



ケシンプタ®の「自己投与」の手技を正しくご指導いただくために

# 自己投与指導のためのガイドブック



【監修】東北医科薬科大学 医学部 脳神経内科学 教授 **中島 一郎** 先生

多発性硬化症治療剤/ヒト型抗CD20モノクローナル抗体

薬価基準収載



# ケシンプタ® 皮下注 20mg ペン

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

**Kesimpta® for s.c.injection**

オフアツムマブ (遺伝子組換え) 製剤

## 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]

## 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

ケシンプタ<sup>®</sup>は、投与開始4週後以降（維持期）は

4週間毎★の投与で治療でき、

投与の準備～廃棄を通じて在宅でも手順が簡便な、

“ペン型”の多発性硬化症治療剤です

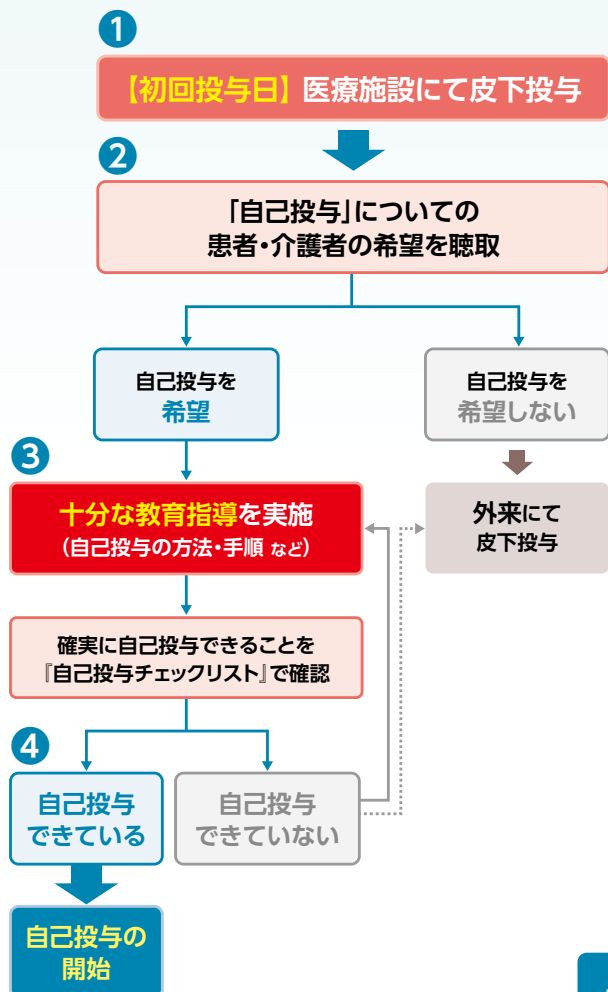
★：ケシンプタの用法及び用量

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。

患者さんまたは介護者が「自己投与」を希望する場合、  
まずは自己投与に関する**十分な教育指導**を行い、**適用可否を事前に判断**しましょう

「自己投与」は、患者さんまたは介護者に  
自己投与の方法・手順などに関する**十分な教育指導**を行い、  
**確実に自己投与できることが確認できた場合に限り開始**できます

#### ■ 自己投与開始までの流れ



①ケシンプタの初回投与は、医療施設において、必ず医師による、または医師の監督下で実施してください。

②初回投与以降、自己投与を希望するかどうかを、患者さんまたは介護者に確認してください。

③自己投与の適用については、自己投与の方法や手順など十分な教育指導を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者さんまたは介護者が理解し、**確実に自己投与できることを『自己投与チェックリスト』**（※p18）で確認した上で、**適用可否を判断**してください。

※自己投与の手技の練習は、実際のペンではなく、事前に用意されている、薬液および注射針が含まれていない「練習用ペン」で行ってください。

④**確実に自己投与できることを確認できた場合にのみ、自己投与を開始**してください。

※自己投与の適用後も、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合などには、**直ちに自己投与を中止**させ、通院投与に切り替えるなど適切な処置を行ってください。

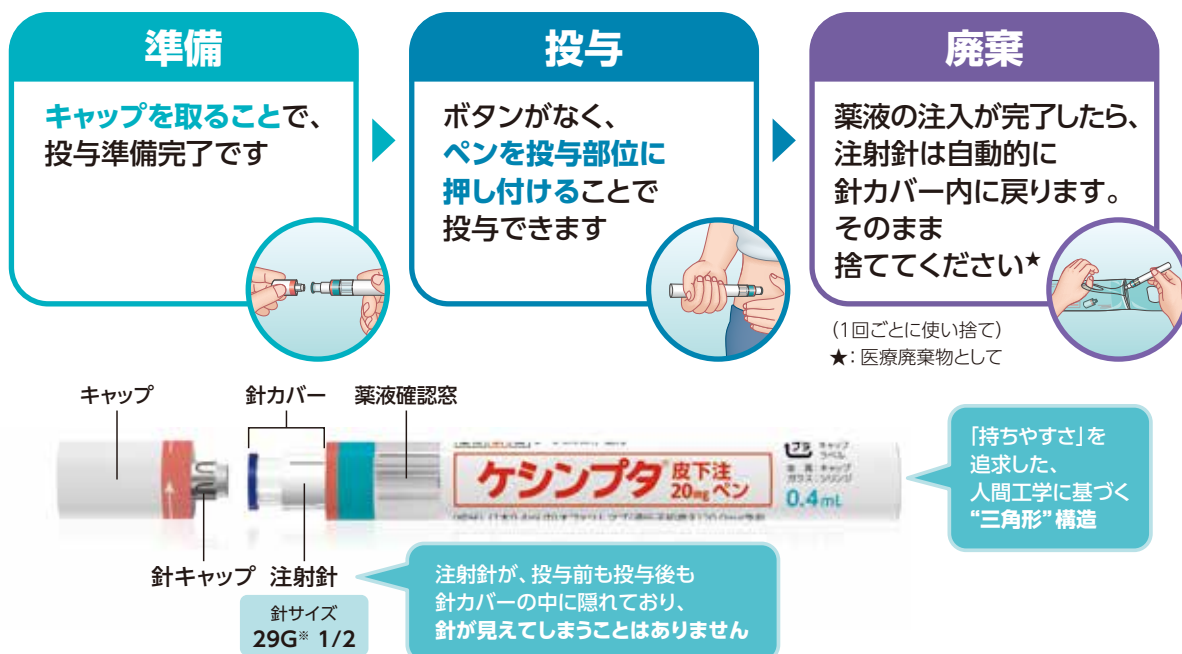
教育指導時に**指導すべきポイント①～⑩**はこちら

## 指導ポイント ①

# ケシンプタのペンがどのようなデバイスかを理解し、説明できるようにしておきましょう

キャップを取って、ペンを投与部位に押し付けることで投与が完了するペン型デバイスです。投与の準備～廃棄を通じて手順が簡便であることをご説明ください

### 【ペンの使いやすさ 3つのポイント】

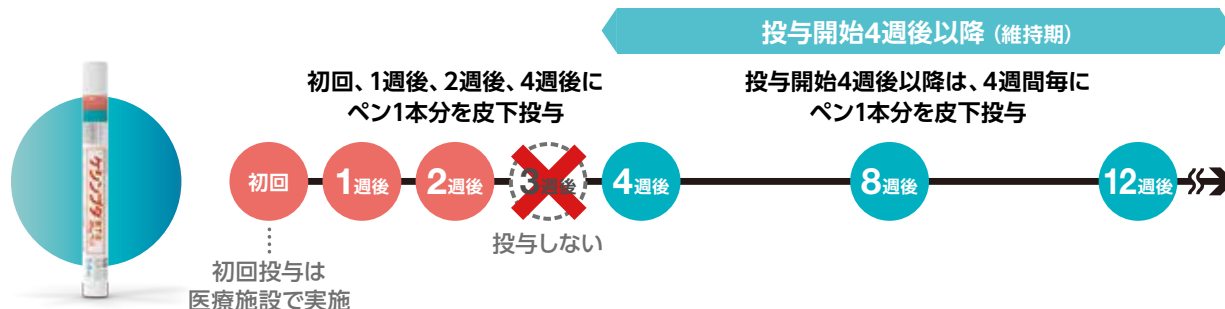


※: G (ゲージ) の数値が大きくなるほど、注射針の太さが“細く”なります。  
一般的な皮下投与 (インフルエンザワクチンなど) では、22~25Gが使用されています。

## 指導ポイント ②

# ケシンプタの投与スケジュールを説明しましょう

初回投与以降は1週後・2週後・4週後に、投与開始4週後以降の維持期では4週間毎に、ペン1本分を皮下投与するようご指導ください

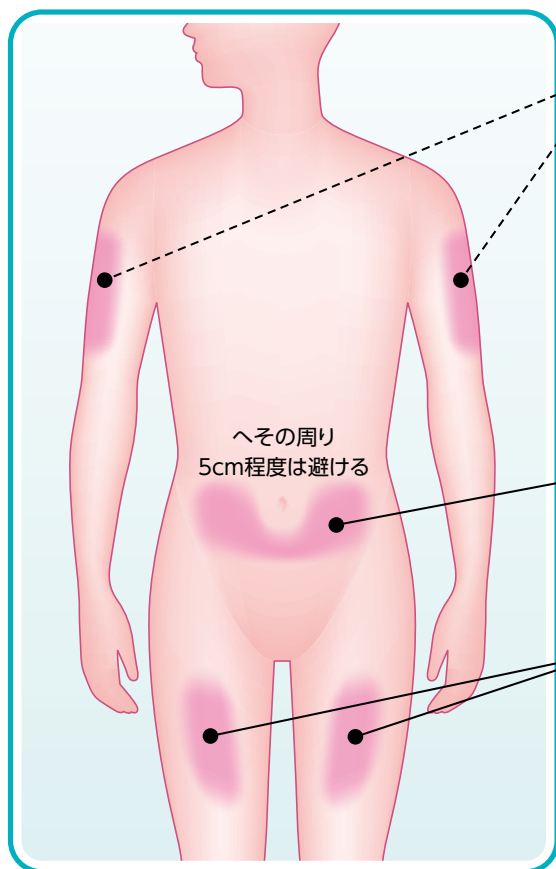


## ケシンプタの皮下投与が可能な投与部位を説明しましょう

「腹部」(おなか)、「大腿部」(太もも)、「上腕部の外側」※(二の腕)の3つの部位が投与可能です。

投与部位は毎回変更するようご指導ください

※:「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。



### 上腕部の外側 (二の腕)

- ・「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る。
- ・したがって、患者さんご本人が投与される場合は、「腹部」または「大腿部」を選択させること。
- ・「上腕部の外側」の場合、皮下脂肪が少ない場合は他の部位への投与を検討すること。

### 腹部 (おなか)

へその周り5cm程度は避けて投与すること。

### 大腿部 (太もも)

- ・鼠径部や膝に近い部位、大腿部の外側・内側は避けて投与すること。
- ・大腿部の皮下脂肪が著しく少ない患者さんには、大腿部への投与は推奨できない。



#### 「投与部位」に関する注意指導事項

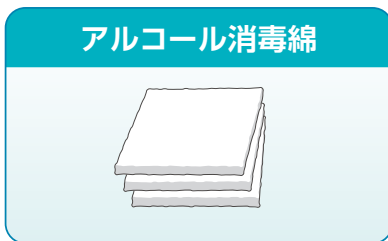
- 投与部位は毎回変更すること。(前回の投与部位から3cm以上離れた場所に投与すること)
- 皮膚が敏感な部位、皮膚に痛み、傷、赤み、かさつき、傷あとがある部位、硬くなっている部位には投与しないこと。

## 指導ポイント ④

# 自己投与にあたり、 医療施設から患者さんに渡す資材の使い方を説明しましょう



箱の中に、ペン型の薬剤である  
ケシンプタが入っています



投与部位を  
消毒するために使用します



使用済みのペンとキャップを入れる  
専用の廃棄バッグです

### 『ケシンプタ ダイアリー』



ケシンプタ投与時の詳細や、  
その後の気になる変化などを  
記録したり、  
次回投与日も忘れずに確認  
できるシール付きカレンダーも  
入っています

### 患者さん向け小冊子『はじめてのケシンプタ』



ケシンプタの特徴や、  
治療にあたって  
注意すべき点などを解説した、  
患者さん向けの小冊子です

## 指導ポイント ⑤

# ケシンプタの保存方法を説明しましょう

ケシンプタを受け取ったら、**保冷バッグに入れて  
自宅に持ち帰るようご指導ください**

自己投与を行う時まで、**箱に入れたまま「冷蔵庫」(2~8℃)  
で保存するようご指導ください** (冷凍庫などで凍結させないこと)

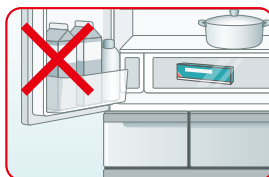
やむを得ず**室温 (30℃以下) で保存する場合は、  
「7日間」は保存可能**ですが、この期間内に使用しなかった場合は、  
**冷蔵庫に戻し7日以内に使用**するようご指導ください



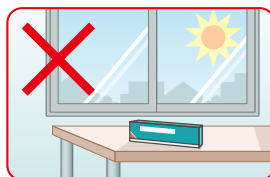
### ⚠ ケシンプタ保存時の注意指導事項



「冷凍庫」には入れない  
(凍結させないこと)



チルド室、野菜室、  
冷気の吹き出し口付近には  
置かない (凍結させないこと)



直射日光の当たる場所に  
放置しない



子どもの手の届かない  
場所に置くなど、  
子どもの手に触れさせない

## ケシンプタの自己投与の方法・手順を わかりやすく説明しましょう

自己投与の手技を患者さんに練習してもらう際は、  
実際のペンではなく、事前に用意されている、  
薬液および注射針が含まれていない「練習用ペン」で行ってください

### ■ 練習用ペン



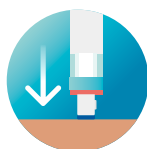
ケシンプタ<sup>®</sup>  
練習用ペン

### ■ 練習用ペンの使用方法



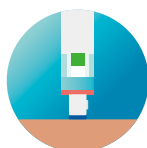
キャップを外してください。  
なお、このキャップは、練習用ペンを“リセット”して  
次回使用するためにも必要となります。

(※p8「STEP 2 ②」に該当)



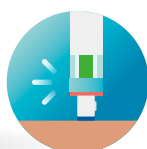
練習用ペンを投与部位にしっかり押し付けると、  
「カチッ」と音がして、  
黄緑色の「確認バー」が動き始めます。

(※p9「STEP 2 ④」に該当)



練習用ペンを投与部位に押し付けたまま、  
3～4秒程度待ちましょう。

(※p9「STEP 2 ④」に該当)



再度「カチッ」と音がしたら、  
黄緑色の「確認バー」が  
止まっていることを確認してください。

(※p9「STEP 2 ⑤」に該当)



キャップを練習用ペンに付け直すことで、  
練習用ペンが“リセット”されます。

「練習用ペン」は、医療施設内での練習目的にのみ使用してください。  
練習用ペンの中には、薬液や注射針は含まれていません。

## ケシンプタの自己投与の手順は、大きく

①準備、②投与、③終了後の廃棄 の3ステップに分かれます

### STEP 1 自己投与を行う前に「準備」する

自己投与の手技の練習は、実際のペンではなく、事前に用意されている、薬液および注射針が含まれていない「練習用ペン」で行ってください。



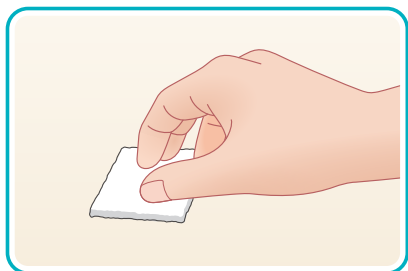
15～30分前に出す

#### 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。

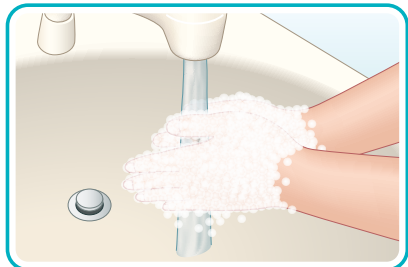
#### ⚠ 箱を「冷蔵庫」から出した後の注意指導事項

- 電子レンジで温めたり、湯せんしたりしないこと。
- 振らないこと。
- 長時間放置しないこと。
- 直射日光の当たる場所に放置しないこと。
- 子どもの手の届かない場所に置くなど、子どもの手に触れさせないこと。



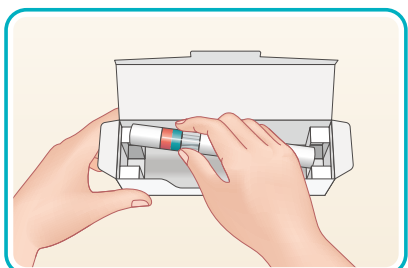
#### ②明るく平らな場所を確保して、消毒する

明るく平らな場所を選んで、消毒します。



#### ③石けんで手を洗う

石けんを使って、手を丁寧に洗います。



#### ④室温に戻した箱から、ペンを取り出す

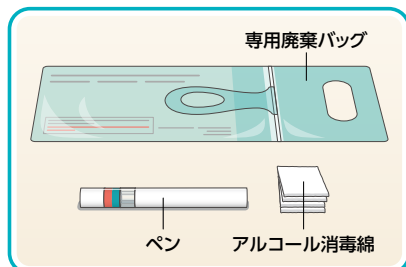
①で室温に戻した箱から、ペンを取り出します。

(続く)

## 指導ポイント ⑥

### ケシンプタの自己投与の方法・手順を わかりやすく説明しましょう

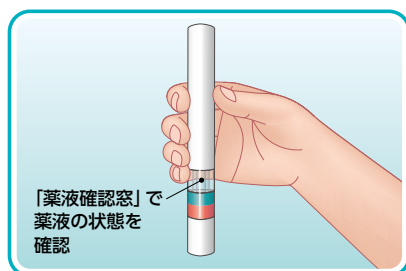
STEP 1 自己投与を行う前に「準備」する (続き)



#### ⑤投与に必要なものを並べる

②の場所に、下記のこと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



#### ⑥薬液とペンの状態を確認する

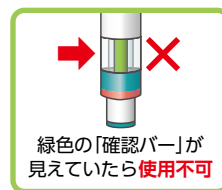
下記の点をそれぞれ確認します。

##### 《薬液の状態を確認》—薬液確認窓から—

- 薬液が**変色していないこと**  
(ケシンプタの薬液は、「無色～微褐色の澄明またはわずかに混濁した液」です)
- 薬液に**異物が混ざっていないこと**  
(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)
- 薬液確認窓から、**緑色の「確認バー」が見えていないこと**  
(緑色の「確認バー」が見えるということは、  
薬液の注入が完了したことを示しています)

##### 《ペンの状態を確認》

- ペンの使用期限が過ぎていないこと
- ペンが破損していないこと
- 使用済みのペンではないこと



⚠ 投与の直前までは、  
ペンのキャップを外さないようご指導ください

⚠ 下記の場合は使用せず、  
主治医に連絡するようご指導ください

- 薬液が本薬の性状 (無色～微褐色の澄明またはわずかに混濁した液) と異なる場合
- 薬液に異物 (粒、塊 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

これで**準備完了**です



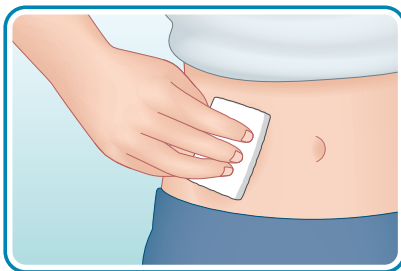
## STEP 2

## 「自己投与」を行う

自己投与の手技の練習は、実際のペンではなく、事前に用意されている、薬液および注射針が含まれていない「練習用ペン」で行ってください。

ここでは、「腹部」に皮下投与する場合の手技を示しますが、他の投与部位（大腿部、上腕部の外側）でも手技は同様です。なお、「上腕部の外側」は、家族など、患者さんご本人以外が投与される場合に限られますのでご注意ください。

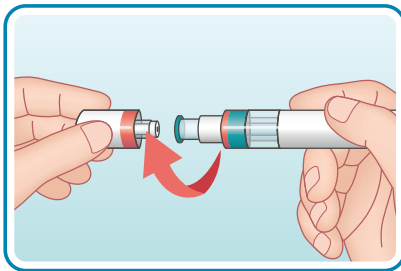
投与開始



### 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が投与される場合のみ）

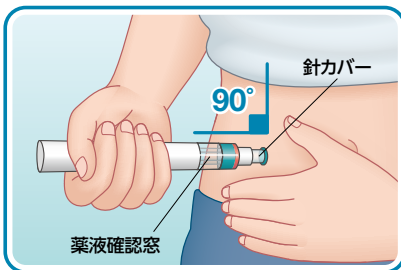


### ②キャップをひねって外す

キャップを矢印の方向にひねって外します。

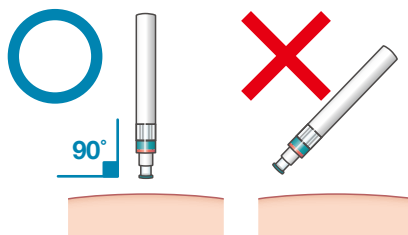
#### ⚠️「キャップ」を外す際の注意指導事項

- キャップを外したら、針カバーには触れずに、すぐに投与すること。
- キャップを外したまま放置しないこと。  
薬液が固まるおそれがある。
- 外したキャップは直ちに専用廃棄バッグに入れ、再度ペンにはめないこと。
- 注射針の先に薬液の水滴が見えることがあるが、問題なし。



### ③ペンを投与部位に対し、直角に当てる

薬液確認窓が見えるようにペンを握り、投与部位に対しペンの針カバーを直角に当てます。

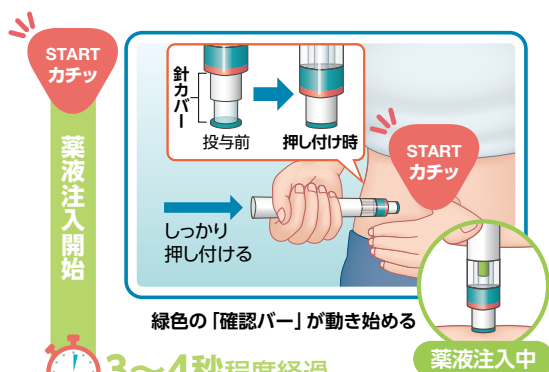


(続く)

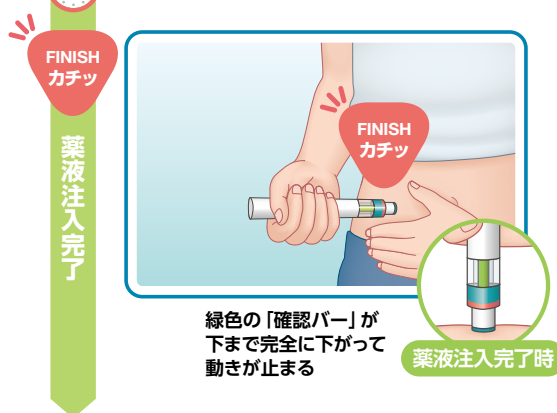
## 指導ポイント ⑥

### ケシンプタの自己投与の方法・手順を わかりやすく説明しましょう

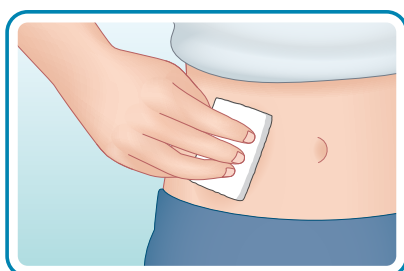
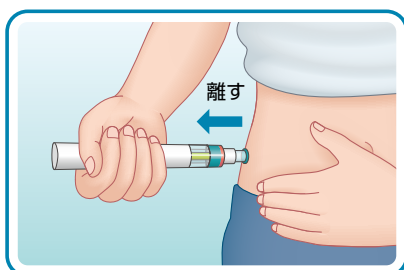
#### STEP 2 「自己投与」を行う (続き)



3~4秒程度経過



投与終了



#### ④ ペンを投与部位にしっかり押し付け、 「カチッ」と音がすると、薬液の注入が開始

- ペンを投与部位にしっかり押し付けます。  
針カバーを最後まで押し込まないと、正常に作動しません。
- ペンを押し付けると、「カチッ」と音がして薬液の注入が開始されますので、ペンは投与部位に押し付けたままにします。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。

#### ⑤ 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、 薬液の注入は完了

- 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。

#### ⑥ ペンを投与部位から離す

薬液確認窓から見える緑色の「確認バー」の動きが止まったら、ペンを投与部位から離します。

#### ⑦ 新しいアルコール消毒綿で 投与部位を押さえる

- 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揉まずに10秒間押さえます。
- 必要に応じて、絆創膏をご使用ください。

自己投与はこれで完了です



#### 「投与終了」時における注意指導事項

- 緑色の「確認バー」が、下まで完全に下がっていない場合、薬液がすべて注入されなかった可能性があるため、主治医に連絡して指示に従うこと。
- 投与後に投与部位を揉むと腫れることがあるため、揉まないこと。

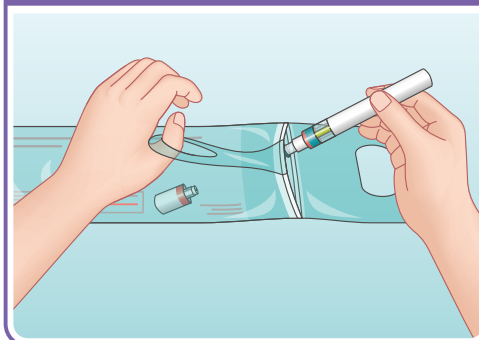
## 投与後の使用済みのペンとキャップの 廃棄方法を説明しましょう

### STEP 3 自己投与が終わったら

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て、  
「医療廃棄物」として適切に廃棄  
するようご指導ください  
(キャップは、ペンにはめないこと)

廃棄方法については、  
各医療施設のルールに従ってください

▼専用廃棄バッグ (医療施設より提供)



#### ⚠️ 「廃棄」時における注意指導事項

- ケシンプタは、1回毎の使い捨てタイプのため、再使用は不可。
- 使用済みのペンとキャップは、直ちに専用廃棄バッグ (医療施設より提供) に入れること。  
〔専用廃棄バッグがない場合は、ビンや缶などの硬い容器 (例. インスタントコーヒーのガラスビン) でも代用可能〕
- 使用済みのペンとキャップは、「医療廃棄物」として取り扱われる。  
廃棄方法は、各医療施設のルールに従うこと。
- 使用済みのアルコール消毒綿は、各市区町村の収集方法に従って、「家庭ごみ」として捨てること。
- 専用廃棄バッグは、子どもの手の届かない場所に保存すること。

# ケシンプタの投与中に注意すべきこと（副作用、リスク等）を説明しましょう

## 「注射に伴う全身反応」、「注射部位反応」、「感染症」などの発現に注意するようご指導ください

### ■ 注射に伴う全身反応（※詳細はp13～17）

- ケシンプタの皮下投与後に、注射に伴う全身反応（発熱、頭痛、筋肉痛、悪寒、疲労 など）が現れることがあります。
- アナフィラキシーショックを含む重度の注射に伴う全身反応が認められた場合は、医師がケシンプタの投与中止等の適切な処置を行います。
- 特に投与開始早期は、注射に伴う全身反応の発現に注意し、発現が疑われる場合は速やかに医療機関に相談するようご指導ください。

※臨床試験では、多くは「初回投与時」に認められていますが、2回目以降の投与時にも認められています。



※1: 皮下投与後に感じる倦怠感

### ■ 注射部位反応

ケシンプタの皮下投与後の投与部位に、注射部位反応（紅斑、疼痛、そう痒、腫脹 など）が発現するおそれがあるため、発現に注意するようご指導ください。



など

## ■ 感染症 (B型肝炎ウイルスの感染および再活性化、進行性多巣性白質脳症 (PML) など)

- ケシンプタの投与中および投与中止後は、感染症が生じるまたは悪化するおそれがありますので、風邪などの感染症の症状に注意し、異常が認められた場合は速やかに医療機関に相談するようご指導ください。
- PMLとは、ポリオマウイルスであるJCウイルス (JCV) が脳のオリゴデンドロサイトに感染し、多巣性の脱髄病変を呈する感染性中枢神経脱髄疾患 (中枢神経系のまれな日和見感染症) です。
- ケシンプタの治療期間中および治療終了後に、PMLが疑われる症状〔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、失語など〕があらわれた場合は、医師がMRIによる画像診断および脳脊髄液検査を行うとともに、ケシンプタの投与を中止し、適切な処置を行います。
- 患者さんがワクチン接種を希望する際は、接種前に主治医に相談するようご指導ください。

風邪の症状  
(喉の痛み、寒気、発熱、咳 など)



など

## 妊娠可能年齢の女性患者さんには、 妊娠・出生児・授乳に関するリスク指導を行ってください

動物実験 (サル) では、オフアツムマブを妊娠期間中に曝露しても、母動物毒性や催奇形性は認められませんが<sup>※2</sup>、生殖発生毒性試験 (サル) では、出生児の「免疫機能」の低下およびこれに起因すると考えられる感染症による早期死亡が認められました<sup>※3</sup>。

※2：社内資料 (胚および胎児発生に関する試験)

※3：社内資料 (出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験)

- 妊娠可能な女性には、ケシンプタの投与中および最終投与後6ヵ月間は、適切な避妊法を用いるようご指導ください。
- 妊娠中にケシンプタが投与された女性患者さんからの出生児には、出生児のB細胞数の回復が確認されるまで、生ワクチンまたは弱毒生ワクチンを接種しないようご指導ください。
- 授乳婦には、治療上の有益性と母乳栄養の有益性を考慮した上で、授乳の継続または中止について主治医に相談するようご指導ください。



本剤には、注射に伴う全身反応については「8. 重要な基本的注意」、 「11.1 重大な副作用」、注射部位反応については「11.2 その他の副作用」、感染症については「8. 重要な基本的注意」、 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、 「11.1 重大な副作用」、妊娠については「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」があります。詳細は、電子添文をご参照ください。

## ケシンプタの皮下投与後に現れることがある 「注射に伴う全身反応」※の詳細を理解し、説明できるようにして

ケシンプタの皮下投与後に「注射に伴う全身反応」が現れることがあり、特に投与開始早期は、発現に注意するようご指導ください。  
主な症状は、発熱、頭痛、筋肉痛、悪寒、疲労などです

### ■ 発現状況

#### 《注射に伴う全身反応の発現状況（電子添文より）》

- ケシンプタの電子添文の【11.1 重大な副作用】では、注射に伴う全身反応（発熱、頭痛、筋肉痛、悪寒、疲労 など）が20.6%認められたことが報告されています。
- 臨床試験では、多くは「初回投与時」に認められていますが、2回目以降の投与時にも認められています。

#### 《海外第Ⅲ相併合データ（ASCLEPIOS I試験・ASCLEPIOS II試験）における発現状況》

海外第Ⅲ相検証試験（ASCLEPIOS I試験・ASCLEPIOS II試験）<sup>〔※〕</sup>試験概要：p23は、再発を伴う多発性硬化症患者1,882例（ASCLEPIOS I試験：927例、ASCLEPIOS II試験：955例）を対象に、ケシンプタ群ではケシンプタ20mgを初回（1日目）、1週後、2週後、4週後、以降は4週毎に皮下投与、teriflunomide（以降、テリフルノミド：本邦未承認薬）群ではテリフルノミド14mgを1日目から1日1回経口投与し、ダブルダミー法を用いて最長30ヵ月追跡しています。

安全性の評価については、2試験の安全性データを併合し、海外第Ⅲ相併合データとして評価しました。

#### 発現率

- 注射に伴う全身反応の発現率は、テリフルノミド群では15.0%（140/936例）、ケシンプタ群では20.2%（191/946例）でした（表1）。

#### 投与回数別にみた発現率

- 注射に伴う全身反応の発現率を投与回数別にみたところ、初回投与時（投与1回目）がテリフルノミド群の7.5%に対し、ケシンプタ群では14.4%であったのが、投与2回目には各群5.1%、4.4%となりました（表1）。

#### 主な症状

- 注射に伴う全身反応の主な症状は、発熱（テリフルノミド群1.8%、ケシンプタ群7.0%）、頭痛（各群3.1%、5.3%）、筋肉痛（各群1.5%、3.9%）、悪寒（各群1.7%、3.7%）、疲労（各群1.9%、2.6%）でした（表2）。
- 特に、初回投与時（投与1回目）にみられた注射に伴う全身反応の主な症状は、発熱（各群1.1%、5.8%）、頭痛（各群1.7%、3.4%）、悪寒（各群0.6%、3.1%）、筋肉痛（各群0.4%、2.9%）でした（表2）。
- “重篤”な注射に伴う全身反応が、ケシンプタ群2例（0.2%：2/946例）のいずれも初回投与時に発現しており、2例でみられた症状は、発熱、悪寒、無力症、関節痛、筋痙縮、悪心、頻脈、嘔吐でした。

## おきましょう

※：皮下投与後24時間以内に発現した反応または症状のこと

表1 投与回数別にみた、注射に伴う全身反応の発現率

〔海外第Ⅲ相併合データ〕（安全性解析対象集団）〔海外データ〕

投与回数	テリフルノミド群 〔経口投与、1日1回〕 (n=936)	ケシンプタ群 〔皮下投与〕 (n=946)
合計	140/936(15.0)	191/946(20.2)
1回目(初回投与時)	70/936(7.5)	136/946(14.4)
2回目	48/936(5.1)	41/942(4.4)
3回目	37/934(4.0)	23/937(2.5)
4回目	15/929(1.6)	16/934(1.7)
5回目	17/922(1.8)	25/926(2.7)
6回目	9/908(1.0)	20/914(2.2)
7回目	6/898(0.7)	17/902(1.9)
8回目	11/887(1.2)	12/895(1.3)
9回目	4/878(0.5)	12/889(1.3)
10回目	8/860(0.9)	13/875(1.5)
11回目～試験終了時	28/849(3.3)	23/866(2.7)

発現例数(%)

投与後24時間以内に発現した反応または症状を集計した。

投与時刻、反応または症状の発現時刻、または症状が欠測の被験者7例(テリフルノミド群3例、ケシンプタ群4例)は集計から除外した。

社内資料：海外第Ⅲ相試験(G2301試験)〔承認時評価資料〕 社内資料：海外第Ⅲ相試験(G2302試験)〔承認時評価資料〕

表2 注射に伴う全身反応に関する症状(いずれかの群で発現率2%以上)

〔海外第Ⅲ相併合データ〕（安全性解析対象集団）〔海外データ〕

投与回数	症状	テリフルノミド群 〔経口投与、1日1回〕 (n=936)	ケシンプタ群 〔皮下投与〕 (n=946)
合計	何らかの症状	140(15.0)	191(20.2)
	発熱	17(1.8)	66(7.0)
	頭痛	29(3.1)	50(5.3)
	筋肉痛	14(1.5)	37(3.9)
	悪寒	16(1.7)	35(3.7)
	疲労	18(1.9)	25(2.6)
	潮紅	20(2.1)	13(1.4)
	その他の全身性症状	55(5.9)	58(6.1)
1回目 (初回投与時)	何らかの症状	70(7.5)	136(14.4)
	発熱	10(1.1)	55(5.8)
	頭痛	16(1.7)	32(3.4)
	悪寒	6(0.6)	29(3.1)
	筋肉痛	4(0.4)	27(2.9)
	その他の全身性症状	21(2.2)	33(3.5)

発現例数(%)

MedDRA version 22.1

投与後24時間以内に発現した反応または症状を集計した。

投与時刻、反応または症状の発現時刻、または症状が欠測の被験者7例(テリフルノミド群3例、ケシンプタ群4例)は集計から除外した。

社内資料：海外第Ⅲ相試験(G2301試験)〔承認時評価資料〕 社内資料：海外第Ⅲ相試験(G2302試験)〔承認時評価資料〕

海外第Ⅲ相検証試験・海外第Ⅲ相併合データは、本邦未承認薬のテリフルノミドを対照薬として用いています。

## ケシンプタの皮下投与後に現れることがある 「注射に伴う全身反応」の詳細を理解し、説明できるようにしておきましょう (続き)

### 《初回投与時におけるステロイド等の「前投与」について》〔海外第Ⅲ相併合データ〕

#### 前投与の方法

海外第Ⅲ相検証試験では、注射に伴う全身反応を軽減させるため、治験実施計画書上、治験薬皮下投与の前投与として非ステロイド〔アセトアミノフェンおよび/または抗ヒスタミン剤 (または同等の薬剤)〕の経口投与<sup>注)</sup>が推奨されていたほか、初回投与時のみ、前投与としてステロイド〔メチルプレドニゾン100mg (または同等の薬剤)〕の静脈内投与<sup>注)</sup>も推奨されていました。

注射に伴う全身反応は初回投与時に最も多くみられた (表1) ことから、初回投与時における注射に伴う全身反応の発現率を、前投与の有無別および種類別に集計しました (表3)。

#### 前投与なしにおける発現率

- 前投与なしの症例における注射に伴う全身反応の発現率は、テリフルノミド群の2.7%に対し、ケシンプタ群では18.2%でした (表3)。

#### 前投与ありにおける発現率

- 初回投与時に「ステロイド (非ステロイドとの併用も含む)」が前投与<sup>注)</sup>された症例における注射に伴う全身反応の発現率は、テリフルノミド群では10.0%、ケシンプタ群では10.6%でした (表3)。
- 初回投与時に「非ステロイドのみ」(アセトアミノフェンおよび/または抗ヒスタミン剤)が前投与<sup>注)</sup>された症例における注射に伴う全身反応の発現率は、テリフルノミド群の6.0%に対し、ケシンプタ群では35.8%でした (表3)。

注) 「注射に伴う全身反応の軽減」に対しては本邦未承認

**表3** 初回投与時における前投与<sup>注)</sup>の有無別・種類別にみた、注射に伴う全身反応の発現率  
〔海外第Ⅲ相併合データ〕 (安全性解析対象集団) 〔海外データ〕

		テリフルノミド群 〔経口投与、1日1回〕	ケシンプタ群 〔皮下投与〕
前投与 <sup>注)</sup> なし		2.7% (n=291)	18.2% (n=291)
前投与 <sup>注)</sup> あり	ステロイドのみまたは ステロイドと非ステロイドとの併用	10.0% (n=578)	10.6% (n=602)
	ステロイドのみ	7.8% (n=115)	13.3% (n=113)
前投与 <sup>注)</sup> あり	ステロイドと非ステロイドとの併用	10.6% (n=463)	10.0% (n=489)
	非ステロイドのみ	6.0% (n=67)	35.8% (n=53)

発現率 (%)

非ステロイド: アセトアミノフェンおよび/または抗ヒスタミン剤

注) 「注射に伴う全身反応の軽減」に対しては本邦未承認

社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (G2301試験) [承認時評価資料] 社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (G2302試験) [承認時評価資料]



## 《日本人患者を含む国際共同第Ⅱ相試験 (APOLITOS試験コアパート) における発現状況》

国際共同第Ⅱ相試験 (APOLITOS試験) [試験概要: p24] は、コアパート (24週間) と継続投与パート (24～48週間) の2パートで構成されており、コアパートでは、日本人を含む再発を伴う多発性硬化症患者64例 (日本人患者32例) を対象に、ケシンプタ20mgまたはプラセボを初回 (1日目)、1週後、2週後、4週後、以降は4週毎に20週後まで皮下投与し、24週間追跡しています。

### 発現率

- 注射に伴う全身反応の発現率は、プラセボ群では33.3% (7/21例)、ケシンプタ群では23.3% (10/43例) でした (表4)。

### 投与回数別にみた発現率

- 注射に伴う全身反応の発現率を投与回数別にみたところ、初回投与時 (投与1回目) がプラセボ群の9.5%に対し、ケシンプタ群では14.0%であったのが、投与2回目には各群9.5%、4.7%となりました (表4)。

注) なお、プラセボ群の投与24週後 (投与9回目) の成績には、コアパートから継続投与パートへの移行のためにプラセボ群に初めてケシンプタを投与した投与24週後 (投与9回目) の投与当日に発現した有害事象も含まれていたことから、プラセボ群の「投与9回目」の発現率が21.1%となっていました。

### 主な症状

- 初回投与時 (投与1回目) にみられた注射に伴う全身反応の主な症状は、頭痛 (プラセボ群4.8%、ケシンプタ群7.0%)、潮紅 (各群4.8%、7.0%) でした (表4)。

注) なお、プラセボ群の投与9回目、即ち、プラセボ群で初めてケシンプタを投与した時にみられた注射に伴う全身反応の主な症状は、発熱および悪心が各々15.8%、頭痛および嘔吐が各々10.5%でした (表4)。

- “重篤” な注射に伴う全身反応は、認められませんでした。

ケシンプタの皮下投与後に現れることがある  
**「注射に伴う全身反応」**の詳細を理解し、説明できるようにしておきましょう (続き)

表4 投与回数別にみた、注射に伴う全身反応に関する症状  
 [APOLITOS試験コアパート] (安全性解析対象集団)

投与回数	症状	プラセボ群	ケシンプタ群	投与回数	症状	プラセボ群	ケシンプタ群
合計	n 何らかの症状	n=21 7(33.3)	n=43 10(23.3)	4回目	n 何らかの症状	n=20 0	n=43 0
1回目 (初回 投与時)	n 何らかの症状	n=21 2(9.5)	n=43 6(14.0)	5回目	n 何らかの症状	n=20 0	n=42 1(2.4)
	頭痛	1(4.8)	3(7.0)		浮動性めまい	0	1(2.4)
	潮紅	1(4.8)	3(7.0)	6回目	n 何らかの症状	n=20 0	n=41 0
	関節痛	0	2(4.7)		7回目	n 何らかの症状	n=20 0
	浮動性めまい	0	1(2.3)	8回目		n 何らかの症状	n=20 0
	悪寒	0	1(2.3)		頭痛	0	1(2.5)
	疲労	0	1(2.3)	9回目*	n 何らかの症状	n=19 4(21.1)	n=40 1(2.5)
	発熱	0	1(2.3)		頭痛	2(10.5)	1(2.5)
	筋肉痛	0	1(2.3)		発熱	3(15.8)	0
	発疹	1(4.8)	0		悪心	3(15.8)	0
頻脈	1(4.8)	0	嘔吐		2(10.5)	0	
その他の全身性症状	0	1(2.3)	悪寒		1(5.3)	0	
2回目	n 何らかの症状	n=21 2(9.5)	n=43 2(4.7)	浮動性めまい	1(5.3)	0	
	頭痛	0	1(2.3)	その他の全身性症状	1(5.3)	0	
	浮動性めまい	0	1(2.3)				
	潮紅	1(4.8)	0				
	頻脈	1(4.8)	0				
3回目	n 何らかの症状	n=21 1(4.8)	n=43 1(2.3)				
	潮紅	1(4.8)	1(2.3)				

発現例数 (%)

MedDRA version 22.1

投与後24時間以内に発現した反応または症状を集計した。

本集計には、投与24週後(プラセボ群の被験者のケシンプタ初回投与日)に発現した注射に関連する反応を含む。

\*: 投与9回目は継続投与パートの初回投与であり、プラセボ群およびケシンプタ群ともに、ケシンプタ20mgの皮下投与が行われた。

社内資料：国際共同第II相試験 (G1301試験) [承認時評価資料]

■ リスクを軽減するための注意事項

- ケシンプタの投与開始早期は、注射に伴う全身反応の発現に注意するよう、患者さんにご指導ください。  
☞ 臨床試験では、多くは「初回投与時」に認められていますが、2回目以降の投与時にも認められています。
- 皮下投与後に注射に伴う全身反応の発現が疑われる場合は、速やかに医療機関に相談するよう、患者さんにご指導ください。
- 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、医師がケシンプタの投与中止等の適切な処置を行ってください。
- 初回投与時は、注射に伴う全身反応の軽減のため、必要に応じてステロイド等(非ステロイドとの併用も含む)の「前投与」注)を考慮してください。  
☞ 海外第Ⅲ相検証試験では、注射に伴う全身反応の軽減のため、前投与として非ステロイド〔アセトアミノフェンおよび/または抗ヒスタミン剤(または同等の薬剤)〕の経口投与注)が推奨されていたほか、初回投与時のみ、前投与としてステロイド〔メチルプレドニゾロン100mg(または同等の薬剤)〕の静脈内投与注)も推奨されていました。

注) 「注射に伴う全身反応の軽減」に対しては本邦未承認

# 最後に、患者さんが確実に自己投与できるかどうかを、『自己投与チェックリスト』で確認しましょう

## ケシンプタ® 自己投与チェックリスト

チェック項目	該当頁*	☑
<b>ケシンプタの自己投与について</b>		
●自己投与を行う前に、風邪などの感染症の症状や体調の変化などがみられた時は、すぐに主治医に相談することを理解している。 (問い合わせ先を理解している)	p1	<input type="checkbox"/>
●ケシンプタの投与スケジュールを理解している。(['ケシンプタ ダイアリー』への次回投与日の記載が済んでいる)	p4, 5	<input type="checkbox"/>
●自己投与に必要なものを理解している。 ・ケシンプタペン1本 ・アルコール消毒綿 ・専用廃棄バッグ ・['ケシンプタ ダイアリー']	p5	<input type="checkbox"/>
●ケシンプタを受け取ったら、保冷バッグに入れて自宅に持ち帰り、ケシンプタを箱に入れたまま「冷蔵庫」で保存 <sup>注</sup> することを理解している。(冷凍庫、チルド室、野菜室、冷気の吹き出し口付近には置かない) # やむを得ず室温 (30℃以下) で保存する場合： [7日間]は保存可能であるが、この期間内に使用しなかった場合は、冷蔵庫に戻し7日以内に使用しなければならないことを理解している。	p6	<input type="checkbox"/>
<b>STEP 1 自己投与を行う前に「準備」する</b>		
●投与する15～30分前にペンが入った箱を「冷蔵庫」から出し、箱のまま室温に戻すことを理解している。	p7 <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/>
●投与を準備するための明るく平らな場所を確保し、そのテーブルなどの上を消毒することを理解している。	p7 <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/>
●石けんで手を洗うことを理解している。	p7 <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/>
●消毒したテーブルなどの上に、投与に必要なものを並べたことを理解している。 ・室温に戻したケシンプタペン1本 ・アルコール消毒綿 ・専用廃棄バッグ	p8 <sup>5</sup>	<input type="checkbox"/>
●薬液確認窓で、薬液の状態を確認することを理解している。 ・薬液が変色していないこと ・薬液に異物が混ざっていないこと ・薬液確認窓から、緑色の「確認バー」が見えていないこと	p8 <sup>6</sup>	<input type="checkbox"/>
●ペンの状態を確認することを理解している。 ・ペンの使用期限が過ぎていないこと ・ペンが破損していないこと ・使用済みのペンではないこと	p8 <sup>6</sup>	<input type="checkbox"/>
●皮下投与が可能な投与部位を理解している。 ・腹部 (ハその周り5cm程度は避けること) ・大腿部 ・上腕部の外側 (患者本人以外が投与する場合のみ)	p9	<input type="checkbox"/>
●投与部位は毎回変更し、前回の投与部位から3cm以上離れた場所に投与することを理解している。	p9	<input type="checkbox"/>
<b>STEP 2 「自己投与」を行う</b>		
●投与部位とその周囲を広めに、アルコール消毒綿で消毒することを理解している。	p10 <sup>1*</sup>	<input type="checkbox"/>
●キャップをひねって外すことを理解している。	p10 <sup>2*</sup>	<input type="checkbox"/>
●薬液確認窓が見えるようにペンを握り、投与部位に対しペンの針カバーを直角に当てることを理解している。	p10 <sup>3*</sup>	<input type="checkbox"/>
●ペンを投与部位にしっかり押し付け、針カバーを最後まで押し込むことを理解している。 (1回目の「カチッ」という音がしたら、緑色の「確認バー」が動き始めることを確認する)	p11 <sup>4*</sup>	<input type="checkbox"/>
●最初に「カチッ」と音がしてから3～4秒程度経過後に、今度は薬液注入完了の目安となる2回目の「カチッ」という音を聞くことを理解している。	p11 <sup>5*</sup>	<input type="checkbox"/>
●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ことを理解している。	p11 <sup>5*</sup>	<input type="checkbox"/>
●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すことを理解している。	p12 <sup>6*</sup>	<input type="checkbox"/>
●新しいアルコール消毒綿で、投与部位を揉まずに10秒間押さえることを理解している。	p12 <sup>7*</sup>	<input type="checkbox"/>
<b>STEP 3 自己投与が終わったら</b>		
●使用済みのペンとキャップを直ちに専用廃棄バッグに入れ、医療施設のルールに従い、「医療廃棄物」として適切に廃棄することを理解している。	p19	<input type="checkbox"/>
●キャップは、ペンにはめないで廃棄することを理解している。	p19	<input type="checkbox"/>
●自己投与後は、『ケシンプタ ダイアリー』に投与日、投与部位、投与後の体調、投与部位の状態などを記録することを理解している。	p5	<input type="checkbox"/>
●自己投与後にいつもと違う「体調の変化」を感じた時は、すぐに主治医に相談することを理解している。(問い合わせ先を理解している)	p20	<input type="checkbox"/>

★：『自己投与ガイドブック』における該当頁を示しています。

※：「腹部」に皮下投与する場合の該当頁を示しています。〔大腿部〕または〔上腕部の外側〕に皮下投与する場合は、『自己投与ガイドブック』の各該当頁を参照

すべてのチェック項目に☑が付けば、「自己投与ができる」と判断することができます。

# 患者さんが自己投与される際の Q & A

ケシンプタの皮下投与の手技について、患者さんまたは介護者が自己投与される際に想定される質問と回答をご用意いたしましたので、事前にお読みいただくと幸いです。

## 投与スケジュールについて

**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、気が付いた時点です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 何時頃に投与するのがよいですか？**

**A** 投与する時間に決まりはありませんが、忘れないように、一定の時間（例、入浴後など）を決めておくといよいでしょう。主治医の指示に従ってください。

**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。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）。なお、やむを得ず室温（30℃以下）で保存する場合は、「7日間」は保存可能ですが、この期間内に使用しなかった場合は、冷蔵庫に戻し7日以内に使用してください。

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がない場合は、ビンや缶などの硬い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、寒気、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。

## ペンのトラブルについて

**Q 投与する前にペンを落としたりなどして、緑色の「確認バー」が動き始めてしまいました。どうしたらよいですか？**

**A** そのペンは使用せず、新たなペンを準備し、手順に従って投与してください。また、そのことについて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 注入が速い時と遅い時がありますが、問題ありませんか？**

**A** 問題ありません。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。普段よりも注入時間が長いと感じられる場合にも、緑色の「確認バー」が下まで完全に下がり動きが止まるまで、ペンを押し付けたまま固定してください。

**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 ペンを室温に30分ほど置いたのですが、まだ冷たいようです。どうしたらよいですか？**

**A** 薬液が冷たいと、刺激となって「痛み」を感じる可能性があります。室温に置く時間はあくまで目安ですので、季節や室内温度によって、室温に置く時間は調整してください。室温に戻しやすくするため、ペンを手で温めてもよいでしょう。

## 投与手技のトラブルについて

**Q ペンの薬液注入中、緑色の「確認バー」が下まで完全に下がる前に、ペンを途中で抜いてしまいました。どうしたらよいですか？**

**A** この場合、規定の投与量がすべて注入されなかった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。  
ペンを途中で抜くことがないよう、投与の際には十分にご注意ください。  
なお、途中で抜いてしまったペンは再使用できませんので、専用廃棄バッグに入れてください。  
残っている薬液が排出されるおそれがありますので、廃棄時は取り扱いにご注意ください。

**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。

**Q 指示された本数よりも、多く投与してしまいました。**

**A** すぐに主治医に連絡して、指示に従ってください。



## 投与後のこと (気になる症状、日常生活 など)

Q 投与した後に、発熱や頭痛、寒気などの症状がみられた場合は、どうしたらよいですか？

A ご自分の判断で対処はせず、主治医に連絡して指示に従ってください。

Q 投与部位が痛くなったり、かゆくなったりした場合は、どうしたらよいですか？

A ご自分の判断で対処はせず、主治医に連絡して指示に従ってください。

Q 投与部位が出血した場合は、どうしたらよいですか？

A アルコール消毒綿で押さえてください。

Q 薬液が目に入ってしまった場合は、どうしたらよいですか？

A 水で洗い流して、様子を見てください。  
目に症状が現れた場合は、主治医に連絡して指示に従ってください。

Q 投与した後に、投与部位は揉んだほうがよいですか？

A 投与後に投与部位を揉むと腫れることがありますので、揉まないでください。

Q 投与した後に、お風呂に入っても大丈夫ですか？

A 投与した日の入浴は可能ですが、投与直後は避けてください。

Q ケシンプタと一緒に、他のお薬も処方されました。使用しても大丈夫ですか？

A 処方されたお薬は、医師の指示通り使用しましょう。ご自分の判断で中止しないでください。

## ケシンプタの安全性を評価した臨床試験 試験概要

- ケシンプタの安全性は、再発を伴う多発性硬化症患者を対象とした、海外第Ⅲ相検証試験 (ASCLEPIOS I 試験・ASCLEPIOS II 試験)、日本人患者を含む国際共同第Ⅱ相試験 (APOLITOS 試験) の計3試験の安全性データを基に評価されています (表)。
- 特に海外第Ⅲ相検証試験 (ASCLEPIOS I 試験・ASCLEPIOS II 試験) は、同時期に実施された同一デザインの検証試験であり、被験者の組入れ基準および目標被験者数も同一で、人口統計学的特性、曝露期間、安全性の結果も類似していました。ケシンプタの安全性を評価する上で、試験毎では傾向が評価しにくい安全性プロファイル、特に発現率が低いものの重要な有害事象を包括的に評価するために、これら2試験の安全性データを併合し、海外第Ⅲ相併合データとして評価しました。

表 安全性の評価資料とした臨床試験の概略

	海外第Ⅲ相検証試験 [ASCLEPIOS I 試験 (G2301 試験)・ ASCLEPIOS II 試験 (G2302 試験)]	国際共同第Ⅱ相試験 (APOLITOS 試験 (G1301 試験))
対象	再発を伴う多発性硬化症	再発を伴う多発性硬化症
試験デザイン	第Ⅲ相・多施設共同・ランダム化・二重盲検・ ダブルダミー・実薬対照・並行群間比較・ event-driven	第Ⅱ相・多施設共同・ランダム化・二重盲検・ プラセボ対照・並行群間比較・2パート
投与方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>●ケシンプタ群 ケシンプタ20mgを 初回(1日目)、1週後、2週後、4週後、 以降は4週毎に皮下投与</li> <li>●テリフルノミド群 teriflunomide (以降、テリフルノミド：本邦 未承認薬) 14mgを1日目から1日1回経口投与</li> </ul>	<p>【コアパート】 ケシンプタ20mgまたはプラセボを 初回(1日目)、1週後、2週後、4週後、 以降は4週毎に皮下投与</p> <p>【継続投与パート】* ケシンプタ20mgを4週毎に皮下投与</p>
被験者数 (安全性解析対象集団)	<p>【ASCLEPIOS I 試験】 927例</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●ケシンプタ群：465例</li> <li>●テリフルノミド群：462例</li> </ul> <p>【ASCLEPIOS II 試験】 955例</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●ケシンプタ群：481例</li> <li>●テリフルノミド群：474例</li> </ul>	64例 (日本人患者32例) <ul style="list-style-type: none"> <li>●ケシンプタ群：43例 (日本人患者21例)</li> <li>●プラセボ群：21例 (日本人患者11例)</li> </ul>
投与期間	最長30ヵ月	【コアパート】 24週間 【継続投与パート】 24～48週間

※：継続投与パートの二重盲検投与期では、コアパートでプラセボ群にランダム化された被験者に対して、24・25・26週後にケシンプタ20mgを負荷投与した。一方、コアパートでケシンプタ群にランダム化された被験者に対しては、24週後にはケシンプタ20mgを、25・26週後にはプラセボを皮下投与した。

社内資料：安全性の評価資料とした臨床試験の概略 (CTD2.7.4.1.1.1.1)

海外第Ⅲ相検証試験・海外第Ⅲ相併合データは、本邦未承認薬のテリフルノミドを対照薬として用いています。

## ケシンプタの安全性を評価した臨床試験 試験概要

## 《海外第Ⅲ相検証試験 (ASCLEPIOS I試験・ASCLEPIOS II試験) 試験概要》

本試験は、本邦未承認薬のテリフルノミドを対照薬として用いた海外第Ⅲ相検証試験ではありますが、承認時評価資料のため紹介いたします。本剤は、日本人患者を含む国際共同第Ⅱ相試験の結果から、海外第Ⅲ相検証試験の結果を基に承認されたため、日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験は実施されておりません。

**【目的】** 再発を伴う多発性硬化症患者を対象に、年間再発率（確定再発の頻度）を指標として、ケシンプタ（20mgを4週毎皮下投与）のテリフルノミド（14mgを1日1回経口投与：本邦未承認薬）に対する優越性を検証する。なお、副次目的として、総合障害度スケール（EDSS）に基づく障害関連項目については、治験実施計画書に記載の通り、ASCLEPIOS I試験とASCLEPIOS II試験との併合データ（海外第Ⅲ相併合データ）に基づいて評価し、EDSSに基づく障害関連以外の項目については試験毎に評価する。

**【対象】** 再発を伴う多発性硬化症患者1,882例（ASCLEPIOS I試験：927例、ASCLEPIOS II試験：955例）

**<選択基準>**

1. スクリーニング時の年齢：18～55歳
2. McDonald診断基準（2010年改訂版）で多発性硬化症と診断された患者
3. 再発を伴う多発性硬化症患者：再発寛解型多発性硬化症または疾患活動性を伴う二次性進行型多発性硬化症患者
4. スクリーニング前1年以内に1回以上または2年以内に2回以上、新規の神経学的異常または既存の神経学的異常の悪化が認められた患者、または、ランダム化前1年以内に脳MRIで疾患活動性〔ガドリニウム（Gd）造影T1病変〕が認められた患者
5. スクリーニング時のEDSS：0～5.5
6. ランダム化前1ヵ月以内に神経学的に安定している患者

**【試験デザイン】** 第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較、event-driven試験。

海外第Ⅲ相検証試験は、ASCLEPIOS I試験およびASCLEPIOS II試験の2試験で構成され、両試験は試験デザイン、選択・除外基準、用法・用量すべてが同じとなっている。また、両試験ともに、スクリーニング期（最長45日）、二重盲検投与期（最長30ヵ月）、追跡調査期（最長9ヵ月）の3期で構成されている。

**【投与方法】** スクリーニング期の評価で適格と判断された被験者は、二重盲検投与期の1日目に、ケシンプタ群またはテリフルノミド群に1：1の比でランダム化された。二重盲検投与期において、ケシンプタ群では、ケシンプタ20mgを初回（1日目）、1週後、2週後、4週後、以降は4週毎に皮下投与した。テリフルノミド群では、テリフルノミド14mgを1日目から1日1回経口投与した。なお、初回投与の1日目は、院内にて医療施設のスタッフが皮下投与したが、1週後、2週後、4週後は被験者の希望に応じて、院内にてスタッフの指導下で被験者/介護者が自己投与、2ヵ月後以降は被験者の希望に応じて、医師の判断により、被験者/介護者による在宅での自己投与を許容した。また、注射に伴う反応を軽減させるため、皮下投与前に、アセトアミノフェンおよび/または抗ヒスタミン剤（または同等の薬剤）の経口投与を推奨<sup>注1)</sup>し、初回投与時のみメチルプレドニゾロン100mg（または同等の薬剤）の静脈内投与も許容<sup>注1)</sup>した。ただし、本試験で使用した皮下投与製剤は、安全装置付きのプレフィルドシリンジ製剤<sup>注2)</sup>である。

注1) 「注射に伴う全身反応の軽減」に対しては本邦未承認

注2) ケシンプタ®皮下注20mgペン、プレフィルドシリンジを組み込んだオートインジェクター製剤である。

**【評価項目】** ◎主要評価項目：年間再発率

◎主要な副次評価項目：EDSSに基づく3ヵ月持続する障害増悪（3mCDW）が認められるまでの期間、EDSSに基づく6ヵ月持続する障害増悪（6mCDW）が認められるまでの期間、EDSSに基づく6ヵ月持続する障害改善（6mCDI）が認められるまでの期間、1スキャンあたりのGd造影T1病変数、年間の新規または拡大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年間変化率

◎その他の副次評価項目：No Evidence of Disease Activity (NEDA) -4 など

◎安全性評価項目：有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン、免疫原性

**【解析計画】** 有効性の主要な解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）とし、ランダム化されたすべての被験者とした。安全性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者とした。安全性評価項目について、海外第Ⅲ相検証試験（ASCLEPIOS I試験およびASCLEPIOS II試験）は同時期に実施された同一デザインの検証試験であり、被験者の組入れ基準および目標被験者数も同一で、人口統計学的特性、曝露期間、安全性の結果も類似しており、ケシンプタの安全性を評価する上で、試験毎では傾向が評価しにくい安全性プロファイル、特に発現率が低いものの重要な有害事象を包括的に評価するために、これら2試験の安全性データを併合し、海外第Ⅲ相併合データで評価した。また、ケシンプタ投与に関連する安全性の問題やリスクを検討すべく、ケシンプタおよびその類薬で懸念されるリスクに該当する事象（注射に関連する反応、感染症、良性・悪性・詳細不明の新生物）を「注目すべき有害事象」と定義して、海外第Ⅲ相併合データで評価した。

社内資料：海外第Ⅲ相試験（G2301試験）[承認時評価資料] 社内資料：海外第Ⅲ相試験（G2302試験）[承認時評価資料]



## 《国際共同第Ⅱ相試験 (APOLITOS試験コアパート) 試験概要》

本剤は、日本人患者を含む国際共同第Ⅱ相試験の結果から、  
海外第Ⅲ相検証試験の結果を基に承認されたため、日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験は実施されておりません。

**【目的】** 日本人を含む再発を伴う多発性硬化症患者を対象に、投与24週後までの1スキャンあたりのGd造影T1病変の累積数を指標としてケシンプタの抑制効果を検討するとともに、安全性を検討する。なお、副次目的として、1スキャンあたりのGd造影T1病変の累積数に対するケシンプタの抑制効果について、地域間〔日本および海外 (ロシア)〕の一貫性をプラセボを対照に評価する。

**【対象】** 再発を伴う多発性硬化症患者64例 (日本人患者32例)

<選択基準>

1. スクリーニング時の年齢：18～55歳
2. McDonald診断基準 (2010年改訂版) で多発性硬化症と診断された患者
3. 再発を伴う多発性硬化症患者
4. スクリーニング前2年以内に新規の神経学的異常または既存の神経学的異常の悪化が1回以上認められ、かつ、ランダム化前1年以内に脳MRIで疾患活動性 (Gd造影T1病変もしくは新規または拡大T2病変) が認められた患者
5. スクリーニング時のEDSS：0～5.5
6. ランダム化前1ヵ月以内に神経学的に安定している患者

**【試験デザイン】** 第Ⅱ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、2パート試験。

国際共同第Ⅱ相試験 (APOLITOS試験) は、コアパートおよび継続投与パートの2パート、ならびに追跡調査期で構成され、うちコアパートは、スクリーニング期 (最長45日間)、二重盲検投与期 (24週間) の2期で構成されている。

**【投与方法】** コアパートでは、スクリーニング期で適格と判定された被験者は、二重盲検投与期の1日目にケシンプタ群またはプラセボ群に2：1の比でランダム化され、割り付けられた治験薬を初回 (1日目)、1週後、2週後、4週後、以降は4週毎に20週後まで皮下投与した。なお、初回投与の1日目は、院内にて医療施設のスタッフが皮下投与したが、2回目以降は被験者の希望に応じて、院内にてスタッフの指導下で被験者/介護者が自己投与できることとした。ただし、本試験で使用した皮下投与製剤は、安全装置付きのプレフィルドシリンジ製剤<sup>3)</sup>である。

注) ケシンプタ<sup>®</sup>皮下注20mgペンは、プレフィルドシリンジを組み込んだオートインジェクター製剤である。

**【評価項目】** ◎**主要評価項目**：1スキャンあたりのGd造影T1病変数 (投与24週後まで (MRI評価時点：12、16、20、24週目))

◎**副次評価項目**：年間の新規または拡大T2病変数、年間再発率、初回再発までの期間

◎**探索的評価項目**：EDSSに基づく3ヵ月持続する障害増悪 (3mCDW) が認められるまでの期間 など

◎**安全性評価項目**：有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン、免疫原性

**【解析計画】** 有効性の主要な解析対象集団は最大の解析対象集団 (FAS) とし、ランダム化されたすべての被験者とした。安全性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者とした。安全性について、投与24週後までの中間集計では、プラセボ群に初めてケシンプタを投与した24週後の投与当日に発現した有害事象も含まれていたことから、開鍵後に、24週後 (9回目) の投与当日に発現した有害事象を除外した事後解析を行い、本剤の有害事象、副作用の発現被験者数および発現率をプラセボと比較することとした。また、ケシンプタ投与に関連する安全性の問題やリスクを検討すべく、ケシンプタおよびその類薬で懸念されるリスクに該当する事象 (注射に関連する反応、感染症、良性・悪性・詳細不明の新生物) を「注目すべき有害事象」と定義して評価した。

社内資料：国際共同第Ⅱ相試験 (G1301試験) [承認時評価資料]

海外第Ⅲ相検証試験・海外第Ⅲ相併合データは、本邦未承認薬のテリフルノミドを対照薬として用いています。

# MEMO

A memo page with a light blue border and 25 horizontal dotted lines for writing. The lines are evenly spaced and extend across the width of the page, leaving a small margin on the left and right sides. The page is otherwise blank.





製造販売(輸入) (文献請求先及び問い合わせ先)

**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 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト 販売情報提供活動に関するご意見  
TEL: 0120-003-293 TEL: 0120-907-026  
受付時間: 月~金 9:00~17:30 (祝日及び当社休日を除く)

KES00003LL0004  
2024年8月作成