5)	4	無力症	98 (36.4)	196
関節障害	7 (2.6)	8	胸痛	48 (17.8)	143
背部痛	44 (16.4)	63	悪寒	10 (3.7)	10
滑液包炎	1 (0.4)	1	嚢胞	5 (1.9)	6
側腹部痛	4 (1.5)	4	顔面浮腫	14 (5.2)	17
筋痙縮	6 (2.2)	8	歩行障害	19 (7.1)	22
筋攣縮	3 (1.1)	3	宿酔	1 (0.4)	1
筋力低下	48 (17.8)	79	ヘルニア	2 (0.7)	3
筋痛	7 (2.6)	17	低体温	1 (0.4)	1
頸部痛	19 (7.1)	41	炎症	2 (0.7)	2
項部硬直	9 (3.4)	9	注入部位反応	1 (0.4)	1
腱障害	2 (0.7)	2	注射部位萎縮	3 (1.1)	5
腱鞘炎	2 (0.7)	2	注射部位紅斑	161 (59.9)	6,689
斜頸	1 (0.4)	1	注射部位線維症	7 (2.6)	27
腎および尿路障害	50 (18.6)	116	注射部位出血	48 (17.8)	464
排尿困難	12 (4.5)	15	注射部位過敏反応	18 (6.7)	318
血尿	2 (0.7)	2	注射部位炎症	23 (8.6)	277
尿意切迫	22 (8.2)	30	注射部位腫瘤	96 (35.7)	2,725
腎結石症	1 (0.4)	1	注射部位浮腫	81 (30.1)	1,382
夜間頻尿	1 (0.4)	2	注射部位疼痛	143 (53.2)	3,751
頻尿	20 (7.4)	29	注射部位掻痒感	95 (35.3)	1,979
腎臓痛	1 (0.4)	1	注射部位反応	14 (5.2)	136
尿失禁	13 (4.8)	20	局所反応	19 (7.1)	38
尿閉	5 (1.9)	6	倦怠感	4 (1.5)	4
尿路障害	4 (1.5)	8	粘膜障害	1 (0.4)	1
尿異常	2 (0.7)	2	浮腫	7 (2.6)	7
妊娠、産褥および周産期の状態	5 (1.9)	5	末梢性浮腫	15 (5.6)	26
流産	1 (0.4)	1	疼痛	81 (30.1)	144
妊娠	4 (1.5)	4	発熱	21 (7.8)	29
生殖系および乳房障害	45 (16.7)	72	口渇	1 (0.4)	2
無月経	2 (0.7)	3	評価不能の事象	20 (7.4)	25
乳房うっ滞	1 (0.4)	1	臨床検査	15 (5.6)	17
乳房痛	2 (0.7)	6	子宮頸部スミア異常	3 (1.1)	3
子宮頸部障害	1 (0.4)	1	体重減少	3 (1.1)	3
			体重増加	9 (3.4)	11

有害事象の種類	発現例数 (%)	発現件数	有害事象の種類	発現例数 (%)	発現件数
傷害、中毒および処置合併症	51 (19.0)	71	ワクチン接種後症候群	1 (0.4)	1
損傷	50 (18.6)	70			

ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.10.0) に記載されている用語 (Preferred Term : 基本語) で表示している。
(承認時集計 : 2015 年 9 月)

8-5 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料無し

8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能、肝機能などの生理機能が低下しているため、副作用の発現に留意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

<解説>

高齢者を対象とした本剤の臨床試験は実施されていない。

海外製造販売後の使用経験からも高齢者と非高齢者では類似した安全性プロファイルが示されているが、一般的に高齢者では腎機能及び肝機能などの生理機能が低下していることが多く、それに伴う副作用を誘発する可能性もあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避けること。やむを得ず投与する際には授乳を中止させること。[ヒト母乳中への移行については不明である。]

<解説>

- (1) 妊婦、産婦、授乳婦等の安全性は確認されていない。

ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験では本剤の生殖器に対する影響は認められず、ラットの交配前から交配期間を通じて妊娠及び授乳期間中に本剤を投与した生殖発生毒性試験においても、配偶子形成、交尾能、受胎能、妊娠維持並びに胚・胎児の生存性、発育及び形態発生に投薬の影響はみられなかった。

したがって、本剤を妊娠可能な女性又は妊婦に投与しても次世代の発生に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。しかし、臨床における胚・胎児発生に対する評価は十分に確立されておらず、妊婦への使用にあたっては治療上の有益性がリスクを上回ると判断された場合にのみ投与されるべきと考えられる。

- (2) 本剤をラットの周産期及び授乳期に投与した生殖発生毒性試験において、母動物の分娩・哺育状態及び哺育児の生存性に影響はみられなかったが、哺育児の軽度な発育抑制がみられた。したがって、授乳婦への使用にあたっては治療上の有益性がリスクを上回ると判断された場合にのみ投与し、やむを得ず投与する場合は授乳を中止することが望ましいと考えられる。

1 1. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

<解説>

小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。

本剤は、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児を対象とした臨床試験は実施していない。しかし、限定された数少ない投稿論文^{24,25,26,27,28)}から、12～18歳の青少年に本剤を毎日皮下投与した時の安全性プロファイルと成人のそれとは同様である。

12歳未満の小児への本剤投与に関する情報は得られていないので、これら小児に対する本剤の投与は推奨されない。

1 2. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

1 3. 過量投与

該当資料なし

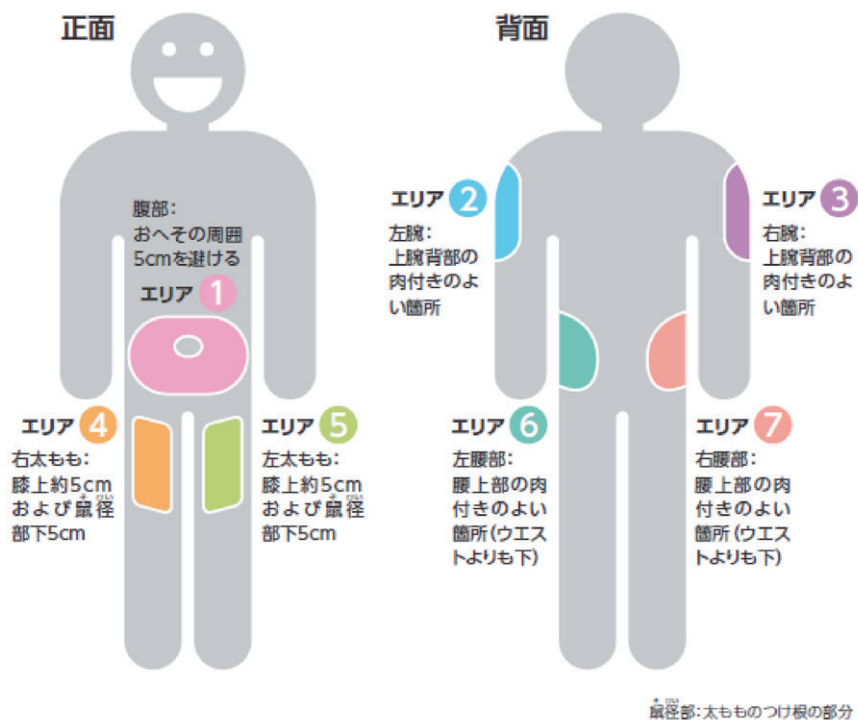
1 4. 適用上の注意

- (1) 投与経路：皮下にのみ投与すること。
- (2) 投与部位：
 - 1) 投与部位は腹部、上腕部、大腿部又は腰部のそれぞれ左右を選び、同一部位への反復投与は避けること。
 - 2) 原則として同一部位への投与は7日間あけること。
 - 3) 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には投与しないこと。
- (3) 投与の際には専用のプレフィルドシリンジ用注入補助器を使用すること。また、使用にあたっては添付の使用説明書を必ず読むこと。また、本剤（プレフィルドシリンジ）は1回使用の製剤であり、再使用はしないこと。

<解説>

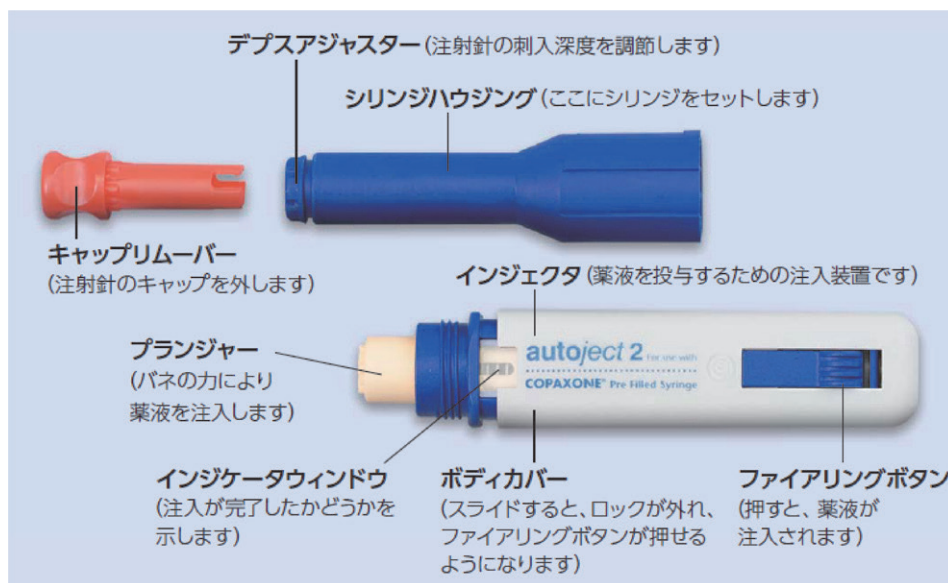
注射部位反応を軽減するために注射部位は毎日変更するよう指導すること。患者本人が注射できない部位は、指導を受けた介護者が注射することも可能である。

注射部位マップ



■オートジェクト2について

本剤の自己投与にあたっては、専用の注入補助器オートジェクト2を用いる。自己注射の方法は、患者向け資料「コパキソン自己注射ガイドブック」を参照すること。



コパキシソンの注意事項

- ・専用のプレフィルドシリンジ用注入補助器 (オートジェクト2) を用いて行うこと。
- ・シリンジを注射部位以外の箇所や他人に向けないこと。
- ・凍結を避け、外箱に入れて、冷蔵庫で保存すること。
- ・開封後も光を遮り、保存すること。
- ・溶液中に異物が認められた場合は使用しないこと。
- ・注射針及びシリンジは再利用しないこと。
- ・使用期限の過ぎた薬剤は使用しないこと。
- ・小児等の手の届かない場所に保管すること。

オートジェクト2の注意事項

- ・本剤投与以外の目的に使用しないこと。
- ・コパキソン皮下注 20mg シリンジ (容量 1.0mL・注射針 29 ゲージ 1/2 インチ) のみに使用できる。
- ・他人と共用しないこと。
- ・分解や改造をしないこと。
- ・シリンジをセットした状態で、注射部位以外の箇所や他人に向けないこと。
- ・小児等の手の届かない場所に保管すること。
- ・清潔に保管すること。
- ・水につけたり、水をかけたりしないこと。
- ・オートジェクト2の使用期限は、3年又は1,000回と定められている。期限が近くなったら、かかりつけの医療機関に相談すること。

15. その他の注意

ラット 26 週間反復投与毒性試験及びサル 52 週間反復投与毒性試験において、腎糸球体に補体第 3 成分を伴うグラチラマー酢酸塩の沈着が認められている。しかしながら、ラットを用いたがん原性試験 (2 年間投与) では腎糸球体での免疫複合体の沈着は認められていない。

<解説>

非臨床試験成績に基づき設定している。

本剤の国内外の臨床試験及び製造販売後の有害事象等の発現状況からは、本剤投与による腎障害に関連する事象の増加はみられていない。また、本剤投与による免疫複合体の形成及びそれらの腎糸球体への沈着を示す臨床的エビデンスは認められなかったことから、本剤投与が腎疾患のリスクを増加させることはないと考えられる。

16. その他

該当しない

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

1-1 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

1-2 副次的薬理試験

該当しない

1-3 安全性薬理試験

(1) 中枢神経系に及ぼす影響

ラットに 10、30 及び 90mg/kg の用量でグラチラマー酢酸塩を皮下投与し、24 時間後まで行動観察 (Irwin 法) と体温 (直腸温) 測定を行い、その後 6 日間一般状態を観察し、中枢神経系に及ぼす影響を検討した。陽性対照としてジアゼパムの 15mg/kg を強制経口投与した。その結果グラチラマー酢酸塩を投与したいずれの群においても異常な行動や生理的機能の異常を示唆する所見は認められなかった。

(承認審査時評価資料)

(2) 心血管系に及ぼす影響

1) hERG 電流に及ぼす影響

チャイニーズハムスター卵巣 (Chinese Hamster Ovary : CHO) -K1 細胞を用い、ホールセルパッチクランプ法によりグラチラマー酢酸塩のヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子 (Human Ether-a-go-go Related Gene : hERG) 電流に及ぼす影響を検討した。その結果、6 μ g/mL の濃度における hERG 電流抑制率は 6.0 \pm 4.8% (n=4) であり、当該濃度では hERG 電流に影響を及ぼさないと判断した。

(承認審査時評価資料)

2) 心血管系に及ぼす影響

麻酔下雄性ビーグル犬 4 例にグラチラマー酢酸塩 0.3、1、3 及び 6mg/kg (投与液量 0.2mL/kg) を速度 0.5mL/分 で投与した。心血管系の評価項目は、収縮期、拡張期及び平均血圧、心拍数、心拍出量、冠動脈血流量、冠動脈抵抗及び心電図とした。その他に、血清中の乳酸脱水素酵素 (Lactate Dehydrogenase : LDH) 及びクレアチンホスホキナーゼ (Creatine Phosphokinase : CPK) の各アイソザイムも測定した。試験の結果、最高用量 (6mg/kg) のグラチラマー酢酸塩投与で、4 例中 2 例で MAP の低下が見られた。いずれの用量でも、心拍数、平均冠動脈血流量、冠動脈抵抗、心電図、並びに血清中 LDH 及び CPK 値に生物学的な影響を及ぼす変化はみられなかった。

(承認審査時評価資料)

3) 心電図への影響

サル (雌雄各 4 例) にグラチラマー酢酸塩 3、10 又は 30mg/kg/日 を投与し、投与開始前及び投与第 13、26 及び 52 週に心電図を記録したが、いずれの用量でも、不整脈を含め心電図への影響は見られなかった。

(承認審査時評価資料)

(3) 呼吸器系に及ぼす影響

無麻酔雄性イヌにグラチラマー酢酸塩 0.4、2、5、10 又は 20mg/kg を単回静脈内投与した後、呼吸数に及ぼす影響を評価した。投与 0、5、15、30、45 及び 60 分後の時点で呼吸数を測定した。1つの試験では 10mg/kg (最高用量) で呼吸数の増加が引き起こされた (26 回/分から 36 回/分) が、他の試験では 20mg/kg までの用量で呼吸数の変化は見られなかった。

(承認審査時評価資料)

1-4 その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

2-1 単回投与毒性試験

雌雄ラットに 400mg/kg のグラチラマー酢酸塩を単回皮下投与したときに毒性作用は見られなかった。

(承認審査時評価資料)

2-2 反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主要所見・試験結果
マウス	13 週間	20、40、60 (皮下投与)	60 (180mg/m ² /日)	投与部位の軽度な炎症及び線維化反応を示す組織学的所見
ラット	4 週間	2、10、20、40 (皮下投与)	40 (240mg/m ² /日)	皮膚及び耳の一過性の発赤、顔面及び鼻の腫脹、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少、肝グリコーゲン野の減少、ALP 及び ALT の上昇、AST の軽度低下、投与部位の局所炎症反応
ラット	26 週間	3、10、30 (皮下投与)	30 (180mg/m ² /日)	抗グラチラマー酢酸塩抗体の産生、腎糸球体における抗グラチラマー酢酸塩抗体及び抗 C3 抗体免疫染色陽性、投与部位の皮下及び皮筋の慢性炎症 (蜂窩織炎、筋炎及び血管周囲性細胞浸潤)
サル	28 日間	20、40、60 (やや高張な溶液)、 60 (等張溶液)		抗グラチラマー酢酸塩抗体の産生、腎重量増加及び甲状腺重量減少、投与部位の赤色巣、肥厚した膠様領域、投与部位の皮下及び皮筋の慢性炎症 (蜂窩織炎、筋炎及び血管周囲性細胞浸潤)
サル	52 週間	3、10、30 (皮下投与)	10 (120mg/m ² /日)	途中剖検 (リンパ組織及び骨髄の萎縮、副腎皮質肥大、尾、脚の皮膚及び直腸に非特異的炎症性病変、膵臓、回腸及び結腸に活動性の軽微な限局性線維素性動脈炎)、体重増加抑制、活性化部分トロンボプラスチン時間短縮、AST 及び ALT 上昇、抗グラチラマー酢酸塩抗体の産生、投与部位の線維性慢性炎症 (小単核細胞集簇、巨細胞、濾胞形成、びまん性好酸球浸潤)、骨髄の活動性胚濾胞、線維化を伴う慢性動脈病変、腎糸球体における抗グラチラマー酢酸塩抗体及び抗 C3 抗体免疫染色陽性

(承認審査時評価資料)

2-3 生殖発生毒性試験

試験	動物種	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主要所見・試験結果
受胎能及び 一般生殖能試験	ラット	1、6、36 (皮下投与)	生殖能以外：6 生殖パラメータ：36	ヘマトクリット値及び総ヘモグロ ビン濃度の低下 剖検時(雌雄)：投与部位の局所的 うっ血又は出血
胚・胎児発生に 関する試験	ラット	0.3、1.5、 7.5、37.5 (皮下投与)	37.5	特になし
	ウサギ	0.3、1.5、 7.5、37.5 (皮下投与)	母動物：7.5 胚・胎児発生：37.5	高用量群の母動物で平均体重増加 率が対照群を下回った 一過性の軽度の摂餌量減少
周産期及び授乳 期投与試験	ラット	1、6、36 (皮下投与)	母動物：36 F1雄：1 F1雌：6	F1児：軽度の体重増加抑制

(承認審査時評価資料)

2-4 その他の特殊毒性

(1) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌株及び大腸菌株を用いる復帰突然変異試験(Ames試験)、哺乳類細胞を用いる遺伝子突然変異試験、培養ヒトリンパ球(男性及び女性供血者)を用いる2回の*in vitro*染色体異常試験及びマウス小核試験の各々において、グラチラマー酢酸塩による遺伝毒性は確認されなかった。

(承認審査時評価資料)

(2) がん原性試験

ラット及びマウスを用いて、連日皮下投与によるがん原性試験を実施した(ラット最大用量30mg/kg/日、マウス最大用量60mg/kg/日)が、グラチラマー酢酸塩に起因すると考えられる腫瘍の発生は認められず、がん原性を示さなかった。

(承認審査時評価資料)

(3) 局所刺激性試験

グラチラマー酢酸塩の独立した局所刺激性試験は実施していない。しかし、グラチラマー酢酸塩の皮下投与での反復投与毒性試験において投与部位への影響を評価(一般状態、剖検時の肉眼的所見及び病理組織学的検査)した。その結果、グラチラマー酢酸塩のすべての投与用量で投与部位の変化がみられ、その変化は低用量では軽度であったが、最大耐量(サル、30mg/kg/日)では顕著であり用量制限毒性と判断された。

(承認審査時評価資料)

(4) 抗原性試験

モルモット及びマウスを用いた能動全身アナフィラキシー及び受動皮膚アナフィラキシー試験において、グラチラマー酢酸塩の抗原性が確認された。同試験では、グラチラマー酢酸塩投与動物の血清をレシピエント動物に皮内投与すると皮膚アナフィラキシー反応が誘発されたが、IgE関与ではなくIgG関与の反応であることが示唆された。

(承認審査時評価資料)

(5) 免疫毒性試験

ラット及びサルを用いた慢性毒性試験において、免疫系に対する毒性の有無を確認するためのパラメータを追加し、免疫毒性について検討した。30mg/kg/日までの用量では免疫抑制作用が認められないことが確認された。また、慢性毒性試験の期間中に急性又は遅延型過敏反応の発現はみられなかった。

また、ラットを用いた 26 週間毒性試験（グラチラマー酢酸塩投与量：3、10 及び 30mg/kg/日）では、グラチラマー酢酸塩投与群で、自己免疫能の誘導又は増強を示唆する抗核抗体、抗二本鎖 DNA 抗体及び抗ヒストン抗体の増加はみられなかった。同じ用量域で実施したサルを用いた 52 週間試験では、抗一本鎖 DNA 抗体及び抗二本鎖 DNA 抗体、並びに抗ヒストン抗体の軽度の増加がみられたが、抗核抗体の増加はみられなかった。

(承認審査時評価資料)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : コパキソン皮下注 20mg シリンジ 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 : グラチラマー酢酸塩 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

24 ヶ月

外箱に表示の使用期限内に使用すること。(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

3. 貯法・保存条件

遮光保存。

凍結を避け、2～8℃で保存。

4. 薬剤取扱い上の注意点

4-1 薬局での取り扱い上の留意点について

【取扱い上の注意】

【注意】

1. 凍結を避け、外箱に入れて2～8℃で保存すること。
2. 開封後も光を遮り保存すること。
3. 使用時にはプリスターに入れたまま室温に戻して使用すること。
4. 溶液中に不溶性微粒子がある場合は使用しないこと。
5. 本剤は単回使用のため、再滅菌・再使用せず、使用済みのプレフィルドシリンジは適切に廃棄すること。

4-2 薬剤交付時の取り扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ.14. 適用上の注意」の項参照。

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：

- ・多発性硬化症のお薬 コパキソン
- ・コパキソン自己注射ガイドブック

(医療関係者向けホームページ：<https://www.takedamed.com/> 参照)

4-3 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

1. 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. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 2. の製造販売後調査について、承認のあった日後4年(以下、「中間報告期間」という。)までのデータを1. の医薬品リスク管理計画に基づいて取りまとめ、その結果を中間報告期間を経過した日から起算して3月以内に規制当局に提出すること。

なお、本剤は希少疾病用医薬品に指定されている。

6. 包装

1 シリンジ×7

7. 容器の材質

注射筒：ガラス

注射針：ステンレス

ニードルシールド：ゴム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない

同効薬：フィンゴリモド塩酸塩

インターフェロンベータ-1a (遺伝子組換え)

インターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え)

ナタリズマブ (遺伝子組換え)

9. 国際誕生年月日

1996年11月30日 (米国及びイスラエル)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
コパキソン皮下注 20mg シリンジ	2015年9月28日	22700AMX01009

11. 薬価基準収載年月日

2015年11月26日

12. 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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査期間中

14. 再審査期間

10年 (2015年9月28日～2025年9月27日)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬 (あるいは投与) 期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
コパキソン皮下注 20mg シリンジ	124450201	3999440G1024	622445001

17. 保険給付上の注意

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Comi G et al.: Ann Neurol, 2001; 49 (3) : 290-297.
- 2) グラチラマー酢酸塩の臨床試験成績① (海外第Ⅲ相試験) (社内資料)
- 3) Johnson KP et al.: Neurology, 1998; 50 (3) : 701-708.
- 4) グラチラマー酢酸塩の臨床試験成績② (海外第Ⅲ相試験) (社内資料)
- 5) グラチラマー酢酸塩の臨床試験成績③ (国内第Ⅱ相試験) (社内資料)
- 6) グラチラマー酢酸塩の臨床試験成績④ (海外第Ⅰ相試験) (社内資料)
- 7) グラチラマー酢酸塩の臨床試験成績⑤ (海外第Ⅱ相試験) (社内資料)
- 8) グラチラマー酢酸塩の臨床試験成績⑥ (海外第Ⅱ相試験) (社内資料)
- 9) グラチラマー酢酸塩の臨床試験成績⑦ (海外第Ⅲ相試験) (社内資料)
- 10) グラチラマー酢酸塩の臨床試験成績⑧ (海外第Ⅲ相試験) (社内資料)
- 11) グラチラマー酢酸塩の臨床試験成績⑨ (海外第Ⅲ相試験) (社内資料)
- 12) グラチラマー酢酸塩の臨床試験成績⑩ (海外第Ⅰ相試験) (社内資料)
- 13) グラチラマー酢酸塩の臨床試験成績⑪ (海外第Ⅰ相試験) (社内資料)
- 14) グラチラマー酢酸塩の臨床試験成績⑫ (海外第Ⅰ相試験) (社内資料)
- 15) グラチラマー酢酸塩の非臨床試験成績① (EAE モデルに対する GA の作用 [マウス]) (社内資料)
- 16) グラチラマー酢酸塩の非臨床試験成績② (EAE モデルに対する GA の作用 [モルモット]) (社内資料)
- 17) グラチラマー酢酸塩の非臨床試験成績③ (慢性再発型実験的自己免疫性脳脊髄炎に対する GA の作用 [モルモット]) (社内資料)
- 18) グラチラマー酢酸塩の薬物動態試験① (健康被験者における血清中グラチラマー酢酸塩濃度測定) (社内資料)
- 19) グラチラマー酢酸塩の薬物動態試験② (血漿蛋白結合率) (社内資料)
- 20) Wolinsky JS et al.: Ann Neurol, 2007; 61 (1) : 14-24. 【HB15K501】
- 21) Bornstein MB et al.: Neurology, 1991; 41 (4) : 533-539. 【HB15K500】
- 22) Wingerchuk DM et al.: Neurology, 2006; 66 (10) : 1485-1489. 【HB15K499】
- 23) De Stefano N et al.: J Neuro Sci, 2008; 266: 44-50. 【HB15K498】
- 24) Krupp L et al.: Abstract presented at ECTRIMS 2005 Sep 28-Oct 1, Thessaloniki, Greece. 【HB15K506】
- 25) Tenenbaum SN et al.: Abstract presented at the 56th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, 2004 Apr 24-May 1, San Francisco, California. 【HB15K505】
- 26) Kornek B et al.: Neuropediatrics, 2003; 34 (3) : 120-126. 【HB15K497】
- 27) Ghezzi A et al.: Mult Scler, 2005; 11 (4) : 420-4. 【HB15K496】
- 28) Ghezzi A et al.: Neurol Sci, 2005; 26 Suppl 4: S183-6. 【HB15K495】

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

グラチラマー酢酸塩(本剤)は1996年に米国及びイスラエルで承認されて以降、カナダ(1997年)、オーストラリア(1999年)、イギリス(2000年)、大部分の欧州(EU)諸国(2001年)で承認され、2020年10月現在、59の国又は地域で承認されている。

剤型に関しては、用時溶解を必要とする凍結乾燥製剤として承認後、数年間に限り販売されたが、その後、投与方法を簡略化するための単回使用プレフィルドシリンジ製剤が販売されている。

本剤の海外における適応症と用量は以下のとおりである。

■本剤の海外における適応症と用量

	米国(2020年7月)	欧州 ^{※1} (2020年9月)
適応	CIS ^{※2} 、再発寛解型(PRMS)、及び活動性の二次性進行型(SPMS)を含む成人における再発型のMSの治療	再発型のMSの治療 一次性又は二次性の進行型のMSに対して適応はない
用量	20mg/日、40mg 週3回 ^{※3}	20mg/日、40mg 週3回 ^{※3}
投与経路	皮下	皮下

※1 欧州=イギリス、ドイツ、フランス及びその他のEU全加盟国

※2 単発性脱髄性症候群(Clinically Isolated Syndrome : CIS)(初回の炎症性脱髄病変による臨床的増悪)

※3 投与間隔は少なくとも48時間空ける。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

特になし

