

テクフィデラカプセル 120 mg
テクフィデラカプセル 240 mg

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

	頁
略号一覧表.....	6
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法	8
2.7.1.1 背景及び概観	8
2.7.1.1.1 製剤.....	9
2.7.1.1.2 BG00012 の PK 及び PD の評価を目的とした生体試料中の分析法の説明	10
2.7.1.1.2.1 PK の測定方法	14
2.7.1.1.2.1.1 DMF、MMF、及び FA の HPLC-UV 法	14
2.7.1.1.2.1.2 MMF の LC-MS/MS 法.....	14
2.7.1.1.2.1.3 メタノール及びギ酸の生体試料中の分析法	23
2.7.1.1.2.1.4 ¹⁴ C-DMF 及び ¹⁴ C-代謝物の生体試料中の分析法	23
2.7.1.1.2.2 PD 反応の検討を目的とした生体試料中の分析法	23
2.7.1.1.2.2.1 ヒト血漿中の 9 α ,11 β -PGF _{2α} の測定 (109HV106 試験)	24
2.7.1.1.2.2.2 ヒト血漿中 PGF _{2α} 及び 8-iso-PGF _{2α} の測定 (109HV106 試験)	24
2.7.1.1.2.2.3 ヒト尿中の PGD-M の測定	25
2.7.1.1.2.2.4 ヒト血漿中のプロスタグランジンの測定 (FAG-201-BG-PK-01/02 試験)	25
2.7.1.1.2.2.5 ヒト血漿中のセロトニンの定量	26
2.7.1.1.2.2.5.1 109HV106 試験	26
2.7.1.1.2.2.5.2 FAG-201-BG-PK-01/02 試験	26
2.7.1.1.2.2.6 ヒト血漿中のヒスタミンの定量	27
2.7.1.1.2.2.6.1 109HV106 試験	27
2.7.1.1.2.2.6.2 FAG-201-BG-PK-01/02 試験	27
2.7.1.1.2.3 ヒト HO-1 及び NQO-1 の評価のための生体試料中の分析法	28
2.7.1.1.2.4 ヒト血漿中の TNF α の分析法.....	28
2.7.1.2 個々の試験結果の要約	30
2.7.1.2.1 食事の影響.....	32
2.7.1.2.1.1 FAG-201-FG-PK-02/02 試験	32
2.7.1.2.1.2 C-1903 試験	33
2.7.1.2.2 相対的 BA 試験 (109HV105 試験)	36
2.7.1.2.3 BE 試験.....	39
2.7.1.2.3.1 109HV107 試験	39
2.7.1.2.3.2 109HV109 試験	43
2.7.1.2.4 <i>In vitro</i> の溶出	48
2.7.1.2.4.1 申請書に記載した試験方法	48
2.7.1.2.4.2 市販用製剤に適用する溶出性の規格	48
2.7.1.2.4.3 <i>In vitro</i> 溶出プロファイル	48
2.7.1.2.4.4 エタノール存在下での酸ステージにおける DMF の溶出プロファイル.....	54
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析	56
2.7.1.3.1 製剤.....	56

2.7.1.3.2	生体試料中の分析法	56
2.7.1.3.3	相対的 BA	56
2.7.1.3.4	BE	56
2.7.1.3.5	<i>In vitro</i> 溶出試験	57
2.7.1.4	付録	59

表目次

表 2.7.1.1.2-1	BG00012 の PK 及び PD 評価に使用した生体試料中の分析法.....	11
表 2.7.1.1.2.1.2-1	ヒト血漿中の MMF の測定を目的とした LC-MS/MS 法の性能特性（分析法バリデーション報告書 No. EBA00183LX）	15
表 2.7.1.1.2.1.2-2	ヒト血漿中の MMF の測定を目的とした ¹³ C ₄ MMF を内標準物質として用いた LC-MS/MS 法の性能特性（分析法バリデーション報告書 No. 6440.071510、 XXXXXXXXXX 社）	19
表 2.7.1.2-1	個々の BA 及び BE 試験の要約.....	31
表 2.7.1.2.1.1-1	MMF の PK パラメーターの要約（FAG-201-FG-PK-02/02 試験）	32
表 2.7.1.2.1.2-1	空腹時投与後及び食後投与後の MMF の PK パラメーターの要約（C-1903 試験） .	34
表 2.7.1.2.1.2-2	空腹時投与後及び食後投与後の MMF の PK パラメーターの要約 – 生物学的同等性解析（C-1903 試験）	35
表 2.7.1.2.2-1	109HV105 試験の MMF の PK パラメーターの概要	37
表 2.7.1.2.2-2	109HV105 試験の PK 解析	38
表 2.7.1.2.3.1-1	血漿中 PK パラメーターの概要（109HV107 試験）	40
表 2.7.1.2.3.1-2	血漿中 PK パラメーターの BE 解析の概要 – PK 解析対象集団（109HV107 試験） .	42
表 2.7.1.2.3.2-1	血漿中 PK パラメーターの概要（109HV109 試験）	45
表 2.7.1.2.3.2-2	血漿中 PK パラメーターの BE 解析の概要 – PK 解析対象集団（109HV109 試験） .	47
表 2.7.1.2.4.3-1	空腹及び食後条件における XXXXXXXXXX 社製 120 mg 及び 240 mg 製剤の <i>in vitro</i> 溶出プロファイル（各 6 カプセル）	49
表 2.7.1.2.4.4-1	0、5、20、及び 40%エタノール存在下での酸ステージにおける BG00012 カプセル剤（ロット番号：43664）の DMF の溶出プロファイル.....	54
表 2.7.1.4-1	相対的 BA 試験の要約.....	60
表 2.7.1.4-2	BE 試験の要約	61

図目次

図 2.7.1.2.3.1-1 投与群別の平均血漿中 MMF 濃度 (±標準誤差) 推移 - 均等目盛 (109HV107 試験)	41
図 2.7.1.2.3.2-1 投与群別の平均血漿中 MMF 濃度 (±標準誤差) 推移 - 均等目盛 (109HV109 試験)	46
図 2.7.1.2.4.3-1 ■■■■社製 120 mg 及び 240 mg 製剤の溶出プロファイル (空腹条件、各 6 カプセル)	49
図 2.7.1.2.4.3-2 ■■■■社製及び ■■■■社製 120 mg 製剤の溶出プロファイル (空腹条件、各 12 カプセル)	50
図 2.7.1.2.4.3-3 ■■■■社製及び ■■■■社製 240 mg 製剤の溶出プロファイル (空腹条件、各 12 カプセル)	50
図 2.7.1.2.4.3-4 ■■■■社製 120 mg 及び 240 mg 製剤の溶出プロファイル (食後条件、各 6 カプセル)	51
図 2.7.1.2.4.3-5 ■■■■社製及び ■■■■社製 240 mg 製剤の溶出プロファイル (食後条件、各 12 カプセル)	52
図 2.7.1.2.4.3-6 ■■■■社製及び ■■■■社製 120 mg 製剤の溶出プロファイル (緩衝液ステージ pH 6.0、パドル回転速度 75 rpm において 12 カプセルずつ試験)	53
図 2.7.1.2.4.3-7 ■■■■社製及び ■■■■社製 240 mg 製剤の溶出プロファイル (緩衝液ステージ pH 6.0、パドル回転速度 75 rpm において 12 カプセルずつ試験)	53
図 2.7.1.2.4.4-1 0、5、20、及び 40%エタノール存在下での酸ステージにおける BG00012 カプセル剤 (ロット番号 : 43664) の DMF の溶出プロファイル	55

略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
API	Active pharmaceutical ingredient	原薬含有
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC ₀₋₁₂	Area under the plasma concentration-time curve from time of first dose to 12 hours later	投与後 12 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
B2M	Beta-2 microglobulin	β2 ミクログロブリン
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BID	Twice daily	1 日 2 回
BSA	Bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
cDNA	Complementary deoxyribonucleic acid	相補的デオキシリボ核酸
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent clearance	見かけの血漿クリアランス
C _{max}	Peak plasma concentration	最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variance	変動係数
DMF	Dimethyl fumarate	フマル酸ジメチル
EIA	Enzyme immunoassay	酵素免疫測定法
FA	Fumaric acid	フマル酸
GC-MS	Gas chromatography-mass spectrometry	ガスクロマトグラフィー - 質量分析
GC/NICI-MS	Gas chromatography/negative-ion chemical ionization-mass spectrometry	ガスクロマトグラフィー／負イオン化学イオン化質量分析
GLP	Good laboratory practices	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HO-1	Heme oxygenase-1	ヘムオキシゲナーゼ 1
HPLC-UV	High performance liquid chromatography with ultraviolet detection	高速液体クロマトグラフィー／紫外検出
IsoP	15-F _{2t} -isoprostane	15-F _{2t} -イソプロスタン
LC-MS/MS	Liquid chromatographic-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析
LLE	Liquid-liquid extraction	液 - 液抽出
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
LSC	Liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MEF	Monoethyl fumarate	フマル酸モノエチル
MMF	Monomethyl fumarate	フマル酸モノメチル
MRM	Multiple reaction monitoring	多重反応モニタリング

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	Multiple sclerosis	多発性硬化症
NAD(P)H	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリッ酸
NQO-1	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form dehydrogenase quinone-1	NAD(P)H デヒドロゲナーゼキノン-1
Nrf2	Nuclear factor (erythroid-derived 2) related factor 2	該当なし
PD	Pharmacodynamics	薬力学（的）
PG	Prostaglandin	プロスタグランジン
PGD-M	9 α ,11 β -Dihydroxy-15-oxo-2,3,18,19-tetranorprost-5-ene-1,20-dioic acid	9 α ,11 β -ジヒドロキシ-15-オキソ-2,3,18,19-テトラノルプロスト-5-エン-1,20-二酸
Ph. Eur.	European Pharmacopeia	欧州薬局方
PK	Pharmacokinetics	薬物動態、薬物動態学（的）
PPE	Protein precipitation extraction	タンパク質沈殿抽出
QC	Quality control	品質管理
qPCR	Quantitative polymerase chain reaction	定量的ポリメラーゼ連鎖反応
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SD	Standard deviation	標準偏差
SPE	Solid phase extraction	固相抽出
t _{1/2}	Elimination half-life	終末相消失半減期
TID	Three times daily	1 日 3 回
t _{lag}	Lagtime	ラグタイム
TLC	Thin layer chromatography	薄層クロマトグラフィー
t _{max}	Time to peak plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TMS	Trimethylsilyl	トリメチルシリル
ULOQ	Upper limit of quantitation	定量上限
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

Biogen Inc. (以下、Biogen 社) は、再発性多発性硬化症を目的適応症とする経口製剤 BG00012 を開発した。BG00012 は、高い溶解性及び膜透過性を有するため、Biopharmaceutics Classification System Class I 化合物として分類されている。推奨投与法は、240 mg の 1 日 2 回 (BID) 投与である。BG00012 は、フマル酸ジメチル (DMF) 120 mg 又は 240 mg を含有する腸溶コーティングマイクロ錠をゼラチン硬カプセルに充填したカプセル剤である。120 mg 製剤は、BG00012 による治療を開始する被験者の用量漸増に用いる予定である。市販製剤には 120 mg (白色不透明ボディ及び淡緑色キャップ) 及び 240 mg (淡緑色ボディ及び淡緑色キャップ) の 2 用量を設定し、それぞれ会社の識別コードを印字したカプセル剤として提供される。

■■■■■ 社 (■■■■■、スイス、以下、■■■■■ 社) は米国及び欧州で承認された両用量の BG00012 製剤の委託製造所である。Biogen 社は ■■■■■ (■■■■■、イタリア ■■■■■ ■■■■■ 社の子会社、以下、■■■■■ 社) を、日本における承認申請にあたり、新たに追加した。

本申請の裏付けとなる全ての臨床試験で使用した製剤に用いた原薬は、■■■■■ (以下、■■■■■ 社) 及び ■■■■■ 社で製造した。原薬の規格を [2.3.S.4.1 規格及び試験方法](#) に示す。■■■■■ 社及び ■■■■■ 社 (原薬)、並びに ■■■■■ 社及び ■■■■■ 社 (製剤) の製造工程は、バリデートされている。

臨床試験で使用した製剤は、■■■■■ 社が製造したものであった。BG00012 は放出制御製剤であるため、*in vitro* 剤型性能試験には酸ステージ (0.1 mol/L 塩酸) 及び緩衝液ステージ (pH 6.8) での溶出試験を含めた。規格として、酸ステージでの 120 分間の DMF 溶出率が ■■■% 以下であること、及び緩衝液ステージで 30 分間の溶出率の *Q* 値が ■■■% であることを定めた ([2.3.P.5.1 規格及び試験方法](#))。空腹時及び食後を意図した条件下において、120 mg 及び 240 mg の両含量の製剤は酸ステージでは有意な溶出を示さなかったのに対し、緩衝液ステージではいずれの含量の製剤においても迅速な溶出が認められ、有効成分の ■■■% 超が 30 分未満の間に溶出した ([2.3.P.2.2.1 製剤設計](#))。このように、120 mg 及び 240 mg 製剤間の差は有意ではなく、製剤の溶出特性に影響しなかった。

■■■■■ 社で製造された BG00012 の 120 mg 及び 240 mg 製剤は、■■■■■ 社製の製剤と同様の溶出特性を有していた。空腹時及び食後を意図した条件下において、両製剤は酸ステージでは有意な溶出を示さなかったのに対し、pH 6.8 の緩衝液ステージでは pH 6.0 の代替緩衝液と同様にいずれの製剤においても有効成分の ■■■% 超が 30 分未満の間に溶出した ([3.2.P.2.2.1.2](#) 及び [3.2.P.2.2.1.3](#) 項)。

また、*in vitro* 溶出試験も実施し、エタノールが腸溶コーティング及びマイクロ錠の原薬放出に及ぼす影響を評価した。酸ステージでは、5 vol% エタノールは BG00012 の溶出プロファイルに重大な影響を及ぼさず、このことは多発性硬化症 (MS) 患者を対象とした BG00012 の薬物動態 (PK) プロファイルに対するエタノールの影響を検討した臨床試験の結果からも裏付けられた ([5.3.3.2-1 109MS101 11.2](#) 項、[2.7.2 臨床薬理試験 2.7.2.2.3.3](#) 項、及び表 [2.7.2.2.3.3-2](#))。

経口投与した DMF は、薬理活性代謝物であるフマル酸モノメチル (MMF) に速やかに変換される^{1),2)}。この点は、健康被験者を対象とした試験で BG00012 を 120、240、又は 360 mg の用量で単回経口投与後、定量下限 (LLOQ) を超える DMF が検出されなかったことにより確認された ([5.3.4.1-1 IKP/ID33 11.1.2](#) 項)。相対的バイオアベイラビリティ (BA) 及び生物学的同等性 (BE) 評価を含む全ての PK 評価は、血漿中 MMF 濃度 - 時間プロファイルに基づいて実施した。初期

の第 I 相用量設定単回投与試験では、高速液体クロマトグラフィー／紫外検出（HPLC-UV）法を用いて血漿中 MMF を測定していたが（5.3.4.1-1 IKP/ID33 16.2.5.2 項）、HPLC-UV 法の代わりにバリデートされた液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を導入し、その後の臨床試験 11 試験では LC-MS/MS 法により BG00012 の PK プロファイルを評価した。

BG00012 の生物物理学的特性、薬力学的（PD）作用、及び作用機序を理解するための臨床試験では、更なる分析法を開発し、使用した。

109HV105 試験では、標準的な経口製剤に対する原薬含有製剤（以下、API 製剤）の相対的 BA を評価した。標準製剤は腸溶コーティングマイクロ錠をカプセルに充填した製剤であるのに対し、API 製剤は非腸溶コーティングの原薬をカプセルに充填した製剤である。これら 2 製剤は、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）により求めた総曝露量及び終末相消失半減期（ $t_{1/2}$ ）が同様であった。予想どおり、API 製剤の濃度－時間プロファイルは、標準製剤と比較して短い PK ラグタイム（ t_{lag} ）、早い最高血漿中濃度到達時間（ t_{max} ）、及び低い最高血漿中濃度（ C_{max} ）を示した。

109HV107 試験では、BG00012 の 240 mg カプセル剤（被験製剤）1 個及び BG00012 の 120 mg カプセル剤（対照製剤）2 個の BE を評価した。両製剤間で同様の総曝露量が観察された。主要評価項目の C_{max} 及び AUC に基づいた本 BE 試験では、生物学的に同等とみなされる 80～125% の範囲内に入っていたため、被験製剤と対照製剤間の BE が示された。注目した他の全ての PK パラメーターは、被験製剤と対照製剤間で同様であった。

109HV109 試験では、2 カ所の異なる製造所によって製造された BG00012 240 mg カプセル剤（XXXXXXXXXX 社製製剤〔被験製剤〕及び XXXXXXXXXX 社製製剤〔対照製剤〕）各 1 個の BE を評価した。被験製剤及び対照製剤の剤型（2.3.P.1 製造及び処方（テクフィデラカプセル 120 mg、240 mg、カプセル剤））並びに規格及び試験方法（2.3.P.5.1 規格及び試験方法）は同様であった。被験製剤と対照製剤間の BE が示された。注目した他の全ての PK パラメーターは、被験製剤と対照製剤間で同様であった。被験製剤と対照製剤間の PK プロファイルにおいて性差は認められなかった。本試験で算出された全ての PK パラメーターは、他の単回投与による PK 試験の結果と一致していた。

なお、XXXXXXXXXX 社製及び XXXXXXXXXX 社製 120 mg 製剤の溶出プロファイルを比較したところ、同等のプロファイルを示したことから、XXXXXXXXXX 社製の 120 mg 製剤と 240 mg 製剤のヒトでの BE 試験は実施しなかった。

2.7.1.1.1 製剤

BG00012 製剤は、腸溶コーティングマイクロ錠を経口投与用のゼラチン硬カプセルに充填したカプセル剤である。臨床開発に使用した製剤は、原薬 120 mg を含有するカプセル剤 1 種類であり、第 III 相試験では各投与時に 120 mg カプセル剤 2 個を用いた。

その後、製剤として 1 回カプセル剤 1 個の投与を可能にするために、カプセル剤 1 個当たり BG00012 240 mg を含むより含量の多い製剤を開発した。2.7.1.2.3 項に述べるように、第 I 相 BE 試験では、これら両製剤は生物学的に同等であることが示された。

市販製剤は、BG00012 120 mg を含有するゼラチン硬カプセル剤及び BG00012 240 mg を含有するゼラチン硬カプセル剤の 2 製剤である。109MS301 試験及び 109MS302 試験では、各被験者で目標用量まで漸増投与した。BG00012 の開始用量は 120 mg BID 又は 1 日 3 回（TID）であった。全ての臨床試験で使用した 120 mg カプセル剤の組成を 2.3.P.1 製剤及び処方（テクフィデラカプセル 120 mg、240 mg、カプセル剤）に示す。市販カプセル剤は、カプセルの色、印字される名称、

用量、識別コード印字用の黒インクを除いて同一である。有効成分含量を除き、120 mg カプセル剤及び 240 mg カプセル剤の処方ほぼ同様である（[2.3.P.1 製造及び処方 \[テクフィデラカプセル 120 mg、240 mg、カプセル剤\]](#)）。

2.7.1.1.2 BG00012 の PK 及び PD の評価を目的とした生体試料中の分析法の説明

PK 及び PD 解析に使用した生体試料中の分析法を表 2.7.1.1.2-1 に示す。

表 2.7.1.1.2-1 BG00012 の PK 及び PD 評価に使用した生体試料中の分析法

分析対象物	分析法の種類	生体試料の種類	試料の調製	使用器具	LLOQ	添付資料番号、試験番号、項番号
MMF (PK 分析法 ^{a)})	PK	血漿／フッ化ナトリウム	タンパク質沈殿抽出 (PPE)	LC-MS/MS	10.0 ng/mL	5.3.1.1-1 109HV105、16.1.10.2 項 5.3.1.1-2 C-1903、16.1.10 項 5.3.1.2-1 109HV107、16.1.10.2 項 5.3.1.2-2 109HV109、16.1.10.2 項 5.3.3.1-3 109HV106、16.1.10.2 項 5.3.3.1-4 109HV102、16.1.10.2 項 5.3.3.2-1 109MS101、16.1.10.2 項 5.3.3.3-1 109HV108、16.1.10.1 項 5.3.3.4-1 109HV103、16.1.10.1 項 5.3.3.4-2 109HV104、16.1.10.1 項 5.3.3.4-3 109HV113、16.1.10.1 項 5.3.4.1-2 109HV101、16.1.10 項
MMF／フマル酸 (FA)	PK	血漿	PPE/液 - 液抽出 (LLE)	HPLC-UV	0.10／0.27 µg/mL	5.3.1.1-3 FAG-201-FG-PK-02/02、16.1.10.3 項 5.3.3.1-2 FAG-201-FG-PK-03/04、16.1.10.3 項
DMF／MMF／FA	PK	血漿	PPE/LLE/LLE	HPLC-UV	0.10／0.10／0.27 µg/mL	5.3.4.1-1 IKP/ID33、16.2.5.2 項
メタノール	PK	血液	直接サンプリング	ガスクロマトグラフィー - 水素炎イオン化検出器	50 µg/mL (C-1903) 10.0 µg/mL (109HV101)	5.3.1.1-2 C-1903、16.1.10 項 5.3.4.1-2 109HV101、16.1.14 項
ギ酸	PK	血清	限外ろ過	イオン交換クロマトグラフィー	1.0 µg/mL	5.3.1.1-2 C-1903、16.1.10 項 5.3.4.1-2 109HV101、16.1.14 項
¹⁴ C-DMF／ ¹⁴ C-代謝物	PK	血液	燃焼	液体シンチレーションカウンタ (LSC)	123 ng eq/mL	Report 6438-718 (109HV102 試験用)
¹⁴ C-DMF／ ¹⁴ C-代謝物	PK	血漿	直接分析	LSC	92.0 ng eq/mL	Report 6438-718 (109HV102 試験用)

表 2.7.1.1.2-1 BG00012 の PK 及び PD 評価に使用した生体試料中の分析法

分析対象物	分析法の種類	生体試料の種類	試料の調製	使用器具	LLOQ	添付資料番号、試験番号、項番号
^{14}C -DMF/ ^{14}C -代謝物	PK	尿	直接分析	LSC	92.0 ng eq/mL	Report 6438-718 (109HV102 試験用)
^{14}C -DMF/ ^{14}C -代謝物	PK	糞便	燃焼	LSC	44.6 ng eq/g	Report 6438-718 (109HV102 試験用)
^{14}C -DMF/ ^{14}C -代謝物	PK	吐物	溶媒抽出	LSC	NA	Report 6438-718 (109HV102 試験用)
^{14}C -CO ₂ (^{14}C -DMF の代謝物)	PK	呼気	呼気検査液に捕集	LSC	4.32 ng eq/mL	Report 6438-718 (109HV102 試験用)
プロスタグランジン (9 α ,11 β -PGF _{2α}) ^b	PD-バイオマーカー	血漿	固相抽出 (SPE) / 薄層クロマトグラフィー (TLC)	ガスクロマトグラフィー - 質量分析 (GC-MS)	1 pg/mL	5.3.3.1-3 109HV106、16.1.10.3 項
プロスタグランジン (PGD-M)	PD-バイオマーカー	尿	SPE/TLC	GC-MS	1 pg/mL	5.3.3.1-3 109HV106、16.1.10.4 項
PGD ₂	バイオマーカー	血漿	SPE/酵素免疫測定法 (EIA)	市販キット	3.1 pg/mL	5.3.5.4-2 FAG-201-BG-PK-01/02、16.1.10.3 項
PGE ₂	バイオマーカー	血漿	SPE/EIA	市販キット	5.5 pg/mL	5.3.5.4-2 FAG-201-BG-PK-01/02、16.1.10.3 項
9 α ,11 β -PGF _{2α}	バイオマーカー	血漿	SPE/EIA	市販キット	5.5 pg/mL	5.3.5.4-2 FAG-201-BG-PK-01/02、16.1.10.3 項
セロトニン	PD-バイオマーカー	血漿	逆相 SPE	LC-MS/MS	0.100 ng/mL	5.3.3.1-3 109HV106、16.1.10.5 項
セロトニン	PD-バイオマーカー	血漿	EIA	市販キット	0.5 nmol/L	5.3.5.4-2 FAG-201-BG-PK-01/02、16.1.10.3 項

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析

フマル酸ジメチル

表 2.7.1.1.2-1 BG00012 の PK 及び PD 評価に使用した生体試料中の分析法

分析対象物	分析法の種類	生体試料の種類	試料の調製	使用器具	LLOQ	添付資料番号、試験番号、項番号
ヒスタミン	PD-バイオマーカー	血漿	PPE/SPE	LC-MS/MS	0.200 ng/mL	5.3.3.1-3 109HV106、16.1.10.6 項
ヒスタミン	PD-バイオマーカー	血漿	EIA	市販キット	0.5 nmol/L	5.3.5.4-2 FAG-201-BG-PK-01/02、16.1.10.3 項
TNF α	バイオマーカー	血漿	EIA	市販キット	0.12 pg/mL	5.3.5.4-2 FAG-201-BG-PK-01/02、16.1.10.3 項
ヘムオキシゲナーゼ 1 (HO-1) 及び NAD(P)H デヒドロゲナーゼキノン-1 (NQO-1)	PD-バイオマーカー	血液	-	定量的ポリメラーゼ連鎖反応 (qPCR)	1 分析当たり、1953 コピー (HO-1) 及び 1000 コピー (NQO-1)	5.3.5.1-2 109MS301、16.1.10 項 5.3.5.4-3 109RA201、16.1.10 項

a 109HV106 試験、109HV107 試験、109HV108 試験、109HV109 試験、及び 109HV113 試験では、PK 分析法の内標準物質として $^{13}\text{C}_4$ 標識フマル酸メチルを使用した。

b PGF $_{2\alpha}$ 及び 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ は同じ run で計算した。

2.7.1.1.2.1 PK の測定方法

2.7.1.1.2.1.1 DMF、MMF、及び FA の HPLC-UV 法

初期の用量設定単回投与試験 (IKP/ID33 試験) では、BG00012 投与後に HPLC-UV 法により DMF、MMF、及び FA を評価した。DMF、MMF、及び FA に対する HPLC-UV 法の分析法バリデーション報告書及び性能特性を [5.3.4.1-1 IKP/ID33](#) [16.2.5.2](#) 項に示す。

2.7.1.1.2.1.2 MMF の LC-MS/MS 法

DMF は速やかに MMF に代謝されるため、初期の臨床試験では DMF は検出されなかった。そのため、残りの試験では生体試料中の分析対象を MMF に限定した。Biogen 社は LLOQ を HPLC-UV 法の 10 分の 1 まで低下させた LC-MS/MS 法を開発した。この分析法を C-1903 試験、109MS101 試験、109HV101 試験、109HV102 試験、109HV103 試験、109HV104 試験、109HV113 試験、109HV105 試験、109HV106 試験、109HV107 試験、109HV108 試験、及び 109HV109 試験に使用した (表 2.7.1.1.2-1)。

MMF のバリデーション済みの濃度範囲は、 $\blacksquare$ μ L の試料を用いたときに 10.0~5000 ng/mL である。PPE 法を用いて血漿試料を作製した後、LC-MS/MS をエレクトロスプレー負イオン化及び多重反応モニタリング (MRM) モードで操作して分析した。HPLC カラムは、内径 4.6 mm、長さ 5 cm の $\blacksquare$ ($\blacksquare$ 社) である。MRM トランジションは、分析対象物で $\blacksquare$ > $\blacksquare$ 、内標準物質で $\blacksquare$ > $\blacksquare$ である。

LC-MS/MS 法を用いた MMF の分析法は、 $\blacksquare$ 社 ($\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ 、米国) に移管され、バリデートされた ([5.3.1.4-3 EBA00183LX](#) 9 項)。性能特性を表 2.7.1.1.2.1.2-1 に示す。

MMF 分析法は、 $\blacksquare$ 社 ($\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ 、米国) にも移管され、安定同位体標識された内標準物質である $^{13}\text{C}_4$ フマル酸メチルを用いてバリデートされた ([5.3.1.4-2 6440.071510](#) 1 項)。MRM トランジションは、分析対象物で 129.0 > $\blacksquare$ 、内標準物質で $\blacksquare$ > $\blacksquare$ である。この分析法を 109HV106 試験、109HV107 試験、109HV108 試験、109HV109 試験、及び 109HV113 試験で使用した。性能特性を表 2.7.1.1.2.1.2-2 に示す。

表 2.7.1.1.2.1.2-1 ヒト血漿中の MMF の測定を目的とした LC-MS/MS 法の性能特性（分析法バリデーション報告書 No. EBA00183LX）

バリデーション試験項目	許容基準	バリデーションの結果
範囲	本分析法の測定範囲は、真度 ^a 、精度 ^b 、回帰が適切なレベルにあることが確認されている MMF 濃度の上限と下限の範囲内とする（以下の LLOQ 及び定量上限 [ULOQ] を参照）。決定係数 (r^2) は 0.98 以上である。	本分析法の検量線の範囲は、10.0～5000 ng/mL であった。 r^2 値は、4 回のバリデーション測定で 0.98 超であった。
ULOQ	本分析法の ULOQ（MMF 標準物質の最高濃度と定義）の真度は理論値の $\pm 15\%$ 以内であり、ULOQ の精度は 15%以下の場合に許容できると判断した。	ULOQ は 5000 ng/mL であった。真度は 1.2%であり、精度は 9.5%であった。
LLOQ	本分析法の LLOQ（MMF 標準物質の最低濃度と定義）の真度は理論値の $\pm 20\%$ 以内であり、LLOQ の精度は 20%以下の場合に許容できると判断した。	LLOQ は 10.0 ng/mL であった。真度は -0.9%であり、精度は 13.1%であった。
真度	真度は、理論値からのバイアス (%) として表示した。各濃度の検量線用標準試料及び品質管理 (QC) 試料 (30.0、500、及び 4000 ng/mL) の 3 分の 2 以上の各真度が理論値の $\pm 15\%$ 以内 (LLOQ では $\pm 20\%$ 以内) である。	真度は理論値の $\pm 9.3\%$ 以内であり、LLOQ で $\pm 10.9\%$ 以内であった。
室内再現精度（分析法間）	3 回のバリデーション測定において、4 濃度の QC 試料 (10.0、30.0、500、及び 4000 ng/mL) をそれぞれ 6 回繰り返し測定したとき、各濃度の精度 (変動係数 [%CV]) が 15%以下 (LLOQ では 20%以下) である。	QC 試料 3 濃度での精度は 6.0%以下であり、LLOQ で 5.4%であった。

表 2.7.1.1.2.1.2-1 ヒト血漿中の MMF の測定を目的とした LC-MS/MS 法の性能特性（分析法バリデーション報告書 No. EBA00183LX）

バリデーション試験項目	許容基準	バリデーションの結果
併行精度	QC 試料の 4 濃度 (10.0、30.0、500、及び 4000 ng/mL) において 6 回繰り返し測定したとき、各濃度の精度は 15%以下 (LLOQ では 20%以下) である。	QC 試料 3 濃度において、各濃度の精度は 8.1%以下であり、LLOQ で 15.7%であった。
希釈 QC 試料	希釈 QC 試料 (25000 ng/mL) を 6 回繰り返し測定したときの真度は理論値の $\pm 15\%$ 以内、精度は 15%以下である。	真度は理論値の+ 10.8%、精度は 4.2%であった。
特異性	6 つの異なるロットから得られたブランク血漿を分析し、特異性を調べた。ブランク血漿における妨害ピーク面積は、MMF の LLOQ 試料のピーク面積の 20%未満、及び内標準物質（フマル酸モノエチル [MEF]）のピーク面積の 5%未満である。	6 ロットから得られたブランク血漿において妨害ピークは認められなかった。
回収率	抽出 QC 試料及び抽出後添加 QC 試料間で反応を比較して回収率を求める。3 濃度の QC 試料 (30.0、500、及び 4000 ng/mL) をそれぞれ 6 回繰り返し測定し、回収率を評価する。	分析対象物 (MMF) 及び内標準物質 (MEF) の平均回収率は、それぞれ 34.3%及び 46.9%であった。
マトリックス効果（抑制効果／促進効果）	QC 溶液と抽出後添加 QC 試料間で反応を比較してマトリックス効果を求める。3 濃度の QC 試料 (30.0、500、及び 4000 ng/mL) をそれぞれ 6 回繰り返し測定し、マトリックス効果を確認する。	分析対象物 (MMF) 及び内標準物質 (MEF) の抑制率は、それぞれ 41.0%及び 67.3%であった。

表 2.7.1.1.2.1.2-1 ヒト血漿中の MMF の測定を目的とした LC-MS/MS 法の性能特性（分析法バリデーション報告書 No. EBA00183LX）

バリデーション試験項目	許容基準	バリデーションの結果
室温での安定性	2 濃度の新鮮又は融解 QC 試料（30.0 及び 4000 ng/mL）を 24 時間室温で保存し、それぞれ 6 回繰り返し測定したとき、両濃度の QC 試料の 3 分の 2 以上で個々の真度が理論値の±15%以内であり、平均真度が理論値の±15%以内である。	各濃度の QC 試料の 3 分の 2 以上で個々の真度が理論値の±15%以内であった。いずれの濃度でも、平均真度は理論値の±15%以内であった。
氷上での安定性	2 濃度の新鮮又は融解 QC 試料（30.0 及び 4000 ng/mL）を氷上に 10 時間静置し、それぞれ 6 回繰り返し測定したとき、両濃度の QC 試料の 3 分の 2 以上で個々の真度が理論値の±15%以内であり、平均真度が理論値の±15%以内である。	各濃度の QC 試料の 3 分の 2 以上で個々の真度が理論値の±15%以内であった。いずれの濃度でも、平均真度は理論値の±15%以内であった。
最終抽出物の安定性	4 濃度の抽出 QC 試料（10.0、30.0、500、及び 4000 ng/mL）を冷蔵庫（2～8℃）で 69 時間保存した後、それぞれ 6 回繰り返し測定したとき、3 濃度について QC 試料の 3 分の 2 以上で個々の真度が理論値の±15%以内であり、平均真度が理論値の±15%以内（LLOQ では±20%以内）である。各 QC 濃度で、50%以上が許容基準を満たさなければならない。	評価した QC のうち 17/24（70.8%）個が、事前に規定した理論値の±15%（LLOQ については±20%）以内であった。500 及び 4000 ng/mL の QC 試料の 3 分の 2 以上並びに 10.0 及び 30.0 ng/mL の QC 試料の 2 分の 1 以上で個々の真度が理論値の±15%以内であった。
凍結／融解時の安定性	2 濃度の QC 試料（30.0 及び 4000 ng/mL）で 5 回の凍結／融解を繰り返した後、それぞれ 6 回繰り返し測定したとき、両濃度について QC 試料の 3 分の 2 以上で個々の真度が理論値の±15%以内であり、平均真度が理論値の±15%以内である。	各濃度の QC 試料の 100%で個々の真度が理論値の±15%以内であった。いずれの濃度でも、平均真度は理論値の±15%以内であった。

表 2.7.1.1.2.1.2-1 ヒト血漿中の MMF の測定を目的とした LC-MS/MS 法の性能特性（分析法バリデーション報告書 No. EBA00183LX）

バリデーション試験項目	許容基準	バリデーションの結果
長期凍結保管安定性 ^d	2 濃度の新鮮 QC 試料（30.0 及び 4000 ng/mL）を -70°C の冷凍庫で 73 日間及び 155 日間保存した後、それぞれ 6 回繰り返し測定したとき、各日の安定性 QC 試料の平均濃度値と開始時の平均値の差（%）が±15%未満の場合に許容できると判断した。	30.0 及び 4000 ng/mL の QC 試料の長期安定性の差（%）は、73 日間でそれぞれ-5.5%及び-8.8%、155 日間でそれぞれ-0.3%及び-14.4%あった（ 5.3.1.4-1 EBA00184LX ）。

a 真度（%バイアス）=（測定値-理論値）× 100／理論値（以下同様）

b 精度（% CV）= 標準偏差（SD）× 100／平均値（以下同様）

c 抑制率（%）= 抽出後添加 QC 試料の平均ピーク面積× 100／QC 溶液の平均ピーク面積（100%超：促進、100%未満：抑制）

d 長期凍結保管安定性は、分析法バリデーション報告書（[5.3.1.4-1 EBA00184LX](#) 13.3 項）の下位報告による。

Source: [5.3.1.4-3 EBA00183LX](#), Tables 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, and 16

表 2.7.1.1.2.1.2-2 ヒト血漿中の MMF の測定を目的とした $^{13}\text{C}_4\text{MMF}$ を内標準物質として用いた LC-MS/MS 法の性能特性（分析法バリデーション
報告書 No. 6440.071510、XXXXXXXXXX 社）

バリデーション試験項目	許容基準	バリデーションの結果
範囲	本分析法の測定範囲は、真度 ^a 、精度 ^b 、回帰が適切なレベルにあることが確認されている MMF 濃度の上限と下限の範囲内とする（以下の LLOQ 及び ULOQ を参照）。決定係数（ r^2 ）は 0.98 以上である。	本分析法の検量線の範囲は、10.0～5000 ng/mL であった。 r^2 値は、4 回のバリデーション測定で 0.99 超であった。
ULOQ	本分析法の ULOQ（MMF 標準物質の最高濃度と定義）の真度は理論値の $\pm 15\%$ 以内であり、ULOQ の精度は 15%以下の場合に許容できると判断した。	ULOQ は 5000 ng/mL であった。真度は -0.80% であり、精度は 3.39%であった。
LLOQ	本分析法の LLOQ（MMF 標準物質の最低濃度と定義）の真度は理論値の $\pm 20\%$ 以内であり、LLOQ の精度は 20%以下の場合に許容できると判断した。	LLOQ は 10.0 ng/mL であった。真度は 0.00%であり、精度は 10.4%であった。
真度	真度は、理論値からのバイアス（%）として表示した。各濃度の検量線用標準試料及び QC 試料（30.0、500、及び 4000 ng/mL）の 3 分の 2 以上の各真度が理論値の $\pm 15\%$ 以内（LLOQ では $\pm 20\%$ 以内）である。	真度は理論値の $\pm 9.67\%$ 以内であった。
室内再現精度（分析法間）	3 回のバリデーション測定において、3 濃度の QC 試料（30.0、500、及び 4000 ng/mL）をそれぞれ 6 回繰り返し測定したとき、各濃度の精度が 15%以下である。	QC 試料 3 濃度での精度は 5.03%以下であった。
併行精度	QC 試料 3 濃度（30.0、500、及び 4000 ng/mL）において 6 回繰り返し測定したとき、各濃度の精度が 15%以下である。	QC 試料 3 濃度での精度は 4.48%以下であった。

表 2.7.1.1.2.1.2-2 ヒト血漿中の MMF の測定を目的とした $^{13}\text{C}_4\text{MMF}$ を内標準物質として用いた LC-MS/MS 法の性能特性（分析法バリデーション
報告書 No. 6440.071510、XXXXXXXXXX 社）

バリデーション試験項目	許容基準	バリデーションの結果
LLOQ での感度	LLOQ 試料 (10.0 ng/mL) を 6 回繰り返し測定したときの真度は理論値の $\pm 20\%$ 以内、精度は 20%以下である。	LLOQ の真度は理論値の+ 1.00%、精度は 10.1%であった。S/N 比は 5 以上であった。
LLOQ での特異性	6 つの異なるロットから得られたブランク血漿を分析し、特異性を調べた。ブランク血漿における妨害ピーク面積比は MMF の LLOQ 試料の面積比の 20%未満、及び内標準物質のピーク面積の 5%未満である。	6 ロットから得られたブランク血漿において妨害ピークは認められなかった。
低濃度 QC 試料における特異性	6 つの異なるロットから得られた低濃度 QC 試料を分析し、特異性を調べた。6 ロットの低濃度 QC 試料 (30.0 ng/mL) を繰り返し測定したときの真度は理論値の $\pm 15\%$ 以内及び精度は 15%以下である。	真度は理論値の+ 1.67%、精度は 5.74%であった。
回収率	抽出 QC 試料及び抽出後添加 QC 試料間で反応を比較して回収率を求める。3 濃度の QC 試料 (30.0、500、及び 4000 ng/mL) 及び内標準物質 ($^{13}\text{C}_4$ -フマル酸メチル) 1000 ng/mL をそれぞれ 3 回繰り返し測定し、回収率を評価する。	分析対象物 (MMF) 及び内標準物質 ($^{13}\text{C}_4$ -フマル酸メチル) の平均回収率は、それぞれ 64.0%及び 60.6%であった。
マトリックス効果	QC 溶液と抽出後添加 QC 試料間で反応を比較してマトリックス効果を求める。6 ロットの QC 試料 (2000 ng/mL) を測定し、マトリックス効果を確認し、その精度は 15%以下である。	分析対象物 (MMF) のマトリックス係数 $^{\circ}$ は 0.988 であり、精度は 4.73%であった。

表 2.7.1.1.2.1.2-2 ヒト血漿中の MMF の測定を目的とした $^{13}\text{C}_4\text{MMF}$ を内標準物質として用いた LC-MS/MS 法の性能特性（分析法バリデーション
報告書 No. 6440.071510、XXXXXXXXXX 社）

バリデーション試験項目	許容基準	バリデーションの結果
室温での安定性	2 濃度の新鮮又は融解 QC 試料（30.0 及び 4000 ng/mL）を 24 時間室温で保存し、それぞれ 6 回繰り返し測定したとき、両濃度の QC 試料の 3 分の 2 以上で個々の真度が理論値の $\pm 15\%$ 以内であり、平均真度が理論値の $\pm 15\%$ 以内である。	各濃度の QC 試料の 3 分の 2 以上で個々の真度が理論値の $\pm 15\%$ 以内であった。いずれの濃度でも、平均真度は理論値の $\pm 15\%$ 以内であった（5.3.1.4-3 EBA00183LX で完了）。
再注入時の再現精度	3 濃度の新鮮又は融解 QC 試料（30.0、500、及び 4000 ng/mL）を約 5°C で 80 時間保存した後、それぞれ 6 回繰り返し測定したとき、各濃度の QC 試料の 3 分の 2 以上で個々の真度が理論値の $\pm 15\%$ 以内であり、平均真度が理論値の $\pm 15\%$ 以内である。	各濃度の QC 試料の 3 分の 2 以上で個々の真度が理論値の $\pm 15\%$ 以内であった。いずれの濃度でも、平均真度は理論値の $\pm 15\%$ 以内であった。
試料の取扱い時の安定性	30.0 ng/mL の全血検体を氷上で 1 時間インキュベートし、遠心分離して血漿を分離し、その状態で 3 時間放置する。その後、血漿を分取し、凍結する。得られた結果を対照試料の結果と比較する。	測定濃度が、規定の許容基準（対照試料との差が $\pm 15.0\%$ 以内、精度が 15.0% 以下）外となるような有意な差はみられなかった。
調製後の安定性	3 濃度の抽出 QC 試料（30.0、500、及び 4000 ng/mL）を冷蔵庫（ $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ ）で 80 時間保存した後、それぞれ 6 回繰り返し測定したとき、3 濃度について QC 試料の 3 分の 2 以上で個々の真度が理論値の $\pm 15\%$ 以内であり、平均真度が理論値の $\pm 15\%$ 以内である。	各濃度の QC 試料の 3 分の 2 以上で個々の真度が理論値の $\pm 15\%$ 以内であった。いずれの濃度でも、平均真度は理論値の $\pm 15\%$ 以内であった。

表 2.7.1.1.2.1.2-2 ヒト血漿中の MMF の測定を目的とした $^{13}\text{C}_4\text{MMF}$ を内標準物質として用いた LC-MS/MS 法の性能特性（分析法バリデーション
報告書 No. 6440.071510、XXXXXXXXXX 社）

バリデーション試験項目	許容基準	バリデーションの結果
凍結／融解時の安定性	2 濃度の QC 試料 (30.0 及び 4000 ng/mL) で 5 回の凍結／融解を繰り返した後、それぞれ 6 回繰り返し測定したとき、両濃度について QC 試料の 3 分の 2 以上で個々の真度が理論値の $\pm 15\%$ 以内であり、平均真度が理論値の $\pm 15\%$ 以内である。	各濃度の QC 試料の 100%で個々の真度が理論値の $\pm 15\%$ 以内であった。いずれの濃度でも、平均真度は理論値の $\pm 15\%$ 以内であった (5.3.1.4-3 EBA00183LX)。
溶血の影響	2 濃度の QC 試料 (30.0 及び 4000 ng/mL)、並びに内標準物質を含まず、2%全血含有のブランクを調製し、3 回繰り返し測定する。血液は検体採取時に通常使用される抗凝固剤を用いて処理する。得られた結果を理論値と比較する。QC 試料の許容基準は、真度が理論値の $\pm 15.0\%$ 以内、精度が 15.0%以下である。	結果は許容基準に適合した (真度:理論値の $\pm 3.00\%$ 以内、精度:3.88%以下)。

a 真度 (%バイアス) = (測定値-理論値) $\times$ 100 / 理論値 (以下同様)

b 精度 (% CV) = SD $\times$ 100 / 平均値 (以下同様)

c マトリックス係数 = 抽出後添加 QC 試料の平均ピーク面積比 / QC 溶液の平均ピーク面積比

Source: 5.3.1.4-2 6440.071510, Table 2, 3, 4, 5, 6, 7a, 7b, 8, 9, 10, 12a, 12b, 13, 14, and 15

2.7.1.1.2.1.3 メタノール及びギ酸の生体試料中の分析法

109HV101 試験及び C-1903 試験の要約はそれぞれ 2.7.2 臨床薬理試験 2.7.2.2.2.2 項及び 2.7.1.2.1.2 項に示す。試験の一環として、DMF の代謝を介して生じる可能性があるメタノール及びギ酸に曝露される潜在的风险を除外するために、血液検体を採取し分析した。BG00012 の投与前及び投与後 2 時間に血液検体を採取し、メタノール及びギ酸の有無を評価した。

DMF の代謝によってメタノールが生成される可能性を評価するために、非 GLP 分析法で n-プロパノールを内標準物質としてシュウ酸カリウム/フッ化ナトリウム処理ヒト血液中のメタノールを測定した。定量範囲は 10.0~400 µg/mL (109HV101 試験) 及び 50~1000 µg/mL (C-1903 試験) であった。試料の分析は、内径 0.53 mm、長さ 30 m のキャピラリーカラム及び 3.0 ミクロンフィルム ■■■■■ 固定相を備えた ■■■■■、Series II ガスクロマトグラフで実施した。性能特性を 5.3.4.1-2 109HV101 16.1.14 項及び 5.3.1.1-2 C-1903 16.1.10 項にまとめた。

また、DMF の代謝によってギ酸に曝露される可能性を評価するために、非 GLP 分析法でヒト血清中のギ酸を測定した。■■■ µL の検体を使用した場合、定量範囲は 1.0~100 µg/mL であった。試料の分析は、グラジェントポンプモデルは ■■■■ (■■■■)、電気伝導度検出器は ■■■■ (■■■■)、及びオートサンプラーは ■■■■ (■■■■) を使用したイオンクロマトグラフィーで実施した。HPLC カラムは内径 4 mm、長さ 25 cm のイオン交換分析カラム ■■■■ (■■■■) であった。性能特性を、5.3.4.1-2 109HV101 16.1.14 項及び 5.3.1.1-2 C-1903 16.1.10 項にまとめた。

両試験では、いずれの検体でもメタノールは検出されず、BG00012 の投与により既存のギ酸濃度より上昇することはなかった。

2.7.1.1.2.1.4 ¹⁴C-DMF 及び ¹⁴C-代謝物の生体試料中の分析法

109HV102 試験における血液、血漿、尿、糞、吐物、及び呼気中放射能を LSC を用いて測定した。血液及び糞便検体については燃焼法を用いた。尿及び血漿検体については直接法を用いて測定した。呼気については呼気検査液に捕集し、直接法を用いて測定した。吐物については、水/エタノール混液 (1 : 1) を用いて抽出し、直接法を用いて測定した。検体量が十分であれば、全ての検体を ■ 回分析した。■ 回の測定結果 (1 g 検体あたりの ¹⁴C dpm として算出) が平均値から ■ %以上異なる場合には、(検体量が十分であれば) 当該検体を再度分析した。この規格は放射能が 100 dpm 超の検体全てに適合した。外部標準法及び一連の密封されたクエンチングスタンダードから作成された計器に集録されたクエンチング曲線を用い、シンチレーション計数データ (dpm) を計数効率に対して自動的に補正した。LLOQ は各検体について求められており、各マトリックスに対する代表値を表 2.7.1.1.2-1 に示す。

2.7.1.1.2.2 PD 反応の検討を目的とした生体試料中の分析法

109HV106 試験の要約は 2.7.2 臨床薬理試験 2.7.2.2.5.3 項及び 2.7.2.4.2.2 項に示す。本試験では、アスピリン併用下及び非併用下の BG00012 投与に対する PD 反応を検討するために 4 種類の分析法を使用した。乾癬患者を対象として実施した第 IIa 相臨床試験では、BG00012 に対する潮紅反応の潜在的メディエーターに関する PD データの解析から、潮紅時にプロスタグランジン (PG) D₂ 及び 9α,11β-PGF_{2α} の増加が示された (5.3.5.4-2 FAG-201-BG-PK-01/02 11.4.4 項)。PGD₂ 代謝物と BG00012 誘発性潮紅が関連する可能性を更に検討するために、109HV106 試験でヒト血漿検体中の 9α,11β-PGF_{2α} 濃度及びヒト尿検体中の 9α,11β-ジヒドロキシ-15-オキソ-2,3,18,19-テトラノルプロスト-5-エン-1,20-二酸 (PGD-M) 濃度を測定した。また、BG00012 誘発性の潮紅及び消化管

の事象が関連する可能性を検討するために、ヒト血漿検体中のセロトニン濃度及びヒト血漿検体中のヒスタミン濃度を測定した。全ての PD 分析法は、非 GLP 下で実施した。

2.7.1.1.2.2.1 ヒト血漿中の $9\alpha,11\beta$ -PGF_{2α} の測定 (109HV106 試験)

■■■■ の ■■■■ (■■■■、■■■、米国) でヒト血漿中の $9\alpha,11\beta$ -PGF_{2α} を分析した (5.3.3.1-3 109HV106 16.1.10.3 項)。

分析には GC-MS 法を使用した。分析対象物は $9\alpha,11\beta$ -PGF_{2α}、内標準物質は ²H₄ 標識 15-F_{2t}-イソプロスタニン (IsoP) であった。ブランク血漿に ■■■■ ng の ²H₄ 標識 IsoP 及び 2、5、20、100、500、又は 1000 pg の $9\alpha,11\beta$ -PGF_{2α} を添加し、検量線を作成した。この検量線を使用して試験検体中の $9\alpha,11\beta$ -PGF_{2α} の値を算出した。LLOQ は 1 pg/mL であった。試験施設で採取し、ドライアイスによる冷凍状態で輸送し、分析まで -80°C で保管した試験血漿検体を解凍し、²H₄ 標識 IsoP を添加した。SPE 法を使用して血漿から分析対象物を分離した。抽出後、化合物をエステル化し、窒素下で乾燥し、再溶解した。化合物をクロマトグラフで分析し、シリカ TLC プレート上で精製した。TLC 精製後、化合物をトリメチルシリル (TMS) エーテル誘導体に変換し、窒素下で乾燥し、溶媒に再溶解してガスクロマトグラフィー/負イオン化学イオン化質量分析 (GC/NICI-MS) 法により分析した。

PGF_{2α} 種の分析は、GC-MS 法による分析前の複数の誘導体化及び精製ステップ等、複雑であるため、試料の各ロットで同時に QC 試料を分析し、分析法の品質を判定することが必要であった。この QC 判定には、分析法内のステップが同じであるため、生体試料の種類 (血漿、尿、脳脊髄液) にかかわらず、通常ヒトプール尿検体を使用した。

QC 分析のために、プール尿検体から尿試料原液 (1 mL の分注液) を作製した。1 mL の分注液の QC 試料 ■■■■ 本における IsoP 濃度を測定した。各 QC 試料の IsoP の平均濃度を算出し、平均値及び SD を求めた。被験試料の各ロットで同時にプール尿試料の分注液 1 本を分析し、IsoP 濃度を算出した。この QC 試料の IsoP 濃度が、先に分析した QC 試料 ■■■■ 本の平均値の 2SD の範囲内にある場合、被験試料の分析は許容基準に適合するものとした。本試験で分析した QC 試料の許容範囲は ■■■■ ~ ■■■■ ng/mL であった。

この生体試料中の定量分析法を使用し、109HV106 試験の探索的目的であったヒト血漿検体における $9\alpha,11\beta$ -PGF_{2α} の分析に成功した。QC 試料から得られた結果により、全ての濃度でこの分析法の性能が許容範囲内にあることが証明された (5.3.3.1-3 109HV106 16.1.10.3 項)。

BG00012 を投与した一部の被験者では血漿中 $9\alpha,11\beta$ -PGF_{2α} 濃度の上昇が検出され、潮紅に関連性があると考えられた。MMF が血漿中 $9\alpha,11\beta$ -PGF_{2α} 濃度を上昇させる機序は不明であるが、得られた結果から、 $9\alpha,11\beta$ -PGF_{2α} は BG00012 の忍容性に関するバイオマーカーとして有用であり、特に潮紅反応と関連している可能性が示唆された (5.3.3.1-3 109HV106 11.3.2.7 項及び 2.7.2 臨床薬理試験 2.7.2.4.1.2 項)。

2.7.1.1.2.2.2 ヒト血漿中 PGF_{2α} 及び 8-iso-PGF_{2α} の測定 (109HV106 試験)

109HV106 試験におけるヒト血漿中 PGF_{2α} 及び 8-iso-PGF_{2α} 濃度は $9\alpha,11\beta$ -PGF_{2α} (5.3.3.1-3 109HV106 16.1.10.3 項) に関する同様の測定系及び同様の標準曲線を用いて測定した。これら 2 つの分析対象物質は、 $9\alpha,11\beta$ -PGF_{2α} に対応して GC カラム上で異なる保持時間で溶出された。その濃度は各保持時間におけるイオン *m/z* 569 と *m/z* 573 の強度比から算出された。本分析能は $9\alpha,11\beta$ -PGF_{2α} (5.3.3.1-3 109HV106 16.1.10.3 項 [8-iso-PGF_{2α} はその生体試料分析報告書では

15-F_{2t}-IsoP と記載されている]) と同様であった。

2.7.1.1.2.2.3 ヒト尿中の PGD-M の測定

の (、米国) でヒト尿中の PGD-M を分析した (5.3.3.1-3 109HV106 16.1.10.4 項)。

化学的に合成された PGD-M を用いて原液を調製した。内標準物質の ¹⁸O-PGD-M は化学的に合成された。内標準物質の原液は、内標準物質添加液としても使用した。

入手可能な合成 PDG-M が限られていたため、正式な検量線は作成できなかった。¹⁸O-PGD-M 内標準物質、¹⁶O-PGD-M 標準物質 + ¹⁸O-PGD-M 内標準物質、QC 標準尿試料、及び被験者の尿検体を用い、常水中で合成 PGD-M の妥当性を確認した。LLOQ は 1 pg/mL であった。

SPE 法を用いて尿検体から PGD-M を分離した。誘導体化及び窒素下の乾燥後、得られた残渣を溶解し、クロマトグラフにかけ、シリカ TLC プレート上で精製した。TLC 精製後、化合物を TMS エーテル誘導体に変換し、窒素下で乾燥し、溶媒に再び溶解して GC/NICI-MS 法による分析を行った。

QC 分析のために、プール尿検体から尿試料原液 (1 mL の分注液) を作製した。1 mL の分注液の QC 試料 本における PGD-M 濃度を測定した。各 QC 試料の PGD-M の平均濃度を算出し、平均値及び SD を求めた。被験試料の各ロットと同時にプール尿試料の分注液 1 本を分析し、PGD-M 濃度を算出した。この QC 試料の PGD-M 濃度が、先に分析した QC 試料 本の平均値の 2SD の範囲内にある場合、被験試料の分析は許容範囲に適合するものとした。本試験で分析した QC 試料の許容範囲は、～ ng/mL であった。

この GC-MS 法でヒト尿検体における PGD-M の分析に成功した。QC 試料から得られた結果により、全ての濃度でこの分析法の性能が許容範囲内にあることが証明された (5.3.3.1-3 109HV106 16.1.10.4 項)。

109HV106 試験の探索的目的として PGD-M 濃度を測定したところ、ASA 併用群を除く全ての BG00012 群で投与開始前日 (ベースライン) から 1 日目にかけて PGD-M 濃度の中央値が上昇し、4 日目にほぼベースラインの水準にまで低下した。このような上昇は、プラセボ群では認められなかった。個々の被験者の分析では、一部の被験者においてのみ 1 日目に尿中 PGD-M 濃度が上昇し、4 日目に低下した。プラセボ群の被験者では、1 日目と 4 日目の PGD-M 濃度の中央値に差はみられなかった。血漿中 9 α ,11 β -PGF_{2 α} と同様に、尿中 PGD-M は、MMF の PG 代謝に対する影響のバイオマーカーとして有用な可能性がある (5.3.3.1-3 109HV106 11.3.2.8 項)。

2.7.1.1.2.2.4 ヒト血漿中のプロスタグランジンの測定 (FAG-201-BG-PK-01/02 試験)

FAG-201-BG-PK-01/02 試験における PG (PGD₂、PGE₂、及び 9 α ,11 β -PGF_{2 α}) の測定は、ドイツの で実施された。本探索的試験における分析対象物の測定方法が本施設においてバリデートされたかは不明であった。

PG は C-18 SPE カートリッジを用いて抽出された。溶出液における有機溶媒を気化させ、乾燥ペレットを EIA 用緩衝液に溶解した。 EIA 法を用いて濃度を測定した。本測定法は限定された数の PG 特異的ウサギ抗血清結合部位に対する PG と PG-アセチルコリンエステラーゼ複合体 (PG トレーサー) 間の競合に基づいていた。ウサギ抗血清に結合し

うる PG トレーサーの量はウエル中の PG 濃度に反比例した。このウサギ抗血清-PG (遊離体又はトレーサーのいずれか) 複合体は、あらかじめウエルに吸着させていたマウスモノクローナル抗ウサギ IgG に結合した。発色基質を添加することにより結合酵素活性を測定した。その発色強度は血清中の PG 濃度に逆相関性を示していた。各分析対象物 (PGD₂、PGE₂、及び 9α,11β-PGF_{2α}) は各分析対象物に対する市販の EIA キットを用いて分析した。検出限界は PGD₂、PGE₂、及び 9α,11β-PGF₂ でそれぞれ 3.1 pg/mL、5.5 pg/mL、及び 5.5 pg/mL であった。併行精度及び室内再現精度 (CV%) は入手できなかった (5.3.5.4-2 FAG-201-BG-PK-01/02, 16.1.10.3 項)。

2.7.1.1.2.2.5 ヒト血漿中のセロトニンの定量

2.7.1.1.2.2.5.1 109HV106 試験

Biogen社のTranslational Sciences and Technologies Department (Cambridge, MA, 米国) で109HV106試験のためのヒト血漿中のセロトニンを分析した。

分析対象物をセロトニンとし、d4 セロトニンを内標準物質として使用した。抗凝固剤としてエチレンジアミン四酢酸三カリウム塩を含有するヒト血漿を購入し、ブランクマトリックスとして使用した。ヒト血漿では内因性の干渉ピークがあったため、0.25%ウシ血清アルブミン (BSA) 水溶液を使用して標準試料及び OC 試料を作製した。

検量線用標準試料及び QC 試料用の添加溶液は、100 µg/mL の濃度で調製した。検量線用標準試料は、ロットごとに 0.25% BSA ブランク溶液に [] ～ [] ng/mL の濃度で新たに調製した。QC 試料は、ロットごとに 0.25% BSA ブランク溶液に [] ～ [] ng/mL の濃度で新たに調製した。セロトニンの検量線範囲は 0.100～200 ng/mL であった。

“Good Scientific Practices”に従って被験試料を分析した。少なくとも、各ロットに検量線用標準試料（2回繰り返し測定）、ブランクマトリックス、対照試料（内標準物質を含有するブランクマトリックス）、検量線範囲内の濃度のQC試料（回繰り返し測定）を含めた。

逆相 SPE 法を用いて血漿からセロトニンを分離し、96 ウェルプレートに溶出させた。採取プレートを LC-MS/MS システムにセットし、分析を行った。

以下の基準を満たした場合、OC の観点から許容基準に適合するものとした。

- 検量線用標準試料の合計数の 10 分の 8 以上が理論値の $\pm 5\%$ 以内（LLOQ では $\pm 10\%$ 以内）である。
- QC 試料の合計数の 10 分の 8 以上及び各濃度の QC 試料の 50% 以上が理論値の $\pm 5\%$ 以内である。

この LC-MS/MS 法を用いてヒト血漿中の内因性セロトニンを定量した。検量線用標準試料及び QC 試料から得られた結果より、全ての濃度でこの分析法の性能が許容範囲内にあることが証明された（性能特性及び詳細は 5.3.3.1-3 109HV106 16.1.10.5 項を参照）。

109HV106 試験では、BG00012 群及びプラセボ群でセロトニン濃度の上昇が認められた。これらの結果から、セロトニン濃度の上昇と潮紅又は消化管の事象間の明確な関連性は認められなかった（5.3.3.1-3 109HV106 11.3.2.9 項及び 2.7.2 臨床薬理試験 2.7.2.4.1.2 項）。

2.7.1.1.2.2.5.2 FAG-201-BG-PK-01/02 試験

ヒト血漿中のセロトニンの分析は、ドイツの[]、[]、[]
[]で実施された。本探索的試験における分析対象物の測定方法が本施設において
バリデートされたかは不明であった。

ヒスタミン濃度は市販キットを用いた EIA 法により測定した。検体、標準溶液、及び対照溶液中のヒスタミンはアシル化ステップ中に化学的に修飾された。免疫学的インキュベーション中に、アシル化ヒスタミンはアッセイプレートのウェル上にコーティングされたモノクローナル抗体への結合に対してヒスタミン-アルカリホスファターゼ（ヒスタミン-AP）複合体と競合した。イ

ンキュベーション後、発色基質を添加することにより結合酵素活性を測定した。併行精度 (CV%) は ■■■~■■■%、室内再現精度 (CV%) は ■■■~■■■%であった。LLOQ は 0.5 nmol/L であった (5.3.5.4-2 FAG-201-BG-PK-01/02、16.1.10.3 項)。

2.7.1.1.2.3 ヒト HO-1 及び NQO-1 の評価のための生体試料中の分析法

HO-1 及び NQO-1 は、Nuclear factor (erythroid-derived 2) related factor 2 (Nrf2) 経路の活性化のマーカーである³⁾。109RA201 試験及び 109MS301 試験では、HO-1 及び NQO-1 を検査し、これらのマーカーの変化と試験治療の関連性を検討した。全血リボ核酸 (RNA) 検体から調製した相補的デオキシリボ核酸 (cDNA) を用いた 2 種類の qPCR 分析法で HO-1 及び NQO-1 のメッセンジャーリボ核酸 (mRNA) の発現を評価した。バイオマーカー試料は ■■■■■ (■■■■■、■■■、米国) で分析された。

プラセボ又は BG00012 を投与した被験者から全血検体を採取した。以下の 3 つの主要ステップで生体試料を分析した。

- (1) ■■■■■ (■■■■■) を用いた全血検体からの RNA 試料の調製
- (2) ■■■■■ (■■■■■) を用いた mRNA から cDNA への変換
- (3) 適切な二本鎖 HO-1 及び $\beta 2$ ミクログロブリン (B2M) 並びに一本鎖 NQO-1 の qPCR 分析法を用いた HO-1、NQO-1、及び B2M の cDNA 試料の ■■■■■ qPCR による定量

対象となる cDNA 試料と同じプレートで既知のコピー数の標準プラスミドを測定して標準曲線を作成した。これらの標準曲線から、対象となる各試料における標的コピー数を逆算し、その標的コピー数を用いて希釈を考慮した上で全 RNA 1 μg 当たりの各標的のコピー数を定めた。BG00012 の投与により発現が有意に変化しないハウスキーピング遺伝子として B2M 遺伝子を使用した。B2M 遺伝子は、RNA/cDNA 試料の QC 指標として、並びに各試料の相対的 HO-1 及び NQO-1 発現を算出するための標準化係数として有用である。

分析法、試料の許容基準及び分析法の性能測定値の要約を 5.3.5.4-3 109RA201 16.1.10 項及び 5.3.5.1-2 109MS301 16.1.10 項に示す。試験 109RA201 では、437 試料の qPCR 分析を行った。109MS301 試験では、898 試料の qPCR 分析を行った。

全血検体から単離した総 RNA 中のヒト HO-1 及び NQO-1 の mRNA 濃度を測定するための 2 種類の qPCR 分析法の性能は、被験試料の分析過程において分析法バリデーションの許容範囲内にあった。

109RA201 試験及び 109MS301 試験で使用した分析法から得られた臨床データは、酸化ストレスによる細胞死に対して、Nrf2 経路活性化を介した神経細胞保護作用を示した Nrf2 経路活性化に対する BG00012 の役割を裏付ける非臨床所見と一致した (2.6.2.2.6 酸化ストレスに対するフマル酸エステルによる Nrf2 経路を介した中枢神経系細胞保護作用)。

2.7.1.1.2.4 ヒト血漿中の TNF α の分析法

ヒト血漿中の TNF α の分析は、ドイツの ■■■■■、■■■■■、■■■■■ で実施された。本探索的試験における分析対象物の測定方法が本施設においてバリデートされたかは不明であった。

TNF α は市販キットを用いた EIA 法により測定した。TNF α に対し特異的なモノクローナル抗体をマイクロプレート上にあらかじめコーティングした。検体及び標準溶液をそのウェルに添加し、

TNF α を固定化した抗体に結合させた。その後、TNF α に対し特異的な酵素結合ポリクローナル抗体を添加した。洗浄後、基質溶液をウェルに添加した。インキュベーション後、アンプリファイア溶液をウェルに添加し、初期段階での TNF α 結合量に比例した発色が認められた。併行精度 (CV%) は ■■■~■■■%、室内再現精度 (CV%) は ■■■~■■■%であった。LLOQ は 0.12 pg/mL であった (5.3.5.4-2 FAG-201-BG-PK-01/02、16.1.10.3 項)。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

個々の試験の要約を表 2.7.1.2-1 に示す。

表 2.7.1.2-1 個々の BA 及び BE 試験の要約

試験番号 添付資料番号	試験の目的	試験デザイン	投与法（ロット番号）	被験者数（組入れ／PK 解析）	試験母集団	投与期間
BA 試験報告書						
109HV105 5.3.1.1-1	API 製剤の相対的 BA	第 I 相非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー	BG00012 240 mg の標 準製剤（120 mg カプ セル 2 個）(45-09-054) 又は API 製剤(44668) の単回経口投与	14 例／13 例 相対的 BA 評価：12 例	健康成人男性 被験者	2 回の単回投与期間 最大 8 日間の休薬期間
BE 試験報告書						
109HV107 5.3.1.2-1	PK プロファイルの比 較により BG00012 240 mg カプセル剤 1 個と BG00012 120 mg カプセル剤 2 個の BE を 確立すること	第 I 相無作為化非盲 検 2 剤 2 期クロスオ ーバー	BG00012 240 mg を 240 mg カプセル剤 1 個（54164D）又は 120 mg カプセル剤 2 個（34-11-007）の両 製剤で経口投与	81 例／81 例 BE 評価：77 例	健康成人被験 者	2 回の単回投与期間 最大 7 日間の休薬期間
109HV109 5.3.1.2-2	2 ヲ所の異なる製造所 により製造された BG00012 の 240 mg カ プセル剤の BE を評価 すること	第 I 相無作為化単盲 検 2 剤 2 期クロスオ ーバー	承認済み製剤である ■■■■社製（541564D） 又は申請製剤である ■■■■社製 （A09433-001101）の BG00012 240 mg カプ セル剤各 1 個を経口 投与	80 例／80 例 BE 評価：73 例 （AUC _{0-∞} ）、76 例（C _{max} ）	健康成人被験 者	2 回の単回投与期間 最大 7 日間の休薬期間

2.7.1.2.1 食事の影響

標準食及び高脂肪食を用いた 240 mg 単回投与の食事の影響試験 2 試験（それぞれ FAG-201-FG-PK-02/02 試験及び C-1903 試験）において、BG00012 の PK に対する食事の影響を検討した。食事の影響を検討するため、FAG-201-FG-PK-02/02 試験の被験者には低脂肪食（標準食）を供したのに対し、C-1903 試験の被験者には高脂肪食を供した。これらの食事は BG00012 の吸収に影響を及ぼすと考えられる食事の多様性に対応するものである。これらの試験の要約を 2.7.1.2.1.1 項及び 2.7.2 臨床薬理試験 2.7.2.3.5 項（FAG-201-FG-PK-02/02 試験）、並びに 2.7.1.2.1.2 項及び 2.7.2 臨床薬理試験 2.7.2.3.5 項（C-1903 試験）に示す。

標準食は、単回投与後の MMF の AUC 及び C_{max} に影響しなかった。高脂肪食は AUC には影響しなかったが、空腹時投与では C_{max} が 50～60%高く、 $t_{1/2}$ が約半分に短縮した。いずれの試験でも、 t_{lag} 及び t_{max} は予想通り延長した。要約すると、曝露量に対する食事の影響は大きくなかったことから、BG00012 は食事に関係なく投与できると考えられる。そのため、相対的 BA 試験（109HV105 試験）及び BE 試験（109HV107 試験及び 109HV109 試験）は、空腹時の被験者で実施した。

2.7.1.2.1.1 FAG-201-FG-PK-02/02 試験

FAG-201-FG-PK-02/02 試験は第 I 相無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験であり、健康男性被験者 12 例を対象として、空腹時又は約 700 kcal（カロリーの約 36%が脂肪由来）の朝食（標準食）摂取後 30 分に BG00012 240 mg を単回経口投与した。各投与の間に 7 日間以上の休薬期間を設けた。

いずれの検体採取時点においても LLOQ (0.27 µg/mL) を上回るフマル酸は検出されなかった。このため、MMF の濃度プロファイルのみを評価した。投与 A（空腹時）及び投与 B（食後）における MMF の PK パラメーターの要約を表 2.7.1.2.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.2.1.1-1 MMF の PK パラメーターの要約（FAG-201-FG-PK-02/02 試験）

Treatments	Parameter	Unit	Mean ^a	SD ^a	Minimum	Median	Maximum
Treatment A (fasted)	AUC _{0-∞}	µg•h/mL	2.84	1.30	2.07	2.63	4.38
	AUC _{0-t}	µg•h/mL	2.71	1.32	1.93	2.41	4.26
	C_{max}	µg/mL	1.71	1.49	0.82	1.85	2.94
	$t_{1/2}$	h	0.71	0.46	0.38	0.60	2.10
	λ_z	1/h	1.19	0.42	0.33	1.16	1.83
	t_{max}	h	2.29	0.55	1.50	2.25	3.50
Treatment B (after breakfast)	AUC _{0-∞}	µg•h/mL	2.92	1.19	2.09	2.89	3.82
	AUC _{0-t}	µg•h/mL	2.82	1.20	2.02	2.81	3.72
	C_{max}	µg/mL	1.80	1.17	1.37	1.72	2.45
	$t_{1/2}$	h	0.46	0.12	0.33	0.43	0.74
	λ_z	1/h	1.60	0.37	0.94	1.61	2.08
	t_{max}	h	4.31	0.81	2.75	4.50	5.50

^a Data represent mean values for all parameters, except AUC_{0-∞}, AUC_{0-t}, and C_{max} for which geometric means and standard deviations are shown.

Source: 5.3.1.1-3 FAG-201-FG-PK-02/02, Table 5

MMF の総曝露量 (AUC) は BG00012 の空腹時投与と食後投与でほぼ同等であった。MMF の $C_{\max}$ の平均値は食後投与の方が約 5% 高かった。食後投与後の $t_{\max}$ の平均値は、空腹時投与の 2.3 時間から 4.3 時間に延長した。

MMF の PK に及ぼす食事の影響を評価するため、主要評価項目としての PK パラメーターの幾何平均値の比に対する 90% CI を用いた。ベースライン時から最終測定可能濃度までの AUC (AUC_{0-t}) の幾何平均値の比は 104% (90% CI: 96~113%) であり、無限大時間までの AUC ($AUC_{0-\infty}$) の幾何平均値の比は 103% (90% CI: 95~111%) であった。 $C_{\max}$ の幾何平均値の比は 105% (90% CI: 86~128%) であった。 $C_{\max}$ に関する 90% CI はあらかじめ規定した許容範囲 (90% CI: 80~125%) をわずかに外れるものの、これらの結果から低脂肪食 (標準食) を摂取した被験者における BG00012 曝露量は食事の影響を受けないことが示唆された (5.3.1.1-3 FAG-201-FG-PK-02/02, Table 6)。

2.7.1.2.1.2 C-1903 試験

C-1903 試験の主要目的は、MMF 濃度で評価した BG00012 曝露量に及ぼす高脂肪食による食事の影響を明らかにすることであった。

本試験は、健康被験者に単回経口投与した BG00012 に及ぼす食事の影響の可能性について検討した第 I 相単施設無作為化 2 期クロスオーバー試験である。被験者 36 例に BG00012 240 mg を空腹時に、又は約 900 kcal (カロリーの約 50% が脂肪由来) の高脂肪食の朝食摂取後 30 分に単回経口投与した。各投与の間に 6~10 日間の休薬期間を設けた。

各 PK パラメーターの空腹時/食後別の要約統計量を表 2.7.1.2.1.2-1 に示し、空腹時投与と食後投与との間の生物学的同等性解析結果の要約を表 2.7.1.2.1.2-2 に示す。

表 2.7.1.2.1.2-1 空腹時投与後及び食後投与後の MMF の PK パラメーターの要約 (C-1903 試験)

		BG00012 Fasting State	BG00012 Fed State
AUC _{0-∞} (µg•h/mL)	Mean	3.93	3.82
	SD	1.179	1.255
	Median	3.61	3.41
C _{max} (µg/mL)	Mean	2.26	1.45
	SD	0.741	0.532
	Median	2.41	1.56
AUC _{last} (µg•h/mL)	Mean	3.92	3.58
	SD	1.180	0.873
	Median	3.60	3.35
t _{max} (h)	Mean	1.93	5.37
	SD	0.695	1.651
	Median	2.00	5.50
	Min, Max	1.00, 3.50	1.00, 10.00
t _{1/2} (h)	Mean	0.56	1.26
	SD	0.183	1.496
	Median	0.52	0.89
Cl/F (L/h)	Mean	66.02	67.41
	SD	18.953	15.609
	Median	66.44	70.35
V _z /F (L)	Mean	52.82	109.70
	SD	22.730	74.045
	Median	49.77	94.37

Source: 5.3.1.1-2 C-1903, Table 11.2-3 より改変

表 2.7.1.2.1.2-2 空腹時投与後及び食後投与後の MMF の PK パラメーターの要約 – 生物学的同等性解析 (C-1903 試験)

Population (n=33)	Arithmetic Mean	SD	CV	Geometric Mean ^a	Mean of Logs	SD of Logs	CV for Logs	Bioequivalence	
								Estimate ^b	90% CI ^c
AUC _{0-∞} (μg•h/mL)									
BG00012 Fasting State	3.9	1.2	30.0	3.8	1.3	0.3	21.5	103	96 - 110
BG00012 Fed State	3.8	1.3	32.8	3.7	1.3	0.3	20.8		
C _{max} (μg/mL)									
BG00012 Fasting State	2.3	0.7	32.8	2.1	0.8	0.3	44.1	160	141 - 182
BG00012 Fed State	1.5	0.5	36.6	1.3	0.3	0.4	143.9		
AUC _{last} (μg•h/mL)									
BG00012 Fasting State	3.9	1.2	30.1	3.8	1.3	0.3	21.6	108	102 - 114
BG00012 Fed State	3.6	0.9	24.4	3.5	1.2	0.2	18.4		

^a Antilog of LS mean estimate from crossover analysis of variance model.

^b Values for AUC and C_{max} were transformed back from the logarithmic scale based on least square estimates from the analysis of variance adjusting for subjects and periods.
Note: Ratio is reversed, i.e., fasting/fed for this analysis.

^c Values were based on the classical (shortest) interval approach.

Source: 5.3.1.1-2 C-1903, Table 11.2-1

両 AUC ($AUC_{0-\infty}$ 及び AUC_{last}) の最小二乗平均の比 (空腹時/食後) に対する 90% CI は 80~125% までの許容範囲内にあった。したがって、AUC に関して食後投与と空腹時投与における総曝露量の生物学的同等性が証明された。ただし、 C_{max} (副次評価項目) については食後投与及び空腹時投与における最小二乗平均の比に対する 90% CI は許容範囲を外れていた。また、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ についても空腹時投与群と比較して食後投与群の方が長かった。

以上の結果に基づき、高脂肪食により吸収速度が遅くなり、 C_{max} が低下する一方、MMF の $t_{1/2}$ は延長するものと思われる。ただし、AUC で評価した MMF の総曝露量には高脂肪食の明白な影響は認められなかった。高脂肪食による C_{max} のわずかな低下に対する用量調節の必要はないと考えられる。

DMF の代謝によるメタノール及びギ酸曝露の潜在的リスクを排除するため、BG00012 投与前及び投与後 8 時間のそれぞれ血液検体及び血清検体を採取し、メタノール及びギ酸の有無について評価した。いずれの検体においてもメタノールは LLOQ 未満であった。ギ酸については BG00012 投与により既存濃度からの増加は認められなかった。

2.7.1.2.2 相対的 BA 試験 (109HV105 試験)

109HV105 試験の目的は、腸溶コーティングマイクロ錠をゼラチン硬カプセルに充填した BG00012 120 mg カプセル剤 (標準製剤) と原薬をゼラチン硬カプセルに充填した BG00012 120 mg カプセル剤 (API 製剤) として投与したときの BG00012 240 mg の相対的 BA を評価することであった。本試験は、14 例の健康成人男性被験者を対象とした第 I 相単施設無作為化非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験であった。被験者に対し、最大 8 日間の休薬期間を間に設けた 2 投与期間に BG00012 標準製剤又は API 製剤 240 mg を投与した。全ての被験者で治験薬投与前の一晚及び投与後 4 時間にわたり絶食とした。

MMF の血漿中濃度測定用の PK 血液検体を、両製剤の投与約 15 分前に採取した。投与後の血液検体は、投与後 2 時間までは 30 分間隔、その後投与後 8 時間までは 1 時間間隔、並びに投与後 10 及び 12 時間に採取した。

MMF のノンコンパートメント解析法により算出された PK パラメーターの要約統計量を表 2.7.1.2.2-1 に示す。標準製剤と API 製剤の両方の投与を受けた 12 例の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} 値の統計学的比較を表 2.7.1.2.2-2 に示す。

表 2.7.1.2.2-1 109HV105 試験の MMF の PK パラメーターの概要

	BG00012 (measured by MMF)	
	Standard Formulation	BG00012 API
AUC _{0-∞} (µg•h/mL)		
Mean	3.05	3.02
SD	0.78	0.69
Median	3.01	2.87
t _{1/2} (h)		
Mean	0.922	1.0213
SD	0.8610	0.4697
Median	0.6055	0.8573
C _{max} (µg/mL)		
Mean	1.75	1.41
SD	0.34	0.97
Median	1.77	1.10
t _{max} (h)		
Mean	2.66	1.92
SD	1.079	1.222
Median (min, max)	3.00 (1.0, 5.0)	2.00 (0.5, 5.0)
t _{lag} (h)		
Mean	0.73	0.00
SD	0.78	0.000
Median (min, max)	0.50 (0.0, 3.0)	0.00 (0.0, 0.0)
Partial AUC ₀₋₁₂ (µg•h/mL)		
Mean	3.03	3.00
SD	0.75	0.68
Median	2.98	2.87

NOTE: Thirteen subjects were analyzed for PK. Twelve subjects completed periods 1 and 2 and received both treatments. Subject 103-008 received BG00012 API in period 1, but discontinued prior to dosing in period 2.

Subject 103-011 received BG00012 Standard Formulation in period 1, and also discontinued prior to dosing in period 2.

Source: 5.3.1.1-1 109HV105, Table 14-14

表 2.7.1.2.2-2 109HV105 試験の PK 解析

	Arithmetic Mean	SD	Geometric Mean ^a	Geometric Mean Ratio ^b	90% CI of Geometric Mean Ratio ^c
N=12					
AUC _{0-∞} (μg•h/mL)					
Standard Formulation	3.14	0.74	3.07	97.4%	(84.8%, 112.0%)
BG00012 API	3.06	0.70	2.99		
C _{max} (μg/mL)					
Standard Formulation	1.79	0.31	1.76	70.2%	(51.9%, 94.8%)
BG00012 API	1.44	1.01	1.24		

NOTE: The analyses are based on the subjects having values in both periods. Twelve subjects completed periods 1 and 2 and received both treatments. Subject 103-008 received BG00012 API in period 1, but discontinued prior to dosing in period 2. Subject 103-011 received BG00012 Standard Formulation in period 1, and also discontinued prior to dosing in period 2.

a Antilog of least squares mean estimate from crossover analysis of variance model.

b Ratio of API/Standard Formulation.

c The normality assumption was valid, so the confidence intervals were constructed via the classical (shortest) confidence interval approach.

Source: 5.3.1.1-1 109HV105, Table 14-15

PK プロファイルは、両製剤間で同様の総曝露量（AUC より評価）及び $t_{1/2}$ を示した。腸溶コーティングマイクロ錠をカプセルに充填した製剤（標準製剤）及び非腸溶コーティング原薬をカプセルに充填した製剤（API 製剤）に予想されたとおり、API 製剤の濃度 - 時間プロファイルは、標準製剤と比較して短い t_{lag} 、早い t_{max} 、及び低い C_{max} を示した。過去に報告された健康被験者のデータと一致して、BG00012 の標準製剤又は API 製剤の投与後の PK プロファイルに大きなばらつきがみられた。

2.7.1.2.3 BE 試験

2.7.1.2.3.1 109HV107 試験

109HV107 試験の目的は、BG00012 の 240 mg カプセル剤（被験製剤）1 個と BG00012 の 120 mg カプセル剤（対照製剤）2 個の BE を証明することであった。BG00012 の主要代謝物である MMF の測定により示した BG00012 の PK プロファイルを用いて BE を評価した。

本試験は、健康成人被験者を対象とした第 I 相単施設無作為化非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験であった。81 例の被験者を、2 投与期間からなり、投与期間の間に最大 7 日間の休薬期間を設けた 2 投与順序（被験製剤、対照製剤の順、及び対照製剤、被験製剤の順）のいずれかに 1 : 1 の割合で無作為に割り付けた。各投与日の投与は、所定時刻（例えば、現地時間の 8 時）を含む 120 分間の範囲内で同じ時刻に行った。全ての被験者で、治験薬投与前の一晚及び投与後 4 時間にわたり絶食とした。被験者には、投与後 4 及び 10 時間に標準食を与えた。各投与期間で、MMF の血漿中濃度測定用の血液検体を投与の約 15 分前に採取した。投与後の血液検体は、投与後 2 時間までは 30 分間隔、その後投与後 8 時間までは 1 時間間隔、並びに投与後 10 及び 12 時間に採取した。

被験製剤を投与した被験者 81 例（男性 46 例、女性 35 例）、対照製剤を投与した被験者 77 例（男性 44 例、女性 33 例）で MMF 濃度が測定可能であり、ノンコンパートメント解析法による解析を行った。被験製剤及び対照製剤の PK パラメーターを表 2.7.1.2.3.1-1 に示す。

MMF 濃度 - 時間プロファイル（図 2.7.1.2.3.1-1 : 5.3.1.2-1 109HV107 Figure 2）は短い t_{lag} を示し、その平均値は 0.5 時間未満であった。対照製剤及び被験製剤の両方で平均約 2.5 時間の時点（ t_{max} ）で C_{max} に達した。両製剤の C_{max} 値は極めて近かった（平均値は対照製剤で 2.34 $\mu\text{g/mL}$ 、被験製剤で 2.42 $\mu\text{g/mL}$ ）。 AUC_{0-12} の算出値も極めて近く（平均値はそれぞれ 3.85 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び 3.93 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）、 $AUC_{0-\infty}$ の外挿値も同様であった（平均値はそれぞれ 3.87 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び 3.98 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）。対照製剤及び被験製剤の $t_{1/2}$ 値は短く、平均値はそれぞれ 0.73 時間及び 1.10 時間であった（表 2.7.1.2.3.1-1）。

濃度 - 時間プロファイル及びノンコンパートメント解析法により算出された PK パラメーターは、BG00012 では典型的な、大きな個体間変動を示した。先行試験と同様に、個体間変動は時間に関連した PK パラメーター（ t_{lag} 、 t_{max} 、及び $t_{1/2}$ 等）で最も大きかった。濃度 - 時間プロファイルの不規則な形状を考慮すると、 $t_{1/2}$ の解釈は困難であった。BG00012 の消失が速やかで、不規則であったために、いずれの製剤でも被験者ごとの濃度 - 時間プロファイルの大半（対照製剤で 77 例中 73 例、被験製剤で 81 例中 76 例）は投与後 12 時間の時点までで LLOQ を下回っていた（5.3.1.2-1 109HV107 16.2.5.1 項）。

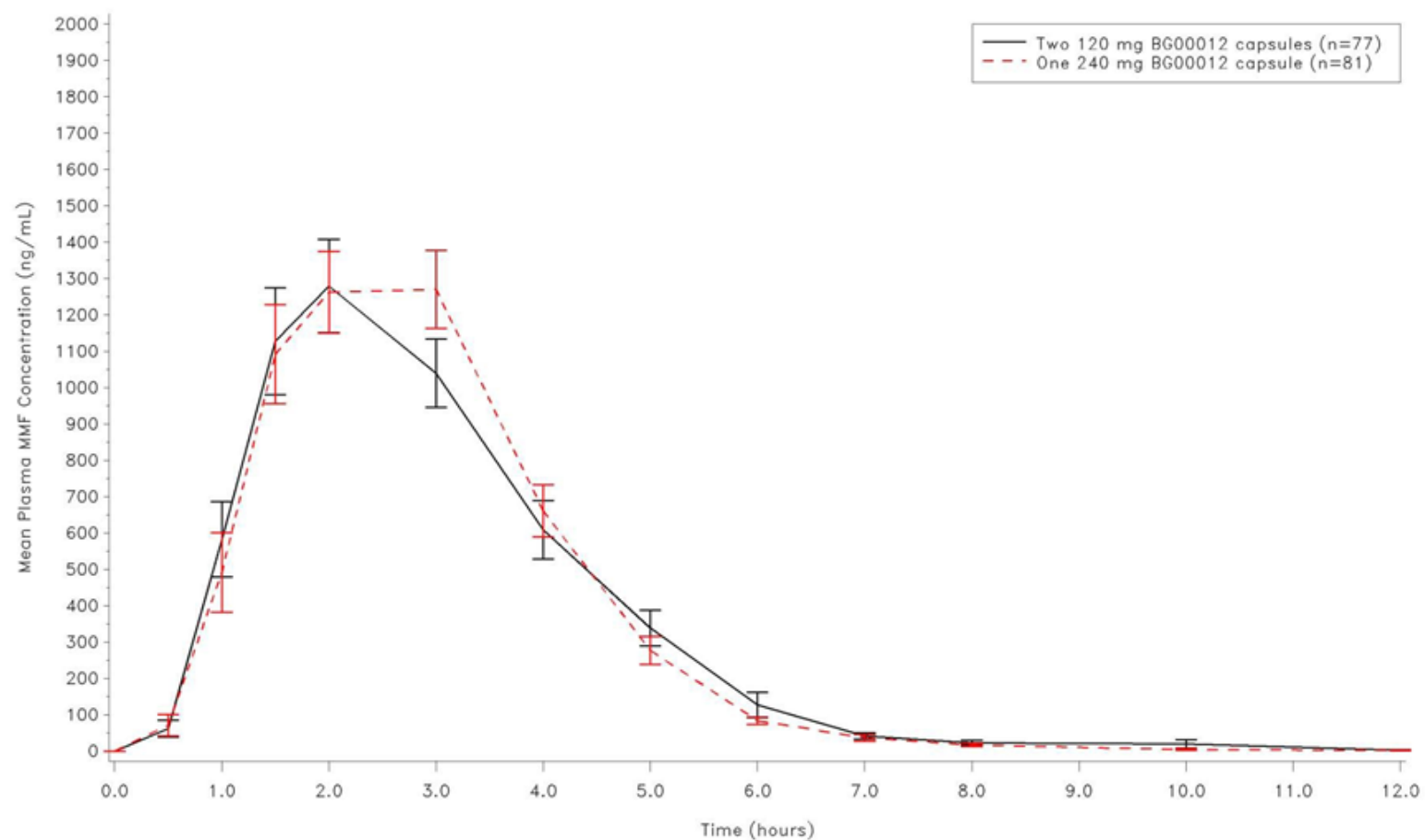
対照製剤及び被験製剤の両方を投与した 77 例の被験者を解析し、被験製剤と対照製剤の BE を評価した。 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} を PK の同等性を示すための主要評価項目として使用した。対照製剤に対する被験製剤の幾何平均比の 90%信頼区間（CI）を求めることによって、 $\alpha = 0.05$ の水準で 2

つの片側仮説を検定した。標準的な 80～125%の同等性基準を BE の判定基準として使用した。解析結果の要約を表 2.7.1.2.3.1-2 に示す。

表 2.7.1.2.3.1-1 血漿中 PK パラメーターの概要 (109HV107 試験)

	BG00012 (measured by MMF)	
	Two 120 mg BG00012 capsules	One 240 mg BG00012 capsule
Number subjects dosed	77	81
AUC _{0-∞} (µg•h/mL)		
Mean	3.87	3.98
SD	1.24	1.15
Median	3.63	3.84
CV (%)	32	29
AUC ₀₋₁₂ (µg•h/mL)		
Mean	3.85	3.93
SD	1.24	1.13
Median	3.64	3.83
CV (%)	32	29
C _{max} (µg/mL)		
Mean	2.34	2.42
SD	1.13	0.95
Median	2.05	2.21
CV (%)	48	39
CL/F (L/h)		
Mean	67.4	65.2
SD	18.0	18.2
Median	66.1	62.5
CV (%)	27	28
t _{max} (h)		
Mean	2.41	2.48
SD	1.15	1.08
Median (min, max)	2.00 (0.5, 6.0)	2.00 (0.5, 5.0)
CV (%)	48	43
t _{lag} (h)		
Mean	0.48	0.45
SD	0.61	0.61
Median (min, max)	0.50 (0.0, 3.0)	0.00 (0.0, 3.0)
CV (%)	128	135
t _{1/2} (h)		
Mean	0.73	1.10
SD	0.27	2.15
Median	0.65	0.70
CV (%)	37	196

Source: 5.3.1.2-1 109HV107, Table 6



SOURCE: bg12hv/109hv107/csr/f-pk-conc-sum.sas

DATE: 01DEC2011

図 2.7.1.2.3.1-1 投与群別の平均血漿中 MMF 濃度 (±標準誤差) 推移 - 均等目盛 (109HV107 試験)

Source: 5.3.1.2-1 109HV107, Figure 2

表 2.7.1.2.3.1-2 血漿中 PK パラメーターの BE 解析の概要 – PK 解析対象集団 (109HV107 試験)

	Arithmetic Mean	SD	Geometric Mean ^a	Geometric Mean Ratio ^b	90% CI of Geometric Mean Ratio ^c
N= 77					
AUC _{0-∞} (µg•h/mL)					
Two 120 mg BG00012 capsules	3.87	1.24	3.69	1.03	(0.99, 1.07)
One 240 mg BG00012 capsule	3.95	1.15	3.79		
C _{max} (µg/mL)					
Two 120 mg BG00012 capsules	2.34	1.13	2.10	1.06	(0.96, 1.16)
One 240 mg BG00012 capsule	2.40	0.96	2.22		

NOTE: The analyses are based on the subjects having values in both periods.

a Antilog of least squares mean estimate from crossover analysis of variance model.

b Ratio of test formulation/reference formulation.

c Confidence intervals were constructed via the classical (shortest) confidence interval approach.

Source: 5.3.1.2-1 109HV107, Table 8

C_{max} 、 AUC_{0-12} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、見かけのクリアランス (CL/F)、 t_{max} 、 t_{lag} 、及び $t_{1/2}$ 等の注目した全ての PK パラメーターは、対照製剤と被験製剤間で同様であった。対照製剤及び被験製剤の PK プロファイルは、男性被験者と女性被験者間で同様であった。本試験で算出した全ての PK パラメーター値は、BG00012 を同用量で単回投与した他の PK 試験から得られた結果と一致していた。

対照製剤に対する被験製剤の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均の推定比は 103% であり、90% CI は 99~107% であった。 C_{max} の幾何平均の推定比は 106% であり、90% CI は 96~116% であった。したがって、被験製剤と対照製剤間の BE が示された。

2.7.1.2.3.2 109HV109 試験

109HV109 試験の目的は、既存の規制ガイダンスに従って 2 カ所の異なる市販用製剤の製造所より供給された BG00012 240 mg カプセル剤 (■■■■■ 社製：被験製剤、■■■■■ 社製：対照製剤) 各 1 個の BE を証明することであった。MMF により測定された BG00012 の PK プロファイルを用いて BE を評価した。

本試験は、健康成人被験者を対象とした第 I 相単施設無作為化単盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験であった。80 例を 3~7 日間の休薬期間を間に設けた 2 つの投与期間からなる 2 つの投与順序 (被験製剤、対照製剤の順、及び対照製剤、被験製剤の順) のいずれかに 1:1 の割合で無作為に割り付けた。77 例 (男性 37 例、女性 40 例) が対照製剤、79 例 (男性 38 例、女性 41 例) が被験製剤の投与を受け、76 例が対照製剤及び被験製剤の両方の投与を受けた。

各投与日の投与は、所定時刻 (例えば、現地時間の 8 時) を含む 120 分間の範囲内で同じ時刻に行った。MMF (BG00012 の主要代謝物) の PK に対する食事の影響は限定的であるため、絶食下での試験結果は食後条件に対しても適用できると考えられた。そのため、全ての被験者は一晩絶食後に治験薬の投与を受け、投与後 4 時間にわたり絶食とした。

被験製剤及び対照製剤の PK パラメーターを表 2.7.1.2.3.2-1 に、MMF 濃度 - 時間プロファイルを図 2.7.1.2.3.2-1 に示す。各投与期間において、投与前 15 分、投与後 30、60、90 分、2、3、4、5、6、7、8、10、及び 12 時間に血漿中 MMF 濃度測定のための採血を行った。MMF 濃度 - 時間プロファイルは、対照製剤及び被験製剤でそれぞれ 0.55 及び 0.80 時間の短い t_{lag} の平均値を示した。いずれの製剤においても t_{max} の平均値約 2.6 時間で C_{max} が得られた。 C_{max} の平均値は同様であった (対照製剤及び被験製剤でそれぞれ 2.26 $\mu\text{g/mL}$ 及び 2.12 $\mu\text{g/mL}$)。算出された AUC_{0-12} の平均値 (3.61 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び 3.50 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は $AUC_{0-\infty}$ (3.65 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び 3.57 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) と同様に同等であった。対照製剤及び被験製剤の $t_{1/2}$ は短く、平均値はそれぞれ 0.831 時間及び 0.860 時間であった。 CL/F の平均値 (70.238 L/h 及び 74.415 L/h) も同様であった。

濃度 - 時間プロファイル及び算出された PK パラメーターは、BG00012 では典型的な、大きな個体間変動を示した。先行試験と同様に、個体間変動は時間に関連した PK パラメーター (t_{lag} 、 t_{max} 、及び $t_{1/2}$ 等) で最も大きかった。濃度 - 時間プロファイルの不規則な形状を考慮すると、 $t_{1/2}$ の解釈は困難であった。BG00012 の消失が速やかであったために、いずれの製剤でも被験者ごとの濃度 - 時間プロファイルの大半 (対照製剤で 77 例中 71 例、被験製剤で 78 例中 71 例) は投与後 12 時間の時点までで LLOQ を下回っていた (5.3.1.2-2 109HV109 16.2.5.1 項)。

BG00012 の曝露量に関する性差は、2 製剤の性別ごとの要約統計量により評価した。男性被験者 37 例及び女性被験者 40 例が対照製剤の投与を受け、男性被験者 38 例及び女性被験者 41 例が被験製剤の投与を受けた。ノンコンパートメントモデルによる PK パラメーター (5.3.1.2-2 109HV109 Table 8) 及び濃度 - 時間プロファイル (5.3.1.2-2 109HV109 Figure 5) の性別比較では

臨床的に意義のある差は認められなかった。

BG00012 の対照製剤及び被験製剤の PK の同等性を示すために用いられた主要評価項目は $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} であった。BE 検定は対照製剤及び被験製剤の両方の重要な PK パラメーターを有する被験者について実施した。 $AUC_{0-\infty}$ の同等性解析には 73 例、 C_{max} の同等性解析には 76 例を対象とした。投与順序、投与順序内の被験者、及び製剤を因子とした分散分析モデルによる解析は、対数変換データを用いた。対照製剤に対する被験製剤の幾何平均比の 90% CI を求めることによって、 $\alpha = 0.05$ の水準で 2 つの片側仮説を検定した。標準的な 80～125% の同等性基準を BE の判定基準として使用した。解析結果の要約を表 2.7.1.2.3.2-2 に示す。

表に示すとおり、対照製剤に対する被験製剤の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均の推定比は 95.59% (90% CI : 91.26～100.11%) であり、 C_{max} の幾何平均の推定比は 89.94% (90% CI : 81.83～98.85%) であった。

表 2.7.1.2.3.2-1 血漿中 PK パラメーターの概要 (109HV109 試験)

	BG00012 (measured by MMF)	
	■ (240 mg BG00012 capsule)	■ (240 mg BG00012 capsule)
Number subjects dosed	77	79
AUC _{0-∞} (µg•h/mL)		
Mean	3.65	3.57
SD	1.00	1.13
Median	3.50	3.45
CV (%)	27	32
C _{max} (µg/mL)		
Mean	2.26	2.12
SD	0.90	1.00
Median	2.08	1.90
CV (%)	40	47
AUC ₀₋₁₂ (µg•h/mL)		
Mean	3.61	3.50
SD	0.98	1.12
Median	3.49	3.36
CV (%)	27	32
CL/F (L/h)		
Mean	70.238	74.415
SD	17.8814	26.0979
Median	68.590	69.490
CV (%)	25	35
t _{max} (h)		
Mean	2.61	2.61
SD	1.441	1.171
Median (min, max)	2.00 (1.0, 10.0)	2.00 (1.0, 6.0)
CV (%)	55	45
t _{lag} (h)		
Mean	0.55	0.80
SD	0.744	0.826
Median (min, max)	0.00 (0.0, 3.0)	0.50 (0.0, 4.0)
CV (%)	136	103
t _{1/2} (h)		
Mean	0.831	0.860
SD	0.5870	0.8971
Median	0.617	0.607
CV (%)	71	104

Source: 5.3.1.2-2 109HV109, Table 7

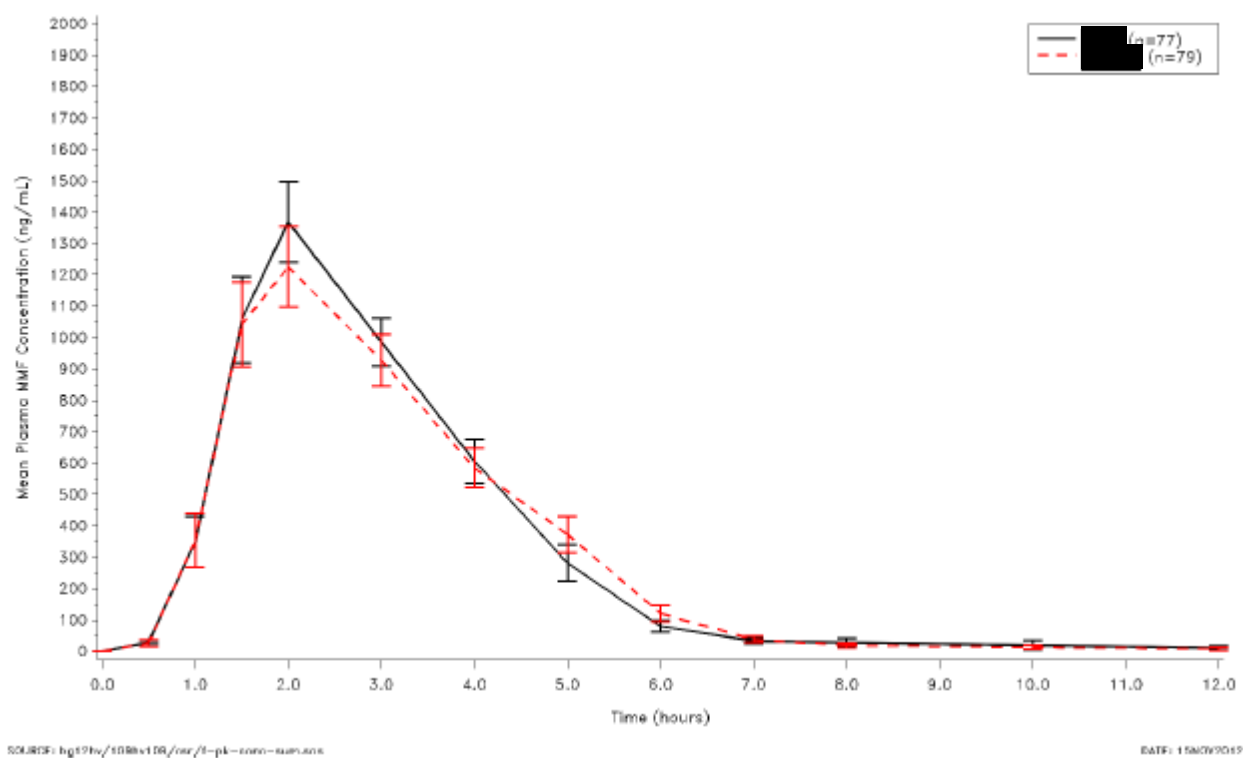


図 2.7.1.2.3.2-1 投与群別の平均血漿中 MMF 濃度 ($\pm$ 標準誤差) 推移 - 均等目盛 (109HV109 試験)

Source: 5.3.1.2-2 109HV109, Figure 2

表 2.7.1.2.3.2-2 血漿中 PK パラメーターの BE 解析の概要 – PK 解析対象集団 (109HV109 試験)

	Arithmetic Mean	SD	Geometric Mean ^a	Geometric Mean Ratio ^b	90% CI of Geometric Mean Ratio ^c
AUC _{0-∞} (μg•h/mL) (n=73)					
■ (240 mg BG00012 capsule)	3.67	1.00	3.56	0.9559	(0.9126, 1.0011)
■ (240 mg BG00012 capsule)	3.60	1.13	3.40		
C _{max} (μg/mL) (n=76)					
■ (240 mg BG00012 capsule)	2.27	0.90	2.11	0.8994	(0.8183, 0.9885)
■ (240 mg BG00012 capsule)	2.13	1.02	1.90		

NOTE: The analyses are based on the subjects having values in both periods.

a Antilog of least squares mean estimate from crossover analysis of variance model.

b Ratio of test formulation/reference formulation.

c Confidence intervals were constructed via the classical (shortest) confidence interval approach.

Source: 5.3.1.2-2 109HV109, Table 9

$C_{\max}$ 、 AUC_{0-12} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 CL/F 、 $t_{\max}$ 、 t_{lag} 、及び $t_{1/2}$ 等の注目した全ての PK パラメーターは、対照製剤と被験製剤間で同様であった。対照製剤及び被験製剤の PK プロファイルは、男性被験者と女性被験者間で同様であった。本試験で算出した全ての PK パラメーター値は、BG00012 を同用量で単回投与した他の PK 試験から得られた結果と一致していた。

対照製剤及び被験製剤の MMF 濃度 - 時間プロファイルは、BG00012 では典型的な、大きな個体間変動及び不規則な形状を示した。

規制ガイダンスに提示されている BE の判定基準に基づき、被験製剤（XXXXXXXXXX 社）及び対照製剤（XXXXXX 社）の BE が確認された。

2.7.1.2.4 *In vitro* の溶出

2.7.1.2.4.1 申請書に記載した試験方法

XXXXXX 社製及び XXXXXXXXXX 社製製剤の一貫した性能を保証するために、*in vitro* 溶出試験法を開発した。この溶出試験法を [2.3.P.5.2.7 試験方法（分析方法） - 溶出性](#) に記載する。この溶出試験法は、遅延放出製剤に関する米国薬局方（USP）General Chapter <711> Method B 及び欧州薬局方（Ph. Eur.）2.9.3 に厳密に従っている。溶出試験は、酸ステージと緩衝液ステージの 2 段階から構成されている。最初に、製剤を 0.1 mol/L 塩酸中で 120 分間処理した後、放出された薬物の量を測定して製剤の胃内抵抗性を検証する（酸ステージ）。次に、製剤を pH 6.8 の緩衝液中で 30 分間処理し、放出された薬物の量を測定して上部消化管における薬物の迅速な放出を検証する（緩衝液ステージ）。

2.7.1.2.4.2 市販用製剤に適用する溶出性の規格

溶出試験の許容基準は、遅延放出製剤 USP<711>及び Ph. Eur. 2.9.3 に示されている要件に従っており、30 分間の溶出率の Q 値は 80%である。

2.7.1.2.4.3 *In vitro* 溶出プロファイル

120 mg 及び 240 mg 製剤の典型的な溶出プロファイルを表 2.7.1.2.4.3-1 に示す。XXXXXX 社製及び XXXXXXXXXX 社製 120 mg 及び 240 mg 製剤の典型的な溶出プロファイルを図 2.7.1.2.4.3-2 及び図 2.7.1.2.4.3-3 に示す。XXXXXX 社及び XXXXXXXXXX 社の 120 mg 及び 240 mg 製剤のいずれも、0.1 mol/L の塩酸中で 120 分間処理しても、有意な放出を示さなかった（ $\square$ %未満）（酸ステージ）。pH 6.8 の緩衝液ステージでは複数の時点で溶出率を求めた結果、XXXXXX 社製及び XXXXXXXXXX 社製 120 mg 及び 240 mg 製剤のいずれも迅速な放出が観察され、有効成分の $\square$ %超が 30 分未満の間に放出された。

表 2.7.1.2.4.3-1 空腹及び食後条件における 社製 120 mg 及び 240 mg 製剤の *in vitro* 溶出プロファイル (各 6 カプセル)

Fasted State								
	Time (min)							
	120	130	140	150	165	180		
%Dissolved 120 mg (Lot █████)	1.1	95.2	97.5	97.0	97.1	96.4		
%Dissolved 240 mg (Lot █████)	0.2	90.8	99.0	99.2	98.8	98.5		
Fed State								
	Time (min)							
	120	125	130	135	140	150	165	180
%Dissolved 120 mg (Lot █████)	1.1	82.1	92.7	94.2	94.1	93.6	93.4	91.8
%Dissolved 240 mg (Lot █████)	0.5	81.3	94.9	96.3	96.7	96.6	95.6	94.9

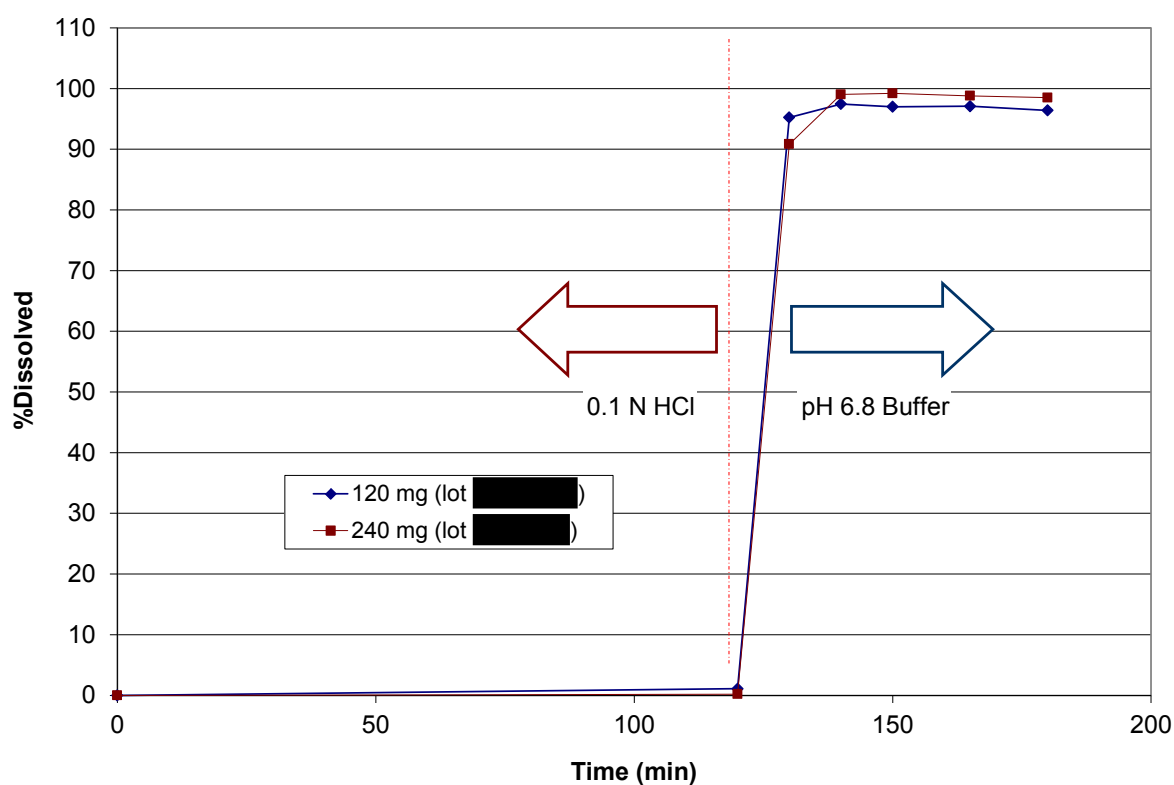


図 2.7.1.2.4.3-1 社製 120 mg 及び 240 mg 製剤の溶出プロファイル (空腹条件、各 6 カプセル)

Source: 2.3.P.2.2.1, 図 2.3.P.2.2.1-1 (3.2.P.2.2 Figure 3)

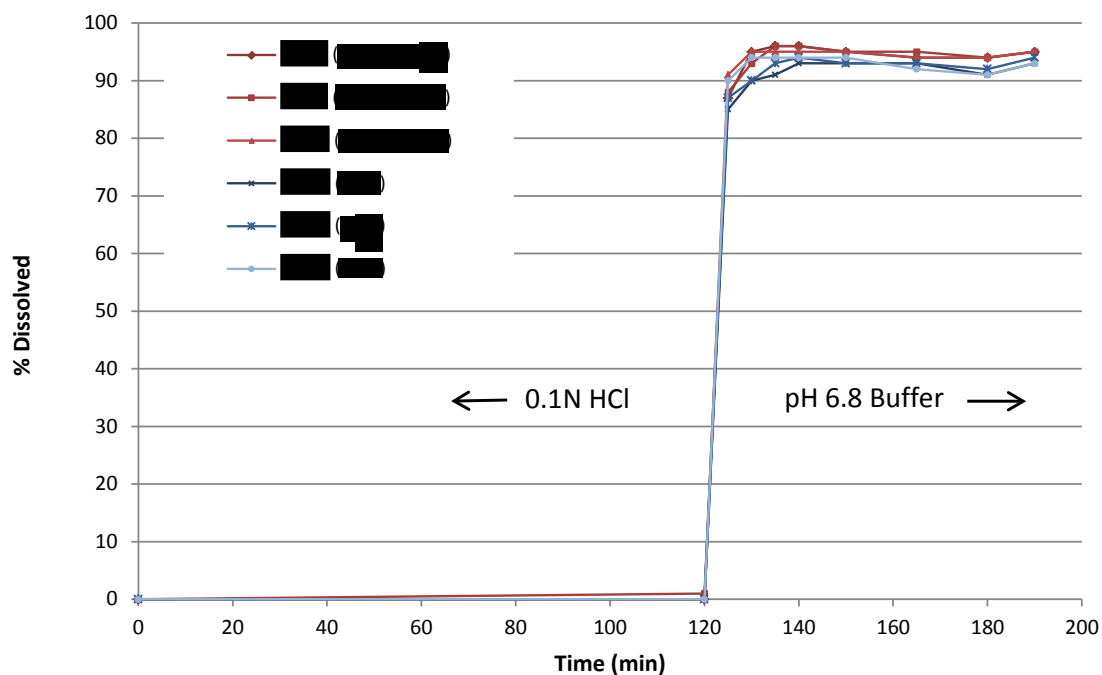


図 2.7.1.2.4.3-2 社製及び 社製 120 mg 製剤の溶出プロファイル
(空腹条件、各 12 カプセル)

Source: 2.3.P.2.2.1, 図 2.3.P.2.2.1-5 (3.2.P.2.2 Figure 10)

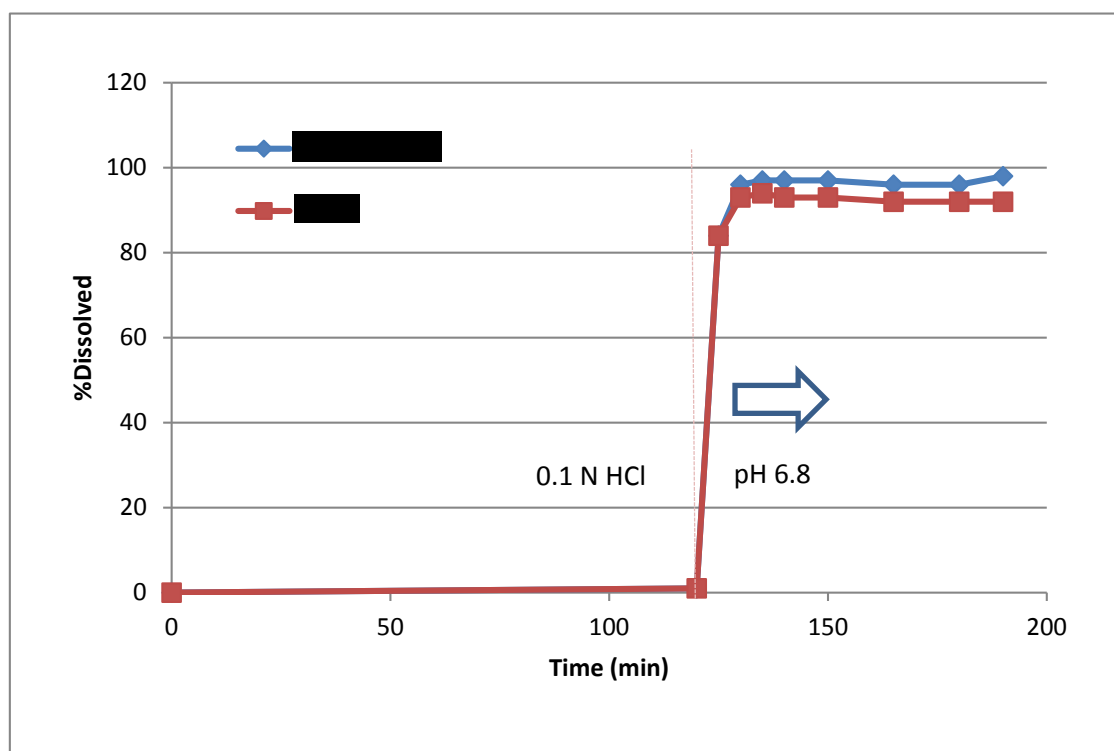


図 2.7.1.2.4.3-3 社製及び 社製 240 mg 製剤の溶出プロファイル
(空腹条件、各 12 カプセル)

Source: 2.3.P.2.2.1, 図 2.3.P.2.2.1-6 (3.2.P.2.2 Figure 7)

社製の 120 mg 及び 240 mg 製剤並びに 社製及び 社製 240 mg 製剤の溶出プロファイルについて、0.1 mol/L の塩酸の代わりに pH 4.5 の緩衝液を用いた酸ステージによる食後を意図した条件下でも比較した。社製の 120 mg 及び 240 mg 製剤より得られた結果を表 2.7.1.2.4.3-1 及び図 2.7.1.2.4.3-4、社製及び 社製 240 mg 製剤より得られた結果を図 2.7.1.2.4.3-5 に示す。溶出の結果は 社製の両製剤間並びに 社製及び 社製 240 mg 製剤間で同様であり、酸ステージでは有意な溶出が認められず（約 %）、緩衝液ステージでは迅速な溶出が認められた（30 分間で平均 %を超える溶出）。

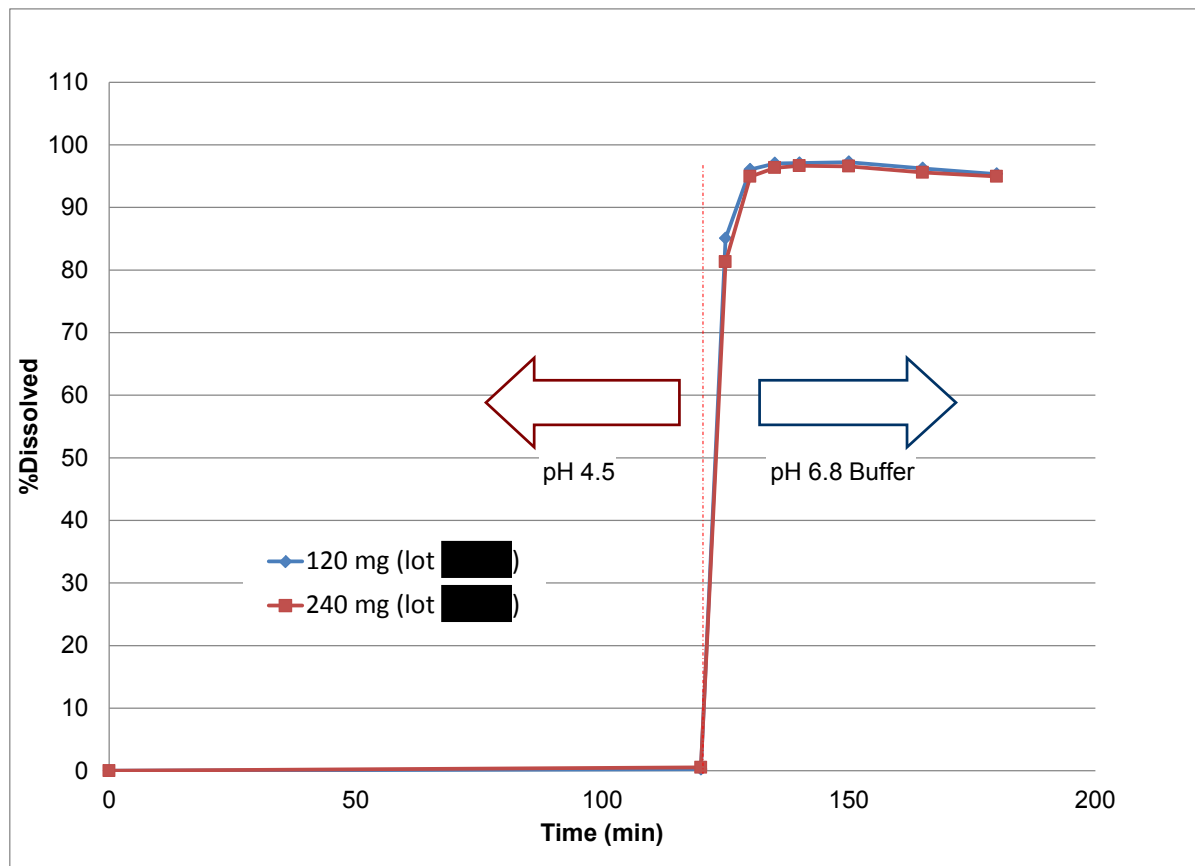


図 2.7.1.2.4.3-4 社製 120 mg 及び 240 mg 製剤の溶出プロファイル
（食後条件、各 6 カプセル）

Source: 2.3.P.2.2.1, 図 2.3.P.2.2.1-2 (3.2.P.2.2 Figure 4)

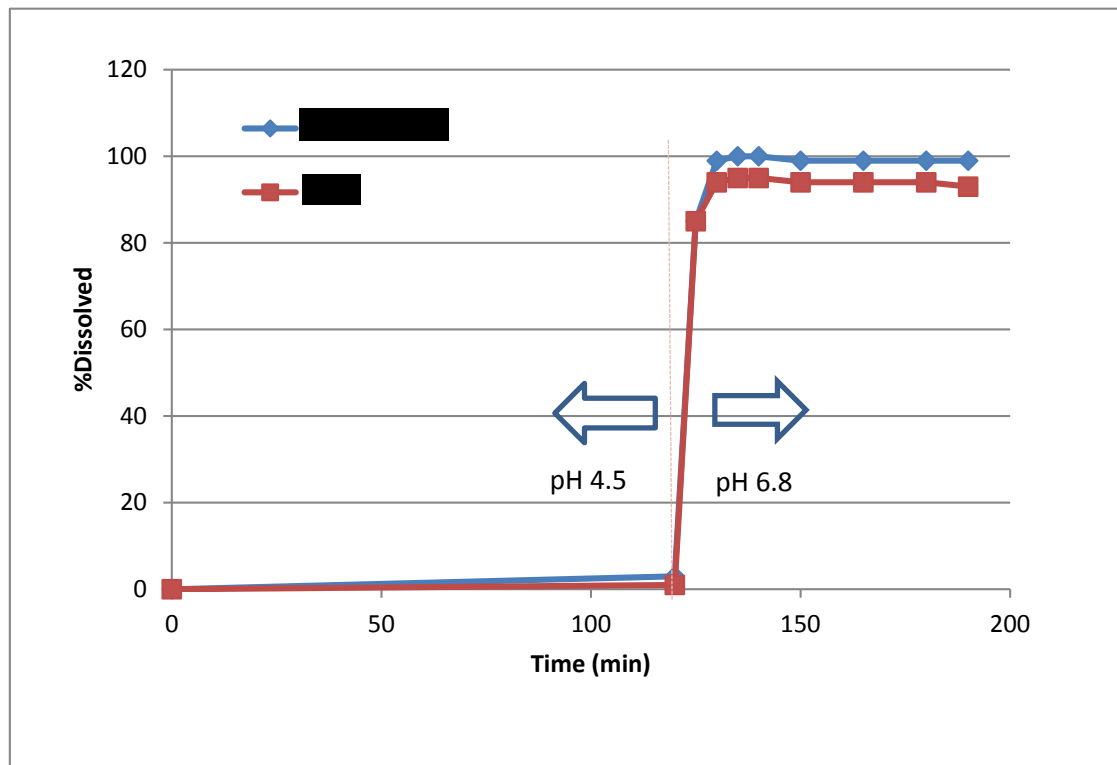


図 2.7.1.2.4.3-5 社製及び 社製 240 mg 製剤の溶出プロファイル
(食後条件、各 12 カプセル)

Source: 2.3.P.2.2.1, 図 2.3.P.2.2.1-8 (3.2.P.2.2 Figure 8)

社製及び 社製の 120 mg 及び 240 mg 製剤の溶出プロファイルについて、より低い pH の緩衝液ステージ (pH 6.0) 及びより低いパドル回転速度 (75 rpm) の条件でも比較評価した。その結果を図 2.7.1.2.4.3-6 及び図 2.7.1.2.4.3-7 に示す。

これらの 2 製剤はいずれも同等の溶出特性を示した。両製剤は塩酸 0.1 mol/L 中で 120 分間処理しても、有意な溶出は認められなかった (約 %) (酸ステージ)。pH 6.0 の緩衝液ステージでは、有効成分の %超が 15 分以内に溶出した (社製: %, 社製: %)。

得られたデータより、社製の両製剤間並びに社製及び 社製の 120 mg 及び 240 mg 製剤の両製剤間に有意な差はみられず、製剤の溶出特性に影響しないことが確認された。

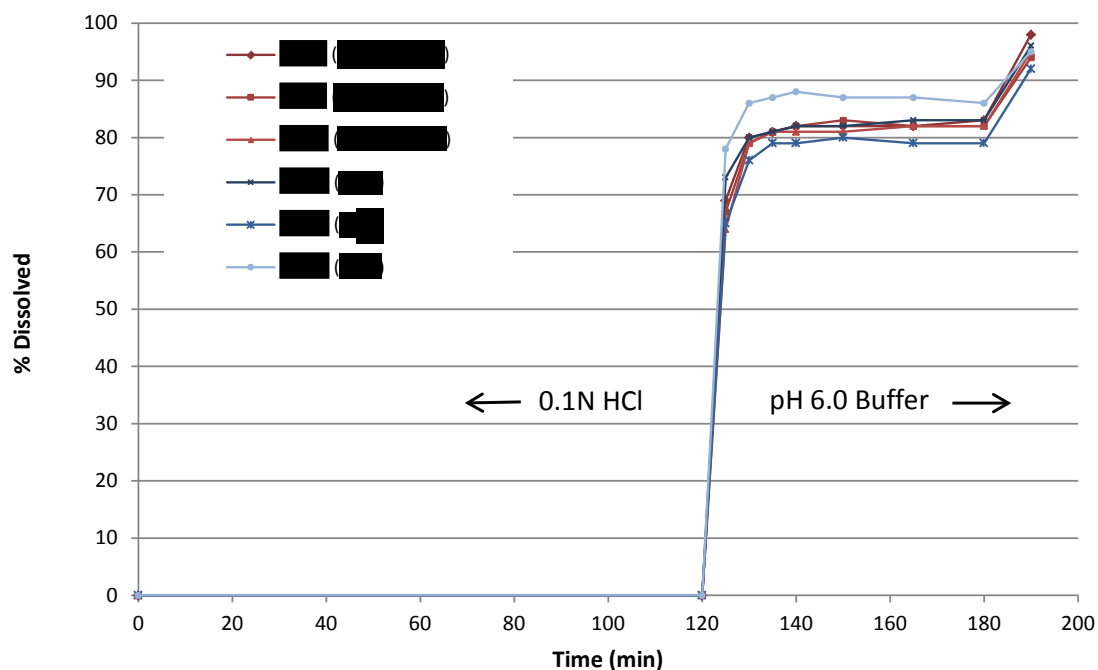


図 2.7.1.2.4.3-6 社製及び 社製 120 mg 製剤の溶出プロファイル
(緩衝液ステージ pH 6.0、パドル回転速度 75 rpm において 12 カプセルずつ試験)
Source: 2.3.P.2.2.1, 図 2.3.P.2.2.1-9 (3.2.P.2.2 Figure 12)

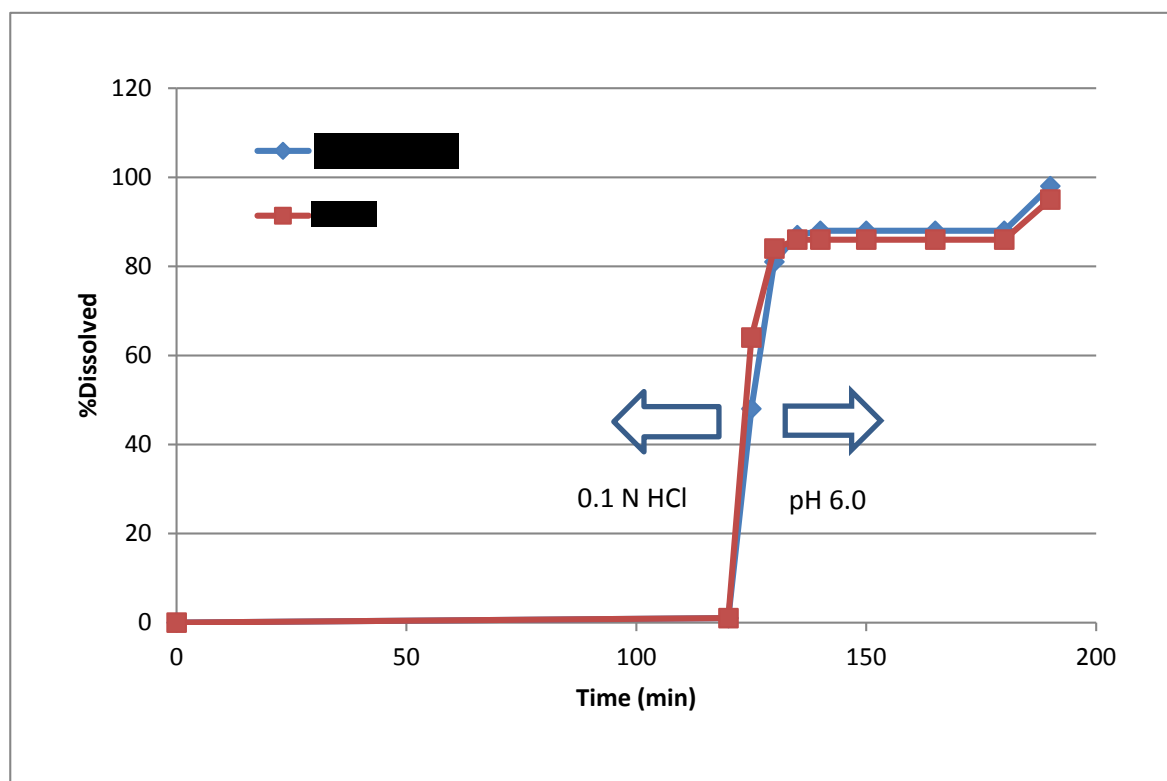


図 2.7.1.2.4.3-7 社製及び 社製 240 mg 製剤の溶出プロファイル
(緩衝液ステージ pH 6.0、パドル回転速度 75 rpm において 12 カプセルずつ試験)
Source: 2.3.P.2.2.1, 図 2.3.P.2.2.1-10 (3.2.P.2.2 Figure 9)

2.7.1.2.4.4 エタノール存在下での酸ステージにおける DMF の溶出プロファイル

0.1 mol/L 塩酸（酸ステージ）中のエタノール量を増加させながら DMF の *in vitro* 溶出試験（BG00012 カプセル剤からの溶出）を実施した。これらの試験では、エタノールが BG00012 の腸溶コーティングマイクロ錠に影響を与え、その結果として過量放出を引き起こす可能性を検討した。

BG00012 製剤の 3 ロット（109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験で使用した製剤ロット番号は、それぞれ [REDACTED]、[REDACTED]、及び [REDACTED]）について、0～40 vol%の異なる量のエタノールを含有する 0.1 mol/L 塩酸（酸ステージ）中で溶出プロファイルを記録した。試験開始 15、30、45、60、90、及び 120 分時点で試料を採取し、放出された DMF の割合（%）を分析した。代表的な溶出プロファイルを表 2.7.1.2.4.4-1 にまとめ、図 2.7.1.2.4.4-1 に示す。

ロット番号 [REDACTED]、[REDACTED]、及び [REDACTED] で同様の結果が得られた。酸ステージで最大 5 vol%のエタノールが存在しても溶出プロファイルに重大な影響は認められず、得られた結果は酸ステージの許容基準を満たしていた。

酸ステージでエタノールの相対量を 20 vol%に増加させると、120 分後の DMF 溶出率は [REDACTED]～[REDACTED]%であった。これらの結果は、酸ステージの許容基準を満たさなかった。酸ステージでエタノールの相対量を 40 vol%に増加させると、15 分後の DMF 溶出率は [REDACTED]～[REDACTED]%であった。120 分後には DMF がほぼ完全に溶出した。

この *in vitro* 溶出試験では、酸ステージで最大 5 vol%の割合でエタノールが存在しても溶出プロファイルに重大な影響は生じなかった。この結果は、125 mL のワインを摂取した MS 患者集団のデータ（アルコール含有量で標準化）に基づき、アルコールが MMF の PK プロファイルに影響しないことを示した 109MS101 試験の臨床成績を裏付けている（5.3.3.2-1 109MS101 11.2 項及び 2.7.2 臨床薬理試験 2.7.2.2.3.3 項及び表 2.7.2.2.3.3-2）。

表 2.7.1.2.4.4-1 0、5、20、及び 40%エタノール存在下での酸ステージにおける BG00012 カプセル剤（ロット番号：[REDACTED]）の DMF の溶出プロファイル

Time (min)	Percent DMF Dissolved			
	0% Ethanol	5% Ethanol	20% Ethanol	40% Ethanol
0	0.00	0.00	0.00	0.00
15	0.49	0.55	0.75	81.29
30	0.56	0.68	2.46	97.22
45	0.60	0.77	7.13	98.39
60	0.62	0.89	16.19	98.71
90	0.70	1.07	40.33	98.65
120	0.79	1.42	60.30	98.97

Source: 2.3.P.2.2.5, 表 2.3.P.2.2.5-1 (3.2.P.2.2 Table 16) (ロット番号：[REDACTED]のみ抜粋)

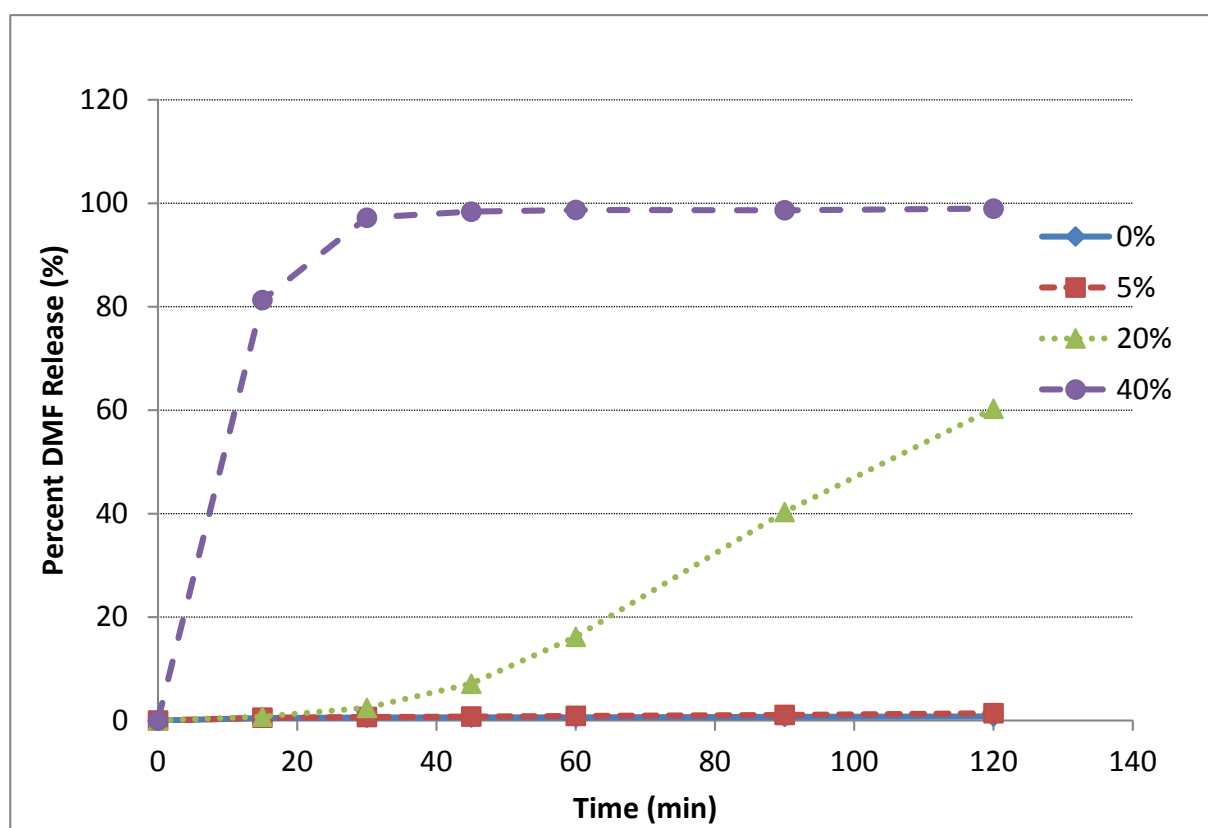


図 2.7.1.2.4.4-1 0、5、20、及び 40%エタノール存在下での酸ステージにおける BG00012 カプセル剤（ロット番号：[REDACTED]）の DMF の溶出プロファイル

Source: 2.3.P.2.2.5, 表 2.3.P.2.2.5-1 (ロット番号：[REDACTED] のみ抜粋)

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 製剤

BG00012 製剤は、腸溶コーティングマイクロ錠をゼラチン硬カプセルに充填したカプセル剤である。臨床開発で使用した BG00012 製剤は、DMF 120 mg 含有のカプセル剤 1 種類であり、MS における BG00012 の臨床開発を通じて使用した。ピボタル第 III 相試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）では、240 mg BID 及び TID の投与法で各投与時に BG00012 の 120 mg カプセル剤 2 個を使用した。各投与時にカプセル剤 2 個を服用することは患者にとって不便となる可能性があるため、ピボタル第 III 相試験の開始後に有効成分含量を増量した BG00012 製剤（240 mg カプセル剤）を開発した。この 240 mg カプセル剤はカプセルの大きさを変えずに、カプセル 1 個により多量の DMF を入れる必要があったため、120 mg カプセル剤と 240 mg カプセル剤の間に軽微な変更を導入した。これら両製剤は、生物学的に同等であることが証明された。また、XXXXXXXXXX 社製及び XXXXXXXXXX 社製の 120 mg 及び 240 mg 製剤の成分並びに規格及び試験方法は同一であり、生物学的に同等であることも示された（2.7.1.2.3 項）。

2.7.1.3.2 生体試料中の分析法

血漿検体中の MMF を測定するための頑健な LC-MS/MS 法を開発し、バリデートした。以前の感度が低い HPLC-UV 法の代わりに LC-MS/MS 法を導入し、その後の大半の臨床薬理試験（表 2.7.1.1.2-1）及び本モジュールに記載した BA 及び BE 試験（それぞれ 2.7.1.2.2 項及び 2.7.1.2.3 項）に使用した。

PG、セロトニン、ヒスタミン等の PD 忍容性パラメーターを測定する分析法、並びに Nrf2 経路の活性化と関連したバイオマーカー（HO-1 及び NQO-1）の濃度を測定し、作用機序を明らかにする分析法を開発した。

2.7.1.3.3 相対的 BA

BG00012 の標準製剤の腸溶コーティングマイクロ錠ではより緩徐な放出が予想されたため、109HV105 試験から得られた PK の知見は予測できるものであり、健康被験者における既知の PK データと一致していた。BG00012 の標準製剤及び API 製剤間で $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ が同等であったことから、腸溶コーティングは総曝露量又は $t_{1/2}$ に対して有意な影響はないと考えられた。API 製剤の濃度 - 時間プロファイルは標準製剤と比較して短い t_{lag} 、早い t_{max} 、及び低い C_{max} を示した。BG00012 の標準製剤又は API 製剤の投与後には、過去に報告された健康被験者のデータと一致して PK プロファイルに大きな個体間及び個体内変動が認められた。

2.7.1.3.4 BE

BG00012 240 mg を含有するカプセル剤 1 個と BG00012 120 mg を含有するカプセル剤 2 個の XXXXXXXXXX 社製両製剤間並びに 2 カ所の異なる製造所で製造された両 240 mg 製剤（XXXXXXXXXX 社製製剤：対照製剤、XXXXXXXXXX 社製製剤：被験製剤）の BE を検討した。

C_{max} 、 AUC_{0-12} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 CL/F 、 t_{max} 、 t_{lag} 、及び $t_{1/2}$ 等の注目した全ての PK パラメーターは、XXXXXXXXXX 社製の 240 mg 製剤 1 個と 120 mg 製剤 2 個の 2 製剤間並びに XXXXXXXXXX 社製及び XXXXXXXXXX 社製の 240 mg 製剤間で同様であった。これらの試験で算出した全ての PK パラメーターは、BG00012 を同用量で単回投与した他の PK 試験から得られた結果と一致していた。

2.7.1.3.5 *In vitro* 溶出試験

空腹及び食後の状態を意図した条件下において、[] 社製並びに [] 社製の 120 mg 及び 240 mg 製剤は、酸ステージでは有意な放出を示さなかったのに対し（0.1 mol/L の塩酸での空腹条件下及び pH 4.5 の緩衝液での食後条件下で 120 分間処理後にそれぞれ []%未満及び約 []%）、緩衝液ステージ（pH 6.8）及び代替緩衝液（pH 6.0）では [] 社製並びに [] 社製の 120 mg 及び 240 mg 製剤に迅速な溶出が認められ、有効成分の []%超が 30 分未満の間に溶出した。このように、120 mg と 240 mg の製剤間での有意な差は認められず、その差は製剤の溶出特性に影響しなかった。同様に、[] 社製及び [] 社製の 120 mg 及び 240 mg 製剤の 2 製剤間の溶出特性にも有意な差は認められなかった。

0.1 mol/L 塩酸（酸ステージ）中のエタノール量を増加させながら実施した DMF の *in vitro* 溶出試験（BG00012 カプセル剤からの溶出）では、エタノールが BG00012 の腸溶コーティングマイクロ錠に影響を与え、その結果として過量放出を引き起こす可能性を検討した。酸ステージで最大 5 vol%のエタノールが存在しても溶出プロファイルに重大な影響は認められず、得られた結果は酸ステージの許容基準を満たしていた。一方、酸ステージで 20 vol%及び 40 vol%のエタノールが存在すると、酸ステージの許容基準を超える DMF 溶出率が生じた。

参考文献

- 1) Litjens NH, Rademaker M, Ravensbergen B, et al. Monomethylfumarate affects polarization of monocyte-derived dendritic cells resulting in down-regulated Th1 lymphocyte responses. *European Journal of Immunology*. 2004;34(2):565-75. [\[M5.4-68\]](#)
- 2) Werdenberg D. Stability, permeability and pharmacokinetics of perorally administered fumarates [dissertation]. [Zürich (Switzerland)]: Swiss Federal Institute of Technology; 2003. [\[M5.4-127\]](#)
- 3) Linker RA, Lee DH, Ryan S, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*. 2011;134(Pt 3):678- 92. [\[M5.4-67\]](#)

2.7.1.4 付録

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析

フマル酸ジメチル

表 2.7.1.4-1 相対的 BA 試験の要約

試験番号 添付資料番号 (資料区分)	試験の目的	試験デザイン	用量 (ロット番号)	被験者数 評価数／登録数 平均年齢 (年齢範囲)	パラメーターの平均値 (SD) 及び／又は中央値[min, max]						幾何平均値の比 ^a (90% CI)	
					t _{lag} (h)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (µg•h/mL)	AUC _{0-∞} (µg•h/mL)	C _{max}	AUC _{0-∞}
109HV105 5.3.1.1-1 (評価)	健康成人男性被験者を対象とした標準製剤と API 製剤の PK、安全性、及び忍容性を評価する。	第 I 相単施設無作為化非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験 単回投与 休薬期間：最大 8 日間	標準製剤 120 mg × 2 (45-09-054)	13 (PK)、 12 (BA) /14 38.6 (18～55)	0.73 (0.78) 0.50 [0.0, 3.0]	0.92 (0.86)	2.66 (1.08) 3.00 [1.0, 5.0]	1.75 (0.34)	3.03 (0.75)	3.05 (0.78)	70.2 (51.9～ 94.8)	97.4 (84.8～ 112.0)
			API 製剤 240 mg (44668)		0.00 (0.00) 0.00 [0.0, 0.0]		1.92 (1.22) 2.00 [0.5, 5.0]	1.41 (0.97)	3.00 (0.68)	3.02 (0.69)		

^a 幾何平均値の比 = (API 製剤の幾何平均値／標準製剤の幾何平均値) × 100

表 2.7.1.4-2 BE 試験の要約

試験番号 添付資料番号 (資料区分)	試験の目的	試験デザイン	用量 (ロット番号)	被験者数 評価数／登録数 平均年齢 (年齢範囲)	パラメーターの平均値 (SD) 及び／又は中央値[min, max]						幾何平均値の比 ^a (90% CI)	
					t _{lag} (h)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (µg•h/mL)	AUC _{0-∞} (µg•h/mL)	C _{max}	AUC _{0-∞}
109HV107 5.3.1.2-1 (評価)	健康成人被験者を対象として、BG00012 の 240 mg カプセル剤 (被験製剤) 1 個と BG00012 の 120 mg カプセル剤 (対照製剤) 2 個の BE を証明する。	第 I 相単施設無作為化非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験 単回投与 休薬期間：最大 7 日間	BG00012 120 mg × 2 (34-11-007)	77 (BE) /81 32.6 (19～56)	0.48 (0.61) 0.50 [0.0, 3.0]	0.73 (0.27)	2.41 (1.15) 2.00 [0.5, 6.0]	2.34 (1.13)	3.85 (1.24)	3.87 (1.24)	1.06 (0.96～ 1.16)	1.03 (0.99～ 1.07)
			BG00012 240 mg × 1 (54164D)		0.45 (0.61) 0.00 [0.0, 3.0]		2.48 (1.08) 2.00 [0.5, 5.0]	2.42 (0.95)	3.93 (1.13)	3.98 (1.15)		
109HV109 5.3.1.2-2 (参考)	健康成人被験者を対象として、BG00012 240 mg カプセル剤 (被験製剤、 社製：被験製剤、 社製：対照製剤) 各 1 個の BE を証明する。	第 I 相単施設無作為化単盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験 単回投与 休薬期間：最大 7 日間	BG00012 240 mg (社製) (541564D)	73 (AUC _{0-∞} BE)、 76 (C _{max} BE)/80 30.3 (18～54)	0.55 (0.74) 0.00 [0.0, 3.0]	0.83 (0.59)	2.61 (1.44) 2.00 [1.0, 10.0]	2.26 (0.90)	3.61 (0.98)	3.65 (1.00)	0.90 (0.82～ 0.99)	0.96 (0.91～ 1.00)
			BG00012 240 mg (社製) (A09433-001101)		0.80 (0.83) 0.50 [0.0, 4.0]		2.61 (1.17) 2.00 [1.0, 6.0]	2.12 (1.00)	3.50 (1.12)	3.57 (1.13)		

^a 幾何平均値の比 = 被験製剤の幾何平均値／標準製剤の幾何平均値

テクフィデラカプセル 120 mg
テクフィデラカプセル 240 mg

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

	頁
略号一覧表.....	7
化合物一覧表.....	10
2.7.2 臨床薬理試験	11
2.7.2.1 背景及び概観	11
2.7.2.2 個々の試験結果の要約	14
2.7.2.2.1 <i>In vitro</i> 試験	14
2.7.2.2.1.1 血漿蛋白結合及び赤血球分配	14
2.7.2.2.1.2 血漿及びミクロソーム安定性	14
2.7.2.2.1.3 CYP 阻害作用	15
2.7.2.2.1.4 P-糖蛋白阻害作用	16
2.7.2.2.1.5 CYP 及び P-gp 誘導作用	17
2.7.2.2.2 単回投与 PK 試験	20
2.7.2.2.2.1 IKP/ID33 試験	20
2.7.2.2.2.2 109HV101 試験	23
2.7.2.2.3 反復投与 PK 試験	25
2.7.2.2.3.1 FAG-201-FG-PK-03/04 試験	25
2.7.2.2.3.2 109HV106 試験	27
2.7.2.2.3.3 109MS101 試験	30
2.7.2.2.3.4 109HV108 試験	34
2.7.2.2.4 ¹⁴ C 標識 DMF の <i>in vivo</i> 吸収、代謝、及び排泄試験（109HV102 試験）	38
2.7.2.2.5 MMF 曝露に及ぼす併用投与の影響	41
2.7.2.2.5.1 109HV103 試験（BG00012 と IFNβ-1a の併用投与）	41
2.7.2.2.5.2 109HV104 試験（BG00012 と GA の併用投与）	43
2.7.2.2.5.3 109HV106 試験（BG00012 と ASA [アスピリン] の併用投与試験）	45
2.7.2.2.5.4 109HV113 試験（BG00012 と OC の併用投与試験）	45
2.7.2.2.6 特別な集団	45
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析	47
2.7.2.3.1 BG00012 の体内動態特性	47
2.7.2.3.2 BG00012 の 1 回投与時の PK	47
2.7.2.3.3 BG00012 の複数回投与時の PK	48
2.7.2.3.3.1 健康被験者を対象とした BG00012 の複数回投与時の PK	48
2.7.2.3.3.2 MS 患者を対象とした BG00012 の複数回投与時の PK	48
2.7.2.3.4 PK に影響を及ぼす要因及び特別な集団	48
2.7.2.3.5 食事の影響	49
2.7.2.3.6 アルコールの影響	49
2.7.2.3.7 BG00012 の排泄	49
2.7.2.3.8 <i>In vitro</i> での血漿蛋白結合及び代謝安定性	50
2.7.2.3.9 薬物間相互作用	50
2.7.2.3.9.1 <i>In vitro</i> における CYP 及び P-gp の阻害試験及び誘導試験	50

2.7.2.3.9.2	MMF の曝露量に及ぼす併用薬の影響	50
2.7.2.3.10	結論	50
2.7.2.4	特別な試験	57
2.7.2.4.1	潮紅の潜在的なメディエーター	57
2.7.2.4.1.1	FAG-201-BG-PK-01/02 試験	57
2.7.2.4.1.2	109HV106 試験	57
2.7.2.4.2	PK/PD 相関	58
2.7.2.4.2.1	109HV101 試験 (QT/QTc 評価試験)	58
2.7.2.4.2.2	109HV106 試験	58
2.7.2.4.3	作用機序 (Nrf2 経路の活性化)	59
2.7.2.4.3.1	109RA201 試験	59
2.7.2.4.3.2	109MS301 試験	60
2.7.2.5	付録	63

表目次

表 2.7.2.2.1.1-1	ヒト血漿中 MMF の非結合分画 (P00012-10-05 試験)	14
表 2.7.2.2.1.3-1	ミクロソーム中での cDNA 発現 CYP 活性を用いた DMF 及び MMF による CYP 分子種選択的活性の阻害 (P00012-04-13 試験)	15
表 2.7.2.2.1.3-2	CYP 阻害作用に関する結果	16
表 2.7.2.2.1.5-1	ヒト肝細胞を用いた MMF 又は典型的な誘導物質による CYP 誘導作用 (P00012-04-14 試験)	18
表 2.7.2.2.1.5-2	3 名のドナー由来肝細胞中で CYP2B6 により触媒された S-メフェニトイン-N-デメチラーゼ活性に及ぼす MMF 及び陽性対照 PB の影響 (P00012-06-05 試験)	19
表 2.7.2.2.1.5-3	3 名のドナー由来肝細胞中での CYP2B6 の mRNA 発現に及ぼす MMF 及び陽性対照 PB の影響 (P00012-06-05 試験)	19
表 2.7.2.2.1.5-4	3 名のドナー由来肝細胞中での CYP2C8 の mRNA 発現に及ぼす MMF 並びに陽性対照 PB 及び RIF の影響 (P00012-06-05 試験)	20
表 2.7.2.2.1.5-5	3 名のドナー由来肝細胞中での P-gp の mRNA 発現の及ぼす MMF 並びに陽性対照 PB 及び RIF の影響 (P00012-06-05 試験)	20
表 2.7.2.2.2.1-1	BG00012 の PK パラメーターの要約 (IKP/ID33 試験)	22
表 2.7.2.2.2.2-1	BG00012 の PK パラメーターの要約 (109HV101 試験)	24
表 2.7.2.2.3.1-1	BG00012 120 mg TID、2 日間投与したときの MMF の PK パラメーター (FAG-201-FG-PK-03/04 試験)	26
表 2.7.2.2.3.1-2	BG00012 240 mg TID、2 日間投与したときの MMF の PK パラメーター (FAG-201-FG-PK-03/04 試験)	27
表 2.7.2.2.3.2-1	血漿中 MMF 濃度の PK パラメーター (109HV106 試験)	29
表 2.7.2.2.3.3-1	MMF の PK パラメーターの要約 (109MS101 試験)	32
表 2.7.2.2.3.3-2	MMF の AUC 及び C _{max} に対する ANOVA (連続変数: 体重) (109MS101 試験)	33
表 2.7.2.2.3.4-1	ノンコンパートメント解析により得られた MMF の PK パラメーター (109HV108 試験)	37
表 2.7.2.2.4-1	健康成人男性被験者 8 例への ¹⁴ C 標識 DMF 単回投与後の呼気、尿、及び糞便中の総放射能回収率 (109HV102 試験)	39
表 2.7.2.2.4-2	代謝物組成の要約 (109HV102 試験)	40
表 2.7.2.2.5.1-1	MMF のノンコンパートメント解析により求めた PK パラメーターの要約 (109HV103 試験)	42
表 2.7.2.2.5.2-1	MMF のノンコンパートメント解析により求めた PK パラメーターの要約 (109HV104 試験)	44
表 2.7.2.3.10-1	BG00012 の 1 回投与時の PK パラメーターの要約 (健康被験者)	52
表 2.7.2.3.10-2	BG00012 の複数回投与時の PK パラメーターの要約 (健康被験者及び MS 患者)	55
表 2.7.2.5-1	健康被験者を対象とした単回投与による PK 試験の要約	64
表 2.7.2.5-2	健康被験者を対象とした反復投与による PK 試験の要約	65
表 2.7.2.5-3	健康被験者における食事の影響試験の要約	68
表 2.7.2.5-4	ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験の要約	69
表 2.7.2.5-5	健康被験者を対象とした薬物相互作用試験の要約	75

表 2.7.2.5-6	MS 患者を対象とした PK 試験の要約	76
表 2.7.2.5-7	乾癬患者、RA 患者、及び MS 患者を対象とした PD 試験の要約	77

図目次

図 2.7.2.2.1-1 BG00012 240 mg を投与したときの被験者別の血漿中 MMF 濃度の経時的推移 (IKP/ID33 試験)	21
図 2.7.2.2.2-1 BG00012 240 mg 及び 360 mg 単回投与後の平均血漿中 MMF 濃度の経時的推移 (109HV101 試験)	23
図 2.7.2.3.4-1 BG00012 120 mg BID 投与したときの平均血漿中 MMF 濃度 - 時間曲線 (109HV108 試験)	35
図 2.7.2.3.4-2 BG00012 240 mg BID 投与したときの平均血漿中 MMF 濃度 - 時間曲線 (109HV108 試験)	36
図 2.7.2.3.4-3 BG00012 120 mg BID 及び 240 mg BID 投与したときの民族間の PK パラメーター (109HV108 試験)	38
図 2.7.2.4-1 BG00012 の推定代謝経路.....	40
図 2.7.2.4.2-1 ASA 非併用下で BG00012 240 mg を BID 投与した際の投与時点別及び被験者別の血漿中 MMF 濃度と総合的な FSS スコアの関係 (109HV106 試験)	59

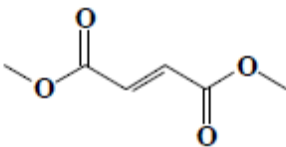
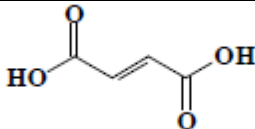
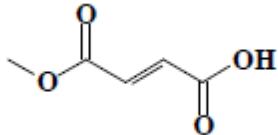
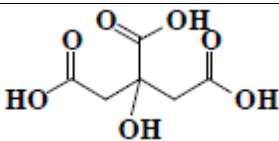
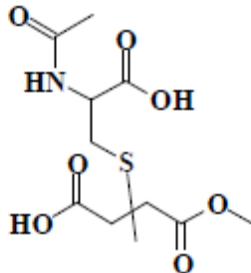
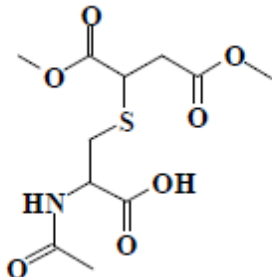
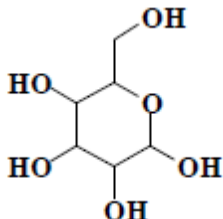
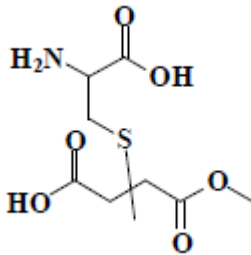
略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）又は内容説明
AGIS	Acute Gastrointestinal Symptom Scale	急性消化管症状評価尺度
AME	Absorption, metabolism, and excretion	吸収、代謝、及び排泄
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
ASA	Acetylsalicylic acid, aspirin	アセチルサリチル酸
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from time of first dose to t hours later	投与後 t 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄ N	Dose- and weight-normalized (to a nominal dose of 1 mg/kg) AUC ₀₋₂₄	用量及び体重（1 mg/kg）で標準化した AUC ₀₋₂₄
AUC _{0-∞}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable value	定量可能な最終測定値までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{0-τ}	Area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval	1 投与間隔の血漿中濃度 - 時間曲線下面積
B2M	Beta-2 microglobulin	β2 ミクログロブリン
BG00012	Dimethyl fumarate	フマル酸ジメチル
BID	2 times per day	1 日 2 回
BMQ	Bowel Movement Questionnaire	排便に関する質問票
cDNA	Complementary deoxyribonucleic acid	相補的デオキシリボ核酸
CI	Confidence interval	信頼区間
Cl/F	Apparent total plasma clearance	見かけの血漿クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{max} N	Dose- and weight-normalized (to a nominal dose of 1 mg/kg) C _{max}	用量及び体重 (1 mg/kg) で標準化した C _{max}
CO ₂	Carbon dioxide	二酸化炭素
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DMF	Dimethyl fumarate	フマル酸ジメチル
EE	Ethinyl estradiol	エチニルエストラジオール
FSS	Flushing Severity Scale	潮紅重症度尺度
GA	Glatiramer acetate	グラチラマー酢酸塩
GFSS	Global Flushing Severity Scale	全般的潮紅重症度尺度
GLP	Good Laboratory Practices	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）又は内容説明
GSD	Geometric standard deviation	幾何標準偏差
h	Hour	時間
Hct	Hematocrit	ヘマトクリット
HO-1	Heme oxygenase-1	ヘムオキシゲナーゼ 1
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IFNβ-1a	Interferon beta-1a	インターフェロン β-1a
IM	Intramuscular	筋肉内
K _{WB/PL}	Whole blood to plasma partition coefficient	血液／血漿間濃度比
K _{RBC/PL}	Red blood cell to plasma partition coefficient	血球／血漿間濃度比
LC-MS/MS	Liquid chromatography - mass spectrometry	液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
MMF	Monomethyl fumarate	フマル酸モノメチル
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	Multiple sclerosis	多発性硬化症
N.A.	Not applicable	該当なし
NAD(P)H	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
N.C.	Not calculated	算出せず
NG	norgestimate	N.A.
NQO-1	NAD(P)H dehydrogenase quinone 1	NAD(P)H デヒドロゲナーゼキノン-1
Nrf2	Nuclear factor (erythroid-derived 2) related factor 2	N.A.
OC	ORTHO-CYCLEN®	活性錠剤 21 錠（NG 250 µg+EE 35 µg）及び非活性錠 7 錠からなる経口避妊薬
OGISS	Overall Gastrointestinal Symptom Scale	全般的消化管症状評価尺度
PB	Phenobarbital	フェノバルビタール
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PD	Pharmacodynamic, pharmacodynamics	薬力学（的）
PG	Prostaglandin	プロスタグランジン
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PK	Pharmacokinetic, pharmacokinetics	薬物動態、薬物動態学（的）
QTc	corrected QT	補正 QT
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
λ	Apparent plasma terminal elimination rate constant	血漿中濃度の見かけの最終消失速度定数
RIF	Rifampicin	リファンピシン

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）又は内容説明
SC	Subcutaneous, subcutaneously	皮下
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TCA	Tricarboxylic acid	トリカルボン酸
TID	3 times per day	1 日 3 回
t_{lag}	Lag time	ラグタイム
t_{last}	Elimination half-life to the last measurable collection time	定量可能な最終時点までの $t_{1/2}$
t_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
$TNF\alpha$	Tumor necrosis factor alpha	腫瘍壊死因子 α
V_z/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
w/	With	併用下
w/o	Without	非併用下

化合物一覧表

化合物コード	化学名	構造式
BG00012 (DMF) (フマル酸ジメチル)	Dimethyl (E)-but-2-enedioate 別名：Dimethyl fumarate	
M1 (フマル酸)	(E)-but-2-enedioic acid 別名：Fumaric acid	
M2 (MMF) (フマル酸モノメチル)	(E)-4-methoxy-4-oxobut-2-enoic acid 別名：Monomethyl fumarate	
M5 (クエン酸)	2-Hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylic acid 別名：Citric Acid	
M6 (コハク酸モノメチルの N-アセチルシステ イン抱合体)	N-acetylcysteine conjugates of monomethyl succinate	
M7 (コハク酸ジメチルの N-アセチルシステ イン抱合体)	N-acetylcysteine conjugates of dimethyl succinate	
M8 (ブドウ糖)	D-Glucopyranose 別名：Glucose	
M9 (コハク酸モノメチルの システイン抱合体)	Cysteine conjugates of monomethyl succinate	

Source: 5.3.3.1-4 109HV102, 16.1.10.1 Table 10, 11 より改変

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

BG00012（フマル酸ジメチル [DMF]）の臨床薬理及び体内動態特性は詳細に評価され、一貫して特徴が明確な挙動を示す頑健なエビデンスが得られた。本申請資料には、健康被験者、多発性硬化症（MS）患者、乾癬患者、及び関節リウマチ（RA）患者を対象として実施した *in vivo* 生物薬剤学試験／臨床薬理試験が含まれている。健康成人被験者及び MS 患者における経口投与後の BG00012 の薬物動態（PK）、血漿蛋白結合率、ヒト血漿中及び肝ミクロソーム中の BG00012 の安定性、肝代謝、及び薬物相互作用の可能性について後述する。また、作用機序の検討についても考察する。異なる製剤の使用を含む健康被験者を対象とした生物薬剤学試験（109HV105 試験、109HV107 試験、及び 109HV109 試験）については、[2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法](#)に示す。

BG00012 に関する臨床薬理試験は全て標準臨床製剤（DMF [BG00012] 120 mg を含有する腸溶コーティングマイクロ錠を充填したゼラチン硬カプセル）を用いて実施した（[2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法](#)）。DMF を経口投与すると速やかにかつ完全に加水分解され、同様に薬理活性を有するフマル酸モノメチル（MMF）が生成される。この加水分解の主要経路が腸腔内、腸細胞内、又は肝臓における初回通過時かどうかは不明である。一般に、BG00012 の経口投与後では、血漿中 DMF は定量できないため、これまでに実施したいずれの臨床試験においても PK 解析は血漿中 MMF 濃度について測定した。

健康成人被験者を対象とした単回投与試験は 120、240、及び 360 mg の用量で実施した（2.7.2.2.2.1 項及び 2.7.2.2.2.2 項）。最初の試験では、主要目的として用量漸増時の MMF の PK 特性を検討した。2 番目の試験の主要目的は、BG00012 が補正 QT（QTc）間隔に及ぼす影響を評価することであった。

MMF の PK を評価するための健康成人被験者を対象とした反復投与試験では、120 mg（1 日 2 回 [BID] 又は 1 日 3 回 [TID]）、240 mg（BID 又は TID）、及び 360 mg BID 投与を 1～4 日にわたり実施した（2.7.2.2.3.1 項、2.7.2.2.3.2 項、及び 2.7.2.2.3.4 項）。潮紅の発現により盲検性が破られる可能性を回避するため、BG00012 の第 II/III 相試験では PK 解析を実施しなかった。特に様々な人口統計学的特性を持つ MS 患者を登録した別の反復投与 PK 試験（109MS101 試験）では、BG00012 を 240 mg BID 又は 240 mg TID で 1 日間投与した後の PK を評価した（2.7.2.2.3.3 項）。109HV108 試験で得られた日本人、中国人、及び白人被験者の PK パラメーターは、先行試験において BG00012 に対し得られた曝露量の範囲内であった（2.7.2.2.3.4 項）。したがって、日本人患者による用量調節の必要性はないものと考えられ、本試験は、日本人及び外国人被験者を対象とした第 III 相有効性及び安全性試験である 109MS305 試験における BG00012 240 mg BID による検討を支持するものであった。

BG00012 の単回投与及び反復投与時の PK プロファイルは、いずれも大きな個体間変動及び不規則な形状を示したが、BG00012 は検討した全用量及び投与回数を通じて、一貫して特徴が明確な挙動を示した。全用量における BG00012 曝露量は、おおむね用量と比例していることが示された。BG00012 は速やかに排泄されるため、反復投与時における MMF 曝露の意義のある蓄積は認められなかった。健康被験者集団と MS 患者集団において求めた MMF の PK パラメーターに差は認められなかった。

BG00012 の PK に対する人口統計学的要因の影響について、健康被験者及び MS 患者のそれぞれを対象とする数試験において検討した。MS 患者における MMF の PK パラメーターに影響を及

ばす重要な共変量として体重が特定された (2.7.2.2.3.3 項)。体重を考慮すると、年齢及び性別は PK に軽微な影響を及ぼすに過ぎなかった。ピボタル第 III 相臨床試験の結果から、年齢、性別、及び体重は MS 患者における BG00012 の有効性又は安全性指標に影響を及ぼさないことが示された (それぞれ、2.7.3 臨床的有效性 2.7.3.4 項及び 2.7.4 臨床的安全性 2.7.4.5.1 項)。

BG00012 曝露量に及ぼす食事の影響を検討するために、低脂肪食 (標準食) 及び高脂肪食摂取後の MMF の PK パラメーターを別個の 2 試験 (それぞれ、2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析 2.7.1.2.1.1 項及び 2.7.1.2.1.2 項) において検討した。低脂肪食では、BG00012 を食後投与しても MMF の最高血漿中濃度 (C_{max}) に変化はみられなかったが、高脂肪食では MMF の最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) の遅延及び C_{max} の全般的な低下がみられた。これ以外には MMF の PK パラメーターに対する実質的な影響は認められなかった。曝露された被験者の忍容性を改善するため、食事の影響が軽度であることから、第 III 相試験では BG00012 を食後投与するように推奨した。

アルコールは BG00012 マイクロ錠の腸溶コーティングに影響を及ぼす可能性があり、BG00012 の即時放出 (過量放出 [dose dumping]) を招くおそれがあるため、MMF の PK パラメーターに及ぼすアルコール摂取の影響を MS 患者の部分集団を対象として検討した (2.7.2.2.3.3 項)。アルコール摂取が MMF の PK パラメーターに及ぼす影響は認められず、胃液中のエタノール量を増加させながら実施した BG00012 の *in vitro* 溶出試験で得られた結果が裏付けられた (2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析 2.7.1.2.4.4 項及び 2.7.1.3.5 項)。

健康成人男性被験者を対象として BG00012 の吸収、代謝、及び排泄 (AME) を検討するために、 ^{14}C 標識 DMF (dimethyl [2,3- ^{14}C] fumarate) を 240 mg の用量で単回経口投与した (2.7.2.2.4 項)。DMF は速やかに吸収され、 ^{14}C 標識 DMF 由来放射能の C_{max} は投与後 1 時間以内に認められた。DMF の尿中排泄量が投与量の 0.1% 未満であり、ヒトにおいて DMF は広範に代謝された。投与した総放射能の 1% 未満が糞便中で検出されたことから、DMF は本質的に完全に吸収されたことが示唆された。DMF は主にエステル加水分解及びトリカルボン酸 (TCA) 回路を介して代謝され、二酸化炭素 (CO_2) として排出される呼吸中排泄が主要排泄経路である。腎排泄はわずかであり、投与された BG00012 関連物質の 15.5% にとどまっていた。これらの所見より、腎障害及び肝障害患者を対象とした試験を実施する必要はないと判断し、実施しなかった。DMF の AME プロファイルを考慮して、腎障害及び肝障害を有する患者に対して用量調節をすることなく投与しても差し支えないと考えられる。

DMF から MMF への変換及び MMF の下流での代謝はエステラーゼを介した代謝反応であり、更に TCA 回路を介した代謝を受け、チトクローム P450 (CYP) 系は関与しない。このため、CYP を介した薬物相互作用が生じる可能性は低い。BG00012 の薬物相互作用の可能性が低いことは、一連の *in vitro* 阻害試験及び誘導試験で裏付けられた (2.7.2.2.1 項)。さらに、BG00012 と一般的な MS 治療薬との併用投与に関する 2 試験を実施し、BG00012 が相互作用を受ける可能性について評価した。両試験において、健康被験者に BG00012 とインターフェロン β -1a (アボネックス®、以下、IFN β -1a) 又はグラチラマー酢酸塩 (コパキソン®、以下、GA) を併用投与した (それぞれ、2.7.2.2.5.1 項及び 2.7.2.2.5.2 項)。MMF の PK パラメーターにはこれらの薬剤投与による影響は認められなかった。3 つ目の試験では、BG00012 をアセチルサリチル酸 (ASA) と併用投与し、ASA は MMF の PK パラメーターに影響を及ぼさないことが確認された (2.7.2.2.5.3 項)。

単回投与 PK 試験では、BG00012 の QT 間隔延長作用の有無について評価した (2.7.2.4.2.1 項)。血漿中 MMF 濃度により定義した BG00012 曝露による QTc 間隔への影響は認められなかった。

BG00012 の予定適応症である MS 再発は主として 20~50 歳の患者にみられることから、

BG00012 の臨床薬理試験及び第 III 相試験については、高齢者及び小児患者集団では実施しなかった。

潮紅は BG00012 投与に関連したよくみられる有害事象である。2 試験において、BG00012 投与に伴う潮紅のメディエーターとして可能性があるプロスタグランジン (PG) の役割を評価した (2.7.2.4.1.1 項及び 2.7.2.4.1.2 項)。BG00012 に誘発された潮紅事象の発現時に PG を評価した。1 試験において、BG00012 に関連した潮紅が ASA の併用投与によって軽減され、同時に PG 濃度の低下がみられた (2.7.2.4.1.2 項)。

BG00012 に関連した潮紅事象及び潮紅事象と BG00012 曝露との関連性について検討するため、潮紅スコア及び個々の血漿中 MMF 濃度を比較する解析を実施したところ、血漿中 MMF 濃度は投与 4 日目の方が高いものの、潮紅スコアは投与 1 日目に最大となり、4 日間の投与期間中に更に減少することが示された (2.7.2.4.2.2 項)。この所見は、先行試験の結果と一致しており、これらの試験では MMF に対する曝露が長期間にわたると潮紅の発現頻度及び重症度が低下したことから、タキフィラキシーの発現が示唆された。

BG00012 は、酸化ストレスの調節及び細胞の生存維持に関与している Nuclear factor (erythroid-derived 2) related factor 2 (Nrf2) 経路の活性化を通じてその作用を媒介すると考えられている。還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸 (NAD(P)H) デヒドロゲナーゼキノン-1 (NQO-1) 及びヘムオキシゲナーゼ 1 (HO-1) が Nrf2 経路の活性化のバイオマーカーであると考えられており、*in vitro* 試験及び非臨床 *in vivo* 試験において BG00012 が Nrf2 経路を活性化することを裏付けるエビデンスが得られた (2.6.2 薬理試験の概要文 2.6.2.2 項及び 2.6.2.3 項)。RA 患者及び MS 患者を対象とした臨床試験 2 試験において、NQO-1 メッセンジャーリボ核酸 (mRNA) の発現量増加を指標としてこれらの所見が裏付けられた (2.7.2.4.3 項)。この 2 試験では、HO-1 mRNA 発現量の増加は統計学的に有意ではなかった。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

各種試験の要約の一覧を付録（2.7.2.5 項）に示す。

2.7.2.2.1 *In vitro* 試験

2.7.2.2.1.1 血漿蛋白結合及び赤血球分配

DMF 及び MMF のヒト血漿蛋白への結合特性を、ヒト蛋白分画（リン酸緩衝生理食塩水 [PBS] 中アルブミン 40 mg/mL 又は α 1-酸性糖蛋白 1 mg/mL）中及びヘパリン処理ヒトプール血漿中で、MMF の加水分解を阻害するためにフッ化ナトリウム 10 mg/mL を添加して、限外ろ過法により検討した（5.3.2.1-1 PD-05-01）。

DMF のヒト血漿蛋白結合率は、検討した濃度範囲（1.25～10 μ g/mL）で 58.0～68.5%であった。DMF のヒト血清アルブミンへの結合率は低かった（17.3～23.0%）。血漿蛋白又は血清アルブミンへの DMF の結合に関して明らかな濃度依存性はみられなかった。 α 1-酸性糖蛋白への有意な結合は認められなかったことから、DMF はリポ蛋白、並びに α 、 β 、及び γ グロブリンなど、他の種類の血漿蛋白に結合する可能性が示唆された（5.3.2.1-1 PD-05-01）。

ヒト血清アルブミンへの MMF の結合率は 35.3～39.5%の範囲であり、MMF の α 1-酸性糖蛋白への結合は認められなかった。この結果から、MMF は主としてアルブミンに結合し、その結合率は低いことが示唆された（5.3.2.1-1 PD-05-01）。

ヒト血漿中での MMF（50、500、及び 5000 nmol/L）の血漿蛋白結合について、平衡透析法を用いて更に詳細に検討した（5.3.2.1-2 P00012-10-05）。検討した結果を表 2.7.2.2.1.1-1 に示す。

表 2.7.2.2.1.1-1 ヒト血漿中 MMF の非結合分画（P00012-10-05 試験）

MMF Concentration (nmol/L)	Unbound Fraction (%)	Standard Deviation (%)
50	66.1	1.8
500	55.1	2.1
5000	58.9	7.0

Source: 5.3.2.1-2 P00012-10-05, Table 4 より改変

ヒト血漿中 MMF の非結合分画は約 60%以上であり、MMF の血漿蛋白結合率は低いことが示唆された。P00012-10-05 試験ではヒト血漿中 MMF の結合分画は約 40%以下であったのに対し、PD-05-01 試験では MMF の結合分画は若干低かった（27～30%）。MMF の非結合分画の範囲にみられたわずかな差は試験デザインの差によるものと考えられ、これら 2 試験では異なる分離法（5.3.2.1-2 P00012-10-05：平衡透析法、5.3.2.1-1 PD-05-01：限外ろ過法）及び異なるマトリックスが用いられた。以上の結果から、MMF の血漿蛋白結合率は低いことが示された。

ヒト全血又は赤血球を用いて MMF の赤血球分配を検討した。その結果、試験した 3 濃度（0.05、0.5、及び 5.0 μ mol/L）全てにおいて血漿に対する全血及び赤血球の分配係数はいずれも 1 よりも小さく、血液の細胞成分、特に赤血球への MMF の選択的な分配は起こらないことが示唆された。MMF の赤血球への分配が起こらないことから、MMF の *in vivo* 血漿中濃度は、測定された MMF の濃度値をより正確に反映するものと考えられる（5.3.2.3-3 P00012-10-07）。

2.7.2.2.1.2 血漿及びミクロソーム安定性

ヒト血漿中での DMF の安定性を、50 μ mol/L の濃度で *in vitro* 評価した。一次消失速度論に従

って算出した DMF の $t_{1/2}$ は 33.2 分であり、DMF はヒト血漿中で不安定であることが示された (5.3.2.3-4 P00012-10-09)。これに対し、ヒト血漿中で *in vitro* で求めた MMF の安定性 ($t_{1/2}$ として) は、0.5 及び 5.0 $\mu\text{mol/L}$ でそれぞれ 67.9 及び 72.3 時間 (平均値) であった。この試験により、MMF はヒト血漿中で安定であることが示された (5.3.2.3-2 P00012-10-06)。

ヒト肝ミクロソーム及びヒト相補的デオキシリボ核酸 (cDNA) 発現 CYP2D6 又は CYP3A4 を含有するミクロソーム (ヒト B リンパ芽球様細胞株 AHH-1 から調製) を用いて MMF 及び DMF の代謝安定性を評価した (5.3.2.2-1 P00012-04-12)。

これらの試験系を用いてインキュベートしたところ、MMF は安定であった (濃度低下が 5%未満)。これらのデータから、MMF は CYP2D6、CYP3A4、又はヒト肝ミクロソーム中に内在する酵素によって代謝されないことが示唆された。

DMF はヒト肝ミクロソーム中で速やかに (15 分以内に) 生体内変化を受けて主要代謝物となり、この代謝物は MMF と同定された。NADPH 非存在下で、DMF をヒト肝ミクロソームとインキュベートしても同様の生体内変化がみられ、60 分間のインキュベーション後には DMF の残存は認められなかった。以上のデータに基づき、DMF は CYP 酵素活性により代謝されるとは考えられず、肝ミクロソーム中に存在する酵素によって速やかに MMF に代謝されることが示された (5.3.2.2-1 P00012-04-12)。

2.7.2.2.1.3 CYP 阻害作用

P00012-04-13 試験において、DMF 及び MMF による CYP2D6 及び CYP3A4 に対する阻害作用の有無について、ヒト cDNA 発現系 CYP 分子種と典型基質 (CYP2D6 に対してブフラロール、CYP3A4 に対してテストステロン及びミダゾラム) を用いて評価した。

ブフラロール-1'-水酸化酵素、ミダゾラム-1'-水酸化酵素、及びテストステロン-6 β -水酸化酵素の 3 種類の分子種選択的 CYP アッセイのそれぞれにおける DMF 及び MMF の 50%阻害濃度 (IC_{50}) 値の要約を表 2.7.2.2.1.3-1 に示す。

これらのデータから、DMF は CYP2D6 の弱い阻害物質であり、見かけの IC_{50} 値は約 28 $\mu\text{mol/L}$ であることが示された。ただし、DMF は速やかに代謝されて MMF に変化し、BG00012 投与後の血漿中で検出されないため、この阻害プロファイルは臨床的に重要とは考えられない。これに対し、DMF は CYP3A4 を発現したミクロソーム中でミダゾラム-1'-水酸化酵素又はテストステロン-6 β -水酸化酵素の CYP3A4 依存性の活性に対して阻害作用を示さなかった。さらに、MMF は特定の CYP 活性に対して阻害作用を示さなかった (5.3.2.2-2 P00012-04-13)。

表 2.7.2.2.1.3-1 ミクロソーム中での cDNA 発現 CYP 活性を用いた DMF 及び MMF による CYP 分子種選択的活性の阻害 (P00012-04-13 試験)

P450 Isoenzyme	Activity Measured	IC_{50}^a ($\mu\text{mol/L}$)	
		DMF	MMF
CYP2D6	Bufuralol 1'-hydroxylase	27.6	N.A. ^b
CYP3A4	Testosterone 6 β -hydroxylase	N.A. ^b	N.A. ^b
CYP3A4	Midazolam 1'-hydroxylase	N.A. ^b	N.A. ^b

a The concentration of the test article that inhibits 50% of the activity of an isoenzyme specific assay.

b No significant inhibition was observed. IC_{50} value cannot be determined.

Source: 5.3.2.2-2 P00012-04-13, Table 1 より改変

P00012-06-04 試験では、ヒト cDNA 発現 CYP2B6 及び CYP2C8 に対する DMF 及び MMF の阻

害作用の有無について評価した。CYP2B6 及び CYP2C8 の典型基質／阻害物質として、それぞれブプロピオン／トラニルシプロミン及びパクリタキセル／クエルセチンを用いた。これらの試験では、最高試験濃度の MMF 又は DMF のいずれによっても CYP2B6 又は CYP2C8 の阻害が認められなかった (IC₅₀ 値: 300 µmol/L 超) のに対し、25 µmol/L のトラニルシプロミンにより CYP2B6 活性が 73～77%阻害され、30 µmol/L のクエルセチンにより CYP2C8 活性が 96～99%阻害された (5.3.2.2-4 P00012-06-04)。

PD05-28 試験では、遺伝子組換えヒト CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、及び CYP3A4 (バキュロウイルス感染昆虫細胞から調製したミクロソーム中に発現) に対する DMF 及び MMF の阻害作用の有無について評価した。阻害試験として DMF 及び MMF の IC₅₀ 値を求めた。試験結果から、これらの CYP 分子種に対する IC₅₀ 値が全て 50 µmol/L を上回ったことから、DMF 及び MMF はいずれも CYP 阻害物質ではないことが示された (5.3.2.2-8 PD05-28)。

ヒト肝ミクロソーム及び CYP 分子種特異的な薬物プローブ基質を用いて MMF による CYP 阻害作用の有無について評価する追加試験を実施した。結果の要約を表 2.7.2.2.1.3-2 に示す。8 種の分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、及び CYP3A4) の阻害に対する IC₅₀ 値は 50 µmol/L を上回り、MMF は CYP を介した薬物間相互作用を生じる可能性が低いことが示唆された (5.3.2.2-6 P00012-10-03)。

表 2.7.2.2.1.3-2 CYP 阻害作用に関する結果

Isoform/Substrate	IC ₅₀ (µmol/L)	
	MMF	Positive Control
CYP1A2/tacrine	>50	2.52
CYP2B6/bupropion	>50	0.11
CYP2C8/amodiaquine	>50	0.59
CYP2C9/tolbutamide	>50	0.32
CYP2C19/(S)-mephenytoin	>50	0.56
CYP2D6/dextromethorphan	>50	0.06
CYP2E1/chlorzoxazone	>50	39.5
CYP3A4/midazolam	>50	0.09
CYP3A4/testosterone	>50	0.041

Source: 5.3.2.2-6 P00012-10-03, Table 6

2.7.2.2.1.4 P-糖蛋白阻害作用

P-糖蛋白 (P-gp) を介したジゴキシンの輸送に対する DMF 又は MMF による阻害作用の有無について、ヒト P-gp 発現 LLC-PK₁ 細胞単層膜を用いて明らかにした (5.3.2.3-1 P00012-06-03)。³H 標識ジゴキシンの双方向輸送について、ドナー側及びレシーバー側のチャンバー中での DMF 又は MMF の濃度を上昇させながら測定した。陽性対照としてケトコナゾールを使用し、lucifer yellow の透過性を測定して単層膜の完全性を確認した。DMF 及び MMF (0.01～300 µmol/L) のいずれによっても LLC-PK₁ 細胞中でヒト P-gp を介したジゴキシンの輸送の阻害は起こらなかった (5.3.2.3-1 P00012-06-03)。

P-gp に対する DMF 及び MMF の阻害作用の有無を確認するため、Caco-2 細胞を用いて追加試験を実施した。陽性対照 PSC833、DMF 又は MMF の存在下又は非存在下でのジゴキシンの双方

向輸送について、Caco-2 単層膜におけるジゴキシンの見かけの透過性を算出して評価した。本試験の結果から、MMF は 5 及び 50 $\mu\text{mol/L}$ において、DMF は理論値（調整濃度）50 及び 500 $\mu\text{mol/L}$ において P-gp を阻害しないことが示唆された（5.3.2.2-7 P00012-10-04）。

2.7.2.2.1.5 CYP 及び P-gp 誘導作用

MMF による CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP3A4 活性の誘導作用の有無について新鮮ヒト肝細胞を用いて評価した（5.3.2.2-3 P00012-04-14）。供給業者から 3 名のドナー由来肝細胞を入手した。肝細胞を MMF、典型的な誘導物質、又は代表的な溶媒対照に 72 時間曝露した。CYP 分子種活性は、適切なプローブ基質を 1 時間インキュベートし、蛍光分析法又は LC-MS/MS を用いて関連代謝物の生成速度を測定することにより評価した。

ヒト肝細胞の MMF 又は典型的な誘導物質への曝露後の誘導作用（溶媒対照に対する倍率）の要約を表 2.7.2.2.1.5-1 に示す。

ヒト肝細胞の MMF への曝露では、MMF は評価した全ての MMF 濃度（2～200 $\mu\text{mol/L}$ ）において CYP1A2、CYP2B6、又は CYP3A4 の酵素活性の顕著な *in vitro* 誘導作用は示さなかった。CYP2C9 又は CYP2C19 活性の *in vitro* での誘導は MMF 2 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で認められなかった。CYP2C9 誘導の可能性は、20 $\mu\text{mol/L}$ の MMF で 1 名のドナー由来肝細胞、200 $\mu\text{mol/L}$ の MMF で 2 名のドナー由来肝細胞にみられた。CYP2C19 誘導の可能性は、20 及び 200 $\mu\text{mol/L}$ の濃度の MMF への曝露後に 1 名のドナー由来肝細胞にみられた（5.3.2.2-3 P00012-04-14）。

MS 患者における 1 日の最高 MMF 濃度の中央値は、BG00012 240 mg BID 投与下では約 13 $\mu\text{mol/L}$ であり、BG00012 240 mg TID 投与下では約 15 $\mu\text{mol/L}$ であった（5.3.3.2-1 109MS101）。ヒト血清アルブミンに対する MMF の結合率は 35.3%～39.5%であったことから、MS 患者における非結合最大 MMF 濃度（ $C_{\text{max, unbound}}$ ）の中央値は約 8～10 $\mu\text{mol/L}$ であることが示唆される。誘導の可能性がみられたドナーの CYP2C9 及び CYP2C19 誘導倍率は 20 $\mu\text{mol/L}$ の MMF 濃度で約 1.4 倍と小さかった。また、MMF は、CYP2C9 及び CYP2C19 と同一の核内受容体によって調節される CYP2B6（CAR によって調節される）、CYP3A4（PXR によって調節される）との間に一貫した誘導の傾向を示さなかった。したがって、MS 患者に臨床的に意義がある CYP 誘導作用を示す可能性は低い。

表 2.7.2.2.1.5-1 ヒト肝細胞を用いた MMF 又は典型的な誘導物質による CYP 誘導作用
(P00012-04-14 試験)

CYP Isoform	Inducer	Concentration of Inducer (μmol/L)	Fold Induction ^a		
			Donor 1	Donor 2	Donor 3
CYP1A2	MMF	2	1.0	1.0	0.9 ^b
		20	0.9	1.0	1.0
		200	0.9	0.7	0.6
	Omeprazole	25	3.1	8.2	21
CYP2B6	MMF	2	0.8	1.0	0.8
		20	1.2	0.9	1.0
		200	2.7	1.8	2.6
	Phenobarbital	1000	8.8	6.3	11
CYP2C9	MMF	2	0.9	0.9	1.1
		20	0.8	1.0	1.4
		200	1.0	1.6	1.6
	Rifampicin	50	2.3	2.0	1.8
CYP2C19	MMF	2	0.8	1.1	1.1
		20	1.4	1.2	1.3
		200	1.4	1.6	1.8
	Rifampicin	50	18	2.5	5.1
CYP3A4	MMF	2	1.0	1.1	0.9
		20	0.9	0.8	1.0
		200	0.5	0.6	0.6
	Rifampicin	50	2.6	4.7	4.4

a Fold induction is calculated relative to an appropriate solvent control. Typically, an induction response of >40% of that of the typical inducer is considered significant¹⁾. All results are the mean of three replicates, unless otherwise noted.

b The result of two replicates

Source: 5.3.2.2-3 P00012-04-14, Table 2, Table 4, Table 6, Table 8 and Table 10

P00012-06-05 試験では、3名のドナー由来のヒト初代培養肝細胞を用いて、MMFによるP-gp、CYP2B6、及びCYP2C8の誘導作用、並びにMMFによる肝毒性の有無を評価した。単一濃度での誘導物質の陽性対照及び溶媒対照についても評価に含めた。

3-[4,5-dimethyl-2-thiazolyl]-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide アッセイによりMMFの肝毒性の有無を評価した。肝細胞の生存率に関する陽性対照として50 μmol/Lのタモキシフェンを使用した。試験結果から、肝細胞の生存率に関して認識できる影響はないことが示された(5.3.2.2-5 P00012-06-05)。CYPの誘導について評価するため、MMF存在下でCYP2B6のS-メフェニトイン-N-デメチラーゼ活性を測定し、陽性対照であるフェノバルビタール(PB、2000 μmol/L)と比較した。100 μmol/LまでのMMFではCYP2B6活性の誘導は認められなかった(表 2.7.2.2.1.5-2)。

表 2.7.2.2.1.5-2 3名のドナー由来肝細胞中で CYP2B6 により触媒された S-メフェニトイン-N-デメチラーゼ活性に及ぼす MMF 及び陽性対照 PB の影響 (P00012-06-05 試験)

Donors	Treatment	Activity (pmol/mg/min)	Fold Induction	Induction as % of Positive Control ^a
All three donors	0 µmol/L (DMSO)-vehicle	0.97 ± 0.28	-	-
	1 µmol/L MMF	1.0 ± 0.44	1.0 ± 0.14	N.A.
	10 µmol/L MMF	1.1 ± 0.81	1.0 ± 0.47	N.A.
	100 µmol/L MMF	1.3 ± 0.77	1.2 ± 0.51	1.9
	Positive controls			
	PBS-vehicle	0.87 ± 0.39	-	-
	2000 µmol/L PB	18 ± 13	19 ± 12	-

Data are the mean from three separate wells in each group.

a % of positive control = (Activity of test article-Activity of DMSO)/(Activity of PB-Activity of PBS) × 100, not applicable if the enzyme activity in test article-treated cells was lower than that from solvent vehicle control-treated cells.

Source: 5.3.2.2-5 P00012-06-05, Table 4

CYP2B6、CYP2C8、及び P-gp に対する mRNA 発現量を測定し、誘導作用の有無を検討した。PB 及びリファンピシン(RIF)を CYP2C8 及び P-gp の誘導に関する陽性対照として用いた。mRNA 発現量の測定にはリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応法を用いた。最高濃度 100 µmol/L で 3 日間、MMF に曝露した肝細胞では CYP2C8 及び P-gp の誘導は認められなかった (表 2.7.2.2.1.5-4 及び表 2.7.2.2.1.5-5)。MMF は濃度 100 µmol/L で 1 名のドナー由来肝細胞において CYP2B6 mRNA 発現のわずかな誘導を示したが、この誘導レベルは *in vivo* 誘導の基準に満たなかった¹⁾ (表 2.7.2.2.1.5-3)。

表 2.7.2.2.1.5-3 3名のドナー由来肝細胞中での CYP2B6 の mRNA 発現に及ぼす MMF 及び陽性対照 PB の影響 (P00012-06-05 試験)

Donors	Treatment	Fold Induction	Induction as % of Positive Control ^a
All three donors	1 µmol/L MMF	1.1 ± 0.74	0.5
	10 µmol/L MMF	1.3 ± 1.4	1.5
	100 µmol/L MMF	1.8 ± 1.9	4.0
	Positive controls		
	2000 µmol/L PB	21 ± 2.8	-

Data are the mean from three separate wells in each group.

a % of positive control = (Fold of test article - 1)/(Fold of PB - 1) × 100, not applicable if the fold induction in test article was <1.

Source: 5.3.2.2-5 P00012-06-05, Table 5 より改変

表 2.7.2.2.1.5-4 3名のドナー由来肝細胞中での CYP2C8 の mRNA 発現に及ぼす MMF 並びに陽性対照 PB 及び RIF の影響 (P00012-06-05 試験)

Donors	Treatment	Fold Induction	Induction as % of Positive Control ^a
All three donors	1 µmol/L MMF	1.32 ± 0.17	6.0
	10 µmol/L MMF	1.19 ± 0.62	3.6
	100 µmol/L MMF	1.1 ± 0.59	1.9
	Positive controls		
	2000 µmol/L PB	6.3 ± 6.8	-
	20 µmol/L RIF	1.5 ± 0.58	-

Data are the mean from three separate wells in each group.

a % of positive control = (Fold of test article - 1)/(Fold of PB - 1) × 100, not applicable if the fold induction in test article was <1.

Source: 5.3.2.2-5 P00012-06-05, Table 6

表 2.7.2.2.1.5-5 3名のドナー由来肝細胞中での P-gp の mRNA 発現の及ぼす MMF 並びに陽性対照 PB 及び RIF の影響 (P00012-06-05 試験)

Donors	Treatment	Fold Induction	Induction as % of Positive Control ^a
All three donors	1 µmol/L MMF	1.0 ± 0.43	N.A.
	10 µmol/L MMF	1.3 ± 0.53	18
	100 µmol/L MMF	1.1 ± 0.54	5.9
	Positive controls		
	2000 µmol/L PB	2.7 ± 0.82	-
	20 µmol/L RIF	1.3 ± 0.47	-

Data are the mean from three separate wells in each group.

a % of positive control = (Fold of test article - 1)/(Fold of PB - 1) × 100, not applicable if the fold induction in test article was <1.

Source: 5.3.2.2-5 P00012-06-05, Table 7

2.7.2.2.2 単回投与 PK 試験

MMF の PK は、健康被験者を対象とした BG00012 の単回投与による第 I 相臨床試験 2 試験において評価した。そのうちの 1 試験では用量漸増投与による MMF の PK 特性を主要目的として検討した。もう一方の試験では BG00012 が QTc 間隔に及ぼす影響を評価することを主要目的としたが、PK 解析で得られた結果は用量漸増投与試験の結果と類似しており、血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) 及び C_{max} は検討した用量でほぼ用量に比例した増加がみられた。

2.7.2.2.2.1 IKP/ID33 試験

IKP/ID33 試験は第 I 相非盲検 3 期単回漸増投与試験であり、BG00012 を 3 用量で経口投与したときの MMF の PK 特性を評価した。健康成人男性被験者 12 例に BG00012 を 120、240、又は 360 mg の用量で食後単回経口投与した (1 用量群あたり 12 例)。

BG00012 単回経口投与後、定量下限 (LLOQ) を上回る未変化体 (DMF) 又はフマル酸はいずれも検出されなかった。BG00012 240 mg の用量について、図 2.7.2.2.2.1-1 に示したように活性代謝物である MMF の濃度 - 時間プロファイルには大きな変動がみられた。240 mg の用量では C_{max} は一般に投与後 5~6 時間 (t_{max} の中央値は 4.25 時間) に認められ、次に高い MMF 濃度のピークは投与後 2~4 時間にみられた。

BG00012 を 3 用量で単回投与したときの MMF のノンコンパートメント解析により求めた PK パラメーターを表 2.7.2.2.2.1-1 に示す。

本試験では、AUC 及び C_{max} により規定した血漿中 MMF の曝露量は、ほぼ用量に比例して増加

した。ラグタイム (t_{lag}) 及び t_{max} には用量依存性は認められなかった。

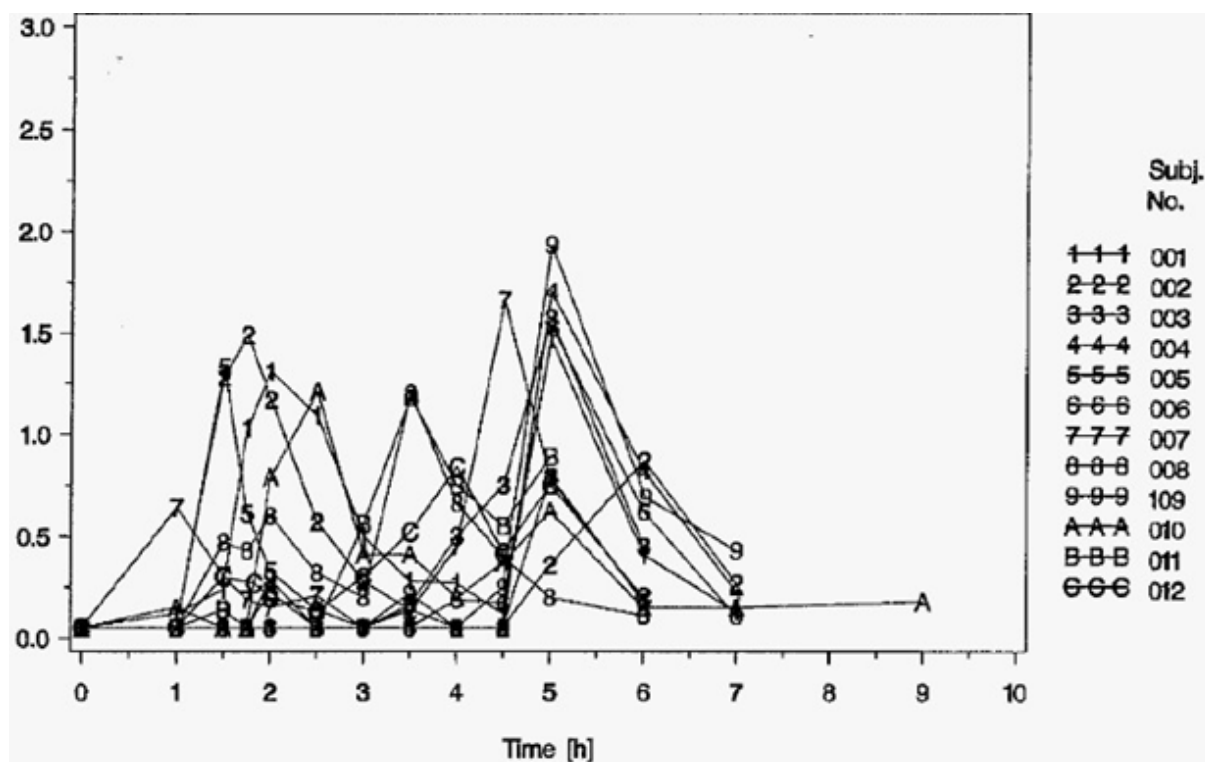


図 2.7.2.2.1-1 BG00012 240 mg を投与したときの被験者別の血漿中 MMF 濃度の経時的推移 (IKP/ID33 試験)

Y-axis = MMF µg/mL

Source: 5.3.4.1-1 IKP/ID33, Figure 3

表 2.7.2.2.1-1 BG00012 の PK パラメーターの要約 (IKP/ID33 試験)

PK Parameters [Unit] Analyte MMF	Dose Groups (n=12)		
	120 mg	240 mg	360 mg
AUC _{0-t} [µg•h/mL]			
Geometric mean (GSD)	1.17 (1.34)	2.35 (1.26)	3.62 (1.36)
Median	1.21	2.16	3.85
Arithmetic mean (SD)	1.21 (0.37)	2.41 (0.58)	3.78 (1.11)
C _{max} [µg/mL]			
Geometric mean (GSD)	0.56 (1.31)	1.40 (1.25)	1.82 (1.37)
Median	0.55	1.48	1.88
Arithmetic mean (SD)	0.58 (0.17)	1.43 (0.29)	1.90 (0.57)
t _{1/2} [h]			
Arithmetic mean (SD)	N.C.	N.C.	N.C.
t _{lag} [h]			
Arithmetic mean (SD)	2.54 (1.45)	2.04 (1.34)	2.34 (1.23)
Median (min, max)	2.00 (1.00, 5.00)	1.50 (1.00, 5.00)	2.00 (1.00, 4.50)
t _{max} [h]			
Arithmetic mean (SD)	4.23 (1.52)	3.86 (1.32)	4.67 (1.13)
Median (min, max)	4.75 (1.52, 6.00)	4.25 (1.50, 5.02)	4.75 (1.50, 6.00)

Source: 5.3.4.1-1 IKP/ID33, Table 4 and Section 14.2 Table 6, Table 7, Table 8

2.7.2.2.2 109HV101 試験

109HV101 試験の主要目的は、BG00012 の QTc 間隔延長作用の有無について評価することであったが、BG00012 単回投与後の PK パラメーターを算出し、BG00012 の安全性及び忍容性を評価した (2.7.2.4.2.1 項、[5.3.4.1-2 109HV101](#))。本試験は第 I 相単施設無作為化部分盲検プラセボ及び実薬 (モキシフロキサシン) 対照 4 群 4 期クロスオーバー試験である。被験者 54 例を 4 つの投与順序のいずれかに無作為割付けし、プラセボ、BG00012 240 mg、BG00012 360 mg、及びモキシフロキサシン 400 mg を投与した。そのうちの 51 例からデータが得られ、MMF の PK パラメーターの推定に用いた。

BG00012 240 mg 及び 360 mg 単回投与後の平均血漿中 MMF 濃度の経時的推移を図 2.7.2.2.2-1、PK 解析結果を表 2.7.2.2.2-1 に示す。

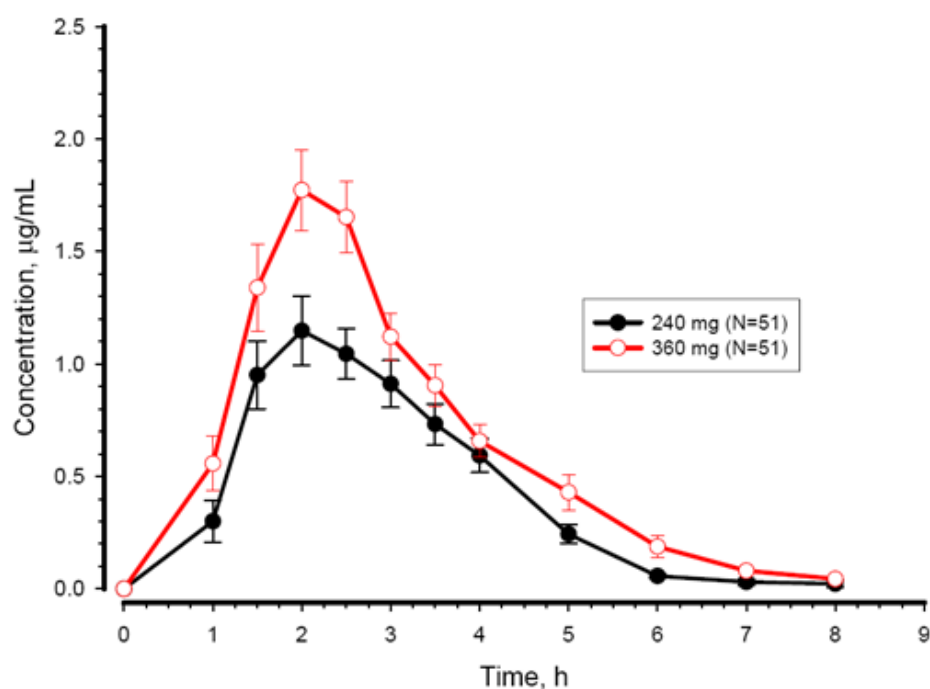


図 2.7.2.2.2-1 BG00012 240 mg 及び 360 mg 単回投与後の平均血漿中 MMF 濃度の経時的推移 (109HV101 試験)

平均値 ± 標準誤差 (SE)

Source: [5.3.4.1-2 109HV101, Figure 11-1](#)

表 2.7.2.2.2-1 BG00012 の PK パラメーターの要約 (109HV101 試験)

Parameters	BG00012 240 mg	BG00012 360 mg
AUC _{0-∞} (μg•h/mL)		
Mean (SD)	3.371 (1.0109)	5.006 (1.4295)
Median	3.340	5.185
C _{max} (μg/mL)		
Mean (SD)	2.153 (0.9498)	2.740 (1.0662)
Median	1.910	2.780
AUC _{last} (μg•h/mL)		
Mean (SD)	3.354 (1.0095)	4.960 (1.4203)
Median	3.330	5.165
t _{max} (h)		
Mean (SD)	2.56 (1.013)	2.60 (1.192)
Median (min, max)	2.50 (1.0, 5.0)	2.00 (1.0, 6.0)
t _{1/2} (h)		
Mean (SD)	0.5742 (0.12109)	0.6311 (0.19088)
Median	0.5550	0.5780
Apparent Clearance (L/h)		
Mean (SD)	78.39 (26.871)	80.06 (32.274)
Median	71.90	69.50
Apparent Volume of Distribution (L)		
Mean (SD)	64.07 (23.870)	72.69 (43.521)
Median	59.80	58.90

Source: 5.3.4.1-2 109HV101, Table 11-1

240 mg から 360 mg への用量増加に伴う MMF 曝露量の増加はほぼ用量比例性を示した。見かけのクリアランス、t_{max} 及び消失半減期 (t_{1/2}) の中央値は用量によらず、ほぼ同等であった。

DMF の代謝によるメタノール及びギ酸曝露の潜在的风险を排除するため、BG00012 投与前及び投与後 2 時間の血液検体を採取し、メタノール及びギ酸の有無について評価した。いずれの検体においてもメタノールは LLOQ 未満であった。ギ酸については BG00012 投与により既存濃度からの増加は認められなかった。

2.7.2.2.3 反復投与 PK 試験

BG00012 を反復投与した被験者における MMF の PK について、4 試験で評価した。そのうちの 2 試験（FAG-201-FG-PK-03/04 試験及び 109HV106 試験）では健康成人被験者を登録し、種々の用量及び投与スケジュールで 2～4 日間投与した。

潮紅の発現により盲検性が破られる可能性を回避するため、BG00012 の第 II/III 相臨床試験では PK 解析を実施しなかった。そのため、別の反復投与 PK 試験（109MS101 試験）で多様な人口統計学的特性を有する MS 患者を特に選別して登録し、BG00012 240 mg BID 又は 240 mg TID で 1 日間投与したときの PK を評価した。

109HV108 試験では日本人、中国人、及び白人被験者間での BG00012 の PK 及び安全性プロファイルの評価した。

2.7.2.2.3.1 FAG-201-FG-PK-03/04 試験

FAG-201-FG-PK-03/04 試験では反復投与後の BG00012 の PK 特性を検討した。本試験は第 I 相非盲検 2 期用量漸増試験であり、健康男性被験者 18 例を対象として BG00012 120 mg TID (8、12、及び 18 時) で 2 日間投与した。次に 7 日間の休薬後、BG00012 240 mg TID で 2 日間投与した。全 18 例を PK 解析対象集団とした。

BG00012 120 mg TID 投与及び BG00012 240 mg TID 投与における PK 解析の結果を、それぞれ表 2.7.2.2.3.1-1 及び表 2.7.2.2.3.1-2 に示す。

評価した用量範囲において、MMF 曝露量は用量比例性を示した。反復投与による蓄積は認められなかった。投与 1 日目及び 2 日目の終了時には、いずれも MMF 濃度が LLOQ 未満に低下した。1 日間での t_{max} の平均値は投与後約 3.5 時間であった。一部の被験者では投与 1 日目及び 2 日目の C_{max} がいずれも 2 回目の投与後に認められた。濃度 - 時間プロファイルに大きな変動が認められ、特に t_{max} に関して顕著であった。

表 2.7.2.2.3.1-1 BG00012 120 mg TID、2 日間投与したときの MMF の PK パラメーター
(FAG-201-FG-PK-03/04 試験)

Day Treatment Administration (Time After Dose)	Pharmacokinetic Parameter [Unit]				
	AUC _{0-t} [μg•h/mL]	C _{max} [μg/mL]	t _{max} [h]	t _{max-admin} [h] ^a	t _{1/2} [h]
Day 1					
Administration 1 (0 hours)					
Geometric mean (GSD)	0.200 (8.543)	0.524 (2.970)	3.672 (1.165)	3.672 (1.165)	N.C.
Arithmetic mean (SD)	0.506 (0.461)	0.707 (0.525)	3.709 (0.490)	3.709 (0.490)	N.C.
Median [min, max]	-	-	3.910 [2.500, 4.000]	3.910 [2.500, 4.000]	N.C.
Administration 2 (+4 hours)					
Geometric mean (GSD)	1.506 (1.712)	0.970 (1.455)	5.748 (1.437)	1.662 (3.101)	N.C.
Arithmetic mean (SD)	1.682 (0.715)	1.035 (0.382)	6.129 (2.327)	2.129 (2.327)	N.C.
Median [min, max]	-	-	4.500 [4.000, 9.910]	0.500 [0.000, 5.910]	N.C.
Administration 3 (+10 hours)					
Geometric mean (GSD)	1.766 (2.460)	0.614 (1.733)	12.905 (1.202)	3.031 (2.087)	N.C.
Arithmetic mean (SD)	2.157 (0.949)	0.694 (0.333)	13.112 (2.413)	3.112 (2.413)	N.C.
Median [min, max]	-	-	13.500 [10.000, 18.020]	3.500 [0.000, 8.020]	N.C.
Day 2					
Administration 4 (0 hours)					
Geometric mean (GSD)	0.355 (5.117)	0.693 (2.135)	27.676 (1.022)	3.626 (1.213)	N.C.
Arithmetic mean (SD)	0.666 (0.565)	0.866 (0.517)	27.682 (0.581)	3.682 (0.581)	N.C.
Median [min, max]	-	-	27.910 [26.000, 28.000]	3.910 [2.000, 4.000]	N.C.
Administration 5 (+4 hours)					
Geometric mean (GSD)	1.775 (1.365)	0.989 (1.421)	30.318 (1.080)	2.013 (2.995)	N.C.
Arithmetic mean (SD)	1.851 (0.508)	1.043 (0.325)	30.404 (2.370)	2.404 (2.370)	N.C.
Median [min, max]	-	-	29.275 [28.000, 33.910]	1.275 [0.000, 5.910]	N.C.
Administration 6 (+10 hours)					
Geometric mean (GSD)	1.787 (1.398)	0.781 (1.507)	36.678 (1.052)	3.296 (1.439)	N.C.
Arithmetic mean (SD)	1.888 (0.681)	0.842 (0.324)	36.722 (1.849)	2.722 (1.849)	N.C.
Median [min, max]	-	-	36.750 [34.000, 40.000]	2.750 [0.000, 6.000]	N.C.
Days 1 and 2					
Administrations 1 to 6					
Geometric mean (GSD)	8.549 (1.249)	1.293 (1.310)	11.406 (2.462)	11.406	N.C.
Arithmetic mean (SD)	8.751 (1.964)	1.337 (0.354)	16.359 (13.220)	11.406	N.C.
Median [min, max]	-	-	9.910 [3.500, 38.000]	11.406	N.C.

^a t_{max-admin}: t_{max} relative to most recent dose

Source: 5.3.3.1-2 FAG-201-FG-PK-03/04, Table 5 and Section 14.2.6 (Treatment A)

表 2.7.2.2.3.1-2 BG00012 240 mg TID、2日間投与したときの MMF の PK パラメーター
(FAG-201-FG-PK-03/04 試験)

Day Treatment Administration Number (Time After Dose)	Pharmacokinetic Parameter [Unit]				
	AUC _{0-t} [μg•h/mL]	C _{max} [μg/mL]	t _{max} [h]	t _{max-admin} [h] ^a	t _{1/2} [h]
Day 1					
Administration 1 (0 hours)					
Geometric mean (GSD)	0.509 (4.263)	1.084 (2.288)	3.613 (1.213)	3.613 (1.213)	N.C.
Arithmetic Mean (SD)	0.914 (0.738)	1.413 (0.943)	3.669 (0.585)	3.669 (0.585)	N.C.
Median [min, max]	-	-	3.910 [2.000, 4.000]	3.910 [2.000, 4.000]	N.C.
Administration 2 (+4 hours)					
Geometric mean (GSD)	3.186 (1.845)	1.836 (1.521)	5.745 (1.469)	1.832 (3.153)	N.C.
Arithmetic Mean (SD)	3.544 (1.134)	1.973 (0.687)	6.180 (2.522)	2.180 (2.522)	N.C.
Median [min, max]	-	-	4.500 [4.000, 10.000]	0.500 [0.000, 6.000]	N.C.
Administration 3 (+10 hours)					
Geometric mean (GSD)	4.448 (1.276)	1.313 (1.333)	13.027 (1.250)	3.730 (2.187)	N.C.
Arithmetic Mean (SD)	4.581 (1.203)	1.366 (0.415)	13.333 (2.931)	3.333 (2.931)	N.C.
Median [min, max]	-	-	14.000 [10.000, 18.000]	4.000 [0.000, 8.000]	N.C.
Day 2					
Administration 4 (0 hours)					
Geometric mean (GSD)	0.947 (2.216)	1.163 (2.025)	27.512 (1.026)	3.444 (1.257)	N.C.
Arithmetic Mean (SD)	1.187 (0.764)	1.426 (0.877)	27.521 (0.683)	3.521 (0.683)	N.C.
Median [min, max]	-	-	27.910 [26.000, 28.000]	3.910 [2.000, 4.000]	N.C.
Administration 5 (+4 hours)					
Geometric mean (GSD)	3.373 (1.482)	1.764 (1.340)	31.184 (1.087)	3.154 (2.725)	N.C.
Arithmetic Mean (SD)	3.587 (1.112)	1.836 (0.536)	31.286 (2.563)	3.286 (2.563)	N.C.
Median [min, max]	-	-	32.750 [28.000, 33.910]	4.750 [0.000, 5.910]	N.C.
Administration 6 (+10 hours)					
Geometric mean (GSD)	3.897 (1.346)	1.458 (1.342)	37.448 (1.056)	4.013 (1.363)	N.C.
Arithmetic Mean (SD)	4.067 (1.280)	1.515 (0.402)	37.500 (2.022)	3.500 (2.022)	N.C.
Median [min, max]	-	-	37.500 [34.000, 41.000]	3.500 [0.000, 7.000]	N.C.
Days 1 and 2					
Administrations 1 to 6					
Geometric mean (GSD)	17.650 (1.181)	2.263 (1.362)	13.106 (2.524)	N.C.	N.C.
Arithmetic Mean (SD)	17.880 (2.940)	2.360 (0.666)	18.322 (12.580)	N.C.	N.C.
Median [min, max]	-	-	21.500 [3.910, 37.000]	N.C.	N.C.

^a t_{max-admin}: t_{max} relative to most recent dose

Source: 5.3.3.1-2 FAG-201-FG-PK-03/04, Table 6 and Section 14.2.6 (Treatment B)

2.7.2.2.3.2 109HV106 試験

本試験では ASA の併用下又は非併用下で BG00012 を反復投与したときの PK、安全性、及び忍

容性を評価した。ASA 併用投与の目的は、BG00012 により PGD₂ を介して発現すると考えられる潮紅が、このシクロオキシゲナーゼ阻害剤の投与によって影響を受けるかどうかを検討することであった。

本第 I 相単施設無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験では、健康成人被験者 56 例を以下の 9 群に無作為割付けした。各 6 例からなる 6 群に、ASA の併用下又は非併用下で BG00012 を 240 mg BID、240 mg TID、及び 360 mg BID で投与し、各 6 例からなる 2 群にプラセボを ASA の併用下又は非併用下で投与し、8 例（6 例に実薬投与、2 例にプラセボ投与）からなる 1 群には BG00012 120 mg（又はプラセボ）を朝及び夜にそれぞれ、1 時間ごとに 3 回投与した（この投与レジメンは先行試験では検討されていない）。この「修正投与レジメン」と呼ばれる最後の投与群には ASA の併用投与は行わなかった。修正投与レジメンは持続的曝露について検討することを目的としたものであり、BG00012 と既知の有害事象、特に潮紅及び消化管症状との関係に関する追加データを得ることを目的とした。

被験者には治験薬を 4 日間投与した。PG などの関連バイオマーカーデータを収集することにより BG00012 の投与に伴う潮紅の原因を評価し、潮紅に及ぼす ASA 325 mg の影響を評価した。BG00012 の臨床試験において悪心、下痢、及び嘔吐などの消化管の有害事象が多く報告されているため、消化管症状に関連する評価も実施した。

各投与群における BG00012（MMF により評価）の濃度 - 時間データを収集した。血漿中 MMF 濃度の PK パラメーターとして、AUC、C_{max}、t_{max}、t_{1/2}、及び t_{lag} を評価した。薬力学的（PD）評価として PGD₂ 並びにその代謝物の血漿中及び尿中濃度を評価し、血漿中セロトニン及びヒスタミンについても評価した。探索的評価項目として、PK パラメーター、顔面血流測定値、並びに潮紅及び消化管症状などの忍容性に関連する測定値間の関連性を評価した（2.7.2.4.2.2 項）。

投与群別の MMF の PK パラメーターの要約を表 2.7.2.2.3.2-1 に示す。

反復投与において蓄積が認められないことは、ASA の併用投与の有無にかかわらず、各投与群における投与 1 日目及び 4 日目の C_{max} 及び AUC₀₋₁₀ の中央値を比較することにより確認した。BG00012 の 4 日間の反復投与により、C_{max} 及び AUC₀₋₁₀ のいずれにも規則的な増加は認められなかった。投与 4 日目の投与前濃度値が 1 件を除き全て LLOQ を上回っていた修正投与レジメン群を除いて、投与 4 日目の投与前に測定した血漿中 MMF 濃度の中央値は全投与群において LLOQ 未満であった。ただし、修正投与レジメン群において、投与 4 日目の投与前濃度値と投与 4 日目におけるその後の C_{max} 値の比の中央値はわずか 0.0208 であり、投与前の先行する投与からの曝露の持ち越しは、その後の最大値の 2%を超えなかった。このことは、検討した用量での BID 又は TID での反復投与において、曝露の蓄積が起こらなかったことを示している。また、投与 1 日目から 4 日目までの投与において、時間に関連する PK パラメーター（t_{lag}、t_{max}、及び t_{1/2}）に規則的な変化はみられなかった。BID 又は TID 投与レジメンのいずれの反復投与においても濃度 - 時間曲線の形状及び曝露の程度に変化はみられないと結論づけられた。

以上をまとめると、ノンコンパートメント解析により求めた AUC₀₋₁₀ 及び C_{max} の推定値はおおむね用量比例性を示し、240 mg BID 及び TID 投与を行った BG00012 の先行試験で得られた値と一致した。検討した用量範囲では、BG00012 の反復投与による曝露の蓄積は認められなかった。

探索的な解析により MMF の PK 及び PD の指標間における潜在的な関連性の有無について評価した結果を 2.7.2.4.2.2 項に示す。

表 2.7.2.2.3.2-1 血漿中 MMF 濃度の PK パラメーター (109HV106 試験)

ASA	Dose Group	Day	Arithmetic Mean (SD)				
			C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₁₀ (µg•h/mL)	t _{1/2} (h)		
Without	240 mg BID	1	1.458 (0.402)	2.928 (0.786)	1.23 (1.082)		
		4	1.822 (0.658)	3.123 (0.707)	0.83 (0.380)		
Without	360 mg BID	1	1.905 (0.849)	4.233 (1.045)	3.02 (6.015)		
		4	2.228 (1.214)	4.540 (1.349)	0.82 (0.225)		
Without	240 mg TID	1	2.228 (1.044)	5.890 (2.183)	3.10 (5.226)		
		4	2.183 (1.086)	5.972 (1.800)	1.13 (0.441)		
With	240 mg BID	1	1.697 (0.845)	2.928 (0.904)	0.88 (0.752)		
		4	1.342 (0.517)	2.865 (0.952)	0.60 (0.183)		
With	360 mg BID	1	2.667 (1.003)	5.428 (1.783)	0.99 (0.567)		
		4	1.788 (0.299)	4.498 (1.213)	0.90 (0.147)		
With	240 mg TID	1	1.950 (0.769)	6.428 (1.539)	1.49 (1.616)		
		4	2.162 (0.440)	6.300 (1.963)	12.83 (26.211)		
Modified ^a	3×120 mg BID	1	3.385 (1.671)	4.820 (1.558)	1.38 (0.970)		
		4	2.947 (1.107)	4.827 (1.239)	1.59 (1.837)		
ASA	Dose Group	Day	Median (min, max)				
			t _{lag} (h)	t _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₁₀ (µg•h/mL)	t _{1/2} (h)
Without	240 mg BID	1	0.50 (0.0, 3.0)	4.0 (2, 8)	1.335	2.800	0.81
		4	0.25 (0.0, 1.5)	3.0 (1, 5)	1.730	2.865	0.63
Without	360 mg BID	1	0.50 (0.0, 1.5)	4.0 (3, 5)	1.565	4.350	0.54
		4	0.00 (0.0, 3.0)	2.8 (2, 7)	2.050	4.895	0.76
Without	240 mg TID	1	0.50 (0.0, 2.0)	6.0 (4, 8)	1.935	5.075	0.85
		4	1.00 (0.0, 2.0)	5.5 (3, 8)	2.050	5.815	1.05
With	240 mg BID	1	0.25 (0.0, 2.0)	2.8 (1, 4)	1.625	3.020	0.59
		4	0.25 (0.0, 1.5)	3.5 (2, 6)	1.135	2.590	0.56
With	360 mg BID	1	0.00 (0.0, 0.5)	4.0 (2, 5)	2.780	5.180	0.75
		4	0.50 (0.0, 1.5)	4.5 (4, 9)	1.730	4.055	0.94
With	240 mg TID	1	1.75 (0.0, 2.0)	5.0 (4, 8)	1.970	5.875	0.81
		4	1.00 (0.0, 3.0)	3.5 (1, 7)	1.995	5.885	0.88
Modified ^a	3×120 mg BID	1	0.75 (0.0, 4.0)	5.0 (5, 5)	3.295	4.420	1.01
		4	0.00 (0.0, 3.0)	5.0 (3, 5)	3.495	4.770	0.82

^a Modified dosing regimen with 3 consecutive hours in the morning and in the evening
Source: 5.3.3.1-3 109HV106, Table 9 and Table 18

2.7.2.2.3.3 109MS101 試験

潮紅の発現により盲検性が破られる可能性を回避するため、第 II/III 相臨床試験では PK 解析を実施しなかった。そのため、109MS101 試験は別の試験として実施し、多様な人口統計学的特性を有する MS 患者を特に選別して登録し、BG00012 240 mg BID 又は 240 mg TID で 1 日間投与したときの MMF の PK を評価した。本試験では BG00012 を食後投与した。MS 患者における人口統計学的要因と BG00012 曝露量の関係について探索的に検討した。また、BG00012 マイクロ錠の腸溶コーティングがアルコール曝露に対して十分堅牢であり、過量放出を回避できるかどうかを評価するため、被験者の部分集団において BG00012 曝露量に及ぼすアルコール摂取の影響を検討した。

本第 I 相多施設共同無作為化非盲検試験では、MS 患者 48 例（男性 17 例、女性 31 例）を登録し、以下の 2 投与群のいずれかに無作為割付けした。

- ・ 第 1 群：BG00012 240 mg を 8 及び 18 時頃に投与（BID）
- ・ 第 2 群：BG00012 240 mg を 8、12、及び 18 時頃に投与（TID）

投与群は体重（低体重 [59 kg 以下] 10 例、中体重 [59 kg 超～90 kg 未満] 29 例、高体重 [90 kg 以上] 9 例）で層別化した。

投与レジメン別の PK パラメーターを表 2.7.2.2.3.3-1 に示す。

他の試験の結果と同様、PK プロファイルには大きな個体間変動及び個体内変動並びに不規則な形状が認められた。累積 AUC_{0-24} は累積投与量に比例していたのに対し、 C_{max} は全体として両投与レジメンにおいて同程度であった。BG00012 240 mg TID 投与において 1 回目の投与と 2 回目の投与間隔（4 時間）が短かったため、その間に若干の曝露の蓄積が認められた。濃度の中央値は 1 日の終了時（24 時間時点）までに LLOQ 未満に低下した。109MS101 試験から、1 日を超える反復投与では蓄積が起こる可能性がないことが示された。

PK に及ぼす種々の人口統計学的要因の影響を探索的に検討するために、分散分析（ANOVA）を実施した。体重を連続変数とした AUC_{0-24} 及び C_{max} に関する結果を表 2.7.2.2.3.3-2 に示す。ノンコンパートメント解析により求めた投与レジメン別及びアルコール摂取状況別の PK パラメーター（ C_{max} 及び t_{max} ）の統計学的要約を [5.3.3.2-1 109MS101 Table 14-15](#) 及び [Table 14-16](#) に示す。

AUC_{0-24} 及び C_{max} について統計学的に有意な体重の影響が認められた（両パラメーターに関して $p<0.01$ ）。共分散分析モデルに基づくと、体重が 1 kg 増すごとに AUC_{0-24} が約 2%低下し、 C_{max} が約 1.4%低下した。

体重の影響を考慮すれば、このモデルに基づいて検討した人口統計学的要因について曝露量に及ぼす他の統計学的に有意な影響は特定されなかった。年齢は C_{max} に軽微な影響を及ぼすに過ぎなかった。体重は PK パラメーターに影響を及ぼすと思われるが、MS 患者を対象としたピボタル第 III 相臨床試験 2 試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）の結果から、体重の差は BG00012 の有効性に明らかな影響を及ぼさないことが示された（[5.3.5.1-2 109MS301, Figure 11-13](#)、[5.3.5.1-3 109MS302, Figure 12](#)）。これらの第 III 相臨床試験では、性別（男性、女性）、年齢（40 歳未満、40 歳以上）、及び体重（58 kg 以下、58 kg 超 68 kg 以下、68 kg 超 81 kg 以下、81 kg 超 [109MS301 試験] 及び 59 kg 以下、59 kg 超 69 kg 以下、69 kg 超 82 kg 以下、82 kg 超 [109MS302 試験]）で定義した人口統計学的部分集団について BG00012 の有効性に及ぼす影響を検討した。109MS301 試験では、年齢 40 歳未満の被験者において BG00012 の治療効果が大きいと思われた。有効性評価項目に対する性別及び体重の影響は認められなかった。

アルコール摂取時及び非摂取時の MMF の PK プロファイルを比較した。各投与群（BG00012 BID

又は T1D) の男性 4 例及び女性 4 例に対する夜の BG00012 投与時 (18 時頃) にアルコール 1 単位 (アルコールの体積濃度で標準化したワイン 125 mL) を摂取させた。被験者の選定には体重群の制約を設けなかった。いずれの投与群でも、夜のアルコール摂取による $C_{\max}$ 、 $t_{\max}$ 、又は AUC_{0-24} への影響はないと考えられた。

表 2.7.2.2.3.3-1 MMF の PK パラメーターの要約 (109MS101 試験)

	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
AUC ₀₋₂₄ (μg•h/mL)		
Mean	8.205	12.443
SD	3.4637	3.0659
Median	8.015	12.250
C _{max} (μg/mL)		
Mean	1.8676	2.4601
SD	1.25027	1.43104
Median	1.7150	1.9250
t _{max} (h)		
Mean	7.9	8.6
SD	6.15	3.96
Median (min, max)	5.0 (1, 20)	7.5 (2, 18)
t _{1/2} (h)		
Mean	1.2980	1.3915
SD	0.80485	0.95913
Median	1.0650	1.0700
Apparent volume of distribution (L)		
Mean	134.58	117.02
SD	103.171	81.151
Median	93.80	88.05
Apparent clearance (L/h)		
Mean	68.48	59.84
SD	27.322	16.096
Median	57.20	54.70
t _{lag} (h)		
Mean	1.0	0.9
SD	1.15	1.14
Median (min, max)	1.0 (0, 4)	0.5 (0, 4)

Source: 5.3.3.2-1 109MS101, Table 14-10

表 2.7.2.2.3.3-2 MMF の AUC 及び C_{max} に対する ANOVA (連続変数：体重)
(109MS101 試験)

Subgroup Factors		Adjusted Values		P-value from ANOVA Including all factors
		Mean	95% CI	
AUC ₀₋₂₄ (µg•h/mL) Treatment group ^a Sex Age group Weight ^b Alcohol use	240 mg BID	7.82	(6.84, 8.94)	<0.01
	240 mg TID	12.05	(10.67, 13.61)	
	Female	9.15	(8.12, 10.31)	0.259
	Male	10.30	(8.79, 12.06)	
	≤40 yrs	9.03	(7.94, 10.28)	0.126
	>40 yrs	10.43	(9.12, 11.92)	
		0.9802 (regression coefficient) ^c	(0.9742, 0.9862)	<0.01
C _{max} (µg/mL) Treatment group Sex Age group Weight ^b Alcohol use	No	9.57	(8.55, 10.71)	0.759
	Yes	9.84	(8.50, 11.40)	
	240 mg BID	1.6102	(1.3041, 1.9883)	0.069
	240 mg TID	2.0793	(1.7172, 2.5177)	
	Female	2.0387	(1.6892, 2.4606)	0.191
	Male	1.6423	(1.2813, 2.1049)	
	≤40 yrs	1.9959	(1.6289, 2.4455)	0.235
	>40 yrs	1.6775	(1.3597, 2.0697)	
Weight ^b		0.9858 (regression coefficient) ^c	(0.9764, 0.9953)	<0.01
	No	1.6714	(1.3995, 1.9962)	0.213
	Yes	2.0031	(1.5906, 2.5226)	

NOTE: Log of the AUC or C_{max} values are used as the response variable in the model. Adjusted means and parameter estimates are transformed back to present in the original unit.

a Dose level effect

b Baseline weight is included as a continuous variable in the model.

c Represents the ratio of the AUC or C_{max} values per 1 kg increase in weight.

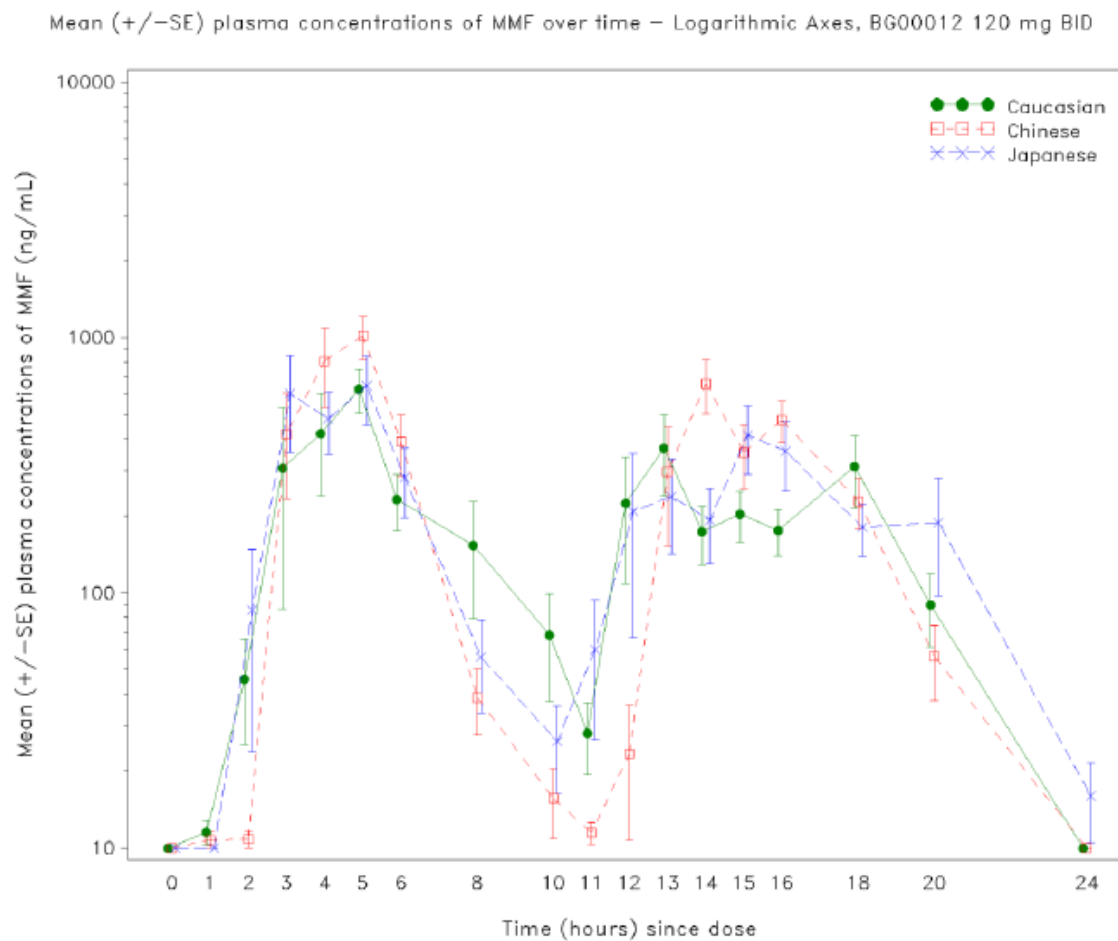
Source: 5.3.3.2-1 109MS101, Table 14-20

2.7.2.2.3.4 109HV108 試験

本試験は、日本人、中国人、及び白人健康成人被験者間の BG00012 の PK 及び安全性プロファイルの一致性を確認するため、2 施設で実施された第 I 相非盲検並行群間比較試験である。本試験に 71 例（白人 24 例、中国人 23 例、日本人 24 例）が登録され、各民族群から 11 例又は 12 例が BG00012 120 mg BID 及び 240 mg BID で 1 日間投与を受けた。カロリー及び脂肪含有量が同等になるように、治験実施施設間で食事を標準化した。各被験者より、投与前、初回投与後 1、2、3、4、5、6、8、10、11、12、13、14、15、16、18、20、及び 24 時間に PK 用血液検体を採取した。MMF 濃度を液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法を用いて測定した。MMF の LLOQ は 10 ng/mL であった。血漿中濃度 - 時間プロファイルは [REDACTED] ([REDACTED]) を用いてノンコンパートメント解析により分析した。

各民族群の約半数が女性であった。平均年齢は用量群間で同様であった。平均体格指数は用量群間で同様であったが、平均体重には民族群間で若干差がみられ、白人と中国人被験者間で最も顕著であった。中国人被験者の平均体重は、日本人及び白人被験者より若干軽かった。白人と中国人被験者間の体重の差は BG00012 120 mg BID 群及び 240 mg BID 群でそれぞれ、約 5.9 kg 及び約 4.8 kg であった。白人と日本人被験者間の体重の差は、120 mg 及び 240 mg の両用量群でそれぞれ約 3.4 kg であった。

3 民族群での 2 用量に対する MMF 濃度 - 時間曲線（図 2.7.2.2.3.4-1 及び図 2.7.2.2.3.4-2）は大きな個体間変動及び不規則な形状を示したが、これは AUC を除く PK パラメーターに大きな変動がみられる BG00012 に典型的なものであった（表 2.7.2.2.3.4-1）。この結果より、濃度 - 時間曲線には大きな個体間変動及び不規則な形状がみられるにもかかわらず、BG00012 の投与により安定でかつ一貫した MMF 曝露量が得られることが示唆された。本試験の各民族群で測定された個々の濃度値の範囲は先行試験で BG00012 に対し得られた曝露量の範囲内であった。



NOTE 1: The LLOQ for the PK plasma concentrations of MMF assay is 10 ng/mL.
2: Values of BLQ will be assumed to be (LLOQ-0.0000001).
3: Hour 0 on the plot represents the sample taken within 15 minutes prior to dosing.

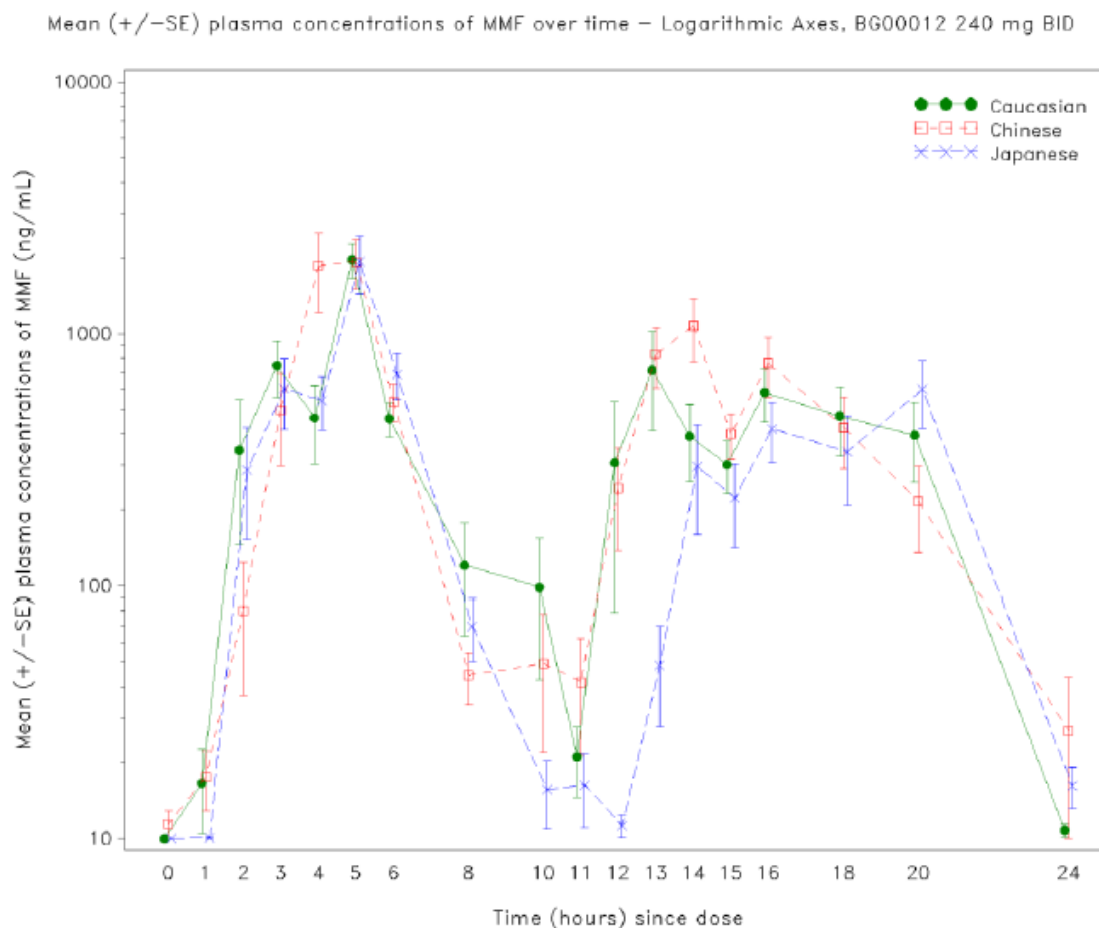
SOURCE: BG12HV/109HV108/CSR/F-PK-MEAN-LOG-120MG.SAS

DATE: 05SEP2012

図 2.7.2.2.3.4-1 BG00012 120 mg BID 投与したときの平均血漿中 MMF 濃度 - 時間曲線
(109HV108 試験)

平均値 ± SE

Source: 5.3.3.3-1 109HV108, Figure 1



NOTE 1: The LLOQ for the PK plasma concentrations of MMF assay is 10 ng/mL.

2: Values of BLQ will be assumed to be (LLOQ-0.0000001).

3: Hour 0 on the plot represents the sample taken within 15 minutes prior to dosing.

SOURCE: BG12HV/109HV108/CSR/F-PK-MEAN-LOG-240MG.SAS

DATE: 05SEP2012

図 2.7.2.2.3.4-2 BG00012 240 mg BID 投与したときの平均血漿中 MMF 濃度 - 時間曲線
(109HV108 試験)

平均値 ± SE

Source: 5.3.3.3-1 109HV108, Figure 2

表 2.7.2.2.3.4-1 ノンコンパートメント解析により得られた MMF の PK パラメーター
(109HV108 試験)

			Non-normalized				Normalized to 1 mg/kg		
			t _{1/2} [h]	t _{lag} [h]	t _{max} [h]	C _{max} [μg/mL]	AUC ₀₋₂₄ [μg•h/mL]	C _{max} N [kg/L]	AUC ₀₋₂₄ N [kg•h/L]
120 mg	Caucasian	Mean (SD)	0.933 (0.419)	N.C.	N.C	1.24 (0.59)	4.22 (1.08)	0.61 (0.24)	1.04 (0.19)
		Median (min, max)	0.829	1.96 (0.00, 4.00)	4.50 (2.00, 8.00)	1.16	4.01	0.59	1.01
	Chinese	Mean (SD)	0.605 (0.144)	N.C	N.C	1.65 (0.68)	5.57 (1.11)	0.75 (0.31)	1.26 (0.24)
		Median (min, max)	0.584	2.50 (0.00, 3.93)	3.93 (3.00, 5.00)	1.50	5.69	0.64	1.30
	Japanese	Mean (SD)	0.861 (0.850)	N.C	N.C	1.35 (0.64)	4.91 (0.98)	0.64 (0.31)	1.17 (0.26)
		Median (min, max)	0.564	2.50 (1.00, 4.00)	4.00 (1.00, 6.00)	1.23	4.98	0.57	1.21
240 mg	Caucasian	Mean (SD)	0.815 (0.595)	N.C	N.C	2.39 (0.68)	9.29 (1.79)	0.62 (0.18)	1.19 (0.17)
		Median (min, max)	0.612	1.50 (0.00, 4.00)	5.00 (2.00, 5.17)	2.15	9.18	0.57	1.19
	Chinese	Mean (SD)	0.586 (0.185)	N.C	N.C	3.23 (1.66)	10.63 (2.56)	0.74 (0.31)	1.24 (0.21)
		Median (min, max)	0.529	2.00 (0.00, 3.00)	3.93 (3.00, 5.00)	3.04	10.68	0.77	1.16
	Japanese	Mean (SD)	0.66 (0.224)	N.C	N.C	2.37 (1.35)	8.24 (2.91)	0.56 (0.27)	0.99 (0.29)
		Median (min, max)	0.548	1.00 (0.00, 3.00)	5.00 (3.00, 10.00)	1.77	6.98	0.46	0.91

Source: 5.3.3.3-1 109HV108, Table 5 より改変

2 用量で評価された白人、中国人、及び日本人健康被験者の PK パラメーターの全評価を図 2.7.2.2.3.4-3 に示す。3 民族群は同様の PK 挙動を示し、外国人集団で同じ BID 投与後に認められた先行試験の結果と一致していた。曝露量はほぼ用量比例性であり、その濃度 - 時間曲線は投与期間 (24 時間) 終了時までには LLOQ 未満になることから、反復投与による蓄積性はないものと考えられた。認められた PK パラメーターの平均値の差は、いずれも BG00012 の曝露量に対して体重が交絡したが、大きな個体間変動があったことから意味のある差とは考えられない (図 2.7.2.2.3.4-3)。

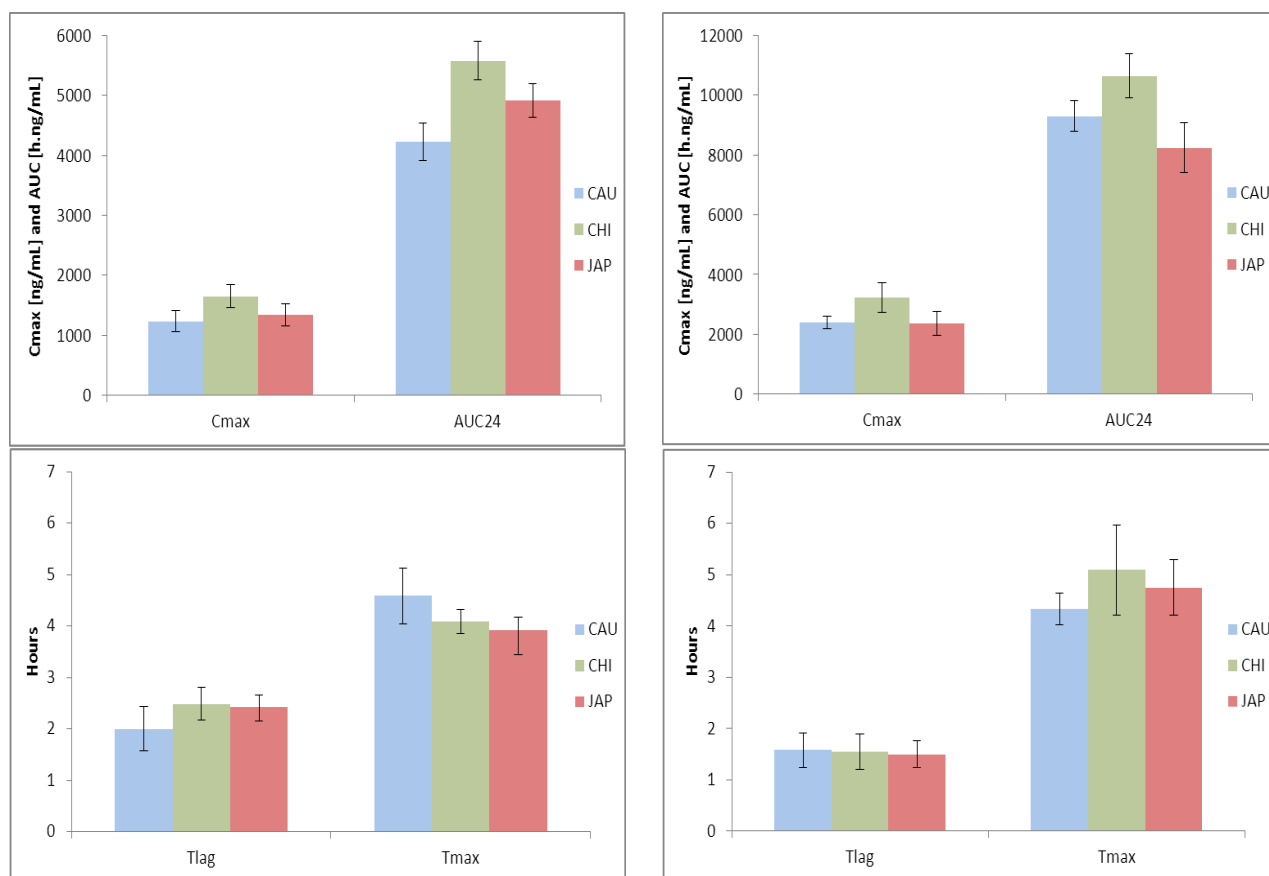


図 2.7.2.2.3.4-3 BG00012 120 mg BID 及び 240 mg BID 投与したときの民族間の PK パラメーター (109HV108 試験)

平均値 ± SE

左図：BG00012 120 mg BID、右図：BG00012 240 mg BID

Source: 5.3.3.3-1 109HV108, 16.1.10.2 Figure 3, Figure 4 より改変

2.7.2.2.4 ¹⁴C 標識 DMF の *in vivo* 吸収、代謝、及び排泄試験 (109HV102 試験)

BG00012 の主要代謝排泄経路を明らかにするため、健康成人男性被験者に ¹⁴C 標識 DMF 240 mg を単回経口投与した (109HV102 試験)。血漿、尿、及び糞便中の代謝物を同定し、安全性を評価した。

尿、糞便、及び呼気中の ¹⁴C 標識 DMF 由来放射能の回収率を表 2.7.2.2.4-1 に示す。¹⁴C 標識 DMF の主要排泄経路は ¹⁴C 標識 CO₂ として排出される呼気であった。

尿中排泄される放射能は少なかった (15.5%、そのうち未変化体は 0.1%未満)。糞便中に回収された放射能は 1%未満であり、BG00012 の吸収が良好であることが示された。一般に用いられている普遍的な内因性 CO₂ 産生速度はないため、参照されることの多い 2 つの内因性産生速度を用いて呼気中に回収される CO₂ の推定値を算出した。健康成人において一般に用いられる 2 つの基準値として、CO₂ 産生量 900 g/日²⁾又は CO₂ 5 mmol/min/体表面積 (m²)³⁾がある。CO₂ 産生量 900 g/日に基づく呼気、尿、及び糞便中の総放射能の累積回収率は投与量の 76.8 ± 3.2%であり、CO₂ 5 mmol/min/m²に基づく累積回収率は 57.8 ± 2.3%であった。

表 2.7.2.2.4-1 健康成人男性被験者 8 例への ^{14}C 標識 DMF 単回投与後の呼気、尿、及び糞便中の総放射能回収率（109HV102 試験）

Excretion Route (0-168 h)	Extrapolated in Expired Air (% of Dose, 0-96h)	Urine (% of Dose)	Feces (% of Dose)	Total ^a (% of Dose)
Using CO ₂ production at 5 mmol/min/m ²	39.7 ± 5.0	15.5 ± 1.7	0.9 ± 0.3	57.8 ± 2.3
Using CO ₂ production at 900 g CO ₂ /day	58.6 ± 8.0	15.5 ± 1.7	0.9 ± 0.3	76.8 ± 3.2

平均値 ± SD

a Total % of dose calculated from extrapolated CO₂ production combined with radioactivity measured in urine and feces.

Source: 5.3.3.1-4 109HV102, Table 14-7

^{14}C 標識 DMF から変化した代謝物の組成を表 2.7.2.2.4-2 に示す。血漿中に認められた BG00012 に関連する放射能の大半は DMF の代謝物によるものであった。ブドウ糖（M8）が循環血中の主要代謝物として同定され、0～24 時間時点のヒト血漿検体中の総抽出放射能の 60.5%を占めていた。他の循環血中の代謝物としてフマル酸、クエン酸、及び MMF があった。尿中の主要代謝物はコハク酸モノメチルのシステイン抱合体、コハク酸モノメチルの N-アセチルシステイン抱合体、及びコハク酸ジメチルの N-アセチルシステイン抱合体であり、ヒトにおいて BG00012 投与量の約 9.7%を占めていた。これらの抱合体は乾癬治療薬 Fumaderm[®]（DMF 及びフマル酸モノエチルの 3 種類の塩）を投与した患者において検出されている⁴⁾。

DMF の推定代謝経路を図 2.7.2.2.4-1 に示す。代謝物としてクエン酸及びフマル酸が同定されたことから、DMF は主要排泄経路である CO₂ の呼気中排泄を伴う TCA 回路を介して代謝されることが示唆され、投与した放射能の 39.7～58.6%を占めていた。最終代謝物としてブドウ糖が同定されたことから、 ^{14}C 標識がブドウ糖自体として、及び／又は内因性の細胞成分に取り込まれて長時間滞留することが裏付けられ、投与した放射能の見かけ上の不完全な回収につながっていると考えられる。

腎排泄は投与量のわずか 15.5 ± 1.7%に過ぎなかった。尿中に未変化体として排泄された放射能が微量（0.06%）であったこと、及び BG00012 が TCA 回路を介して代謝されることから、腎障害又は肝障害によってその PK が変化するとは考えられず、用量調節の必要はないと考えられた。したがって、腎障害及び肝障害患者を対象とする BG00012 の試験を実施する必要はないと判断した。

表 2.7.2.2.4-2 代謝物組成の要約 (109HV102 試験)

Total Time Period of Collection Sample Analyzed for Metabolites Compound (as % of Dose or % of Sample)	Urine	Expired Air	Plasma
	0 to 168 h 0 to 48 h % of Dose	0 to 96 h 0 to 96 h % of Dose	0 to 168 h 2 to 24 h % of Sample
Males:			
% of Total Dose Excreted (0-168 h)	15.5	39.7 to 58.6	N.A.
Parent (DMF)	0.06	-	
M1 ^a + M5 ^b	-	-	27.5
M2 (MMF)	0.23	-	4.93
M6a ^c	1.77	-	
M6b ^c	0.17	-	
M6c ^c	0.16	-	
M7a ^d	1.40		
M7b ^d	0.62		
M8 ^e	-		60.5
M9a-b ^f	4.64		-
M9c ^f	0.91		-
CO ₂	-	39.7 to 58.6	-
Unknown ^g	4.47	-	7.07

a Fumaric Acid

b Citric Acid

c N-acetylcysteine conjugates of monomethyl succinate

d N-acetylcysteine conjugates of dimethyl succinate

e Glucose

f Cysteine conjugates of monomethyl succinate

g Including multiple other minor radioactivity peaks

Source: 5.3.3.1-4 109HV102, Table 14-7, and Appendix 16.1.10.1, Table 10

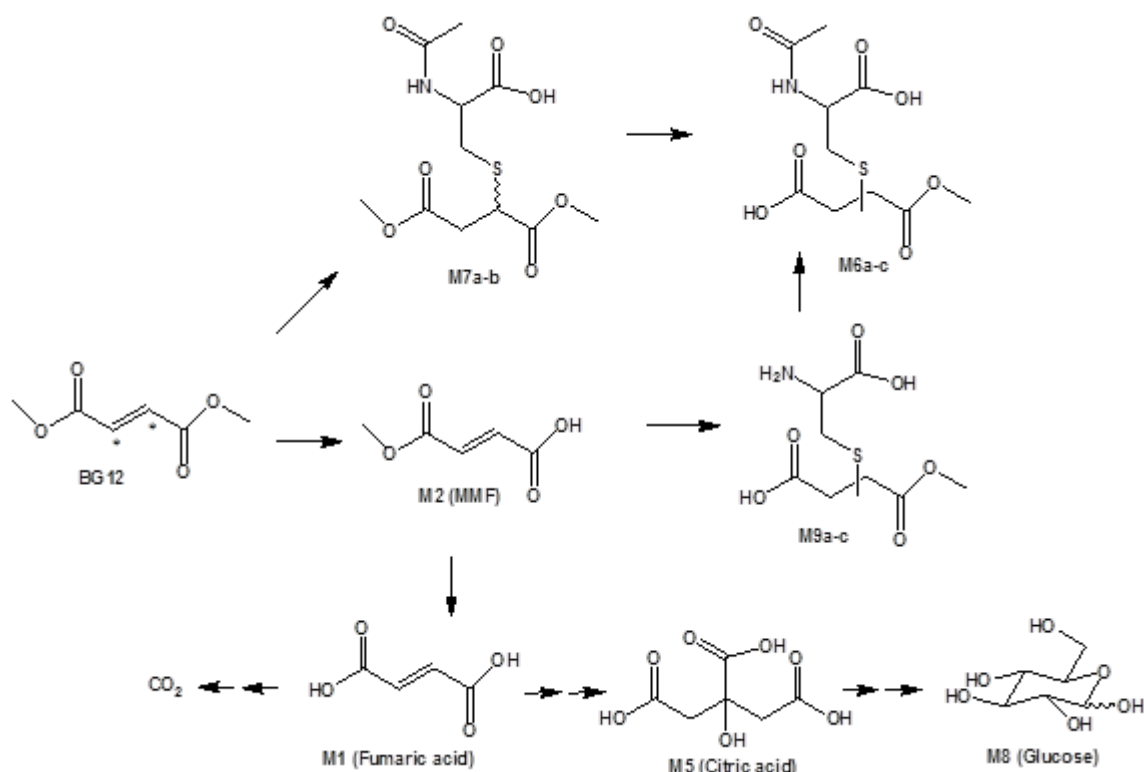


図 2.7.2.2.4-1 BG00012 の推定代謝経路

* ¹⁴C label

Source: 5.3.3.1-4 109HV102, Appendix 16.1.10.1, Figure 35

2.7.2.2.5 MMF 曝露に及ぼす併用投与の影響

MS 患者は各自の疾患経過を通じて治療法の変更を行うことがあるため、MS に広く用いられている治療薬である IFN β -1a 及び GA が BG00012 に及ぼす影響を評価する臨床試験 2 試験（109HV103 試験及び 109HV104 試験）を実施した。また、BG00012 の投与に伴う潮紅に及ぼす ASA の影響を評価する試験（109HV106 試験）を実施した。この試験では、ASA 併用下及び非併用下での MMF の PK を比較検討した。ほとんどの MS 患者が 20 歳から 40 歳の間に MS を発症することを考慮し、妊娠可能な健康成人女性被験者を対象として、経口避妊薬 ORTHO-CYCLEN[®]（norgestimate [NG] 250 μ g + エチニルエストラジオール [EE] 35 μ g、以下、OC）の PK に及ぼす BG00012 の投与の影響を評価する試験（109HV113 試験）を実施した。

2.7.2.2.5.1 109HV103 試験（BG00012 と IFN β -1a の併用投与）

109HV103 試験は、IFN β -1a 30 μ g 筋肉内（IM）注射を BG00012 240 mg TID 経口投与と併用したときの相互作用の可能性を評価し、IFN β -1a との併用下及び非併用下での BG00012 の安全性及び忍容性を評価し、ネオブテリンの血清中濃度で評価した IFN β -1a の既知の PD 作用に対する BG00012 の相互作用の可能性を探索的に検討するためにデザインされた。

本試験は第 I 相単施設無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験である。被験者 26 例を登録し、2 つの投与順序のいずれかに 1 : 1 の比で無作為割付けした。各投与順序において、被験者に 2 つの投与期のそれぞれに BG00012 240 mg TID で 3 日間投与し、2 つの投与期のいずれかに IFN β -1a（30 μ g IM 注射）を単回投与した。各投与順序の投与期の間に約 7 日間の休薬期間を設けた。MMF の PK 評価において 24 例のデータを解析した。

BG00012 の単剤投与及び IFN β -1a との併用投与における MMF 濃度の経時的推移からノンコンパートメント解析により求めた PK パラメーターを表 2.7.2.2.5.1-1 に示す。

表 2.7.2.2.5.1-1 MMF のノンコンパートメント解析により求めた PK パラメーターの要約
(109HV103 試験)

	BG00012	BG00012 + IFN β -1a
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)		
Mean	2.24	2.27
SD	1.018	0.998
Median	1.94	1.97
$t_{\max}$ (h)		
Mean	6.07	6.82
SD	3.480	4.613
Median (min, max)	6.00 (0.00, 14.00)	6.50 (1.00, 18.00)
AUC_{0-20} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)		
Mean	10.00	9.49
SD	3.038	2.835
Median	8.73	8.51
$t_{1/2}$ (h)		
Mean	2.05	2.47
SD	1.377	2.671
Median	1.60	1.23
AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)		
Mean	9.69	9.11
SD	2.972	2.712
Median	8.54	8.43
t_{last} (h)		
Mean	19.83	19.85
SD	0.565	0.543
Median	20.00	20.00

NOTE: Half-life represents the calculated half-life from the last dose (third dose) given during the day.

Source: 5.3.3.4-1 109HV103, Table 14-15 より改変

BG00012 を単剤投与したとき、MMF 濃度は速やかに上昇し、初回投与後の 1~2 時間に $C_{\max}$ が認められ、その後速やかに低下し、最終投与後 8 時間までに検出不能な濃度に近づくことが示された ($t_{1/2}$ の中央値は 1.60 時間)。BG00012 の各投与後の $C_{\max}$ はほぼ同程度と思われた。MMF の $C_{\max}$ 値又は $t_{\max}$ 値に及ぼす IFN β -1a 投与の顕著な影響は認められなかった。要約統計量から、IFN β -1a との併用投与の有無による MMF 曝露量に顕著な変化は認められないことが確認された。 AUC_{0-20} の幾何平均値の比は 92.3%、90%信頼区間 (CI) は 83.8~101.7%であり、 $C_{\max}$ の幾何平均値の比は 99.0%、90% CI は 81.3~120.4%であった。いずれの 90% CI も 80~125%の範囲内にあっ

た。以上の結果から、BG00012 と IFN β -1a の間に統計学的に有意な PK の相互作用は認められないことが示唆された。

IFN によって誘導される酵素、グアノシン三リン酸シクロヒドロラーゼの生成物であるネオプテリンは、IFN β 活性の既知の生物学的反応マーカーである。IFN β -1a 投与後にネオプテリン濃度が上昇することが予測された。BG00012 はネオプテリンを生成する経路に影響を及ぼさないことから、BG00012 投与によりネオプテリン濃度が上昇することは予測されなかった。血清中ネオプテリン濃度を 0 時間から 120 時間まで測定した。予測通り、BG00012 を単剤投与した被験者ではネオプテリン濃度の上昇はみられず、BG00012 と IFN β -1a を併用投与した被験者では上昇がみられた (5.3.3.4-1 109HV103, Figure 14-2)。

2.7.2.2.5.2 109HV104 試験 (BG00012 と GA の併用投与)

109HV104 試験は第 I 相単施設無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験である。本試験の主要目的は、健康被験者に BG00012 240 mg TID で経口投与したときの PK に及ぼす GA 20 mg の単回皮下 (SC) 投与の影響を評価することであった。BG00012 240 mg TID 単剤投与における PK プロファイルは、BG00012 を GA 単回投与と併用したときの PK プロファイルとほぼ同等であった。

被験者 26 例を 2 つの投与順序のいずれかに 1 : 1 の比で無作為割付けした。各投与順序において、被験者に 2 つの投与期のそれぞれに BG00012 240 mg TID で 2 日間投与し、2 つの投与期のいずれかに GA を単回投与した。両投与期の間に 7~14 日間の休薬期間を設けた。

主要な PK パラメーターは、投与 2 日目における BG00012 初回投与後から 24 時間までの AUC (AUC_{0-24}) とした。他の PK パラメーター (C_{max} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 AUC_{last} 、及び定量可能な最終時点までの $t_{1/2}$ [t_{last}]) も比較評価した。

MMF の PK 評価のために被験者 25 例のデータを解析した。BG00012 を単剤投与又は GA と併用投与したときの BG00012 の PK パラメーター (血漿中 MMF 濃度により評価) を各投与期の投与 2 日目に評価し、その結果を表 2.7.2.2.5.2-1 に示す。

表 2.7.2.2.5.2-1 MMF のノンコンパートメント解析により求めた PK パラメーターの要約
(109HV104 試験)

	BG00012	BG00012 +GA
$C_{\max}$ (μg/mL)		
Mean	2.3804	2.0964
SD	1.24875	0.88939
Median	1.9300	1.8500
$t_{\max}$ (h)		
Mean	6.08	6.73
SD	4.102	4.686
Median (min, max)	6.00 (1.0, 15.0)	6.00 (1.0, 18.0)
AUC_{0-24} (μg•h/mL)		
Mean	11.291	10.863
SD	2.2105	2.5605
Median	11.150	11.330
$t_{1/2}$ (h)		
Mean	1.3652	1.3328
SD	0.92858	0.83019
Median	1.0210	0.9480
AUC_{last} (μg•h/mL)		
Mean	11.222	10.777
SD	2.2104	2.5429
Median	11.100	11.000
t_{last} (h)		
Mean	22.18	19.84
SD	2.492	0.554
Median	23.90	20.00

NOTE: Half-life represents the calculated half-life from the last dose (third dose) given during the day.

Source: 5.3.3.4-2 109HV104, Table 14-15 より改変

観察された濃度 - 時間プロファイルの統計学的解析から、BG00012 単剤投与後及び GA との併用投与後の MMF 濃度にばらつきがみられたが、3 回の BG00012 投与間で顕著な差は認められなかった。

要約統計量から、BG00012 単剤投与と GA との併用投与の間で MMF 曝露量に顕著な変化がないことが確認された。 AUC_{0-24} の幾何平均値の比は 99.2%、90% CI は 93.8~104.8%であり、 $C_{\max}$ の幾何平均値の比は 94.9%、90% CI は 80.7~111.7%であった。いずれの 90% CI も 80~125%の範囲内にあった。以上の結果から、BG00012 と GA の間に有意な PK の相互作用は認められないことが示唆された。

2.7.2.2.5.3 109HV106 試験 (BG00012 と ASA[アスピリン] の併用投与試験)

109HV106 試験の主要目的は、異なる用法・用量での BG00012 単剤投与及び ASA との併用投与の安全性、忍容性、及び PK をプラセボと比較して評価することであった。試験デザインについては 2.7.2.2.3.2 項に示している。BG00012 の投与に伴う潮紅は PG を介して発現すると考えられるため (2.7.2.4.1.2 項)、BG00012 投与前 30 分に、広く用いられている非ステロイド性抗炎症薬 ASA 325 mg を投与した。BG00012 単剤群及び BG00012 + ASA 群の被験者に 4 日間投与した。

BG00012 240 mg BID、240 mg TID、及び 360 mg BID の単剤投与と ASA との併用投与による PK プロファイルについて評価し、ASA の併用投与が MMF の主要な PK パラメーターである C_{max} 及び初回投与時点から投与後 10 時間までの AUC (AUC_{0-10}) に影響を及ぼすかどうかを検討した。

投与 1 日目及び 4 日目における MMF の C_{max} 及び AUC_{0-10} に ASA が影響を及ぼす可能性について、ANOVA モデルを用いて解析した。ASA の投与により投与レジメンと投与 1 日目及び 4 日目における PK パラメーターとの関係に統計学的に有意な影響は認められなかった (5.3.3.1-3 109HV106, Table 19)。

2.7.2.2.5.4 109HV113 試験 (BG00012 と OC の併用投与試験)

109HV113 試験は、導入期を加えた第 I 相無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験である。主要目的は、妊娠可能な健康成人女性被験者を対象として、海外では汎用されている経口避妊薬 OC の PK に及ぼす BG00012 240 mg BID 投与の影響を評価することであった。

被験者 41 例が導入期を完了し、2 つの投与順序のいずれかに 1 : 1 の比で無作為割付けした。投与順序 1 では、第 1 期で被験者に OC QD 及び BG00012 240 mg BID で投与した後、第 2 期では OC QD でのみ投与した。投与順序 2 では、第 1 期と第 2 期の投与順序を入れ替えた。被験者 32 例が本試験を完了した。各投与期間は 28 日間であった。BG00012 は、該当する期の最初の 21 日間投与した。NG (NG の主要代謝物である norelgestromin で測定) 及び EE の PK プロファイルを評価するために、各期の投与 21 日目の投与前及び投与後 24 時間 (投与 22 日目) までの複数の時点で採血した。

主要な PK パラメーターは、1 投与間隔の AUC ($AUC_{0-\tau}$) 及び C_{max} であった。他の PK パラメーター (t_{max} 及び $t_{1/2}$) も比較した。PD パラメーターは、血清中プロゲステロン濃度であった。

被験者 32 例を対象として NG 及び EE の PK 解析を実施した。BG00012 を OC と併用投与した場合、norelgestromin 及び EE の PK にもプロゲステロンの PD にも影響は認められなかった。探索的評価項目として、OC を BG00012 と併用投与した場合の投与期間における BG00012 の PK プロファイル (その活性代謝物である MMF で測定) についても評価した。MMF の PK プロファイルは、BG00012 単剤経口投与後に認められた先行試験の結果と類似していた。

2.7.2.2.6 特別な集団

日本人、中国人、及び白人被験者間での BG00012 の PK 及び安全性プロファイルの一致性を確認するために第 I 相試験 (109HV108 試験) を実施した (2.7.2.2.3.4 項)。

小児及び高齢 MS 患者集団における BG00012 の安全性及び有効性を検討する試験は実施していない。AME 試験の結果から BG00012 及びその代謝物が腎臓又は肝臓の機序によって代謝又は排泄される可能性は低いことが示唆されるため (2.7.2.2.4 項及び 2.7.2.2.1.2 項)、腎障害又は肝障害を有する被験者を対象とした BG00012 の安全性及び有効性の評価は実施していない。これらの議論に基づき、腎障害又は肝障害を有する個々の患者において用量調節の必要性はないものと考え

られる。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 BG00012 の体内動態特性

DMF を経口投与すると速やかに完全に加水分解され、同様に薬理活性を有する MMF が生成される^{5), 6)}。この加水分解の主要経路が腸管腔内、腸細胞内、又は門脈静脈系における初回通過時かどうかは不明である。一般に、BG00012 の経口投与後の血漿中 DMF は定量できない。このため、これまでに実施したいずれの臨床試験においても、PK 解析は血漿中 MMF 濃度について実施した。

BG00012 経口投与に関するヒト PK 試験は全て標準臨床製剤 (DMF [BG00012] 120 mg を含有する腸溶コーティングマイクロ錠を充填したゼラチン硬カプセル) を用いて実施した。異なる製剤の使用を含む臨床生物薬剤学試験 (5.3.1.1-1 109HV105、5.3.1.2-1 109HV107、5.3.1.2-2 109HV109) について 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法に示す。

BG00012 の静脈内投与についてはヒトでは検討していない。したがって、DMF 及び MMF の絶対的バイオアベイラビリティは評価していないが、¹⁴C 標識体による AME 試験 (109HV102 試験) の結果から糞便中に残存する放射能が投与した放射能の 1%未満であることが示され、経口投与した BG00012 は十分に吸収されることが示唆された。ブタを用いた試験に関する公表データでは、MMF のバイオアベイラビリティは MMF として投与された場合と比較して DMF として投与した場合の方が一貫して高いことが示されている⁶⁾。Caco-2 細胞モデルでは、検討したフマル酸エステルのうち DMF が最も高い透過性を示した⁶⁾。より脂溶性の高い DMF は完全かつ速やかに腸上皮に取り込まれ、速やかに MMF に変化する可能性が考えられる。

2.7.2.3.2 BG00012 の 1 回投与時の PK

健康被験者を対象として BG00012 120 mg、240 mg、及び 360 mg の用量での 1 回投与時の PK パラメーターの要約を表 2.7.2.3.10-1 に示す。

1 回投与時の MMF の濃度 - 時間プロファイルにおいて、短い t_{lag} (カプセルが崩壊し、腸溶コーティングが溶解する時間) が観察された。 t_{lag} は、空腹時投与の場合は 0.25~0.75 時間 (中央値) であったのに対し、食後投与では 1.50~2.00 時間と変動し、食物摂取に依存した。 t_{lag} の後、濃度 - 時間プロファイルは急速に上昇し、最高濃度に到達した。 t_{max} は、空腹時投与の場合は 2~2.5 時間 (中央値) であったのに対し、食後投与では 4~6 時間 (中央値) と変動し、食物摂取に依存した (5.3.1.1-2 C-1903、5.3.1.1-3 FAG-201-FG-PK-02/02)。

MMF の曝露プロファイルには高い CV 及び不規則な形状からわかるように、大きな個体間変動が認められた。第二のピークが認められることも多かった。溶出、吸収、全身循環に入る前の DMF から MMF への変換及び下流側の代謝物との複雑な相互作用のために、これらの正確な機序的な原因は明らかにされていないが、消化管における複数の吸収部位/全身循環に入る前の代謝部位の存在が示唆される。

ほとんどの試験において、 C_{max} はほぼ用量比例性に变化した (表 2.7.2.3.10-1)。MMF の濃度 - 時間プロファイルには大きな個体間変動がみられたが、AUC で評価した BG00012 の 1 回投与後の総曝露量は全ての試験及び用量にわたって一貫して用量比例性であり、低~中等度の個体間変動を示した。

不規則なプロファイルを呈することから、 $t_{1/2}$ の推定は容易ではないが、 $t_{1/2}$ は概して短く、0.5~1.3 時間の範囲にあった。ほとんどの場合、検討した全用量で投与後 8~12 時間までに濃度値が LLOQ 未満に低下した (5.3.4.1-1 IKP/ID33、5.3.4.1-2 109HV101)。

2.7.2.3.3 BG00012 の複数回投与時の PK

健康被験者及び MS 患者を対象として BG00012 BID 及び TID で複数回投与した時の PK パラメーターの要約を表 2.7.2.3.10-2 に示す。1 回投与時の PK パラメーターと同様に、複数回投与時に得られた MMF の $C_{\max}$ 値もほぼ用量比例性を示し、 $t_{1/2}$ の値から MMF の速やかな消失が示され、MMF 曝露の蓄積は認められなかった。

2.7.2.3.3.1 健康被験者を対象とした BG00012 の複数回投与時の PK

BG00012 の BID 又は TID での複数回投与において、MMF の曝露量に関して不規則な形状及び大きな個体間変動を示す同一のパターンが認められた。TID 投与の 1 回目と 2 回目の投与の間に日内の蓄積が一部で認められているが、BID 投与では日内の蓄積は認められなかった。BID 投与における 1 日の 2 回目の投与後又は TID 投与における 1 日の 3 回目の投与後の MMF 最高濃度は 1 回目の投与後の最高濃度よりも低い傾向がみられたが、1 回目の投与後の濃度の高さは消化管の生理学的日内変動に関連すると思われる (5.3.3.1-2 FAG-201-FG-PK-03/04、5.3.3.1-3 109HV106)。

最大 4 日間の反復投与試験 (5.3.3.1-3 109HV106) において、BG00012 の $t_{1/2}$ が短いことと一致して、24 時間の投与期間の終了時、翌日の 1 回目の投与前に MMF 濃度が LLOQ 未満に低下した。2 日以上にわたる反復投与において、1 日単位での蓄積は認められなかった。

BG00012 の複数回投与時の $C_{\max}$ 及び AUC に関する用量比例性は、検討した用量にわたって、また 2 つの投与頻度にわたって確認された。また、AUC 値は高い一貫性を示し、低～中等度の個体間変動がみられたのに対し、 $C_{\max}$ 値には大きな変動が認められた。

2.7.2.3.3.2 MS 患者を対象とした BG00012 の複数回投与時の PK

目的適応症患者集団における MMF の PK を明らかにするため、第 III 相試験で評価した用量を用いて 109MS101 試験を実施した。

MS 患者における濃度 - 時間プロファイルは大きな個体間変動を示した。MMF 濃度の測定値及びそれから得られた PK パラメーターに対する CV は大きかった。個々の濃度 - 時間プロファイルは不規則な形状を呈し、 t_{lag} が長く、複数のピークが認められた。 $t_{\max}$ の中央値は 5.0 時間 (BID 投与) 及び 7.5 時間 (TID 投与) であり、 $C_{\max}$ の中央値は 1.72 $\mu\text{g/mL}$ (BID 投与) 及び 1.93 $\mu\text{g/mL}$ (TID 投与) であった。MMF の総曝露量は用量比例性を示し、 AUC_{0-24} の中央値は 8.02 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (BID 投与) 及び 12.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (TID 投与) であった。BG00012 の短い $t_{1/2}$ と一致して、MMF 濃度は 24 時間の投与期間の終了時にはほぼ LLOQ 未満まで低下した。

2.7.2.3.4 PK に影響を及ぼす要因及び特別な集団

109HV108 試験では、日本人、中国人、及び白人健康成人被験者に BG00012 の異なる 2 つの投与レジメン (120 mg BID 及び 240 mg BID) で投与した際の 24 時間にわたる PK プロファイルを評価した。全ての民族群にわたり認められた両用量での MMF 濃度 - 時間プロファイルは、特徴として大きな個体間変動がみられたが、これは BG00012 に典型的なものであった。大きな個体間変動があるにもかかわらず、認められた AUC 及び $C_{\max}$ の値は全ての民族群でほぼ用量比例性であり、BG00012 の先行試験で認められたものと一致していた。

C-1903 試験の健康被験者において PK に及ぼす性別の影響が初めて検出されたが、ANOVA のような頑健な統計解析は実施されなかった。ANOVA のような正式な統計学的比較は行わなかつ

たが、109HV101 試験では PK に及ぼす性別及び体重の影響が検出された。109MS101 試験では、性別及び体重（連続変数）の両因子の影響について正式な統計学的評価を実施した。その結果、AUC 及び $C_{\max}$ に及ぼす体重の影響は統計学的に有意であることが示された（両パラメーターに関して $p < 0.01$ [表 2.7.2.2.3.3-2]）。体重を考慮すると、性別及び年齢は $C_{\max}$ に軽微な影響を及ぼすに過ぎなかった。体重は PK パラメーターに影響を及ぼすと思われるが、MS 患者を対象としたピボタル第 III 相試験 2 試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）の結果では、被験者の体重の差には BG00012 の有効性に認識できるような影響がないことが示された（5.3.5.1-2 109MS301, Figure 11-13、5.3.5.1-3 109MS302, Figure 12）。

BG00012 の臨床試験では 65 歳以上の被験者は組み入れていないため、高齢患者と若年患者の間で反応に差があるかどうかは明らかにされていない。18 歳未満の MS 患者における BG00012 の安全性及び有効性は確立されていない。

2.7.2.3.5 食事の影響

BG00012 の PK に及ぼす食事の影響を、240 mg 単回投与試験 2 試験で標準食（FAG-201-FG-PK-02/02 試験）及び高脂肪食（C-1903 試験）を用いて探索的に検討した（2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析 2.7.1.2.1 項）。標準食は単回投与後の MMF の AUC 及び $C_{\max}$ に影響を及ぼさなかった。高脂肪食の食後投与の AUC への影響はみられなかったが、空腹時投与では $C_{\max}$ は 50～60% 高く、 $t_{1/2}$ は約 2 分の 1 と短かった。いずれの食事条件の場合にも、予測どおり食後投与の方が空腹時投与よりも $t_{\max}$ は長かった。要約すると、曝露量に対してわずかな食事の影響が認められるにとどまったことから、BG00012 は食後又は空腹時を問わず投与することができると考えられる。

2.7.2.3.6 アルコールの影響

109MS101 試験では MS 患者の部分集団に対し、BG00012 240 mg BID 又は TID 投与の夜の食後投与とともにワイン 125 mL（アルコールの体積濃度で標準化）を摂取させた。この部分集団のデータから、MMF の PK プロファイルに対してアルコールの影響がないことが示された。したがって、BG00012 は過量放出のリスクは低いことが示された。以上の結果は、胃液中のエタノール量を増加させながら実施した BG00012 の *in vitro* 溶出試験のデータによって裏付けられる（2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法）。

2.7.2.3.7 BG00012 の排泄

109HV102 試験における BG00012 の AME の評価により、血漿中では、ブドウ糖、フマル酸、クエン酸、及び主要代謝物として MMF が同定された。血漿由来 ^{14}C 標識 DMF の総放射能の最高値は MMF の放射能の最高値よりも約 3 倍高く、循環血中の代謝物の存在が示された。尿中の主要代謝物は、コハク酸モノメチルのシステイン抱合体、コハク酸モノメチルの N-アセチルシステイン抱合体、及びコハク酸ジメチルの N-アセチルシステイン抱合体であった。

DMF、MMF、及びそれらの代謝物は TCA 回路を通じて代謝され、主要排泄経路である呼気中の CO_2 として排泄された。腎排泄は二次的でマイナーな排泄経路であった。投与後 96 時間までの総放射能の累積回収率は、投与量の $76.8 \pm 3.2\%$ であった。

BG00012 の AME プロファイルに基づき、腎障害及び肝障害を有する被験者を対象とする PK の評価は必要ないと考えられる。

2.7.2.3.8 *In vitro* での血漿蛋白結合及び代謝安定性

DMF のヒト血漿蛋白結合率は 58.0～68.5%の範囲であることが示されている。しかし、DMF は速やかに加水分解され、ヒトプール血漿中での結合率が低い MMF に変化する（非結合分画が 55.1～66.1%）。いずれの場合にも結合特性は濃度非依存性であった（5.3.2.1-1 PD-05-01、5.3.2.1-2 P00012-10-05）。MMF は循環血中では主として分子型であることから、蛋白結合率の低い MMF が、血漿蛋白からの置換を通じて併用薬との間での結合に関する相互作用を引き起こす可能性は低いように思われる。

In vitro 代謝安定性試験により、DMF はヒト血漿中での $t_{1/2}$ が 33.2 分と不安定であったのに対し、MMF はヒト血漿中で安定であり、0.5 及び 5.0 $\mu\text{mol/L}$ での *in vitro* における $t_{1/2}$ は、それぞれ 67.9 時間及び 72.3 時間であることが示された（5.3.2.3-4 P00012-10-09、5.3.2.3-2 P00012-10-06）。MMF はヒト肝ミクロソーム中で安定であり、60 分後における分解率は 5%未満であった（5.3.2.2-1 P00012-04-12）。

2.7.2.3.9 薬物間相互作用

BG00012 は全身循環に入る前にエステラーゼにより広範に代謝され、CYP 系との相互作用は認められなかった。したがって、臨床的に意義のある用量で CYP を介した薬物間相互作用が生じる可能性は低かった。

2.7.2.3.9.1 *In vitro* における CYP 及び P-gp の阻害試験及び誘導試験

ヒト肝細胞中及び遺伝子組換えヒト CYP 分子種を用いて実施された CYP 誘導試験及び阻害試験、P-gp 試験、並びに DMF 及び MMF の蛋白結合特性に基づき、薬物間相互作用が起こる可能性は低いと思われた。DMF 又は MMF のいずれによっても臨床的に意味のある濃度では CYP2D6 又は CYP3A4 の阻害は認められず、MMF の誘導作用の可能性は低かった。さらに、他の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP2E1）の阻害に対する IC_{50} 値は 50 $\mu\text{mol/L}$ を上回り、MMF による CYP 阻害により CYP を介した薬物間相互作用が起こる可能性は低いことが示唆された。同様に、データから BG00012 は P-gp の誘導剤でも阻害剤でもないことが示された。

2.7.2.3.9.2 MMF の曝露量に及ぼす併用薬の影響

IFN β -1a（109HV103 試験）及び GA（109HV104 試験）は MS 患者に一般的に処方される薬剤である。健康被験者に BG00012 240 mg TID と併用投与したとき、IFN β -1a 及び GA は BG00012 の PK プロファイルに意義のある影響を及ぼさなかった。

240 mg BID 及び TID 投与、360 mg BID 投与前約 30 分に ASA (325 mg) を投与したとき、BG00012 の PK プロファイルへの影響は認められなかった（5.3.3.1-3 109HV106）。

妊娠可能な健康成人女性被験者を対象として、経口避妊薬 OC を BG00012 240 mg BID と併用投与した場合、BG00012 の PK プロファイル（その活性代謝物である MMF で測定）は、BG00012 単剤経口投与後に認められた先行試験の結果と類似していた（5.3.3.4-3 109HV113）。

2.7.2.3.10 結論

経口投与した DMF は腸管腔内、腸細胞内又は門脈静脈系の初回通過時に速やかに完全に加水

分解され、同様に薬理活性を有する MMF が生成される。このため、一般に検討した全ての動物種の血漿中において DMF は定量不能である。したがって、いずれの臨床試験でも PK 解析は血漿中 MMF 濃度について実施した。

単回及び反復経口投与における BG00012 の PK は、多数の健康被験者に加えて MS 患者も対象として、集中的サンプリングによって詳細に検討した。曝露量 ($C_{\max}$ 及び AUC で評価) は検討した用量範囲 (120~360 mg) 及び投与頻度 (BID 及び TID) でおおむね用量比例性を示した。BG00012 が投与後速やかに消失することから、反復投与における曝露の蓄積は認められなかった。MS 患者における PK は、健康被験者に認められたものとほぼ同等であった。体重が曝露量の主な共変量として特定されたが、ピボタル第 III 相試験で評価した安全性及び有効性の評価項目には影響を及ぼさなかった。曝露量に対する食事の影響は部分的であり、小さかった (高脂肪食の場合 $C_{\max}$ に対してのみ)。濃度 - 時間プロファイルには大きな個体間変動が認められたが、PK に関する所見及び結論は全ての試験を通して一貫しており、一部の曝露量の指標 (AUC など) には顕著な一貫性がみられた。日本人、中国人、及び白人健康成人被験者間において、BG00012 は 2 用量 (120 mg BID 及び 240 mg BID) で同様の PK 挙動を示した (109HV108 試験)。

BG00012 の AME の評価から、MMF、フマル酸、クエン酸、及びブドウ糖が血漿中の BG00012 の主要代謝物として同定された。DMF、MMF、及びそれらの代謝物の下流への代謝は TCA 回路を通じて起こり、主要排泄経路である呼気中の CO_2 として排泄された。腎排泄は二次的でマイナーな排泄経路であった。BG00012 は全身循環に入る前にエステラーゼによって広範に代謝され、TCA 回路を介して更に代謝され、CYP 系との薬物相互作用は認められなかった。BG00012 は全身循環に入る前にエステラーゼを介した代謝を受けた後 TCA 回路を介した更なる代謝を受け、CYP 系による代謝は関与しない。

全般的な PK 評価から好ましい曝露プロファイルが示され、民族にかかわらず、MS 患者に対する BG00012 BID 及び TID 投与法の使用が裏付けられた。

表 2.7.2.3.10-1 BG00012 の 1 回投与時の PK パラメーターの要約（健康被験者）

Dose	Study No. N		t _{lag} h	t _{1/2} h	t _{max} h	C _{max} μg/mL	Partial AUC μg•h/mL	AUC _{0-∞} μg•h/mL	Food Status
120 mg	IKP/ID33 12	Median (min, max)	2.00 (1.00, 5.00)	N.C.	4.75 (1.52, 6.00)	0.55	1.21 ^a	N.C.	fed
		Mean	2.54	N.C.	4.23	0.58	1.21 ^a	N.C.	
		SD	1.45	N.C.	1.52	0.17	0.37	N.C.	
240 mg	IKP/ID33 12	Median (min, max)	1.50 (1.00, 5.00)	N.C.	4.25 (1.50, 5.02)	1.48	2.16 ^a	N.C.	fed
		Mean	2.04	N.C.	3.86	1.43	2.41 ^a	N.C.	
		SD	1.34	N.C.	1.32	0.29	0.58	N.C.	
240 mg	FAG-201-FG- PK-02/02 12	Median (min, max)	N.C.	0.60	2.25 (1.50, 3.50)	1.85	2.41 ^c	2.63	fasted
		Mean	N.C.	0.71	2.29	1.71 ^b	2.71 ^{b, c}	2.84 ^b	
		SD	N.C.	0.46	0.55	1.49 ^b	1.32 ^b	1.30 ^b	
240 mg	109HV101 51	Median (min, max)	N.C.	0.56	2.50 (1.0, 5.0)	1.91	3.33 ^c	3.34	fasted
		Mean	N.C.	0.57	2.56	2.15	3.35 ^c	3.37	
		SD	N.C.	0.12	1.01	0.95	1.01	1.01	
240 mg	C-1903 33	Median (min, max)	N.C.	0.52	2.00 (1.00, 3.50)	2.41	3.60 ^c	3.61	fasted
		Mean	N.C.	0.56	1.93	2.26	3.92 ^c	3.93	
		SD	N.C.	0.18	0.70	0.74	1.18	1.18	
240 mg BID <i>without ASA</i>	109HV106 ^g 6	Median (min, max)	0.50 (0.0, 3.0)	0.81	4.0 (2, 8)	1.34	2.80 ^d	N.C.	fasted
		Mean	1.00	1.23	4.3	1.46	2.93 ^d	N.C.	
		SD	1.10	1.08	2.14	0.40	0.79	N.C.	
240 mg BID <i>without ASA</i>	109HV106 ^h 6	Median (min, max)	0.25 (0.0, 1.5)	0.63	3.0 (1, 5)	1.73	2.87 ^d	N.C.	fasted
		Mean	0.42	0.83	2.8	1.82	3.12 ^d	N.C.	
		SD	0.59	0.38	1.60	0.66	0.71	N.C.	

表 2.7.2.3.10-1 BG00012 の 1 回投与時の PK パラメーターの要約（健康被験者）

Dose	Study No. N		t _{lag} h	t _{1/2} h	t _{max} h	C _{max} μg/mL	Partial AUC μg•h/mL	AUC _{0-∞} μg•h/mL	Food Status
		Median (min, max)	0.25 (0.0, 2.0)	0.59	2.8 (1, 4)	1.63	3.02 ^d	N.C.	
240 mg BID <i>with ASA</i>	109HV106 ^g 6	Mean SD	0.67 0.88	0.88 0.75	2.8 1.17	1.70 0.84	2.93 ^d 0.90	N.C. N.C.	fasted
		Median (min, max)	0.25 (0.0, 1.5)	0.56	3.5 (2, 6)	1.14	2.59 ^d	N.C.	
240 mg BID <i>with ASA</i>	109HV106 ^h 6	Mean SD	0.50 0.63	0.60 0.18	3.8 1.60	1.34 0.52	2.87 ^d 0.95	N.C. N.C.	fasted
		Median (min, max)	N.C. (2.75, 5.50)	0.43	4.50	1.72	2.81 ^c	2.89	
240 mg	FAG-201-FG- PK-02/02 12	Mean SD	N.C. N.C.	0.46 0.12	4.31 0.81	1.80 ^b 1.17 ^b	2.82 ^{b, c} 1.20 ^b	2.92 ^b 1.19 ^b	fed ^d
		Median (min, max)	N.C. (1.00, 4.50)	0.89	5.50 (1.00, 10.00)	1.56	3.35 ^c	3.41	
240 mg	C-1903 33	Mean SD	N.C. N.C.	1.26 1.50	5.37 1.65	1.45 0.53	3.58 ^c 0.87	3.82 1.26	fed ^f
		Median (min, max)	2.00 (1.00, 4.50)	N.C.	4.75 (1.50, 6.00)	1.88	3.85 ^a	N.C.	
360 mg	IKP/ID33 12	Mean SD	2.34 1.23	N.C. N.C.	4.67 1.13	1.90 0.57	3.78 ^a 1.11	N.C. N.C.	fed
		Median (min, max)	N.C. (1.0, 6.0)	0.58	2.00	2.78	5.17 ^c	5.19	
360 mg	109HV101 51	Mean SD	N.C. N.C.	0.63 0.19	2.60 1.19	2.74 1.07	4.96 ^c 1.42	5.01 1.43	fasted
		Median (min, max)	0.50 (0.0, 1.5)	0.54	4.0 (3, 5)	1.57	4.35 ^d	N.C.	
360 mg BID <i>without ASA</i>	109HV106 ^g 6	Mean SD	0.67 0.75	3.02 6.02	4.2 0.75	1.91 0.85	4.23 ^d 1.05	N.C. N.C.	fasted

表 2.7.2.3.10-1 BG00012 の 1 回投与時の PK パラメーターの要約（健康被験者）

Dose	Study No.		t _{lag}	t _{1/2}	t _{max}	C _{max}	Partial AUC	AUC _{0-∞}	Food
	N		h	h	h	μg/mL	μg•h/mL	μg•h/mL	Status
		Median	0.00	0.76	2.8	2.05	4.90 ^d	N.C.	
		(min, max)	(0.0, 3.0)		(2, 7)				
360 mg BID	109HV106 ^h	Mean	0.50	0.82	3.5	2.23	4.54 ^d	N.C.	fasted
<i>without ASA</i>	6	SD	1.23	0.23	2.10	1.21	1.35	N.C.	
		Median	0.00	0.75	4.0	2.78	5.18 ^d	N.C.	
		(min, max)	(0.0, 0.5)		(2, 5)				
360 mg BID	109HV106 ^g	Mean	0.17	0.99	3.7	2.67	5.43 ^d	N.C.	fasted
<i>with ASA</i>	6	SD	0.26	0.57	1.03	1.00	1.78	N.C.	
		Median	0.50	0.94	4.5	1.73	4.06 ^d	N.C.	
		(min, max)	(0.0, 1.5)		(4, 9)				
360 mg BID	109HV106 ^h	Mean	0.50	0.90	5.2	1.79	4.50 ^d	N.C.	fasted
<i>with ASA</i>	6	SD	0.55	0.15	1.94	0.30	1.21	N.C.	
		Median	0.75	1.01	5.0	3.30	4.42 ^d	N.C.	
		(min, max)	(0.0, 4.0)		(5, 5)				
3x120 mg BID ⁱ	109HV106 ^g	Mean	1.58	1.38	5.0	3.39	4.82 ^d	N.C.	fasted
<i>without ASA</i>	6	SD	1.96	0.97	0.00	1.67	1.56	N.C.	
		Median	0.00	0.82	5.0	3.50	4.77 ^d	N.C.	
		(min, max)	(0.0, 3.0)		(3, 5)				
3x120 mg BID ⁱ	109HV106 ^h	Mean	0.50	1.59	4.5	2.95	4.83 ^d	N.C.	fasted
<i>without ASA</i>	6	SD	1.23	1.84	0.84	1.11	1.24	N.C.	

a AUC₀₋₉

b Geometric mean and SD for AUC_{0-∞}, AUC_{0-t} and C_{max}

c AUC_{last}

d AUC₀₋₁₀

e Normal diet

f High fat diet

g First dose, Day 1 of BID

h First dose, Day 4 of BID

i Three 120 mg capsules administered 1 h apart in the morning and in the evening.

Source: 5.3.4.1-1 IKP/ID-33, Section 14.2 Table 6, Table 7 and Table 8, 5.3.1.1-3 FAG-201-FG-PK-02/02, Table 5, 5.3.4.1-2 109HV101, Table 11-1, 5.3.1.1-2 C-1903, Table 11.2-3, 5.3.3.1-3 109HV106, Table 18

表 2.7.2.3.10-2 BG00012 の複数回投与時の PK パラメーターの要約（健康被験者及び MS 患者）

Dose	Study No. ^a N	Population		t _{lag} h	t _{1/2} h	t _{max} h	C _{max} µg/mL	Partial AUC µg•h/mL	AUC _{0-∞} µg•h/mL
120 mg TID	FAG-201-FG-PK-03/04 ^b 18	HV	Median	N.C.	N.C.	9.91	1.31	8.10	N.C.
			(min, max)			(3.50, 38.00)			
			Mean	N.C.	N.C.	16.4	1.34	8.75	N.C.
120 mg BID	109HV108 ^c 12	HV (Caucasian)	SD	N.C.	N.C.	13.2	0.35	1.96	N.C.
			Median	1.96	0.83	4.50	1.16	4.01	N.C.
			(min, max)	(0.00, 4.00)		(2.00, 8.00)			
120 mg BID	109HV108 ^c 12	HV (Chinese)	Mean	N.C.	0.93	N.C.	1.24	4.22	N.C.
			SD	N.C.	0.42	N.C.	0.59	1.08	N.C.
			Median	2.50	0.58	3.93	1.50	5.69	N.C.
120 mg BID	109HV108 ^c 12	HV (Chinese)	(min, max)	(0.00, 3.93)		(3.00, 5.00)			
			Mean	N.C.	0.60	N.C.	1.65	5.57	N.C.
			SD	N.C.	0.14	N.C.	0.68	1.11	N.C.
120 mg BID	109HV108 ^c 12	HV (Japanese)	Median	2.50	0.56	4.00	1.23	4.98	N.C.
			(min, max)	(1.00, 4.00)		(1.00, 6.00)			
			Mean	N.C.	0.86	N.C.	1.35	4.91	N.C.
240 mg BID	109HV108 ^c 12	HV (Caucasian)	SD	N.C.	0.85	N.C.	0.64	0.98	N.C.
			Median	1.50	0.61	5.00	2.15	9.18	N.C.
			(min, max)	(0.00, 4.00)		(2.00, 5.17)			
240 mg BID	109HV108 ^c 12	HV (Caucasian)	Mean	N.C.	0.81	N.C.	2.39	9.29	N.C.
			SD	N.C.	0.59	N.C.	0.68	1.79	N.C.
			Median	2.00	0.53	3.93	3.04	10.68	N.C.
240 mg BID	109HV108 ^c 11	HV (Chinese)	(min, max)	(0.00, 3.00)		(3.00, 5.00)			
			Mean	N.C.	0.59	N.C.	3.23	10.63	N.C.
			SD	N.C.	0.18	N.C.	1.66	2.56	N.C.
240 mg BID	109HV108 ^c 12	HV (Japanese)	Median	1.00	0.55	5.00	1.77	6.98	N.C.
			(min, max)	(0.00, 3.00)		(3.00, 10.00)			
			Mean	N.C.	0.66	N.C.	2.37	8.24	N.C.
240 mg BID	109MS101 ^c 22	MS	SD	N.C.	0.22	N.C.	1.35	2.91	N.C.
			Median	1.0	1.07	5.0	1.72	8.02	N.C.
			(min, max)	(0, 4)		(1, 20)			
240 mg BID	109MS101 ^c 22	MS	Mean	1.0	1.30	7.9	1.87	8.21	N.C.
			SD	1.15	0.80	6.15	1.25	3.46	N.C.
			Median	1.0	1.07	5.0	1.72	8.02	N.C.

表 2.7.2.3.10-2 BG00012 の複数回投与時の PK パラメーターの要約（健康被験者及び MS 患者）

Dose	Study No. ^a N	Population		t _{lag} h	t _{1/2} h	t _{max} h	C _{max} µg/mL	Partial AUC µg•h/mL	AUC _{0-∞} µg•h/mL
240 mg TID	109MS101 ^c 26	MS	Median	0.5	1.07	7.5	1.93	12.3	N.C.
			(min, max)	(0, 4)		(2, 18)			
			Mean	0.9	1.39	8.6	2.46	12.4	N.C.
			SD	1.14	0.96	3.96	1.43	3.07	N.C.
240 mg TID	FAG-201-FG-PK-03/04 ^b 18	HV	Median	N.C.	N.C.	21.5	2.47	18.5	N.C.
			(min, max)			(3.91, 37.00)			
			Mean	N.C.	N.C.	18.3	2.36	17.9	N.C.
			SD	N.C.	N.C.	12.6	0.67	2.94	N.C.
240 mg TID without IFNβ-1a	109HV103 ^d 24	HV	Median	N.C.	1.60	6.00	1.94	8.73	N.C.
			(min, max)			(0.00, 14.00)			
			Mean	N.C.	2.05	6.07	2.24	10.0	N.C.
			SD	N.C.	1.38	3.48	1.02	3.04	N.C.
240 mg TID with IFNβ-1a	109HV103 ^d 26	HV	Median	N.C.	1.23	6.50	1.97	8.51	N.C.
			(min, max)			(1.00, 18.00)			
			Mean	N.C.	2.47	6.82	2.27	9.49	N.C.
			SD	N.C.	2.67	4.61	1.00	2.84	N.C.
240 mg TID without GA	109HV104 ^c 25	HV	Median	N.C.	1.02	6.00	1.93	11.2	N.C.
			(min, max)			(1.0, 15.0)			
			Mean	N.C.	1.37	6.08	2.38	11.3	N.C.
			SD	N.C.	0.93	4.10	1.25	2.21	N.C.
240 mg TID with GA	109HV104 ^c 25	HV	Median	N.C.	0.95	6.00	1.85	11.3	N.C.
			(min, max)			(1.0, 18.0)			
			Mean	N.C.	1.33	6.73	2.10	10.9	N.C.
			SD	N.C.	0.83	4.69	0.89	2.56	N.C.
240 mg BID with OC	109HV113 ^e 30	HV	Median	N.C.	0.63	2.33	2.45	3.63	3.63
			(min, max)			(1.0, 6.1)			
			Mean	N.C.	0.72	2.42	2.36	3.80	3.81
			SD	N.C.	0.27	1.04	0.76	1.07	1.08

a All studies were performed in fed conditions.

b Overall t_{max}, C_{max}, AUC over 48 hc Overall t_{max}, C_{max}, AUC over 24 hd Overall t_{max}, C_{max}, AUC over 20 he Overall t_{max}, C_{max}, Partial AUC (AUC_{0-τ}) over 12 h

Source: 5.3.3.3-1 109HV108, Table 5, 5.3.3.1-2 FAG-201-FG-PK-03/04, Table 14.2.6, 5.3.3.2-1 109MS101, Table 14-10, 5.3.3.4-1 109HV103, Table 14-15, 5.3.3.4-2 109HV104, Table 14-15, 5.3.3.4-3 109HV113, Table 14

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 潮紅の潜在的なメディエーター

2.7.2.4.1.1 FAG-201-BG-PK-01/02 試験

本試験の目的は、BG00012に関連した潮紅に対するメディエーターとしてのPGD₂、PGE₂、PGF_{2α}、セロトニン、ヒスタミン、及び腫瘍壊死因子α (TNFα) の存在を確認することであった。

本第IIa相単施設非盲検2群並行群間比較試験では、乾癬患者12例からなる2群をb1群又はb2群のいずれかに無作為割付けした。b1群の被験者には朝食後にBG00012 240 mgを単回投与した。潮紅のメディエーターを測定するため、投与後24時間にわたって採血した。潮紅が発現した場合、潮紅が持続する限り15分ごとに追加の採血を実施した。b2群の被験者には以下のスケジュールでBG00012 120 mgをTID投与した(朝食後8時30分頃にカプセル1個を投与し、昼食後12時30分頃にカプセル1個を投与し、夕食後17時30分頃にカプセル1個を投与した)。潮紅のメディエーターを測定するための採血は初回投与後24時間まで実施した。潮紅が発現した場合、投与を中止し、潮紅が持続する限り15分ごとに追加の採血を実施した。投与前1～5日にスクリーニングを実施した。被験者は投与1日目の朝に朝食及び投与のために医療機関に来院し、BG00012 初回投与後約12時間入院し、採血及び安全性の手順のために翌朝再度来院した。

被験者及び治験責任医師は視覚的評価法を用いて潮紅の重症度を評価した。潮紅スコアと特定のメディエーターの血中濃度 - 時間プロファイルとの関連性について検討した。

BG00012に対する潮紅反応のメディエーターの有無に関するPDデータの解析から、両投与群で潮紅発現中にPGD₂及びPGF_{2α}濃度の上昇が認められた。血漿中セロトニン濃度にも両投与群で上昇が認められた。ヒスタミン及びTNFαの血漿中濃度には潮紅発現の影響は認められなかった(5.3.5.4-2 FAG-201-BG-PK-01/02)。

2.7.2.4.1.2 109HV106 試験

109HV106試験では、健康成人被験者を対象としてBG00012の投与に伴う潮紅に対するメディエーターの有無、及びそれらのメディエーターに及ぼすASAの影響について検討した。被験者を9群に無作為割付けし、種々の投与法でBG00012単剤投与又はBG00012投与前30分にASA 325 mgの併用投与を行った。「修正投与レジメン」と呼ばれる1群には、ASAの併用投与なしでBG00012 120 mgを朝及び夜にそれぞれ、1時間ごとに3回投与した。本試験では全ての被験者に4日間投与した。

PGD₂の代謝物について血漿検体及び尿検体を分析した。血漿検体は時間0(投与1日目及び4日目の初回投与前40分以内)に採取し、投与後0.5、1、2、3、4、6、8、10、及び12時間の時点で採取した。尿検体は、投与1日目及び4日目に投与後0時間から8時間まで蓄尿を行った。

セロトニン及びヒスタミン分析用の両血漿検体は投与1日目及び4日目の投与後0、1、2、4、8、10、及び12時間の時点で採取した。

BG00012単剤群の一部の被験者では、投与1日目にPGD₂の主要代謝物である9α, 11β-PGF_{2α}の血漿中濃度が上昇したが、投与4日目にはベースライン近くまで低下した。BG00012+ASA群では、個々の被験者における9α, 11β-PGF_{2α}濃度は低いままであった。プラセボ群では9α, 11β-PGF_{2α}濃度が上昇した被験者は認められなかった。

どのようにしてDMFによりPGD₂が増加するのかは明らかではないが、本試験の結果から9α, 11β-PGF_{2α}がBG00012の忍容性に関する有用なバイオマーカーとなり、特に潮紅反応と関連している可能性が示唆された。一般に、9α, 11β-PGF_{2α}濃度が正常又は軽度の上昇が認められた被験

者では潮紅重症度スコアが低かった。例えば、BG00012 240 mg BID 単剤群の 3 例では投与 1 日目に 9 α , 11 β -PGF_{2 α} 濃度の上昇が認められ、同日に中等度から重度と判断される総合的な潮紅重症度尺度 (FSS) スコアが認められた。これらの被験者では投与 4 日目における 9 α , 11 β -PGF_{2 α} 濃度は低く、潮紅の重症度は軽度到低下した。BG00012 240 mg TID 単剤群の被験者でも同様であり、投与 1 日目に 9 α , 11 β -PGF_{2 α} 濃度の上昇及び中等度の潮紅が認められた。全投与群において、9 α , 11 β -PGF_{2 α} 濃度が低い被験者ほど総合的な FSS スコアが低い傾向がみられた。

BG00012 群及びプラセボ群のいずれにもセロトニン濃度の上昇がみられた。データから、セロトニン濃度の上昇と潮紅又は消化管の有害事象との間に明確な関連性は明らかにならなかった。先に報告したプラセボ対照群を設定していない 1 試験 (FAG-201-BG-PK-01/02 試験) で認められた乾癬患者における潮紅の発現とセロトニン濃度の上昇との相関は、109HV106 試験では認められなかった。BG00012 群ではヒスタミン濃度の上昇は認められなかったことから、BG00012 の潮紅反応は非アレルギー性であり、肥満細胞の脱顆粒と関連していないことが示唆された。

2.7.2.4.2 PK/PD 関連

2.7.2.4.2.1 109HV101 試験 (QT/QTc 評価試験)

109HV101 試験の主要目的は、健康被験者における BG00012 240 mg 及び 360 mg の単回投与が QTc 間隔延長作用の有無について評価することであった。QT/QTc 試験に関する米国食品医薬品局及び日米 EU 医薬品規制調和国際会議のガイダンスでは、QT/QTc 評価試験において治験薬の 1 用量で試験することとし、この用量は治療において予想される最大曝露量の相当倍までの用量 (治療用量を超える用量) とすることが推奨されている。健康被験者を対象として BG00012 の最大耐量を検討するために実施した先行の臨床試験 (IKP/ID33 試験) は、潮紅、腹痛、及び下痢の発現が増加したため用量 360 mg で中止した。このような忍容性の問題により、本試験ではこの治療用量を超える用量を 360 mg と定義した。

血漿中 MMF 濃度を QTc 間隔のベースライン時からの変化量に関する結果と比較する探索的な解析を実施した。血漿中 MMF 濃度測定時間に QTc 間隔測定時点を対応させた (本試験の PK 解析に関する記述は 2.7.2.2.2 項、109HV101 試験を参照)。

BG00012 240 mg 又は 360 mg のいずれの単回投与でも、解析方法によらず、プラセボ及びベースラインで調整した QTc 間隔と比較して、QTc 間隔には意義のある差は認められなかった (5.3.4.1-2 109HV101, Table 12-4)。血漿中 MMF 濃度により定義した BG00012 曝露量をベースライン時からの QTc 間隔の変化量と比較したとき、これらのパラメーター間に関連性は認められなかった (5.3.4.1-2 109HV101, Figure 11-2)。

2.7.2.4.2.2 109HV106 試験

109HV106 試験において、PK/PD に関する血漿中 MMF 濃度と潮紅の重症度及び消化管症状との関係を探的に評価した (本試験で報告された PK 解析に関する記述は 2.7.2.2.3.2 項を参照)。

潮紅反応について以下の 2 つの質問票により評価した。

- ・ 過去 24 時間の期間における潮紅症状を被験者が評価した全般的潮紅重症度尺度 (GFSS)
- ・ 潮紅症状の質及び重症度を評価するために 12 時間の期間における 16 時点で被験者がリアルタイムで評価した FSS

消化管症状は全般的消化管症状評価尺度 (OGISS : Overall Gastrointestinal Symptom Scale)、急性消化管症状評価尺度 (AGIS : Acute Gastrointestinal Symptom Scale)、及び排便に関する質問票

(BMQ : Bowel Movement Questionnaire) を用いて評価した。OGISS により過去 24 時間の期間に発現した全般的な消化管症状を評価した。AGIS は FSS と同様に 12 時間の期間における 16 時点において評価し、リアルタイムに消化管症状を追跡することを目標とした。BMQ は各排便後に実施された被験者の報告による評価である。

平均 GFSS スコアは本試験期間を通じて全投与群で軽度であった。GFSS スコアは全投与群で投与 2 日目 (投与 1 日目の投与後) が最も高く、時間経過とともに低下した。全投与群において総合的な FSS スコアは軽度であり、投与 1 日目が最も高く、時間経過とともに低下した。

BG00012 240 mg BID 単剤群における投与時点別及び被験者別の血漿中 MMF 濃度と総合的な FSS スコアの関係を図 2.7.2.4.2.2-1 に示す。他の投与群でも、ASA の併用投与を受けた投与群を含めて同様であった。

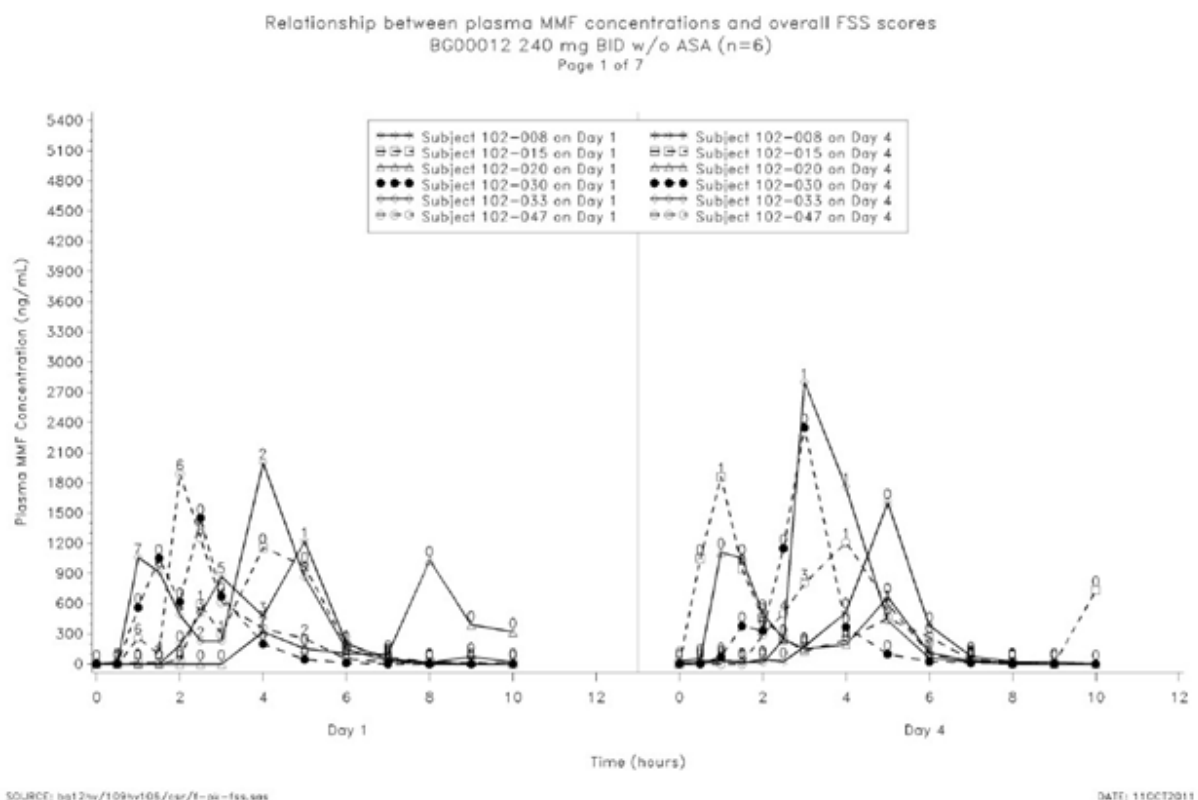


図 2.7.2.4.2.2-1 ASA 非併用下で BG00012 240 mg を BID 投与した際の投与時点別及び被験者別の血漿中 MMF 濃度と総合的な FSS スコアの関係 (109HV106 試験)

Values at apex of peaks represent overall FSS score.

Source: 5.3.3.1-3 109HV106, Figure 17

消化管への影響について OGISS、AGIS、及び BMQ を測定したところ、発現率が低く、スコアも軽度であったことから、PK パラメーター及び消化管症状間の関連性に関する最終的な結論を導くことはできなかった。

2.7.2.4.3 作用機序 (Nrf2 経路の活性化)

2.7.2.4.3.1 109RA201 試験

109RA201 試験は、試験開始前 3 ヶ月以上にわたりメトトレキサートを投与した RA 患者を対

象として BG00012 を 12 週間経口投与した第 IIa 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験である。約 150 例をプラセボ群（プラセボ TID）、BG00012 BID 群（480 mg/日：240 mg BID）、又は BG00012 TID 群（720 mg/日：240 mg TID）のいずれかに無作為割付けした。

Nrf2 経路の活性化マーカーである HO-1 及び NQO-1 について、BG00012 投与に反応してこれらのマーカーに変化がみられるかどうかを検討した。

順位に基づく ANOVA モデルを用いて投与 2 週目及び 12 週目の時点の測定結果を各 BG00012 群とプラセボ群とで比較した。BG00012 TID 群では、NQO-1 中央値（ハウスキーピング遺伝子 $\beta 2$ ミクログロブリン [B2M] に対して調整）が投与 2 週目及び 12 週目の時点でプラセボ群に比べて増加し、投与 12 週目の時点におけるベースライン時からの増加量は BG00012 TID 群では 36.4%であったのに対し、プラセボ群では-1.6%であり、BG00012 TID 群における増加量は統計学的に有意であった ($p < 0.0001$)。BG00012 BID 群では投与 12 週目の時点における NQO-1 値の統計学的に有意な増加が認められた（ベースライン時からの変化量は BG00012 BID 群では 18.3%であったのに対し、プラセボ群では-1.6%であった [$p = 0.0215$, 5.3.5.4-3 109RA201, Table 11-1]）。HO-1 についても同様の解析を実施したが、投与群間に有意差は認められなかった (5.3.5.4-3 109RA201, Table 11-2)。

以上のデータは、酸化ストレスによる細胞死に対して、Nrf2 経路の活性化を介した神経細胞保護作用を示した Nrf2 経路活性化に対する BG00012 の役割を裏付ける非臨床所見と一致する。

2.7.2.4.3.2 109MS301 試験

Nrf2 経路は、酸化ストレスによる細胞死から神経細胞を保護し、中枢神経系における血液脳関門及びミエリンの構造を維持する。109MS301 試験では、投与した BG00012 に反応した Nrf2 経路の活性化について、全血 RNA 検体のサブセットにおける NQO-1 mRNA 及び HO-1 mRNA 発現量を測定することにより評価した。プラセボ群（プラセボ TID）、BG00012 BID 群（480 mg/日：240 mg BID）又は BG00012 TID 群（720 mg/日：240 mg TID）のいずれかに無作為割付けした 300 例から検体を採取した。ノンパラメトリック多重比較検定を用いて投与 12 週目及び 48 週目の時点の測定結果を各 BG00012 群とプラセボ群とで比較した。

その結果、プラセボ群と比較して BG00012 BID 群及び BG00012 TID 群のいずれも投与に反応して NQO-1 mRNA 発現の有意な増加が認められた。NQO-1 発現量のベースライン時からの変化率の中央値（B2M ハウスキーピング遺伝子に対して調整）については、投与 12 週目及び 48 週目の両時点でプラセボ群と比較して発現量の増加が認められ、いずれの群も増加は統計学的に有意であった（投与 12 週目及び 48 週目時点で、プラセボ群ではベースライン時からそれぞれ 4.5%及び 0.0%変化したのに対し、BG00012 BID 群ではそれぞれ 15.6% [$p = 0.0194$] 及び 14.0% [$p = 0.0064$]、BG00012 TID 群ではそれぞれ 29.0% [$p < 0.0001$] 及び 13.1% [$p = 0.0003$] 変化した [5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-31]）。

HO-1 マーカーについても同様の解析を実施したが、投与群間に有意な変化は認められなかった。両 BG00012 群では、HO-1 マーカーに関してプラセボと比較してベースライン時からのわずかな増加が認められ（B2M に対して調整）、最も大きな増加は BG00012 BID 群の投与 48 週目時点で観察されたが（ベースライン時からの変化量：BG00012 BID 群 22.6%、プラセボ群 11.5%）、この増加は統計学的に有意ではなかった (5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-32)。一般に HO-1 は、Nrf2 経路活性化のモニタリングに適切なバイオマーカーであると考えられているが、BG00012 投与後の検体採取時期が HO-1 発現レベルの変化を検出するのに最適な時点ではなかった可能性がある。

また、非臨床試験から、必ずしも全ての細胞・組織が BG00012 に反応して同じ Nrf2 応答性遺伝子を発現するとは限らないことが示されており、HO-1 は循環血球における最適なバイオマーカーではない可能性がある。

以上のデータは、Nrf2 経路活性化に対する BG00012 の役割を裏付ける非臨床所見と一致する。また、109MS301 試験のこれらの結果は他の BG00012 試験の結果と一貫している。

参考文献

- 1) Bjornsson TD, Callaghan JT, Einolf HJ, et al. The conduct of *in vitro* and *in vivo* drug-drug interaction studies: a Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) perspective. *Drug Metab Dispos.* 2003;31(7):815-32. [\[M5.4-13\]](#)
- 2) Henderson R. Carbon dioxide measures up as a real hazard. *Occup Health Staf.* 2006;75(7):64, 68-9. [\[M5.4-136\]](#)
- 3) Watkins PB. Breath tests as noninvasive assays of P450s. *Methods Enzymol.* 1991;206:517-22. [\[M5.4-137\]](#)
- 4) Rostami-Yazdi M, Clement B, Schmidt TJ, et al. Detection of metabolites of fumaric acid esters in human urine: implications for their mode of action. *J Invest Dermatol.* 2009;129(1):231-4. [\[M5.4-96\]](#)
- 5) Litjens NH, Rademaker M, Ravensbergen B, et al. Monomethylfumarate affects polarization of monocyte-derived dendritic cells resulting in down-regulated Th1 lymphocyte responses. *European Journal of Immunology.* 2004;34(2):565-75. [\[M5.4-68\]](#)
- 6) Werdenberg D. Stability, permeability and pharmacokinetics of perorally administered fumarates [dissertation]. [Zürich (Switzerland)]: Swiss Federal Institute of Technology; 2003. [\[M5.4-127\]](#)

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 健康被験者を対象とした単回投与による PK 試験の要約

試験番号 添付資料番号 (資料区分)	試験の目的	試験デザイン	用量		被験者数 PK／安全性評価 数／登録数 平均年齢 (年齢範囲)	パラメーターの平均値 (SD) 及び／又は中央値[min, max]					
						t _{lag} (h)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-t} (μg・h/mL)	AUC _{0-∞} (μg・h/mL)
IKP/ID33 5.3.4.1-1 (参考)	健康成人被験者に朝食とともに BG00012 120、240、360、480 mg (計画されていた 480 mg は実施せず) を単回投与したときの PK 特性、特に用量比例性を評価する。	第 I 相非盲検 3 用量 3 期単回漸増投与試験 (食後投与) 休薬期間：7 日間、追跡期間：7 日間	BG00012 120 mg		12/13/13 30.8 (24～39)	2.54 (1.45) 2.00 [1.00, 5.00]	N.C.	4.23 (1.52) 4.75 [1.52, 6.00]	0.58 (0.17)	1.21 ^a (0.37)	N.C.
			BG00012 240 mg			2.04 (1.34) 1.50 [1.00, 5.00]		3.86 (1.32) 4.25 [1.50, 5.02]	1.43 (0.29)	2.41 ^a (0.58)	
			BG00012 360 mg			2.34 (1.23) 2.00 [1.00, 4.50]		4.67 (1.13) 4.75 [1.50, 6.00]	1.90 (0.57)	3.78 ^a (1.11)	
109HV101 5.3.4.1-2 (評価)	健康成人被験者に BG00012 を投与した際に QTc 間隔延長作用の有無について評価する。 BG00012 の安全性、忍容性、単回投与時の PK パラメーターを評価する。	第 I 相単施設無作為化部分盲検プラセボ対照実薬対照 4 群 4 期クロスオーバー試験 (空腹時投与) 実薬対照：モキシフロキサシン 400 mg	BG00012 240 mg		51/54/54 28.3 (19～44)	N.C.	0.57 (0.12)	2.56 (1.01) 2.50 [1.0, 5.0]	2.15 (0.95)	3.35 ^b (1.01)	3.37 (1.01)
			BG00012 360 mg			N.C.	0.63 (0.19)	2.60 (1.19) 2.00 [1.0, 6.0]	2.74 (1.07)	4.96 ^b (1.42)	5.01 (1.43)
109HV102 5.3.3.1-4 (評価)	健康成人被験者を対象とした ¹⁴ C 標識 DMF のマスバランス及び排泄を検討する。	第 I 相単施設非盲検試験	¹⁴ C 標識 DMF 240 mg／100 μCi 単回投与	血液中 ¹⁴ C	8/8/8 24.1 (19～42)	N.C.	907.9 (781.06)	2.63 (1.275) 2.50 [1.0, 4.0]	3.520 ^c (0.6356)	36.99 ^d (6.263)	1015.4 ^e (883.92)
				血漿中 ¹⁴ C		N.C.	154.5 (27.29)	2.38 (1.275) 2.25 [1.0, 4.0]	4.053 ^c (0.7580)	46.45 ^d (8.327)	269.8 ^e (49.24)
				血漿中 MMF		N.C.	0.5083 (0.08845)	1.50 (1.035) 1.00 [1.0, 4.0]	1.2649 (0.52161)	2.586 ^f (0.5069)	2.586 (0.5069)

a AUC₀₋₉

b AUC_{last}

c C_{max} (µg eq/mL)

d AUC₀₋₂₄ (µg eq•h/mL)

e AUC_{0-∞} (µg eq•h/mL)

f AUC₀₋₂₄

表 2.7.2.5-2 健康被験者を対象とした反復投与による PK 試験の要約

試験番号 添付資料番号 (資料区分)	試験の目的	試験デザイン	用量	被験者数 PK/安全性評 価数/登録数 平均年齢 (年齢範囲)	パラメーターの平均値 (SD) ^a 及び/又は中央値[min, max]					
					t _{lag} (h)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg•h/mL)	AUC _{0-∞} (µg•h/mL)
FAG-201-FG-P K-03/04 5.3.3.1-2 (参考)	健康成人男性被験者を対象 とした PK、安全性、及び忍 容性を評価する。	第 I 相無作為化非盲検 2 期用量漸増 試験 投与期間：2 日間 休薬期間：7 日間	BG00012 120 mg TID	18/18/18 34.3 (22~45)	N.C.	N.C.	16.4 ^b (13.2) 9.9 [3.5, 38.0]	1.34 ^b (0.35)	8.75 ^b (1.96)	N.C.
			BG00012 240 mg TID		N.C.	N.C.	18.3 ^b (12.6) 21.5 [3.9, 37.0]	2.36 ^b (0.67)	17.9 ^b (2.94)	N.C.
109HV106 5.3.3.1-3 (参考)	健康成人被験者を対象とし て ASA 併用下又は非併用下 で投与したときの異なる用 法・用量での BG00012 の安 全性、忍容性、及び PK を評 価する。	第 I 相単施設無作為化二重盲検プラ セボ対照並行群間比較試験 投与期間：4 日間	BG00012 240 mg BID w/o ASA	6/6/6 34.8 (26~50)	1.00 ^d (1.10) 0.50 [0.0, 3.0]	1.23 ^d (1.08)	4.3 ^d (2.14) 4.0 [2, 8]	1.46 ^d (0.40)	2.93 ^{c,d} (0.79)	N.C.
					0.42 ^e (0.59) 0.25 [0.0, 1.5]	0.83 ^e (0.38)	2.8 ^e (1.60) 3.0 [1, 5]	1.82 ^e (0.66)	3.12 ^{c,e} (0.71)	N.C.
					0.67 ^d (0.88) 0.25 [0.0, 2.0]	0.88 ^d (0.75)	2.8 ^d (1.17) 2.8 [1, 4]	1.70 ^d (0.84)	2.93 ^{c,d} (0.90)	N.C.
			BG00012 240 mg BID w/ASA	6/6/6 33.2 (23~43)	0.50 ^e (0.63) 0.25 [0.0, 1.5]	0.60 ^e (0.18)	3.8 ^e (1.60) 3.5 [2, 6]	1.34 ^e (0.52)	2.87 ^{c,e} (0.95)	N.C.
					0.67 ^d (0.68) 0.50 [0.0, 2.0]	3.10 ^d (5.23)	6.2 ^d (1.72) 6.0 [4, 8]	2.23 ^d (1.04)	5.89 ^{c,d} (2.18)	N.C.
			BG00012 240 mg TID w/o ASA	6/6/6 25.7 (19~43)	1.00 ^e (0.71) 1.00 [0.0, 2.0]	1.13 ^e (0.44)	5.3 ^e (2.36) 5.5 [3, 8]	2.18 ^e (1.09)	5.97 ^{c,e} (1.80)	N.C.

表 2.7.2.5-2 健康被験者を対象とした反復投与による PK 試験の要約

試験番号 添付資料番号 (資料区分)	試験の目的	試験デザイン	用量	被験者数 PK／安全性評 価数／登録数 平均年齢 (年齢範囲)	パラメーターの平均値 (SD) ^a 及び／又は中央値[min, max]					
					t _{lag} (h)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-t} (μg•h/mL)	AUC _{0-∞} (μg•h/mL)
			BG00012 240 mg TID w/ASA	6/6/6 23.3 (20～30)	1.42 ^d (0.80) 1.75 [0.0, 2.0]	1.49 ^d (1.62)	5.5 ^d (1.38) 5.0 [4, 8]	1.95 ^d (0.77)	6.43 ^{c,d} (1.54)	N.C.
					1.25 ^e (1.26) 1.00 [0.0, 3.0]	12.83 ^e (26.21)	3.8 ^e (2.09) 3.5 [1, 7]	2.16 ^e (0.44)	6.30 ^{c,e} (1.96)	N.C.
			BG00012 360 mg BID w/o ASA	6/6/6 27.7 (21～43)	0.67 ^d (0.75) 0.50 [0.0, 1.5]	3.02 ^d (6.02)	4.2 ^d (0.75) 4.0 [3, 5]	1.91 ^d (0.85)	4.23 ^{c,d} (1.05)	N.C.
					0.50 ^e (1.23) 0.00 [0.0, 3.0]	0.82 ^e (0.23)	3.5 ^e (2.10) 2.8 [2, 7]	2.23 ^e (1.21)	4.54 ^{c,e} (1.35)	N.C.
			BG00012 360 mg BID w/ASA	6/6/6 37.8 (29～46)	0.17 ^d (0.26) 0.00 [0.0, 0.5]	0.99 ^d (0.57)	3.7 ^d (1.03) 4.0 [2, 5]	2.67 ^d (1.00)	5.43 ^{c,d} (1.78)	N.C.
					0.50 ^e (0.55) 0.50 [0.0, 1.5]	0.90 ^e (0.15)	5.2 ^e (1.94) 4.5 [4, 9]	1.79 ^e (0.30)	4.50 ^{c,e} (1.21)	N.C.
			BG00012 3x120 mg BID w/o ASA	6/6/6 37.8 (20～49)	1.58 ^d (1.96) 0.75 [0.0, 4.0]	1.38 ^d (0.97)	5.0 ^d (0.00) 5.0 [5, 5]	3.39 ^d (1.67)	4.82 ^{c,d} (1.56)	N.C.
					0.50 ^e (1.23) 0.00 [0.0, 3.0]	1.59 ^e (1.84)	4.5 ^e (0.84) 5.0 [3, 5]	2.95 ^e (1.11)	4.83 ^{c,e} (1.24)	N.C.

表 2.7.2.5-2 健康被験者を対象とした反復投与による PK 試験の要約

試験番号 添付資料番号 (資料区分)	試験の目的	試験デザイン	用量	被験者数 PK／安全性評 価数／登録数 平均年齢 (年齢範囲)		パラメーターの平均値 (SD) ^a 及び／又は中央値[min, max]					
						t _{lag} (h)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-t} (μg・h/mL)	AUC _{0-∞} (μg・h/mL)
109HV108 5.3.3.3-1 (評価)	中国人、日本人、及び白人の健康成人被験者に 2 用量の BG00012 (120 mg BID 及び 240 mg BID) を投与したときの 24 時間における PK プロファイルを評価する。	第 I 相非盲検並行群間比較試験 (食後投与) 投与期間：1 日間	BG00012 120 mg BID	白人	12/12/12 21.8 (19～27)	1.96 ^f [0.00, 4.00]	0.93 (0.42)	4.50 ^{f,g} [2.00, 8.00]	1.24 ^g (0.59)	4.22 ^g (1.08)	N.C.
				中国人	12/12/12 24.9 (18～49)	2.50 ^f [0.00, 3.93]	0.60 (0.14)	3.93 ^{f,g} [3.00, 5.00]	1.65 ^g (0.68)	5.57 ^g (1.11)	N.C.
				日本人	12/12/12 27.3 (22～33)	2.50 ^f [1.00, 4.00]	0.86 (0.85)	4.00 ^{f,g} [1.00, 6.00]	1.35 ^g (0.64)	4.91 ^g (0.98)	N.C.
			BG00012 240 mg BID	白人	12/12/12 23.0 (18～29)	1.50 ^f [0.00, 4.00]	0.81 (0.59)	5.00 ^{f,g} [2.00, 5.17]	2.39 ^g (0.68)	9.29 ^g (1.79)	N.C.
				中国人	11/11/11 28.5 (20～45)	2.00 ^f [0.00, 3.00]	0.59 (0.18)	3.93 ^{f,g} [3.00, 5.00]	3.23 ^g (1.66)	10.6 ^g (2.56)	N.C.
				日本人	12/12/12 26.9 (21～39)	1.00 ^f [0.00, 3.00]	0.66 (0.22)	5.00 ^{f,g} [3.00, 10.00]	2.37 ^g (1.35)	8.24 ^g (2.91)	N.C.

a All studies were performed in fed conditions.

b Overall t_{max}, C_{max}, AUC over 48 h

c AUC₀₋₁₀

d First dose of Day 1

e First dose of Day 4

f Median values and the ranges for t_{lag} and t_{max} are shown in the Study 109HV108.

g Overall t_{max}, C_{max}, AUC over 24 h

表 2.7.2.5-3 健康被験者における食事の影響試験の要約

試験番号 添付資料番 号 (資料区分)	試験の目的	試験デザイン	濃度 用量	被験者数 PK／安全性評価 数／登録数 平均年齢 (年齢範囲)	パラメーターの平均値 (SD) 及び／又は中央値[min, max]						幾何平均値の比 (90% CI)	
					t _{lag} (h)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg•h/mL)	AUC _{0-∞} (µg•h/mL)	C _{max}	AUC _{0-∞}
FAG-201-FG- PK-02/02 5.3.1.1-3 (評価)	健康成人被験者を対象として、主要代謝物の PK、安全性、及び忍容性を評価する。	第 I 相無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験	BG00012 240 mg (空腹時)	12/12/12 30.6 (18～45)	N.C.	0.71 (0.46)	2.29 (0.55) 2.25 [1.50, 3.50]	1.71 ^a (1.49 ^a)	2.71 ^{a, b} (1.32 ^a)	2.84 ^a (1.30 ^a)	105 (86～128)	103 (95～111)
			BG00012 240 mg (標準食)		N.C.	0.46 (0.12)	4.31 (0.81) 4.50 [2.75, 5.50]	1.80 ^a (1.17 ^a)	2.82 ^{a, b} (1.20 ^a)	2.92 ^a (1.19 ^a)		
C-1903 5.3.1.1-2 (評価)	健康成人被験者を対象として、BG00012 の吸収に対する食事の影響を評価し、C _{max} を求め、安全性及び忍容性を評価する。	第 I 相単施設無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験 性別で層別化した投与順序に対する無作為割付け	BG00012 240 mg (空腹時)	33/36/36 35.7 (20～55)	N.C.	0.56 (0.18)	1.93 (0.70) 2.00 [1.00, 3.50]	2.26 (0.74)	3.92 ^b (1.18)	3.93 (1.18)	160 (141～182)	103 (96～110)
			BG00012 240 mg (高脂肪食)		N.C.	1.26 (1.50)	5.37 (1.65) 5.50 [1.00, 10.00]	1.45 (0.53)	3.58 ^b (0.87)	3.82 (1.26)		

a Geometric mean and SD for AUC_{0-∞}, AUC_{0-t} and C_{max}

b AUC_{last}

表 2.7.2.5-4 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約

試験番号 添付資料番号 (資料区分)	試験の目的	試験デザイン	濃度	結果						
PD-05-01 5.3.2.1-1 (参考)	LC-MS/MS を連結させた 限外ろ過法による DMF 及 び MMF の <i>in vitro</i> ヒト血 漿蛋白結合を評価する。	PBS 中ヒトアルブミン又は α1-酸性糖蛋白、及びヘパリン 処理ヒトプール血漿中で の DMF 及び MMF の血漿蛋白 結合率を限外ろ過法により測定 非 GLP（医薬品の安全性に 関する非臨床試験の実施の 基準）試験	DMF 及び MMF：1.25、5、及び 10 µg/mL	ヒトプール血漿又は蛋白分画中の血漿蛋白への DMF の結合率（%）						
				蛋白分画／血漿	DMF 濃度（µg/mL）					
					1.25		5		10	
				平均	SD	平均	SD	平均	SD	
				ヒト血清アルブミン (40 mg/mL)	21.7	3.1	17.3	3.2	23.0	4.9
				α1-酸性糖蛋白 (1 mg/mL)	2.6	2.9	4.9	4.9	4.5	1.5
				ヘパリン処理ヒトプール血漿 (NaF 10 mg/mL)	58.0	1.7	68.5	8.0	61.6	10.3
				ヒトプール血漿又は蛋白分画中の血漿蛋白への MMF の結合率（%）						
				蛋白分画／血漿	MMF 濃度（µg/mL）					
					1.25		5		10	
平均	SD	平均	SD	平均	SD					
ヒト血清アルブミン (40 mg/mL)	36.4	4.1	39.5	4.0	35.3	7.2				
α1-酸性糖蛋白（1 mg/mL）	0.0	0.0	1.1	1.9	4.1	3.7				
ヘパリン処理ヒトプール血漿 (NaF 10 mg/mL)	29.5	6.2	27.8	7.4	27.1	2.6				
P00012-10-05 5.3.2.1-2 (参考)	ヒトを含む哺乳類での MMF の血漿蛋白結合を評価する。	哺乳類（ヒトを含む）における MMF の血漿蛋白結合能 を平衡透析法により測定 （LC-MS/MS による分析）。 非 GLP 試験	MMF：50、500、及び 5000 nmol/L	ヒト血漿における MMF の非結合分画（%）						
				MMF 濃度(nmol/L)	非結合分画 （%）	SD（%）				
				50	66.1	1.8				
				500	55.1	2.1				
				5000	58.9	7.0				
P00012-10-07 5.3.2.3-3 (参考)	ヒト全血中での MMF の赤 血球分配率を評価する。	ヒト全血存在下で MMF を インキュベート（37℃で1 時間）、LC-MS/MS を用いて 分析 非 GLP 試験	MMF：0.05、0.5、及び 5 µmol/L	ヒト全血中での MMF の血液／血漿間濃度比（K _{WB/PL} ）及び血球／血漿間濃度比 （K _{RBC/PL} ）						
				K _{WB/PL} ^a	K _{WB/PL} 及び K _{RBC/PL} （平均値 ± SD）					
					0.05 µmol/L	0.5 µmol/L	5 µmol/L			
				K _{RBC/PL} ^b	0.83 ± 0.07	0.74 ± 0.07	0.70 ± 0.06			
					0.62 ± 0.15	0.41 ± 0.16	0.32 ± 0.14			
					a K _{WB/PL} =全血中濃度／血漿中濃度 b K _{RBC/PL} = {(全血中濃度／血漿中濃度) - (1 - Hct)} / Hct					

表 2.7.2.5-4 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約

試験番号 添付資料番号 (資料区分)	試験の目的	試験デザイン	濃度	結果																																																																																																																
P00012-10-09 5.3.2.3-4 (参考)	ヒト血漿中での DMF の安定性を評価する。	ヒト新鮮血漿存在下、様々な時間で DMF をインキュベート、LC-MS/MS を用いて DMF 濃度を測定し、 $t_{1/2}$ を算出 非 GLP 試験	DMF : 50 $\mu\text{mol/L}$	ヒト血漿中 DMF の $t_{1/2}$: 33.2 分																																																																																																																
P00012-10-06 5.3.2.3-2 (参考)	ヒト血漿中での MMF の安定性を評価する。	ヒト血漿存在下、様々な時間 MMF をインキュベート、LC-MS/MS を用いて MMF 濃度を測定 非 GLP 試験	MMF : 0.5 及び 5 $\mu\text{mol/L}$	ヒト血漿中 MMF の $t_{1/2}$: 0.5 $\mu\text{mol/L}$: 67.9 $\pm$ 1.1 時間 5 $\mu\text{mol/L}$: 72.3 $\pm$ 1.5 時間																																																																																																																
P00012-04-12 5.3.2.2-1 (参考)	ヒトブル肝ミクロソーム及びヒト遺伝子組換え CYP2D6 及び CYP3A4 における DMF 及び MMF の代謝安定性を評価する。	<i>In vitro</i> 男女混合ブル肝ミクロソーム、遺伝子組換え CYP2D6 及び CYP3A4、並びにベクターをインキュベート、DMF 及び MMF を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて分析 非 GLP 試験	DMF : 最終濃度 50 $\mu\text{mol/L}$ MMF : 最終濃度 50 $\mu\text{mol/L}$	<table><tr><th colspan="7">ヒト肝ミクロソームにおける MMF 又は DMF 添加後のピーク面積 (mAU)</th></tr><tr><th rowspan="2">ヒト肝ミクロソーム</th><th rowspan="2">蛋白濃度 (mg/mL)</th><th rowspan="2">培養時間 (分)</th><th colspan="2">MMF 添加</th><th colspan="2">DMF 添加</th></tr><tr><th>平均 MMF 面積(mAU)</th><th>平均 DMF 面積(mAU)</th><th>平均 MMF 面積(mAU)</th><th>平均 DMF 面積(mAU)</th></tr><tr><td colspan="7">肝ミクロソーム</td></tr><tr><td rowspan="4">NADPH あり</td><td rowspan="4">1</td><td>0</td><td>1689</td><td>0</td><td>175</td><td>1395</td></tr><tr><td>15</td><td>1647</td><td>0</td><td>1431</td><td>0</td></tr><tr><td>30</td><td>1627</td><td>0</td><td>1419</td><td>0</td></tr><tr><td>60</td><td>1608</td><td>0</td><td>1403</td><td>0</td></tr><tr><td>NADPH なし</td><td>1</td><td>60</td><td>1570</td><td>0</td><td>1444</td><td>0</td></tr><tr><td colspan="7">cDNA 発現系</td></tr><tr><td rowspan="4">CYP2D6</td><td rowspan="4">0.5</td><td>0</td><td>1652</td><td>0</td><td>0</td><td>1540</td></tr><tr><td>15</td><td>1670</td><td>0</td><td>37.0</td><td>1413</td></tr><tr><td>30</td><td>1633</td><td>0</td><td>81.8</td><td>1313</td></tr><tr><td>60</td><td>1641</td><td>0</td><td>159</td><td>1170</td></tr><tr><td rowspan="4">CYP3A4</td><td rowspan="4">0.5</td><td>0</td><td>1640</td><td>0</td><td>0</td><td>1519</td></tr><tr><td>15</td><td>1670</td><td>0</td><td>56.6</td><td>1344</td></tr><tr><td>30</td><td>1647</td><td>0</td><td>90.1</td><td>1271</td></tr><tr><td>60</td><td>1606</td><td>0</td><td>140</td><td>1113</td></tr><tr><td>ベクター</td><td>0.5</td><td>60</td><td>1589</td><td>0</td><td>154</td><td>1093</td></tr></table>	ヒト肝ミクロソームにおける MMF 又は DMF 添加後のピーク面積 (mAU)							ヒト肝ミクロソーム	蛋白濃度 (mg/mL)	培養時間 (分)	MMF 添加		DMF 添加		平均 MMF 面積(mAU)	平均 DMF 面積(mAU)	平均 MMF 面積(mAU)	平均 DMF 面積(mAU)	肝ミクロソーム							NADPH あり	1	0	1689	0	175	1395	15	1647	0	1431	0	30	1627	0	1419	0	60	1608	0	1403	0	NADPH なし	1	60	1570	0	1444	0	cDNA 発現系							CYP2D6	0.5	0	1652	0	0	1540	15	1670	0	37.0	1413	30	1633	0	81.8	1313	60	1641	0	159	1170	CYP3A4	0.5	0	1640	0	0	1519	15	1670	0	56.6	1344	30	1647	0	90.1	1271	60	1606	0	140	1113	ベクター	0.5	60	1589	0	154	1093
ヒト肝ミクロソームにおける MMF 又は DMF 添加後のピーク面積 (mAU)																																																																																																																				
ヒト肝ミクロソーム	蛋白濃度 (mg/mL)	培養時間 (分)	MMF 添加		DMF 添加																																																																																																															
			平均 MMF 面積(mAU)	平均 DMF 面積(mAU)	平均 MMF 面積(mAU)	平均 DMF 面積(mAU)																																																																																																														
肝ミクロソーム																																																																																																																				
NADPH あり	1	0	1689	0	175	1395																																																																																																														
		15	1647	0	1431	0																																																																																																														
		30	1627	0	1419	0																																																																																																														
		60	1608	0	1403	0																																																																																																														
NADPH なし	1	60	1570	0	1444	0																																																																																																														
cDNA 発現系																																																																																																																				
CYP2D6	0.5	0	1652	0	0	1540																																																																																																														
		15	1670	0	37.0	1413																																																																																																														
		30	1633	0	81.8	1313																																																																																																														
		60	1641	0	159	1170																																																																																																														
CYP3A4	0.5	0	1640	0	0	1519																																																																																																														
		15	1670	0	56.6	1344																																																																																																														
		30	1647	0	90.1	1271																																																																																																														
		60	1606	0	140	1113																																																																																																														
ベクター	0.5	60	1589	0	154	1093																																																																																																														

表 2.7.2.5-4 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約

試験番号 添付資料番号 (資料区分)	試験の目的	試験デザイン	濃度	結果				
P00012-04-13 5.3.2.2-2 (参考)	ヒト肝ミクロソーム中で、 遺伝子組換えヒト CYP2D6 及び CYP3A4 活 性に対する DMF 及び MMF の阻害作用の有無を 評価する。	遺伝子組換えヒト CYP2D6 及び CYP3A4 の活性に対す る <i>in vitro</i> アッセイ、単一の 典型基質を使用、LC-MS/MS を用いて分析 GLP 試験	DMF : 0.1、0.5、2、10、及び 50 µmol/L MMF : 0.1、0.5、2、10、及び 50 µmol/L	CYP2D6 及び CYP3A4 活性に対する DMF 及び MMF の阻害作用				
				CYP の種類	測定した活性	IC ₅₀ (µmol/L)		
						DMF	MMF	
				CYP2D6	bufuralol 1'-hydroxylase	27.6	N.A.	
				CYP3A4	testosterone 6β-hydroxylase	N.A.	N.A.	
CYP3A4	midazolam 1'-hydroxylase	N.A.	N.A.					
P00012-06-04 5.3.2.2-4 (参考)	DMF 及び MMF の CYP2C8 及び CYP2B6 に対する阻 害作用の有無を評価する。	遺伝子組換え CYP2C8 及び CYP2B6 に対する <i>in vitro</i> 阻 害作用を評価、HPLC を用い て分析 非 GLP 試験	DMF : 0.01～300 µmol/L MMF : 0.01～300 µmol/L	DMF 及び MMF の CYP2C8 及び CYP2B6 に対する阻害作用				
				CYP の種類	測定した活性	IC ₅₀ (µmol/L)		
						DMF	MMF	
				CYP2B6	bupropion hydroxylase	>300	>300	
				CYP2C8	paclitaxel 6α-hydroxylase	>300	>300	
PD05-28 5.3.2.2-8 (参考)	6 種類の主要な CYP 分子 種に対する DMF 及び MMF の薬物 - 薬物相互作 用の有無を評価する。	遺伝子組換え CYP 1A2、 CYP2C9、CYP2C19、 CYP2D6、CYP2E1 及び、 CYP3A4 に対する <i>in vitro</i> 試 験、CYP 分子種の基質、及 び阻害物質の陽性対照を使 用、蛍光分析法により測定 非 GLP 試験	DMF : 0.023～50 µmol/L MMF : 0.023～50 µmol/L	DMF 及び MMF の CYP 分子種に対する薬物 - 薬物相互作用				
				CYP の種類	基質	IC ₅₀ (µmol/L)		
						DMF	MMF	陽性対照
				CYP1A2	3-cyano-7-ethoxy- coumarin	>50	>50	4.05
				CYP2C9	7-methoxy-4-trifluoro- methylcoumarin	>50	>50	0.15
				CYP2C19	3-cyano-7-ethoxy- coumarin	>50	>50	3.6
				CYP2D6	3-[2-(N,N-diethyl-N- methylamino)ethyl]-7- methoxy-4-methyl- coumarin	>50	>50	0.01
				CYP2E1	7-methoxy-4-trifluoro- methylcoumarin	>50	>50	3.57
				CYP3A4	7-benzoyloxytrifluoro- methylcoumarin	>50	>50	0.015
				CYP3A4	7-benzoyloxyquinoline	>50	>50	0.035

表 2.7.2.5-4 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約

試験番号 添付資料番号 (資料区分)	試験の目的	試験デザイン	濃度	結果																																										
P00012-10-03 5.3.2.2-6 (参考)	ヒト肝ミクロソーム及び CYP 分子種特異的プローブ基質を用いた MMF の可逆的 CYP 阻害作用の有無を評価する。	ヒト肝細胞を用いて MMF の可逆的 CYP 阻害作用を LC-MS/MS を用いて測定 非 GLP 試験	MMF : 30 nmol/L～200 μmol/L	ヒト肝ミクロソーム及び CYP 分子種特異的プローブ基質を用いた MMF の可逆的 CYP 阻害作用 <table><tr><th rowspan="2">CYP の種類</th><th rowspan="2">基質</th><th colspan="2">IC₅₀ (μmol/L)</th></tr><tr><th>MMF</th><th>陽性対照</th></tr><tr><td>CYP1A2</td><td>tacrine</td><td>>50</td><td>2.52</td></tr><tr><td>CYP2B6</td><td>bupropion</td><td>>50</td><td>0.11</td></tr><tr><td>CYP2C8</td><td>amodiaquine</td><td>>50</td><td>0.59</td></tr><tr><td>CYP2C9</td><td>tolbutamide</td><td>>50</td><td>0.32</td></tr><tr><td>CYP2C19</td><td>(S)-mephenytoin</td><td>>50</td><td>0.56</td></tr><tr><td>CYP2D6</td><td>dextromethorphan</td><td>>50</td><td>0.06</td></tr><tr><td>CYP2E1</td><td>chlorzoxazone</td><td>>50</td><td>39.5</td></tr><tr><td>CYP3A4</td><td>midazolam</td><td>>50</td><td>0.09</td></tr><tr><td>CYP3A4</td><td>testosterone</td><td>>50</td><td>0.041</td></tr></table>	CYP の種類	基質	IC ₅₀ (μmol/L)		MMF	陽性対照	CYP1A2	tacrine	>50	2.52	CYP2B6	bupropion	>50	0.11	CYP2C8	amodiaquine	>50	0.59	CYP2C9	tolbutamide	>50	0.32	CYP2C19	(S)-mephenytoin	>50	0.56	CYP2D6	dextromethorphan	>50	0.06	CYP2E1	chlorzoxazone	>50	39.5	CYP3A4	midazolam	>50	0.09	CYP3A4	testosterone	>50	0.041
CYP の種類	基質	IC ₅₀ (μmol/L)																																												
		MMF	陽性対照																																											
CYP1A2	tacrine	>50	2.52																																											
CYP2B6	bupropion	>50	0.11																																											
CYP2C8	amodiaquine	>50	0.59																																											
CYP2C9	tolbutamide	>50	0.32																																											
CYP2C19	(S)-mephenytoin	>50	0.56																																											
CYP2D6	dextromethorphan	>50	0.06																																											
CYP2E1	chlorzoxazone	>50	39.5																																											
CYP3A4	midazolam	>50	0.09																																											
CYP3A4	testosterone	>50	0.041																																											
P00012-06-03 5.3.2.3-1 (参考)	P-gp を介した LLC-PK ₁ 細胞単層膜における輸送に対する DMF 及び MMF による阻害作用の有無を評価する。	ヒト P-gp 発現 LLC-PK ₁ 細胞を用いた <i>in vitro</i> 分析、液体シンチレーションカウンターにより測定 非 GLP 試験	DMF : 0.01～300 μmol/L MMF : 0.01～300 μmol/L	Inhibition of digoxin transport Inhibition of digoxin transport ヒト P-gp 発現 LLC-PK₁ 細胞におけるジゴキシン輸送に対する DMF 及び MMF の影響																																										
P00012-10-04 5.3.2.2-7 (参考)	Caco-2 細胞を用いた DMF 及び MMF による P-gp 阻害作用の有無を評価する。	Caco-2 細胞を用いた <i>in vitro</i> 分析、DMF 及び MMF とインキュベート、LC-MS/MS を用いて測定 非 GLP 試験	DMF : 50 及び 500 μmol/L MMF : 5 及び 50 μmol/L	DMF 及び MMF の P-gp 阻害作用 <table><tr><th>試験阻害剤</th><th>透過比</th><th>吸収性</th><th>阻害の有無</th></tr><tr><td>阻害剤なし</td><td>6.2</td><td>高い</td><td>N.A.</td></tr><tr><td>PSC833 3 μmol/L (陽性対照)</td><td>1.0</td><td>高い</td><td>あり</td></tr><tr><td>DMF 50 μmol/L</td><td>6.4</td><td>高い</td><td>なし</td></tr><tr><td>DMF 500 μmol/L</td><td>6.1</td><td>高い</td><td>なし</td></tr><tr><td>阻害剤なし</td><td>10.9</td><td>高い</td><td>N.A.</td></tr><tr><td>PSC833 3 μmol/L (陽性対照)</td><td>1.0</td><td>高い</td><td>あり</td></tr><tr><td>MMF 5 μmol/L</td><td>12.2</td><td>高い</td><td>なし</td></tr><tr><td>MMF 50 μmol/L</td><td>12.1</td><td>高い</td><td>なし</td></tr></table>	試験阻害剤	透過比	吸収性	阻害の有無	阻害剤なし	6.2	高い	N.A.	PSC833 3 μmol/L (陽性対照)	1.0	高い	あり	DMF 50 μmol/L	6.4	高い	なし	DMF 500 μmol/L	6.1	高い	なし	阻害剤なし	10.9	高い	N.A.	PSC833 3 μmol/L (陽性対照)	1.0	高い	あり	MMF 5 μmol/L	12.2	高い	なし	MMF 50 μmol/L	12.1	高い	なし						
試験阻害剤	透過比	吸収性	阻害の有無																																											
阻害剤なし	6.2	高い	N.A.																																											
PSC833 3 μmol/L (陽性対照)	1.0	高い	あり																																											
DMF 50 μmol/L	6.4	高い	なし																																											
DMF 500 μmol/L	6.1	高い	なし																																											
阻害剤なし	10.9	高い	N.A.																																											
PSC833 3 μmol/L (陽性対照)	1.0	高い	あり																																											
MMF 5 μmol/L	12.2	高い	なし																																											
MMF 50 μmol/L	12.1	高い	なし																																											

表 2.7.2.5-4 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約

試験番号 添付資料番号 (資料区分)	試験の目的	試験デザイン	濃度	結果					
P00012-04-14 5.3.2.2-3 (参考)	ヒト肝細胞のMMFに対する曝露後の特異的 CYP 分子種の誘導作用の有無を評価する。	In vitro ヒト肝細胞培養、典型的な誘導物質を対照、蛍光分析法又は LC-MS/MS を用いて分析 GLP 試験	MMF：最終濃度 2、20 及び 200 μmol/L	ヒト肝細胞の MMF に対する曝露後の特異的 CYP 分子種の誘導作用					
				CYP の種類	誘導物質	濃度 (μmol/L)	陰性対照に対する比 (倍)		
							ドナー1	ドナー2	ドナー3
				CYP1A2	MMF	2	1.0	1.0	0.9 ^a
						20	0.9	1.0	1.0
						200	0.9	0.7	0.6
					Omeprazole	25	3.1	8.2	21
					CYP2B6	MMF	2	0.8	1.0
				20			1.2	0.9	1.0
				200			2.7	1.8	2.6
					Phenobarbital	1000	8.8	6.3	11
					CYP2C9	MMF	2	0.9	0.9
				20			0.8	1.0	1.4
				200			1.0	1.6	1.6
					Rifampicin	50	2.3	2.0	1.8
CYP2C19	MMF	2	0.8		1.1	1.1			
		20	1.4	1.2	1.3				
		200	1.4	1.6	1.8				
	Rifampicin	50	18	2.5	5.1				
	CYP3A4	MMF	2	1.0	1.1	0.9			
20			0.9	0.8	1.0				
200			0.5	0.6	0.6				
	Rifampicin	50	2.6	4.7	4.4				

結果は特に記載がない限り、3 回の測定値の平均値を示す。
a 2 回の測定値の平均値

表 2.7.2.5-4 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約

試験番号 添付資料番号 (資料区分)	試験の目的	試験デザイン	濃度	結果				
P00012-06-05 5.3.2.2-5 (参考)	ヒト初代培養肝細胞において MMF による CYP2B6、CYP2C8、及び P-gp の誘導作用の有無を評価する。	CYP2B6、CYP2C8、及び P-gp の誘導作用の有無を mRNA 発現量(リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応法)により測定 CYP2B6 の酵素活性も HPLC により測定。 非 GLP 試験	MMF : 1、10、及び 100 μmol/L	MMF 及びタモキシフェンの肝細胞生存率への影響				
				処置	濃度 (μmol/L)	陰性対照に対する肝細胞生存率 (%)		
						HH195	Hu0542	HH201
				DMSO	0	100	100	100
				MMF	1	106	114	100
					10	112	118	105
					100	109	118	106
				タモキシフェン	50	1.3	1.3	1.3
				データは各群で 3 回の測定値の平均値を示す。				
				MMF、PB、及び RIF の 3 名のドナー由来肝細胞における各 CYP への影響				
CYP の 種類	陰性対照に対する比 (倍)			PB (μmol/L)	RIF (μmol/L)			
	MMF (μmol/L)							
	1	10	100	2000	20			
S-mephenytoin N-demethylase 活性								
CYP2B6	1.0	1.0	1.2	19	N.A.			
mRNA 発現量								
CYP2B6	1.1	1.3	1.8	21	N.A.			
CYP2C8	1.32	1.19	1.1	6.3	1.5			
P-gp	1.0	1.3	1.1	2.7	1.3			
MMF 100 μmol/L の 3 名のドナー由来肝細胞における CYP2B6 への阻害作用								
CYP の種 類	ドナー	肝細胞における CYP2B6 活性阻害率 (%)						
CYP2B6	HH195	-7.1 ^a						
	Hu0542	34						
	HH201	-4.3 ^a						
a 負の数字は酵素活性の増加を示す。								

^a 負の数字は酵素活性の増加を示す。

表 2.7.2.5-5 健康被験者を対象とした薬物相互作用試験の要約

試験番号 添付資料番 号 (資料区分)	試験の目的	試験デザイン	用量	被験者数 評価数／登録数 平均年齢 (年齢範囲)	パラメーターの平均値 (SD) 及び／又は中央値[min, max]						幾何平均値の比 (90% CI)	
					t _{lag} (h)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg•h/mL)	AUC _{0-∞} (µg•h/mL)	C _{max}	AUC
109HV103 5.3.3.4-1 (参考)	健康成人被験者を対象として、BG00012 240 mg TID 経口投与と IFNβ-1a 30 µg IM 注射を併用したときの相互作用の有無を評価する。	第 I 相単施設無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験	BG00012 240 mg TID w/o IFNβ-1a	24/26	N.C.	2.05 (1.38)	6.07 ^a (3.48) 6.00 [0.00, 14.00]	2.24 ^a (1.02)	10.0 ^a (3.04)	N.C.	99.0 (81.3～120.4)	92.3 ^b (83.8～101.7)
			BG00012 240 mg TID w/ IFNβ-1a	26/26 30.4 (19～57)	N.C.	2.47 (2.67)	6.82 ^a (4.61) 6.50 [1.00, 18.00]	2.27 ^a (1.00)	9.49 ^a (2.84)	N.C.		
109HV104 5.3.3.4-2 (参考)	健康成人被験者を対象として、BG00012 240 mg TID 経口投与と GA 20 mg SC 注射を併用したときの相互作用の有無を評価する。	第 I 相単施設無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験	BG00012 240 mg TID w/o GA	25/26	N.C.	1.37 (0.93)	6.08 ^c (4.10) 6.00 [1.0, 15.0]	2.38 ^c (1.25)	11.3 ^c (2.21)	N.C.	94.9 (80.7～111.7)	99.2 ^d (93.8～104.8)
			BG00012 240 mg TID w/ GA	25/26 30.5 (20～49)	N.C.	1.33 (0.83)	6.73 ^c (4.69) 6.00 [1.0, 18.0]	2.10 ^c (0.89)	10.9 ^c (2.56)	N.C.		
109HV113 5.3.3.4-3 (参考)	妊娠可能な健康成人女性被験者を対象として、BG00012 240 mg BID 及び OC QD を併用経口投与したときの相互作用の有無を評価する。	導入期を加えた第 I 相無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験	BG00012 240 mg BID w/ OC (NG 250 µg / EE 35 µg)	30/46 31.3 (18～44)	N.C.	0.72 (0.27)	2.42 (1.04) 2.33 [1.0, 6.1]	2.36 (0.76)	3.80 ^e (1.07)	3.81 (1.08)	N.C.	N.C.

a Overall t_{max}, C_{max}, AUC over 20 h

b AUC₀₋₂₀

c Overall t_{max}, C_{max}, AUC over 24 h

d AUC₀₋₂₄

e AUC₀₋₁₂

表 2.7.2.5-6 MS 患者を対象とした PK 試験の要約

試験番号 添付資料番号 (資料区分)	試験の目的	試験デザイン	用量	被験者数 評価数／登録数 平均年齢 (年齢範囲)	パラメーターの平均値 (SD) 及び／又は中央値[min, max]					
					t _{lag} (h)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg•h/mL)	AUC _{0-∞} (µg•h/mL)
109MS101 5.3.3.2-1 (評価)	RRMS 患者を対象として、BG00012 を投与したときの MMF の PK プロファイルを評価する。	第 I 相多施設共同無作為化非盲検試験 投与期間：1 日間	BG00012 240 mg BID	22/22 40.5 (21～51)	1.0 (1.15) 1.0 [0, 4]	1.2980 (0.80485)	7.9 ^a (6.15) 5.0 [1, 20]	1.8676 ^a (1.25027)	8.205 ^a (3.4637)	N.C.
			BG00012 240 mg TID	26/26 36.6 (22～51)	0.9 (1.14) 0.5 [0, 4]	1.3915 (0.95913)	8.6 ^a (3.96) 7.5 [2, 18]	2.4601 ^a (1.43104)	12.443 ^a (3.0659)	N.C.

a Overall t_{max}, C_{max}, AUC over 24 h

表 2.7.2.5-7 乾癬患者、RA 患者、及び MS 患者を対象とした PD 試験の要約

試験番号 添付資料番号 (資料区分)	試験の目的	試験デザイン	用量	被験者数 評価数／登録数 平均年齢 (年齢範囲)	結果																								
FAG-201-BG -PK-01/02 5.3.5.4-2 (参考)	乾癬患者を対象として、BG00012 を投与したときの潮紅発現の原因となるメディエーターの存在を確認する。	第 IIa 相単施設非盲検 2 群並行群間比較試験	BG00012 240 mg 単回投与	24/24 41.0 (21～66)	いずれの群においても、潮紅が認められている期間において PGD ₂ 及び PGF _{2α} の増加傾向が認められた。 いずれの群においても、セロトニンの増加傾向が認められた。 ヒスタミン及び TNFα の血漿中濃度は潮紅の発現による影響を受けなかった。																								
			BG00012 120 mg TID																										
109RA201 5.3.5.4-3 (参考)	メトトレキサートによる治療を受けた活動性 RA 患者において、BG00012 の作用機序に対するバイオマーカーの PD プロファイルの評価し、BG00012 の PK プロファイルと選択された PD パラメーターの関連性を評価する。	第 IIa 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験	BG00012 240 mg BID	49/49 53.0 (29～72)	BG00012 の投与において、Nrf2 経路のマーカーの活性化を示す明白な証拠があり、同時に BG00012 の抗炎症効果を示唆するそのデータであった。NQO-1 及び HO-1 マーカーについて、ベースライン時からの上昇傾向が BG00012 の投与により認められた。プラセボ群と比較して投与 12 週目に BG00012 TID 群で NQO-1 mRNA のコピー数の有意な上昇が認められた (p<0.0001)。プラセボ群と比較して投与 12 週目に BG00012 TID 群で HO-1 mRNA のコピー数の上昇も認められたが、統計学的に有意な差は認められなかった。これらの結果より、BG00012 の投与により Nrf2 経路マーカーの活性化が示唆された。 NQO-1 の mRNA コピー数のベースライン時からの調整した変化率 (%)																								
			BG00012 240 mg TID	52/52 54.7 (29～75)																									
			プラセボ	51/52 54.4 (30～75)																									
					<table><tr><th></th><th>プラセボ</th><th>BG00012 240 mg BID</th><th>BG00012 240 mg TID</th></tr><tr><td>投与被験者数</td><td>51</td><td>49</td><td>52</td></tr><tr><td>ベースライン時から投与 2 週目までの調整した変化率 [%]</td><td>10.36 (-107.6, 87.4)</td><td>13.44 (-85.7, 206.6)</td><td>28.75 (-76.8, 288.5)</td></tr><tr><td>p 値^a</td><td></td><td>0.2041</td><td>0.0062</td></tr><tr><td>ベースライン時から投与 12 週目までの調整した変化率 [%]</td><td>-1.55 (-158.7, 69.0)</td><td>18.26 (-78.3, 215.1)</td><td>36.43 (-36.3, 197.2)</td></tr><tr><td>p 値^a</td><td></td><td>0.0215</td><td><0.0001</td></tr></table>		プラセボ	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	投与被験者数	51	49	52	ベースライン時から投与 2 週目までの調整した変化率 [%]	10.36 (-107.6, 87.4)	13.44 (-85.7, 206.6)	28.75 (-76.8, 288.5)	p 値 ^a		0.2041	0.0062	ベースライン時から投与 12 週目までの調整した変化率 [%]	-1.55 (-158.7, 69.0)	18.26 (-78.3, 215.1)	36.43 (-36.3, 197.2)	p 値 ^a		0.0215	<0.0001
	プラセボ	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID																										
投与被験者数	51	49	52																										
ベースライン時から投与 2 週目までの調整した変化率 [%]	10.36 (-107.6, 87.4)	13.44 (-85.7, 206.6)	28.75 (-76.8, 288.5)																										
p 値 ^a		0.2041	0.0062																										
ベースライン時から投与 12 週目までの調整した変化率 [%]	-1.55 (-158.7, 69.0)	18.26 (-78.3, 215.1)	36.43 (-36.3, 197.2)																										
p 値 ^a		0.0215	<0.0001																										
					中央値 (範囲) 注: ベースライン時からの調整した変化率=NQO-1 に対するベースライン時からの変化率-同時点での B2M に対するベースライン時からの変化率 a p 値は、ベースライン時からの調整した変化率の順位に基づく ANOVA を用いて、プラセボ群に対する各 BG00012 投与群の値を対比させて求めたものである。多重比較に対する調整は行っていない。																								

表 2.7.2.5-7 乾癬患者、RA 患者、及び MS 患者を対象とした PD 試験の要約

試験番号 添付資料番号 (資料区分)	試験の目的	試験デザイン	用量	被験者数 評価数／登録数 平均年齢 (年齢範囲)	結果																				
109MS301 5.3.5.1-2 (評価)	MS 患者を対象とし として、BG00012 を 投与したときの有効 性及び安全性を評価 する。	第 III 相多施設共 同無作為化二重盲 検評価者盲検プラ セボ対照用量比較 試験 投与期間：96 週間 追跡調査期間：4 週間（109MS303 試験に参加しない 被験者のみ）	BG00012 240 mg BID （投与開始 1 週間は 120 mg BID の低用量で 投与） BG00012 240 mg TID （投与開始 1 週間は 120 mg TID の低用量で 投与） プラセボ	プラセボ：94、 BG00012 240 mg BID： 91、240 mg TID 89/1237 38.5 (18～56)	BG00012 BID 群及び BG00012 TID 群はプラセボ群と比較して、B2M に対して調整した NQO-1 値のベースライン時からの変化率の中央値が、投与 12 週目と 48 週目において顕著に増加した。プラセボ群の投与 12 週目及び 48 週目のベースライン時からの変化率の中央値はそれぞれ 4.47%及び 0.00%であったのに対し、BG00012 BID 群ではそれぞれ 15.55%及び 14.03%で、プラセボ群と比較して p=0.0194 及び p=0.0064 であった。また BG00012 TID 群ではそれぞれ、28.95%及び 13.14%で、プラセボ群と比較して p<0.0001 及び p=0.0003 であった。HO-1 マーカーに関しては、プラセボ群と比較して BG00012 群でベースライン時からのわずかな増加が認められたが、投与群間に有意な変化は認められなかった。 NQO-1 の mRNA コピー数のベースライン時からの調整した変化率 (%) <table><tr><th></th><th>プラセボ</th><th>BG00012 240 mg BID</th><th>BG00012 240 mg TID</th></tr><tr><td>ベースライン時から 投与 12 週目までの調 整した変化率 [%]</td><td>4.47 (-126.6, 75.4)</td><td>15.55 (-254.1, 259.6)</td><td>28.95 (-205.9, 461.1)</td></tr><tr><td>p 値^a</td><td></td><td>0.0194</td><td><0.0001</td></tr><tr><td>ベースライン時から 投与 48 週目までの調 整した変化率 [%]</td><td>0.00 (-271.6, 228.1)</td><td>14.03 (-1060.9, 306.4)</td><td>13.14 (-441.1, 267.0)</td></tr><tr><td>p 値^a</td><td></td><td>0.0064</td><td>0.0003</td></tr></table> 中央値（範囲） 注 1：ベースライン時からの調整した変化率=NQO-1 に対するベースライン時からの変化率-同時点での B2M に対するベースライン時からの変化率 注 2：被験者が代替 MS 治療に切替えた後のデータを除外した。 a p 値は、ベースライン時からの調整した変化率の順位に基づく ANOVA を用いて、プラセボ群に対する各 BG00012 投与群の値を対比させて求めたものである。多重比較に対する調整は行っていない。		プラセボ	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	ベースライン時から 投与 12 週目までの調 整した変化率 [%]	4.47 (-126.6, 75.4)	15.55 (-254.1, 259.6)	28.95 (-205.9, 461.1)	p 値 ^a		0.0194	<0.0001	ベースライン時から 投与 48 週目までの調 整した変化率 [%]	0.00 (-271.6, 228.1)	14.03 (-1060.9, 306.4)	13.14 (-441.1, 267.0)	p 値 ^a		0.0064	0.0003
	プラセボ	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID																						
ベースライン時から 投与 12 週目までの調 整した変化率 [%]	4.47 (-126.6, 75.4)	15.55 (-254.1, 259.6)	28.95 (-205.9, 461.1)																						
p 値 ^a		0.0194	<0.0001																						
ベースライン時から 投与 48 週目までの調 整した変化率 [%]	0.00 (-271.6, 228.1)	14.03 (-1060.9, 306.4)	13.14 (-441.1, 267.0)																						
p 値 ^a		0.0064	0.0003																						

テクフィデラカプセル 120 mg
テクフィデラカプセル 240 mg

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

	頁
略号一覧表.....	7
2.7.3 臨床的有効性	9
2.7.3.1 背景及び概観	9
2.7.3.1.1 BG00012 臨床開発プログラム	11
2.7.3.1.2 外国人被験者を対象とした評価／参考試験のデザイン	11
2.7.3.1.2.1 第 II 相用量設定試験（C-1900 試験）	11
2.7.3.1.2.2 ピボタル第 III 相試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）	12
2.7.3.1.2.3 長期継続投与試験（109MS303 試験）	14
2.7.3.1.3 国内外の被験者を対象とした試験（109MS305 試験）	15
2.7.3.1.4 実施した有効性の評価項目	15
2.7.3.1.4.1 臨床評価項目	18
2.7.3.1.4.1.1 臨床的再発	18
2.7.3.1.4.1.2 障害進行	19
2.7.3.1.4.1.2.1 EDSS	19
2.7.3.1.4.1.2.2 多発性硬化症機能評価	20
2.7.3.1.4.2 MRI 評価項目	21
2.7.3.1.4.2.1 Gd 造影病巣	21
2.7.3.1.4.2.2 T2 高信号病巣	22
2.7.3.1.4.2.3 T1 低信号病巣	22
2.7.3.1.4.2.4 脳萎縮	22
2.7.3.1.4.2.5 磁化移動比	23
2.7.3.1.4.3 患者報告評価票	23
2.7.3.1.4.3.1 SF-36	23
2.7.3.1.4.3.2 VAS に基づく健康状態の全般評価	24
2.7.3.1.4.3.3 EQ-5D	24
2.7.3.1.4.3.4 MSIS-29	24
2.7.3.1.4.3.5 WPAI に関するスコア	24
2.7.3.1.5 試験間の比較と解析に対する統計学的考察	24
2.7.3.1.5.1 109MS301 試験及び 109MS302 試験における 2 年間の有効性結果の併合 解析	25
2.7.3.1.5.1.1 試験の併合及び 2 年間のデータの併合解析に関する記述	25
2.7.3.1.5.1.2 2 年間のデータの併合解析における統計モデル	25
2.7.3.1.5.2 試験間の投与 24 週目の有効性の結果の比較	27
2.7.3.2 個々の試験結果の要約	29
2.7.3.2.1 外国人被験者を対象とした評価／参考試験の結果	31
2.7.3.2.1.1 第 II 相用量設定試験（C-1900 試験）	31
2.7.3.2.1.2 ピボタル第 III 相プラセボ対照試験	32
2.7.3.2.1.2.1 109MS301 試験	32
2.7.3.2.1.2.2 109MS302 試験	33

2.7.3.2.2	日本人及び外国人被験者における評価試験の結果.....	37
2.7.3.2.2.1	第 III 相プラセボ対照試験 (109MS305 [パート 1])	37
2.7.3.3	全試験を通しての結果の比較と解析	40
2.7.3.3.1	試験対象集団	40
2.7.3.3.1.1	選択基準	40
2.7.3.3.1.2	ベースライン時の人口統計学的特性及び地域の分布	41
2.7.3.3.1.3	ベースライン時の疾患特性	41
2.7.3.3.1.4	ベースライン時の MRI 評価	42
2.7.3.3.1.5	MS 前治療歴	42
2.7.3.3.2	全有効性試験の結果の比較検討	49
2.7.3.3.2.1	臨床評価項目	49
2.7.3.3.2.1.1	ARR	49
2.7.3.3.2.1.2	再発被験者の割合及び再発リスク	53
2.7.3.3.2.1.3	障害に関する評価項目	55
2.7.3.3.2.2	MRI 評価項目	63
2.7.3.3.2.2.1	新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数	63
2.7.3.3.2.2.2	Gd 造影病巣数	67
2.7.3.3.2.2.3	新規 T1 低信号病巣数	72
2.7.3.3.2.2.4	脳萎縮	76
2.7.3.3.2.2.5	全脳の MTR	78
2.7.3.3.2.3	PRO	78
2.7.3.3.2.3.1	109MS301 試験及び 109MS302 試験における 2 年間の PRO の比較	78
2.7.3.3.3	部分集団における結果の比較	83
2.7.3.3.4	BG00012 と GA の有効性の比較	88
2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	90
2.7.3.4.1	ピボタル第 III 相試験における BG00012 用量選択の根拠	90
2.7.3.4.1.1	第 III 相試験における臨床評価及び MRI 評価に基づく BG00012 の用量 - 反応関係	90
2.7.3.4.1.2	用法・用量と有効性の関係に及ぼす PK の影響	91
2.7.3.4.1.3	用法・用量と有効性の関係に及ぼす人口統計学的要因の影響	92
2.7.3.4.1.4	用量変更	92
2.7.3.5	効果の持続、耐薬性	92
2.7.3.5.1	作用の発現	92
2.7.3.5.2	投与効果の維持	93
2.7.3.5.3	長期的な有効性の維持	96
2.7.3.5.3.1	109MS303 試験	96
2.7.3.5.3.2	109MS305 試験 (パート 2)	97
2.7.3.5.4	投与中止後における有効性	98
2.7.3.6	全般的結論	100
2.7.3.7	付録	110

表目次

表 2.7.3.1-1	本項における BG00012 の評価／参考試験	10
表 2.7.3.1.4-1	109MS301 試験、109MS302 試験、C-1900 試験（パート 1）、及び 109MS305 試験（パート 1）のプラセボ対照投与期における 有効性の主要、副次及び主な三次評価項目	17
表 2.7.3.1.5.1.2-1	109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合解析における統計手法	26
表 2.7.3.1.5.2-1	投与 24 週目の有効性評価項目における統計解析手法	28
表 2.7.3.2-1	RRMS 患者を対象とした個々のプラセボ対照有効性試験の概要表	30
表 2.7.3.2.1.1-1	主要な有効性の結果の要約（C-1900 試験 [パート 1]：有効性評価可能集団）	32
表 2.7.3.2.1.2.2-1	投与 2 年目におけるピボタル第 III 相試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）の個々の有効性の結果	36
表 2.7.3.2.2.1-1	ITT 解析対象集団及び日本人被験者集団の主要な有効性の結果の要約（109MS305 試験 [パート 1]）	38
表 2.7.3.3.1.1-1	第 II 相及び第 III 相試験における NMO の診断及び既往歴並びに 前治療歴に基づいた除外基準の比較	41
表 2.7.3.3.1.5-1	有効性評価／参考試験の人口統計学的特性	43
表 2.7.3.3.1.5-2	有効性評価／参考試験の MS の既往歴及びベースライン時の EDSS	44
表 2.7.3.3.1.5-3	有効性評価／参考試験のベースライン時の MS 再発歴	45
表 2.7.3.3.1.5-4	有効性評価／参考試験のベースライン時の McDonald の診断基準	46
表 2.7.3.3.1.5-5	有効性評価／参考試験のベースライン時の MRI 評価	47
表 2.7.3.3.1.5-6	MS 前治療歴	48
表 2.7.3.3.2.1.1-1	投与 2 年目における INEC により確認された ARR（ITT 解析対象集団：109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ]）	51
表 2.7.3.3.2.1.1-2	投与 24 週目における ARR（109MS301 試験、109MS302 試験、C-1900 試験 [パート 1]、及び 109MS305 試験 [パート 1]）	52
表 2.7.3.3.2.1.3-1	EDSS スコアの上昇により評価した投与 2 年目における持続的障害進行開始までの期間	57
表 2.7.3.3.2.1.3-2	ベースライン時から投与 2 年目までの MSFC z-スコアの変化量（ITT 解析対象集団：109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ]）	61
表 2.7.3.3.2.2.1-1	ベースライン時と比較した投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数（MRI コホート：109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ]）	65
表 2.7.3.3.2.2.1-2	ベースライン時と比較した投与 24 週目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数（109MS301 試験 [MRI コホート]、C-1900 試験 [パート 1]、及び 109MS305 試験 [パート 1]）	66
表 2.7.3.3.2.2.2-1	投与 2 年目の新規 Gd 造影病巣数（MRI コホート：109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ]）	69
表 2.7.3.3.2.2.2-2	投与 12～24 週目の新規 Gd 造影病巣数（外国人被験者：C-1900 試験、日本人及び外国人被験者：109MS305 試験 [パート 1]）	70
表 2.7.3.3.2.2.2-3	投与 24 週目の新規 Gd 造影病巣数（109MS301 試験及び 109MS302 試験、並びに 109MS305 試験 [パート 1]）	71
表 2.7.3.3.2.2.3-1	投与 2 年目の新規 T1 低信号病巣数（MRI コホート：109MS301 試験及び 109MS302	

試験 [併合データ])	74
表 2.7.3.3.2.2.3-2 ベースライン時と比較した投与 24 週目の新規 T1 低信号病巣数 (109MS301 試験 [MRI コホート]、C-1900 試験 [パート 1]、及び 109MS305 試験 [パート 1])	75
表 2.7.3.3.2.2.4-1 脳萎縮：投与 24 週目からの PBVC (MRI コホート：109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ])	77
表 2.7.3.4.1.1-1 有効性の主要及び副次評価項目に関する BG00012 BID 群及び TID 群とプラセボ群と の比較 (109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ])	91
表 2.7.3.5.2-1 109MS301 試験、109MS302 試験、並びにそれらの併合データの 6 ヶ月ごとの ARR の 低下率.....	94
表 2.7.3.5.4-1 治験薬最終投与後の ARR (INEC により確認された再発) の要約 (109MS301 試験及 び 109MS302 試験 [併合データ])	99

図目次

図 2.7.3.1.1-1 MS における BG00012 臨床開発の概要	11
図 2.7.3.1.2.1-1 C-1900 試験の概要	12
図 2.7.3.1.2.2-1 109MS301 試験の概要	13
図 2.7.3.1.2.2-2 109MS302 試験の概要	14
図 2.7.3.1.2.3-1 109MS303 試験の概要	14
図 2.7.3.1.3-1 109MS305 試験の概要	15
図 2.7.3.3.2.1.2-1 INEC により確認された初回再発までの期間 (ITT 解析対象集団: 109MS301 試験 及び 109MS302 試験 [併合データ])	54
図 2.7.3.3.2.1.3-1 EDSS スコアの上昇により評価した投与 2 年目における 12 週間持続する 障害進行 開始までの期間 (ITT 解析対象集団: 109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ])	58
図 2.7.3.3.2.1.3-2 EDSS スコアの上昇により評価した投与 2 年目における 24 週間持続する 障害進行 開始までの期間 (ITT 解析対象集団: 109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ])	59
図 2.7.3.3.2.1.3-3 ベースライン時から各来院日までの MSFC z-スコアの変化量 (ITT 解析対象集団: 109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ])	62
図 2.7.3.3.2.3.1-1 SF-36:MCS スコア及び PCS スコアのベースライン時から投与 2 年目までの平均変 化量 (ITT 解析対象集団: 109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ])	82
図 2.7.3.3.2.3.1-2 健康状態の全般評価 - ベースライン時から投与 2 年目までの VAS スコアの平均変 化量 (ITT 解析対象集団: 109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ])	83
図 2.7.3.3.3-1 投与 2 年目における ARR (INEC により確認された再発) のプラセボ群に対する BG00012 240 mg BID 群の再発率比及び 95% CI (ITT 解析対象集団) - ベースライン時の人口統計 学的特性に基づく部分集団別 (109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ])	85
図 2.7.3.3.3-2 投与 2 年目における ARR (INEC により確認された再発) のプラセボ群に対する BG00012 240 mg BID 群の再発率比及び 95% CI (ITT 解析対象集団) - ベースライン時の疾患特 性に基づく部分集団別 (109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ])	86
図 2.7.3.3.3-3 EDSS スコアの上昇により評価した投与 2 年目における 12 週間持続する障害進行まで の期間のプラセボ群と比較した BG00012 240 mg BID 群のハザード比及び 95% CI (ITT 解析対象 集団) - ベースライン時の人口統計学的特性に基づく部分集団別 (109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ])	87
図 2.7.3.3.3-4 EDSS スコアの上昇により評価した投与 2 年目における 12 週間持続する障害進行まで の期間のプラセボ群と比較した BG00012 240 mg BID 群のハザード比及び 95% CI (ITT 解析対象 集団) - ベースライン時の疾患特性に基づく部分集団別 (109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併 合データ])	88
図 2.7.3.5.1-1 投与群別及び来院別の新規 Gd 造影病巣の平均累積数 (実測値) - 有効性評価可能集 団 (C-1900 試験)	93
図 2.7.3.5.2-1 6 ヶ月ごとの ARR (INEC により確認された再発) の要約 (ITT 解析対象集団: 109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ])	95
図 2.7.3.6-1 主要な有効性評価項目 (再発率比及び 95% CI) (109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併 合データ]) における ITT 解析対象集団)	101

略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）又は内容説明
9HPT	9-Hole Peg Test	9-Hole Peg 検査（9 つの杭を穴に入れて出すのに要する秒数を測定する上肢機能検査）
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ARR	Annualized relapse rate	年間再発率
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	Area under the plasma concentration-time curve from time of first dose to 24 hours later	投与後 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BBB	Blood-brain barrier	血液脳関門
BID	Twice daily	1 日 2 回
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
DMF	Dimethyl fumarate	フマル酸ジメチル
EDSS	Expanded Disability Status Scale	総合障害度評価尺度
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions Health Survey	EuroQoL5 項目健康調査票
EQ VAS	EQ visual analog scale	EQ 視覚的評価
EU	European Union	欧州連合
FS	Functional systems	機能別障害度
GA	Glatiramer acetate	グラチラマー酢酸塩
Gd	Gadolinium	ガドリニウム
Gd+	Gadolinium-enhancing	Gd 造影
IFN	Interferon	インターフェロン
INEC	Independent Neurology Evaluation Committee	独立神経評価委員会
ITT	Intent-to-treat	N.A.
IV	Intravenous	静脈内
LOCF	Last observation carried forward	欠測値を直前の評価又は実測値で補完する手法
max	maximum	最大値
MCS	Mental Composite Scale	精神的健康度
min	minimum	最小値
MMF	Monomethyl fumarate	フマル酸モノメチル
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像（法）
MS	Multiple sclerosis	多発性硬化症
MSFC	Multiple Sclerosis Functional	多発性硬化症機能評価

2.7.3 臨床的有効性

フマル酸ジメチル

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）又は内容説明
	Composite	
MSIS-29	Multiple Sclerosis Impact Scale-29	N.A.
MTR	Magnetization transfer ratio	磁化移動比
N.A.	Not applicable	該当なし
NMO	Neuromyelitis optica	視神経脊髄炎
N.R.	Not reported	報告せず
Nrf2	Nuclear factor (erythroid-derived 2) related factor 2	N.A.
PASAT 3	3-Second Paced Auditory Serial Addition Test	3-Second Paced Auditory Serial Addition 検査（聴覚提示される数字について、前後の数字を順次加算し、3 分間の正答数をスコアとする認知能力検査）
PBVC	Percent brain volume change	脳容積変化率
PCS	Physical Composite Scale	身体的健康度
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態、薬物動態学（的）
PRO	patient-reported outcome	患者報告評価票
QD	Once daily	1 日 1 回
QOL	Quality of life	生活の質
RMS	Relapsing multiple sclerosis	再発性多発性硬化症
RRMS	Relapsing-remitting multiple sclerosis	再発寛解型多発性硬化症
SD	Standard deviation	標準偏差
SF-36	Short Form-36® Health Survey	健康関連 QOL 質問票 SF-36
SIENA	Structural Image Evaluation of Normalized Atrophy	正規化された脳萎縮の構造的な画像評価
T25FW	Timed 25-Foot Walk Test	Timed 25-Foot Walk 検査（25 フィート歩行するのに要した秒数を測る下肢機能検査）
TID	Three times daily	1 日 3 回
VAS	Visual Analog Scale	視覚的評価
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment	仕事の生産性及び活動障害

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

BG00012 は、再発性多発性硬化症（RMS）の治療に対して新規の作用機序を有する経口投与病態修飾療法（DMT）として Biogen 社が開発した治療薬である。BG00012（Tecfidera® 遅延放出型カプセル 240 mg の 1 日 2 回 [BID] 経口投与）は、RMS 治療の適応で 2013 年に初めて米国で承認されて以降、欧州連合（EU）（2014 年）を含め 54 カ国（2016 年 8 月 10 日時点）で承認されている。

多発性硬化症（MS）は慢性進行性神経疾患であり、認知機能、心理社会的機能、及び身体機能の全てに影響を及ぼし、炎症、脱髄、オリゴデンドロサイトの喪失、軸索損傷、及びその後の中枢神経系（CNS）神経細胞の喪失を特徴とする自己免疫疾患である^{1), 2), 3), 4)}。MS は、若年成人に最も多く認められる CNS の脱髄性疾患であり、全世界で約 250 万人が罹患している。

MS の罹患率は、北米、欧州、オーストラリア、ニュージーランド、及び北アジアで高いことが報告されている^{5), 6)}。MS の罹患率は人種や地域によって異なり、欧米よりもアジアの方が低い^{6), 7)}。本邦における推定罹患率は欧米諸国の 10% 程度である⁸⁾。MS の罹患率は、本邦で 10 万人当たり 10.8～14.4 人⁹⁾、台湾及び韓国でそれぞれ 3.0 人及び 3.5～3.6 人である^{10), 11)}。欧州総人口における MS の平均罹患率は 10 万人当たり 93 人である¹²⁾。

MS で最も多い病型は再発寛解型多発性硬化症（RRMS）であり、MS 患者の約 85% が RRMS と診断されている¹³⁾。ほとんどの場合、RRMS 患者では神経機能障害のエピソード（再発又は増悪）が認められ、各エピソードは数日間から数週間持続し、長年にわたって断続的に発現する。再発の症状は再発と寛解を繰り返し、疾患初期には完全に消失する傾向にあるが、疾患の経過とともに回復は不完全となる傾向があり、機能障害が進行するようになる。この再発寛解期は何年も続くことがあるが、ほとんどの患者で、最終的に慢性的な進行性機能低下（二次性進行）期に移行し、再発とは無関係に身体的障害が進行する。

MS の臨床症状を起こす脱髄又は病巣の部位は CNS 全域に発生しうる。RRMS 患者及び二次性進行型 MS 患者を対象とした磁気共鳴画像（MRI）研究から、一部の病巣のみの症状が顕在化することにより、新規病巣の発生頻度は、臨床症状を発現する再発の発現頻度に比べて 5～10 倍高いことが示されている^{14), 15), 16)}。しかし、「無症候性」の脳病巣は、詳細な神経心理学的評価によってしばしば確認される認知機能低下に関連することがある¹⁷⁾。

MS の原因となる病理変化は、活性化 T リンパ球が血液脳関門（BBB）を通過し、血管内皮細胞の活性化、リンパ球及び単球の更なる動員、炎症誘発性サイトカインの放出に至る一連の反応が開始されたときに起こると考えられている。MS 病巣の形成により、炎症、浮腫、及び脱髄が生じ、最終的にオリゴデンドロサイトの細胞死や軸索切断等の不可逆的損傷に至る。また、神経変性プロセスにより、オリゴデンドロサイト及び軸索が失われることもある。進行中の炎症性、神経変性性刺激の少なくとも一部は有毒な酸化ストレスによって媒介される。

BG00012 は、MS の臨床的再発の発現頻度を低下させ、身体的障害の進行を抑制させる MS 患者の治療を目的とする単一有効成分のフマル酸ジメチル（DMF）を含有する経口製剤である。

CNS 細胞及び組織で細胞保護及び抗炎症反応を促進する BG00012 の作用により、脳における酸化的損傷／ミトコンドリア損傷及び炎症が減少すると考えられ、再発及び身体的障害の進行抑制が期待される。非臨床試験から、DMF 及びその主要代謝物であるフマル酸モノメチル（MMF）は、第 2 相解毒酵素群の遺伝子発現を制御し、酸化ストレス応答及び免疫恒常性に極めて重要な役割を果たしている Nuclear factor (erythroid-derived 2) related factor 2 (Nrf2) 転写経路^{18), 19), 20)}を活

性化することが示されている²¹⁾。Nrf2 経路を活性化することにより、酸化ストレスによる神経細胞死から細胞を保護し^{22), 23)}、BBB²⁴⁾及び CNS の髄鞘構造を維持する²⁵⁾。DMF は *in vitro* でアストロサイト及びミクログリアにおける第 2 相解毒酵素群の発現を誘導する²⁶⁾。また、DMF は *in vitro* 及び *in vivo* の炎症反応で炎症性サイトカイン及び細胞接着分子の発現を抑制する^{26), 27)}。急性神経毒性損傷モデル及び神経変性性疾患の遺伝モデル²⁸⁾では、様々な種類の毒性刺激及び神経変性性疾患状態に固有の細胞ストレスによるニューロン減少性の機能障害に対し、DMF が治療効果を発揮することが確認された。

本邦では、RRMS 多発性硬化症 (RRMS) の治療用としてベタフェロン®皮下注用 960 万国単位 (インターフェロン [IFN] β-1b [IFNβ-1b]、バイエル薬品株式会社)、アボネックス®筋注用シリンジ 30 µg (IFNβ-1a 製剤、バイオジェン・ジャパン株式会社)、ジレニア®/イムセラ® (フィンゴリモド、ノバルティスファーマ株式会社/田辺三菱製薬株式会社、0.5 mg 1 日 1 回 [QD] 経口投与用カプセル)、及びコパキソン®皮下注 20 mg シリンジ (グラチラマー酢酸塩 [GA]、武田薬品工業株式会社) が承認されている。

上記の治療法は再発率の抑制に有効であるが、多くの患者で MS の再発や MS 疾患活動性の MRI 所見が依然として認められる。さらに、MS はその特性が一様ではない疾患と考えられ、特定の MS 治療薬に対する個々の患者の反応を予測することは未だに困難である。したがって、異なる作用機序を有する新たな治療の選択肢として満たされていない医療上のニーズがなお存在している。

BG00012 の有効性データは、第 III 相 2 年間プラセボ対照試験 (109MS301 試験)、第 III 相 2 年間プラセボ及び実薬対照試験 (109MS302 試験)、国内外の被験者を対象とした第 III 相 24 週間プラセボ対照試験 (109MS305 試験 [パート 1])、及び進行中の第 III 相長期非盲検安全性継続試験 (109MS305 試験 [パート 2]) の 4 つの評価試験及び第 II 相 24 週間プラセボ対照用量設定試験 (C-1900 試験 [パート 1])、109MS301 試験及び 109MS302 試験の被験者を対象とした進行中の第 III 相非盲検長期継続投与試験 (109MS303 試験) の 2 つの参考試験から得られている (表 2.7.3.1-1)。

表 2.7.3.1-1 本項における BG00012 の評価/参考試験

試験番号/試験集団	試験デザイン
C-1900 試験 (パート 1) (参考試験) 外国人 MS 患者	第 II 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較用量設定試験
109MS301 試験 (評価試験) 外国人 MS 患者	第 III 相多施設共同無作為化二重盲検評価者盲検プラセボ対照用量比較試験
109MS302 試験 (評価試験) 外国人 MS 患者	第 III 相多施設共同無作為化二重盲検評価者盲検プラセボ対照実薬対照並行群間用量比較試験
109MS303 試験 (参考試験) 外国人 MS 患者	第 III 相多施設共同無作為化用量盲検評価者盲検並行群間用量比較長期継続投与試験
109MS305 試験 (パート 1) (評価試験) 日本人及び外国人 MS 患者	第 III 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験
109MS305 試験 (パート 2) (評価試験) 日本人及び外国人 MS 患者	第 III 相多施設共同長期非盲検安全性継続試験

2.7.3.1.1 BG00012 臨床開発プログラム

大規模で頑健な臨床開発プログラムによって、RRMS 患者における BG00012 の有効性が示されている（図 2.7.3.1.1-1）。

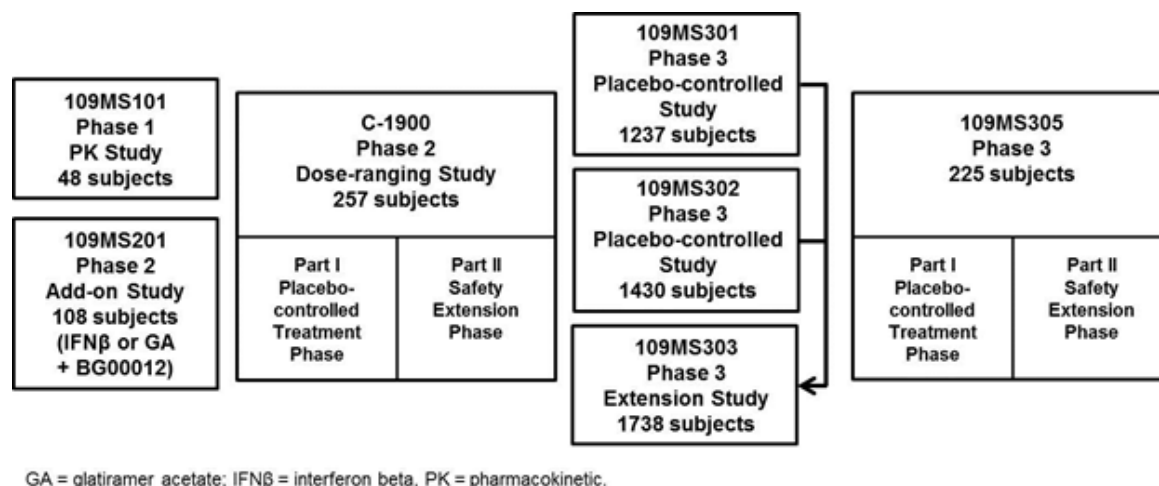


図 2.7.3.1.1-1 MS における BG00012 臨床開発の概要

109MS101 試験は、MS 患者を対象として BG00012 240 mg BID 又は 1 日 3 回（TID）投与において、1 日間の経口投与後の薬物動態（PK）を評価する試験であった。試験結果より、MS 被験者における MMF（DMF の主要代謝物）の血漿中濃度 - 時間曲線が、健康被験者における曲線に一致することが示された。投与後 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC₀₋₂₄）は、累積投与量に比例する一方、総合的な最高血漿中濃度（C_{max}）は 2 用法・用量間で同程度であった。分散分析の結果、AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} に対する体重の統計学的に有意な影響が認められた（いずれの比較も p<0.01）。アルコールは MMF の PK プロファイルに影響しなかった。

109MS201 試験は、RRMS 患者を対象として、IFNβ 及び GA を併用したときの BG00012 の安全性を評価し、有効性を検討した。IFN-β 又は GA の確立された治療への上乗せ療法としての BG00012 は、240 mg TID 投与で良好な忍容性を示し、安全上の新たなシグナルは同定されなかった。

109MS301 試験、109MS302 試験、及び C-1900 試験では、有効性に関する申請内容を支持する主要な有効性データが得られ、109MS303 試験では長期有効性データが得られている。109MS305 試験はアジア地域や他の国々の被験者（日本人被験者を含む）を対象とした試験である。これは、この集団における BG00012 の有効性をプラセボと比較評価し、米国及び EU で BG00012 が承認されるに至った試験の外国人被験者と日本人被験者における BG00012 の効果の一貫性を評価できるようにデザインされた。

2.7.3.1.2 外国人被験者を対象とした評価／参考試験のデザイン

2.7.3.1.2.1 第 II 相用量設定試験（C-1900 試験）

RRMS 患者を対象とした第 II 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較用量設定試験である C-1900 試験では用量反応関係データが得られ、BG00012 240 mg TID の用法・用量の開発を引き続き行うことが支持された。

C-1900 試験は 2 パートで構成され (図 2.7.3.1.2.1-1)、安全性及び有効性を検討した 24 週間の二重盲検プラセボ対照投与期 (パート 1) に続いて、安全性を評価する 24 週間の用量盲検継続投与期 (パート 2) を設定した。パート 1 では、BG00012 の 3 用量 (120 mg QD、120 mg TID、又は 240 mg TID) 又は対応するプラセボのいずれかを 24 週間にわたって投与する群に被験者 257 例を 1:1:1:1 の比で無作為割付けした。パート 2 では、パート 1 でプラセボ投与を受けた被験者は BG00012 240 mg TID に切り替え、それ以外の被験者はパート 1 と同じ用法・用量で BG00012 投与を継続した。

パート 1 の主要評価項目は、投与 12、16、20、及び 24 週目に認められた新規ガドリニウム (Gd) 造影病巣の総数とした (4 回の MRI 検査で観察された新規 Gd 造影病巣数の合計として算出)。

パート 1 の副次評価項目は、(1) ベースライン時から投与 24 週目までの新規 Gd 造影病巣の累積数、及び (2) ベースライン時と比較した投与 24 週目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数であった。有効性の臨床評価項目である年間再発率 (ARR) 及び総合障害度評価尺度 (EDSS) の変化量である有効性の臨床評価項目を探索的指標として評価した。第 II 相及び第 III 相有効性試験の主要、副次、及び三次評価項目の比較については、表 2.7.3.1.4-1 を参照。

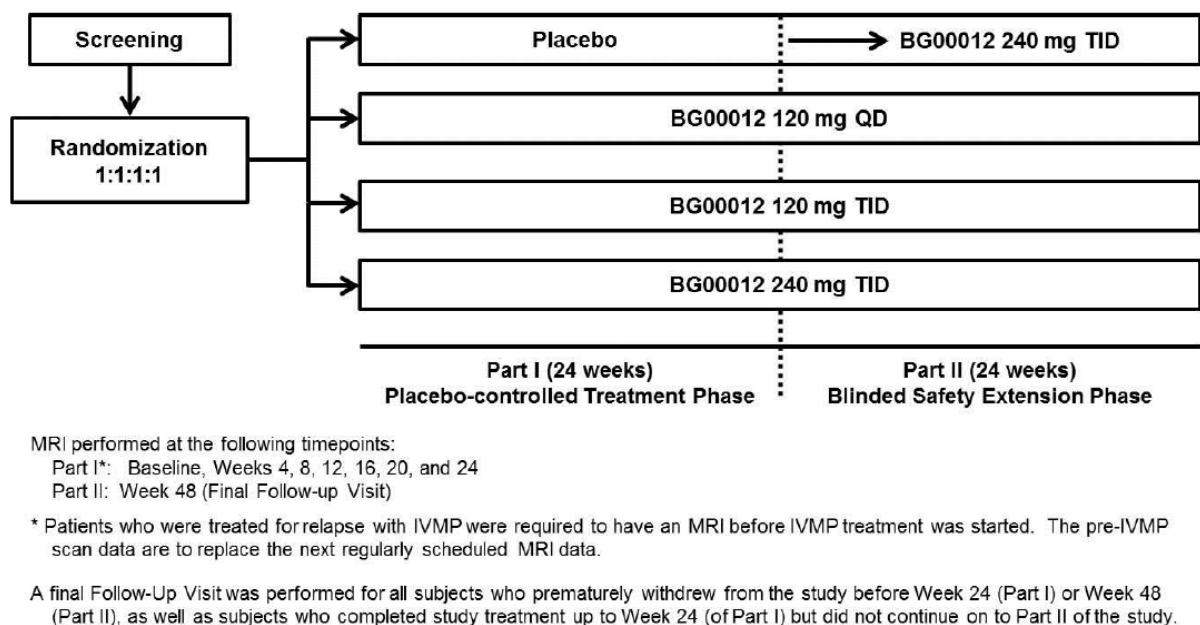


図 2.7.3.1.2.1-1 C-1900 試験の概要

2.7.3.1.2.2 ピボタル第 III 相試験 (109MS301 試験及び 109MS302 試験)

109MS301 試験は、RRMS 患者を対象として BG00012 の 2 用量の有効性及び安全性を検討した第 III 相多施設共同無作為化二重盲検評価者盲検プラセボ対照用量比較試験である (図 2.7.3.1.2.2-1)。BG00012 240 mg BID、BG00012 240 mg TID、又はプラセボを投与する群に被験者を 1:1:1 の比で無作為割付けした。盲検下での治験薬投与期間は 96 週間とし、投与 4、8、及び 12 週目とその後は 12 週間ごとに来院日を設定した。109MS301 試験を完了した被験者は、長期継続投与試験である 109MS303 試験で引き続き試験の参加の継続を選択することができ、109MS303 試験に登録しなかった被験者は、投与 100 週目における追跡調査来院で試験完了することとした。有効性の主要評価項目は投与 2 年目の再発被験者の割合とした。有効性の副次評価項目は、投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数、Gd 造影病巣数、ARR、及び EDSS

スコア評価に基づく障害進行とした。MRI 検査は、一部の被験者（MRI コホート）に対して実施した。

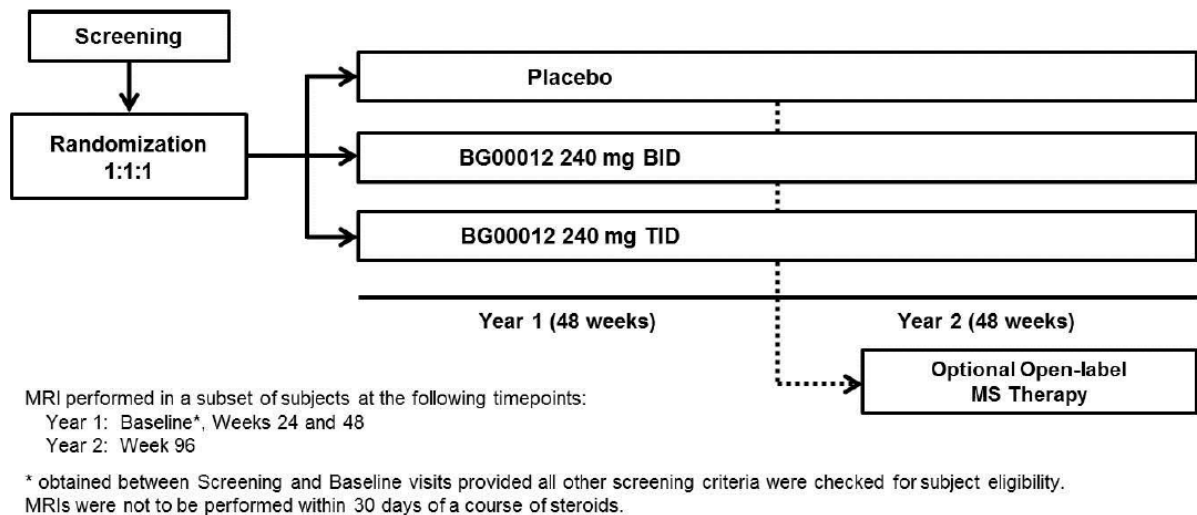


図 2.7.3.1.2.2-1 109MS301 試験の概要

109MS302 試験は、RRMS 患者を対象として BG00012 の 2 用量の有効性及び安全性を検討した第 III 相多施設共同無作為化二重盲検評価者盲検プラセボ対照実薬対照並行群間用量比較試験である（図 2.7.3.1.2.2-2）。BG00012 240 mg BID、BG00012 240 mg TID、対応するプラセボ、又は GA 20 mg QD 皮下投与のいずれかを投与する群に被験者を 1:1:1:1 の比で無作為割付けした。GA は RRMS に対する第一選択薬として広く処方されていることから、BG00012 とプラセボの相対的ベネフィット・リスクを評価するためにプラセボとの比較に対する実薬対照として選択された。治験薬投与期間は 96 週間とし、投与 4、8、及び 12 週目とその後 12 週間ごとに来院日を設定した。109MS302 試験を完了した被験者は、長期継続投与試験である 109MS303 試験で引き続き試験の参加の継続を選択することができ、109MS303 試験に登録しなかった被験者は、投与 100 週目における追跡調査来院で試験を完了することとした。有効性の主要評価項目は、投与 2 年目における ARR とした。有効性の副次評価項目は、投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数、新規 T1 低信号病巣数、再発被験者の割合、及び EDSS スコア評価に基づく障害進行とした。MRI 検査は、一部の被験者（MRI コホート）に対して実施した。

両試験において MRI 検査が実施可能な実施医療機関の被験者の約 95%が MRI コホートに組み入れられた。MRI コホートの被験者数が投与群間でほぼ均衡するように、109MS301 試験及び 109MS302 試験の無作為割付けを実施医療機関により層別した。

第 II 相及び第 III 相有効性試験の主要、副次、及び三次評価項目の比較については、表 2.7.3.1.4-1 を参照。

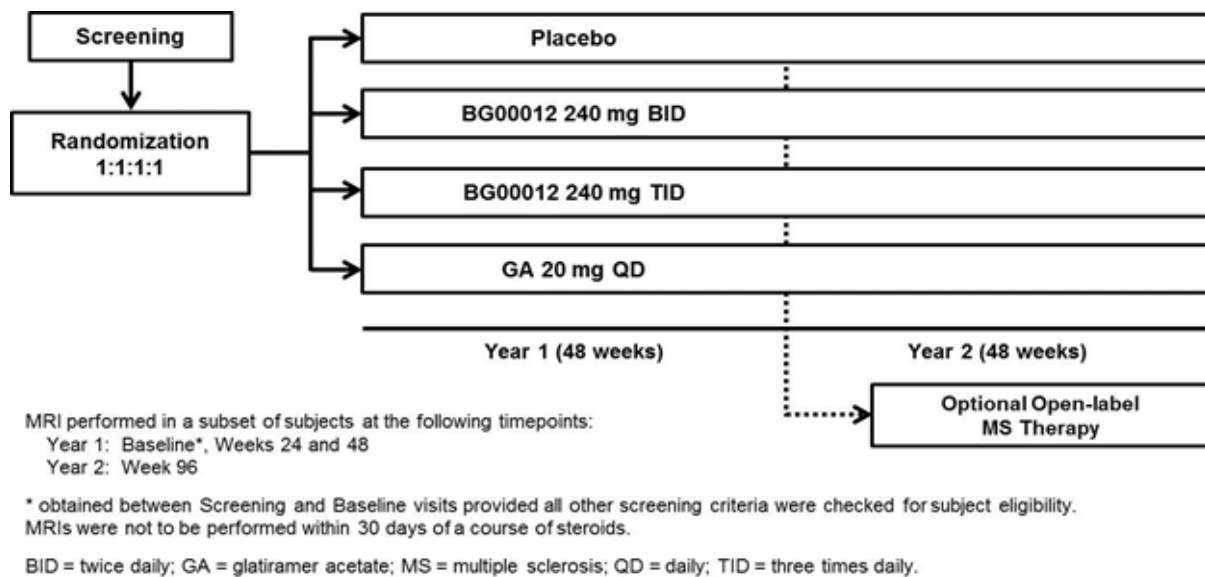


図 2.7.3.1.2.2-2 109MS302 試験の概要

2.7.3.1.2.3 長期継続投与試験（109MS303 試験）

109MS303 試験は、RRMS 患者を対象として BG00012 の 2 種類の用法・用量の長期安全性及び有効性を検討するために計画された進行中の第 III 相多施設共同無作為化用量盲検評価者盲検並行群間用量比較長期継続投与試験である（図 2.7.3.1.2.3-1）。109MS301 試験又は 109MS302 試験のいずれかの先行試験において、BG00012 群に無作為割付けされた被験者は、先行試験と同一の用法・用量で投与を継続した。109MS301 試験又は 109MS302 試験のいずれかの先行試験においてプラセボ群に無作為割付けされた被験者若しくは 109MS302 試験において GA 群に無作為割付けされた被験者を BG00012 240 mg BID 群又は 240 mg TID 群に 1 : 1 の比で再び無作為割付けした。2013 年の米国における BG00012 の承認後、TID の投与スケジュールが BID に変更された。

109MS303 試験については、2.7.3.5.3 項で詳述する。

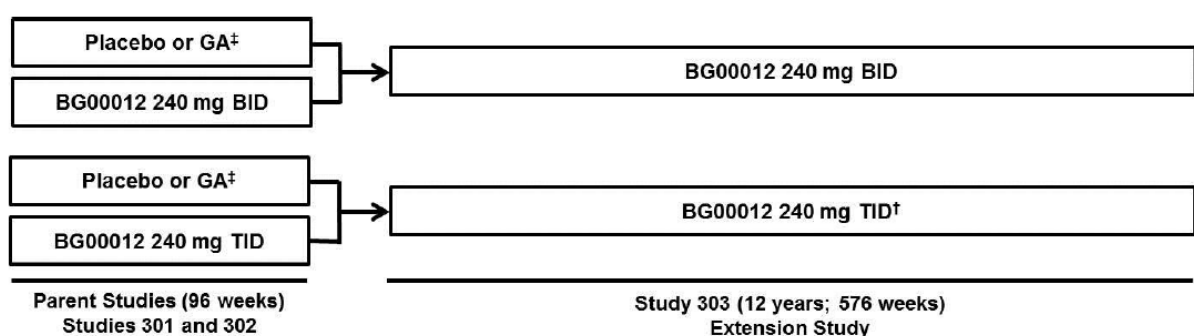
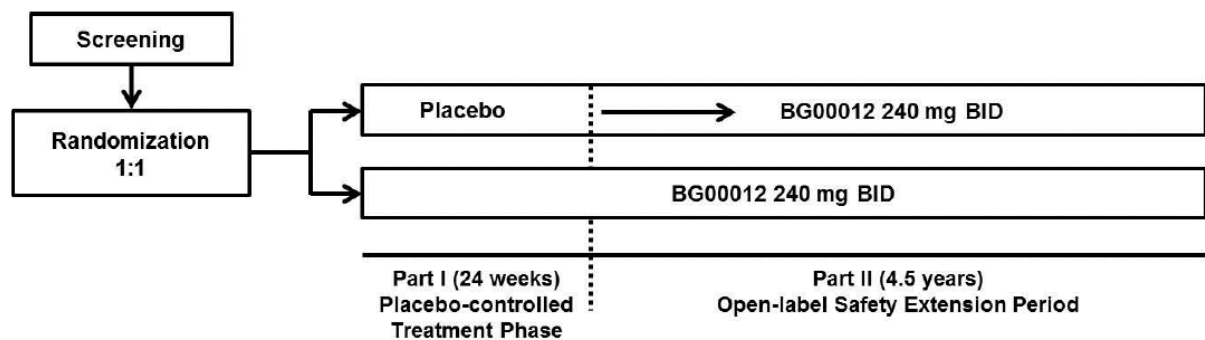


図 2.7.3.1.2.3-1 109MS303 試験の概要

2.7.3.1.3 国内外の被験者を対象とした試験（109MS305 試験）

109MS305 試験は、アジア地域及び他の国々の被験者を含む RRMS 患者を対象として BG00012 の有効性及び安全性を評価するために計画された、二重盲検プラセボ対照投与期を含む多施設共同無作為化試験であった。本試験は 2 パートで構成され、24 週間の二重盲検プラセボ対照投与期（パート 1）のあとに、最長 4.5 年間の長期安全性非盲検投与期（パート 2）が続き、本試験は現在進行中である。医薬品医療機器総合機構と相談し、海外の第 II 相試験である C-1900 試験、並びにピボタル第 III 相試験である 109MS301 試験及び 109MS302 試験の結果と有効性及び安全性の結果が比較できるように、本試験をデザインした（図 2.7.3.1.3-1）。109MS305 試験は、(1) これらの第 II 相及び第 III 相試験とほぼ同じ組入れ基準を設けたことにより、同様の RRMS 患者集団が組み入れられ、(2) 第 II 相試験と同様の評価スケジュールで投与 24 週目に同様の評価項目を評価し、第 III 相試験の投与 24 週目に評価されたいくつかの評価項目も評価することから、比較が可能である。



MRI performed at the following timepoints:

Part I*: Baseline, Weeks 4, 8, 12, 16, 20, and 24

Part II: Baseline (Week 24 of Part I), Weeks 48, 96, 144, 192, and 240 (End of Treatment)

* Patients who were treated for relapse with IVMP were required to have an MRI before IVMP treatment was started. The pre-IVMP scan data are to replace the next regularly-scheduled MRI data for the ITT population.

All subjects who were not enrolling in Part II, including those subjects in Part I who prematurely withdrew from the study or completed Part I per protocol, were to have Safety Follow-Up Visits at 4, 8, and 12 weeks after stopping study treatment (+/- 5 days).

図 2.7.3.1.3-1 109MS305 試験の概要

BG00012 の製造販売承認が得られている国々における用量であることを理由に、109MS305 試験には 240 mg BID の用量を選択した（詳しくは 2.7.3.4.1 項参照）。さらに、109HV108 試験において、アジア人被験者の BG00012 の PK を評価し、白人被験者における BG00012 の PK と同等であることが明らかになっており（2.7.2.2.2.4 項）、これらの結果は 109MS305 試験における 240 mg BID の用法・用量での実施を支持していた。

第 II 相及び第 III 相有効性試験の主要、副次、及び三次評価項目の比較については、表 2.7.3.1.4-1 を参照。

2.7.3.1.4 実施した有効性の評価項目

急性の臨床的再発及び蓄積された神経脱落症状はいずれも時間経過に伴い障害の増悪につながり、MS 患者の生活の質(QOL)を著しく低下させる。全体として、表 2.7.3.1.4-1 に示した 109MS301 試験、109MS302 試験、C-1900 試験（パート 1）、及び 109MS305 試験（パート 1）において定義された評価項目は、MS の疾患活動性を評価するのに一般的に使用されている様々な臨床評価項

目及び MRI 評価項目である。109MS301 試験及び 109MS302 試験では、投与 2 年目のみに MRI 評価項目の評価を実施したが、投与 24 週目にも MRI データが収集及び解析されたため、109MS305 試験（パート 1）の投与 24 週目のデータとの比較が可能であった。

109MS301 試験、109MS302 試験、C-1900 試験、及び 109MS305 試験（パート 1）の Intent-to-treat (ITT) 解析対象集団間で比較を実施するとともに、日本人被験者のデータについて、事前に定めた副解析を行った。

なお、109MS303 試験については 2.7.3.5.3 項で詳述する。

表 2.7.3.1.4-1 109MS301 試験、109MS302 試験、C-1900 試験（パート 1）、及び 109MS305 試験（パート 1）のプラセボ対照投与期における有効性の主要、副次及び主な三次評価項目

評価項目	109MS301 試験 (投与 2 年目解析)	109MS302 試験 (投与 2 年目解析)	C-1900 試験（パート 1） (投与 24 週目解析)	109MS305 試験（パート 1） (投与 24 週目解析)
臨床評価項目				
ARR	副次	主要	三次 ^a	三次
再発被験者の割合	主要	副次	-	三次
静注ステロイド療法を要した再発	三次	三次	-	三次
MS に関連した入院	三次	三次	-	三次
EDSS により評価された障害進行 ^b	副次	副次	三次（EDSS の変化量）	三次（EDSS の変化量）
MSFC	三次	三次	-	-
MRI 評価項目				
Gd 造影病巣数	副次	三次	主要（投与 12～24 週目の総数） 副次（ベースライン時から投与 24 週目の累積数）	主要（投与 12～24 週目の総数） 副次（ベースライン時から投与 24 週目の累積数） 三次（投与 24 週目）
T2 高信号病巣	副次	副次	副次	副次
T1 低信号病巣	三次	副次	三次	三次
脳萎縮	三次	三次	-	-
全脳の MTR	三次	三次	-	-
患者報告評価票				
SF-36、EQ-5D、及び VAS	三次	三次	-	三次
MSIS-29 及び WPAI	-	-	-	三次

^a 主要評価項目及び副次評価項目以外のものを「三次評価項目」とした。

^b 12 週間以上持続が確認された障害進行

2.7.3.1.4.1 臨床評価項目

有効性評価／参考試験のプラセボ対照投与期における臨床評価項目の概要を表 2.7.3.1.4-1 に示す。

2.7.3.1.4.1.1 臨床的再発

臨床的再発の予防及び再発率の低下は、MS 患者にとって重要な治療ベネフィットとして認識されており、再発の 42～57%に後遺症としての神経脱落症状を伴うと推定されている²⁹⁾。

ピボタル第 III 相試験における有効性の主要評価項目では、2 年間の試験期間において再発に対する BG00012 の効果を評価した。2 種類の臨床的再発に関する評価項目として ARR 及び再発被験者の割合を評価した。

ARR は、MS の検証的試験において再発の指標としてよく用いられる。ARR は 109MS301 試験における副次評価項目、109MS302 試験における主要評価項目、C-1900 試験（パート 1）及び 109MS305 試験（パート 1）における三次評価項目であった。

(1) 定義

109MS301 試験、109MS302 試験、C-1900 試験、及び 109MS305 試験の治験実施計画書において、再発とは、発熱又は感染を伴わず、24 時間以上持続し、新たな他覚的神経学的所見を伴う神経学的症状の新規発症又は再発と定義されている。数ヵ月間で徐々に進行する新規又は再発性の神経学的症状は、急性再発ではなく障害進行とみなした。治験実施計画書の定義による再発の発現から 30 日以内に生じる新規又は再発性の神経学的症状は、同じ再発の一部と判断した。

(2) 再発の評価及び確認手順

109MS301 試験、109MS302 試験、C-1900 試験、及び 109MS305 試験における再発の評価確認手順は、新規神経学的症状が発現した場合、被験者は発現から 48 時間以内に治療担当神経内科医（治療担当医）に連絡し、新規又は再発症状が発熱又は感染を伴わず、24 時間以上持続した場合には、被験者はその再発が疑われる症状の発現から 72 時間以内に治療担当医の評価、症状発現から 5 日以内に検査担当神経内科医（検査担当医）の評価を受けた。報告を受けた治療担当医は、検査担当医の所見に基づき、新たな他覚的所見の有無を判定した。新たな他覚的所見が存在する場合、治験実施計画書で規定された再発と判断された。

(3) 独立神経学的評価委員会

109MS301 試験及び 109MS302 試験では、治療担当医によって評価された治験実施計画書で規定された再発が独立神経評価委員会（INEC）によって評価され、再発か否かが最終的に判断された。C-1900 試験及び 109MS305 試験（パート 1）では、再発は三次評価項目であり、INEC の評価を実施しなかった。

INEC は、BG00012 の試験に関係のない 8 名の神経科医から構成された。INEC の委員の一部（通常 3 名）は盲検性を維持するために、ウェブベースのシステムを介して標準化された再発データパッケージを個別にレビューした。これらの委員に対し、当該被験者の記録に基づく同一の情報が提供され、提供される情報には、既往歴、身体的所見、MS の徴候・症状、EDSS スコア、被験者の神経学的状態に関する情報、治療担当医の「再発の疑い」に関する被験者との最初の電話連絡に基づく情報、及び当該の再発評価来院における中央測定施設の臨床検査結果などが含まれた。

3名の INEC の委員による多数決で被験者の MS 再発の状態に関する最終評価を行った。

(4) 評価項目

109MS301 試験及び 109MS302 試験では、各投与群の ARR を 3 通りの方法で推定し、調整した ARR に基づいて統計学的推測を行った。

- 1) 無調整の再発率：群内の再発総数を、当該群の試験中の人年合計で除した（代替 MS 治療薬投与期間を除外）。
- 2) 被験者再発率：再発数を試験参加総年数で除して、被験者ごとの再発率を算出した。
- 3) 調整した再発率：効果に影響する可能性のある重要な因子と考えられる共変量について、再発数を調整した。

ARR に考えられる過剰なばらつきを説明するため、負の二項分布を用いた。試験参加年数の対数である「オフセット」パラメーターをモデルに組み入れた。

再発被験者の割合は、109MS301 試験における主要評価項目で 109MS302 試験の副次評価項目であった。再発被験者の割合は、EU 及び米国における当局との治験前相談（Scientific advice meeting）において、適切で臨床的に意義のある評価項目であることが確認された。この評価項目の臨床的意義は、治験依頼者が実施し、公表した解析によって裏付けられており³⁰⁾、本解析から再発被験者の割合は ARR と高い関連性があることが示された。

試験中の初回再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線から、再発の累積確率として、投与 2 年目の再発被験者の割合を推定した（すなわち、Kaplan-Meier 積極限推定量）。Cox 比例ハザードモデルを用い、初回再発までの期間を群間で比較した。

投与 24 週目の ARR 及び無再発例の割合は、C-1900 試験における三次評価項目であり、投与 24 週目の ARR 及び再発被験者の割合は、109MS305 試験（パート 1）における三次評価項目であった。C-1900 試験では、再発数が Poisson 分布に従うと仮定し、回帰モデルを用いてベースライン再発率について調整した ARR を解析した。Fisher の正確確率検定を用いて、無再発例の割合についての群間比較を行った。109MS305 試験（パート 1）では、負の二項回帰を用いて ARR を解析した。試験中の初回再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線から、再発の累積確率として、再発被験者の割合を推定した（すなわち、Kaplan-Meier 積極限推定量）。

109MS301 試験及び 109MS302 試験における再発評価項目は投与 2 年目に評価したが、投与 24 週目の再発も同様に解析した。これにより、109MS305 試験（パート 1）の結果と C-1900 試験、109MS301 試験、及び 109MS302 試験の結果との比較が可能となった。

2.7.3.1.4.1.2 障害進行

2.7.3.1.4.1.2.1 EDSS

EDSS で 12 週間持続する障害進行が認められた被験者の割合は、109MS301 試験及び 109MS302 試験において副次評価項目であった。C-1900 試験及び 109MS305 試験（パート 1）では、追加評価項目として EDSS スコアのベースライン時からの平均変化量のみ求めた。

EDSS は、30 年以上にわたり MS の経過観察ツールとして最も広く用いられてきた³¹⁾。EDSS は、MS に起因して最もよくみられる神経学的障害を 0～10 の障害レベルに分類し、疾患の悪化を段階的に説明する。EDSS の低スコア側（5 点以下）では、疾患の進行は主に神経学的検査で測定された特定の機能別障害度（FS）の上昇により判定される。4.0 未満の EDSS スコアは、被験者の FS スコアのみで判定される。4.0～5.0 のスコアは、被験者の FS スコアと歩行範囲の両方で

判定される。5.5～8.0 のスコアは、被験者の歩行能力と必要な支援の種類、又は車椅子利用能力で判定される³¹⁾。

(1) 定義

ピボタル第 III 相試験では、確認された障害進行とはベースライン時の EDSS スコアが 1.0 以上の被験者では、1.0 以上の上昇が 12 週間持続する障害進行、又はベースライン時の EDSS スコアが 0.0 の被験者では、1.5 以上の上昇が 12 週間持続する障害進行と治験実施計画書で規定した。

(2) EDSS スコアの評価及び障害進行の確定手順

EDSS スコアは、109MS301 試験及び 109MS302 試験ではスクリーニング時、ベースライン時、それ以降は 12 週間ごとの定期来院時に評価し、計画外の再発評価来院時にも行った。障害進行の解析には、109MS301 試験及び 109MS302 試験のデータ、並びに 109MS303 試験の投与 12 週目のデータ（109MS301 試験及び 109MS302 試験の投与 96 週目の来院で暫定的な障害進行の徴候が確認された被験者が対象）を用いた。

被験者は、INEC により確認された再発の発現日から 29 日以降は再発が持続しているとみなされた。治験実施計画書で規定された持続的障害進行の基準に該当し、かつ再発の持続がみられる場合、その被験者は次回来院時に定義された障害進行の基準を最低限満たす必要があった。代替 MS 治療薬に切り替える場合、その代替 MS 治療薬投与開始前に暫定的な障害進行がみられた被験者については、代替 MS 治療薬の投与開始後の EDSS 評価により障害進行を確認した。また、投与 96 週目に暫定的な障害進行がみられる場合には、109MS303 試験の投与 12 週目における初回の EDSS 評価に基づき、109MS301 試験及び 109MS302 試験における暫定的な障害進行を確認した。

109MS301 試験及び 109MS302 試験では、早期中止来院が再発評価来院と同時でない限り、早期中止来院時に上記の手順に従って障害進行を確認することとした。各試験において、Cox 比例ハザードモデルを用い、EDSS で評価した 2 年間の障害進行を解析した。12 週間（主解析）及び 24 週間（感度分析）持続する障害進行を解析し、障害進行が持続しなかった被験者を打ち切りとした。ベースライン来院後、予定された最初の臨床評価来院前に試験への参加を中止した被験者は、ベースラインで打ち切りとした。

2.7.3.1.4.1.2.2 多発性硬化症機能評価

多発性硬化症機能評価（MSFC）スコアの変化は、109MS301 試験及び 109MS302 試験では三次評価項目であり、C-1900 及び 109MS305 試験では MSFC を評価しなかった。

MSFC は EDSS の代替評価法として開発され、EDSS 評価では適切に表すことができない MS の臨床的障害プロファイルの側面を捉えるものである³²⁾。同時に、障害の変化に対する感度を改善する試みとして MSFC が開発された。MSFC は、下肢機能／歩行（Timed 25-Foot Walk 検査 [T25FW]）、上肢機能（9-Hole Peg 検査 [9HPT]）、及び認知機能（3-Second Paced Auditory Serial Addition 検査 [PASAT 3]）の定量的検査に基づく。過去の試験では、MS 患者による受容、実行可能性、並びに優れた評価者内及び評価者間信頼性といった、MSFC の妥当性が実証されている³³⁾。MSFC の妥当性は、EDSS、疾患経過、患者報告症状及び QOL、MRI 病巣量、MRI 上の大脳萎縮、並びに長期転帰予測との相関によって証明されている^{34),35)}。

109MS301 試験及び 109MS302 試験では、MSFC はベースライン時に評価し、以降は 12 週間ご

とに定期来院時に評価した。各試験の来院ごとに、各要素の z スコアに基づいて MSFC z スコアを算出し、それらを平均して総合複合スコアを求めた（すなわち、結果は連続スケール上の 1 つの MSFC z スコアとして表される）。参照集団を用いて 3 要素の結果を標準化し、スコア+1 はその患者が参照集団より 1 標準偏差（SD）だけ良いことを示すようにした。これらの解析では、ベースライン時の被験者集団を各試験の参照集団とした。順位変換値に基づく共分散分析（ANCOVA）を用い、投与 2 年目の MSFC z スコアのベースライン時からの変化量を解析した。

2.7.3.1.4.2 MRI 評価項目

MRI 検査は MS 診断ツール³⁶⁾及び疾患活動性のモニタリングツール³⁷⁾としてますます重要性を増してきている。MS は時間経過に伴い非常に多様な臨床徴候及び症状を呈し、それらは患者間でも大きく異なるが、MRI 検査法により高感度かつ定量的で、信頼性の高い指標に基づく疾患活動性の評価が可能となる。

109MS301 試験及び 109MS302 試験では BG00012 の有効性を評価するために、Gd 造影下及び非造影下で MRI 検査を、スクリーニング／ベースライン時、投与 24、48、及び 96 週目に必要な MRI 装置が配備された実施医療機関において実施した。ピボタル第 III 相の両試験において、被験者の約 44～48%が MRI コホートに参加した（詳細は 2.7.3.3.2.2 項に示す）。適切な MRI 装置が配備された実施医療機関では、約 95%の被験者が MRI 検査を受けることを希望した。なお、静注ステロイド療法後 30 日以内は MRI 検査を実施しないこととした。

C-1900 試験の投与 12、16、20、及び 24 週目に Gd 造影下及び非造影下で MRI 検査を実施し、BG00012 の有効性を評価した。MRI の欠測データがなく、治験実施計画書に従って検査が行われ、禁止 MS 治療薬を使用しなかった被験者と定義される有効性評価可能集団は、ITT 解析対象集団の 87%を占めた。

109MS305 試験（パート 1）の投与 4、8、12、16、20、及び 24 週目に Gd 造影下及び非造影下で MRI 検査を実施し、BG00012 の有効性を評価した。

2.7.3.1.4.2.1 Gd 造影病巣

Gd 造影病巣は、BBB の一部が破綻したため Gd が血管周囲腔に漏出した場合に検出され、血管周囲を中心とする病巣に活動性炎症がみられることを示す。新規 Gd 造影病巣の発生は、再発頻度の上昇及び障害進行と関連している^{38), 39), 40), 41), 42)}。連続した MRI 検査から、新規 Gd 造影病巣は臨床兆候の発現頻度と比較して、5～10 倍高い頻度で認められることが示された^{43), 44)}。ほとんどの新規 MRI 病巣が発生から 2～6 週間以内に Gd により造影されるが、造影は一過性であり、造影される期間は通常 6～8 週間であることから、急性炎症所見を特定する高感度で特異的なツールとなる。

109MS301 試験及び 109MS302 試験では、順序ロジスティック回帰を用いて投与 2 年目の Gd 造影病巣数を解析した（それぞれ、副次評価項目及び三次評価項目）。

C-1900 試験及び 109MS305 試験（パート 1）では、投与 12、16、20、及び 24 週目の MRI 検査で認められた新規 Gd 造影病巣の総数を求め、これを主要評価項目とした。各試験のプラセボ対照投与期に 4 週ごと（投与 0、4、8、12、16、20、及び 24 週目）に MRI 検査を実施した。C-1900 及び 109MS305 試験（パート 1）の副次評価項目では、投与 4～24 週目の 6 回の MRI 検査で認められた新規病巣を合計してベースライン時から投与 24 週目までの新規 Gd 造影病巣の累積数を求めた。

C-1900 試験では、Wilcoxon 順位和検定を用いて各 MRI 評価項目を投与群ごとに比較した。109MS305 試験（パート 1）では、主解析でベースライン時の Gd 造影病巣数及び地域（国内／国外）について調整した負の二項回帰を用い、感度分析として Wilcoxon 順位和検定を行った。

外国で実施したピボタル第 III 相試験では MRI 検査を月 1 回実施していないことから、109MS305 試験（パート 1）の主要評価項目である投与 12、16、20、及び 24 週目の新規 Gd 造影病巣の総数と比較することはできなかった。ただし、109MS305 試験（パート 1）と海外ピボタル第 III 相試験との間で、投与 24 週目の Gd 造影病巣数を比較した。

2.7.3.1.4.2.2 T2 高信号病巣

T2 強調画像シーケンスにおいて検出された病巣は、浮腫、炎症、脱髄、グリオシス、及び軸索消失など MS に関連した多様な病理組織像を呈する。縦断的研究から、T2 高信号病巣数及び容積の増加に伴い、脳萎縮の亢進及び Gd 造影病巣の発生頻度の上昇がみられることが示されており、主に MS の急性期と再発期で認められる^{45), 38)}。時間経過に伴い、T2 高信号病巣が累積されると、臨床的な疾病負荷の増大につながる⁴⁶⁾。

投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の副次評価項目であり、負の二項回帰による解析を実施した。投与 24 週目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数は、C-1900 試験及び 109MS305 試験（パート 1）の副次評価項目であった（それぞれ Wilcoxon の順位和検定及び負の二項回帰による解析）。

109MS 301 試験では、投与 24 週目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数はあらかじめ規定した評価項目でなかったが、投与 24 週目のデータの収集・解析を実施したため、109MS305 試験（パート 1）の対応する結果との直接比較が可能であった。

2.7.3.1.4.2.3 T1 低信号病巣

T1 強調画像は、T2 高信号病巣に比べて高度の組織破壊及び軸索消失を呈する低信号領域を検出し、臨床的な身体的障害の指標及び持続する神経脱落症状とより高い相関性を示す^{47), 48), 49), 50), 51)}。一連の試験から、T1 低信号病巣は、初期の炎症性病巣の活動性の程度及び持続性と関連して長期間かけて大きくなり、一般に「ブラックホール」と呼ばれる慢性病巣に至ることが示されている^{47), 52)}。このような慢性病巣は、不可逆的な組織破壊及び軸索消失を反映するものと考えられる^{49), 51), 53), 54), 55)}。

109MS301 試験及び 109MS302 試験では、投与 2 年目の新規 T1 低信号病巣数はそれぞれ三次及び副次評価項目であり、いずれの試験においても負の二項回帰を用いて解析した。C-1900 試験及び 109MS305 試験（パート 1）では、投与 24 週目の新規 T1 低信号病巣数が三次評価項目であった。Wilcoxon 順位和検定（C-1900 試験）及び負の二項回帰（109MS305 試験）を用い、群間比較を実施した。

109MS301 試験においても、投与 24 週目の T1 低信号病巣数を評価しており、C-1900 試験及び 109MS305 試験（パート 1）のデータと比較することが可能であった。

2.7.3.1.4.2.4 脳萎縮

脳萎縮は、*in vivo* において MRI により高感度で再現性よく検出でき、MS の疾患進行に関する臨床的に意義のある指標として示されている^{56), 57)}。標準化された脳容積及び脳実質分画の経時的な変化量は、MS により生じる神経変性を定量化する最良の方法である⁵⁸⁾。IFNβ-1a を用いた長期

投与試験から、全脳萎縮と臨床的増悪の間に関係があることが示唆され⁵⁹⁾、RRMS では萎縮の程度がその後の身体的障害の重要な予測因子になり得ることが示された^{60), 61)}。

109MS301 試験及び 109MS302 試験において投与 2 年目の脳萎縮は三次評価項目であり、正規化された脳萎縮の構造的な画像評価 (SIENA) 法⁶²⁾を用いて 2 年間にわたる脳萎縮を脳容積変化率 (PBVC) として評価した。抗炎症特性を有する RRMS 治療薬の過去の試験により、投与開始から数ヵ月以内の投与群における脳容積減少が相対的に大きいことが示され、これは炎症及び浮腫が相対的に大きく軽減したためと考えられたため、事前に投与 6 ヶ月から投与 2 年にかけての PBVC を注目すべき解析とした⁵⁸⁾。順位変換データに基づく ANCOVA を用い、投与 24 週目から及びベースライン時から投与 2 年目までの脳萎縮の変化率を群間比較した。被験者内の変化率は一定であると仮定して、欠測値を補完した。

24 週間で脳容積の変化はないものと考え、C-1900 試験及び 109MS305 試験では脳萎縮を評価しなかった。

2.7.3.1.4.2.5 磁化移動比

磁化移動比 (MTR) は、少なくとも 2 種類のプール (自由に移動可能なプール及び髄鞘又は軸索膜などの高分子に関連したプール) におけるプロトン間での磁化の交換を示す。MS 患者において、MTR の変化量はミエリン量の変化量及び白質の軸索の完全性と相関し、MTR の低下は急性脱髄及び軸索消失を示し、MTR の上昇は再ミエリン化及び軸索の完全性回復を示す⁶³⁾。病理組織学的検討から、MTR は脳組織中の病理学的変化を検出する極めて感度の高い手法であることが示されている^{64), 65)}。

109MS301 試験及び 109MS302 試験では、投与 2 年目の全脳の MTR におけるベースライン時からの変化率が三次評価項目で、ANCOVA を用いて解析した。C-1900 試験及び 109MS305 試験では、MTR を評価しなかった。

2.7.3.1.4.3 患者報告評価票

有効性評価／参考試験のプラセボ対照投与期における患者報告評価票 (PRO) による評価の概要を表 2.7.3.1.4-1 に示す。109MS301 試験及び 109MS302 試験では、ANCOVA を用い、PRO (健康関連 QOL 質問票 SF-36 [SF-36]、視覚的評価 [VAS]、EuroQoL5 項目健康調査票 [EQ-5D] 効用値、及び EQ-5D 被験者健康評価に由来する身体的要素及び精神的要素の要約スケール) のベースライン時から投与 2 年目までの平均変化量を解析した。変量効果モデルを用いて、欠測値を推定した。C-1900 試験では PRO 評価を実施しなかった。109MS305 試験では、Multiple Sclerosis Impact Scale-29 (MSIS-29) 及び仕事の生産性及び活動障害 (WPAI) による評価も実施した。109MS305 試験では、対応するベースライン値及び地域について調整した ANCOVA モデルを用いて PRO を解析し、ベースライン時からの変化量を群間比較した。

2.7.3.1.4.3.1 SF-36

SF-36 (Version 1.0) は、広く用いられている妥当性が確認された 36 項目の質問からなる質問票であり、被験者の視点から見た自らの身体的健康度 (PCS) 及び精神的健康度 (MCS) を測定する尺度である⁶⁶⁾。身体機能、日常役割機能 (身体)、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能 (精神)、及び心の健康からなる 8 つの QOL の下位尺度を評価する。

109MS301 試験及び 109MS302 試験では、当該地域の言語に対して妥当性が確認された翻訳版

が利用可能な全ての被験者に対し、ベースライン時、投与 24、48、及び 96 週目に SF-36 による評価を実施した。109MS305 試験（パート 1）では、ベースライン時、投与 12 及び 24 週目に SF-36 による評価を実施した。

2.7.3.1.4.3.2 VAS に基づく健康状態の全般評価

VAS は試験治療中の健康状態についての被験者による全般的印象を評価するものである。109MS301 試験及び 109MS302 試験では、ベースライン時及びその後 12 週間ごとの各来院時において治療担当医を受診する前に被験者自身が VAS による評価を実施した。109MS305 試験（パート 1）では、ベースライン時、投与 12 及び 24 週目に被験者自身が VAS による評価を実施した。

2.7.3.1.4.3.3 EQ-5D

EQ-5D は、健康アウトカムの指標として用いる妥当性が確認された被験者の評価による標準化された尺度である。EQ-5D は EQ-5D 記述法と EQ 視覚的評価 (EQ VAS) で構成されている。EQ-5D 記述法では被験者の健康状態の概要が 5 項目（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）で示される。EQ VAS では、「想像できる最も悪い健康状態」を 0 とし、「想像できる最も良い健康状態」を 100 として目盛りをふった長さ 20 cm の線上に被験者が線を引いて自身の健康状態を示す。

109MS301 試験及び 109MS302 試験では、当該地域の言語に対して妥当性が確認された翻訳版が利用可能な国の実施医療機関において、ベースライン時、投与 24、48、及び 96 週目に EQ-5D による評価を実施した。109MS305 試験（パート 1）では、ベースライン時、投与 12 及び 24 週目に当該地域の言語に対して妥当性が確認された翻訳版が利用可能な各国において EQ-5D による評価を実施した。

2.7.3.1.4.3.4 MSIS-29

MSIS-29 は、患者の評価による疾患特異的な健康関連 QOL 質問票であり、患者の視点から見た身体的及び精神的項目に及ぼす MS の影響を検討するために開発され、妥当性が確認されている⁶⁷⁾。MSIS-29 の身体的影響スコア及び精神的影響スコアを求めた。スコアが高いほど影響が大きいことを意味する。109MS305 試験（パート 1）でのみ、ベースライン時、投与 12 及び 24 週目に MSIS-29 による評価を実施した。

2.7.3.1.4.3.5 WPAI に関するスコア

WPAI は、基礎疾患や状態が WPAI に及ぼす影響を評価する 6 項目からなる質問票である⁶⁸⁾。WPAI スコア（健康上の問題によって仕事を休んだ時間の割合、影響を受けた仕事や日常の活動の割合を 0～10 の尺度で評価）及びベースライン時からの変化量を投与群別及び来院別に要約した。109MS305 試験（パート 1）でのみ、ベースライン時、投与 12 及び 24 週目に WPAI による評価を実施した。

2.7.3.1.5 試験間の比較と解析に対する統計学的考察

本項には、2.7.3.3.2 項に示す（1）海外試験である 109MS301 試験及び 109MS302 試験の 2 年間の有効性の結果の比較、及び 109MS301 試験及び 109MS302 試験の両試験の併合解析（以下、併合解析）の結果、並びに（2）外国人被験者を対象とした 109MS301 試験、109MS302 試験、及び

C-1900 試験と被験者全体及び日本人被験者を対象とした 109MS305 試験（パート 1）間の 24 週間の有効性の結果の比較についての統計学的考察を示す。

2.7.3.1.5.1 109MS301 試験及び 109MS302 試験における 2 年間の有効性結果の併合解析

2.7.3.1.5.1.1 試験の併合及び 2 年間のデータの併合解析に関する記述

個々のピボタル第 III 相試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）の結果に加え、これら 2 試験の併合解析の結果を示す。C-1900 試験及び 109MS305 試験（パート 1）は、試験期間が（ピボタル第 III 相試験の 2 年間に比べて）6 ヶ月と短く、INEC による独立した再発の評価を実施しなかったため、併合解析に含めなかった。109MS303 試験では、109MS301 試験及び 109MS302 試験に参加した被験者の長期有効性データが得られている。本試験にはプラセボ対照群を設けていないため、併合解析に含めなかった。

併合解析により、プラセボと比較した BG00012 の治療効果をより正確に推定することができる。以下に示すような試験デザイン、無作為割付け比及び患者集団の類似性により、これら 2 試験のデータは併合可能であると考えられる。

- いずれの試験も各投与群に等比で無作為割付けした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験であった。
- 同一の有効性の評価項目を同一時点で評価した。
- 治験実施計画書で規定された臨床的再発及び疾患進行に関して、一貫した基準及び定義を規定し、臨床的再発の確認は、同一の INEC 委員が担当した。
- 主な選択基準及び除外基準を反映して同等の患者集団が組み入れられた。患者を登録した国はほぼ同じであったが、地域ごとの被験者の登録パターンについては両試験で差がみられた。試験対象集団に関する詳細を 2.7.3.3.1.1 項に示す。

併合データにより、プラセボと比較した BG00012 の全般的有効性に関する総合評価が可能になるだけでなく、被験者の部分集団における有効性の評価が可能になる。

2.7.3.1.5.1.2 2 年間のデータの併合解析における統計モデル

109MS301 試験及び 109MS302 試験の各有効性の評価項目に関する併合解析における統計手法及び統計モデルに含まれる項を表 2.7.3.1.5.1.2-1 に示す。

全ての統計モデルに投与群及び地域の項を含めた。併合解析には試験の項を含め、イベントまでの期間に関する解析では、試験を層別因子とし、試験間で治療効果が一貫しているという条件が満たされる限り、全般的な治療効果を推定する際にベースラインハザード関数の形が試験間で異なってもよい。

統計モデルにおいて用いる地域の定義を、地理的要因、各国の医療制度の種類、及び保険医療へのアクセス状況も考慮してあらかじめ規定した。

- 地域 1：米国及びプエルトリコ（109MS302 試験のみ）
- 地域 2：西欧諸国（オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、ギリシャ、アイルランド、イタリア、オランダ、スペイン、スイス、及び英国など）、オーストラリア（109MS301 試験のみ）、カナダ、コスタリカ（109MS302 試験のみ）、ニュージーランド、イスラエル、及び南アフリカ（109MS301 試験のみ）

- 地域 3：東欧諸国（ベラルーシ、ボスニア・ヘルツェゴビナ、クロアチア、チェコ、エストニア、ポーランド、モルドバ、ルーマニア、セルビア、スロバキア、マケドニア、及びウクライナなど）、インド、グアテマラ（109MS301 試験のみ）、及びメキシコ

特定のベースライン指標を共変量として含めた。各モデルから、BG00012 240 mg BID 群とプラセボ群の比較及び BG00012 240 mg TID 群とプラセボ群の比較に対する点推定値及び 95%信頼区間（CI）、並びに各 BG00012 群とプラセボ群の比較に対する p 値を求めた。p 値は第一種の過誤確率を 5%とする両側検定により求め、p 値が 0.050 以下であれば統計学的に有意であると判断した。

INEC により確認された再発が認められ、48 週間の盲検投与を完了するか又は重大な障害進行がみられた被験者は既承認の代替 MS 治療薬に切り替えることができたため（2.7.3.1.4.1.2 項を参照）、特に記載のない限り、代替 MS 治療薬投与後のデータは解析から除外した。

個々の臨床試験に対する統計手法の詳細は、各試験の統計解析計画書（5.3.5.1-2 109MS301, Appendix 16.1.9, 5.3.5.1-3 109MS302, Appendix 16.1.9）に示す。

表 2.7.3.1.5.1.2-1 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合解析における統計手法

有効性の評価項目	解析手法	統計モデルに含まれる項 ^a
臨床評価項目		
投与 2 年目の ARR	負の二項回帰	投与群、地域、ベースライン時の年齢（40 歳未満対 40 歳以上）、ベースライン時の EDSS スコア（2.0 以下対 2.0 超）、試験組入れ前 1 年間の再発回数
投与 2 年目の再発被験者の割合	Cox 比例ハザード	投与群、地域、ベースライン時の年齢（40 歳未満対 40 歳以上）、ベースライン時の EDSS スコア（2.0 以下対 2.0 超）、試験組入れ前 1 年間の再発回数
投与 2 年目の EDSS 評価に基づく障害進行	Cox 比例ハザード	投与群、地域、ベースライン時の EDSS スコア（連続変数）、ベースライン時の年齢（40 歳未満対 40 歳以上）
MSFC：ベースライン時から投与 2 年目までの変化量	順位付けされたデータに対する ANCOVA	投与群、地域、ベースライン時の MSFC
MRI 評価項目		
投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数	負の二項回帰	投与群、地域、ベースライン時の T2 高信号病巣容積
投与 2 年目の Gd 造影病巣数	順序ロジスティック回帰	投与群、地域、ベースライン時の Gd 造影病巣数
投与 2 年目の新規 T1 低信号病巣数	負の二項回帰	投与群、地域、ベースライン時の T1 低信号病巣容積
脳萎縮：ベースライン時から投与 2 年目まで及び投与 24 週目から投与 2 年目までの変化率	順位付けされたデータに対する ANCOVA	投与群、地域、評価時点における脳容積
PRO		
SF-36：ベースライン時及び投与 2 年目における平均値、並びに投与 2 年目におけるベースライン時か	ANCOVA	投与群、地域、ベースラインスコア

表 2.7.3.1.5.1.2-1 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合解析における統計手法

有効性の評価項目	解析手法	統計モデルに含まれる項 ^a
らの変化量		
VAS: ベースライン時及び投与 2 年目における平均値、並びに投与 2 年目におけるベースライン時からの変化量	ANCOVA	投与群、地域、ベースラインスコア
EQ-5D: ベースライン時及び投与 2 年目における平均値、並びに投与 2 年目におけるベースライン時からの変化量	ANCOVA	投与群、地域、ベースラインスコア

a 各試験における各評価項目の定義及び使用した統計手法は同一であった。併合解析では同一の定義を用い、モデルに含まれる項は個々の試験におけるものと同一であり、試験を因子として追加した（イベントまでの期間に関する解析を除く）。

2.7.3.1.5.2 試験間の投与 24 週目の有効性の結果の比較

109MS301 試験、109MS302 試験、C-1900 試験、及び 109MS305 試験（パート 1）（被験者全体及び日本人被験者のみ）の最初の 24 週間の比較を表にまとめた。この比較から、109MS305 試験（パート 1）の全被験者集団と日本人被験者集団の両方で、外国人 MS 患者集団と比較して最初の 24 週間に一貫した有効性が示された。

各試験において投与 24 週目に解析した評価項目と使用した解析法を表 2.7.3.1.5.2-1 に示す。

109MS301 試験及び 109MS302 試験では、投与 24 週目の有効性評価項目をあらかじめ規定していなかったが、ほとんどの有効性評価項目においてデータの収集、解析を実施した。

試験間の投与 24 週目の有効性データの比較を 2.7.3.3.2 項に提示する。

2.7.3 臨床的有効性

フマル酸ジメチル

表 2.7.3.1.5.2-1 投与 24 週目の有効性評価項目における統計解析手法

有効性評価項目	解析手法					
	109MS301 試験及び 109MS302 試験 ^a		C-1900 試験（パート 1）		109MS305 試験（パート 1） （ITT 解析対象集団）	
	手法	調整	手法	調整	手法	調整
臨床評価項目						
投与 24 週目の ARR	ポアソン回帰	ベースライン時の EDSS スコア（2.0 以下対 2.0 超）及び年齢（40 歳未満対 40 歳以上）、地域、組入れ前 1 年間の再発数	ポアソン回帰	組入れ前 1 年以内の再発数	負の二項回帰	ベースライン時の EDSS スコア（2.0 以下対 2.0 超）及び年齢（40 歳未満対 40 歳以上）、地域（国内／国外）、組入れ前 1 年以内の再発数
MRI 評価項目						
投与 12～24 週目の新規 Gd 造影病巣数	-	-	Wilcoxon 順位和検定	-	Wilcoxon 順位和検定 ^b	-
投与 24 週目の Gd 造影病巣数	順序ロジスティック回帰	地域、ベースライン時の Gd 造影病巣数	-	-	順序ロジスティック回帰	地域（国内／国外）、ベースライン時の Gd 造影病巣数
新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数 ^c	負の二項回帰	地域、ベースライン時の T2 高信号病巣容積	Wilcoxon 順位和検定	-	負の二項回帰	地域（国内／国外）、ベースライン時の T2 高信号病巣容積
新規 T1 低信号病巣数	負の二項回帰	地域、ベースライン時の T1 低信号病巣容積	Wilcoxon 順位和検定	-	負の二項回帰	地域（国内／国外）、ベースライン時の T1 低信号病巣容積

^a 109MS301 試験及び 109MS302 試験における各有効性評価項目の定義及び用いた統計手法は同一であった。109MS301 試験及び 109MS302 試験において、投与 24 週目の評価項目はあらかじめ規定されていなかったが、投与 24 週目のデータを収集し、解析を実施した。

^b 109MS305 試験（パート 1）では、主解析でベースライン時の Gd 造影病巣数及び地域（国内／国外）について調整した負の二項回帰を用い、感度分析として Wilcoxon 順位和検定を行った。

^c 109MS302 試験では、投与 24 週目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数のデータの収集及び解析を実施しなかった。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

BG00012 の有効性を評価するために実施した個々の試験の試験デザインの概要表を表 2.7.3.2-1 に示す。109MS301 試験、109MS302 試験、及び C-1900 試験から有効性に関する申請内容を支持するための主要な有効性データが得られたのに対し、109MS303 試験からは長期有効性データが得られた。109MS305 試験（パート 1）の結果より、日本人被験者と外国人被験者における BG00012 の有効性の評価が得られた。

C-1900 試験、ピボタル第 III 相試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）及び 109MS305 試験（パート 1）における有効性の結果の要約を、それぞれ表 2.7.3.2.1.1-1、表 2.7.3.2.1.2.2-1、及び表 2.7.3.2.2.1-1 に示す。

109MS303 試験については 2.7.3.5.3 項で詳述する。

表 2.7.3.2-1 RRMS 患者を対象とした個々のプラセボ対照有効性試験の概要表

項目	試験番号			
	109MS301 試験	109MS302 試験	C-1900 試験	109MS305 試験（パート 1）
実施医療機関数 所在地	198 施設 全世界	200 施設 全世界	42 施設 EU、ロシア、及びトルコ	54 施設 日本、韓国、台湾、チェコ、及びポーランド
試験開始日	■年 ■月 ■日	■年 ■月 ■日	■年 ■月 ■日	■年 ■月 ■日
被験者登録状況： 試験終了日	完了： ■年 ■月 ■日	完了： ■年 ■月 ■日	完了： ■年 ■月 ■日	完了（パート 1）： ■年 ■月 ■日
デザイン	有効性及び安全性を検討した 第 III 相多施設共同無作為化二 重盲検評価者盲検プラセボ対 照用量比較試験	有効性及び安全性を検討した 第 III 相多施設共同無作為化二 重盲検評価者盲検プラセボ対 照実薬対照並行群間用量比較 試験	有効性及び安全性を検討した 第 II 相多施設共同無作為化二重 盲検プラセボ対照並行群間比 較用量設定試験	有効性及び安全性を検討した 第 III 相多施設共同無作為化二 重盲検プラセボ対照試験
対照薬	プラセボ	プラセボ GA	プラセボ（24 週間）	プラセボ（24 週間）
投与期間	2 年間	2 年間	1 年間	6 ヶ月
治験薬 用法・用量	BG00012 240 mg BID、経口投与 BG00012 240 mg TID、経口投与 プラセボ TID、経口投与	BG00012 240 mg BID、経口投与 BG00012 240 mg TID、経口投与 GA 20 mg QD、皮下投与 プラセボ TID、経口投与	BG00012 120 mg QD、経口投与 BG00012 120 mg TID、経口投与 BG00012 240 mg TID、経口投与 プラセボ TID、経口投与	BG00012 240 mg BID、経口投与 プラセボ BID、経口投与
無作為割付けした 被験者数	1237 例	1430 例	257 例	225 例
治験薬を投与した 被験者数（ITT 解析 対象集団）	1234 例	1417 例	256 例	224 例
女性の割合	74%	70%	64%	72%
年齢の中央値（最 低、最高）	39.0（18、56）歳	37.0（18、56）歳	36.0（18、54）歳	36.0（20、56）歳

Sources: 5.3.5.1-2 109MS301, 5.3.5.1-3 109MS302, 5.3.5.1-1 C-1900, 5.3.5.1-4 109MS305 Part I

2.7.3.2.1 外国人被験者を対象とした評価／参考試験の結果

2.7.3.2.1.1 第Ⅱ相用量設定試験（C-1900 試験）

本項では、C-1900 試験の治験総括報告書にある結果を提示する。

本試験では、42 施設で 257 例を無作為割付けした。被験者は 18～54 歳（中央値：36 歳）、164 例（64%）が女性、250 例（98%）が白人であった。本試験の被験者集団は、活動性 MS コホートを代表するものであった。被験者の大部分が、試験組入れ前 12 ヶ月間に 1 回（63%）又は 2 回（30%）の再発がみられた。

全体で 256 例がプラセボ、BG00012 120 mg QD、120 mg TID、又は 240 mg TID のいずれかの投与を 1 回以上受けた。このうち 235 例が本試験のパート 1 を完了し、225 例が引き続きパート 2 で治験薬の投与を受けた。

有効性評価可能集団は 223 例（BG00012 120 mg QD 群 59 例、BG00012 120 mg TID 群 56 例、BG00012 240 mg TID 群 54 例、及びプラセボ群 54 例）であった。

C-1900 試験（パート 1）において、BG00012 のプラセボと比較した主要な有効性の結果を表 2.7.3.2.1.1-1 に示し、以下に要約する。

(1) MRI 評価項目（有効性評価可能集団）

- ・ 最高用量の BG00012 240 mg TID 群では、投与 12～24 週目の 4 回の MRI 検査で認められた新規 Gd 造影病巣の総数（主要評価項目）がプラセボ群と比べて 69%減少し（ $p<0.001$ ）、プラセボ対照投与期での新規 Gd 造影病巣の平均累積数（ $p=0.002$ ）、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数（ $p<0.001$ ）、及び新規 T1 低信号病巣数（ $p=0.014$ ）などの全ての MRI 評価項目に、プラセボ群と比べて有意な効果がみられた。
- ・ BG00012 120 mg QD 群及び 120 mg TID 群では、いずれの MRI 評価項目に対しても、プラセボ群と比べて有意な効果はみられなかった。

(2) 臨床評価項目（ITT 解析対象集団）

- ・ 本試験は、BG00012 が再発（三次評価項目）などの臨床評価項目に及ぼす効果を評価するための検出力を備えていなかった。
- ・ BG00012 240 mg TID 群において、プラセボ対照投与期の調整した ARR の低下傾向が認められ、プラセボ群と比較して 32%低下した（BG00012 240 mg TID 群及びプラセボ群でそれぞれ 0.44 及び 0.65、 $p=0.272$ ）。
- ・ 全ての群の全ての時点において、EDSS スコアは安定しており、ベースライン値と同様であった（平均値約 2.5）。

C-1900 試験の有効性の結論：RRMS 患者における BG00012 240 mg TID 投与は、MRI 有効性評価項目に望ましい効果をもたらし、臨床評価項目の ARR にも望ましい効果をもたらす傾向がみられた。

表 2.7.3.2.1.1-1 主要な有効性の結果の要約 (C-1900 試験 [パート 1] : 有効性評価可能集団)

Endpoint	Study C-1900			
	Placebo	BG00012 120 mg QD	BG00012 120 mg TID	BG00012 240 mg TID
Primary				
Number of new Gd+ lesions (Weeks 12 to 24) Mean (SD) p-value ^a	4.5 (7.4)	3.3 (5.1) p=0.266	3.1 (5.9) p=0.068	1.4 (3.8) p<0.001
Secondary				
Number of new Gd+ lesions (Weeks 4 to 24) Mean (SD) p-value ^a	6.6 (11.4)	6.2 (8.9) p=0.943	6.7 (10.9) p=0.801	3.7 (11.2) p=0.002
New or newly enlarging T2 hyperintense lesions (Week 24) Mean number (SD) p-value ^a	4.2 (5.4)	3.8 (4.7) p=0.965	4.1 (5.7) p=0.839	2.2 (5.4) p<0.001
Additional/tertiary Endpoints				
New or newly enlarging T1 hypointense lesions (Week 24) Mean number (SD) p-value ^a	1.7 (2.5)	1.3 (1.8) p=0.732	1.5 (2.0) p=0.836	0.8 (2.0) p=0.014
Annualized relapse rate (95% CI) (Weeks 0 to 24) p-value ^b	0.65 (0.43, 1.01)	0.42 (0.24, 0.71) p=0.196	0.78 (0.52, 1.16) p=0.572	0.44 (0.26, 0.76) p=0.272

NOTE: All p-values compare each active treatment group versus placebo based on ^aWilcoxon rank sum test (Efficacy-evaluable population) and ^bPoisson regression model adjusted for the number of relapses in the 12 months before study entry (ITT population).

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 11.2-1, Table 11.2-3, Table 11.2-4, Table 11.2-5, Table 11.3-1

2.7.3.2.1.2 ピボタル第 III 相プラセボ対照試験

2.7.3.2.1.2.1 109MS301 試験

本項では、109MS301 試験の治験総括報告書にある結果を提示する。

全世界の 28 カ国の実施医療機関 198 施設において計 1237 例を無作為割付けし、そのうち 408 例がプラセボ、410 例が BG00012 240 mg BID、416 例が BG00012 240 mg TID の投与を 1 回以上受け、952 例 (77%) が本試験を完了した。登録被験者のうち、14 カ国において治験薬の投与を受けた 540 例 (プラセボ群 180 例、BG00012 240 mg BID 群 176 例、TID 群 184 例) を MRI コホートに組み入れた。投与を中止した被験者及び試験を早期に中止した被験者の割合は全ての投与群でほぼ同様であった。

109MS301 試験において、BG00012 のプラセボと比べた主要な有効性の結果を表 2.7.3.2.1.2.2-1 に示し、以下に要約する。

(1) 主要及び副次有効性評価項目

- 投与 2 年目の再発被験者の割合 (主要評価項目) の Kaplan-Meier 推定値は、プラセボ群、BG00012 BID 群及び TID 群でそれぞれ 46%、27%、及び 26%であった。BG00012 BID 群及び TID 群では、再発リスクがプラセボ群と比較してそれぞれ 49%及び 50% (いずれの比較も p<0.0001) 低下した。
- BG00012 BID 群及び TID 群では、投与 2 年目の調整した ARR がプラセボ群と比較してそれぞれ 53%及び 48%低下した (いずれの比較も p<0.0001)。
- BG00012 BID 群及び TID 群では、投与 2 年目の (12 週間持続する) 障害進行のリスクが

プラセボ群と比較してそれぞれ 38% ($p=0.0050$) 及び 34% ($p=0.0128$) 低下した。

- ・ BG00012 BID 群及び TID 群では、投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数がプラセボ群と比較してそれぞれ 85% 及び 74% 減少した (いずれの比較も $p<0.0001$)。
- ・ BG00012 BID 群及び TID 群では、プラセボ群に比べて投与 2 年目の新規 Gd 造影病巣数におけるオッズがそれぞれ 90% 及び 73% 低下した (いずれの比較も $p<0.0001$)。

(2) 臨床評価項目に対するプラセボと比較したその他の効果

- ・ BG00012 BID 群及び TID 群では、投与 2 年目の静注ステロイド療法を要した調整した ARR がプラセボ群と比較してそれぞれ 52% 及び 51% 低下した (いずれの比較も $p<0.0001$)。
- ・ BG00012 BID 群及び TID 群では、投与 2 年目の MS に関連した調整した年間入院率がプラセボ群と比較してそれぞれ 35% 及び 45% 低下し (それぞれ $p=0.0708$ 及び $p=0.0125$)、投与 1 年目の入院率も同程度低下した。
- ・ BG00012 BID 群及び TID 群では、プラセボ群に比べて投与 2 年目の MSFC z スコアの改善がみられた (それぞれ $p=0.0006$ 及び $p=0.0004$)。

(3) MRI 評価項目に対するプラセボと比較したその他の効果

- ・ BG00012 BID 群及び TID 群では、投与 2 年目の新規非造影 T1 低信号病巣数の平均値がプラセボ群に比べてそれぞれ 72% 及び 63% 減少した (いずれの比較も $p<0.0001$)。
- ・ BG00012 BID 群及び TID 群では、プラセボ群に比べて投与 2 年目の T2 高信号病巣容積が減少し (いずれの比較も $p<0.0001$)、投与 2 年目の Gd 造影病巣容積が減少し (いずれの比較も $p<0.0001$)、投与 2 年目の非造影 T1 低信号病巣容積が減少した (それぞれ $p=0.0003$ 及び $p=0.0286$)。
- ・ BG00012 BID 群及び TID 群では、投与 24 週目から投与 2 年目までの PBVC (減少) がプラセボ群に比べてそれぞれ 30% ($p=0.0214$) 及び 17% ($p=0.2478$) 低下した。
- ・ BG00012 BID 群及び TID 群では、投与 2 年目の全脳における MTR がプラセボ群に比べて高く (それぞれ $p=0.0027$ 及び $p=0.0051$)、通常の MRI 検査などで異常を認めない脳組織における MTR も高かった (それぞれ $p=0.0006$ 及び $p=0.0029$)。

(4) PRO に対するプラセボと比較した効果

- ・ PRO の結果より、BG00012 群における身体機能及び健康状態がプラセボ群に比べて改善することが示された。

109MS301 試験の有効性の結論：2 年間にわたる BG00012 240 mg BID 及び TID 投与により、プラセボと比較して臨床的増悪の発現が有意に減少し、12 週間持続する障害進行のリスクが低下し、MS の疾患活動性に関するほぼ全ての MRI 評価項目に頑健な有効性がみられた。さらに、投与 6 ヶ月目という早期に頑健な有効性が認められ、試験終了までその有効性が持続した。BG00012 は、予め規定された人口統計学的特性及び MS のベースライン時の疾患特性の全ての部分集団において、有効性を示した。

2.7.3.2.1.2.2 109MS302 試験

本項では、109MS302 試験の治験総括報告書にある結果を提示する。

全世界の 28 カ国の実施医療機関 200 施設において計 1430 例を無作為割付けし、そのうち 363 例がプラセボ、359 例が BG00012 BID、345 例が BG00012 TID、350 例が GA の投与を 1 回以上受け、1127 例（80%）が本試験を完了した。

登録被験者のうち、17 カ国において治験薬の投与を受けた 681 例（プラセボ群 167 例、BG00012 240 mg BID 群 169 例、TID 群 170 例、GA 群 175 例）を MRI コホートに組み入れた。治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、プラセボ群が 36%、BG00012 240 mg BID 群が 30%、TID 群が 28%、及び GA 群が 25%であった。試験を早期に中止した被験者の割合は全ての投与群でほぼ同様であり、プラセボ群が 23%、BG00012 240 mg BID 群が 21%、TID 群が 21%、GA 群が 17%であった。

109MS302 試験における有効性の結果を表 2.7.3.2.1.2.2-1 に示し、以下に要約する。

(1) 主要及び副次有効性評価項目

- ・ プラセボ群における投与 2 年目の調整した ARR（主要評価項目）が 0.40 であったのに対し、BG00012 BID 群では 0.22、TID 群では 0.20 であった。BG00012 BID 群及び TID 群では、投与 2 年目の調整した ARR がプラセボ群に比べてそれぞれ 44%及び 51%（いずれの比較も $p<0.0001$ ）低下した。GA 群では、投与 2 年目の調整した ARR がプラセボ群に比べて 29%低下した（ $p=0.0128$ ）。
- ・ BG00012 BID 群及び TID 群では、投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数がプラセボ群に比べてそれぞれ 71%及び 73%減少した（いずれの比較も $p<0.0001$ ）。GA 群では、投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数がプラセボ群に比べて 54%減少した（プラセボ群との比較で $p<0.0001$ ）。
- ・ BG00012 BID 群及び TID 群では、投与 2 年目の新規非造影 T1 低信号病巣数がプラセボ群に比べてそれぞれ 57%及び 65%減少した（いずれの比較も $p<0.0001$ ）。GA 群では、投与 2 年目の新規非造影 T1 低信号病巣数がプラセボ群に比べて 41%減少した（プラセボ群との比較で $p=0.0021$ ）。
- ・ 投与 2 年目の INEC により確認された再発被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、プラセボ群、BG00012 BID 群及び TID 群でそれぞれ 41%、29%、及び 24%であった。BG00012 BID 群及び TID 群では、再発リスクがプラセボ群に比べてそれぞれ 34%（ $p=0.0020$ ）及び 45%（ $p<0.0001$ ）低下した。GA 群の投与 2 年目の再発被験者の割合は、32%であった。GA 群では、投与 2 年目の再発リスクがプラセボ群に比べて 29%低下した（ $p=0.0097$ ）。
- ・ BG00012 BID 群及び TID 群では、投与 2 年目の 12 週間持続する障害進行のリスクがプラセボ群に比べてそれぞれ 21%及び 24%低下したが、BG00012 群とプラセボ群との差は統計学的に有意でなかった。GA 群では、投与 2 年目の 12 週間持続する障害進行のリスクがプラセボ群に比べて 7%低下したが、プラセボ群との差は統計学的に有意でなかった。

(2) 臨床評価項目に対するプラセボ群と比較したその他の効果

- ・ BG00012 BID 群及び TID 群では、投与 2 年目の静注ステロイド療法を要した ARR がプラセボ群に比べてそれぞれ 44%（ $p=0.0002$ ）及び 49%（ $p<0.0001$ ）低下した。
- ・ BG00012 BID 群及び TID 群では、投与 2 年目の MS に関連した調整した入院率がプラセボ群に比べてそれぞれ 32%（ $p=0.1092$ ）及び 50%（ $p=0.0098$ ）低下した。
- ・ BG00012 BID 群及び TID 群では、投与 2 年目の MSFC z スコア及び PASAT 3 z スコアの改

善がみられたが、BG00012 群とプラセボ群で統計学的に有意な差はみられなかった。いずれの BG00012 群においても、投与 2 年目の T25FW の z スコアに有意な改善 (BG00012 TID 群 : $p=0.0380$) 又は改善傾向 (BG00012 BID 群 : $p=0.1983$) が認められた。9HPT z スコアの統計学的に有意な改善が投与 48 週目 ($p=0.0431$) で認められたものの、投与 2 年目では有意差はみられなかった。

(3) MRI 評価項目に対するプラセボと比較したその他の効果

- ・ BG00012 BID 群及び TID 群では、プラセボ群に比べて投与 2 年目の T2 高信号病巣容積が減少し (いずれの比較も $p<0.0001$)、投与 2 年目の Gd 造影病巣数が減少し (それぞれ $p<0.0001$ 及び $p=0.0001$)、投与 2 年目の Gd 造影病巣容積が減少し (それぞれ $p<0.0001$ 及び $p=0.1151$)、投与 2 年目の非造影 T1 低信号病巣容積が減少した (それぞれ $p=0.0022$ 及び $p=0.0011$)。
- ・ BG00012 BID 群及び TID 群における PBVC (減少) はプラセボ群に比べて少なかったが、その差は統計学的に有意ではなかった。
- ・ BG00012 BID 群及び TID 群における投与 2 年目の MTR は比較的不变で、プラセボ群と同程度であった。しかし、被験者間のばらつきが大きかったために、この試験における MTR 変化の結果について意味のある解釈結果を得ることはできなかった。

(4) PRO に対するプラセボと比較した効果

- ・ PRO の結果は、BG00012 群における健康状態の改善、及びプラセボ群における健康状態の悪化を示した。

109MS302 試験の有効性の結論 : 2 年間にわたる BG00012 240 mg BID 及び TID 投与により、プラセボに比べて MS の臨床的増悪の発現が有意に減少し、疾患活動性に関するほぼ全ての MRI 評価項目に頑健な有効性がみられた。さらに、投与 6 ヶ月目という早期に頑健な有効性が認められ、試験終了までその有効性が持続した。BG00012 は、人口統計学的特性及び MS のベースライン疾患特性であらかじめ規定した全ての部分集団において、有効性を示した。

表 2.7.3.2.1.2.2-1 投与 2 年目におけるピボタル第 III 相試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）の個々の有効性の結果

Study 301				Study 302				
Endpoint	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Endpoint	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Primary								
Proportion relapsing ^d	0.461	0.270 p<0.0001 ^a	0.260 p<0.0001 ^a	Adjusted annualized relapse rate	0.401	0.224 p<0.0001 ^b	0.198 p<0.0001 ^b	0.286 p=0.0128 ^b
Secondary (listed in descending rank order)								
New or newly enlarging T2 hyperintense lesions (adjusted mean number)	17.0	2.6 p<0.0001 ^b	4.4 p<0.0001 ^b	New or newly enlarging T2 hyperintense lesions (adjusted mean number)	17.4	5.1 p<0.0001 ^b	4.7 p<0.0001 ^b	8.0 p<0.0001 ^b
Gd ⁺ lesions (mean number)	1.8	0.1 p<0.0001 ^c	0.5 p<0.0001 ^c	New T1 hypointense non-enhancing lesions (adjusted mean number)	7.0	3.0 p<0.0001 ^b	2.4 p<0.0001 ^b	4.1 p=0.0021 ^b
Adjusted annualized relapse rate	0.364	0.172 p<0.0001 ^b	0.189 p<0.0001 ^b	Proportion relapsing ^d	0.410	0.291 p=0.0020 ^a	0.241 p<0.0001 ^a	0.321 p=0.0097 ^a
Disability progression (estimated proportion progressing ^e)	0.271	0.164 p=0.0050 ^a	0.177 p=0.0128 ^a	Disability progression (estimated proportion progressing ^e)	0.169	0.128 p=0.2536 ^a	0.130 p=0.2041 ^a	0.156 p=0.7036 ^a
Tertiary								
New T1 hypointense non-enhancing lesions (adjusted mean number)	5.6	1.5 p<0.0001 ^b	2.1 p<0.0001 ^b	Gd ⁺ lesions (mean number)	2.0	0.5 p<0.0001 ^c	0.4 p=0.0001 ^c	0.7 p=0.0003 ^c

a All p-values compare each active treatment group versus placebo based on Cox proportional hazards model.

b All p-values compare each active treatment group versus placebo based on negative binomial regression.

c All p-values compare each active treatment group versus placebo based on ordinal logistic regression.

d From Kaplan-Meier curve of time to relapse

e From Kaplan-Meier curve of time to progression (12-week confirmation)

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-1, Table 11-3, Table 11-4, Table 11-5, Table 11-6, Table 11-16, 5.3.5.1-3 109MS302, Table 33, Table 34, Table 35, Table 36, Table 38, Table 147

2.7.3.2.2 日本人及び外国人被験者における評価試験の結果

2.7.3.2.2.1 第 III 相プラセボ対照試験 (109MS305 [パート 1])

本項では、109MS305 試験の治験総括報告書にある結果を提示する。

アジア太平洋及び東欧諸国の 54 施設において、本試験パート 1 に、RRMS 患者 225 例を組み入れた。被験者 113 例及び 111 例がそれぞれプラセボ及び BG00012 の投与を 1 回以上受けた。212 例 (95%) が治験薬投与を完了した。治験薬投与を中止した被験者のうち、試験への参加を継続したプラセボ群の 1 例を除く全例が試験を中止した。

109MS305 試験 (パート 1) の ITT 解析対象集団及び日本人被験者における有効性の結果を表 2.7.3.2.2.1-1 に示し、以下に要約する。

(1) 主要及び副次有効性評価項目

- ・ BG00012 240 mg BID 群では、投与 12～24 週目の新規 Gd 造影病巣の総数 (主要評価項目) が、プラセボ群に比べて ITT 解析対象集団で 84% ($p<0.0001$)、日本人被験者集団で 85% 減少した。
- ・ BG00012 BID 群では、ベースライン時から投与 24 週目の新規 Gd 造影病巣の累積数も、プラセボ群に比べて ITT 解析対象集団で 75% ($p<0.0001$)、日本人被験者集団で 78% 減少した。
- ・ 上記評価項目に関する感度分析も、主解析の結果に一致し、これらの評価項目に対する BG00012 BID 投与の効果は、解析した主要な部分集団 (アジア人、日本人、及び東欧人被験者) を通じておおむね一貫していた。
- ・ BG00012 BID 群において、ベースライン時から投与 24 週目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数は、プラセボ群に比べて ITT 解析対象集団で 63% ($p<0.0001$)、日本人被験者集団で 63% 減少した。

(2) MRI 評価項目に対するプラセボと比較したその他の効果

- ・ BG00012 群では、ベースライン時から投与 24 週目の新規 T1 低信号病巣の総数が、プラセボ群に比べて ITT 解析対象集団で 36% ($p=0.0436$)、日本人被験者集団で 19% 減少した。
- ・ BG00012 群では、投与 24 週目の新規 Gd 造影病巣数 (あらかじめ規定されていなかった評価項目) は、プラセボ群に比べて ITT 解析対象集団で 83% ($p<0.0001$)、日本人被験者集団で 74% 減少した。
- ・ 上記評価項目に対する BG00012 投与の効果は、解析した主要な部分集団 (すなわちアジア人、日本人、及び東欧人被験者) を通じて主解析の結果におおむね一致していた。

(3) 臨床評価項目に対するプラセボと比較した効果

- ・ BG00012 群では、調整した ARR がプラセボ群に比べて ITT 解析対象集団で 31% ($p=0.1251$)、日本人被験者集団で 48% 低下した。
- ・ BG00012 群では、投与 24 週目の再発リスクがプラセボ群に比べて ITT 解析対象集団で 42% ($p=0.0472$)、日本人被験者集団で 56% 低下した。
- ・ BG00012 群では、投与 24 週間の静注ステロイド療法を要した調整した ARR がプラセボ群に比べて 22% 低下したが、統計学的に有意でなかった。
- ・ BG00012 群では、投与 24 週間の MS に関連した調整した年間入院率がプラセボ群に比べて 27% 低下したが、統計学的に有意でなかった。

- ・ 投与 12 及び 24 週目の EDSS スコアのベースライン時からの平均変化量は、いずれの群においてもごくわずかなものであり、差は認められなかった。

(4) PRO に対するプラセボと比較した効果

- ・ PRO の結果は 24 週間という短い期間では変化量が小さく、統計学的に有意ではないことが示された。

109MS305 試験（パート 1）の有効性の結論：24 週間の BG00012 240 mg BID 投与により、疾患活動性に関するほぼ全ての MRI 評価項目がプラセボと比べて有意に減少し、頑健な有効性がみられた。再発の評価項目に関する臨床的に意義のある改善も認められた。MRI 評価項目に対する BG00012 投与の効果は、解析した主な部分集団（アジア人、日本人、及び東欧人被験者）を通じて主解析の結果におおむね一致していた。

表 2.7.3.2.2.1-1 ITT 解析対象集団及び日本人被験者集団の主要な有効性の結果の要約
(109MS305 試験 [パート 1])

Endpoint	ITT Population		Japanese Subjects	
	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg BID
Primary				
Total Number of new Gd+ lesions ^a Weeks 12 to 24 Mean number (SD) Adjusted lesion mean ratio p-value (BG00012 versus placebo)	4.3 (8.20)	1.1 (5.46) 0.164 p <0.0001	3.2 (5.05)	0.4 (1.33) 0.147 Not calculated
Secondary				
Number of New Gd+ lesions ^a Weeks 4 to 24 Mean number (SD) Adjusted lesion mean ratio p-value (BG00012 versus placebo)	6.5 (10.70)	2.6 (12.57) 0.247 p <0.0001	5.3 (7.20)	1.1 (1.98) 0.216 Not calculated
New or newly enlarging T2 hyperintense lesions ^a Week 24 Mean number (SD) Adjusted lesion mean ratio p-value (BG00012 versus placebo)	4.9 (6.23)	1.9 (3.42) 0.368 p <0.0001	3.9 (4.45)	1.7 (3.00) 0.368 Not calculated
Tertiary				
Annualized relapse rate ^a Weeks 0 to 24 Adjusted ARR Rate ratio p-value (BG00012 versus placebo)	0.651	0.450 0.692 p=0.1251	1.171	0.604 ^b 0.516 ^b Not calculated
Estimated proportion relapsing At 24 weeks ^c Hazard ratio ^d p-value (BG00012 versus placebo)	0.304	0.212 0.58 p=0.0472	0.451	0.262 0.44 Not calculated
Total number of new T1 hypointense lesions ^a Week 24 Mean number (SD) Adjusted lesion mean ratio p-value (BG00012 versus placebo)	2.5 (4.04)	1.4 (2.74) 0.642 p=0.0436	2.0 (3.25)	1.3 (2.17) 0.810 Not calculated

表 2.7.3.2.2.1-1 ITT 解析対象集団及び日本人被験者集団の主要な有効性の結果の要約
(109MS305 試験 [パート 1])

Endpoint	ITT Population		Japanese Subjects	
	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg BID
placebo)				

a Negative binomial regression

b Poisson regression

c Kaplan-Meier product limit method

d Cox proportion hazards model

Source: [5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 21, Table 23, Table 25, Table 27, Table 29, Table 31, Table 33, Table 35, Table 36, Table 161, Table 173, Table 177](#)

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項中の結果は、外国人被験者（C-1900 試験、109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験 [パート 1]）及び日本人被験者（109MS305 試験 [パート 1]）における BG00012 の有効性を示す。以下の各項において、該当する全ての利用可能なデータを考察する。試験間で評価項目が異なるため、全ての項が全ての試験のデータを含むわけではない。

本項では、(1) 海外試験である 109MS301 試験及び 109MS302 試験の 2 年間の有効性結果の比較、並びに両試験の併合解析の結果との比較、並びに (2) 外国人被験者を対象とした 109MS301 試験、109MS302 試験、C-1900 試験と 109MS305 試験（パート 1）における全被験者及び日本人被験者の 24 週間の有効性の結果の比較を示す。最初の比較は、MS を有する外国人被験者を対象としたよく管理された第 III 相試験 2 試験間において、規定された評価項目に対する BG00012 の頑健な効果が一貫していることを確認し、2 つ目の比較は、109MS305 試験（パート 1）の全被験者集団及び日本人被験者集団の両方における効果が、投与の最初の 24 週間にわたって外国人 MS 被験者集団における効果と一致することを確認する。

本項で参照する併合データの解析に関する全ての図表は、2.7.3.7 項に示す。

2.7.3.3.1 試験対象集団

本項では試験対象集団及びベースライン特性についての情報を提示する。

2.7.3.3.1.1 選択基準

C-1900 試験、109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験の主な選択基準は以下のとおりであり、注記を除き一致していた。

- 同意取得時の年齢が 18～55 歳の者
- McDonald の診断基準の 1～4 に該当する RRMS と確定診断された者（C-1900 試験は McDonald の診断基準⁶⁹⁾、109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験は McDonald の診断基準改訂版³⁶⁾）
- ベースライン時の EDSS スコアが 0.0 以上、5.0 以下である者
- 無作為化前 12 ヶ月以内に再発が 1 回以上認められ、事前の MRI 検査において MS に該当する病巣がある、若しくは無作為化前 6 週間以内に MRI 検査において Gd 造影病巣が認められた者

109MS301 試験、109MS302 試験、C-1900 試験、及び 109MS305 試験の主な除外基準は、視神経脊髄炎（NMO）の診断又は既往歴、及び前治療におけるわずかな違いを除き、同じであった（表 2.7.3.3.1.1-1）。

さらに、進行型 MS（Lublin と Reingold の臨床的分類¹³⁾によって定義された一次性進行型、二次性進行型、又は進行性再発型 MS）は除外された。MS 再発が無作為化前 50 日以内に認められた者及び／又は無作為化前に前回の再発から症状が安定していなかった者は除外された。

表 2.7.3.3.1.1-1 第 II 相及び第 III 相試験における NMO の診断及び既往歴並びに
前治療歴に基づいた除外基準の比較

Prior Treatment	Time Since Last Treatment in Study			
	109MS301	109MS302	C-1900	109MS305
Diagnosis or history of NMO	N.A.	N.A.	N.A.	No history
BG00012 or fumaric esters	No exposure	No exposure	No exposure	No exposure
Total lymphoid irradiation	No exposure	No exposure	No exposure	No exposure
Cladribine or any therapeutic monoclonal antibody (except natalizumab)	No exposure	No exposure	No exposure	No exposure
T-cell or T-cell receptor vaccination	No exposure	No exposure	No exposure	No exposure
Mitoxantrone, cyclophosphamide	1 year	1 year	1 year	1 year
Cyclosporine, azathioprine, methotrexate, natalizumab, IVIG, plasmapheresis, or cytapheresis	6 months	6 months	6 months	6 months
mycophenolate mofetil	6 months	N.A.	N.A.	6 months
Fingolimod, laquinimod	N.A.	N.A.	N.A.	6 months
Interferons	3 months	3 months	3 months	3 months
Other study drug or approved therapy for investigational use	6 months	6 months	6 months	6 months
Glatiramer acetate	3 months	No exposure	3 months	3 months
IV or oral corticosteroids	50 days	50 days	30 days	50 days
4-aminopyridine or related products	50 days	50 days	30 days	50 days

2.7.3.3.1.2 ベースライン時の人口統計学的特性及び地域の分布

各試験における被験者の年齢、性別、身長、及び体重といった人口統計学的特性に投与群間でおおむね不均衡はみられなかった。投与群及び試験を通じて、女性の割合は約 70%であった（表 2.7.3.3.1.5-1）。外国人被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験では、被験者の大多数（78%超）が白人であった。109MS305 試験（パート 1）では、被験者の 51%が日本人であった。日本人被験者集団における身長及び体重の平均値は、外国人被験者集団に比べて低かった。

2.7.3.3.1.3 ベースライン時の疾患特性

各試験において、被験者はベースラインの約 4～6 年前に MS と診断されており、ほとんどの被験者でベースライン前 12 ヶ月以内に 1～2 回再発していた。ベースライン時の EDSS スコアの平均値は約 1.8～2.9 であった。各試験における診断からの経過期間（表 2.7.3.3.1.5-2）、過去 12 ヶ月及び 3 年間の再発数並びに直近の再発からの経過期間（表 2.7.3.3.1.5-3）といったベースライン時の疾患特性に群間でおおむね不均衡はみられなかった。同様に、EDSS についても投与群間でおおむね不均衡はみられなかった（表 2.7.3.3.1.5-2）。

各試験内におけるベースライン時の McDonald の診断基準値に群間でおおむね不均衡はみられなかった（表 2.7.3.3.1.5-4）。試験を通じ、2 回以上の増悪及び 2 個以上の臨床的他覚的という McDonald の診断基準 1 に基づいて MS と診断された被験者が 80%超を占めた。C-1900 試験は McDonald の診断基準⁶⁹⁾（2001 年版）を、109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験は McDonald の診断基準改訂版³⁶⁾（2005 年版）を使用しているが、MRI による時間的多発性及び空間的多発性の証明に加えられた変更は、MS 確定診断における高い特異性と真度を維持することが明らかになっている⁷⁰⁾。したがって、C-1900 試験の被験者の MS 診断は、他の 3 試験の被験者のものと同等と考えられる。

2.7.3.3.1.4 ベースライン時の MRI 評価

試験を通じ、ベースライン時の Gd 造影病巣数は平均 1.2～2.7 個、T2 高信号病巣容積は平均約 6～15 cm³、T1 低信号病巣容積は平均約 2.0～3.7 cm³であった。各試験内におけるベースライン時の MRI 評価に群間でおおむね不均衡はみられなかった（表 2.7.3.3.1.5-5）。海外試験である 109MS302 試験の被験者集団では、他の評価試験の被験者集団に比べ、Gd 造影病巣数及び T2 高信号病巣容積の平均値が高かったが、これらのパラメーターの SD は大きく、他の試験と重なっていたため、これらの差は重要でない可能性が示唆された。

2.7.3.3.1.5 MS 前治療歴

試験を通じ、被験者は様々な MS 前治療を受けていた。109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験（パート 1）では、被験者の 40%以上が治験薬投与前に何らかの MS 治療薬投与を受けていたが、C-1900 試験では、MS 前治療を受けていた被験者は全体で 40%に満たなかった。MS 前治療を受けていた被験者のうち最も多くみられた前治療は、ステロイド及び IFN であった。各試験における MS 前治療歴に群間でおおむね不均衡はみられなかった（表 2.7.3.3.1.5-6）。

表 2.7.3.3.1.5-1 有効性評価／参考試験の人口統計学的特性

	Foreign Subjects						Japanese and Foreign Subjects		Japanese Subjects Only	
	Study 301		Study 302		Study C-1900 Part 1		Study 305 Part 1		Study 305 Part 1	
	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg BID
No. of subjects	408	410	363	359	65	63	113	111	58	56
Age (years)										
Mean (SD)	38.5 (9.14)	38.1 (9.11)	36.9 (9.24)	37.8 (9.35)	35.6 (8.17)	37.3 (9.06)	36.0 (7.46)	37.3 (8.27)	36.4 (7.24)	38.4 (8.16)
<40	206 (50)	224 (55)	213 (59)	208 (58)	42 (65)	33 (52)	80 (71)	65 (59)	40 (69)	32 (57)
≥40	202 (50)	186 (45)	150 (41)	151 (42)	23 (35)	30 (48)	33 (29)	46 (41)	18 (31)	24 (43)
%Female	75	72	69	68	55	67	74	70	79	79
Height (cm)										
Mean (SD)	167.1 (9.00)	167.5 (9.77)	168.9 (9.44)	168.5 (9.90)	170.4 (8.30)	168.1 (8.37)	165.5 (10.24)	165.5 (9.77)	161.7 (8.14)	160.6 (7.10)
Weight (kg)										
Mean (SD)	71.14 (17.005)	70.66 (18.537)	72.64 (16.897)	71.90 (17.892)	70.6 (12.60)	67.7 (14.11)	63.42 (15.510)	64.30 (15.641)	56.59 (11.897)	57.23 (11.474)
Geographic location					N.R.	N.R.			N.A.	N.A.
Region 1 ^a	64 (16)	65 (16)	73 (20)	65 (18)						
Region 2 ^b	172 (42)	174 (42)	55 (15)	55 (15)						
Region 3 ^c	172 (42)	171 (42)	235 (65)	239 (67)						
Asia-Pacific (Japan, Korea, Taiwan)							41 (36) 72 (64)	41 (37) 70 (63)		

a United States and Puerto Rico (Study 302 only)

b Canada, Western Europe, Israel, New Zealand, Australia (Study 301 only), South Africa (Study 301 only), and Costa Rica (Study 302 only)

c Eastern Europe, India, Mexico, and Guatemala (Study 301 only)

Note: Numbers in parentheses are percentages, unless specified.

Sources: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 10-3, 5.3.5.1-3 109MS302, Table 20, 5.3.5.1-1 C-1900, Table 10.1-2 より改変, 5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 11, Table 72

表 2.7.3.3.1.5-2 有効性評価／参考試験の MS の既往歴及びベースライン時の EDSS

	Foreign Subjects						Japanese and Foreign Subjects		Japanese Subjects Only	
	Study 301		Study 302		Study C-1900 Part 1		Study 305 Part 1		Study 305 Part 1	
	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg BID
No. of subjects	408	410	363	359	65	63	113	111	58	56
Time since first MS symptoms (years)										
Mean (SD)	8.5 (6.84)	8.5 (6.79)	7.6 (5.98)	8.2 (6.89)	N.R.	N.R.	6.7 (5.72)	7.1 (5.91)	N.R.	N.R.
Median (min, max)	7.0 (0, 32)	7.0 (0, 42)	6.0 (0, 33)	7.0 (0, 35)	6.0 (0, 28)	6.0 (1, 29)	6.0 (0, 39)	6.0 (0, 27)	N.R.	N.R.
Time since diagnosis of MS (years)										
Mean (SD)	5.8 (5.78)	5.6 (5.39)	4.8 (5.01)	4.9 (5.11)	N.R.	N.R.	3.9 (3.84)	5.0 (5.62)	N.R.	N.R.
Median (min, max)	4.0 (0, 31)	4.0 (0, 32)	4.0 (0, 33)	3.0 (0, 30)	4.0 (0, 26)	3.0 (0, 21)	4.0 (0, 14)	3.0 (0, 20)	N.R.	N.R.
EDSS										
≤2	202 (50)	212 (52)	160 (44)	161 (45)	30 (46)	26 (41)	77 (68)	65 (59)	42 (72)	36 (64)
>2	206 (50)	197 (48)	203 (56)	198 (55)	35 (54)	37 (59)	36 (32)	46 (41)	16 (28)	20 (36)
Mean (SD)	2.48 (1.241)	2.40 (1.290)	2.59 (1.170)	2.56 (1.202)	2.67 (1.229)	2.87 (1.333)	1.91 (1.256)	2.17 (1.323)	1.76 (1.254)	1.91 (1.335)
Median (min, max)	2.50 (0.0, 6.0)	2.00 (0.0, 6.5)	2.50 (0.0, 5.0)	2.50 (0.0, 5.5)	2.50 (0.0, 5.0)	2.50 (1.0, 5.0)	2.00 (0.0, 5.0)	2.00 (0.0, 5.0)	1.50 (0.0, 5.0)	2.00 (0.0, 4.5)

Sources: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 10-6, Table 10-8, 5.3.5.1-3 109MS302, Table 23, Table 25, 5.3.5.1-1 C-1900, c, 5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 12, Table 14, Table 128

2.7.3 臨床的有効性

フマル酸ジメチル

表 2.7.3.3.1.5-3 有効性評価／参考試験のベースライン時の MS 再発歴

	Foreign Subjects						Japanese and Foreign Subjects		Japanese Subjects Only	
	Study 301		Study 302		Study C-1900 Part 1		Study 305 Part 1		Study 305 Part 1	
	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg BID
No. of subjects	408	410	363	359	65	63	113	111	58	56
No. of relapses within the past 12 months										
0	18 (4)	13 (3)	9 (2)	13 (4)	1 (2)	0	3 (3)	2 (2)	2 (3)	1 (2)
1	274 (67)	276 (67)	245 (67)	239 (67)	47 (72)	39 (62)	71 (63)	67 (60)	37 (64)	34 (61)
2	98 (24)	100 (24)	92 (25)	91 (25)	11 (17)	21 (33)	35 (31)	34 (31)	17 (29)	16 (29)
3	12 (3)	19 (5)	11 (3)	14 (4)	5 (8)	3 (5)	3 (3)	7 (6)	2 (3)	4 (7)
≥4	6 (1)	2 (<1)	5 (1)	2 (<1)	1 (2)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (2)
Mean (SD)	1.3 (0.67)	1.3 (0.67)	1.4 (0.80)	1.3 (0.63)	N.R.	N.R.	1.4 (0.67)	1.4 (0.68)	1.3 (0.60)	1.5 (0.74)
Median (min, max)	1.0 (0, 4)	1.0 (0, 6)	1.0 (0, 8)	1.0 (0, 4)	1.0 (0, 4)	1.0 (1, 3)	1.0 (0, 5)	1.0 (0, 4)	1.0 (0, 3)	1.0 (0, 4)
No. of relapses within the past 3 years										
0	3 (<1)	4 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (2)	1 (<1)	2 (3)	1 (2)
1	92 (23)	83 (20)	76 (21)	75 (21)	12 (18)	8 (13)	39 (35)	32 (29)	22 (38)	15 (27)
2	133 (33)	165 (40)	148 (41)	146 (41)	25 (38)	21 (33)	30 (27)	35 (32)	12 (21)	15 (27)
3	117 (29)	90 (22)	81 (22)	78 (22)	20 (31)	18 (29)	24 (21)	23 (21)	11 (19)	13 (23)
≥4	62 (15)	68 (17)	54 (15)	59 (16)	8 (12)	16 (25)	17 (15)	20 (18)	10 (17)	12 (21)
Mean (SD)	2.5 (1.56)	2.5 (1.44)	2.5 (1.46)	2.4 (1.27)	N.R.	N.R.	2.3 (1.49)	2.5 (1.67)	2.3 (1.71)	2.7 (1.89)
Median (min, max)	2.0 (0, 12)	2.0 (0, 11)	2.0 (0, 10)	2.0 (0, 8)	2.0 (1, 10)	3.0 (1, 7)	2.0 (0, 8)	2.0 (0, 11)	2.0 (0, 8)	2.0 (0, 11)
Time since most recent pre-study relapse (months)										
n	408	409	362	359	65	63	113	111	58	56
Mean (SD)	6.6 (7.27)	6.6 (7.01)	6.5 (5.72)	6.1 (4.24)	N.R.	N.R.	6.4 (6.53)	5.5 (4.71)	7.5 (8.38)	6.0 (6.03)
Median (min, max)	5.0 (1, 119)	5.0 (1, 95)	5.0 (1, 64)	5.0 (1, 42)	7.0 (2, 32)	5.0 (1, 12)	5.0 (1, 54)	4.0 (1, 43)	5.0 (2, 54)	5.0 (1, 43)

Sources: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 10-7, 5.3.5.1-3 109MS302, Table 24, 5.3.5.1-1 C-1900, Table 10.1-4, 5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 15, Table 112

2.7.3 臨床的有効性

フマル酸ジメチル

表 2.7.3.3.1.5-4 有効性評価／参考試験のベースライン時の McDonald の診断基準

	Foreign Subjects						Japanese and Foreign Subjects		Japanese Subjects Only	
	Study 301		Study 302		Study C-1900 Part 1		Study 305 Part 1		Study 305 Part 1	
	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg BID
No. of subjects	408	410	363	359	65	63	113	111	58	56
McDonald criteria										
1	338 (83)	336 (82)	309 (85)	291 (81)	59 (91)	50 (79)	91 (81)	93 (84)	47 (81)	51 (91)
2	54 (13)	52 (13)	37 (10)	38 (11)	6 (9)	12 (19)	12 (11)	11 (10)	4 (7)	4 (7)
3	9 (2)	16 (4)	12 (3)	22 (6)	0	1 (2)	6 (5)	5 (5)	5 (9)	0
4	7 (2)	6 (1)	5 (1)	8 (2)	0	0	4 (4)	2 (2)	2 (3)	1 (2)

Sources: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 10-5, 5.3.5.1-3 109MS302, Table 22, 5.3.5.1-1 C-1900, Table 10.1-6, 5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 13

表 2.7.3.3.1.5-5 有効性評価／参考試験のベースライン時の MRI 評価

	Foreign Subjects						Japanese and Foreign Subjects		Japanese Subjects Only	
	Study 301		Study 302		Study C-1900 Part 1		Study 305 Part 1		Study 305 Part 1	
	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg BID
No. of subjects	180	176	167	169	65	63	113	111	58	56
Number of Gd-enhancing lesions Mean (SD)	1.6 (3.45)	1.2 (3.30)	2.7 (7.71)	2.7 (6.22)	1.6 (6.60)	1.3 (3.39)	1.5 (3.17)	1.6 (4.91)	1.6 (3.32)	1.3 (2.58)
Volume of T2 lesions (cm ³) Mean (SD)	6.5249 (7.6015)	8.4638 (10.0587)	14.5948 (13.2672)	13.8762 (13.34774)	N.R.	N.R.	8.1652 (10.25510)	6.7016 (7.73134)	8.0632 (8.89008)	5.7243 (7.26344)
Volume of T1 hypointense lesions (cm ³) Mean (SD)	2.2245 (3.97907)	3.0765 (4.68527)	3.7222 (5.26188)	3.594 (5.18089)	N.R.	N.R.	2.4011 (4.16231)	2.1880 (3.07797)	2.5104 (3.57846)	1.9785 (3.21246)

Note: In Studies 301 and 302, only MRI cohorts had MRI evaluations.

Sources: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 10-9, 5.3.5.1-3 109MS302, Table 26, 5.3.5.1-1 C-1900, Table 10.1-7, 5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 16, Table 135

表 2.7.3.3.1.5-6 MS 前治療歴

	Foreign Subjects						Japanese and Foreign Subjects		Japanese Subjects Only	
	Study 301		Study 302		Study C-1900 Part 1		Study 305 Part 1		Study 305 Part 1	
	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg BID
No. of subjects	408	410	363	359	65	63	113	111	58	56
No. of subjects treated with any MS medications prior to study entry (%) ^a	227 (56)	223 (54)	147 (40)	148 (41)	17 (26)	27 (43)	64 (57)	63 (57)	31 (53)	31 (55)
Glatiramer acetate	75 (18)	52 (13)	1 (<1)	1 (<1)	2 (3)	2 (3)	7 (6)	4 (4)	0	0
Interferon beta-1A	106 (26)	114 (28)	80 (22)	66 (18)	7 (11)	5 (8)	24 (21)	32 (29)	13 (22)	14 (25)
Interferon beta-1B	55 (13)	57 (14)	43 (12)	42 (12)	1 (2)	2 (3)	26 (23)	23 (21)	14 (24)	17 (30)
Interferon beta	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	1 (<1)	0	0	0
Fingolimod	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	6 (5)	10 (9)	5 (9)	9 (16)
Natalizumab	8 (2)	8 (2)	6 (2)	2 (<1)	N.R.	N.R.	3 (3)	1 (<1)	3 (5)	0
Steroids	38 (9)	40 (10)	24 (7)	29 (8)	8 (12)	13 (21)	10 (9)	13 (12)	3 (5)	7 (13)
Plasmapheresis or cytopheresis	3 (<1)	5 (1)	7 (2)	9 (3)	1 (2)	3 (5)	2 (2)	3 (3)	2 (3)	2 (4)

^a Breakdown of prior MS medications is a subset of all prior medications.

Sources: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 10-12 より改変, 5.3.5.1-3 109MS302, Table 29 より改変, 5.3.5.1-1 C-1900, Table 10.1-10 より改変, 5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 17, Table 121 より改変

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項には有効性の結果を提示する。臨床転帰を 2.7.3.3.2.1 項に、MRI 転帰を 2.7.3.3.2.2 項に、PRO の結果を 2.7.3.3.2.3 項に示す。

2.7.3.3.2.1 臨床評価項目

2.7.3.3.2.1.1 ARR

(1) 109MS301 試験と 109MS302 試験における投与 2 年目の ARR の比較

投与 2 年目の ARR は、109MS301 試験における副次評価項目、109MS302 試験における主要評価項目であった。

109MS301 試験と 109MS302 試験の個々の試験、及び併合解析において、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群ではプラセボ群と比較して投与 2 年目の調整した ARR が有意に低下した（表 2.7.3.3.2.1.1-1）。

- 109MS301 試験において、投与 2 年目の調整した ARR は、プラセボ群で 0.36 であったのに対し、BG00012 BID 群及び TID 群でそれぞれ 0.17 及び 0.19 であった（5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-5, Figure 11-3）。BG00012 BID 群及び TID 群では、投与 2 年目の調整した ARR がプラセボ群と比較してそれぞれ 53% 及び 48% 低下した（いずれの比較も $p < 0.0001$ ）。
- 109MS302 試験において、投与 2 年目の調整した ARR は、プラセボ群で 0.40 であったのに対し、BG00012 BID 群及び TID 群でそれぞれ 0.22 及び 0.20 であった（5.3.5.1-3 109MS302, Table 33, Figure 5）。BG00012 BID 群及び TID 群では、投与 2 年目の調整した ARR がプラセボ群と比較してそれぞれ 44% 及び 51% 低下した（いずれの比較も $p < 0.0001$ ）。
- 併合解析データ（109MS301 試験及び 109MS302 試験）において、投与 2 年目の調整した ARR は、プラセボ群で 0.37 であったのに対し、BG00012 BID 群及び TID 群でいずれも 0.19 であった。BG00012 BID 群及び TID 群では、投与 2 年目の調整した ARR がプラセボ群と比較していずれも 49% 低下した（いずれの比較も $p < 0.0001$ ）（表 2.7.3.3.2.1.1-1 [2.7.3.7 Appendix Table 6]）。

109MS301 試験及び 109MS302 試験における再発に関する評価項目の主解析は、治験実施計画書で規定され、INEC により確認された再発に基づいて行った（INEC の詳細は 2.7.3.1.4.1 項を参照）。109MS301 試験及び 109MS302 試験では、実施医療機関によって評価された治験実施計画書の定義に基づく客観的再発のほとんど（89～93%）が INEC により確認された（5.3.5.1-2 109MS301 11.2.2.3 項, 5.3.5.1-3 109MS302 11.2.1 項）。

個々の試験及び併合解析について、感度分析を 2 回実施した。1 回目の感度分析では、治験実施計画書で規定された INEC の評価を行わない客観的再発を用いて ARR を算出した。併合解析では、治験実施計画書で規定された客観的再発の調整した ARR をプラセボ群と比較したところ、BG00012 BID 群及び TID 群ではそれぞれ 47% 及び 48% の低下がみられた（いずれの比較も $p < 0.0001$ ）（2.7.3.7 Appendix Table 8）。2 回目の感度分析では、代替 MS 治療薬への切替え後の再発を含めて調整した ARR を算出した。代替 MS 治療開始後の再発を含めても、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群では投与 2 年目における ARR はプラセボ群と比較して統計学的に有意に低下し（いずれの比較も $p < 0.0001$ ）、その低下は主解析の結果と同程度であった（2.7.3.7 Appendix Table 9）。

(2) 試験間における投与 24 週目の ARR の比較

109MS301 試験及び 109MS302 試験でも投与 24 週目の ARR を求めたが、これはあらかじめ規定された評価項目でなかった。投与 24 週目の ARR は C-1900 試験及び 109MS305 試験（パート 1）のいずれにおいても三次評価項目であった。109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験（パート 1）では同じモデル（負の二項回帰、又は負の二項回帰でデータが分散しない場合は Poisson 回帰）、C-1900 試験では Poisson 回帰を用いて ARR を解析した。各試験の投与 24 週目における ARR の結果を表 2.7.3.3.2.1.1-2 に示す。

結果として、24 週間の ARR に対する BG00012 の一貫した効果が示された。

- 109MS301 試験及び 109MS302 試験のいずれの試験においても、BG00012 240 mg BID 群では調整した ARR がプラセボ群に比べて 43%低下した。再発率比（BG00012／プラセボ）は 109MS301 試験で 0.57（ $p=0.0027$ ）及び 109MS302 試験で 0.57（ $p=0.0015$ ）であった。
- C-1900 試験において、BG00012 240 mg TID 群では 24 週間の調整した ARR（0.44）がプラセボ群（0.65）に比べて 32%低下したが、再発率比（BG00012／プラセボ）は 0.68 であり、統計学的に有意な差は認められなかった。
- 109MS305 試験（パート 1）において、24 週間の調整した ARR は、BG00012 群で 0.45、プラセボ群で 0.65 であった。再発率比は 0.69 で、調整した ARR は 31%低下したが、統計学的に有意な差は認められなかった。
 - ・ 日本人被験者集団における 24 週間の調整した ARR は、BG00012 群で 0.60、プラセボ群で 1.17 であった。再発率比（BG00012／プラセボ）は 0.52 で、調整した ARR は 48%低下した。本部分集団解析については、ARR の投与群間の差が統計学的に有意か否かを検討するだけの検出力を備えていなかった。

109MS305 試験（パート 1）の日本人被験者、アジア人被験者（日本人を除く）、及び東欧人被験者における試験開始前 12 ヶ月以内に発現した平均再発回数は、それぞれ 1.4、1.3、及び 1.5 回であった。109MS305 試験（パート 1）におけるプラセボ群の日本人被験者とアジア人被験者では、調整した ARR の平均値が試験開始前の発現率に一致したのに対し、プラセボ群の東欧人被験者における調整した ARR の平均値は 0.20 と予想外に低く、その理由としてこの部分集団の被験者が少なかったこと、パート 1 の投与期間が短かったことが考えられる。しかし、パート 1 の主な MRI 評価項目に基づく MS 疾患活動性の低下レベルは 3 つの部分集団全てで同程度であり、東欧人部分集団において BG00012 の頑健な有効性が示されたことは重要である。さらに、ARR を含む臨床評価項目に関する BG00012 の有効性は、BG00012 の承認に至ったピボタル試験において明確に立証されているが、これらの試験の被験者のほとんどが白人であった。

2.7.3 臨床の有効性

フマル酸ジメチル

表 2.7.3.3.2.1.1-1 投与 2 年目における INEC により確認された ARR (ITT 解析対象集団 : 109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ])

	Study 301			Study 302			Pooled Analysis (Studies 301 + 302)		
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
No. (%) of subjects	408 (100)	410 (100)	416 (100)	363 (100)	359 (100)	345 (100)	771 (100)	769 (100)	761 (100)
No. (%) of subjects with									
0 relapses	237 (58)	312 (76)	321 (77)	223 (61)	266 (74)	269 (78)	460 (60)	578 (75)	590 (78)
1 relapse	115 (28)	75 (18)	64 (15)	83 (23)	71 (20)	51 (15)	198 (26)	146 (19)	115 (15)
2 relapses	44 (11)	19 (5)	20 (5)	44 (12)	14 (4)	21 (6)	88 (11)	33 (4)	41 (5)
3 relapses	8 (2)	1 (<1)	9 (2)	11 (3)	7 (2)	3 (<1)	19 (2)	8 (1)	12 (2)
4 or more relapses	4 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	6 (<1)	4 (<1)	3 (<1)
Total no. of relapses	246	128	140	212	124	106	458	252	246
Total subject-years followed	612.35	628.61	633.48	561.43	552.99	529.80	1173.8	1181.6	1163.3
Unadjusted rate ^a	0.402	0.204	0.221	0.378	0.224	0.200	0.390	0.213	0.211
Subject rate: mean ^b	0.550	0.242	0.244	0.497	0.266	0.315	0.525	0.253	0.277
Adjusted rate ^c	0.364	0.172	0.189	0.401	0.224	0.198	0.371	0.191	0.191
95% CI	0.303, 0.436	0.138, 0.214	0.153, 0.234	0.329, 0.488	0.179, 0.282	0.156, 0.252	0.326, 0.423	0.164, 0.224	0.163, 0.224
Rate ratio ^{c, d}		0.473	0.521		0.560	0.495		0.515	0.515
95% CI		0.365, 0.613	0.404, 0.670		0.423, 0.740	0.369, 0.662		0.427, 0.621	0.427, 0.622
p-value ^{c, e}		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001

a For the treatment group, total number of relapses/total subject-years followed

b For each subject, (number of relapses/years followed), then averaged over the treatment group

c Estimated from negative binomial regression adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.

d Ratio of active to placebo

e Versus placebo

Sources: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-5, 5.3.5.1-3 109MS302, Table 33, 2.7.3.7 Appendix Table 6

表 2.7.3.3.2.1.1-2 投与 24 週目における ARR (109MS301 試験、109MS302 試験、C-1900 試験 [パート 1]、及び 109MS305 試験 [パート 1])

	Foreign Subjects						Japanese and Foreign Subjects		Japanese Subjects Only	
	Study 301 (Weeks 1-24)		Study 302 (Weeks 1-24)		Study C-1900 Part 1 (Weeks 1-24)		Study 305 Part 1 (Weeks 1-24)		Study 305 Part 1 (Weeks 1-24)	
	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg BID
No. of subjects	408	410	363	359	65	63	113	111	58	56
Total no. of relapses	77	44	94	50	19	12	42	32	32	21
Total subject-years followed	181.23	175.81	163.42	155.29	29.23	26.97	50.66	49.43	25.80	24.52
Unadjusted rate ^a	0.425	0.250	0.575	0.322	0.65	0.44	0.829	0.647	1.240	0.856
Adjusted rate ^b 95% CI	0.350 0.269, 0.454	0.198 0.143, 0.275	0.543 0.433, 0.681	0.311 0.232, 0.418	0.65 0.43, 1.01	0.44 0.26, 0.76	0.651 0.453, 0.936	0.450 0.300, 0.677	1.171 0.788, 1.739	0.604 0.363, 1.006
Rate ratio ^{b,c} 95% CI		0.567 0.391, 0.822		0.573 0.406, 0.808		0.68 0.34, 1.35		0.692 0.432, 1.108		0.516 0.288, 0.926
p-value ^b		0.0027		0.0015		0.272		0.1251		N.A.

a The ARR is calculated as the total number of relapses occurred during the time interval for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the time interval.

b Studies 301 and 302: Based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.

Study C-1900 Part 1: Based on Poisson regression, adjusted for number of relapses in the 1 year prior to study entry.

Study 305 Part 1: Based on negative binomial regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region (Japan/Non-Japan) and number of relapses in the 1 year prior to study entry.

Study 305 Part 1 (Japan Subjects only): Based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), and number of relapses in the 1 year prior to study entry.

c Rate ratio is the relapse rate of the active group divided by that of the placebo group.

Sources: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 14-47, 5.3.5.1-3 109MS302, Table 105, 5.3.5.1-1 C-1900, Table 11.3-1, 5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 35, Table 177

2.7.3.3.2.1.2 再発被験者の割合及び再発リスク

初回再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線から、再発被験者の割合を推定した。

(1) 109MS301 試験及び 109MS302 試験における投与 2 年目の再発データの比較

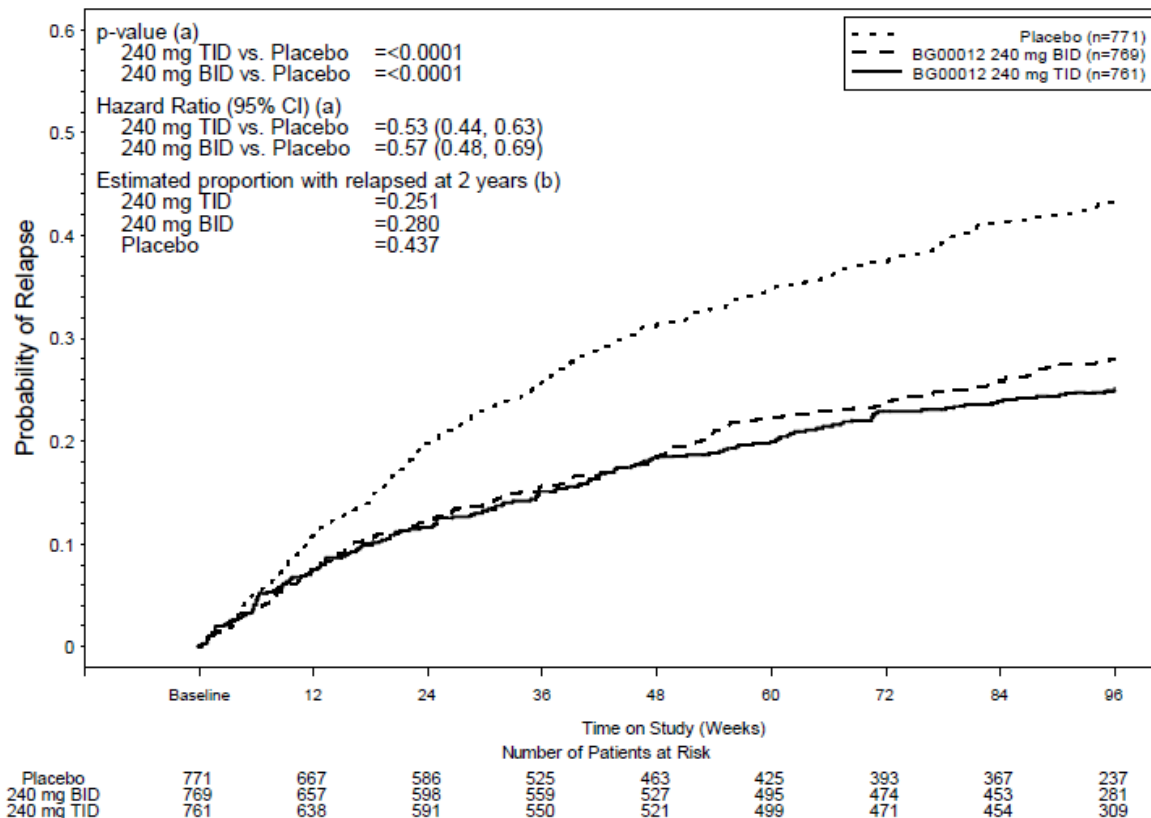
投与 2 年目の再発被験者の割合は、109MS301 試験における主要評価項目、109MS302 試験における副次評価項目であった。

BG00012 240 mg BID 群及び TID 群における再発被験者の割合のプラセボ群と比べた有意な低下は、個々の試験間で一貫していた。

- 109MS301 試験では、投与 2 年目の再発被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値がプラセボ群で 46%であったのに対し、BG00012 BID 群では 27%、TID 群では 26%であった。BG00012 BID 群及び TID 群では、投与 2 年目の再発リスクがプラセボ群に比べてそれぞれ 49%及び 50%低下した（いずれの比較も $p<0.0001$ ）（5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-1）。
- 109MS302 試験では、投与 2 年目の再発被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値がプラセボ群で 41%であったのに対し、BG00012 BID 群では 29%、TID 群では 24%であった。BG00012 BID 群及び TID 群では、投与 2 年目の再発リスクがプラセボ群に比べてそれぞれ 34% ($p=0.0020$) 及び 45% ($p<0.0001$) 低下した（5.3.5.1-3 109MS302, Table 36）。
- 併合解析では、投与 2 年目の再発被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値がプラセボ群で 44%であったのに対し、BG00012 BID 群では 28%、TID 群では 25%であった。プラセボ群と BG00012 群の曲線は 2 年間の投与期間終了まで分岐したままであった。BG00012 BID 群及び TID 群では、投与 2 年目の再発リスクがプラセボ群に比べてそれぞれ 43%及び 47%（いずれの比較も $p<0.0001$ ）低下した（2.7.3.7 Appendix Table 12）。
- ・ 初回再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線から、投与 12 週目前からプラセボ群はほぼ重なっていた BG00012 BID 群及び TID 群の曲線と分岐し始めることが判明した。
- ・ さらに、いずれの用量の BG00012 群においても、再発までの期間を延長し、プラセボ群における初回再発までの期間の第 1 四分位値が 35 週であったのに対し、BG00012 BID 群及び TID 群ではそれぞれ 80 週及び 96 週であった（2.7.3.7 Appendix Table 12、図 2.7.3.3.2.1.2-1）。

ロジスティック回帰を用いて併合解析の感度分析を実施し、転帰としての再発状況を解析した。再発状況が不明の被験者については、その被験者が MS 再発又は有効性の欠如を示唆する理由で試験への参加又は治験薬投与を中止した場合、又は代替 MS 治療薬に切り替えた場合に、再発があったとみなした。この感度分析において、再発が確認された又は再発とみなされた被験者の割合は、プラセボ群で 42%、BG00012 BID 群及び TID 群でそれぞれ 27%及び 26%であった。これらの結果より、BG00012 BID 群又は TID 群では、再発のオッズがプラセボ群に比べてそれぞれ 51%及び 54%有意に低下した（いずれの比較も $p<0.0001$ ）ことが示され、主解析の頑健性が確認された（2.7.3.7 Appendix Table 13）。

結果を総合的に検討したところ、投与効果推定値とそれぞれの CI 及び推定される群内の割合の経時的推移からみて、2 試験を通じた再発被験者の割合に対する治療効果（BG00012 対プラセボ）及び試験効果（109MS301 試験対 109MS302 試験）に差はないように思われた。



NOTE 1: Only relapses confirmed by the INEC are included in the analysis.

2: Subjects who did not experience a relapse prior to switching to alternative MS medications or withdrawal from study are censored at the time of switch/withdrawal.

a P-value and hazard ratio (active/placebo) are based on Cox proportional hazards model, with study as the stratifying variable, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region, and number of relapses in the 1 year prior to study entry.

b Kaplan-Meier estimate of the proportion of subjects relapsed within 2 years.

SOURCE: ISE/CSR/F-RLPSI-IST-POOL.SAS

DATE: 06JAN2012

図 2.7.3.3.2.1.2-1 INEC により確認された初回再発までの期間
(ITT 解析対象集団 : 109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ])

(2) 試験間の投与 24 週目の再発被験者の割合の比較

投与 24 週目の再発被験者の割合は、109MS301 試験、109MS302 試験、又は C-1900 試験では評価項目ではなかったが、データを収集し、投与 24 週目の再発被験者の割合を推定した。109MS305 試験（パート 1）では、投与 24 週目の再発被験者の割合は三次評価項目であった。

- 109MS301 試験では、投与 24 週目の再発被験者の割合の推定値は、プラセボ群で 17%であったのに対し、BG00012 BID 群では 11%であった。モデルから得られたハザード比は 0.62 で、全被験者集団における投与 24 週目の再発リスクはプラセボ群と比べて統計学的に有意な 38%の低下を示した ($p=0.0149$) (2.7.3.7 Appendix Table 49)。
- 109MS302 試験では、投与 24 週目の再発被験者の割合の推定値は、プラセボ群で 23%であったのに対し、BG00012 BID 群では 14%であった。モデルから得られたハザード比は 0.59 で、全被験者集団における投与 24 週目の再発リスクはプラセボ群と比べて統計学的に有意な 41%の低下を示した ($p=0.0042$) (2.7.3.7 Appendix Table 50)。
- C-1900 試験では、投与 24 週目の再発被験者の割合の推定値は、プラセボ群で 25%であったのに対し、BG00012 240 mg TID 群では 21%であった。モデルから得られたハザード比は 0.80

で、全被験者集団における投与 24 週目の再発リスクはプラセボ群と比べて統計学的に有意でない 20%の低下を示した ($p=0.5498$) (2.7.3.7 Appendix Table 51)。

- 109MS305 試験 (パート 1) では、投与 24 週目の再発被験者の割合の推定値は、プラセボ群で 30%であったのに対し、BG00012 BID 群では 21%であった。モデルから得られたハザード比は 0.58 で、全被験者集団における投与 24 週目の再発リスクはプラセボ群と比べて統計学的に有意な 42%の低下を示した ($p=0.0472$) (5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 36)。
- ・ 日本人被験者集団では、投与 24 週目の再発被験者の割合の推定値は、プラセボ群で 45%であったのに対し、BG00012 BID 群で 26%であった。モデルから得られた BG00012 群のプラセボ群に対するハザード比は 0.44 (95% CI : 0.23~0.87) で、投与 24 週目の再発リスクがプラセボ群と比べて 56% (95% CI : 13.1~77.4%) 低下した (5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 173)。

2.7.3.3.2.1.3 障害に関する評価項目

(1) 109MS301 試験及び 109MS302 試験における投与 2 年目の EDSS の比較

投与 2 年目の障害進行は 109MS301 試験及び 109MS302 試験の副次評価項目であり、EDSS により評価した。109MS301 試験及び併合解析において、BG00012 両群における EDSS スコアのプラセボ群と比した低下は、統計学的に有意であった (表 2.7.3.3.2.1.3-1)。109MS302 試験において、BG00012 両群における EDSS スコアのプラセボ群と比した変化は、統計学的に有意ではなかった。

- 109MS301 試験では、投与 2 年目における障害進行が認められた被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値がプラセボ群で 27%であったのに対し、BG00012 BID 群及び TID 群ではそれぞれ 16% 及び 18%であった。BG00012 240 mg BID 群及び TID 群では、投与 2 年目における障害進行が認められた被験者の割合が、プラセボ群に比べてそれぞれ 38% ($p=0.005$) 及び 34% ($p=0.0128$) 低下した (5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-6, Figure 11-5)。
- 109MS302 試験では、投与 2 年目における障害進行が認められた被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値がプラセボ群で 17%であったのに対し、BG00012 BID 群及び TID 群ではいずれも 13% であった (5.3.5.1-3 109MS302, Table 38, Figure 9)。BG00012 240 mg BID 群及び TID 群では、投与 2 年目における障害進行が認められた被験者の割合が、プラセボ群に比べてそれぞれ 21% ($p=0.254$) 及び 24% ($p=0.204$) 低下した (5.3.5.1-3 109MS302, 11.2.2.4 項)。
- 併合解析では、投与 2 年目における障害進行が認められた被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値がプラセボ群で 22%であったのに対し、BG00012 BID 群及び TID 群ではそれぞれ 15%及び 16%であった。BG00012 240 mg BID 群及び TID 群では、投与 2 年目における障害進行が認められた被験者の割合が、プラセボ群に比べてそれぞれ 32% ($p=0.0034$) 及び 30% ($p=0.0059$) 低下した (2.7.3.7 Appendix Table 16)。

109MS302 試験において、プラセボ群で障害進行がみられた被験者の割合が予想外に低かった理由をさらに検討するため、暫定的に障害進行とみなされて試験を中止した被験者又は代替 MS 治療薬への切替えのために障害進行を確認できなかった被験者を障害進行が認められたと仮定して、109MS302 試験に関する追加の ad hoc 解析を実施した。その結果、障害進行と確認される前に試験中止又は代替 MS 治療薬への切替えによるデータ打切りの対象となった被験者の割合がプ

ラセボ群で高かったことが、109MS302 試験における疾患進行に関する主解析に影響を及ぼした可能性が示唆された。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データから、12 週間及び 24 週間持続する障害進行に対する治療効果に関して、有効かつ記述的に一貫した点推定値が示された（図 2.7.3.3.2.1.3-1、図 2.7.3.3.2.1.3-2）。これらの図に示されるように、ハザード比の点推定値の大きさ及びそれらの 95% CI の重なりから、この 2 試験の障害進行に対する治療効果（BG00012 対プラセボ）に差はないことが示唆された（図 2.7.3.3.2.1.3-1、図 2.7.3.3.2.1.3-2）。さらに、EDSS に基づき評価した 12 週間持続する障害進行に関する併合データにおける試験間の治療効果の不均一性について評価するため、試験と投与群の交互作用項について検討した結果、統計学的に有意な差は認められなかった（ $p=0.7182$ ）（2.7.3.7 Appendix Table 18）。このことは、治療効果はおおむね試験間で一致しており、併合データの根拠がさらに裏付けられることを示している。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の個々の試験の投与 2 年目における疾患進行について、被験者が代替 MS 治療薬に切り替えた後のデータを含めるために追加の感度分析を実施した。この感度分析でも障害進行に対する BG00012 の効果は主解析と一致していた（109MS301 試験の結果を 2.7.3.7 Appendix Table 42 に示し、109MS302 試験の結果を 2.7.3.7 Appendix Table 43 に示す）。この感度分析から、投与 2 年目の疾患進行に関する主解析における代替 MS 治療薬への切替え後のデータに対する影響は、極めてわずかであったことが示唆された。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データに対する感度分析を実施し、再発なしの障害進行について解析した。ただし、障害進行の開始から確認までのいずれかの時点で再発が認められた場合、その障害進行は真の障害進行とはみなさなかった。障害進行に及ぼす BG00012 の効果は再発がみられないことによって大きな影響を受けず、両 BG00012 群はプラセボ群と比較して約 24%の低下がみられたが、統計学的に有意な差は認められなかった（BG00012 240 mg BID 群及び TID 群でそれぞれ $p=0.0534$ 及び $p=0.0570$ ）（2.7.3.7 Appendix Table 19）。これらの結果は、BG00012 の治療効果が炎症に対する効果とは別に生じたものである可能性を示している。

2.7.3 臨床的有効性

フマル酸ジメチル

表 2.7.3.3.2.1.3-1 EDSS スコアの上昇により評価した投与 2 年目における持続的障害進行開始までの期間

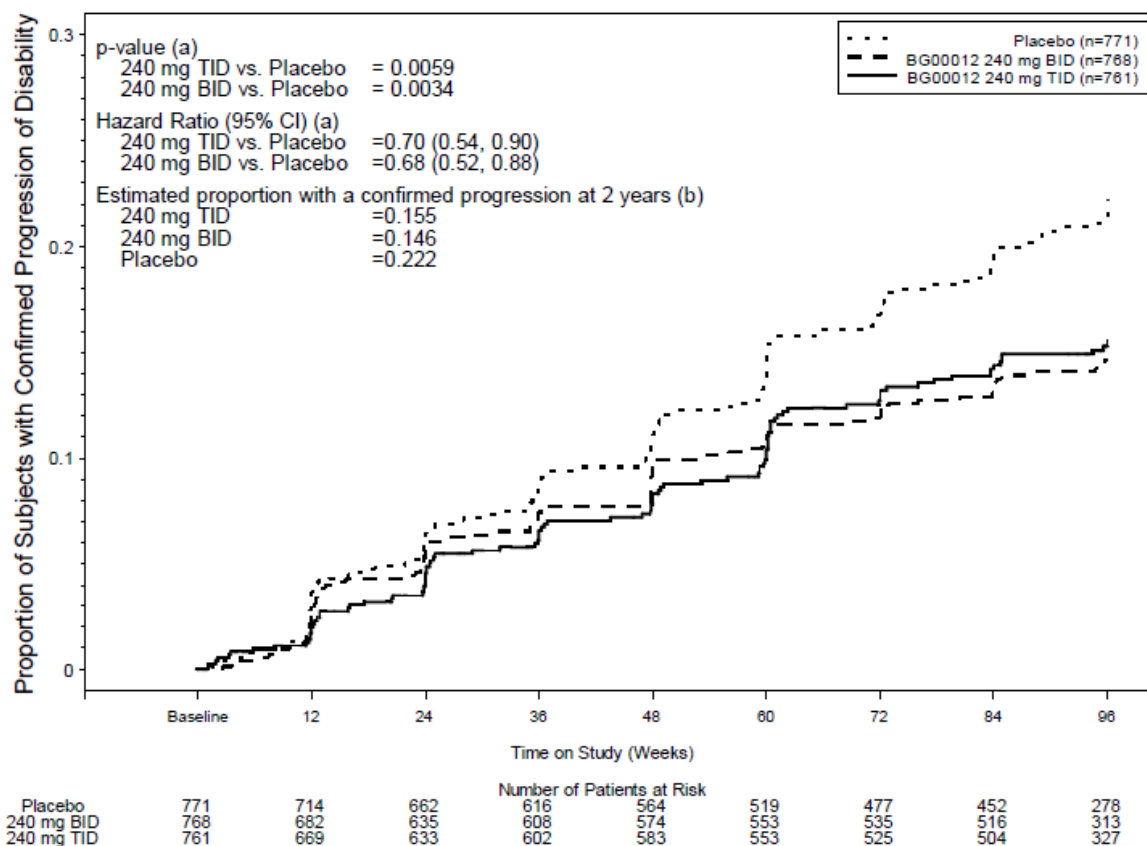
	Study 109MS301			Study 109MS302			Pooled Analysis (109MS301 + 109MS302)		
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
No. (%) of subjects	408 (100)	409 (100)	416 (100)	363 (100)	359 (100)	345 (100)	771 (100)	768 (100)	761 (100)
12-week confirmation									
No. (%) progressed	89 (22)	57 (14)	62 (15)	52 (14)	40 (11)	38 (11)	141 (18)	97 (13)	100 (13)
Estimated proportion who progressed ^a	0.271	0.164	0.177	0.169	0.128	0.130	0.222	0.146	0.155
Hazard ratio ^b 95% CI		0.62 0.44, 0.87	0.66 0.48, 0.92		0.79 0.52, 1.19	0.76 0.50, 1.16		0.68 0.52, 0.88	0.70 0.54, 0.90
p-value ^c		0.0050	0.0128		0.2536	0.2041		0.0034	0.0059
24-week confirmation									
No. (%) progressed	57 (14)	44 (11)	41 (10)	39 (11)	24 (7)	25 (7)	96 (13)	68 (9)	66 (9)
Estimated proportion who progressed ^a	0.169	0.128	0.119	0.125	0.078	0.086	0.148	0.105	0.104
Hazard ratio ^b 95% CI		0.77 0.52, 1.14	0.69 0.46, 1.04		0.62 0.37, 1.03	0.67 0.40, 1.11		0.71 0.52, 0.96	0.68 0.50, 0.94
p-value ^c		0.1893	0.0760		0.0630	0.1172		0.0278	0.0177

a At 96 weeks from Kaplan-Meier curve

b Ratio of active to placebo

c Versus placebo

Sources: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-6, Table11-7, 5.3.5.1-3 109MS302, Table 38, Table 119, 2.7.3.7 Appendix Table 16, Table 17



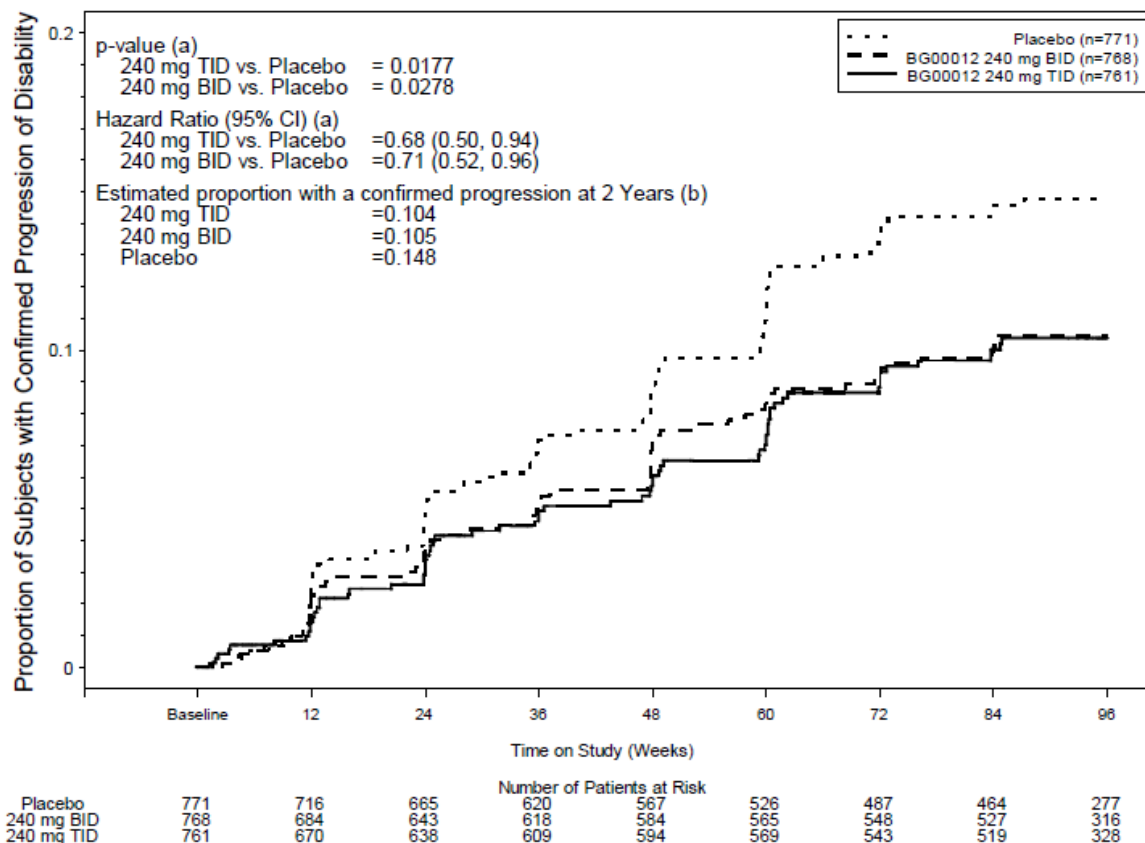
NOTE: Confirmed progression of disability is defined as at least 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 12 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 12 weeks.

- a P-value and hazard ratio (active/placebo) based on a stratified Cox proportional hazards model, with study as the stratifying variable, adjusted for age (<40 vs ≥ 40), baseline EDSS and region.
 b Kaplan-Meier estimate of the proportion of subjects confirmed progression within 2 years.

SOURCE: ISE/CSR/F-PROG-12WK-POOL.SAS

DATE: 29NOV2011

図 2.7.3.3.2.1.3-1 EDSS スコアの上昇により評価した投与 2 年目における 12 週間持続する障害進行開始までの期間(ITT 解析対象集団: 109MS301 試験及び 109MS302 試験[併合データ])



NOTE: Confirmed progression of disability is defined as at least 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 24 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 24 weeks.

a P-value and hazard ratio (active/placebo) based on a stratified Cox proportional hazards model, with study as the stratifying variable, adjusted for age (<40 vs ≥ 40), baseline EDSS and region.

b Kaplan-Meier estimate of the proportion of subjects confirmed progression within 2 years.

SOURCE: ISE/CSR/F-PROG-24WK-POOL.SAS

DATE: 18NOV2011

図 2.7.3.3.2.1.3-2 EDSS スコアの上昇により評価した投与 2 年目における 24 週間持続する障害進行開始までの期間 (ITT 解析対象集団: 109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ])

(2) 109MS301 試験及び 109MS302 試験の投与 2 年目の MSFC の比較

109MS301 試験及び 109MS302 試験では、MSFC は三次評価項目であった。EDSS では神経学的機能の全ての側面を均等に評価できないことが認識されているため、MSFC も併せて評価した。MSFC は認知機能、上肢及び下肢機能／歩行についての神経学的検査である。MSFC z-スコアの正の変化は改善を示し、負の変化は悪化を示す。

109MS301 試験及び併合解析において、BG00012 両群における MSFC スコアのプラセボ群と比べた変化は、統計学的に有意であった。109MS302 試験において、BG00012 両群における MSFC スコアのプラセボ群と比べた変化は、統計学的に有意ではなかった。

- 109MS301 試験では、MSFC z スコアのベースライン時から投与 2 年目までの平均変化量がプラセボ群で -0.07 であったのに対し、BG00012 BID 群では 0.09、TID 群では 0.06 であった。プラセボ群に比べて BG00012 BID 群及び TID 群で認められた MSFC z スコアの改善は、統計学的に有意であった（それぞれ $p=0.0006$ 及び $p=0.0004$ ）（5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-13）。
- 109MS302 試験では、MSFC z スコアのベースライン時から投与 2 年目までの平均変化量がプラセボ群で -0.03 であったのに対し、BG00012 BID 群では 0.02 ($p=0.0576$)、TID 群では 0.02

- ($p=0.1986$) であった (5.3.5.1-3 109MS302, Table 128)。
- MSFC に関する併合解析では、ベースライン時から投与 2 年目までの MSFC z-スコアの平均変化量は、プラセボ群では -0.05 であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では 0.05、BG00012 240 mg TID 群では 0.04 であった (表 2.7.3.3.2.1.3-2 及び図 2.7.3.3.2.1.3-3)。BG00012 BID 群及び TID 群においてみられた MSFC z-スコアの改善は、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった (それぞれ $p=0.0001$ 及び $p=0.0006$)。

(3) 試験間での 24 週間の EDSS の比較

109MS305 試験 (パート 1) 及び C-1900 試験 (パート 1) において、EDSS スコアのベースライン時からの変化量 (三次評価項目) を評価したが、統計学的な検定は実施しなかった。両試験においても、24 週間の投与期間を通じて EDSS スコアは安定しており、ベースライン値と変わらなかった。両試験は短期間であるため、これらの結果は予想されたことであった。また、MFSC についてはいずれの試験でも評価しなかった。

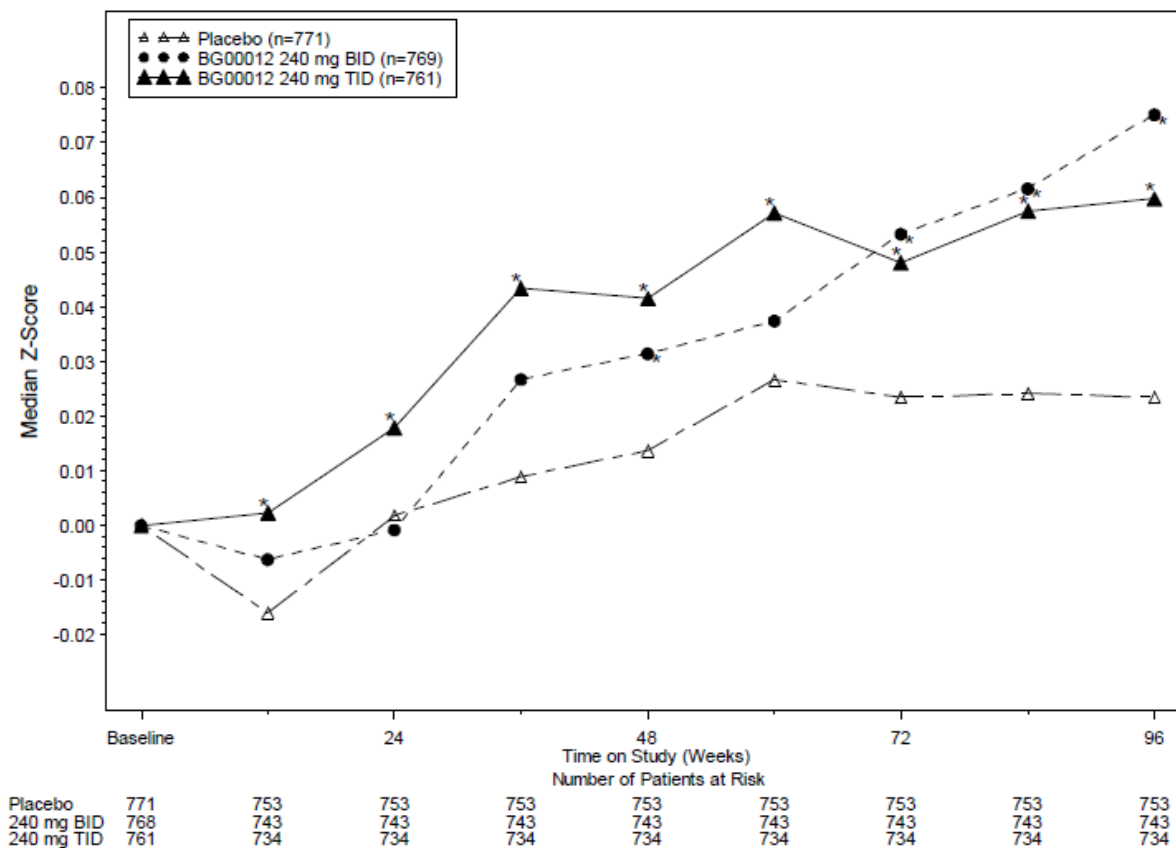
表 2.7.3.3.2.1.3-2 ベースライン時から投与 2 年目までの MSFC z-スコアの変化量

(ITT 解析対象集団：109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ])

	Study 301			Study 302			Pooled Analysis (Studies 301 + 302)		
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
No. of subjects	408	410	416	363	359	345	771	769	761
T25FW									
n	396	395	402	358	351	332	754	746	734
Mean	-0.328	-0.047	-0.149	-0.239	-0.133	-0.121	-0.286	-0.088	-0.136
SD	2.1051	1.1325	1.3161	1.3508	0.8139	1.4962	1.7865	0.9957	1.3995
Median	-0.013	-0.009	-0.013	-0.035	-0.021	-0.028	-0.022	-0.013	-0.018
Min, max	-23.75, 5.52	-13.91, 10.02	-13.71, 7.71	-14.00, 6.29	-9.06, 2.04	-14.24, 14.05	-23.75, 6.29	-13.91, 10.02	-14.24, 14.05
p-value ^a		0.1180	0.6901		0.1983	0.0380		0.0351	0.0797
9HPT									
n	396	395	402	358	351	332	754	746	734
Mean	-0.034	0.042	0.089	0.043	0.053	0.026	0.003	0.047	0.060
SD	0.6938	0.6613	0.5578	0.6095	0.5648	0.5529	0.6558	0.6174	0.5561
Median	-0.007	0.058	0.062	0.033	0.050	0.006	0.012	0.054	0.035
Min, max	-4.61, 4.96	-5.20, 3.84	-2.36, 4.91	-2.02, 3.45	-2.64, 2.02	-2.36, 3.09	-4.61, 4.96	-5.20, 3.84	-2.36, 4.91
p-value ^a		0.0031	0.0010		0.5357	0.7258		0.0112	0.0317
PASAT-3									
n	395	393	402	358	350	332	753	743	734
Mean	0.150	0.220	0.240	0.094	0.130	0.150	0.123	0.178	0.199
SD	0.6945	0.5796	0.6557	0.5848	0.6485	0.5675	0.6449	0.6143	0.6186
Median	0.090	0.179	0.179	0.088	0.088	0.088	0.088	0.175	0.090
Min, max	-3.86, 3.32	-1.97, 3.59	-1.79, 3.77	-2.19, 2.19	-4.11, 2.36	-3.06, 2.10	-3.86, 3.32	-4.11, 3.59	-3.06, 3.77
p-value ^a		0.0041	0.0114		0.1096	0.2368		0.0016	0.0072
MSFC composite									
n	395	393	402	358	350	332	753	743	734
Mean	-0.071	0.087	0.060	-0.034	0.017	0.018	-0.053	0.054	0.041
SD	0.8447	0.4835	0.5834	0.5611	0.4569	0.6130	0.7236	0.4722	0.5969
Median	0.023	0.085	0.074	0.024	0.053	0.043	0.023	0.075	0.060
Min, max	-7.69, 3.25	-3.53, 4.49	-5.03, 4.33	-4.81, 2.06	-3.72, 1.30	-5.97, 4.77	-7.69, 3.25	-3.72, 4.49	-5.97, 4.77
p-value ^a		0.0006	0.0004		0.0576	0.1986		0.0001	0.0006

^a Versus placebo

Sources: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-13, 5.3.5.1-3 109MS302, Table 128, 2.7.3.7 Appendix Table 22



NOTE 1: Z-scores were calculated based on a reference population baseline mean. The reference population is all subjects in each study. A higher score indicates a better outcome.
 2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the LOCF method if data available. Otherwise, the mean of the data for each treatment group/visit are used.
 3: P-value for comparison between active and placebo groups was based on analysis of covariance on rank data, adjusted for study, region and MSFC Z-score at baseline.
 * Indicates p-value ≤ 0.05 for the comparison between the active group and the placebo group.
 SOURCE: ISE/CSR/F-MSFC-CHG-POOL.SAS

DATE: 06DEC2011

図 2.7.3.3.2.1.3-3 ベースライン時から各来院日までの MSFC zスコアの変化量
(ITT 解析対象集団 : 109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ])

2.7.3.3.2.2 MRI 評価項目

109MS301 試験及び 109MS302 試験における MRI 検査は、MRI 検査の実施能力に基づき特定の国の実施医療機関において実施され、約半分の実施医療機関で実施した。

109MS301 試験と 109MS302 試験を併合した ITT 解析対象集団では、被験者の約 45%が MRI コホートに組み入れられた (2.7.3.7 Appendix Table 1)。各試験における MRI コホートは、BG00012 の MS 病巣に対する臨床的に意義のある効果を検出するのに十分な被験者数であった。C-1900 試験及び 109MS305 試験 (パート 1) では、全ての実施医療機関において MRI 検査を実施し、全ての実施医療機関の MRI 検査実施能力は中央 MRI 読影機関によって妥当性が確認された。

2.7.3.3.2.2.1 新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数

(1) 109MS301 試験及び 109MS302 試験の投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の比較

109MS301 試験及び 109MS302 試験の各試験において、投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の副次評価項目であった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の各試験において、投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数が、BG00012 240 mg BID 群でプラセボ群と比較してそれぞれ同程度に統計学的に有意に減少した (いずれの比較も $p < 0.0001$ 、表 2.7.3.3.2.2.1-1)。

- 109MS301 試験では、2 年間の試験期間を通じ、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣がプラセボ群では平均 16.5 個発生したのに対し、BG00012 BID 群及び TID 群ではそれぞれ平均 3.2 及び 4.9 個であった (5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-3)。モデルから得られたプラセボ群に対する調整した平均病巣数の比は、BG00012 BID 群で 0.15、TID 群で 0.26 であった。これは、BG00012 BID 群及び TID 群では、投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数が、プラセボ群に比べてそれぞれ 85%及び 74%減少したことを示す (いずれの比較も $p < 0.0001$)。
- 109MS302 試験では、2 年間の試験期間を通じ、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣がプラセボ群では平均 19.9 個発生したのに対し、BG00012 BID 群及び TID 群ではそれぞれ平均 5.7 及び 5.1 個であった (5.3.5.1-3 109MS302, Table 34)。モデルから得られたプラセボ群に対する調整した平均病巣数の比は、BG00012 BID 群で 0.29、TID 群で 0.27 であり、投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数がプラセボ群に比べてそれぞれ 71%及び 73%減少したことを示す (いずれの比較も $p < 0.0001$)。
- 併合解析では、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣がプラセボ群では平均 18.0 個発生したのに対し、BG00012 BID 群及び TID 群ではそれぞれ平均 4.4 及び 5.0 個であった (2.7.3.7 Appendix Table 23)。モデルから得られたプラセボ群に対する調整した平均病巣数の比は、BG00012 BID 群で 0.22、TID 群で 0.27 であり、投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数がプラセボ群に比べてそれぞれ 78%及び 73%減少したことを示した (いずれの比較も $p < 0.0001$ 、表 2.7.3.3.2.2.1-1)。

(2) 試験間における投与 24 週目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の比較

109MS301 試験では、投与 24 週目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数のデータを収集し、解析したが、109MS302 試験では実施しなかった。C-1900 及び 109MS305 試験 (パート 1) では、投与 24 週目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数は副次評価項目であった。

BG00012 240 mg BID 群 (109MS301 試験)、BG00012 240 mg TID 群 (C-1900 試験 [パート 1])、

並びに BG00012 240 mg BID 群（109MS305 試験 [パート 1]）の投与 24 週目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数は、プラセボ群と比較して有意な減少が認められた（表 2.7.3.3.2.2.1-2）。

- 109MS301 試験において、最初の投与 24 週目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の平均値がプラセボ群では 5.3 個であったのに対し、BG00012 BID 群では 1.3 個であった。BG00012 BID 群では投与 24 週目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数がプラセボ群と比べて 80%減少した（ $p<0.0001$ ）（5.3.5.1-2 109MS301, Table 14-41）。
- C-1900 試験（パート 1）において、投与 24 週目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の平均値がプラセボ群では 4.2 個であったのに対し、BG00012 TID 群では 2.2 個であった。BG00012 TID 群では投与 24 週目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数がプラセボ群と比べて 48%減少した（ $p<0.0001$ ）（5.3.5.1-1 C-1900, Table 11.2-4）。
- 109MS305 試験（パート 1）において、投与 24 週目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の平均値がプラセボ群では 4.9 個であったのに対し、BG00012 BID 群では 1.9 個であった。BG00012 BID 群では新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数がプラセボ群と比べて 63%減少した（ $p<0.0001$ ）（5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 29）。
- ・ 日本人被験者集団において、投与 24 週目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の平均値がプラセボ群では 3.9 個であったのに対し、BG00012 BID 群では 1.7 個であった。BG00012 BID 群では新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数がプラセボ群と比べて 63%減少し（5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 31）、これは ITT 解析対象集団における結果と同程度であった。

これらの結果は、全ての試験及び日本人被験者集団で T2 高信号病巣に対する効果が一貫していることを示している。

表 2.7.3.3.2.1-1 ベースライン時と比較した投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数

(MRI コホート : 109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ])

	Study 301			Study 302			Pooled Analysis (Studies 301 + 302)		
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
No. of subjects in MRI cohort	180	176	184	167	169	170	347	345	354
No. (%) of subjects with									
0 lesions	45 (27)	68 (45)	62 (41)	17 (12)	38 (27)	43 (31)	62 (20)	106 (36)	105 (36)
1 lesion	8 (5)	26 (17)	28 (18)	7 (5)	24 (17)	21 (15)	15 (5)	50 (17)	49 (17)
2 lesions	3 (2)	14 (9)	11 (7)	4 (3)	16 (11)	13 (9)	7 (2)	30 (10)	24 (8)
3 lesions	8 (5)	10 (7)	5 (3)	5 (4)	11 (8)	12 (9)	13 (4)	21 (7)	17 (6)
4 or more lesions	101 (61)	34 (22)	46 (30)	106 (76)	51 (36)	51 (36)	207 (68)	85 (29)	97 (33)
n (%)	165 (100)	152 (100)	152 (100)	139 (100)	140 (100)	140 (100)	304 (100)	292 (100)	292 (100)
Mean	16.5	3.2	4.9	19.9	5.7	5.1	18.0	4.4	5.0
Median	7	1	1	11	2	2	8	1	1
25 th , 75 th percentile	0, 20	0, 3	0, 5	4, 26	0, 5.5	0, 6	1, 24.5	0, 4	0, 5
Min, max	0, 106	0, 52	0, 106	0, 119	0, 84	0, 63	0, 119	0, 84	0, 106
Adjusted mean ^a	17.0	2.6	4.4	17.4	5.1	4.7	16.8	3.7	4.5
Lesion mean ratio ^b		0.15	0.26		0.29	0.27		0.22	0.27
95% CI		0.10, 0.23	0.17, 0.38		0.21, 0.41	0.20, 0.38		0.17, 0.28	0.21, 0.34
Percentage reduction		85	74		71	73		78	73
95% CI		77, 90	62, 83		59, 79	62, 80		72, 83	66, 79
p-value ^c		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001

^a Estimated from negative binomial regression model

^b Ratio of active to placebo

^c Versus placebo

Sources: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-3, 5.3.5.1-3 109MS302, Table 34, 2.7.3.7 Appendix Table 23

表 2.7.3.3.2.1-2 ベースライン時と比較した投与 24 週目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数
(109MS301 試験 [MRI コホート]、C-1900 試験 [パート 1]、及び 109MS305 試験 [パート 1])

	Foreign Subjects				Japanese and Foreign Subjects		Japanese Subjects Only	
	Study 301 (Weeks 1-24)		Study C-1900 Part 1 (Weeks 1-24)		Study 305 Part 1 (Weeks 1-24)		Study 305 Part 1 (Weeks 1-24)	
	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg BID
No. of subjects evaluated	180	176	54	54	113	111	58	56
n (%)	165 (91.7)	152 (86.4)	54 (100)	54 (100)	113 (100)	111 (100)	58 (100)	56 (100)
Mean (SD)	5.3 (9.01)	1.3 (3.06)	4.2 (5.42)	2.2 (5.37)	4.9 (6.23)	1.9 (3.42)	3.9 (4.45)	1.7 (3.00)
Median	2.0	0.0	2.0	0.0	3.0	1.0	3.0	1.0
Adjusted mean ^a	5.2	1.1	N.A.	N.A.	4.287	1.579	3.726	1.371
Lesion mean ratio ^a		0.20		0.52		0.368		0.368
95% CI		0.14, 0.30		0.17, 1.02		0.258, 0.525		0.226, 0.598
Percentage reduction ^a		80		48		63.2		63.2
95% CI		70, 86		-2, 83		47.5, 74.2		40.2, 77.4
p-value ^a		<0.0001		<0.0001		<0.0001		N.A.

^a Study 301: Percentage reduction, 95% CI, and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T2 lesions.
Study 305 Part 1: Percentage reduction, 95% CI, and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for region (Japan/Non-Japan) and baseline volume of T2 lesions. Region is not included in Study 305 Part 1 (Japanese Subjects only).
Study C-1900 Part 1: Lesion mean ratio is calculated as (unadjusted mean of the active group) divided by (unadjusted mean of placebo). P-value for the comparison of the number of new or newly enlarging T2 lesions between the placebo and BG12 240 mg TID group is based on Wilcoxon rank sum test.

Sources: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 14-41 より改変, 5.3.5.1-1 C-1900, Table 11.2-4, 5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 29, Table 31

2.7.3.3.2.2.2 Gd 造影病巣数

(1) 109MS301 試験及び 109MS302 試験における投与 2 年目の Gd 造影病巣数の比較

投与 2 年目の Gd 造影病巣数は、109MS301 試験の副次評価項目、109MS302 試験の三次評価項目であった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の各試験において、投与 2 年目で認められた Gd 造影病巣数がプラセボ群と比較して BG00012 240 mg BID 群及び TID 群で有意に減少した(表 2.7.3.3.2.2.2-1)。この効果は、併合解析によって裏付けられた。

- 109MS301 試験において、投与 2 年目の Gd 造影病巣数は、プラセボ群で平均 1.8 個であったのに対し、BG00012 BID 群及び TID 群ではそれぞれ 0.1 個及び 0.5 個であった。BG00012 BID 群及び TID 群では、投与 2 年目の Gd 造影病巣の発生リスクがプラセボ群と比較して、それぞれ 90%及び 73%統計学的に有意に低下した(いずれの比較も $p<0.0001$) (5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-4)。
- 109MS302 試験では、BG00012 BID 群及び TID 群における投与 2 年目の Gd 造影病巣数の平均値(それぞれ 0.5 及び 0.4 個)が、プラセボ群(2.0 個)に比べて有意に減少した。BG00012 BID 群及び TID 群では、投与 2 年目の Gd 造影病巣の発生リスクが、プラセボ群と比較して、それぞれ 74%($p<0.0001$)及び 65%($p=0.0001$)統計学的に有意に低下した(5.3.5.1-3 109MS302, Table 148)。
- 併合解析では、Gd 造影病巣数の平均値がプラセボ群で 1.9 個であったのに対し、BG00012 BID 群及び TID 群ではそれぞれ 0.3 個及び 0.4 個であった。モデルから得られた BG00012 BID 群及び TID 群のプラセボ群に対するオッズ比はそれぞれ 0.17 及び 0.30 で、投与 2 年目に Gd 造影病巣の発生リスクがプラセボ群に比べてそれぞれ 83%及び 70%低下し(いずれの比較も $p<0.0001$) (2.7.3.7 Appendix Table 27, Appendix Figure 10)、BG00012 に炎症性疾患の活動性を有意に抑制する効果があることを示した。

(2) 試験間における投与 12~24 週目の Gd 造影病巣数の比較

109MS301 試験及び 109MS302 試験では、MRI 検査を毎月ではなく、投与 24、48 及び 96 週目に実施した。したがって、これらの試験で本解析を実施することはできなかった。C-1900 試験及び 109MS305 試験(パート 1)のいずれにおいても、投与 12、16、20 及び 24 週目の Gd 造影病巣の総数は主要評価項目であった。なお、109MS305 試験(パート 1)における値は C-1900 試験と同様の方法で算出し直した値と比較した。C-1900 試験の BG00012 240 mg TID 群及び 109MS305 試験(パート 1)の BG00012 240 mg BID 群における投与 12~24 週目の新規 Gd 造影病巣数に、それぞれのプラセボ群と比べて統計学的に有意な減少が認められた(表 2.7.3.3.2.2.2-2)。

- C-1900 試験における投与 12~24 週目の新規 Gd 造影病巣数の平均値は、プラセボ群で 4.5 個であったのに対し、BG00012 240 mg TID 群では 1.4 個であった。BG00012 240 mg TID 群では、新規 Gd 造影病巣数がプラセボ群に比べて 69%減少した ($p<0.001$ 、表 2.7.3.3.2.2.2-2)。
- 109MS305 試験(パート 1)における投与 12~24 週目の新規 Gd 造影病巣数の平均値は、プラセボ群で 4.3 個であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では 1.1 個であった。BG00012 240 mg BID 群では、新規 Gd 造影病巣数がプラセボ群に比べて 74%(未調整の平均値により算出)減少した ($p<0.0001$ 、表 2.7.3.3.2.2.2-2)。
- ・ 日本人被験者集団における投与 12~24 週目の新規 Gd 造影病巣数の平均値は、プラセボ群で 3.2 個であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では 0.4 個であった。BG00012 240 mg

BID 群では、新規 Gd 造影病巣数がプラセボ群に比べて 88%(未調整の平均値により算出)減少した (表 2.7.3.3.2.2.2-2)。

以上より、BG00012 投与に伴う投与 12~24 週目の新規 Gd 造影病巣数の減少は、ITT 解析対象集団及び日本人被験者集団において、一貫した結果が示された。

(3) 試験間における投与 24 週目の Gd 造影病巣数の比較

109MS301 試験及び 109MS302 試験において、投与 24 週目における Gd 造影病巣数のデータを収集し、解析した。これは 109MS305 試験 (パート 1) における三次評価項目であった。なお、109MS305 試験 (パート 1) における値は 109MS301 試験及び 109MS302 試験と同様の方法で算出し直した値で比較した。

第 III 相の 3 試験全てにおいて、BG00012 240 mg BID 群の投与 24 週目の Gd 造影病巣数の平均値に、プラセボ群と比べて統計学的に有意な減少が認められた (表 2.7.3.3.2.2.2-3)。

- 109MS301 試験における投与 24 週目の Gd 造影病巣数の平均値は、プラセボ群で 1.5 個であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では 0.1 個であった。BG00012 240 mg BID 群では、投与 24 週目の Gd 造影病巣の発生リスクがプラセボ群に比べて 94%低下した ($p<0.0001$) (5.3.5.1-2 109MS301, Table 14-44)。
- 109MS302 試験における投与 24 週目の Gd 造影病巣数の平均値は、プラセボ群で 1.7 個であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では 0.5 個であった。BG00012 240 mg BID 群では、投与 24 週目の Gd 造影病巣の発生リスクがプラセボ群に比べて 81%低下した ($p<0.0001$) (5.3.5.1-3 109MS302, Table 147)。
- 109MS305 試験 (パート 1) における投与 24 週目の Gd 造影病巣数の平均値は、プラセボ群で 1.4 個であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では 0.2 個であった。BG00012 240 mg BID 群では、投与 24 週目の Gd 造影病巣の発生リスクがプラセボ群に比べて 80%低下した ($p<0.0001$ 、表 2.7.3.3.2.2.2-3)。
- ・ 日本人被験者集団における投与 24 週目の Gd 造影病巣数の平均値は、プラセボ群で 0.7 個であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では 0.2 個であった。BG00012 240 mg BID 群では、投与 24 週目の Gd 造影病巣の発生リスクがプラセボ群に比べて 76%低下した (表 2.7.3.3.2.2.2-3)。

2.7.3 臨床的有効性

フマル酸ジメチル

表 2.7.3.3.2.2-1 投与 2 年目の新規 Gd 造影病巣数（MRI コホート：109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ]）

	Study 301			Study 302			Pooled Analysis (Studies 301 + 302)		
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
No. of subjects in MRI cohort	180	176	184	167	169	170	347	345	354
No. (%) of subjects with									
0 lesions	103 (62)	142 (93)	130 (86)	88 (61)	118 (80)	116 (81)	191 (62)	260 (87)	246 (83)
1 lesion	16 (10)	8 (5)	10 (7)	25 (17)	16 (11)	16 (11)	41 (13)	24 (8)	26 (9)
2 lesions	13 (8)	1 (<1)	2 (1)	8 (6)	4 (3)	7 (5)	21 (7)	5 (2)	9 (3)
3 to 4 lesions	15 (9)	0	3 (2)	3 (2)	4 (3)	4 (3)	18 (6)	4 (1)	7 (2)
5 or more lesions	18 (11)	1 (<1)	7 (5)	20 (14)	5 (3)	1 (<1)	38 (12)	6 (2)	8 (3)
n (%)	165 (100)	152 (100)	152 (100)	144 (100)	147 (100)	144 (100)	309 (100)	299 (100)	296 (100)
Mean (SD)	1.8 (4.15)	0.1 (0.63)	0.5 (1.73)	2.0 (5.59)	0.5 (1.67)	0.4 (1.18)	1.9 (4.87)	0.3 (1.27)	0.4 (1.49)
Median	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25 th , 75 th percentile	0, 2	0, 0	0, 0	0, 1	0, 0	0, 0	0, 1	0, 0	0, 0
Min, max	0, 30	0, 7	0, 15	0, 47	0, 16	0, 11	0, 47	0, 16	0, 15
Odds ratio ^a		0.10	0.27		0.26	0.35		0.17	0.30
95% CI		0.05, 0.22	0.15, 0.46		0.15, 0.46	0.20, 0.59		0.11, 0.27	0.21, 0.45
Percentage reduction		90	73		74	65		83	70
95% CI		78, 95	54, 85		54, 85	41, 80		73, 89	56, 80
p-value ^a		<0.0001	<0.0001		<0.0001	0.0001		<0.0001	<0.0001

^a Versus placebo, estimated from ordinal logistic regression.

Sources: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-4, 5.3.5.1-3 109MS302, Table 148, 2.7.3.7 Appendix Table 27

2.7.3 臨床的有効性

フマル酸ジメチル

表 2.7.3.3.2.2-2 投与 12～24 週目の新規 Gd 造影病巣数（外国人被験者：C-1900 試験、日本人及び外国人被験者：109MS305 試験 [パート 1]）

	Foreign Subjects		Japanese and Foreign Subjects		Japanese Subjects Only	
	Study C-1900 (Weeks 12-24)		Study 305 Part 1 (Weeks 12-24)		Study 305 Part 1 (Weeks 12-24)	
	Placebo	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg BID
No. of subjects evaluated	54	54	113	111	58	56
n	54	54	113	111	58	56
Mean (SD)	4.5 (7.37)	1.4 (3.78)	4.3 (8.20)	1.1 (5.46)	3.2 (5.05)	0.4 (1.33)
Median	2.0	0.0	1.0	0.0	1.0	0.0
Lesion mean ratio ^a		0.31		0.256		0.125
95% CI		0.08, 0.69		0.018, 0.566		0.015, 0.286
Percentage reduction ^a		69		74.4		87.5
95% CI		31, 92		43.4, 98.2		71.4, 98.5
p-value ^a		<0.001		<0.0001		N.A.

^a Studies C-1900 and 305 Part 1: Lesion mean ratio is calculated as (unadjusted mean of the active group) divided by (unadjusted mean of placebo). P-value for the comparison of the total number of new Gd-enhancing lesions between the placebo and BG00012 240 mg group is based on Wilcoxon rank sum test in Study C-1900. Study 305 is based on negative binomial regression, adjusted for region (Japan/Non-Japan) and baseline number of Gd lesions. Region is not included in Study 305 Part 1 (Japanese subjects only)..

Sources: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 11.2-1 より改変, 5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 21 より改変, Table 23 より改変

表 2.7.3.3.2.2-3 投与 24 週目の新規 Gd 造影病巣数（109MS301 試験及び 109MS302 試験、並びに 109MS305 試験 [パート 1]）

	Foreign Subjects				Japanese and Foreign Subjects		Japanese Subjects Only	
	Study 301 (Weeks 1-24)		Study 302 (Weeks 1-24)		Study 305 Part 1 (Weeks 1-24)		Study 305 Part 1 (Weeks 1-24)	
	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg BID
No. of subjects evaluated	180	176	167	169	113	111	58	56
n (%)	165 (91.7)	152 (86.4)	144 (86.2)	147 (87.0)	106 (93.8)	102 (91.9)	51 (87.9)	51 (91.1)
Mean (SD)	1.5 (3.13)	0.1 (0.40)	1.7 (3.89)	0.5 (1.46)	1.4 (3.29)	0.2 (0.51)	0.7 (1.16)	0.2 (0.62)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Odds ratio ^a		0.06		0.20		0.20		0.24
95% CI		0.02, 0.13		0.11, 0.34		0.10, 0.42		0.08, 0.73
Percentage reduction ^a		94		81		80		76
95% CI		87, 98		65.6, 88.9		58, 90		27, 92
p-value ^a		<0.0001		<0.0001		<0.0001		N.R.

a Study 301 and 302: Odds ratio, percentage reduction and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on ordinal logistic regression, adjusted for region and baseline number of Gd lesions.

Study 305 Part 1: Odds ratio, percentage reduction and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on ordinal logistic regression, adjusted for region (Japan/Non-Japan) and baseline number of Gd lesions. Region is not included in Study 305 Part 1 (Japanese Subjects only).

Sources: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 14-44, 5.3.5.1-3 109MS302, Table 147, 5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 34 より改変, Table 166 より改変

2.7.3.3.2.2.3 新規 T1 低信号病巣数

(1) 外国人被験者における投与 2 年目の新規 T1 低信号病巣数の比較 (109MS301 試験及び 109MS302 試験)

投与 2 年目の新規 T1 低信号病巣数は、109MS301 試験の三次評価項目及び 109MS302 試験の副次評価項目であった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の各試験において、投与 2 年目の新規 T1 低信号病巣数が BG00012 240 mg BID 群及び T1D 群ではプラセボ群と比較して有意に減少した (表 2.7.3.3.2.2.3-1)。

- 109MS301 試験では、投与 2 年目の新規非造影 T1 低信号病巣の平均値がプラセボ群で平均 5.7 個であったのに対し、BG00012 BID 群及び T1D 群ではそれぞれ 2.0 及び 2.5 個であった。BG00012 BID 群及び T1D 群では、投与 2 年目の新規非造影 T1 低信号病巣数は、プラセボ群に比べてそれぞれ 72% 及び 63% 統計学的に有意に減少した (いずれの比較も $p < 0.0001$) (5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-16)。
- 109MS302 試験では、投与 2 年目での新規非造影 T1 低信号病巣の平均値がプラセボ群で平均 8.1 個であったのに対し、BG00012 BID 群及び T1D 群ではそれぞれ 3.8 及び 2.7 個であった。BG00012 BID 群及び T1D 群では、投与 2 年目の新規非造影 T1 低信号病巣数は、プラセボ群に比べてそれぞれ 57% 及び 65% 統計学的に有意に減少した (いずれの比較も $p < 0.0001$) (5.3.5.1-3 109MS302, Table 35)。
- 併合解析では、投与 2 年目の新規 T1 低信号病巣の平均値がプラセボ群で 6.8 個であったのに対し、BG00012 BID 群及び T1D 群ではそれぞれ 2.8 及び 2.6 個であった。BG00012 BID 群及び T1D 群では、投与 2 年目の新規非造影 T1 低信号病巣数は、プラセボ群に比べてそれぞれ 65% 及び 64% 統計学的に有意に減少した (いずれの比較も $p < 0.0001$ 、表 2.7.3.3.2.2.3-1) (2.7.3.7 Appendix Table 30)。

本解析から、BG00012 240 mg BID 及び T1D 投与により、2 年間の試験期間における新規ブラックホールの発生が有意に抑制されることが示された。

(2) 試験間の投与 24 週間の新規 T1 低信号病巣数の比較

投与 24 週目の新規 T1 低信号病巣数は、109MS301 試験ではデータの収集及び解析を実施したが、あらかじめ規定された評価項目ではなかった。109MS302 試験では、投与 24 週目の新規 T1 低信号病巣数のデータを収集しなかったが、C-1900 及び 109MS305 試験 (パート 1) では三次評価項目であった。

24 週間に認められた T1 低信号病巣数が BG00012 240 mg BID 群 (109MS301 試験)、BG00012 240 mg T1D 群 (C-1900 試験 [パート 1])、並びに BG00012 240 mg BID 群 (109MS305 試験 [パート 1]) ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した (表 2.7.3.3.2.2.3-2)。

- 109MS301 試験においては、投与 24 週目の新規 T1 低信号病巣数の平均値 (調整した平均値) がプラセボ群で 2.0 (1.9) 個であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では 1.0 (0.8) 個であった。BG00012 240 mg BID 群では、投与 24 週目の新規 T1 低信号病巣数がプラセボ群と比較して 58% 統計学的に有意に減少した ($p < 0.0001$) (5.3.5.1-2 109MS301, Table 14-74)。
- C-1900 試験 (パート 1) においては、投与 24 週目の新規 T1 低信号病巣数の平均値が、プラセボ群で 1.7 個であったのに対し、BG00012 240 mg T1D 群では 0.8 個であった。BG00012 240 mg T1D 群では、投与 24 週目の新規 T1 低信号病巣数がプラセボ群と比較して 53% と統計学的に有意に減少した ($p = 0.014$) (5.3.5.1-1 C-1900, Table 11.2-5)。

- 109MS305 試験（パート 1）においては、投与 24 週目の新規 T1 低信号病巣数の平均値（調整した平均値）がプラセボ群で 2.5（2.1）個であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では 1.4（1.3）個であった。BG00012 240 mg BID 群では、投与 24 週目の新規 T1 低信号病巣数がプラセボ群と比較して 36%と統計学的に有意に減少した（ $p=0.0436$ ）（[5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 33](#)）。
- ・ 日本人被験者集団においては、投与 24 週目の新規 T1 低信号病巣数の平均値（調整した平均値）がプラセボ群で 2.0（1.6）個であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では 1.3（1.3）個であった。BG00012 240 mg BID 群では、投与 24 週目の新規 T1 低信号病巣数がプラセボ群と比較して 19%減少した（[5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 161](#)）。

2.7.3 臨床的有効性

フマル酸ジメチル

表 2.7.3.3.2.2.3-1 投与 2 年目の新規 T1 低信号病巣数（MRI コホート：109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ]）

	Study 301			Study 302			Pooled Analysis (Studies 301 + 302)		
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
No. of subjects in MRI cohort	180	176	184	167	169	170	347	345	354
No. (%) of subjects with									
0 lesions	59 (36)	61 (40)	69 (45)	29 (21)	55 (39)	61 (44)	88 (29)	116 (40)	130 (45)
1 lesion	16 (10)	35 (23)	29 (19)	8 (6)	21 (15)	21 (15)	24 (8)	56 (19)	50 (17)
2 lesions	10 (6)	15 (10)	13 (9)	10 (7)	15 (11)	19 (14)	20 (7)	30 (10)	32 (11)
3 to 4 lesions	19 (12)	26 (17)	18 (12)	29 (21)	12 (9)	9 (6)	48 (16)	38 (13)	27 (9)
5 or more lesions	61 (37)	14 (9)	23 (15)	63 (45)	37 (26)	30 (21)	124 (41)	51 (18)	53 (18)
n (%)	165 (100)	151 (100)	152 (100)	139 (100)	140 (100)	140 (100)	304 (100)	291 (100)	292 (100)
Mean	5.7	2.0	2.5	8.1	3.8	2.7	6.8	2.8	2.6
Median	2	1	1	4	1	1	4	1	1
25 th , 75 th percentile	0, 8	0, 3	0, 3	1, 11	0, 5	0, 3	0, 9	0, 3	0, 3
Min, max	0, 36	0, 36	0, 34	0, 47	0, 47	0, 45	0, 47	0, 47	0, 45
Adjusted mean ^a	5.6	1.5	2.1	7.0	3.0	2.4	6.3	2.2	2.3
Lesion mean ratio ^b		0.28	0.37		0.43	0.35		0.35	0.36
95% CI		0.20, 0.39	0.26, 0.52		0.30, 0.61	0.24, 0.49		0.27, 0.45	0.29, 0.46
Percentage reduction		72	63		57	65		65	64
95% CI		61, 80	48, 74		39, 70	51, 76		55, 73	54, 71
p-value ^c		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001

^a Percentage change, 95% CI and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T1 lesions

^b Active/placebo

^c Versus placebo

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-16, 5.3.5.1-3 109MS302, Table 35, 2.7.3.7 Appendix Table 30

2.7.3 臨床的有効性

フマル酸ジメチル

表 2.7.3.3.2.2.3-2 ベースライン時と比較した投与 24 週目の新規 T1 低信号病巣数 (109MS301 試験 [MRI コホート]、C-1900 試験 [パート 1]、及び 109MS305 試験 [パート 1])

	Foreign Subjects				Japanese and Foreign Subjects		Japanese Subjects Only	
	Study 301 (Weeks 1-24)		Study C-1900 Part 1 (Weeks 1-24)		Study 305 Part 1 (Weeks 1-24)		Study 305 Part 1 (Weeks 1-24)	
	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg BID
No. of subjects evaluated	180	176	54	54	113	111	58	56
n (%)	165 (91.7)	151 (85.8)	54 (100)	54 (100)	106 (93.8)	102 (91.9)	51 (87.9)	51 (91.1)
Mean (SD)	2.0 (3.52)	1.0 (2.30)	1.7 (2.51)	0.8 (2.03)	2.5 (4.04)	1.4 (2.74)	2.0 (3.25)	1.3 (2.17)
Median	0.0	0.0	1.0	0.0	1.0	0.0	1.0	0.0
Adjusted mean ^a	1.9	0.8	N.A.	N.A.	2.097	1.346	1.643	1.332
Lesion mean ratio ^a		0.42		0.47		0.642		0.810
95% CI		0.29, 0.61		0.14, 0.98		0.417, 0.987		0.444, 1.479
Percentage reduction ^a		58		53		35.8		19.0
95% CI		39, 71		2, 86		1.3, 58.3		-47.9, 55.6
p-value ^a		<0.0001		0.014		0.0436		N.A.

^a Study 301: Percentage reduction, 95% CI and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T1 lesions.
Study 305 Part 1: Percentage reduction, 95% CI and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for region (Japan/Non-Japan) and baseline volume of T1 lesions. Region is not included in Study 305 Part 1 (Japanese Subjects only).
Study C-1900 Part 1: Lesion mean ratio is calculated as (unadjusted mean of the active group) divided by (unadjusted mean of placebo). P-value for the comparison of the number of new or newly enlarging T1 lesions between the placebo and BG12 240 mg TID group is based on Wilcoxon rank sum test.

Sources: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 14-74, 5.3.5.1-1 C-1900, Table 11.2-5, 5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 33, Table 161

2.7.3.3.2.2.4 脳萎縮

(1) 外国人被験者における 2 年間の脳萎縮結果の比較

投与 2 年目の脳萎縮は、109MS301 試験及び 109MS302 試験における三次評価項目であった。脳萎縮は長期間でしか検出できないため、試験期間が 24 週間の 109MS305 試験（パート 1）及び C-1900 試験（パート 1）における評価項目ではなかった。

個々の試験結果は、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群がプラセボ群に比べて脳萎縮を抑制することを示し、109MS301 試験における BG00012 240 mg BID 群の抑制は統計学的に有意であり、109MS302 試験においても抑制傾向がみられた（表 2.7.3.3.2.2.4-1）。

- 109MS301 試験では、投与 6 ヶ月目から投与 2 年目までの PBVC の中央値がプラセボ群で -0.66%であったのに対し、BG00012 BID 群及び TID 群ではそれぞれ-0.46%及び-0.55%であった。プラセボ群と比べた BG00012 BID 群及び TID 群の PBVC の中央値は、それぞれ 30% ($p=0.0214$) 及び 17% ($p=0.2478$) の低下を示し、BG00012 BID 群とプラセボ群との差は統計学的に有意であった（5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-17）。
- 109MS302 試験では、投与 6 ヶ月目から投与 2 年目までの PBVC の中央値がプラセボ群で -0.77%であったのに対し、BG00012 BID 群及び TID 群ではそれぞれ-0.72% ($p=0.8306$) 及び -0.75% ($p=0.5621$) であった（5.3.5.1-3 109MS302, Table 151）。
- 併合解析では、投与 6 ヶ月目から投与 2 年目までの PBVC の中央値がプラセボ群で -0.70%であったのに対し、BG00012 BID 群及び TID 群ではそれぞれ-0.57% ($p=0.0842$) 及び-0.63% ($p=0.2112$) であった（2.7.3.7 Appendix Table 35）。

109MS301 試験及び 109MS302 試験においてベースライン時から投与 2 年目までの PBVC の平均値及び中央値が全ての投与群で 1%未満であり、両試験では相対的にほとんど萎縮が生じなかったことが示唆された（5.3.5.1-2 109MS301, Table 14-83, 5.3.5.1-3 109MS302, Table 47）。同じ脳萎縮の評価方法を用いた別の試験では、未治療 RRMS 患者の 18 ヶ月間における PBVC が 2%低下した⁷¹⁾。このことから、プラセボ群において脳萎縮が認められなかったことが、統計学的な有意差が認められなかった一因であると考えられる。

併合解析では、ベースライン時から投与 2 年目までの PBVC の中央値は、プラセボ群では-0.84%であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では-0.65% ($p=0.0099$) であり、SIENA 法を用いて評価した脳萎縮に関して統計学的に有意な 23%の低下が示された（2.7.3.7 Appendix Table 34）。以上のデータから、BG00012 は MS の疾患経過において重要で、病態生理における変性疾患の側面に対して有益な効果を有することが示唆された。

2.7.3 臨床的有効性

フマル酸ジメチル

表 2.7.3.3.2.2.4-1 脳萎縮：投与 24 週目からの PBVC（MRI コホート：109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ]）

	Study 301			Study 302			Pooled Analysis (Studies 301 + 302)		
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
No. of subjects in MRI cohort	180	176	184	167	169	170	347	345	354
Percentage change from Week 24 to Week 48 (1 year)									
n	163	151	152	144	147	144	307	298	296
Mean	-0.248	-0.229	-0.256	-0.186	-0.408	-0.229	-0.219	-0.317	-0.243
SD	0.5243	0.5052	0.5067	0.8039	0.7251	0.6260	0.6697	0.6288	0.5671
Median	-0.26	-0.22	-0.24	-0.205	-0.25	-0.27	-0.235	-0.23	-0.25
Min, max	-2.10, 1.07	-1.74, 1.93	-1.71, 1.07	-2.70, 3.28	-4.60, 0.66	-2.24, 2.00	-2.70, 3.28	-4.60, 1.93	-2.24, 2.00
p-value ^a		0.6065	0.8982		0.0857	0.4636		0.3514	0.6267
Percentage change from Week 24 to Week 96 (2 years)									
n	163	151	152	144	147	144	307	298	296
Mean	-0.775	-0.598	-0.716	-0.801	-0.886	-0.636	-0.787	-0.740	-0.677
SD	1.0115	0.9594	0.8978	1.4016	1.7165	1.4250	1.2082	1.3907	1.1826
Median	-0.66	-0.46	-0.55	-0.765	-0.72	-0.745	-0.70	-0.57	-0.63
Min, max	-4.62, 2.22	-4.35, 3.91	-4.32, 1.65	-7.26, 3.78	-13.80, 3.15	-7.15, 5.94	-7.26, 3.78	-13.80, 3.91	-7.15, 5.94
p-value ^a		0.0214	0.2478		0.8306	0.5621		0.0842	0.2112

^a Versus placebo

Sources: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-17, 5.3.5.1-3 109MS302, Table 151, 2.7.3.7 Appendix Table 35

2.7.3.3.2.2.5 全脳の MTR

(1) 外国人被験者における 2 年間の全脳の MTR の比較

全脳の MTR は、109MS301 試験及び 109MS302 試験における三次（探索的）評価項目であったが、109MS305 試験（パート 1）及び C-1900 試験では評価項目として設定しなかった。MTR は、治験薬の神経保護作用について洞察が得られる可能性のあるミエリン化及び軸索の完全性のマーカーとして広く受け入れられるようになってきたことから選択した。

- 109MS301 試験において、プラセボ群ではベースライン時から投与 2 年目までの MTR の平均変化率が -0.39% であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群ではベースライン時から投与 2 年目までで、それぞれ 0.13% 及び 0.10% と上昇し、BG00012 投与により統計学的に有意に良好な差が認められた（それぞれ $p=0.0027$ 及び $p=0.0051$ ）（5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-18）。
- 109MS302 試験では、ベースライン時から投与 2 年目までの MTR の平均変化率がプラセボ群で $-16.4\sim 36.5\%$ の範囲であったのに対し、BG00012 BID 群では $-33.5\sim 22.8\%$ 、TID 群では $-33.0\sim 29.9\%$ であった。全脳における MTR のベースライン時からの平均変化率は、プラセボ群で 0.39% 、BG00012 BID 群及び TID 群でそれぞれ -0.85% （ $p=0.0640$ ）及び -0.67% （ $p=0.1078$ ）であった（5.3.5.1-3 109MS302, Table 48）。

MRI 読影 2 機関が使用した方法論上の違いが、2 試験間の結果の不一致に寄与した可能性がある。なお、これらの併合解析は実施しなかった。

2.7.3.3.2.3 PRO

投与 2 年目の PRO は、109MS301 試験及び 109MS302 試験における三次評価項目であった。C-1900 試験では評価項目でなかったが、109MS305 試験（パート 1）における三次評価項目であった。109MS301 試験及び 109MS302 試験において、プラセボ群と比較して BG00012 群で患者の報告による身体的側面及び身体機能並びに健康状態に全体的な改善がみられた。109MS305 試験（パート 1）では、24 週間の短い試験期間における PRO の変化はごくわずかであり、統計学的に有意な差はないことが示された。

2.7.3.3.2.3.1 109MS301 試験及び 109MS302 試験における 2 年間の PRO の比較

(1) SF-36

SF-36 は被験者記入式の妥当性が確認された 36 項目の質問からなる質問票であり、身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、及び心の健康の 8 つの下位尺度により測定される。高いスコアは QOL が良いことを示す。

外国の第 III 相試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）のいずれにおいても、SF-36 の PCS 及び MCS スコアの平均値は、2 年間の試験期間にプラセボ群では低下し、BG00012 の両投与群では上昇し、プラセボ群と比較して健康の身体的側面及び精神的側面並びに身体機能が BG00012 群で改善されたことが示された（5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-29, 5.3.5.1-3 109MS302, Table 51）。併合解析では、BG00012 群ではプラセボ群と比較して PCS 及び MCS の両スコアに統計学的に有意な改善が認められた（図 2.7.3.3.2.3.1-1 及び 2.7.3.7 Appendix Table 36）。

1) PCS

- 109MS301 試験におけるベースライン時の PCS スコアの平均値は、プラセボ群、BG00012 BID 群、及び TID 群でそれぞれ 43.3、42.9、及び 43.7 であった (5.3.5.1-2 109MS301, Table 14-89)。ベースライン時から投与 2 年目までの平均変化量は、プラセボ群で-1.36 であったのに対し、BG00012 BID 群及び TID 群ではそれぞれ 0.45 ($p=0.0003$) 及び 0.51 ($p<0.0001$) で、身体的健康及び身体機能状態に有意な改善が認められたことを示した。ほとんどの下位尺度について、投与 6 ヶ月目、投与 1 年目、及び 2 年目に BG00012 BID 投与により有意な治療効果が認められた (5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-29)。
- 109MS302 試験におけるベースライン時の PCS スコアの平均値は、プラセボ群、BG00012 BID 群、及び TID 群でそれぞれ 42.94、43.07、及び 43.02 であった (5.3.5.1-3 109MS302, Table 158)。ベースライン時から投与 2 年目までの平均変化量は、プラセボ群で-0.71 であったのに対し、BG00012 BID 群及び TID 群ではそれぞれ 0.49 ($p=0.0217$) 及び 0.33 ($p=0.0519$) であった。これは、BG00012 BID 群における総合的な身体的健康及び身体機能状態に有意な改善が認められ、TID 群における身体的健康及び身体機能状態に改善傾向がみられたことを示す (5.3.5.1-3 109MS302, Table 51)。
- BG00012 BID 群では身体機能 ($p=0.0250$)、日常役割機能 (身体) ($p=0.0348$)、及び全体的健康感 ($p=0.0243$) の各下位尺度、TID 群では身体機能 ($p=0.0022$) 及び日常役割機能 (精神) ($p=0.0426$) の各下位尺度について、BG00012 群では、投与 2 年目にプラセボ群よりも有意に良好な差が認められた。
- 併合解析におけるベースライン時の PCS スコアの平均値は、プラセボ群、BG00012 BID 群、及び TID 群でそれぞれ 43.13、42.98、及び 43.37 であった (2.7.3.7 Appendix Table 3)。ベースライン時から投与 2 年目までの平均変化量は、プラセボ群で-1.05 であった。これは、BG00012 BID 群及び TID 群における平均変化量がそれぞれ 0.47 及び 0.43 と改善を示すのに比べ、プラセボ群では総合的な身体的健康及び身体機能が悪化することを示した (いずれの比較も $p<0.0001$) (図 2.7.3.3.2.3.1-1 及び 2.7.3.7 Appendix Table 36)。

2) MCS

- 109MS301 試験におけるベースライン時の MCS スコアの平均値は、プラセボ群、BG00012 BID 群、及び TID 群でそれぞれ 45.7、45.3、及び 45.1 であった (5.3.5.1-2 109MS301, Table 14-89)。ベースライン時から投与 2 年目までの MCS における平均変化量は、プラセボ群で-1.06 であったのに対し、BG00012 BID 群及び TID 群ではそれぞれ 0.20 ($p=0.0651$) 及び 1.05 ($p=0.0017$) であった。これは、BG00012 TID 群における心の健康状態に有意な改善が認められ、BG00012 BID 群における心の健康状態が良い傾向にあったことを示す (5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-29)。
- 109MS302 試験におけるベースライン時の MCS スコアの平均値は、プラセボ群、BG00012 BID 群、及び TID 群でそれぞれ 44.76、45.42、及び 44.90 であった (5.3.5.1-3 109MS302, Table 158)。ベースライン時から投与 2 年目までの MCS における平均変化量は、プラセボ群で-0.07 (心の健康状態にほとんど又は全く変化がないことを示す) であったのに対し、BG00012 BID 群及び TID 群ではそれぞれ 0.45 (プラセボ群との比較で $p=0.1671$) 及び 0.11 (プラセボ群との比較で $p=0.6868$) であった。BG00012 両投与群とプラセボ群との差は有意ではなかったが、これらの結果は、BG00012 両投与群における心の健康状態にプラセボ群に比べて改善傾向が

みられたことを示す (5.3.5.1-3 109MS302, Table 51)。

- 併合解析における平均ベースライン時の MCS スコアの平均値は、プラセボ群、BG00012 BID 群、及び TID 群でそれぞれ 45.26、45.34、及び 44.98 であった (2.7.3.7 Appendix Table 3)。ベースライン時から投与 2 年目までの MCS における平均変化量は、プラセボ群で -0.60 (心の健康状態にほとんど又は全く変化がないことを示す) であったのに対し、BG00012 BID 群及び TID 群ではそれぞれ 0.31 ($p=0.0246$) 及び 0.63 ($p=0.0107$) (心の健康状態の改善を示す) であった (図 2.7.3.3.2.3.1-1 及び 2.7.3.7 Appendix Table 36)。

併合解析における各下位尺度の経時的評価では、投与 2 年目のほとんどの下位尺度について、BG00012 BID 群でプラセボ群よりも有意な効果が認められた。

(2) 健康状態の全般評価 – VAS

VAS を用いて、被験者が 0 から 100 までの尺度で全体的な健康状態の自己評価を行った。スコアが高いほど健康状態が良好であることを示す。

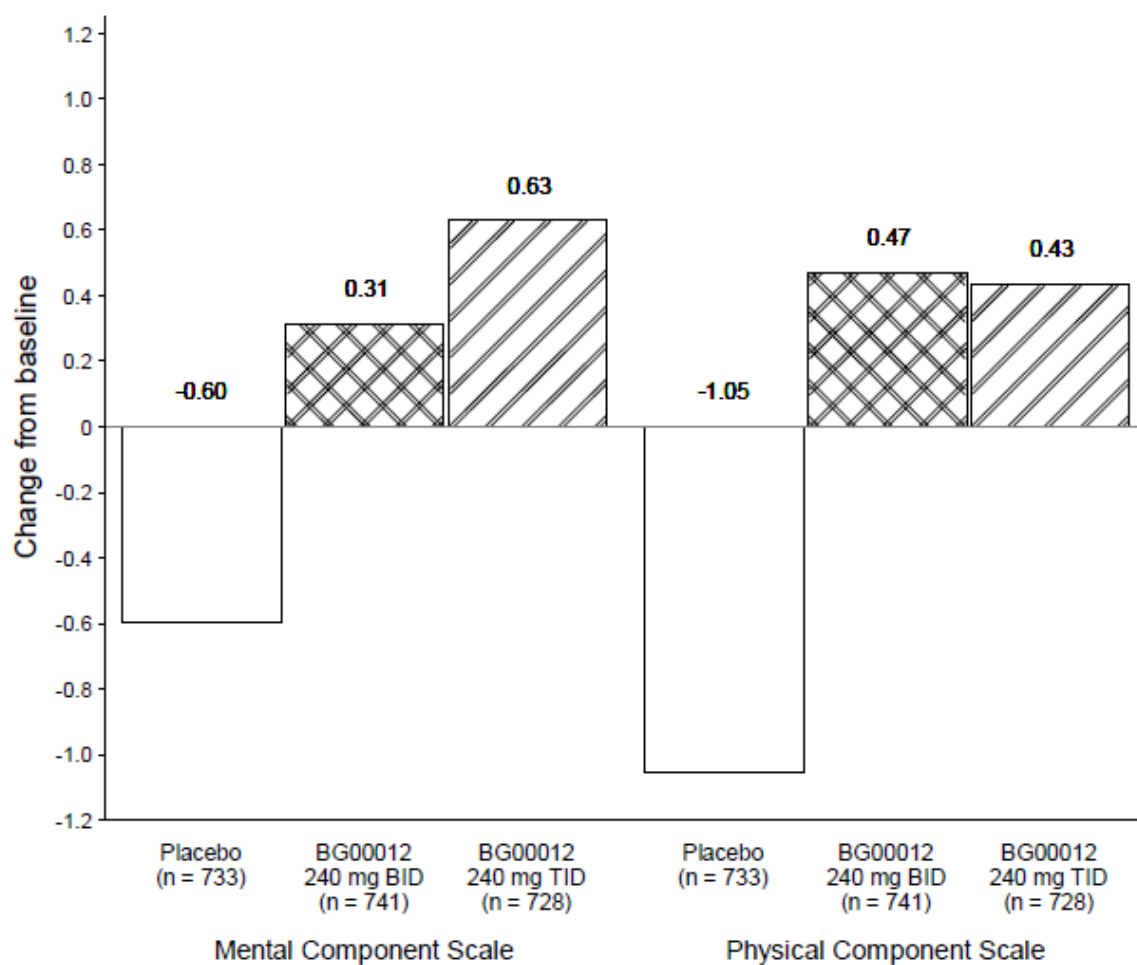
投与 2 年目において、109MS301 試験及び 109MS302 試験並びに併合解析のいずれにおいても、BG00012 群の被験者ではプラセボ群の被験者と比較して有意に良好な健康状態の印象が報告された。

- 109MS301 試験のプラセボ群における投与 2 年目の VAS スコア (60.3) の平均値は、BG00012 BID 群 (64.3) 及び TID 群 (65.7) に比べて低かった (5.3.5.1-2 109MS301, Table 14-87)。つまり、BG00012 群の被験者が健康状態に対して抱いている印象は、プラセボ群の被験者よりも良好であった。VAS スコアのベースライン時から投与 2 年目までの平均変化量がプラセボ群で -4.0 であったのに対し、BG00012 BID 群では -0.8 ($p=0.0031$)、TID 群では 0.4 ($p<0.0001$) であった (5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-28)。
- 109MS302 試験のプラセボ群における投与 2 年目の VAS スコアの平均値 (59.2) は、BG00012 BID 群 (64.5) 及び TID 群 (63.6) に比べて低かった (5.3.5.1-3 109MS302, Table 156)。つまり、BG00012 群の被験者が健康状態に対して抱いている印象は、プラセボ群の被験者よりも有意に良好であった。VAS スコアのベースライン時から投与 2 年目までの平均変化量がプラセボ群で -3.9 であったのに対し、BG00012 BID 群では 0.3 ($p=0.0003$)、TID 群では -0.3 ($p=0.0025$) であった (5.3.5.1-3 109MS302, Table 50, Table 156)。
- 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合解析では、ベースライン時の VAS スコアの平均値はプラセボ群 (63.7)、BG00012 BID 群 (64.7)、及び TID 群 (64.6) で概ね類似していた (2.7.3.7 Appendix Table 4)。ベースライン時から投与 2 年目までの VAS スコアの平均変化率は BG00012 BID 群 (-0.3)、及び TID 群 (0.1) よりもプラセボ群 (-4.0) で統計学的に有意に低かった (いずれの比較も $p<0.0001$) (図 2.7.3.3.2.3.1-2) (2.7.3.7 Appendix Table 37)。このことから、BG00012 群の被験者が健康状態に対して抱いている印象は、プラセボ群の被験者よりも良好であったことが示唆された。

(3) EQ-5D

EQ-5D は、EQ-5D 記述法と EQ VAS からなる被験者の評価による尺度である。EQ-5D 記述法では、被験者の健康状態の概要が 5 項目 (移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、及び不安／ふさぎ込み) で示される。本解析では、被験者が代替 MS 治療薬に切り替えた後のデータは除外した。

- 109MS301 試験では、BG00012 240 mg BID 群のベースライン時から投与 2 年目までの EQ VAS スコアの平均変化量により、プラセボ群と比較して有意に良好な健康状態が示された ($p=0.0008$)。BG00012 240 mg BID 群のベースライン時から投与 2 年目までの EQ-5D スコアの平均変化量により、プラセボ群と比較して健康状態に改善が認められた ($p=0.0910$) (5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-30)。BG00012 TID 群では、プラセボ群に比べ、EQ-5D 及び EQ VAS の両スコアのベースライン時から投与 2 年目までの平均変化量により、有意な改善が認められた (それぞれ $p=0.0053$ 及び $p=0.0002$)。
- 109MS302 試験ではベースライン時から投与 2 年目までの EQ VAS スコアの平均変化量は、プラセボ群では-2.39 であり、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群ではそれぞれ、-1.64 ($p=0.1783$) 及び-0.82 ($p=0.1272$) であった (5.3.5.1-3 109MS302, Table 52)。いずれの投与群でも、EQ-5D スコアのベースライン時から投与 2 年目までの平均変化量に変化はほとんどみられなかった。
- 109MS301 試験と 109MS302 試験の併合解析において、ベースライン時の EQ-5D スコア及び EQ VAS スコアの平均値は、いずれの投与群でもほぼ同程度であった (2.7.3.7 Appendix Table 5)。ベースライン時から投与 2 年目までの EQ-5D スコアの平均変化量は、プラセボ群では-0.01 であり、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群ではそれぞれ 0.01 ($p=0.0239$) 及び 0.01 ($p=0.0141$) であった (2.7.3.7 Appendix Table 38)。EQ VAS スコアについては、ベースライン時から投与 2 年目までの平均変化量は、プラセボ群では-3.37 であり、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群ではそれぞれ-0.90 ($p=0.0011$) 及び-0.31 ($p=0.0002$) であった (2.7.3.7 Appendix Figure 21, Appendix Table 38)。



NOTE 1: SF-36 is available for all subjects where a validated translation in the local language is available.

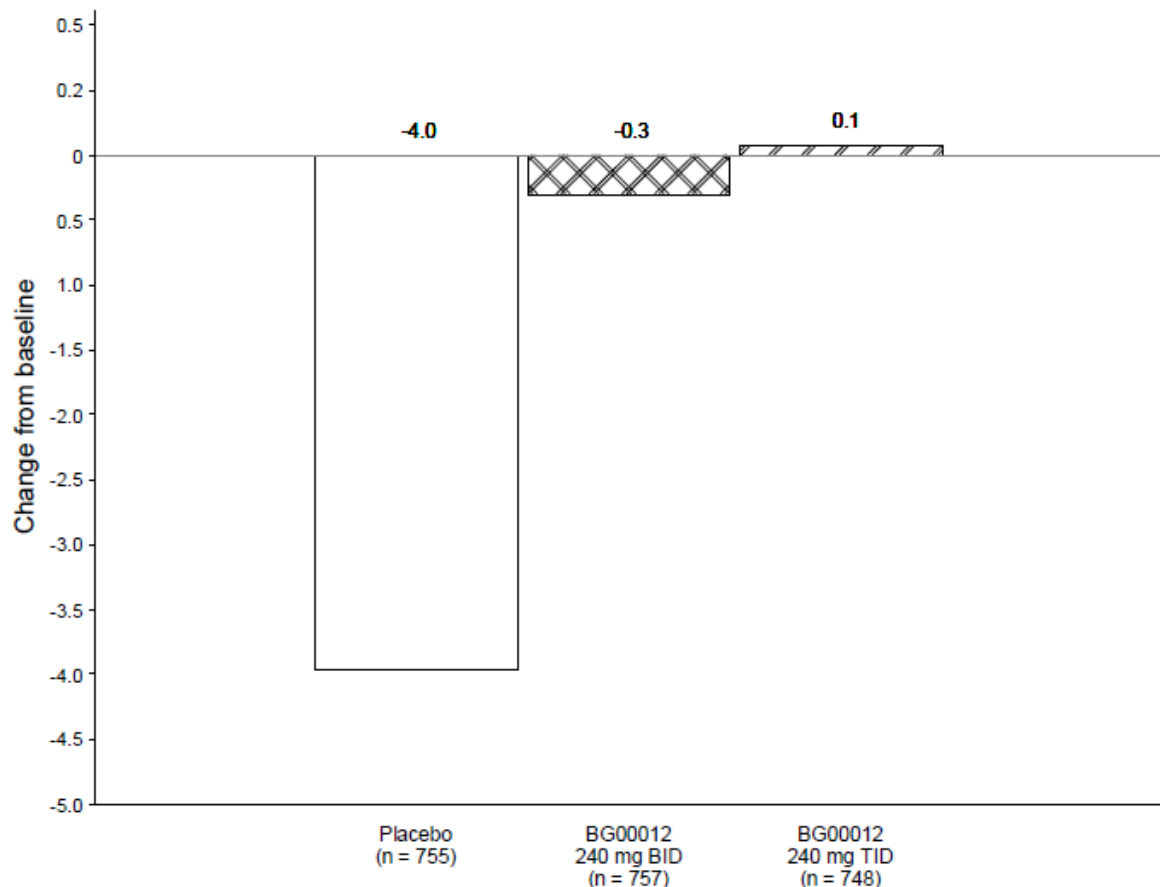
2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative medications and visits after subjects switched to alternative medications are included and imputed using a random effects model.

3: A higher score indicates a better outcome.

SOURCE: ISE/CSR/F-SP36-CHG-POOL.SAS

DATE: 30NOV2011

図 2.7.3.3.2.3.1-1 SF-36 : MCS スコア及び PCS スコアのベースライン時から投与 2 年目までの平均変化量 (ITT 解析対象集団 : 109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ])



NOTE 1: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative medications and visits after subjects switched to alternative medications are included and imputed using a random effects model.

2: A higher score indicates a better outcome.

SOURCE: ISE/CSR/F-VAS-CHG-POOL.SAS

DATE: 30NOV2011

図 2.7.3.3.2.3.1-2 健康状態の全般評価 - ベースライン時から投与2年目までのVASスコアの平均変化量 (ITT 解析対象集団: 109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ])

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

外国人被験者を対象とした個々の第III相試験の109MS301試験及び109MS302試験のデータ並びに併合データについて、いくつかの異なる部分集団に対する有効性評価項目の解析を実施した。109MS305試験（パート1）における日本人被験者集団の結果は2.7.3.2.2項に示す。

人口統計学的特性に基づく部分集団を年齢、性別、ベースライン時の体重四分位数、MRIコホートへの組入れ、及び地域として定義した。ベースライン時の疾患特性に基づく部分集団も当該被験者の試験組入れ前1年間の再発回数、ベースライン時のMcDonaldの診断基準、MS治療薬による治療歴、ベースライン時のEDSSスコア、ベースライン時のT2高信号病巣容積、及びベースライン時のGd造影病巣の有無としてあらかじめ定義した。

109MS301試験及び109MS302試験で評価した3つの臨床評価項目（投与2年目におけるARR、再発被験者の割合、及びEDSSスコアの上昇から評価した障害進行）それぞれについて、BG00012 240 mg BID群及びTID群は40歳未満の被験者及びベースライン時のEDSSスコアが2.0以下の被験者において治療効果が大きい傾向がみられたが、全ての部分集団を通してほぼ同程度であった（5.3.5.1-2 109MS301, Table 14-93～Table 14-98, 5.3.5.1-3 109MS302, Table 162～Table 167）。109MS301試験では、BG00012 240 mg BID群及びTID群でMS治療薬による治療歴のない被験者

でも治療効果が大きいと思われたが (5.3.5.1-2 109MS301, Table 14-93, Table 14-95, Table 14-97)、109MS302 試験では MS 治療薬による治療歴の有無を問わず一貫した効果がみられた (5.3.5.1-3 109MS302, Table 163, Table 165, Table 167)。MRI 評価項目に関して、両試験とも全ての部分集団において BG00012 240 mg BID 群及び TID 群でおおむね一貫した効果がみられた (5.3.5.1-2 109MS301, Table 14-99～Table 14-102, 5.3.5.1-3 109MS302, Table 168～Table 173)。

より多くの被験者からなる併合データセットは、種々の部分集団における治療効果を検討するのに最も適した情報源である。全体として、主要及び副次臨床評価項目に関する第 III 相試験の併合データでは、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性によって定義した全ての部分集団を通して一貫した結果が得られた。

部分集団に関する併合解析における ARR 及び障害進行の臨床評価項目について、図 2.7.3.3.3-1、図 2.7.3.3.3-2、図 2.7.3.3.3-3、及び図 2.7.3.3.3-4、並びに 2.7.3.7 Appendix Table 10、Table 11、Table 20、及び Table 21 に示す。再発被験者の割合に関する部分集団解析を 2.7.3.7 Appendix Table 14 及び Table 15、並びに 2.7.3.7 Appendix Figure 1～Figure 4 に示す。

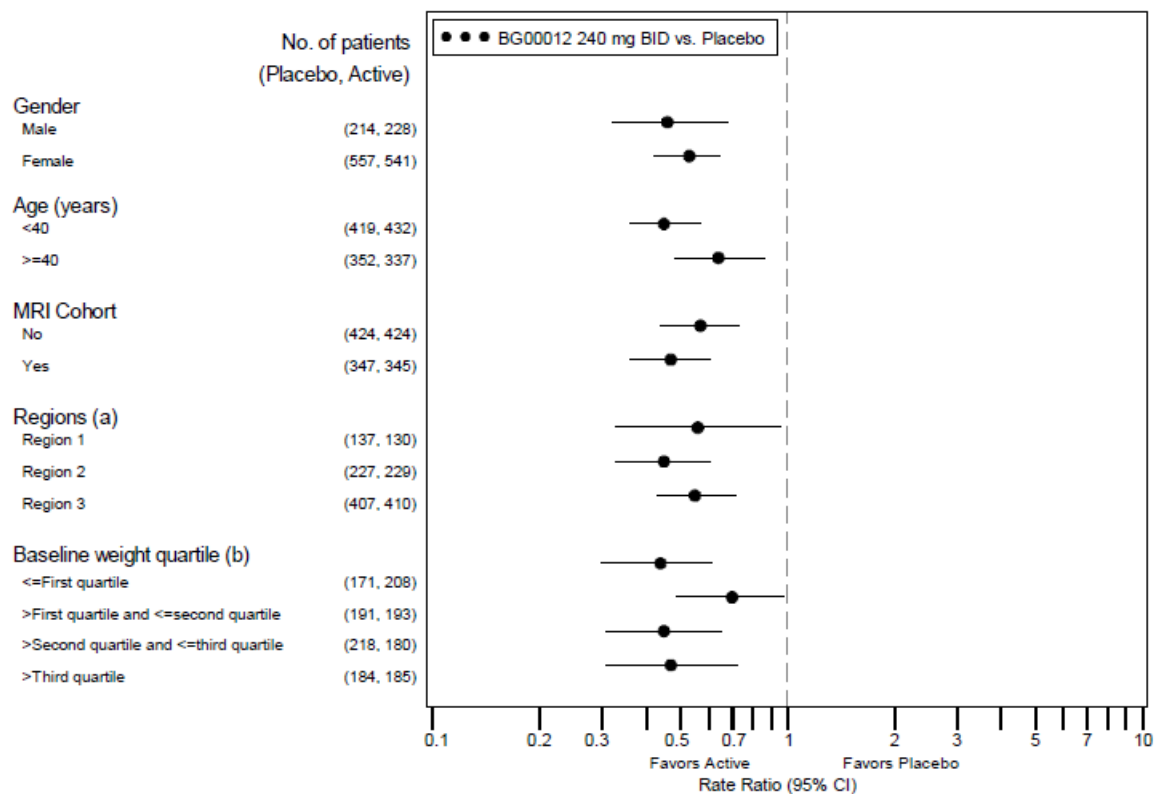
予想どおり、一部の属性別集団は他の集団に比べて疾患活動性が高い傾向がみられた。この点は、併合データのプラセボ群を調べることにより確認することができる。若年被験者、低体重被験者、地域 2 及び 3 の被験者では、ARR が高い傾向がみられた (2.7.3.7 Appendix Table 10)。さらに、ベースライン時における疾患活動性が高い被験者 (T2 高信号病巣容積、Gd 造影病巣の有無、及び試験組入れ前の再発回数により評価) では、ARR が高く、障害進行がみられる割合が高い傾向があった (2.7.3.7 Appendix Table 11, Table 21)。

ベースライン時における MS による障害の程度が最も高い部分集団 (EDSS スコア 3.5 超) を含め、全ての部分集団を通して、BG00012 群はプラセボ群と比較して一貫した再発率の低下及び障害進行の抑制がみられた (図 2.7.3.3.3-1、図 2.7.3.3.3-2、図 2.7.3.3.3-3、図 2.7.3.3.3-4 並びに 2.7.3.7 Appendix Table 10、Table 11、Table 20、及び Table 21)。一貫性がみられなかった唯一の部分集団は、BG00012 240 mg TID 群の低体重被験者であり、障害進行までの期間がプラセボ群と比較してわずかに短かったが、これは被験者数が少なかったこと及びプラセボ群において再発がみられた被験者数が少なかったため、BG00012 240 mg TID 群の治療効果を検出するのが困難であったためであると考えられる。低体重被験者を含め、BG00012 240 mg BID 群はプラセボ群と比較して、全ての臨床評価項目で一貫した効果が認められた。

MRI 有効性評価項目 (新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数 [2.7.3.7 Appendix Table 25, Table 26, Appendix Figure 6～Figure 9]、Gd 造影病巣数 [2.7.3.7 Appendix Table 28, Table 29, Appendix Figure 12～Figure 15] 及び T1 低信号病巣数 [2.7.3.7 Appendix Table 32, Table 33, Appendix Figure 17～Figure 20]) に関する BG00012 の治療効果についても、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性により定義した全ての部分集団を通しておおむね一貫していた。

さらに、109MS305 試験の BG00012 240 mg BID の有効性が、RRMS 患者を対象とした先行試験 (C-1900 試験、109MS301 試験、及び 109MS302 試験) における投与の最初の 24 週間の結果と概して一致することが明らかになった。アジア人及び日本人被験者集団における有効性は、同試験パート 1 の全被験者集団における有効性と一致した。

要約すると、MRI の結果によって支持される再発及び障害の臨床評価項目に対する BG00012 のプラセボに優る有益な効果は、検討した部分集団を問わず、一貫していた。この知見は日本人被験者集団においても有効であると推察され、BG00012 が本邦の患者を含む広範囲の MS 患者にとって有効な治療薬になる可能性が示唆された。



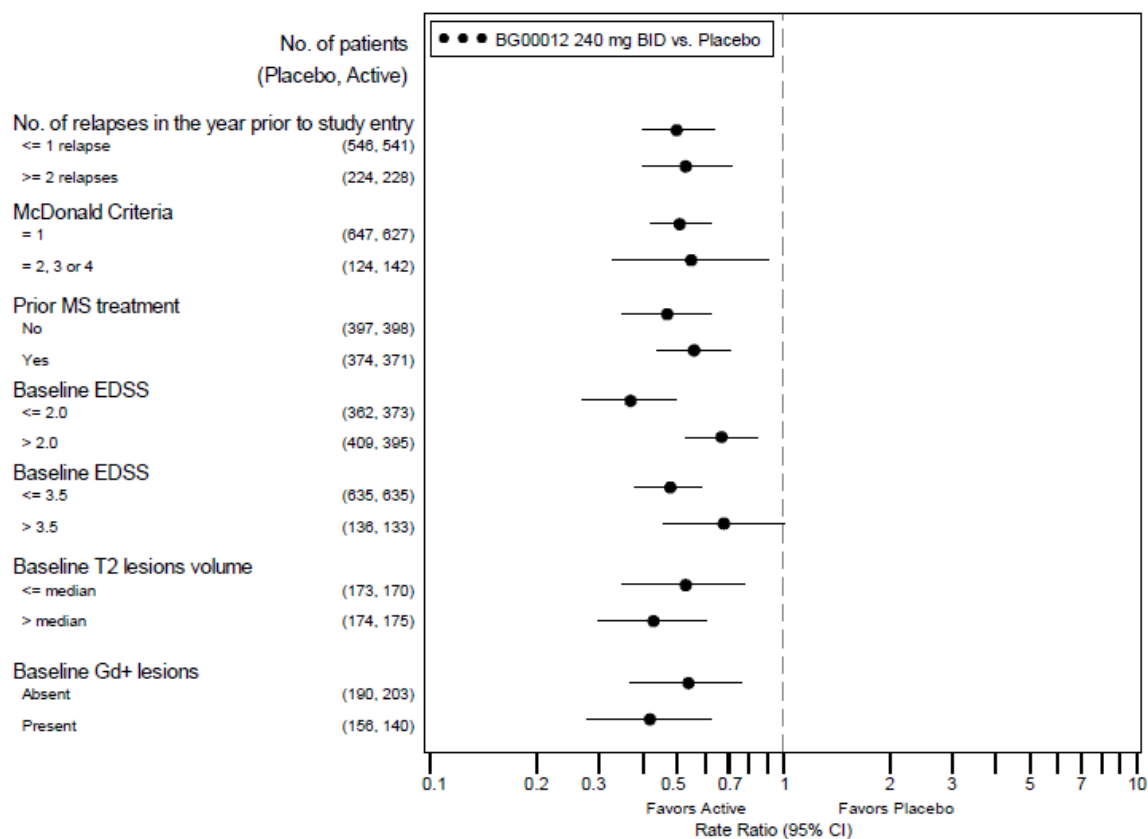
NOTE: Rate ratio (active/placebo) and (95% CI) based on negative binomial regression model. In general, the model adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), study, region and number of relapses in the 1 year prior to study entry, except for the subgroup factor of interest.

- a Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.
- b Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively

SOURCE: ISE/CSR/F-ARR-FOREST-DM-BID-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

図 2.7.3.3.3-1 投与 2 年目における ARR (INEC により確認された再発) のプラセボ群に対する BG00012 240 mg BID 群の再発率比及び 95% CI (ITT 解析対象集団) - ベースライン時の人口統計学的特性に基づく部分集団別 (109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ])

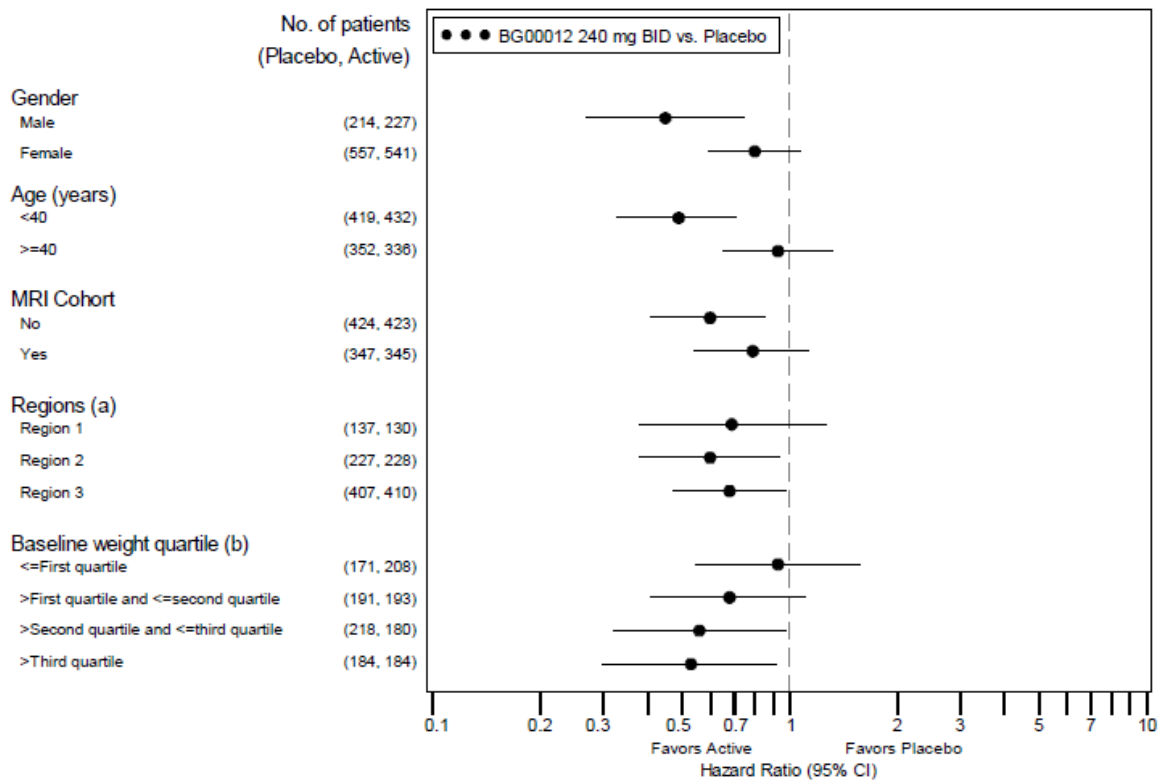


NOTE: Rate ratio (active/placebo) and (95% CI) based on negative binomial regression model. In general, the model adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), study, region and number of relapses in the 1 year prior to study entry, except for the subgroup factor of interest.

SOURCE: ISE/CSR/F-ARR-FOREST-BS-BID-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

図 2.7.3.3.3-2 投与 2 年目における ARR (INEC により確認された再発) のプラセボ群に対する BG00012 240 mg BID 群の再発率比及び 95% CI (ITT 解析対象集団) – ベースライン時の疾患特性に基づく部分集団別 (109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ])



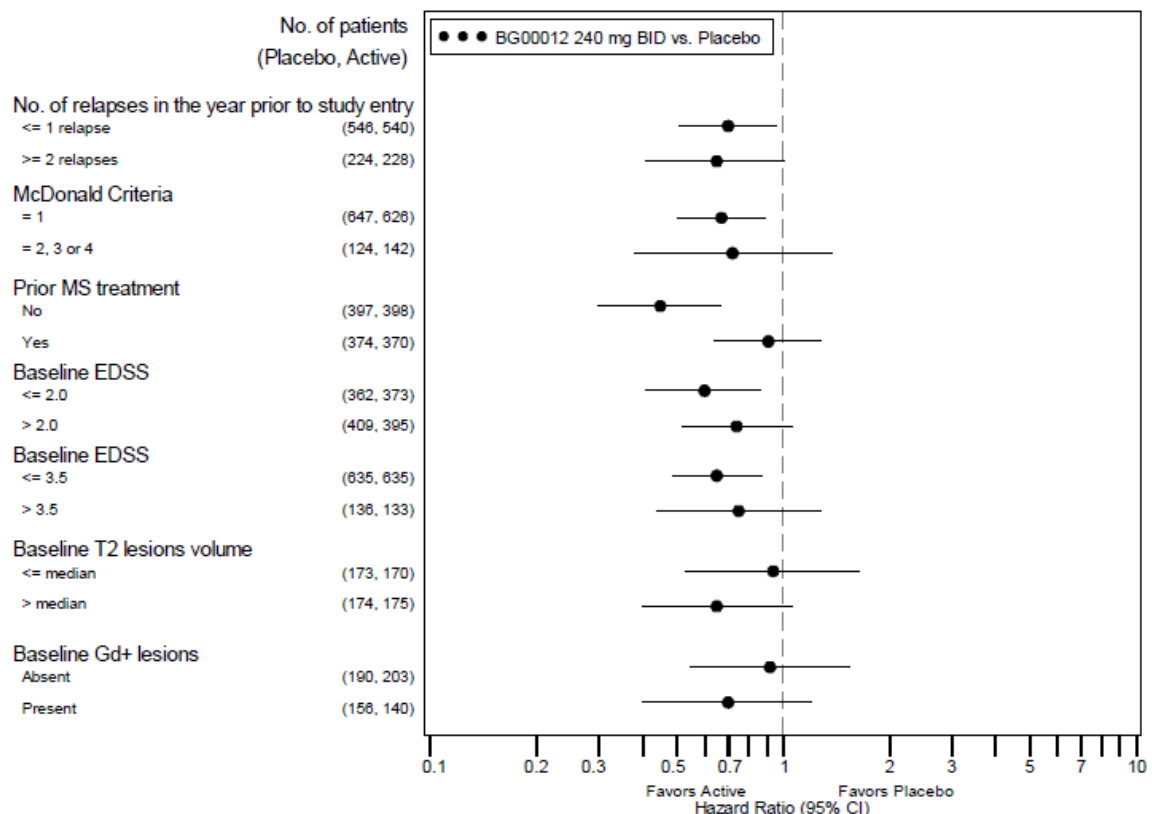
NOTE: Hazard ratio (active/placebo) and (95% CI) based on stratified Cox proportional hazards model with study as a stratifying variable, adjusted for baseline age (<40 vs ≥40), region and baseline EDSS score, except for the subgroup factor of interest.

- a Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.
- b Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively

SOURCE: ISE/CSR/F-PROG-FOREST-DM-BID-POOL.SAS

DATE: 04JAN2012

図 2.7.3.3.3-3 EDSS スコアの上昇により評価した投与 2 年目における 12 週間持続する障害進行までの期間のプラセボ群と比較した BG00012 240 mg BID 群のハザード比及び 95% CI (ITT 解析対象集団) - ベースライン時の人口統計学的特性に基づく部分集団別 (109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ])



NOTE: Hazard ratio (active/placebo) and (95% CI) based on stratified Cox proportional hazards model with study as a stratifying variable, adjusted for baseline age (<40 vs ≥40), region and baseline EDSS score, except for the subgroup factor of interest.

SOURCE: ISE/CSR/F-PROG-FOREST-BS-BID-POOL.SAS

DATE: 04JAN2012

図 2.7.3.3.3-4 EDSS スコアの上昇により評価した投与 2 年目における 12 週間持続する障害進行までの期間のプラセボ群と比較した BG00012 240 mg BID 群のハザード比及び 95% CI (ITT 解析対象集団) - ベースライン時の疾患特性に基づく部分集団別(109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ])

2.7.3.3.4 BG00012 と GA の有効性の比較

109MS302 試験では、BG00012 と広く用いられている既承認 MS 治療薬とのベネフィット - リスクプロファイルの比較を可能にするため、プラセボ対照に加えて実薬対照 (GA) を設定した。

IFN と同様に、GA でも約 30%の再発率の低下が確認されている⁷²⁾。GA と IFN 製剤とを比較する大規模多施設共同直接比較試験から、MS の第一選択薬として一般的に処方されるこれらの治療薬は臨床評価項目に関してほぼ同様の有効性を有することが明らかにされた。REGARD (REbif® [IFNβ-1a] vs GA in Relapsing MS Disease) 試験では、ARR は GA 群で 0.29、IFNβ-1a 群で 0.30 (p=0.83) であり、6 ヶ月 (24 週) 間持続する障害進行がみられた被験者の割合は GA 群で 9%、IFNβ-1a 群で 12% (p=0.12) であった⁷³⁾。BEYOND (Betaferon/Betaseron Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose) 試験では、ARR は GA 群で 0.34、IFNβ-1b 群で 0.36 (p=0.79) であり、3 ヶ月 (12 週) 間持続する障害進行がみられた被験者の割合は GA 群で 21%、IFNβ-1b 群で 27% (p=0.68) であった⁷⁴⁾。

109MS302 試験の結果から、BG00012 とプラセボの比較において GA とプラセボの比較に比べて一貫した数値的優位が示されたことから、GA と比較した BG00012 の効果を直接推定すること

を試みた (5.3.5.1-3 109MS302)。本試験は GA に対する BG00012 の優越性又は非劣性を解析するためにデザインされたものではなく、そのための検出力も備えていないが、直接比較により治療効果の差を的確に推定することができ、これらの有効な薬剤の相対的なベネフィットを詳細に評価する上で有用であった。

全体として、109MS302 試験の 4 投与群 (GA を含む) におけるベースライン時の特性には、ITT 解析対象集団及び MRI コホートのいずれにおいても不均衡はみられず、RMS 患者集団を代表するものであった。直接比較により、主要及び副次評価項目に関して BG00012 の投与により GA と比較して以下のような更なる低減が示された (5.3.5.1-3 109MS302, Table 39)。

- 投与 2 年目における ARR : 調整した ARR が、GA 群と比較して BG00012 240 mg BID 群では 22% (95% CI : -4.7、41.3)、TID 群では 31% (95% CI : 6.5、48.7) 低下した。
- 投与 2 年目における新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数 : 調整した平均値が、GA 群と比較して BG00012 240 mg BID 群では 36% (95% CI : 11.7、54.1)、TID 群では 41% (95% CI : 17.9、57.5) 減少した。
- 新規 T1 低信号病巣数 : 調整した平均値が、GA 群と比較して BG00012 240 mg BID 群では 26% (95% CI : -4.3、48.1)、TID 群では 41% (95% CI : 16.1、58.5) 減少した。
- 投与 2 年目における再発被験者の割合 : GA 群と比較した再発リスクが、BG00012 240 mg BID 群では 8% (95% CI : -22.2、30.2)、TID 群では 22% (95% CI : -4.3、42.3) 低下した。
- 投与 2 年目における持続的障害進行 : 持続的障害進行のリスクが、GA 群と比較して BG00012 240 mg BID 群では 15% (95% CI : -29.1、44.2)、TID 群では 18% (95% CI : -26.0、46.3) 低下した。

主要評価項目及び全ての副次評価項目に関して、BG00012 の治療効果は GA でみられた効果よりも一貫して高い傾向を示した。また、推定される治療効果に対する CI の大部分が GA に対する BG00012 の優位性を示しており、観察された差の頑健性が保証された。

さらに 109MS302 試験では、主要及び副次評価項目に関する BG00012 の有効性が 109MS301 試験と一貫しており、GA に関する結果は GA 製剤の添付文書の記載及び過去のプラセボ対照試験結果と一致していることから、試験結果にバイアスはほとんどなく、109MS302 試験の結果はより大規模な RMS 患者集団に適用可能であることが示唆された。

GA と比較した BG00012 の有効性における優位性から、RMS 患者が BG00012 により現在市販されている第一選択薬を上回る追加のベネフィットを得られる可能性が示唆された。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 ピボタル第 III 相試験における BG00012 用量選択の根拠

第 II 相用量設定試験である C-1900 試験（パート 1）から、MS 疾患活動性の MRI 評価項目に対して臨床的に意義があり、統計学的に有意な効果を及ぼす BG00012 の用量は、検討した最高用量である 240 mg TID（720 mg/日）であることが示唆された。同試験で検討したこれより低い用量である BG00012 120 mg QD 及び 120 mg TID（360 mg/日）では、いずれの有効性評価項目に対しても統計学的に有意な効果は認められなかった。ARR の低下に対する望ましい傾向が示されたのは BG00012 240 mg TID 群のみであったが、同試験には BG00012 の再発の臨床評価項目に及ぼす効果を評価する検出力を備えていなかった。

その結果、第 III 相試験に用いる用法・用量として BG00012 240 mg TID 及び 240 mg BID を選択した。各投与の選択方法を以下に示す。

- 240 mg TID : BG00012 240 mg TID（720 mg/日）は C-1900 試験における唯一の有効量であり、かつ忍容性が良好であったため、第 III 相試験における開発を継続するために、この用法・用量を選択した。なお、720 mg/日は先行試験において最大耐量であることが示されている（[5.3.3.1-2 FAG-201-FG-PK-03/04](#)）。
- 240 mg BID : BG00012 240 mg BID（480 mg/日）は、C-1900 試験における最も高用量の非有効量である 120 mg TID（360 mg/日）と、最大耐量であり、有効量でもある 240 mg TID（720 mg/日）の中間用量として検討対象とした。MS 患者を対象とした別の第 I 相 PK 試験（109MS101 試験）における BG00012 240 mg BID（480 mg/日）の用法・用量により、C-1900 試験における最も高い非有効量である 120 mg TID（360 mg/日）よりも高い曝露量が認められることが確認された（[5.3.3.2-1 109MS101](#)）。

2.7.3.4.1.1 第 III 相試験における臨床評価及び MRI 評価に基づく BG00012 の用量 - 反応関係

109MS301 試験及び 109MS302 試験において評価した BG00012 240 mg BID 及び 240 mg TID の用量 - 反応関係について、投与 2 年目の併合データの解析における主要及び副次評価項目を用いて治療効果を再検討することにより評価した。

ピボタル第 III 相試験の併合データで検討した BG00012 の両用量の主要な有効性の結果に関する同等性について表 2.7.3.4.1.1-1 に示すが、この表から高用量である TID 投与により、低用量の BID 投与と比較して追加のベネフィットは得られないことが示された。[2.7.4 臨床的安全性](#)に記述したように、BG00012 の両用量では安全性プロファイルに対して同様の結果が認められた。

有効かつ安全な最小用量で治療するという原則は、特に継続的な長期投与を必要とする慢性疾患において重要であり、この原則に基づき BG00012 240 mg BID の用法・用量は米国、EU、及びその他の国々で承認されている。

表 2.7.3.4.1.1-1 有効性の主要及び副次評価項目に関する BG00012 BID 群及び TID 群とプラセボ群との比較（109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ]）

	Pooled Data (Studies 301 and 302)		
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of ITT subjects (n)	771	769	761
Annualized relapse rate			
Adjusted relapse rate (95% CI)	0.371 (0.326, 0.423)	0.191 (0.164, 0.224)	0.191 (0.163, 0.224)
Rate ratio (95% CI)		0.515 (0.427, 0.621)	0.515 (0.427, 0.622)
Percentage risk reduction relative to placebo (95% CI)		48.5 (37.9, 57.3)	48.5 (37.8, 57.3)
Proportion of subjects relapsed at 2 years			
Estimated proportion	0.437	0.280	0.251
Percentage reduction relative to placebo (95% CI)		42.5 (31.2, 52.0)	47.4 (36.6, 56.4)
Sustained (12-week) progression of disability at 2 years			
Estimated proportion who progressed	0.222	0.146	0.155
Sustained (12-week) progression of disability at 2 years			
Estimated proportion who progressed		32.1	30.3
Percentage risk reduction relative to placebo (95%CI)		(12.1, 47.6)	(9.9, 46.0)
Number of subjects in MRI cohort (n)	347	345	354
Number of new or newly enlarging T2 lesions over 2 years			
Adjusted mean (95% CI)	16.8 (14.0, 20.1)	3.7 (3.0, 4.4)	4.5 (3.7, 5.4)
Percentage reduction relative to placebo (95% CI)		78.2 (72.0, 83.1)	73.4 (65.8, 79.3)
Number of new T1 hypointense lesions over 2 years			
Adjusted mean (95% CI)	6.3 (5.3, 7.5)	2.2 (1.8, 2.7)	2.3 (1.9, 2.8)
Percentage reduction relative to placebo (95% CI)		65.0 (55.3, 72.5)	63.7 (53.7, 71.5)
Number of Gd-enhancing lesions at 2 years			
Mean	1.9	0.3	0.4
Percentage odds reduction relative to placebo (95% CI)		82.7 (73.1, 88.8)	69.8 (55.5, 79.5)

Source: 2.7.3.7 Appendix Table 40

2.7.3.4.1.2 用法・用量と有効性の関係に及ぼす PK の影響

C-1900 試験の有効性の結果の解析及び BG00012 の用量 120 mg QD、120 mg TID、並びに 240 mg TID に関して得られた PK 情報から、効果発現は 120 mg TID の用法・用量で達成されたよりも高い曝露量（血漿中濃度 - 時間曲線下面積 [AUC] 及び C_{max} ）で認められる可能性が高いことが示された。その結果、第 III 相試験に用いる用法・用量として、BG00012 240 mg BID 及び 240 mg TID を選択した。

109MS301 試験及び 109MS302 試験では、PK 検体を採取しなかった。規制当局との協議に基づ

き、幅広い MS 患者集団を代表する被験者を登録し、頻回の検体採取を行う MS 患者を対象とした BG00012 の詳細な第 I 相 PK 試験 (5.3.3.2-1 109MS101) を別途実施することが適切であると判断された。

BG00012 の PK に及ぼす食事の影響を評価するため、PK 試験 2 試験を実施した。食事の影響を評価するため、FAG-201-FG-PK-02/02 試験の被験者には低脂肪食（標準食）を供したのに対し、C-1903 試験の被験者には高脂肪食を供した。これらの食事は BG00012 の吸収に影響を及ぼすと考えられる食事摂取の多様性に対応するものである。この 2 試験の結果より、食事摂取による BG00012 の用量調節の必要はないと判断した。

BG00012 は経口投与用として処方されることを考慮して、PK 試験である 109MS101 試験では薬剤の予期しない早期の放出又は過剰な放出（過量放出）について評価するため、MS 患者の部分集団の被験者に対して BG00012 240 mg BID 又は 240 mg TID の夜の投与とともにワイン 125 mL を摂取させた (5.3.3.2-1 109MS101)。この試験結果から、有効性に影響を及ぼすような過量放出が起こる可能性のないことが示された。

BG00012 の臨床薬理に関する詳細については、2.7.2 臨床薬理試験を参照のこと。

2.7.3.4.1.3 用法・用量と有効性の関係に及ぼす人口統計学的要因の影響

健康被験者を対象とした 2 試験に基づき、BG00012 の PK に及ぼす性別による影響が疑われた (5.3.1.1-2 C-1903, 5.3.4.1-2 109HV101)。MS 患者を対象とした性別及び体重（連続変数）の両因子の影響に関して、分散評価による正式な統計学的解析を更に実施した (5.3.3.2-1 109MS101)。その結果、AUC 及び C_{max} に及ぼす体重の影響は、統計学的に有意であることが示された。体重の影響を考慮すると、性別及び年齢は C_{max} に有意な影響を与えないことが示された。

109MS301 試験及び 109MS302 試験における性別、体重、及び年齢別の解析から、いずれの部分集団においても BG00012 の有効性の差は示されなかった。109MS301 試験と 109MS302 試験の併合データにおける部分集団解析については、2.7.3.3.3 項に示す。全体として、臨床評価項目及び MRI 評価項目に関するプラセボと比較した BG00012 BID 及び TID 投与の効果に及ぼす人口統計学的特性の影響は、全ての部分集団でおおむね一貫していた。したがって、性別、体重、又は年齢に対する BG00012 の用量調節の必要はないと考えられた。

2.7.3.4.1.4 用量変更

109MS301 試験及び 109MS302 試験の両試験において、よく認められる副作用 (2.7.4 臨床的安全性) を軽減するため、BG00012 の投与は目標用量まで 1 週間かけて用量漸増を行った。外国人及び日本人 MS 患者に対する BG00012 の初回用量は、120 mg BID の経口投与であった。1 週間後、用量を 240 mg BID 経口投与の推奨用量まで増量した。これは成人に対する常用量である。

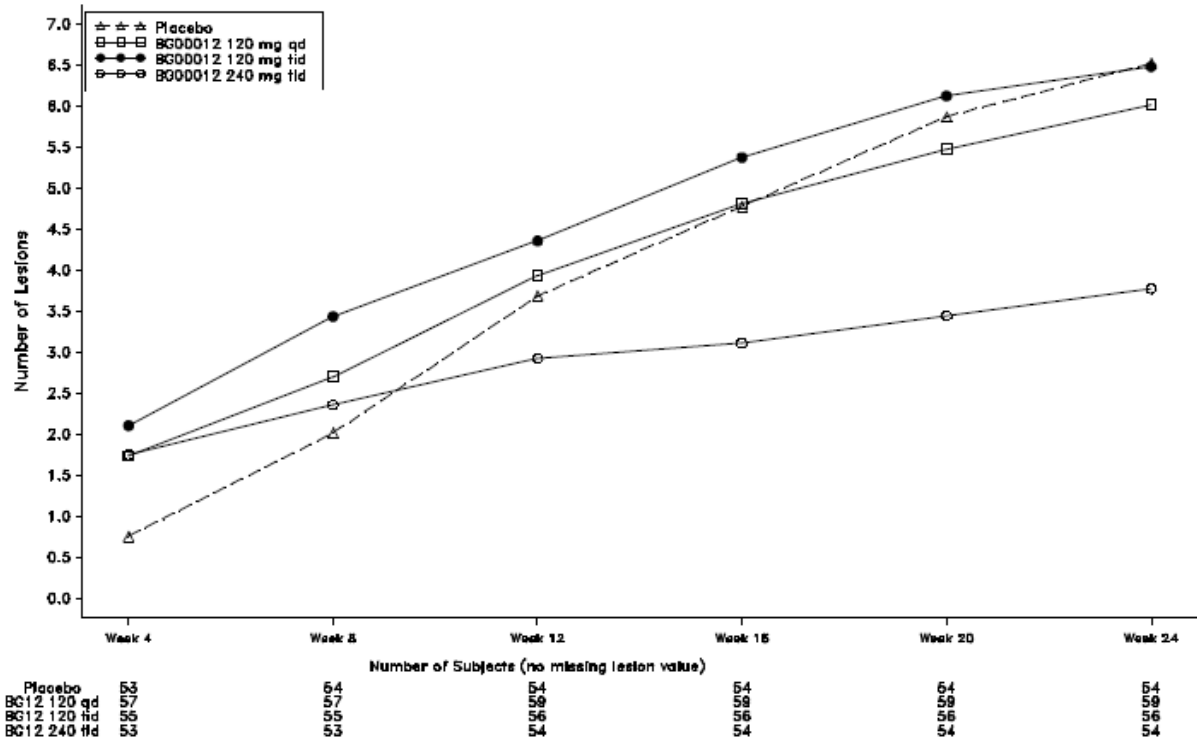
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1 作用の発現

C-1900 試験の月 1 回の MRI 検査における新規 Gd 造影病巣の累積数の減少によって示されたように (図 2.7.3.5.1-1)、BG00012 の効果の発現は速やかである。BG00012 240 mg TID とプラセボ及び BG00012 の低用量 (120 mg QD 及び 120 mg TID) の用法・用量を比較した結果、明確な差が認められた。

BG00012 240 mg TID 群では、投与 12 週目から投与 24 週目までの 4 回の MRI 検査で観察され

た新規 Gd 造影病巣の総数がプラセボ群と比較して 69%減少した ($p<0.001$) (5.3.5.1-1 C-1900, Table 11.2-1)。投与 12 週目 (3 ヶ月目) では、新規 Gd 造影病巣に関してプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた ($p<0.001$)⁷⁵⁾。



Source: BG12MS/C-1900/CSR/F-MRIGD-CMT-EEP.SAS

DATE:02JUN2006

図 2.7.3.5.1-1 投与群別及び来院別の新規 Gd 造影病巣の平均累積数 (実測値) - 有効性評価
可能集団 (C-1900 試験)

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Figure 11.2-2

ピボタル第 III 相試験の 109MS301 試験及び 109MS302 試験において、臨床評価項目である初回再発までの期間に対する BG00012 の効果発現も投与 12 週目から認められた。初回再発までの期間に関する Kaplan-Meier プロットの目視による検討から、プラセボ群の曲線が BG00012 240 mg BID 群と TID 群ではほぼ重なっている曲線と投与 12 週目前で分岐することが示された (5.3.5.1-2 109MS301, Figure 11-1, 5.3.5.1-3 109MS302, Figure 7)。2 年間の投与期間終了時まで、プラセボ群と BG00012 群の曲線は分岐したままであり、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群は再発被験者の割合がプラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した (詳細は 2.7.3.3.2.1 項を参照)。ARR の結果の評価から、各試験の投与 6 ヶ月目において BG00012 240 mg BID 群及び TID 群でみられた優れた効果はプラセボ群と比較して、統計学的に有意であることが示された (5.3.5.1-2 109MS301, Table 14-47, 5.3.5.1-3 109MS302, Table 105)。

2.7.3.5.2 投与効果の維持

個々の第 III 相試験及び併合データの解析において、2 年間の投与期間を 6 ヶ月ごとの期間に分けて検討したところ、プラセボ群と比較して ARR の低下が継続して認められ、BG00012 群の治療効果が 2 年間にわたって維持されることが示された (図 2.7.3.5.2-1)。

両試験の 6 ヶ月ごとの期間において、BG00012 の両用法・用量による一貫した統計学的に有意な効果が同様の方向及び大きさで認められた。プラセボ群と比較した BG00012 240 mg BID 群の 6 ヶ月ごとの ARR の低下率を表 2.7.3.5.2-1 に示す。

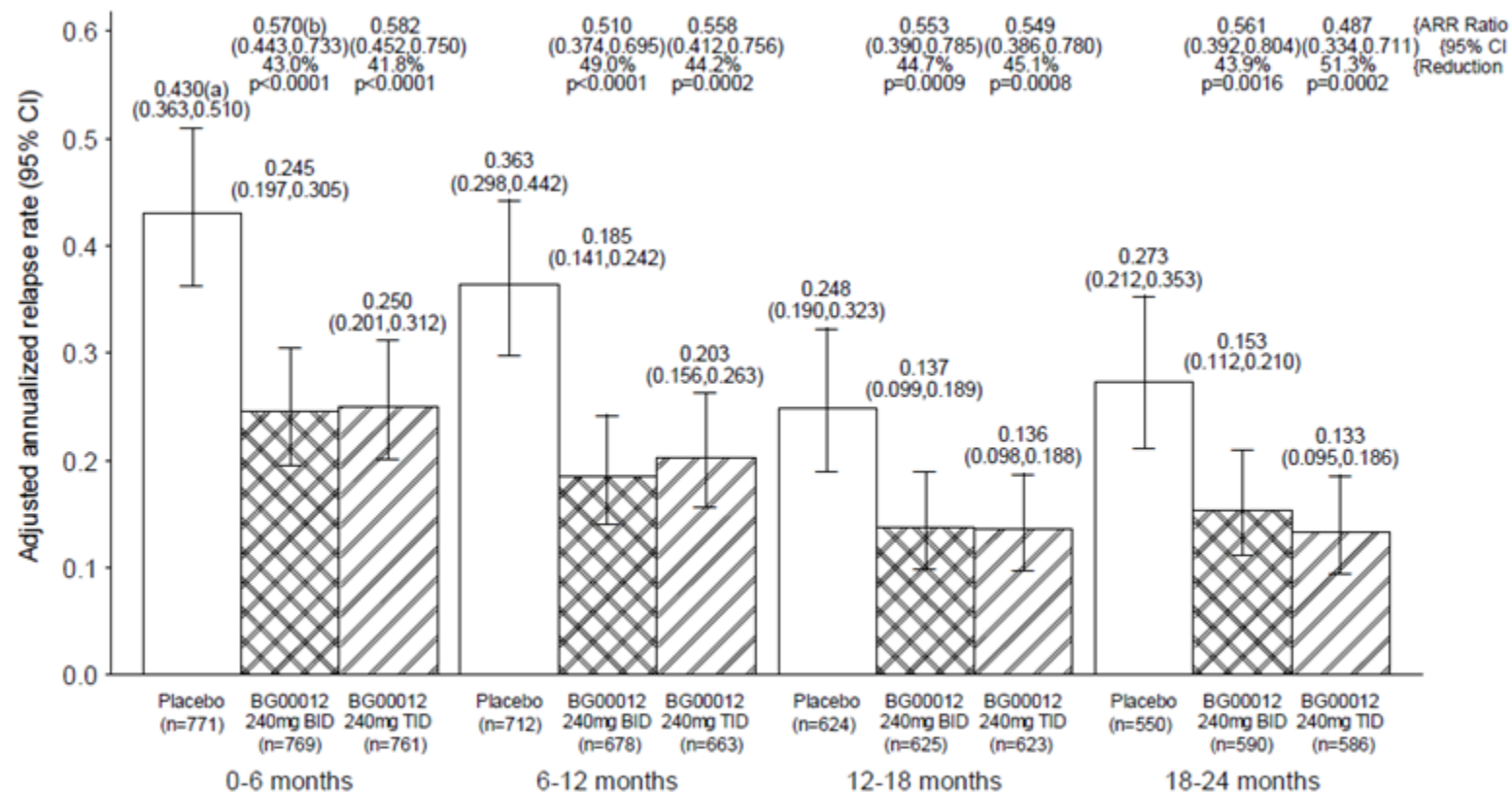
表 2.7.3.5.2-1 109MS301 試験、109MS302 試験、並びにそれらの併合データの 6 ヶ月ごとの ARR の低下率

投与期間	ARR の低下率		
	109MS301 試験	109MS302 試験	併合データ (109MS301 試験及び 109MS302 試験)
0～6 ヶ月	43%	43%	43%
6～12 ヶ月	55%	40%	49%
12～18 ヶ月	52%	32%	45%
18～24 ヶ月	50%	33%	44%

Sources: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 14-47, 5.3.5.1-3 109MS302, Table 105, 2.7.3.7 Appendix Table 7

MRI 評価項目に関して投与 6 ヶ月目（109MS301 試験及び 109MS302 試験において投与期間中に初めて MRI 検査が実施された時点）から効果が認められ、2 年間にわたって効果が維持されることが示された。新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数、Gd 造影病巣数、及び新規 T1 低信号病巣数は、プラセボ群と比較して BG00012 の両群で投与 1 年目及び投与 1 年目から投与 2 年目までの期間の各 1 年間でほぼ同様の減少がみられた（2.7.3.7 Appendix Table 24, Table 31, 2.7.3.7 Appendix Figure 5, Figure 11, Figure 16）。

併合データの再発回数における投与 1 年目から投与 2 年目までの 1 年間の治療効果を投与 1 年目と比較した解析も実施し、両者がほぼ同様であることが示された（2.7.3.7 Appendix Table 39）。



NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

2: Based on Poisson regression (due to underdispersion using negative binomial distribution), adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), study, region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.

(a) ARR (95% CI)

(b) Relative to placebo, ARR ratio (95% CI), percentage reduction, p-value.

SOURCE: ISE/CSR/F-ARR-3MON-POOL.SAS

DATE: 03FEB2012

図 2.7.3.5.2-1 6 ヶ月ごとの ARR (INEC により確認された再発) の要約 (ITT 解析対象集団: 109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ])

2.7.3.5.3 長期的な有効性の維持

2.7.3.5.3.1 109MS303 試験

長期継続投与試験である 109MS303 試験の主要目的は、BG00012 の長期安全性プロファイルを検討することである。副次評価項目は、先行試験である 109MS301 試験及び 109MS302 試験と同じ臨床有効性評価項目、MRI 有効性評価項目、及び PRO である。

109MS303 試験は現在進行中であり、■■■■年 ■月 ■日時点で得られたデータを示している。本試験に 1738 例の被験者が組み入れられ、1736 例の被験者が BG00012 240 mg BID 又は TID による投与を受けた。被験者に対する BG00012 の最大曝露期間は約 8 年であった。本試験の中間報告書では、3 年までのデータが含まれている (5.3.5.2-1 109MS303)。なお、本項では ■■■■年 ■月 ■日時点での最新のカットオフデータを用いて記載したが、この時点での中間報告書は作成しなかったため、2.7.6.5.2.1 は ■■■■年 ■月 ■日時点でのカットオフデータで作成した中間報告書に基づいて作成した。

109MS303 試験では INEC による再発の評価を実施しなかったため、ARR 及び再発被験者の割合は治験実施計画書に規定している客観的再発を利用して解析された。ベースライン時の EDSS スコア (2.0 以下対 2.0 超)、ベースライン時の年齢 (40 歳未満対 40 歳以上)、地域、並びに 109MS301 試験及び 109MS302 試験における初回投与前 1 年以内の再発回数について調整した負の二項回帰を用い、調整した ARR 値を推定した。欠測値の補完を行わない観察データに基づいて解析した。

109MS303 試験では治験実施計画書で規定した来院回数が少なかったため、障害進行の確認は、先行試験で実施した 12 週間隔ではなく 24 週間隔とした。それ以外の点では障害進行の定義は先行試験と同様であり、実施医療機関には同じ評価者が引き続き評価を行うよう指示した。

全被験者が 6 年以上 (109MS301 試験及び 109MS302 試験の 2 年間+109MS303 試験の 4 年間) 試験に参加していた ■■■■年 ■月 ■日時点で利用可能なデータに基づいた有効性についての主な結論の要約を以下に示す。

(1) 臨床評価項目

- 109MS301 試験又は 109MS302 試験から BG00012 BID 又は TID 投与を継続した被験者についての ARR、再発被験者の割合、及び障害進行に関する解析は、BG00012 240 mg BID 又は TID 長期投与 (2 年超) の継続的で一貫した臨床効果を示した。
 - ・ BG00012 を投与した各年の調整した ARR は、投与 6 年目まで一貫した効果を示した (2.7.3.7 Appendix Figure 22, Table 44)。総合すると、この被験者コホートにおける最長 6 年間の BG00012 投与に伴う調整した ARR は、BID/BID 群 (109MS301 試験又は 109MS302 試験で BG00012 BID 投与を受け、109MS303 試験で引き続き BG00012 BID 投与を受けた被験者) で 0.16、TID/TID 群 (109MS301 試験又は 109MS302 試験で BG00012 TID 投与を受け、109MS303 試験で引き続き BG00012 TID 投与を受けた被験者) で 0.18 と推定された。
 - ・ 再発及び障害進行に関する Kaplan-Meier 推定値が示すように、投与効果は 6 年間 (109MS301 試験及び 109MS302 試験の 2 年間 + 109MS303 試験の 4 年間) 持続し、BG00012 BID/BID 群又は TID/TID 群の Kaplan-Meier 曲線はほとんど重なっていて、効果の大きさが同程度であることが示唆された (2.7.3.7 Appendix Figure 23, Table 45)。
 - ・ 109MS301 試験及び 109MS302 試験でプラセボ投与を受けた被験者において、109MS303 試験における最長 4 年間の BG00012 240 mg BID 又は TID 投与により、本長期継続投与試

験の投与 1 年目で Kaplan-Meier 曲線が平坦化した (2.7.3.7 Appendix Figure 23, Table 45) ことから示唆されるように、ARR (2.7.3.7 Appendix Figure 22, Table 44) 及び障害進行のリスク (2.7.3.7 Appendix Table 45) が低下した。

(2) MRI 評価項目

- MRI データは臨床データを支持するものであった。先行試験で BG00012 投与を受けた被験者では、Gd 造影病巣、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣、及び新規 T1 低信号病巣への効果が持続した (2.7.3.7 Appendix Table 46, Table 47, Table 48)。
- 先行試験でプラセボ投与を受けた被験者における 109MS303 試験の投与 1 年目の結果は、先行試験の BG00012 投与 1 年目の結果に類似していた。本長期継続投与試験の 3 年間にわたり、これらのベネフィットは維持された (2.7.3.7 Appendix Table 46, Table 47, Table 48)。

2.7.3.5.3.2 109MS305 試験 (パート 2)

長期安全性非盲検投与期である 109MS305 試験 (パート 2) の主要目的は、109MS305 試験 (パート 1) から移行した適格被験者を対象に BG00012 の長期安全性のプロファイルを評価することである。追加目的は、BG00012 の長期有効性、MRI 上の MS 病巣に及ぼす BG00012 の長期的効果、並びに QOL 評価に及ぼす BG00012 の長期的効果を評価することである。

109MS305 試験 (パート 2) は現在進行中であり、■■■年■■月■■日時点で得られたデータを示している。109MS305 試験 (パート 1) を完了した 213 例の被験者がパート 2 に組み入れられ、213 例全例が BG00012 240 mg BID による投与を受けた。本試験 (パート 2) の中間報告書では、投与 72 週目までのデータが含まれている (5.3.5.2-2 109MS305 Part II)。

■■■年■■月■■日時点で利用可能なデータに基づいた有効性についての主な結論の要約を以下に示す。

(1) MRI 評価項目

- ・ パート 2 の投与 24 週目における Gd 造影病巣数の平均値がプラセボ/BID 群 (パート 1 の投与 24 週目で 1.4 個、パート 2 で 0.4 個) では減少したのに対し、BID/BID 群 (パート 1 で 0.2 個、パート 2 で 0.3 個) では有効性の持続がみられた。
- ・ パート 2 の投与 24 週目における新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の平均値は、プラセボ/BID 群でパート 1 の投与 24 週目の 4.9 個からパート 2 で 2.3 個に減少し、BID/BID 群でパート 1 の 1.9 個からパート 2 で 1.1 個に減少した。
- ・ パート 2 の投与 24 週目における新規 T1 低信号病巣数の平均値は、プラセボ/BID 群でパート 1 の投与 24 週目の 2.5 個からパート 2 では 1.7 個に減少し、BID/BID 群でパート 1 の 1.4 個からパート 2 では 0.7 個に減少した。
- ・ パート 2 の投与 24 週目に Gd 造影病巣から T1 低信号病巣に変化した病巣の総数 (投与 12、16、20、及び 24 週目の Gd 造影病巣から投与 48 週目で T1 低信号病巣への変化) は、BID/BID 群ではプラセボ/BID 群に比べて少なかった (BID/BID 群 70 個、プラセボ/BID 群 239 個)。この結果より、神経組織損傷を抑制するためには、BG00012 を用いたより早期の治療により新規 Gd 造影病巣の発生を防ぐことが重要であるということが示唆された。

(2) 臨床的評価項目

- ・ パート 2 の投与 48 週目（本試験の投与 72 週目）における調整した ARR は、プラセボ/BID 群でパート 1 の 0.65 からパート 2 で 0.30 に低下し、BID/BID 群でパート 1 の 0.45 からパート 2 で 0.25 に低下した。
- ・ 本試験のパート 1 及びパート 2 における 72 週間の試験期間中に再発がみられた被験者の割合の解析から、BG00012 投与期間中の再発率の低下が示され、プラセボ/BID 群及び BID/BID 群における再発被験者の割合の推定値はそれぞれ 40%及び 34%であった。
- ・ 本試験の投与 72 週目において、プラセボ/BID 群及び BID/BID 群の各 1 例（1%未満）に EDSS スコアの増加が認められ、障害進行が確認された。

(3) QOL 評価項目

- ・ パート 2 の投与 24 週間における PRO の結果より、変化はわずかであり、有意な差は認められないことが示された。

2.7.3.5.4 投与中止後における有効性

109MS301 試験及び 109MS302 試験の再発データを用いて BG00012 の有効性の消失の可能性を評価した。109MS301 試験及び 109MS302 試験を完了した大半の被験者が、試験治療を中断することなく 109MS303 試験に登録した。109MS301 試験及び 109MS302 試験を完了し、109MS303 試験に登録しなかった被験者については、最終投与後 1 ヶ月間の追跡調査を実施した。

治験薬最終投与後の ARR を表 2.7.3.5.4-1 に示す。

本解析には、試験治療を早期に中止し、追跡調査を 1 日以上受けた被験者及び 2 年間の試験治療期間を完了し、治験薬の投与を受けなかった日（最終投与後の安全性の追跡調査、若しくは先行試験 [109MS301 試験又は 109MS302 試験] と長期継続投与試験 [109MS303 試験] の間隔）が 1 日以上ある被験者のデータを含めた。

本解析には被験者 1044 例が含まれており、プラセボ群、BG00012 240 mg BID 群、及び TID 群のそれぞれ 58%、54%、及び 55%の被験者では最大 1 ヶ月間の追跡調査データが得られており、42%、46%、及び 45%の被験者では 1 ヶ月を超える追跡調査データが得られていた。本解析における追跡調査の人年の合計数は、プラセボ群、BG00012 240 mg BID 群、及び TID 群において、それぞれおよそ 52、67、及び 60 人年であった。

本解析に基づき、最終投与後の被験者の調整した ARR は、BG00012 240 mg BID 群で 0.12 及び TID 群で 0.21 であったのに対し、プラセボ群で 0.18 であった。治験薬の最終投与後の ARR は投与群を通じて同程度であり、ベースライン時より低かった。

得られたデータは限られていたが、投与群間で ARR に対する影響が同様であったことから、試験治療中止後に ARR の反跳又は悪化が生じないことが示唆された。

表 2.7.3.5.4-1 治験薬最終投与後の ARR (INEC により確認された再発) の要約
(109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ])

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects followed post last dose of study drug	357 (100)	354 (100)	333 (100)
Number of subjects with relapses of			
0	346 (97)	344 (97)	320 (96)
1	10 (3)	10 (3)	11 (3)
2	1 (<1)	0	2 (<1)
3	0	0	0
≥4	0	0	0
Total number of relapses	12	10	15
Number of subjects with number of weeks followed of			
≤1 week	128 (36)	110 (31)	91 (27)
>1 – 4 weeks	79 (22)	80 (23)	93 (28)
>4 – 8 weeks	80 (22)	79 (22)	78 (23)
>8 – 24 weeks	38 (11)	48 (14)	42 (13)
>24 weeks	32 (9)	37 (10)	29 (9)
Total number of subject-years followed	52.15	66.54	59.91
Unadjusted annualized relapse rate ^a	0.230	0.150	0.250
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) ^b	0.178 (0.094, 0.338)	0.119 (0.061, 0.233)	0.210 (0.118, 0.373)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) ^b		0.669 (0.284, 1.574)	1.178 (0.539, 2.576)
Subject relapse rate ^c			
n	357	354	333
Mean	1.14	0.11	0.27
SD	19.348	1.303	1.792
Median	0.00	0.00	0.00
25th, 75th percentile	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Min, Max	0.0, 365.3	0.0, 22.8	0.0, 21.5

NOTE 1: Only relapses confirmed by INEC are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

a The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses post last dose of study drug for all subjects followed, divided by the total number of subject-years followed post last dose of study drug.

b Based on Poisson regression, adjusted for study, baseline EDSS (≤2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs ≥40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.

c The number of relapses for each subject post last dose of study drug, divided by the number of years followed post last dose of study drug for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: ISE/CSR/T-ARR-POSTRT-POOL.SAS

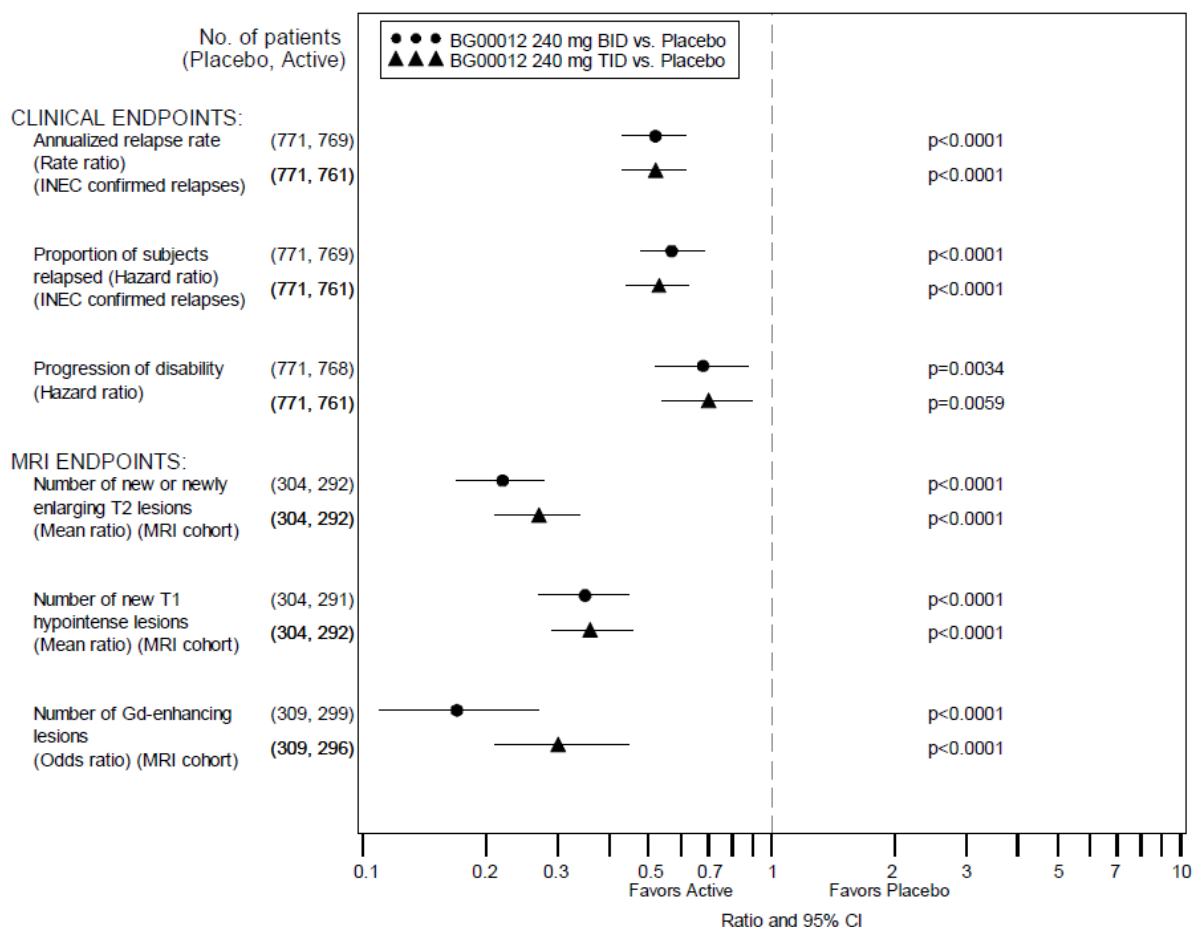
DATE: 03FEB2012

2.7.3.6 全般的結論

(1) 外国人 RRMS 被験者における投与 2 年目の有効性

ピボタル第 III 相試験である 109MS301 試験及び 109MS302 試験、並びにその併合解析により、いずれの用量の BG00012 (240 mg BID 及び TID) もプラセボに比べ、臨床評価項目及び MRI 評価項目の両方を一貫して有意に改善することが示され、外国人 RRMS 被験者において既承認第一選択薬の GA よりも有効であることが示された。併合解析によると、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群ではプラセボ群と比較して、投与 2 年目の調整した ARR がいずれも 49% (いずれの比較も $p<0.0001$)、再発リスクがそれぞれ 43%及び 47% (いずれの比較も $p<0.0001$)、12 週間持続する障害進行のリスクがそれぞれ 32% ($p=0.0034$) 及び 30% ($p=0.0059$) 低下した。MRI 評価項目について、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群では、投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の平均値がそれぞれ 78%及び 73%、Gd 造影病巣の発生リスクがそれぞれ 83%及び 70%、新規 T1 低信号病巣数の平均値がそれぞれ 65%及び 64%減少したことを示した (プラセボ群との比較で全て $p<0.0001$)。さらに、脳萎縮、MTR、及びほとんど全ての PRO に有効性が認められた。MS 治療歴の有無及び地域にかかわらず、ベースライン時の幅広い障害度を含めた全ての人口統計学的特性及び疾患特性の部分集団を通じて、再発及び障害進行に対する BG00012 の治療効果がみられた。外国人被験者を対象とした BG00012 の有益な効果は投与 24 週目という早期に認められ、長期継続投与試験で投与 6 年目までその効果が確認された。

BG00012 240 mg BID 及び TID の用法・用量において、同様の有効性 (図 2.7.3.6-1) 及び安全性プロファイル (2.7.4 臨床的安全性) が示された。最小有効量で治療するという原則は、特に慢性疾患において重要であり、米国及び EU では、この原則に基づき BG00012 240 mg BID が用法・用量として承認され、販売されている。



NOTE: Analysis models for active versus placebo comparisons are described within the individual primary analysis tables of the endpoints.

SOURCE: ISE/CSR/F-ENDPOINTS-FOREST-POOL.SAS

DATE: 13DEC2011

図 2.7.3.6-1 主要な有効性評価項目（再発率比及び 95% CI）（109MS301 試験及び 109MS302 試験 [併合データ] における ITT 解析対象集団）

(2) 日本人被験者及び外国人被験者における投与 24 週目の有効性

アジア地域及び他の国々の RRMS 被験者（日本人被験者を含む）における BG00012 240 mg BID 投与による有効性及び安全性を主に評価する目的で、109MS305 試験を実施した。109MS305 試験（パート 1）の被験者計 224 例のうち、63%がアジア人被験者、51%が日本人被験者であった。選択基準及び有効性評価項目が RRMS 患者を対象とした BG00012 の第 II 相及び第 III 相先行試験とほとんど同じで、被験者集団が類似していたため、これらの試験との有効性の比較が可能であった。

109MS305 試験（パート 1）の有効性の結果は、BG00012 240 mg BID 投与が日本人被験者及び外国人被験者において、ピボタル第 III 相試験及び第 II 相試験（C-1900 試験）と同程度に臨床的及び放射線学的疾患活動性を有意に低下させることを示した。109MS305 試験（パート 1）の BG00012 240 mg BID 群ではプラセボ群と比べて投与 12～24 週目の新規 Gd 造影病巣の総数（主要評価項目）が ITT 解析対象集団で 74%（p<0.0001）有意に減少し、日本人被験者集団でも 88% 減少した。C-1900 試験でもプラセボ群と比べて BG00012 240 mg TID 群で 69%（p<0.001）の減少と同様の効果が認められた。さらに、109MS305 試験（パート 1）において、ITT 解析対象集団の

BG00012 240 mg BID 群では投与 24 週目の Gd 造影病巣の発生リスクが 80% ($p<0.0001$) 有意に低下し、日本人被験者集団では 76%低下した。109MS301 試験及び 109MS302 試験でもプラセボ群と比べて BG00012 群でそれぞれ 94%及び 81%の低下（いずれの比較も $p<0.0001$ ）と同様の効果がみられた。さらに、BG00012 群では、投与 24 週目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数が ITT 解析対象集団及び日本人被験者集団でいずれも 63%有意に減少した。これらの効果は、109MS301 試験及び C-1900 試験で投与 24 週目に認められたプラセボ群と比較した BG00012 BID 群での 80%及び BG00012 TID 群での 48%の減少と全般的に同様であった。

再発評価項目に関し、109MS305 試験（パート 1）における投与 24 週目の調整した ARR は、ITT 解析対象集団ではプラセボ群と比較して BG00012 群で 31%低下し、日本人被験者集団では 48%低下した。この知見は、第 II 相試験（32%の低下）及びピボタル第 III 相試験の結果（両試験でいずれも 43%の低下）に一致する。また、109MS305 試験（パート 1）における投与 24 週目の再発リスクは、ITT 解析対象集団ではプラセボ群と比較して 42% ($p=0.0472$)、日本人被験者集団では 56%低下した。投与 24 週目の再発リスクは、外国人被験者を対象とした第 II 相試験及び第 III 相試験では規定された評価項目ではなかったが、再発リスクは BG00012 群で統計学的に有意に低下した。109MS305 試験（パート 1）において、静注ステロイド療法を要した再発の ARR 及び MS 関連の入院率がプラセボ群に比べて BG00012 群で低下したことも、BG00012 投与の有効性を支持している。

109MS305 試験（パート 1）で認められた BG00012 240 mg BID 投与による有効性は、これまでに BG00012 で得られている総合的な結果に一致している。日本人被験者集団における知見は、全被験者集団及び外国人被験者集団における知見と一致している。さらに、109MS305 試験（パート 1）で日本人 RRMS 被験者に認められた BG00012 投与によるベネフィットは、外国人 RRMS 患者を対象とした先行試験（C-1900 試験、109MS301 試験、及び 109MS302 試験）の結果に高度に一致していた。したがって BG00012 は、日本人 MS 患者集団においても有効であると推察される。

(3) 結論

新規作用機序を有する BG00012 は日本人 MS 患者に非常に有効な経口 MS 代替治療を提供する。

参考文献

- 1) De Stefano N, Narayanan S, Matthews PM, et al. *In vivo* evidence for axonal dysfunction remote from focal cerebral demyelination of the type seen in multiple sclerosis. *Brain*. 1999;122(Pt 10):1933-9. [\[M5.4-32\]](#)
- 2) Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, et al. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain*. 1997;120(Pt 3):393-9. [\[M5.4-38\]](#)
- 3) Silber E, Sharief MK. Axonal degeneration in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1999;170(1):11-8. [\[M5.4-104\]](#)
- 4) Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998;338(5):278-85. [\[M5.4-115\]](#)
- 5) Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, et al. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(13):938-52. [\[M5.4-84\]](#)
- 6) Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci*. 2001;22(2):117-39. [\[M5.4-95\]](#)
- 7) Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol*. 2003;2(2):117-27. [\[M5.4-63\]](#)
- 8) Horiuchi I, Kira J. Multiple sclerosis. In: Tamura A, Matsutani M, Shimizu T, editors. Evidence-based basic guidelines for treatment of cerebrospinal diseases. Tokyo: Medical View; 2004;276-279.
- 9) Kinoshita M, Obata K, Tanaka M. Latitude has more significant impact on prevalence of multiple sclerosis than ultraviolet level or sunshine duration in Japanese population. *Neurol Sci*. 2015. [\[M5.4-62\]](#)
- 10) Kim NH, Kim HJ, Cheong HK, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Korea. *Neurology*. 2010;75(16):1432-8. [\[M5.4-61\]](#)
- 11) Makhani N, Morrow SA, Fisk J, et al. MS incidence and prevalence in Africa, Asia, Australia and New Zealand: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(1):48-60. [\[M5.4-71\]](#)
- 12) Kasteng F, Kobelt G. Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe. European Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA); 2009. [\[M5.4-34\]](#)
- 13) Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international

- survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996;46(4):907-911. [\[M5.4-69\]](#)
- 14) Isaac C, Li DK, Genton M, et al. Multiple sclerosis: a serial study using MRI in relapsing patients. *Neurology*. 1988;38(10):1511-5. [\[M5.4-53\]](#)
- 15) Thompson AJ, Kermode AG, Wicks D, et al. Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 1991;29(1):53-62. [\[M5.4-113\]](#)
- 16) Thompson AJ, Miller D, Youl B, et al. Serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing/remitting multiple sclerosis of varying disease duration. *Neurology*. 1992;42(1):60-3. [\[M5.4-114\]](#)
- 17) Ron MA, Callanan MM, Warrington EK. Cognitive abnormalities in multiple sclerosis: a psychometric and MRI study. *Psychological Medicine*. 1991;21(1):59-68. [\[M5.4-94\]](#)
- 18) Chen XL, Dodd G, Thomas S, et al. Activation of Nrf2/ARE pathway protects endothelial cells from oxidant injury and inhibits inflammatory gene expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(5):H1862-70. [\[M5.4-23\]](#)
- 19) Itoh K, Ishii T, Wakabayashi N, et al. Regulatory mechanisms of cellular response to oxidative stress. *Free Radic Res*. 1999;31(4):319-24. [\[M5.4-54\]](#)
- 20) Venugopal R, Jaiswal AK. Nrf2 and Nrf1 in association with Jun proteins regulate antioxidant response element-mediated expression and coordinated induction of genes encoding detoxifying enzymes. *Oncogene*. 1998;17(24):3145-56. Epub 1999/01/01. [\[M5.4-121\]](#)
- 21) Linker RA, Lee DH, Ryan S, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*. 2011;134(Pt 3):678-92. Epub 2011/03/01. [\[M5.4-67\]](#)
- 22) Satoh T, Okamoto SI, Cui J, et al. Activation of the Keap1/Nrf2 pathway for neuroprotection by electrophilic [correction of electrophilic] phase II inducers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(3):768-73. [\[M5.4-100\]](#)
- 23) Vargas MR, Pehar M, Cassina P, et al. Fibroblast growth factor-1 induces heme oxygenase-1 via nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) in spinal cord astrocytes: consequences for motor neuron survival. *J Biol Chem*. 2005;280(27):25571-9. Epub 2005/05/05. [\[M5.4-117\]](#)
- 24) Zhao J, Moore AN, Redell JB, et al. Enhancing expression of Nrf2-driven genes protects the blood brain barrier after brain injury. *J Neurosci*. 2007;27(38):10240-8. Epub 2007/09/21. [\[M5.4-131\]](#)

- 25) Hubbs AF, Benkovic SA, Miller DB, et al. Vacuolar leukoencephalopathy with widespread astrogliosis in mice lacking transcription factor Nrf2. *Am J Pathol.* 2007;170(6):2068-76. [\[M5.4-51\]](#)
- 26) Wierinckx A, Brevé J, Mercier D, et al. Detoxication enzyme inducers modify cytokine production in rat mixed glial cells. *J Neuroimmunol.* 2005;166(1-2):132-43. [\[M5.4-129\]](#)
- 27) Schilling S, Goelz S, Linker R, et al. Fumaric acid esters are effective in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis and suppress macrophage infiltration. *Clin Exp Immunol.* 2006;145(1):101-7. [\[M5.4-102\]](#)
- 28) Ellrichmann G, Petrasch-Parwez E, Lee DH, et al. Efficacy of fumaric acid esters in the R6/2 and YAC128 models of Huntington's disease. *PLoS One.* 2011;6(1):e16172. [\[M5.4-35\]](#)
- 29) Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology.* 2003;61(11):1528-32. [\[M5.4-70\]](#)
- 30) O'Neill G, Polman C, Kappos L, et al. Relapse efficacy endpoints for the evaluation of disease-modifying therapies in clinical studies of multiple sclerosis [poster]. Presented at: 59th Annual Meeting of the American Academy of Neurology; 2007 April 28-May 5; Boston, MA. [\[M5.4-86\]](#)
- 31) Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444-52. Epub 1983 Nov 01. [\[M5.4-64\]](#)
- 32) Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, et al. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler.* 1999;5(4):244-50. [\[M5.4-40\]](#)
- 33) Cohen JA, Fischer JS, Bolibrush DM, et al. Intrarater and interrater reliability of the MS functional composite outcome measure. *Neurology.* 2000;54(4):802-6. [\[M5.4-27\]](#)
- 34) Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain.* 1999;122:871-882. [\[M5.4-30\]](#)
- 35) Fisher E, Rudick RA, Cutter G, et al. Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2000;6(6):373-7. Epub 2001/02/24. [\[M5.4-41\]](#)
- 36) Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to

- the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 2005;58(6):840-6. Epub 2005/11/12. [[M5.4-90](#)]
- 37) McFarland HF, Barkhof F, Antel J, et al. The role of MRI as a surrogate outcome measure in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2002;8(1):40-51. Epub 2002/04/09. [[M5.4-75](#)]
- 38) Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, et al. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. *Neurology.* 2003;60(4):640-6. Epub 2003/02/26. [[M5.4-29](#)]
- 39) Kappos L, Moeri D, Radue EW, et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. Gadolinium MRI Meta-analysis Group. *Lancet.* 1999;353(9157):964-9. Epub 1999/08/25. [[M5.4-57](#)]
- 40) Miller DH. Biomarkers and surrogate outcomes in neurodegenerative disease: lessons from multiple sclerosis. *NeuroRx.* 2004;1(2):284-94. Epub 2005/02/18. [[M5.4-78](#)]
- 41) Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, et al. Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analytic approach. *Ann Neurol.* 2009;65(3):268-75. Epub 2009/04/01. [[M5.4-108](#)]
- 42) Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, et al. Surrogate endpoints for EDSS worsening in multiple sclerosis. A meta-analytic approach. *Neurology.* 2010;75(4):302-9. Epub 2010/06/25. [[M5.4-109](#)]
- 43) Frank JA, Stone LA, Smith ME, et al. Serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis: implications for treatment trials. *Ann Neurol.* 1994;36 Suppl:S86-90. Epub 1994/01/01. [[M5.4-43](#)]
- 44) Miller DH, Rudge P, Johnson G, et al. Serial gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Brain.* 1988;111(Pt 4):927-39. Epub 1988/08/01. [[M5.4-77](#)]
- 45) Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain.* 1997;120 (Pt 11):2059-69. Epub 1997/12/16. [[M5.4-6](#)]
- 46) Rudick RA, Lee JC, Simon J, et al. Significance of T2 lesions in multiple sclerosis: A 13-year longitudinal study. *Ann Neurol.* 2006;60(2):236-42. Epub 2006/06/21. [[M5.4-97](#)]
- 47) Bagnato F, Jeffries N, Richert ND, et al. Evolution of T1 black holes in patients with multiple sclerosis imaged monthly for 4 years. *Brain.* 2003;126(Pt 8):1782-9. Epub 2003/06/25. [[M5.4-4](#)]
- 48) Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Mult*

- Scler. 1999;5(4):283-6. Epub 1999/09/01. [\[M5.4-7\]](#)
- 49) Bitsch A, Kuhlmann T, Stadelmann C, et al. A longitudinal MRI study of histopathologically defined hypointense multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*. 2001;49(6):793-6. Epub 2001/06/21. [\[M5.4-12\]](#)
- 50) Truyen L, van Waesberghe JH, van Walderveen MA, et al. Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 1996;47(6):1469-76. Epub 1996/12/01. [\[M5.4-116\]](#)
- 51) van Walderveen MA, Kamphorst W, Scheltens P, et al. Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology*. 1998;50(5):1282-8. Epub 1998/05/22. [\[M5.4-120\]](#)
- 52) Naismith RT, Xu J, Tutlam NT, et al. Increased diffusivity in acute multiple sclerosis lesions predicts risk of black hole. *Neurology*. 2010;74(21):1694-701. Epub 2010/05/26. [\[M5.4-82\]](#)
- 53) Bruck W, Bitsch A, Kolenda H, et al. Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Ann Neurol*. 1997;42(5):783-93. Epub 1997/12/10. [\[M5.4-16\]](#)
- 54) Cabanillas F, Grillo-López AJ, McLaughlin P, et al. Anti-CD20 antibody, IDEC-C2B8: clearance of bcl-2 t(14;18) positive cells from peripheral blood and bone marrow in patients with relapsed low-grade or follicular lymphoma. *Blood*. 1996;88(10):91a, #351. [\[M5.4-17\]](#)
- 55) van Waesberghe JH, Kamphorst W, De Groot CJ, et al. Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability. *Ann Neurol*. 1999;46(5):747-54. Epub 1999/11/30. [\[M5.4-119\]](#)
- 56) Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, et al. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(5):256-66. Epub 2009/06/03. [\[M5.4-9\]](#)
- 57) Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2006;5(2):158-70. Epub 2006/01/24. [\[M5.4-10\]](#)
- 58) Zivadinov R, Reder AT, Filippi M, et al. Mechanisms of action of disease-modifying agents and brain volume changes in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008;71(2):136-44. Epub 2008/07/09. [\[M5.4-132\]](#)
- 59) Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Annals of Neurology*. 2000;48(6):885-892. [\[M5.4-39\]](#)

- 60) Fisher E, Rudick RA, Simon JH, et al. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology*. 2002;59(9):1412-20. Epub 2002/11/13. [\[M5.4-42\]](#)
- 61) Simon JH. Brain atrophy in multiple sclerosis: what we know and would like to know. *Mult Scler*. 2006;12(6):679-87. [\[M5.4-105\]](#)
- 62) Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, et al. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage*. 2002;17(1):479-89. [\[M5.4-106\]](#)
- 63) Schmierer K, Scaravilli F, Altmann DR, et al. Magnetization transfer ratio and myelin in postmortem multiple sclerosis brain. *Ann Neurol*. 2004;56(3):407-15. Epub 2004/09/07. [\[M5.4-103\]](#)
- 64) Barkhof F, Bruck W, De Groot CJ, et al. Remyelinated lesions in multiple sclerosis: magnetic resonance image appearance. *Arch Neurol*. 2003;60(8):1073-81. Epub 2003/08/20. [\[M5.4-8\]](#)
- 65) Chen JT, Kuhlmann T, Jansen GH, et al. Voxel-based analysis of the evolution of magnetization transfer ratio to quantify remyelination and demyelination with histopathological validation in a multiple sclerosis lesion. *Neuroimage*. 2007;36(4):1152-8. [\[M5.4-24\]](#)
- 66) Ware J, Kosinski M, Gandek B. SF-36 health survey: manual and interpretation guide. Lincoln (RI): QualityMetric Incorporated; 2005.
- 67) Hobart J, Lamping D, Fitzpatrick R, et al. The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure. *Brain*. 2001;124(Pt 5):962-73. [\[M5.4-49\]](#)
- 68) Glanz BI, Dégano IR, Rintell DJ, et al. Work productivity in relapsing multiple sclerosis: associations with disability, depression, fatigue, anxiety, cognition, and health-related quality of life. *Value Health*. 2012;15(8):1029-35. [\[M5.4-47\]](#)
- 69) McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121-127. [\[M5.4-74\]](#)
- 70) Milo R, Miller A. Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):518-24. [\[M5.4-79\]](#)
- 71) Sormani MP, Rovaris M, Valsasina P, et al. Measurement error of two different techniques for brain atrophy assessment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;62(8):1432-4. [\[M5.4-107\]](#)

- 72) Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995;45(7):1268-76. [\[M5.4-56\]](#)
- 73) Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):903-14. [\[M5.4-76\]](#)
- 74) O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2009;8(10):889-97. [\[M5.4-85\]](#)
- 75) Kappos L, Gold R, Miller DH, et al. Effect of BG-12 on contrast-enhancing lesions in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses from the phase 2b study. *Mult Scler*. 2011. [\[M5.4-59\]](#)

2.7.3.7 付録

LIST OF TABLES

Table 1:	Demography – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)	8
Table 2:	Baseline MRI Evaluation – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)	12
Table 3:	SF-36: Summary of Scores at Baseline - ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled).....	17
Table 4:	Global Assessment of Well-Being – Visual Analogue Scale: Summary of Scores at Baseline – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled).....	21
Table 5:	EQ-5D: Summary of Responses at Baseline – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled).....	22
Table 6:	Summary of Annualized Relapse Rate (INEC Confirmed Relapses) at 2 Years – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled).....	25
Table 7:	Summary of Annualized Relapse Rate (INEC Confirmed Relapses) by 6-Month Interval – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)	28
Table 8:	Summary of Annualized Relapse Rate (Objective Relapses) at 2 Years (Sensitivity Analysis) – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)	40
Table 9:	Summary of Annualized Relapse Rate (INEC Confirmed Relapses) at 2 Years Including Data After Alternative MS Medications (Sensitivity Analysis) – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled).....	43
Table 10:	Summary of Annualized Relapse Rate (INEC Confirmed Relapses) at 2 Years by Demographic Subgroups – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled).....	46
Table 11:	Summary of Annualized Relapse Rate (INEC Confirmed Relapses) at 2 Years by Baseline Disease Characteristic Subgroups – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)	51
Table 12:	Summary of Proportion of Subjects Relapsed (INEC Confirmed) at 2 Years – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)	55
Table 13:	Summary of Proportion of Subjects Relapsed at 2 Years – Logistic Regression (Sensitivity Analysis) - ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled).....	58
Table 14:	Summary of Proportion of Subjects Relapsed (INEC Confirmed Relapses) at 2 Years by Demographic Subgroups – ITT Population –Studies 301 and 302 (Pooled).....	60
Table 15:	Summary of Proportion of Subjects Relapsed (INEC Confirmed Relapses) at 2 Years – by Baseline Disease Characteristic Subgroups – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)	65
Table 16:	Time to Sustained Progression of Disability at 2 Years as Measured by Increase in EDSS – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled) and Study 303 EDSS Data as of 25 October 2011	69

Table 17:	Summary of Time to Confirmed Progression of Disability at 2 Years as Measured by Increase in EDSS (24 Week Confirmation) – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)	71
Table 18:	Summary of the Statistical Test for Study by Treatment Interaction for 12 Weeks Confirmed Progression Analysis - ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled).....	73
Table 19:	Summary of Time to Confirmed Progression in Disability at 2 Years as Measured by Increase in EDSS (12 Weeks Confirmation) Only for All Non-Relapsing Progressions - ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)	74
Table 20:	Summary of Time to Confirmed Progression of Disability at 2 Years as Measured by Increase in EDSS - by Demographic Subgroups – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)	76
Table 21:	Summary of Time to Sustained Progression of Disability at 2 Years as Measured by Increase in EDSS by Baseline Disease Characteristics Subgroups – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled).....	84
Table 22:	MSFC Z-Score: Change from Baseline to 2 Years – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled).....	91
Table 23:	Number of New or Newly Enlarging T2 Lesions at 2 Years Compared to Baseline– MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)	95
Table 24:	Number of New or Newly Enlarging T2 Lesions at 1st Year (0-48 Weeks) and 2nd Year (48-96 Weeks) – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled).....	97
Table 25:	Number of New or Newly Enlarging T2 Lesions at 2 Years Compared to Baseline by Demographic Subgroups– MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled).....	101
Table 26:	Number of New or Newly Enlarging T2 Lesions at 2 Years Compared to Baseline by Baseline Disease Characteristic Subgroups – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled).....	107
Table 27:	Number of Gd-Enhancing Lesions at 2 Years – MRI Cohort- Studies 301 and 302 (Pooled).....	114
Table 28:	Number of Gd-Enhancing Lesions at 2 Years by Demographic Subgroups – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled).....	115
Table 29:	Number of New Gd-Enhancing Lesions at 2 Years by Baseline Disease Characteristic Subgroups – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled).....	122
Table 30:	Number of New T1 Hypointense Lesions at 2 Years Compared to Baseline – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled).....	129
Table 31:	Number of New T1 Hypointense Lesions at 1 st Year (0 - 48 Weeks) and 2 nd Year (48 - 96 Weeks) – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)	131
Table 32:	Number of New T1 Hypointense Lesions at 2 Years Compared to Baseline by Demographic Subgroups– MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)	135

Table 33:	Number of New T1 Hypointense Lesions at 2 Years Compared to Baseline by Baseline Disease Characteristic Subgroups– MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled).....	141
Table 34:	Whole Brain Volume: Percentage Change in Brain Volume From Baseline by Visit – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)	148
Table 35:	Brain Atrophy: Percentage Brain Volume Change From Week 24 – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled).....	150
Table 36:	SF 36: Change of Scores From Baseline to 2 Years – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)	152
Table 37:	Global Assessment of Well-Being – Visual Analogue Scale: Change of Scores From Baseline to 2 Years – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled).....	159
Table 38:	EQ-5D: Summary of Responses at 2 Years and Change of Scores From Baseline to 2 Years – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled).....	160
Table 39:	Cross-Tabulation of the Number of Relapses (INEC-Confirmed) at 1 Year by Number of Relapses at 2 Years – Subjects in ITT Population Who Were Followed in Year 1 and Year 2 and Had Known Relapse Status - Studies 301 and 302 (Pooled).....	164
Table 40:	Summary of Key Efficacy Endpoints - Studies 301 and 302 (Pooled)	166
Table 41:	Number of New Gd-Enhancing Lesions (Observed Values) for Scans by Visit - Study C-1900.....	170
Table 42:	Summary of Time to Confirmed Progression of Disability at 2 Years as Measured by Increase in EDSS – ITT Population – With 303 EDSS Data – Study 301	176
Table 43:	Summary of Time to Confirmed Progression of Disability at 2 Years as Measured by Increase in EDSS – ITT Population – With 303 EDSS Data – Study 302	178
Table 44:	Summary of Annualized Relapse Rate (Objective Relapses) by Interval – Study 303 ITT Population (Studies 301 and 302 and Study 303 Data Combined).....	180
Table 45:	Summary of Time to Confirmed Progression of Disability at 6.5 Years as Measured by Increase in EDSS (24 Week Confirmation) – Study 303 ITT Population (Studies 301 and 302 and Study 303 Data Combined)	243
Table 46:	MRI: Number of Gd-Enhancing Lesions by Visit – Study 303 MRI Cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 Data Combined) – Observed Data Prior to Alternative MS Medication	249
Table 47:	MRI: Number of New T1 Hypointense Lesions by Visit – Study 303 MRI Cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 Data Combined) – Observed Data Prior to Alternative MS Medication.....	257

SCE Appendix

Table 48:	MRI: Number of New or Newly Enlarging T2 Lesions by Visit – Study 303 MRI Cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 Data Combined) – Observed Data Prior to Alternative MS Medication	268
Table 49:	Summary of Proportion of Subjects Relapsed (INEC Confirmed Relapses) at 24 Weeks - ITT Population - Study 109MS301	279
Table 50:	Summary of Proportion of Subjects Relapsed (INEC Confirmed Relapses) at 24 Weeks - ITT Population - Study 109MS302	281
Table 51:	Summary of Proportion of Subjects Relapsed at 24 Weeks - ITT Population - Study C-1900	283

LIST OF FIGURES

Figure 1:	Summary of Proportion of Subjects Relapsed (INEC Confirmed) at 2 Years by Demographics for BG00012 BID – Hazard Ratio and 95% CI – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)	285
Figure 2:	Summary of Proportion of Subjects Relapsed (INEC Confirmed) at 2 Years by Demographics for BG00012 TID – Hazard Ratio and 95% CI – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)	286
Figure 3:	Summary of Proportion of Subjects Relapsed (INEC Confirmed) at 2 Years by Baseline Disease Characteristics for BG00012 BID – Hazard Ratio and 95% CI – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled).....	287
Figure 4:	Summary of Proportion of Subjects Relapsed (INEC Confirmed) at 2 Years by Baseline Disease Characteristics for BG00012 TID – Hazard Ratio and 95% CI – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled).....	288
Figure 5:	Number of New or Newly Enlarging T2 Lesions at 1 and 2 Years – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled).....	289
Figure 6:	Number of New or Newly Enlarging T2 Lesions at 2 Years by Demographics for BG00012 BID – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled).....	290
Figure 7:	Number of New or Newly Enlarging T2 Lesions at 2 Years by Demographics for BG00012 TID – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled).....	291
Figure 8:	Number of New or Newly Enlarging T2 Lesions at 2 Years by Baseline Disease Characteristics for BG00012 BID – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled).....	292
Figure 9:	Number of New or Newly Enlarging T2 Lesions at 2 Years by Baseline Disease Characteristics for BG00012 TID – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled).....	293
Figure 10:	Baseline Number of Gd-Enhancing Lesions – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled).....	294
Figure 11:	Number of Gd-Enhancing Lesions at 1 and 2 Years – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled).....	295
Figure 12:	Number of Gd-Enhancing Lesions at 2 Years by Demographics for BG00012 BID – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled).....	296
Figure 13:	Number of Gd-Enhancing Lesions at 2 Years by Demographics for BG00012 TID – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled).....	297
Figure 14:	Number of Gd-Enhancing Lesions at 2 Years by Baseline Disease Characteristics for BG00012 BID – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled).....	298

SCE Appendix

Figure 15: Number of Gd-Enhancing Lesions at 2 Years by Baseline Disease Characteristics for BG00012 TID – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled).....	299
Figure 16: Number of New T1 Hypointense Lesions at 1 and 2 Years – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled).....	300
Figure 17: Number of New T1 Hypointense Lesions at 2 Years by Demographics for BG00012 BID – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled).....	301
Figure 18: Number of New T1 Hypointense Lesions at 2 Years by Demographics for BG00012 TID – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled).....	302
Figure 19: Number of T1 Hypointense Lesions at 2 Years by Baseline Disease Characteristics for BG00012 BID – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled).....	303
Figure 20: Number of T1 Hypointense Lesions at 2 Years by Baseline Disease Characteristics for BG00012 TID – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled).....	304
Figure 21: EQ-5D Scores: Mean Change of Score form Baseline to 2 Years – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)	305
Figure 22: Annualized Relapse Rate (Objective Relapses) by Yearly Interval – Study 303 ITT Population (Studies 301 and 302 and Study 303 Data Combined)	306
Figure 23: Time to Confirmed Progression of Disability as Measured by Increase in EDSS (24-Week Confirmation) – Study 303 ITT Population (Studies 301 and 302 and Study 303 Data Combined) – Excluding GA Groups.....	307

Summary of Clinical Efficacy Appendix

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 1: Demography – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)

Demography - Studies 301 and 302 (pooled) - ITT population
Page 1 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Number of subjects in ITT population	771 (100)	769 (100)	761 (100)	2301 (100)
Age (yrs)				
18-19	11 (1)	8 (1)	8 (1)	27 (1)
20-29	154 (20)	156 (20)	134 (18)	444 (19)
30-39	254 (33)	268 (35)	265 (35)	787 (34)
40-49	267 (35)	240 (31)	270 (35)	777 (34)
50-55	82 (11)	97 (13)	82 (11)	261 (11)
>55	3 (<1)	0	2 (<1)	5 (<1)
n	771	769	761	2301
Mean	37.7	37.9	38.3	38.0
SD	9.22	9.22	9.11	9.18
Median	38.0	38.0	39.0	38.0
Min, Max	18, 56	18, 55	18, 56	18, 56
<40	419 (54)	432 (56)	407 (53)	1258 (55)
>=40	352 (46)	337 (44)	354 (47)	1043 (45)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

(a) Region 1 includes United States (including Puerto Rico). Region 2 includes Western European countries (Belgium, France, Germany, Greece, Ireland, and Spain), Canada, Costa Rica, Israel, Australia, South Africa, and New Zealand. Region 3 includes Eastern European countries (Belarus, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Estonia, Latvia, Macedonia, Moldova, Poland, Romania, Serbia, Slovakia, and Ukraine), India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: BG12MS/ISE/CSR/T-DM-DEMOG-POOL.SAS

DATE: 09NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Demography - Studies 301 and 302 (pooled) - ITT population
Page 2 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Sex				
Female	557 (72)	541 (70)	556 (73)	1654 (72)
Male	214 (28)	228 (30)	205 (27)	647 (28)
Race				
White	623 (81)	625 (81)	622 (82)	1870 (81)
Asian	70 (9)	66 (9)	62 (8)	198 (9)
Other	28 (4)	36 (5)	32 (4)	96 (4)
Unknown	33 (4)	32 (4)	30 (4)	95 (4)
Black or African American	17 (2)	10 (1)	15 (2)	42 (2)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
Region (a)				
Region 1	137 (18)	130 (17)	136 (18)	403 (18)
Region 2	227 (29)	229 (30)	225 (30)	681 (30)
Region 3	407 (53)	410 (53)	400 (53)	1217 (53)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

(a) Region 1 includes United States (including Puerto Rico). Region 2 includes Western European countries (Belgium, France, Germany, Greece, Ireland, and Spain), Canada, Costa Rica, Israel, Australia, South Africa, and New Zealand. Region 3 includes Eastern European countries (Belarus, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Estonia, Latvia, Macedonia, Moldova, Poland, Romania, Serbia, Slovakia, and Ukraine), India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: BG12MS/ISE/CSR/T-DM-DEMOG-POOL.SAS

DATE: 09NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Demography - Studies 301 and 302 (pooled) - ITT population
Page 3 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
MRI cohort				
Yes	347 (45)	345 (45)	354 (47)	1046 (45)
No	424 (55)	424 (55)	407 (53)	1255 (55)
Height (cm)				
n	767	766	758	2291
Mean	168.0	168.0	167.6	167.9
SD	9.25	9.84	9.34	9.48
Median	167.0	167.0	167.0	167.0
Min, Max	142, 194	135, 200	132, 195	132, 200
Weight (kg)				
n	764	766	758	2288
Mean	71.85	71.24	71.82	71.64
SD	16.960	18.236	17.322	17.510
Median	70.00	68.00	69.00	69.00
Min, Max	37.0, 152.3	34.0, 162.3	40.0, 151.0	34.0, 162.3

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

(a) Region 1 includes United States (including Puerto Rico). Region 2 includes Western European countries (Belgium, France, Germany, Greece, Ireland, and Spain), Canada, Costa Rica, Israel, Australia, South Africa, and New Zealand. Region 3 includes Eastern European countries (Belarus, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Estonia, Latvia, Macedonia, Moldova, Poland, Romania, Serbia, Slovakia, and Ukraine), India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: BG12MS/ISE/CSR/T-DM-DEMOG-POOL.SAS

DATE: 09NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Demography - Studies 301 and 302 (pooled) - ITT population
Page 4 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Body mass index (kg/m ²)				
n	764	764	756	2284
Mean	25.44	25.14	25.52	25.37
SD	5.685	5.661	5.680	5.675
Median	24.40	24.17	24.53	24.38
Min, Max	15.6, 57.0	13.8, 70.2	15.4, 56.0	13.8, 70.2

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

(a) Region 1 includes United States (including Puerto Rico). Region 2 includes Western European countries (Belgium, France, Germany, Greece, Ireland, and Spain), Canada, Costa Rica, Israel, Australia, South Africa, and New Zealand. Region 3 includes Eastern European countries (Belarus, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Estonia, Latvia, Macedonia, Moldova, Poland, Romania, Serbia, Slovakia, and Ukraine), India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: BG12MS/ISE/CSR/T-DM-DEMOG-POOL.SAS

DATE: 09NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 2: Baseline MRI Evaluation – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

Baseline MRI evaluation - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)

Page 1 of 5

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Number of subjects in the MRI cohort	347 (100)	345 (100)	354 (100)	1046 (100)
Number of Gd lesions				
0	191 (55)	203 (59)	219 (62)	613 (59)
1-4	107 (31)	107 (31)	104 (29)	318 (30)
5-8	26 (7)	14 (4)	15 (4)	55 (5)
>=9	22 (6)	19 (6)	12 (3)	53 (5)
Unknown	0	1 (<1)	0	1 (<1)
n	346	343	350	1039
Mean	2.2	1.9	1.5	1.9
SD	5.91	5.00	4.56	5.19
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 76	0, 43	0, 51	0, 76

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Quartiles are based on lesion volume data among values greater than zero for the total patient population.

SOURCE: ISE/CSR/T-BASE-MRI-POOL.SAS

DATE: 20DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Baseline MRI evaluation - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 2 of 5

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Volume of Gd lesions (mm ³)				
0	190 (55)	203 (59)	220 (62)	613 (59)
>0 - 69 (Q1)	40 (12)	33 (10)	36 (10)	109 (10)
>69 - 207 (Q2)	32 (9)	37 (11)	35 (10)	104 (10)
>207 - 512 (Q3)	44 (13)	35 (10)	28 (8)	107 (10)
>512 - 7319 (Q4)	40 (12)	35 (10)	31 (9)	106 (10)
Unknown	0	1 (<1)	0	1 (<1)
n	346	343	350	1039
Mean	189.5	255.1	188.7	210.9
SD	457.45	763.41	648.07	635.41
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 3791	0, 6462	0, 7319	0, 7319

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Quartiles are based on lesion volume data among values greater than zero for the total patient population.

SOURCE: ISE/CSR/T-BASE-MRI-POOL.SAS

DATE: 20DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Baseline MRI evaluation - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 3 of 5

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Volume of T2 lesions (mm ³)				
0	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
>0 - 2283 (Q1)	82 (24)	85 (25)	94 (27)	261 (25)
>2283 - 6478 (Q2)	92 (27)	81 (23)	88 (25)	261 (25)
>6478 - 15147 (Q3)	88 (25)	93 (27)	80 (23)	261 (25)
>15147 - 98850 (Q4)	84 (24)	86 (25)	90 (25)	260 (25)
n	347	345	353	1045
Mean	10408.7	11115.1	10839.5	10787.4
SD	11430.07	12075.70	12694.46	12073.33
Median	6354.0	7012.0	5991.0	6399.0
Min, Max	0, 60595	9, 76147	0, 98850	0, 98850

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Quartiles are based on lesion volume data among values greater than zero for the total patient population.

SOURCE: ISE/CSR/T-BASE-MRI-POOL.SAS

DATE: 20DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Baseline MRI evaluation - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 4 of 5

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Volume of T1 hypointense lesions (mm ³)				
0	13 (4)	16 (5)	13 (4)	42 (4)
>0 - 413 (Q1)	82 (24)	79 (23)	89 (25)	250 (24)
>413 - 1453 (Q2)	85 (24)	86 (25)	78 (22)	249 (24)
>1453 - 3982 (Q3)	92 (27)	73 (21)	84 (24)	249 (24)
>3982 - 39456 (Q4)	74 (21)	89 (26)	86 (24)	249 (24)
Unknown	0	1 (<1)	0	1 (<1)
n	346	343	350	1039
Mean	2943.0	3330.0	3221.9	3164.7
SD	4692.34	4933.81	4803.87	4808.75
Median	1289.5	1290.0	1386.5	1318.0
Min, Max	0, 39456	0, 30903	0, 33514	0, 39456

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Quartiles are based on lesion volume data among values greater than zero for the total patient population.

SOURCE: ISE/CSR/T-BASE-MRI-POOL.SAS

DATE: 20DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Baseline MRI evaluation - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 5 of 5

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Normalized whole brain volume (mm ³)				
n	346	345	353	1044
Mean	1542815.6	1536535.4	1527689.2	1535625.7
SD	98246.18	99117.20	105393.07	101096.08
Median	1538330.7	1539400.6	1532536.2	1536243.8
Min, Max	1176864, 1788425	1181113, 1772532	1196826, 1760013	1176864, 1788425
 Median MTR of whole brain				
n	304	306	306	916
Mean	35.5	35.7	35.9	35.7
SD	6.06	6.19	6.25	6.16
Median	32.8	32.9	32.8	32.9
Min, Max	25, 52	23, 53	25, 53	23, 53

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Quartiles are based on lesion volume data among values greater than zero for the total patient population.

SOURCE: ISE/CSR/T-BASE-MRI-POOL.SAS

DATE: 20DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 3: SF-36: Summary of Scores at Baseline - ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)

SF-36: Summary of scores at baseline
- ITT population - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	771	769	761
SF-36 Physical Functioning Score			
n	748	754	740
Mean	68.03	67.12	68.93
SD	25.690	26.169	26.097
Median	70.00	70.00	72.50
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0
SF-36 Role-Physical Score			
n	746	752	737
Mean	55.66	55.02	55.82
SD	41.173	41.621	41.941
Median	50.00	50.00	75.00
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0
SF-36 Bodily-Pain Score			
n	749	754	743
Mean	68.46	68.60	68.46
SD	26.308	25.413	25.524
Median	72.00	72.00	72.00
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0
SF-36 General Health Score			
n	742	747	740
Mean	53.19	53.88	53.57
SD	19.714	20.818	21.029
Median	52.00	52.00	52.00
Min, Max	0.0, 100.0	5.0, 100.0	0.0, 100.0
SF-36 Vitality Score			
n	745	751	739

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Mean	49.77	49.24	49.42
SD	20.417	21.200	21.041
Median	50.00	50.00	50.00
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0

NOTE 1: SF-36 is available for all subjects where a validated
translation in the local language is available.
2: A higher score indicates a better outcome.

SOURCE: ISE/CSR/T-SF36-BASELINE-POOL.SAS

DATE: 02DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

SF-36: Summary of scores at baseline
 - ITT population - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
SF-36 Social Functioning Score			
n	748	754	743
Mean	70.39	70.21	69.47
SD	25.399	24.843	24.955
Median	75.00	75.00	75.00
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0
SF-36 Role-Emotional Score			
n	743	750	737
Mean	63.28	64.40	63.59
SD	41.309	40.561	40.783
Median	66.67	66.67	66.67
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0
SF-36 Mental Health Score			
n	745	751	739
Mean	65.05	64.98	65.03
SD	18.727	19.884	19.458
Median	68.00	68.00	68.00
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0
SF-36 Mental Component Scale			
n	733	741	728
Mean	45.26	45.34	44.98
SD	10.957	11.125	10.701
Median	47.10	47.30	46.57
Min, Max	15.8, 70.3	6.5, 68.6	14.3, 66.0
SF-36 Physical Component Scale			
n	733	741	728
Mean	43.13	42.98	43.37
SD	10.053	9.962	10.444
Median	43.59	43.47	44.03
Min, Max	18.3, 66.8	15.7, 64.0	15.5, 66.2

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

NOTE 1: SF-36 is available for all subjects where a validated translation in the local language is available.

2: A higher score indicates a better outcome.

SOURCE: ISE/CSR/T-SF36-BASELINE-POOL.SAS

DATE: 02DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 4: Global Assessment of Well-Being – Visual Analogue Scale: Summary of Scores at Baseline – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)

Global Assessment of Well-Being - Visual Analog Scale (VAS):
 Summary of scores at baseline
 - ITT population - Studies 301 and 302 (pooled)

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	771	769	761
n	755	757	748
Mean	63.7	64.7	64.6
SD	22.45	21.59	22.73
Median	66.0	67.0	67.0
Min, Max	2, 100	0, 100	2, 100

NOTE: A higher score indicates a better outcome.

SOURCE: ISE/CSR/T-VAS-CHG-2YR-POOL.SAS

DATE: 02DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 5: EQ-5D: Summary of Responses at Baseline – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)

EQ-5D: Summary of responses at baseline
 - ITT population - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	771	769	761
Mobility			
n	749	752	740
No problems	386 (52)	380 (51)	377 (51)
Some problems	363 (48)	371 (49)	361 (49)
Severe problems	0	1 (<1)	2 (<1)
Self-care			
n	749	751	739
No problems	649 (87)	659 (88)	653 (88)
Some problems	97 (13)	90 (12)	84 (11)
Severe problems	3 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
Usual activities			
n	747	748	739
No problems	380 (51)	410 (55)	380 (51)
Some problems	349 (47)	322 (43)	343 (46)
Severe problems	18 (2)	16 (2)	16 (2)
Pain/discomfort			
n	747	752	740
No problems	299 (40)	308 (41)	284 (38)
Some problems	422 (56)	420 (56)	438 (59)
Severe problems	26 (3)	24 (3)	18 (2)
Anxiety/depression			
n	748	752	741
No problems	352 (47)	333 (44)	327 (44)

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Some problems	360 (48)	387 (51)	371 (50)
Severe problems	36 (5)	32 (4)	43 (6)

NOTE 1: EQ-5D is available for all subjects where a validated
translation in the local language is available.

2: A higher score indicates a better outcome.

SOURCE: ISE/CSR/T-EQ5D-BASELINE-POOL.SAS

DATE: 05DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

EQ-5D: Summary of responses at baseline
- ITT population - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
EQ-5D index score (a)			
n	744	747	735
Mean	0.71	0.72	0.71
SD	0.233	0.224	0.230
Median	0.73	0.73	0.73
Min, Max	-0.1, 1.0	-0.6, 1.0	-0.2, 1.0
Subject assessment of health scale (a)			
n	746	750	739
Mean	69.46	69.88	69.34
SD	19.221	18.849	20.263
Median	70.00	71.00	74.00
Min, Max	10.0, 100.0	4.0, 100.0	7.0, 100.0

NOTE 1: EQ-5D is available for all subjects where a validated
translation in the local language is available.
2: A higher score indicates a better outcome.

SOURCE: ISE/CSR/T-EQ5D-BASELINE-POOL.SAS

DATE: 05DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 6: Summary of Annualized Relapse Rate (INEC Confirmed Relapses) at 2 Years – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)

Summary of annualized relapse rate (INEC confirmed relapses) at 2 years
 - ITT population - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	771 (100)	769 (100)	761 (100)
Number of subjects with relapses of			
0	460 (60)	578 (75)	590 (78)
1	198 (26)	146 (19)	115 (15)
2	88 (11)	33 (4)	41 (5)
3	19 (2)	8 (1)	12 (2)
>= 4	6 (<1)	4 (<1)	3 (<1)
Total number of relapses	458	252	246
Total number of subject-years followed	1173.8	1181.6	1163.3
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.390	0.213	0.211
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.371 (0.326,0.423)	0.191 (0.164,0.224)	0.191 (0.163,0.224)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.515 (0.427,0.621)	0.515 (0.427,0.622)
Percentage reduction (active vs. placebo) (95% CI) (b)		48.5 (37.9,57.3)	48.5 (37.8,57.3)

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

NOTE 1: Only relapses confirmed by INEC are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the study for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the study.
- (b) Based on negative binomial regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), study, region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed in the study for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: ISE/CSR/T-ARR-2YR-POOL.SAS

DATE: 01FEB2012

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (INEC confirmed relapses) at 2 years
 - ITT population - Studies 301 and 302 (pooled)

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
p-value (compared to placebo)		<0.0001	<0.0001
Rate Ratio (TID/BID) (95% CI) (b)			1.000 (0.814,1.229)
Subject relapse rate (c)			
n	771	769	761
Mean	0.525	0.253	0.277
SD	0.9674	0.6018	0.9286
Median	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.547	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Min, Max	0.00, 11.07	0.00, 5.14	0.00, 17.39

NOTE 1: Only relapses confirmed by INEC are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the study for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the study.
- (b) Based on negative binomial regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), study, region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed in the study for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: ISE/CSR/T-ARR-2YR-POOL.SAS

DATE: 01FEB2012

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 7: Summary of Annualized Relapse Rate (INEC Confirmed Relapses) by 6-Month Interval – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)

Summary of annualized relapse rate (INEC confirmed relapses)
by 6 months interval - ITT population - Studies 301 and 302 (pooled)
0-6 Months
Page 1 of 8

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	771 (100)	769 (100)	761 (100)
Number of subjects with relapses of			
0	623 (81)	681 (89)	679 (89)
1	125 (16)	82 (11)	72 (9)
2	23 (3)	6 (<1)	10 (1)
3	0	0	0
>= 4	0	0	0
Total number of relapses	171	94	92
Total number of subject-years followed	344.65	331.10	323.00
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.496	0.284	0.285
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.430 (0.363,0.510)	0.245 (0.197,0.305)	0.250 (0.201,0.312)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.570 (0.443,0.733)	0.582 (0.452,0.750)

NOTE 1: Only relapses confirmed by INEC are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the time interval for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the time interval.
- (b) Based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), study, region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed in the study for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: ISE/CSR/T-ARR-6MON-POOL.SAS

DATE: 01FEB2012

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (INEC confirmed relapses)
by 6 months interval - ITT population - Studies 301 and 302 (pooled)

0-6 Months

Page 2 of 8

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Percentage reduction (active vs. placebo) (95% CI) (b)		43.0 (26.7, 55.7)	41.8 (25.0, 54.8)
p-value (compared to placebo)		<0.0001	<0.0001
Subject relapse rate (c)			
n	771	769	761
Mean	0.513	0.276	0.298
SD	1.1700	0.8051	1.0620
Median	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Min, Max	0.00, 11.07	0.00, 5.14	0.00, 17.39

NOTE 1: Only relapses confirmed by INEC are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the time interval for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the time interval.
- (b) Based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), study, region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed in the study for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: ISE/CSR/T-ARR-6MON-POOL.SAS

DATE: 01FEB2012

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (INEC confirmed relapses)
by 6 months interval - ITT population - Studies 301 and 302 (pooled)
6-12 Months

Page 3 of 8

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	712 (100)	678 (100)	663 (100)
Number of subjects with relapses of			
0	595 (84)	622 (92)	605 (91)
1	113 (16)	52 (8)	53 (8)
2	3 (<1)	4 (<1)	4 (<1)
3	1 (<1)	0	1 (<1)
>= 4	0	0	0
Total number of relapses	122	60	64
Total number of subject-years followed	309.97	299.61	293.87
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.394	0.200	0.218
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.363 (0.298,0.442)	0.185 (0.141,0.242)	0.203 (0.156,0.263)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.510 (0.374,0.695)	0.558 (0.412,0.756)

NOTE 1: Only relapses confirmed by INEC are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

(a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

relapses occurred during the time interval for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the time interval.

- (b) Based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), study, region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed in the study for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: ISE/CSR/T-ARR-6MON-POOL.SAS

DATE: 01FEB2012

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (INEC confirmed relapses)
by 6 months interval - ITT population - Studies 301 and 302 (pooled)
6-12 Months

Page 4 of 8

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Percentage reduction (active vs. placebo) (95% CI) (b)		49.0 (30.5, 62.6)	44.2 (24.4, 58.8)
p-value (compared to placebo)		<0.0001	0.0002
Subject relapse rate (c)			
n	712	678	663
Mean	0.420	0.212	0.247
SD	1.0968	0.7784	0.9782
Median	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Min, Max	0.00, 14.05	0.00, 8.59	0.00, 13.53

NOTE 1: Only relapses confirmed by INEC are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the time interval for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the time interval.
- (b) Based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), study, region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed in the study for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: ISE/CSR/T-ARR-6MON-POOL.SAS

DATE: 01FEB2012

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (INEC confirmed relapses)
by 6 months interval - ITT population - Studies 301 and 302 (pooled)
12-18 Months

Page 5 of 8

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	624 (100)	625 (100)	623 (100)
Number of subjects with relapses of			
0	543 (87)	577 (92)	577 (93)
1	76 (12)	46 (7)	44 (7)
2	5 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
3	0	0	1 (<1)
>= 4	0	0	0
Total number of relapses	86	50	49
Total number of subject-years followed	267.69	279.75	277.94
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.321	0.179	0.176
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.248 (0.190,0.323)	0.137 (0.099,0.189)	0.136 (0.098,0.188)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.553 (0.390,0.785)	0.549 (0.386,0.780)

NOTE 1: Only relapses confirmed by INEC are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

(a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

relapses occurred during the time interval for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the time interval.

- (b) Based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), study, region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed in the study for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: ISE/CSR/T-ARR-6MON-POOL.SAS

DATE: 01FEB2012

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (INEC confirmed relapses)
by 6 months interval - ITT population - Studies 301 and 302 (pooled)
12-18 Months

Page 6 of 8

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Percentage reduction (active vs. placebo) (95% CI) (b)		44.7 (21.5, 61.0)	45.1 (22.0, 61.4)
p-value (compared to placebo)		0.0009	0.0008
Subject relapse rate (c)			
n	624	625	623
Mean	0.440	0.210	0.181
SD	1.9797	0.9703	0.6740
Median	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Min, Max	0.00, 40.58	0.00, 16.60	0.00, 6.52

NOTE 1: Only relapses confirmed by INEC are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the time interval for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the time interval.
- (b) Based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), study, region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed in the study for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: ISE/CSR/T-ARR-6MON-POOL.SAS

DATE: 01FEB2012

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (INEC confirmed relapses)
by 6 months interval - ITT population - Studies 301 and 302 (pooled)
18-24 Months

Page 7 of 8

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	550 (100)	590 (100)	586 (100)
Number of subjects with relapses of			
0	475 (86)	542 (92)	548 (94)
1	71 (13)	48 (8)	35 (6)
2	4 (<1)	0	3 (<1)
3	0	0	0
>= 4	0	0	0
Total number of relapses	79	48	41
Total number of subject-years followed	251.47	271.15	268.46
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.314	0.177	0.153
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.273 (0.212,0.353)	0.153 (0.112,0.210)	0.133 (0.095,0.186)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.561 (0.392,0.804)	0.487 (0.334,0.711)

NOTE 1: Only relapses confirmed by INEC are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

(a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

relapses occurred during the time interval for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the time interval.

- (b) Based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), study, region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed in the study for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: ISE/CSR/T-ARR-6MON-POOL.SAS

DATE: 01FEB2012

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (INEC confirmed relapses)
by 6 months interval - ITT population - Studies 301 and 302 (pooled)
18-24 Months

Page 8 of 8

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Percentage reduction (active vs. placebo) (95% CI) (b)		43.9 (19.6, 60.8)	51.3 (28.9, 66.6)
p-value (compared to placebo)		0.0016	0.0002
Subject relapse rate (c)			
n	550	590	586
Mean	0.326	0.194	0.145
SD	0.9281	0.8030	0.5675
Median	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Min, Max	0.00, 11.41	0.00, 13.53	0.00, 4.30

NOTE 1: Only relapses confirmed by INEC are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the time interval for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the time interval.
- (b) Based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), study, region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed in the study for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: ISE/CSR/T-ARR-6MON-POOL.SAS

DATE: 01FEB2012

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 8: Summary of Annualized Relapse Rate (Objective Relapses) at 2 Years (Sensitivity Analysis) – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) at 2 years
(sensitivity analysis) – ITT Population – Studies 301 and 302 (pooled)
Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	771 (100)	769 (100)	761 (100)
Number of subjects with relapses of			
0	440 (57)	560 (73)	575 (76)
1	206 (27)	155 (20)	122 (16)
2	93 (12)	38 (5)	46 (6)
3	25 (3)	11 (1)	14 (2)
>= 4	7 (<1)	5 (<1)	4 (<1)
Total number of relapses	500	284	273
Total number of subject-years followed	1173.8	1181.6	1163.3
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.426	0.240	0.235
Adjusted annualized relapse rate(95% CI) (b)	0.413 (0.364,0.467)	0.220 (0.190,0.255)	0.216 (0.186,0.251)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.534 (0.447,0.639)	0.524 (0.437,0.628)
Percentage reduction (active vs. placebo) (95% CI) (b)		46.6 (36.1, 55.3)	47.6 (37.2, 56.3)
p-value (compared to placebo)		<0.0001	<0.0001

NOTE 1: All objective relapses reported on the unscheduled relapse assessment visit are included in the analysis.

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the study for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the study.
- (b) Based on negative binomial regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), study, region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed in the study for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: ISE/CSR/T-ARR-2YR-OR-POOL.SAS

DATE: 16NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) at 2 years
(sensitivity analysis) - ITT Population - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Subject relapse rate (c)			
n	771	769	761
Mean	0.569	0.278	0.307
SD	1.0084	0.6166	0.9754
Median	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.744	0.000, 0.530	0.000, 0.000
Min, Max	0.00, 11.07	0.00, 5.14	0.00, 17.39

NOTE 1: All objective relapses reported on the unscheduled relapse assessment visit are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the study for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the study.
- (b) Based on negative binomial regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), study, region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed in the study for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: ISE/CSR/T-ARR-2YR-OR-POOL.SAS

DATE: 16NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 9: Summary of Annualized Relapse Rate (INEC Confirmed Relapses) at 2 Years Including Data After Alternative MS Medications (Sensitivity Analysis) – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)

Summary of annualized relapse rate (INEC confirmed relapses) at 2 years
 - ITT Population - including data after alternative MS medications
 - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	771 (100)	769 (100)	761 (100)
Number of subjects with relapses of			
0	460 (60)	578 (75)	588 (77)
1	187 (24)	139 (18)	114 (15)
2	86 (11)	37 (5)	38 (5)
3	24 (3)	9 (1)	15 (2)
>= 4	14 (2)	6 (<1)	6 (<1)
Total number of relapses	493	271	260
Total number of subject-years followed	1250.2	1221.0	1200.2
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.394	0.222	0.217
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.356 (0.314,0.404)	0.194 (0.167,0.226)	0.193 (0.166,0.225)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.545 (0.455,0.654)	0.542 (0.451,0.651)
Percentage reduction (active vs. placebo) (95% CI) (b)		45.5 (34.6, 54.5)	45.8 (34.9, 54.9)
p-value (compared to placebo)		<0.0001	<0.0001

NOTE 1: Only relapses confirmed by INEC are included in the analysis.

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are included.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the study for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the study.
- (b) Based on negative binomial regression, adjusted for study, baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed in the study for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: ISE/CSR/T-ARR-ALL-2YR-POOL.SAS

DATE: 12DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (INEC confirmed relapses) at 2 years
 - ITT Population - including data after alternative MS medications
 - Studies 301 and 302 (pooled)

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Subject relapse rate (c)			
n	771	769	761
Mean	0.441	0.223	0.256
SD	0.7669	0.5267	0.8713
Median	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.544	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Min, Max	0.00, 7.94	0.00, 5.14	0.00, 17.39

NOTE 1: Only relapses confirmed by INEC are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are included.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the study for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the study.
- (b) Based on negative binomial regression, adjusted for study, baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed in the study for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: ISE/CSR/T-ARR-ALL-2YR-POOL.SAS

DATE: 12DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 10: Summary of Annualized Relapse Rate (INEC Confirmed Relapses) at 2 Years by Demographic Subgroups – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)

Summary of annualized relapse rate (INEC confirmed relapses) at 2 years - ITT Population
 - by demographics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 1 of 5

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	771 (100)	769 (100)	761 (100)
Gender			
Male			
n	214	228	205
Adjusted relapse rate (95% CI) (a)	0.357 (0.270,0.473)	0.166 (0.120,0.229)	0.195 (0.141,0.268)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (a)		0.464 (0.318,0.676)	0.545 (0.373,0.797)
Female			
n	557	541	556
Adjusted relapse rate (95% CI) (a)	0.374 (0.323,0.433)	0.196 (0.164,0.235)	0.190 (0.159,0.227)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (a)		0.525 (0.423,0.652)	0.508 (0.409,0.631)

NOTE: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

- (a) Based on negative binomial regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), study, region and number of relapses in the 1 year prior to study entry, except for the subgroup factor of interest.
- (b) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively.
- (c) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-ARR-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 30NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (INEC confirmed relapses) at 2 years - ITT Population
 - by demographics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 2 of 5

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline age			
< 40 yrs			
n	419	432	407
Adjusted relapse rate (95% CI) (a)	0.504 (0.423,0.601)	0.228 (0.186,0.278)	0.195 (0.157,0.243)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (a)		0.451 (0.355,0.573)	0.386 (0.300,0.498)
>= 40 yrs			
n	352	337	354
Adjusted relapse rate (95% CI) (a)	0.248 (0.201,0.305)	0.159 (0.124,0.204)	0.190 (0.152,0.239)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (a)		0.642 (0.475,0.868)	0.769 (0.578,1.022)

NOTE: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

- (a) Based on negative binomial regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), study, region and number of relapses in the 1 year prior to study entry, except for the subgroup factor of interest.
- (b) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively.
- (c) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-ARR-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 30NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (INEC confirmed relapses) at 2 years - ITT Population
 - by demographics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 3 of 5

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline weight categories (b)			
<=First quartile			
n	171	208	186
Adjusted relapse rate (95% CI) (a)	0.435 (0.326,0.581)	0.189 (0.137,0.262)	0.195 (0.139,0.272)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (a)		0.435 (0.304,0.623)	0.447 (0.308,0.648)
>First quartile and <=second quartile			
n	191	193	192
Adjusted relapse rate (95% CI) (a)	0.362 (0.278,0.471)	0.253 (0.189,0.337)	0.195 (0.144,0.266)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (a)		0.698 (0.491,0.993)	0.540 (0.373,0.781)
>Second quartile and <=third quartile			
n	218	180	188
Adjusted relapse rate (95% CI) (a)	0.340 (0.265,0.437)	0.154 (0.110,0.216)	0.182 (0.132,0.251)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (a)		0.453 (0.309,0.662)	0.535 (0.371,0.771)
>Third quartile			
n	184	185	192
Adjusted relapse rate (95% CI) (a)	0.326 (0.248,0.429)	0.154 (0.109,0.217)	0.191 (0.139,0.263)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (a)		0.471 (0.305,0.728)	0.586 (0.388,0.885)

NOTE: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

- (a) Based on negative binomial regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), study, region and number of relapses in the 1 year prior to study entry, except for the subgroup factor of interest.
- (b) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively.
- (c) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-ARR-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 30NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (INEC confirmed relapses) at 2 years - ITT Population
 - by demographics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 4 of 5

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
MRI Cohort			
Yes			
n	347	345	354
Adjusted relapse rate (95% CI) (a)	0.411 (0.344,0.492)	0.193 (0.154,0.242)	0.253 (0.206,0.310)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (a)		0.469 (0.360,0.611)	0.614 (0.479,0.787)
No			
n	424	424	407
Adjusted relapse rate (95% CI) (a)	0.338 (0.281,0.408)	0.192 (0.154,0.239)	0.141 (0.110,0.179)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (a)		0.568 (0.436,0.740)	0.415 (0.312,0.553)

NOTE: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

- (a) Based on negative binomial regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), study, region and number of relapses in the 1 year prior to study entry, except for the subgroup factor of interest.
- (b) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively.
- (c) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-ARR-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 30NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (INEC confirmed relapses) at 2 years - ITT Population
 - by demographics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 5 of 5

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Regions (c)			
Region 1			
n	137	130	136
Adjusted relapse rate (95% CI) (a)	0.250 (0.179,0.348)	0.139 (0.091,0.214)	0.183 (0.125,0.268)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (a)		0.558 (0.325,0.957)	0.732 (0.444,1.205)
Region 2			
n	227	229	225
Adjusted relapse rate (95% CI) (a)	0.518 (0.421,0.637)	0.231 (0.179,0.298)	0.231 (0.178,0.300)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (a)		0.446 (0.326,0.609)	0.446 (0.326,0.611)
Region 3			
n	407	410	400
Adjusted relapse rate (95% CI) (a)	0.381 (0.320,0.454)	0.210 (0.171,0.258)	0.197 (0.160,0.243)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (a)		0.552 (0.426,0.715)	0.516 (0.396,0.673)

NOTE: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

- (a) Based on negative binomial regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), study, region and number of relapses in the 1 year prior to study entry, except for the subgroup factor of interest.
- (b) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively.
- (c) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-ARR-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 30NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 11: Summary of Annualized Relapse Rate (INEC Confirmed Relapses) at 2 Years by Baseline Disease Characteristic Subgroups – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)

Summary of annualized relapse rate (INEC confirmed relapses) at 2 years – ITT Population
 – by baseline disease characteristics subgroups – Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 1 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	771 (100)	769 (100)	761 (100)
Number of relapses in the year prior to study entry			
<= 1 relapse			
n	546	541	527
Adjusted relapse rate (95% CI) (a)	0.324 (0.275,0.382)	0.163 (0.133,0.199)	0.151 (0.123,0.187)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (a)		0.502 (0.395,0.637)	0.467 (0.365,0.597)
>= 2 relapses			
n	224	228	233
Adjusted relapse rate (95% CI) (a)	0.518 (0.419,0.640)	0.277 (0.216,0.354)	0.308 (0.243,0.390)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (a)		0.534 (0.396,0.720)	0.594 (0.443,0.797)

NOTE: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

(a) Based on negative binomial regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), study, region and number of relapses in the 1 year prior to study entry, except for the subgroup factor of interest.

SOURCE: ISE/CSR/T-ARR-2YR-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (INEC confirmed relapses) at 2 years - ITT Population
 - by baseline disease characteristics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 2 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
McDonald Criteria			
McDonald Criteria of 1			
n	647	627	610
Adjusted relapse rate (95% CI) (a)	0.383 (0.333,0.441)	0.196 (0.165,0.233)	0.203 (0.171,0.241)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (a)		0.512 (0.418,0.626)	0.529 (0.432,0.648)
McDonald Criteria of 2,3,and 4			
n	124	142	151
Adjusted relapse rate (95% CI) (a)	0.317 (0.220,0.455)	0.173 (0.118,0.254)	0.154 (0.103,0.229)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (a)		0.547 (0.329,0.908)	0.486 (0.288,0.818)
Prior MS treatment			
No			
n	397	398	393
Adjusted relapse rate (95% CI) (a)	0.346 (0.277,0.433)	0.164 (0.127,0.212)	0.158 (0.121,0.206)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (a)		0.473 (0.353,0.633)	0.457 (0.340,0.614)
Yes			
n	374	371	368
Adjusted relapse rate (95% CI) (a)	0.393 (0.334,0.463)	0.219 (0.180,0.267)	0.223 (0.183,0.272)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (a)		0.558 (0.439,0.710)	0.568 (0.446,0.724)

NOTE: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

(a) Based on negative binomial regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), study, region and number of relapses in the 1 year prior to study entry, except for the subgroup factor of interest.

SOURCE: ISE/CSR/T-ARR-2YR-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (INEC confirmed relapses) at 2 years - ITT Population
 - by baseline disease characteristics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 3 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline EDSS			
<= 2.0			
n	362	373	383
Adjusted relapse rate (95% CI) (a)	0.357 (0.291,0.438)	0.132 (0.102,0.170)	0.122 (0.094,0.159)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (a)		0.368 (0.272,0.499)	0.342 (0.251,0.466)
> 2.0			
n	409	395	378
Adjusted relapse rate (95% CI) (a)	0.398 (0.335,0.472)	0.265 (0.217,0.323)	0.276 (0.227,0.335)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (a)		0.666 (0.525,0.845)	0.693 (0.547,0.879)
Baseline EDSS			
<= 3.5			
n	635	635	651
Adjusted relapse rate (95% CI) (a)	0.375 (0.324,0.433)	0.178 (0.150,0.212)	0.173 (0.145,0.207)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (a)		0.476 (0.384,0.589)	0.463 (0.373,0.573)
> 3.5			
n	136	133	110
Adjusted relapse rate (95% CI) (a)	0.396 (0.283,0.554)	0.270 (0.185,0.394)	0.327 (0.224,0.477)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (a)		0.683 (0.460,1.013)	0.826 (0.551,1.239)

NOTE: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

(a) Based on negative binomial regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), study, region and number of relapses in the 1 year prior to study entry, except for the subgroup factor of interest.

SOURCE: ISE/CSR/T-ARR-2YR-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (INEC confirmed relapses) at 2 years - ITT Population
- by baseline disease characteristics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 4 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline T2 lesions volume			
<= median			
n	173	170	180
Adjusted relapse rate (95% CI) (a)	0.346 (0.267,0.449)	0.182 (0.132,0.252)	0.268 (0.201,0.357)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (a)		0.526 (0.354,0.782)	0.775 (0.538,1.114)
> median			
n	174	175	173
Adjusted relapse rate (95% CI) (a)	0.485 (0.376,0.627)	0.207 (0.151,0.284)	0.245 (0.182,0.330)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (a)		0.426 (0.300,0.606)	0.505 (0.359,0.711)
Baseline Gd+ lesions			
Absent			
n	190	203	220
Adjusted relapse rate (95% CI) (a)	0.362 (0.280,0.467)	0.194 (0.145,0.261)	0.244 (0.185,0.322)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (a)		0.537 (0.375,0.769)	0.675 (0.480,0.949)
Present			
n	156	140	130
Adjusted relapse rate (95% CI) (a)	0.445 (0.342,0.578)	0.187 (0.132,0.266)	0.255 (0.186,0.351)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (a)		0.420 (0.282,0.625)	0.574 (0.398,0.828)

NOTE: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

(a) Based on negative binomial regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), study, region and number of relapses in the 1 year prior to study entry, except for the subgroup factor of interest.

SOURCE: ISE/CSR/T-ARR-2YR-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 12: Summary of Proportion of Subjects Relapsed (INEC Confirmed) at 2 Years – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)

Summary of proportion of subjects relapsed (INEC confirmed relapses)
at 2 years - ITT population - Studies 301 and 302 (pooled)

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	771 (100)	769 (100)	761 (100)
Number of subjects relapsed			
Yes	311 (40)	191 (25)	171 (22)
No (Censored) (a)	460 (60)	578 (75)	590 (78)
Estimated proportion (b) of subjects relapsed at			
0 weeks	0.000	0.000	0.000
12 weeks	0.108	0.076	0.075
24 weeks	0.198	0.122	0.116
36 weeks	0.257	0.158	0.151
48 weeks	0.314	0.185	0.184
60 weeks	0.347	0.223	0.200
72 weeks	0.375	0.239	0.229
84 weeks	0.412	0.258	0.239
96 weeks minus 5 days (c)	0.433	0.278	0.249
96 weeks (2 years)	0.437	0.280	0.251
Time (weeks) to first relapse (b)			
10th percentile	11.29	16.14	18.29
25th percentile	34.86	80.43	96.00
50th percentile (Median)	NA	NA	NA

NOTE 1: Only relapses confirmed by the INEC are included in the

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

analysis.

2: Subjects who did not experience a relapse prior to switching to alternative MS medications or withdrew from study are censored at the time of switch/withdrawal.

- (a) Subjects who did not have a relapse.
- (b) Based on the Kaplan-Meier product limit method, up to 96 weeks.
- (c) Earlier window of Week 96 visit.
- (d) Based on stratified Cox proportion hazards model with study as a stratifying variable, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.

Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects relapsed within the 2-year follow-up is less than the specified percentage.

SOURCE: ISE/CSR/T-RLPS-2YR-POOL.SAS

DATE: 11NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of proportion of subjects relapsed (INEC confirmed relapses)
at 2 years - ITT population - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (d)		0.57 (0.48, 0.69)	0.53 (0.44, 0.63)
Percentage reduction (active versus placebo) (95% CI) (d)		42.5 (31.2, 52.0)	47.4 (36.6, 56.4)
p-value (compared to placebo) (d)		<0.0001	<0.0001
Hazard ratio (TID/BID) (95% CI) (d)			0.92 (0.74, 1.13)

NOTE 1: Only relapses confirmed by the INEC are included in the analysis.

2: Subjects who did not experience a relapse prior to switching to alternative MS medications or withdrew from study are censored at the time of switch/withdrawal.

(a) Subjects who did not have a relapse.

(b) Based on the Kaplan-Meier product limit method, up to 96 weeks.

(c) Earlier window of Week 96 visit.

(d) Based on stratified Cox proportion hazards model with study as a stratifying variable, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.

Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects relapsed within the 2-year follow-up is less than the specified percentage.

SOURCE: ISE/CSR/T-RLPS-2YR-POOL.SAS

DATE: 11NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 13: Summary of Proportion of Subjects Relapsed at 2 Years – Logistic Regression (Sensitivity Analysis) - ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)

Summary of proportion of subjects relapsed at 2 years
 - Logistic regression (sensitivity analysis) - ITT population
 - Studies 301 and 302 (pooled)

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	771 (100)	769 (100)	761 (100)
Relapse status at 2 years			
No	336 (44)	427 (56)	437 (57)
Yes	311 (40)	191 (25)	171 (22)
Unknown (a)	124 (16)	151 (20)	153 (20)
Relapse status at 2 years (unknown status assigned) (b)			
No	444 (58)	561 (73)	566 (74)
Yes	327 (42)	208 (27)	195 (26)
Odds ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.49 (0.40, 0.62)	0.46 (0.37, 0.58)
Percentage reduction (active vs placebo) (95% CI) (c)		50.5 (38.5, 60.2)	53.8 (42.4, 62.9)
p-value (compared to placebo) (c)		<0.0001	<0.0001

NOTE 1: Only relapses confirmed by the INEC are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

- (a) Subjects who withdrew early or switch to alternative MS medication without a relapse are considered as Unknown.
- (b) Subjects with Unknown in (a) above were assigned a relapse status (yes/no) based on the reasons for discontinuation from study drug and withdrawal from study or whether subject switch to alternative MS meds. If reasons indicate relapse, MS progression or lack of efficacy, or subjects switch to alternative MS meds, subject is assigned a Yes status for relapse.
- (c) Based on logistic regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), study, region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.

SOURCE: ISE/CSR/T-RLPSI-2YR-LOG-POOL.SAS

DATE: 14NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 14: Summary of Proportion of Subjects Relapsed (INEC Confirmed Relapses) at 2 Years by Demographic Subgroups – ITT Population –Studies 301 and 302 (Pooled)

Summary of proportion of subjects relapsed (INEC confirmed relapses) at 2 years – ITT Population
 – by demographics subgroups – Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 1 of 5

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	771 (100)	769 (100)	761 (100)
Gender			
Male			
n	214	228	205
Estimated proportion of subjects relapsed (a)	0.409	0.248	0.250
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.55 (0.38,0.78)	0.66 (0.46,0.95)
Female			
n	557	541	556
Estimated proportion of subjects relapsed (a)	0.448	0.293	0.252
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.58 (0.47,0.72)	0.49 (0.39,0.61)

NOTE: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

(a) Based on the Kaplan-Meier product limit method of proportion relapsed at Week 96.

(b) Based on stratified Cox proportion hazards model with study as a stratifying variable, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry, except for the subgroup factor of interest.

(c) Region 1 includes United States (including Puerto Rico). Region 2 includes Western European countries (Belgium, France, Germany, Greece, Ireland, and Spain), Canada, Costa Rica, Israel, and New Zealand. Region 3 includes Eastern European countries (Belarus, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Estonia, Latvia, Macedonia, Moldova, Poland, Romania, Serbia, Slovakia, and Ukraine), India, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-RLPS-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 17NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of proportion of subjects relapsed (INEC confirmed relapses) at 2 years - ITT Population
 - by demographics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 2 of 5

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline age			
< 40 yrs			
n	419	432	407
Estimated proportion of subjects relapsed (a)	0.507	0.288	0.248
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.49 (0.39,0.62)	0.43 (0.33,0.55)
>= 40 yrs			
n	352	337	354
Estimated proportion of subjects relapsed (a)	0.352	0.270	0.254
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.75 (0.56,1.01)	0.71 (0.53,0.95)

NOTE: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

(a) Based on the Kaplan-Meier product limit method of proportion relapsed at Week 96.

(b) Based on stratified Cox proportion hazards model with study as a stratifying variable, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry, except for the subgroup factor of interest.

(c) Region 1 includes United States (including Puerto Rico). Region 2 includes Western European countries (Belgium, France, Germany, Greece, Ireland, and Spain), Canada, Costa Rica, Israel, and New Zealand. Region 3 includes Eastern European countries (Belarus, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Estonia, Latvia, Macedonia, Moldova, Poland, Romania, Serbia, Slovakia, and Ukraine), India, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-RLPS-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 17NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of proportion of subjects relapsed (INEC confirmed relapses) at 2 years - ITT Population
 - by demographics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 3 of 5

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline weight quartile			
First quartile (weight <= 59 kg)			
n	171	208	186
Estimated proportion of subjects relapsed (a)	0.512	0.270	0.255
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.47 (0.33,0.67)	0.41 (0.28,0.60)
Second quartile (59 kg < weight <= 69 kg)			
n	191	193	192
Estimated proportion of subjects relapsed (a)	0.441	0.354	0.268
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.75 (0.53,1.05)	0.55 (0.38,0.80)
Third quartile (69 kg < weight <= 82 kg)			
n	218	180	188
Estimated proportion of subjects relapsed (a)	0.427	0.251	0.262
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.50 (0.34,0.73)	0.59 (0.41,0.85)
Fourth quartile (weight > 82 kg)			
n	184	185	192
Estimated proportion of subjects relapsed (a)	0.366	0.248	0.225
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.59 (0.40,0.89)	0.55 (0.37,0.83)

NOTE: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

(a) Based on the Kaplan-Meier product limit method of proportion relapsed at Week 96.

(b) Based on stratified Cox proportion hazards model with study as a stratifying variable, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry, except for the subgroup factor of interest.

(c) Region 1 includes United States (including Puerto Rico). Region 2 includes Western European countries (Belgium, France, Germany, Greece, Ireland, and Spain), Canada, Costa Rica, Israel, and New Zealand. Region 3 includes Eastern European countries (Belarus, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Estonia, Latvia, Macedonia, Moldova, Poland, Romania, Serbia, Slovakia, and Ukraine), India, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-RLPS-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 17NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of proportion of subjects relapsed (INEC confirmed relapses) at 2 years - ITT Population
 - by demographics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 4 of 5

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
MRI Cohort			
Yes			
n	347	345	354
Estimated proportion of subjects relapsed (a)	0.496	0.275	0.306
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.48 (0.37,0.63)	0.58 (0.45,0.75)
No			
n	424	424	407
Estimated proportion of subjects relapsed (a)	0.386	0.284	0.204
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.67 (0.53,0.87)	0.47 (0.35,0.62)

NOTE: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

(a) Based on the Kaplan-Meier product limit method of proportion relapsed at Week 96.

(b) Based on stratified Cox proportion hazards model with study as a stratifying variable, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry, except for the subgroup factor of interest.

(c) Region 1 includes United States (including Puerto Rico). Region 2 includes Western European countries (Belgium, France, Germany, Greece, Ireland, and Spain), Canada, Costa Rica, Israel, and New Zealand. Region 3 includes Eastern European countries (Belarus, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Estonia, Latvia, Macedonia, Moldova, Poland, Romania, Serbia, Slovakia, and Ukraine), India, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-RLPS-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 17NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of proportion of subjects relapsed (INEC confirmed relapses) at 2 years - ITT Population
 - by demographics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 5 of 5

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Regions (c)			
Region 1			
n	137	130	136
Estimated proportion of subjects relapsed (a)	0.340	0.206	0.204
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.58 (0.34,0.98)	0.60 (0.36,0.99)
Region 2			
n	227	229	225
Estimated proportion of subjects relapsed (a)	0.487	0.332	0.278
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.59 (0.43,0.81)	0.49 (0.35,0.68)
Region 3			
n	407	410	400
Estimated proportion of subjects relapsed (a)	0.440	0.273	0.250
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.56 (0.44,0.72)	0.52 (0.40,0.67)

NOTE: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

(a) Based on the Kaplan-Meier product limit method of proportion relapsed at Week 96.

(b) Based on stratified Cox proportion hazards model with study as a stratifying variable, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry, except for the subgroup factor of interest.

(c) Region 1 includes United States (including Puerto Rico). Region 2 includes Western European countries (Belgium, France, Germany, Greece, Ireland, and Spain), Canada, Costa Rica, Israel, and New Zealand. Region 3 includes Eastern European countries (Belarus, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Estonia, Latvia, Macedonia, Moldova, Poland, Romania, Serbia, Slovakia, and Ukraine), India, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-RLPS-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 17NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 15: Summary of Proportion of Subjects Relapsed (INEC Confirmed Relapses) at 2 Years – by Baseline Disease Characteristic Subgroups – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)

Summary of proportion of subjects relapsed (INEC confirmed relapses) at 2 years - ITT Population
- by baseline disease characteristics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 1 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	771 (100)	769 (100)	761 (100)
Number of relapses in the year prior to study entry			
<= 1 relapse			
n	546	541	527
Estimated proportion of subjects relapsed (a)	0.398	0.247	0.203
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.56 (0.44,0.70)	0.47 (0.37,0.60)
>= 2 relapses			
n	224	228	233
Estimated proportion of subjects relapsed (a)	0.531	0.356	0.361
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.59 (0.44,0.80)	0.60 (0.45,0.81)

NOTE: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

(a) Based on the Kaplan-Meier product limit method of proportion relapsed at Week 96.

(b) Based on stratified Cox proportion hazards model with study as a stratifying variable, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry, except for the subgroup factor of interest.

SOURCE: ISE/CSR/T-RLPS-2YR-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of proportion of subjects relapsed (INEC confirmed relapses) at 2 years - ITT Population
- by baseline disease characteristics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)

Page 2 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
McDonald Criteria			
McDonald Criteria of 1			
n	647	627	610
Estimated proportion of subjects relapsed (a)	0.445	0.291	0.270
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.58 (0.48,0.71)	0.56 (0.46,0.68)
McDonald Criteria of 2,3,and 4			
n	124	142	151
Estimated proportion of subjects relapsed (a)	0.397	0.231	0.175
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.53 (0.33,0.83)	0.40 (0.24,0.66)
Prior MS treatment			
No			
n	397	398	393
Estimated proportion of subjects relapsed (a)	0.392	0.221	0.211
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.53 (0.40,0.69)	0.50 (0.38,0.67)
Yes			
n	374	371	368
Estimated proportion of subjects relapsed (a)	0.486	0.345	0.295
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.62 (0.48,0.79)	0.54 (0.42,0.70)

NOTE: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

(a) Based on the Kaplan-Meier product limit method of proportion relapsed at Week 96.

(b) Based on stratified Cox proportion hazards model with study as a stratifying variable, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry, except for the subgroup factor of interest.

SOURCE: ISE/CSR/T-RLPS-2YR-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of proportion of subjects relapsed (INEC confirmed relapses) at 2 years - ITT Population
- by baseline disease characteristics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)

Page 3 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline EDSS			
<= 2.0			
n	362	373	383
Estimated proportion of subjects relapsed (a)	0.421	0.212	0.177
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.45 (0.34,0.60)	0.37 (0.27,0.50)
> 2.0			
n	409	395	378
Estimated proportion of subjects relapsed (a)	0.453	0.345	0.323
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.69 (0.55,0.87)	0.67 (0.52,0.85)
Baseline EDSS			
<= 3.5			
n	635	635	651
Estimated proportion of subjects relapsed (a)	0.429	0.261	0.230
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.54 (0.44,0.67)	0.48 (0.39,0.59)
> 3.5			
n	136	133	110
Estimated proportion of subjects relapsed (a)	0.475	0.369	0.380
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.69 (0.47,1.03)	0.81 (0.54,1.22)

NOTE: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

(a) Based on the Kaplan-Meier product limit method of proportion relapsed at Week 96.

(b) Based on stratified Cox proportion hazards model with study as a stratifying variable, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry, except for the subgroup factor of interest.

SOURCE: ISE/CSR/T-RLPS-2YR-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of proportion of subjects relapsed (INEC confirmed relapses) at 2 years - ITT Population
- by baseline disease characteristics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)

Page 4 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline T2 lesions volume			
<= median			
n	173	170	180
Estimated proportion of subjects relapsed (a)	0.442	0.271	0.289
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.56 (0.38,0.82)	0.64 (0.44,0.93)
> median			
n	174	175	173
Estimated proportion of subjects relapsed (a)	0.551	0.279	0.327
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.42 (0.29,0.60)	0.54 (0.38,0.77)
Baseline Gd+ lesions			
Absent			
n	190	203	220
Estimated proportion of subjects relapsed (a)	0.467	0.273	0.288
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.52 (0.36,0.74)	0.56 (0.40,0.79)
Present			
n	156	140	130
Estimated proportion of subjects relapsed (a)	0.526	0.279	0.344
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.46 (0.31,0.69)	0.65 (0.44,0.95)

NOTE: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

(a) Based on the Kaplan-Meier product limit method of proportion relapsed at Week 96.

(b) Based on stratified Cox proportion hazards model with study as a stratifying variable, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry, except for the subgroup factor of interest.

SOURCE: ISE/CSR/T-RLPS-2YR-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 16: Time to Sustained Progression of Disability at 2 Years as Measured by Increase in EDSS – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled) and Study 303 EDSS Data as of 25 October 2011

Time to Sustained Progression of Disability at 2 Years as measured by increase in EDSS – Studies 109MS301, 109MS302 (Pooled) – ITT population
– with 303 EDSS data as of 25OCT2011

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	771	769	761
Number of subjects in ITT population for EDSS (a)	771 (100)	768 (100)	761 (100)
Number of subjects progressed	141 (18)	97 (13)	100 (13)
Time (weeks) to progression (b)			
10th percentile	47.4	53.0	60.1
25th percentile	NA	NA	NA
50th percentile	NA	NA	NA
Estimated proportion of subjects with progression at 2-years (b)	0.222	0.146	0.155
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.68 (0.52, 0.88)	0.70 (0.54, 0.90)
Percentage reduction (active versus placebo) (95% CI) (c)		32.1 (12.1, 47.6)	30.3 (9.9, 46.0)
p-value (compared to placebo) (c)		0.0034	0.0059

NOTE 1: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 12 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 12 weeks.

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

2: Subjects are censored if they withdrew from study or switched to alternative MS medication without a progression.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.
- (b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 96 weeks based on the Kaplan-Meier product limit method.
- (c) Based on stratified Cox proportional hazards model, with study as the stratifying variable, adjusted for baseline EDSS, region and baseline age (<40 versus ≥40).

Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects progressed within the 2-year follow-up is less than the specified percentage.

SOURCE: ISE/CSR/T-PROG-12WK-POOL.SAS

DATE: 30NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 17: Summary of Time to Confirmed Progression of Disability at 2 Years as Measured by Increase in EDSS (24 Week Confirmation) – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)

Summary of time to confirmed progression of disability at 2 years
as measured by increase in EDSS (24 week confirmation)
- ITT population - Studies 301 and 302 (pooled)

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	771	769	761
Number of subjects in ITT population for EDSS (a)	771 (100)	768 (100)	761 (100)
Number of subjects progressed	96 (12.5)	68 (8.9)	66 (8.7)
Time (weeks) to progression (b)			
10th percentile	59.6	84.1	83.9
25th percentile	NA	NA	NA
50th percentile	NA	NA	NA
Estimated proportion of subjects with progression at 2-years (b)	0.148	0.105	0.104
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.71 (0.52, 0.96)	0.68 (0.50, 0.94)
p-value (compared to placebo) (c)		0.0278	0.0177

NOTE 1: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 24 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

baseline EDSS of 0 confirmed for 24 weeks.

2: Subjects are censored if they withdrew from study or switched to alternative MS medication without a progression.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.
- (b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 96 week based on the Kaplan-Meier product limit method.
- (c) Based on stratified Cox proportion hazards model, with study as the stratifying variable, adjusted for baseline EDSS, region and baseline age (<40 vs ≥40).

Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects progressed within the 2-year follow-up is less than the specified percentage.

SOURCE: ISE/CSR/T-PROG-24WK-POOL.SAS

DATE: 18NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 18: Summary of the Statistical Test for Study by Treatment Interaction for 12 Weeks Confirmed Progression Analysis - ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)

Summary of the statistical test for Study-by-treatment
interaction for 12 weeks confirmed progression analysis
- ITT population - Studies 301 and 302 (pooled)

Factors in model	p-values
Baseline EDSS	0.4120
Baseline age (< 40 vs >= 40 yrs)	0.1750
Region (region 1, 2 or 3)	0.2495
Study (Study 301 or 302)	0.0156
Study*treatment interaction	0.7182

NOTE: Analysis results are based on Cox proportion hazards model, with study, baseline EDSS, region and baseline age (<40 versus >=40) and study*treatment in the model. In order to test for the interaction term of study by treatment, study is included as a fixed factor in the model.

SOURCE: ISE/CSR/T-PROG-12WK-POOL-INTER.SAS

DATE: 13JAN2012

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 19: Summary of Time to Confirmed Progression in Disability at 2 Years as Measured by Increase in EDSS (12 Weeks Confirmation) Only for All Non-Relapsing Progressions - ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)

Summary of time to confirmed progression of disability at 2 years
as measured by increase in EDSS (12 weeks confirmation)
only for all non-relapse progressions
- ITT population - Studies 109MS301, 109MS302 (Pooled)

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	771	769	761
Number of subjects in ITT population for EDSS (a)	771 (100)	768 (100)	761 (100)
Number of subjects progressed	115 (15)	88 (11)	89 (12)
Time (weeks) to progression (b)			
10th percentile	59.7	60.4	60.4
25th percentile	NA	NA	NA
50th percentile	NA	NA	NA
Estimated proportion of subjects with progression at 2-years (b)	0.184	0.133	0.141
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.76 (0.58, 1.00)	0.76 (0.58, 1.01)
Percentage reduction (active versus placebo) (95% CI) (c)		24.0 (-0.4, 42.4)	23.6 (-0.8, 42.1)
p-value (compared to placebo) (c)		0.0534	0.0570

NOTE 1: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

for 12 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 12 weeks. Progression is not counted if any relapses occurred in the time period between the start and confirmation (inclusive) of the progression.

2: Subjects are censored if they withdrew from study or switched to alternative MS medication without a progression.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.
- (b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 96 weeks based on the Kaplan-Meier product limit method.
- (c) Based on stratified Cox proportion hazards model, with study as the stratifying variable, adjusted for baseline EDSS, region and baseline age (<40 versus ≥40).

Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects progressed within the 2-year follow-up is less than the specified percentage.

SOURCE: ISE/CSR/T-PROG-12WK-RR-POOL.SAS

DATE: 20DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 20: Summary of Time to Confirmed Progression of Disability at 2 Years as Measured by Increase in EDSS - by Demographic Subgroups – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)

Summary of time to confirmed progression of disability at 2 years as measured by increase in EDSS
 - by demographics subgroups - ITT Population - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 1 of 8

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	771	769	761
Number of subjects in ITT population for EDSS (a)	771	768	761
Gender			
Male			
n	214	227	205
Estimated proportion of subjects with progression at 2 years (b)	0.24	0.12	0.17
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.45 (0.27,0.75)	0.68 (0.43,1.07)

NOTE: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 12 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 12 weeks.

- (a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.
- (b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 96 week based on the Kaplan-Meier product limit method.
- (c) Hazard ratio assessing the difference between the treatment groups, from Cox proportional hazards model, with study as the stratifying variable, adjusted for age (<40 vs ≥ 40), region and baseline EDSS score, except for the subgroup factor of interest.
- (d) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively.
- (e) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-PROG-12WK-DM-POOL.SAS

DATE: 22DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of time to confirmed progression of disability at 2 years as measured by increase in EDSS
- by demographics subgroups - ITT Population - Studies 301 and 302 (pooled)

Page 2 of 8

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Female			
n	557	541	556
Estimated proportion of subjects with progression at 2 years (b)	0.21	0.16	0.15
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.80 (0.59,1.08)	0.71 (0.52,0.97)

NOTE: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 12 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 12 weeks.

- (a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.
- (b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 96 week based on the Kaplan-Meier product limit method.
- (c) Hazard ratio assessing the difference between the treatment groups, from Cox proportional hazards model, with study as the stratifying variable, adjusted for age (<40 vs ≥ 40), region and baseline EDSS score, except for the subgroup factor of interest.
- (d) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively.
- (e) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-PROG-12WK-DM-POOL.SAS

DATE: 22DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of time to confirmed progression of disability at 2 years as measured by increase in EDSS
 - by demographics subgroups - ITT Population - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 3 of 8

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline age			
< 40 yrs			
n	419	432	407
Estimated proportion of subjects with progression at 2 years (b)	0.22	0.11	0.14
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.49 (0.33,0.71)	0.63 (0.44,0.90)
>= 40 yrs			
n	352	336	354
Estimated proportion of subjects with progression at 2 years (b)	0.22	0.19	0.17
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.93 (0.65,1.33)	0.77 (0.53,1.11)

NOTE: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 12 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 12 weeks.

- (a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.
- (b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 96 week based on the Kaplan-Meier product limit method.
- (c) Hazard ratio assessing the difference between the treatment groups, from Cox proportional hazards model, with study as the stratifying variable, adjusted for age (<40 vs ≥ 40), region and baseline EDSS score, except for the subgroup factor of interest.
- (d) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively.
- (e) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-PROG-12WK-DM-POOL.SAS

DATE: 22DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of time to confirmed progression of disability at 2 years as measured by increase in EDSS
 - by demographics subgroups - ITT Population - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 4 of 8

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline weight quartile (d)			
<=First quartile			
n	171	208	186
Estimated proportion of subjects with progression at 2 years (b)	0.18	0.16	0.18
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.93 (0.55,1.58)	1.08 (0.64,1.85)
>First quartile and <=second quartile			
n	191	193	192
Estimated proportion of subjects with progression at 2 years (b)	0.25	0.16	0.17
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.68 (0.41,1.11)	0.66 (0.40,1.07)

NOTE: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 12 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 12 weeks.

- (a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.
- (b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 96 week based on the Kaplan-Meier product limit method.
- (c) Hazard ratio assessing the difference between the treatment groups, from Cox proportional hazards model, with study as the stratifying variable, adjusted for age (<40 vs ≥ 40), region and baseline EDSS score, except for the subgroup factor of interest.
- (d) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively.
- (e) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-PROG-12WK-DM-POOL.SAS

DATE: 22DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of time to confirmed progression of disability at 2 years as measured by increase in EDSS
 - by demographics subgroups - ITT Population - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 5 of 8

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
>Second quartile and <=third quartile			
n	218	180	188
Estimated proportion of subjects with progression at 2 years (b)	0.23	0.12	0.12
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.56 (0.32,0.98)	0.46 (0.26,0.81)
>Third quartile			
n	184	184	192
Estimated proportion of subjects with progression at 2 years (b)	0.23	0.12	0.15
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.53 (0.30,0.92)	0.68 (0.41,1.14)

NOTE: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 12 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 12 weeks.

- (a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.
- (b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 96 week based on the Kaplan-Meier product limit method.
- (c) Hazard ratio assessing the difference between the treatment groups, from Cox proportional hazards model, with study as the stratifying variable, adjusted for age (<40 vs ≥ 40), region and baseline EDSS score, except for the subgroup factor of interest.
- (d) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively.
- (e) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-PROG-12WK-DM-POOL.SAS

DATE: 22DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of time to confirmed progression of disability at 2 years as measured by increase in EDSS
 - by demographics subgroups - ITT Population - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 6 of 8

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
MRI Cohort			
Yes			
n	347	345	354
Estimated proportion of subjects with progression at 2 years (b)	0.22	0.16	0.18
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.79 (0.54,1.14)	0.84 (0.59,1.21)
No			
n	424	423	407
Estimated proportion of subjects with progression at 2 years (b)	0.22	0.13	0.13
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.60 (0.41,0.86)	0.57 (0.40,0.83)

NOTE: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 12 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 12 weeks.

- (a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.
- (b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 96 week based on the Kaplan-Meier product limit method.
- (c) Hazard ratio assessing the difference between the treatment groups, from Cox proportional hazards model, with study as the stratifying variable, adjusted for age (<40 vs ≥ 40), region and baseline EDSS score, except for the subgroup factor of interest.
- (d) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively.
- (e) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-PROG-12WK-DM-POOL.SAS

DATE: 22DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of time to confirmed progression of disability at 2 years as measured by increase in EDSS
 - by demographics subgroups - ITT Population - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 7 of 8

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Regions (e)			
Region 1			
n	137	130	136
Estimated proportion of subjects with progression at 2 years (b)	0.25	0.16	0.16
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.69 (0.38,1.27)	0.62 (0.33,1.15)
Region 2			
n	227	228	225
Estimated proportion of subjects with progression at 2 years (b)	0.27	0.17	0.16
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.60 (0.38,0.94)	0.59 (0.37,0.93)

NOTE: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 12 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 12 weeks.

- (a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.
- (b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 96 week based on the Kaplan-Meier product limit method.
- (c) Hazard ratio assessing the difference between the treatment groups, from Cox proportional hazards model, with study as the stratifying variable, adjusted for age (<40 vs ≥ 40), region and baseline EDSS score, except for the subgroup factor of interest.
- (d) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively.
- (e) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-PROG-12WK-DM-POOL.SAS

DATE: 22DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of time to confirmed progression of disability at 2 years as measured by increase in EDSS
- by demographics subgroups - ITT Population - Studies 301 and 302 (pooled)

Page 8 of 8

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Region 3			
n	407	410	400
Estimated proportion of subjects with progression at 2 years (b)	0.19	0.13	0.15
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.68 (0.47,0.99)	0.82 (0.57,1.17)

NOTE: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 12 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 12 weeks.

- (a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.
- (b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 96 week based on the Kaplan-Meier product limit method.
- (c) Hazard ratio assessing the difference between the treatment groups, from Cox proportional hazards model, with study as the stratifying variable, adjusted for age (<40 vs ≥ 40), region and baseline EDSS score, except for the subgroup factor of interest.
- (d) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively.
- (e) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-PROG-12WK-DM-POOL.SAS

DATE: 22DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 21: Summary of Time to Sustained Progression of Disability at 2 Years as Measured by Increase in EDSS by Baseline Disease Characteristics Subgroups – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)

Summary of time to confirmed progression of disability at 2 years as measured by increase in EDSS
- by baseline disease characteristics subgroup - ITT Population - Studies 301 and 302 (pooled)

Page 1 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	771	769	761
Number of subjects in ITT population for EDSS (a)	771	768	761
Number of relapses in the year prior to study entry			
<= 1 relapse			
n	546	540	527
Estimated proportion of subjects with progression at 2 years (b)	0.21	0.14	0.14
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.70 (0.51,0.96)	0.70 (0.51,0.96)
>= 2 relapses			
n	224	228	233
Estimated proportion of subjects with progression at 2 years (b)	0.25	0.16	0.18
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.65 (0.41,1.01)	0.71 (0.46,1.09)

NOTE: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 12 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 12 weeks.

- (a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.
- (b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 96 week based on the Kaplan-Meier product limit method.
- (c) Hazard ratio assessing the difference between the treatment groups, from stratified Cox proportional hazards model, with study as the stratifying variable, adjusted for age (<40 vs ≥ 40), region and baseline EDSS score, except for the subgroup factor of interest.

SOURCE: ISE/CSR/T-PROG-12WK-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of time to confirmed progression of disability at 2 years as measured by increase in EDSS
 - by baseline disease characteristics subgroup - ITT Population - Studies 301 and 302 (pooled)

Page 2 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
McDonald Criteria			
McDonald Criteria of 1			
n	647	626	610
Estimated proportion of subjects with progression at 2 years (b)	0.23	0.15	0.15
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.67 (0.50,0.89)	0.66 (0.50,0.88)
McDonald Criteria of 2,3,and 4			
n	124	142	151
Estimated proportion of subjects with progression at 2 years (b)	0.20	0.13	0.18
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.72 (0.38,1.38)	0.87 (0.47,1.61)

NOTE: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 12 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 12 weeks.

- (a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.
- (b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 96 week based on the Kaplan-Meier product limit method.
- (c) Hazard ratio assessing the difference between the treatment groups, from stratified Cox proportional hazards model, with study as the stratifying variable, adjusted for age (<40 vs ≥ 40), region and baseline EDSS score, except for the subgroup factor of interest.

SOURCE: ISE/CSR/T-PROG-12WK-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of time to confirmed progression of disability at 2 years as measured by increase in EDSS
 - by baseline disease characteristics subgroup - ITT Population - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 3 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Prior MS treatment			
No			
n	397	398	393
Estimated proportion of subjects with progression at 2 years (b)	0.22	0.10	0.14
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.45 (0.30,0.67)	0.61 (0.42,0.88)
Yes			
n	374	370	368
Estimated proportion of subjects with progression at 2 years (b)	0.23	0.20	0.17
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.91 (0.64,1.28)	0.78 (0.55,1.12)

NOTE: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 12 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 12 weeks.

- (a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.
- (b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 96 week based on the Kaplan-Meier product limit method.
- (c) Hazard ratio assessing the difference between the treatment groups, from stratified Cox proportional hazards model, with study as the stratifying variable, adjusted for age (<40 vs ≥ 40), region and baseline EDSS score, except for the subgroup factor of interest.

SOURCE: ISE/CSR/T-PROG-12WK-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of time to confirmed progression of disability at 2 years as measured by increase in EDSS
- by baseline disease characteristics subgroup - ITT Population - Studies 301 and 302 (pooled)

Page 4 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline EDSS			
<= 2.0			
n	362	373	383
Estimated proportion of subjects with progression at 2 years (b)	0.24	0.14	0.14
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.60 (0.41,0.87)	0.59 (0.40,0.85)
> 2.0			
n	409	395	378
Estimated proportion of subjects with progression at 2 years (b)	0.21	0.15	0.17
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.74 (0.52,1.07)	0.80 (0.56,1.14)

NOTE: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 12 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 12 weeks.

- (a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.
- (b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 96 week based on the Kaplan-Meier product limit method.
- (c) Hazard ratio assessing the difference between the treatment groups, from stratified Cox proportional hazards model, with study as the stratifying variable, adjusted for age (<40 vs ≥ 40), region and baseline EDSS score, except for the subgroup factor of interest.

SOURCE: ISE/CSR/T-PROG-12WK-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of time to confirmed progression of disability at 2 years as measured by increase in EDSS
 - by baseline disease characteristics subgroup - ITT Population - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 5 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline EDSS			
<= 3.5			
n	635	635	651
Estimated proportion of subjects with progression at 2 years (b)	0.21	0.13	0.14
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.65 (0.49,0.88)	0.68 (0.51,0.91)
> 3.5			
n	136	133	110
Estimated proportion of subjects with progression at 2 years (b)	0.27	0.21	0.22
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.75 (0.44,1.29)	0.81 (0.46,1.43)

NOTE: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 12 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 12 weeks.

- (a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.
- (b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 96 week based on the Kaplan-Meier product limit method.
- (c) Hazard ratio assessing the difference between the treatment groups, from stratified Cox proportional hazards model, with study as the stratifying variable, adjusted for age (<40 vs ≥ 40), region and baseline EDSS score, except for the subgroup factor of interest.

SOURCE: ISE/CSR/T-PROG-12WK-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of time to confirmed progression of disability at 2 years as measured by increase in EDSS
 - by baseline disease characteristics subgroup - ITT Population - Studies 301 and 302 (pooled)

Page 6 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline T2 lesions volume			
<= median			
n	173	170	180
Estimated proportion of subjects with progression at 2 years (b)	0.18	0.15	0.14
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.94 (0.53,1.66)	0.85 (0.48,1.53)
> median			
n	174	175	173
Estimated proportion of subjects with progression at 2 years (b)	0.27	0.17	0.23
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.65 (0.40,1.07)	0.83 (0.52,1.31)

NOTE: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 12 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 12 weeks.

- (a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.
- (b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 96 week based on the Kaplan-Meier product limit method.
- (c) Hazard ratio assessing the difference between the treatment groups, from stratified Cox proportional hazards model, with study as the stratifying variable, adjusted for age (<40 vs ≥ 40), region and baseline EDSS score, except for the subgroup factor of interest.

SOURCE: ISE/CSR/T-PROG-12WK-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of time to confirmed progression of disability at 2 years as measured by increase in EDSS
 - by baseline disease characteristics subgroup - ITT Population - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 7 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline Gd+ lesions			
Absent			
n	190	203	220
Estimated proportion of subjects with progression at 2 years (b)	0.18	0.16	0.17
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.92 (0.55,1.55)	0.91 (0.54,1.52)
Present			
n	156	140	130
Estimated proportion of subjects with progression at 2 years (b)	0.27	0.16	0.21
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.70 (0.40,1.21)	0.87 (0.52,1.46)

NOTE: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 12 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 12 weeks.

- (a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.
- (b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 96 week based on the Kaplan-Meier product limit method.
- (c) Hazard ratio assessing the difference between the treatment groups, from stratified Cox proportional hazards model, with study as the stratifying variable, adjusted for age (<40 vs ≥ 40), region and baseline EDSS score, except for the subgroup factor of interest.

SOURCE: ISE/CSR/T-PROG-12WK-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 22: MSFC Z-Score: Change from Baseline to 2 Years – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)

MSFC Z-Score: Change of z-score from baseline to 2 years
 - ITT population - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	771	769	761
Change from baseline to 2 years (Week 96)			
25-Foot Walk Z-Score			
n	754	746	734
Mean	-0.286	-0.088	-0.136
SD	1.7865	0.9957	1.3995
Median	-0.022	-0.013	-0.018
Min, Max	-23.75, 6.29	-13.91, 10.02	-14.24, 14.05
p-value (a)		0.0351	0.0797
9 HPT Z-Score			
n	754	746	734
Mean	0.003	0.047	0.060
SD	0.6558	0.6174	0.5561
Median	0.012	0.054	0.035
Min, Max	-4.61, 4.96	-5.20, 3.84	-2.36, 4.91
p-value (a)		0.0112	0.0317

NOTE 1: Z-scores were calculated based on a reference population baseline mean. The reference population is all subjects in each study. A higher score indicates a better outcome.

2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the LOCF method if data available. Otherwise, the mean of the data for each treatment group/visit are used.

- (a) P-value for comparison between the active and placebo groups was based on analysis of covariance on rank data, adjusted for study, region and MSFC Z-score at baseline.

SOURCE: ISE/CSR/T-MSFCZ-CHG-2YR-POOL.SAS

DATE: 06DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MSFC Z-Score: Change of z-score from baseline to 2 years

- ITT population - Studies 301 and 302 (pooled)

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
PASAT 3 Z-Score			
n	753	743	734
Mean	0.123	0.178	0.199
SD	0.6449	0.6143	0.6186
Median	0.088	0.175	0.090
Min, Max	-3.86, 3.32	-4.11, 3.59	-3.06, 3.77
p-value (a)		0.0016	0.0072
MSFC Composite Z-Score			
n	753	743	734
Mean	-0.053	0.054	0.041
SD	0.7236	0.4722	0.5969
Median	0.023	0.075	0.060
Min, Max	-7.69, 3.25	-3.72, 4.49	-5.97, 4.77
p-value (a)		0.0001	0.0006

NOTE 1: Z-scores were calculated based on a reference population baseline mean. The reference population is all subjects in each study. A higher score indicates a better outcome.

2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the LOCF method if data available. Otherwise, the mean of the data for each treatment group/visit are used.

(a) P-value for comparison between the active and placebo groups was based on analysis of covariance on rank data, adjusted for study, region and MSFC Z-score at baseline.

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

SOURCE: ISE/CSR/T-MSFCZ-CHG-2YR-POOL.SAS

DATE: 06DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 23: Number of New or Newly Enlarging T2 Lesions at 2 Years Compared to Baseline– MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

Number of new or newly-enlarging t2 lesions at 2 years compared to baseline - Studies 301 and 302 (pooled) - MRI cohort

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in MRI cohort	347	345	354
Number of lesions			
0	62 (20)	106 (36)	105 (36)
1	15 (5)	50 (17)	49 (17)
2	7 (2)	30 (10)	24 (8)
3	13 (4)	21 (7)	17 (6)
>=4	207 (68)	85 (29)	97 (33)
n	304	292	292
Mean	18.0	4.4	5.0
SD	24.29	9.50	10.25
Median	8.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	1.0, 24.5	0.0, 4.0	0.0, 5.0
Min, Max	0, 119	0, 84	0, 106
Adjusted mean (95% CI) (a)	16.8 (14.0, 20.1)	3.7 (3.02, 4.43)	4.5 (3.66, 5.45)
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.22 (0.17, 0.28)	0.27 (0.21, 0.34)
% reduction (vs placebo) and (95% CI) (a)		78 (72, 83)	73 (66, 79)
p-value (a)		<0.0001	<0.0001

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

- (a) Percentage reduction, 95% CI and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T2 lesions.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T2-2YR-POOL.SAS

DATE: 10NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 24: Number of New or Newly Enlarging T2 Lesions at 1st Year (0-48 Weeks) and 2nd Year (48-96 Weeks) – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

MRI: Number of new or newly enlarging T2 lesions
at 1st year (0-48 weeks) and 2nd years (48 to 96 weeks) – MRI cohort
– Studies 301 and 302 (pooled)

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in MRI cohort	347	345	354
Week 48 (new lesions from baseline to Week 48)			
0	75 (25)	128 (44)	126 (43)
1	20 (7)	55 (19)	50 (17)
2	17 (6)	32 (11)	31 (11)
3	13 (4)	20 (7)	19 (7)
>=4	179 (59)	57 (20)	66 (23)
n	304	292	292
Mean	10.3	2.7	2.9
SD	16.32	5.53	6.21
Median	5.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	1.0, 14.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0
Min, Max	0, 149	0, 42	0, 72
Adjusted mean	9.7	2.3	2.7
(95% CI) (a)	(8.1, 11.7)	(1.9, 2.8)	(2.2, 3.3)
Lesion mean ratio		0.24	0.27
(95% CI) (a)		(0.18, 0.30)	(0.21, 0.35)
% reduction (vs placebo)		76	73
and (95% CI) (a)		(70, 82)	(65, 79)
p-value (a)		<0.0001	<0.0001

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

(a) Percentage reduction, 95% CI and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T2 lesions.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T2-1N2YR-POOL.SAS

DATE: 22NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of new or newly enlarging T2 lesions
at 1st year (0-48 weeks) and 2nd years (48 to 96 weeks) - MRI cohort
- Studies 301 and 302 (pooled)

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Week 96 (new lesions from Week 48 to Week 96)			
0	88 (29)	177 (61)	168 (58)
1	20 (7)	48 (16)	41 (14)
2	22 (7)	20 (7)	18 (6)
3	25 (8)	10 (3)	15 (5)
>=4	149 (49)	37 (13)	50 (17)
n	304	292	292
Mean	8.2	1.7	2.1
SD	11.94	4.41	4.76
Median	3.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 10.0	0.0, 1.0	0.0, 2.0
Min, Max	0, 67	0, 42	0, 39
Adjusted mean	7.6	1.4	1.8
(95% CI) (a)	(6.1, 9.3)	(1.1, 1.8)	(1.4, 2.3)
Lesion mean ratio		0.18	0.24
(95% CI) (a)		(0.14, 0.25)	(0.18, 0.32)
% reduction (vs placebo)		82	76
and (95% CI) (a)		(75, 86)	(68, 82)
p-value (a)		<0.0001	<0.0001

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

- (a) Percentage reduction, 95% CI and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T2 lesions.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T2-1N2YR-POOL.SAS

DATE: 22NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 25: Number of New or Newly Enlarging T2 Lesions at 2 Years Compared to Baseline by Demographic Subgroups–MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

Number of new or newly enlarging T2 lesions at 2 years compared to baseline
by demographics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 1 of 6

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in MRI cohort	347	345	354
Gender			
Male			
n	84	82	81
Mean (SD)	17.8 (21.18)	4.6 (8.17)	6.1 (9.37)
Median	11.5	2.0	2.0
25th, 75th percentile	3.0, 25.5	0.0, 4.0	0.0, 7.0
Min, Max	0, 106	0, 52	0, 46
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.24 (0.16,0.36)	0.28 (0.19,0.43)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		76 (64, 84)	72 (57, 81)
Female			
n	220	210	211
Mean (SD)	18.1 (25.43)	4.3 (9.99)	4.6 (10.56)
Median	8.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	1.0, 24.0	0.0, 4.0	0.0, 5.0
Min, Max	0, 119	0, 84	0, 106
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.20 (0.15,0.28)	0.25 (0.18,0.34)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		80 (72, 85)	75 (66, 82)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

(a) Percentage reduction and lesion mean ratio for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T2 lesions.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T2-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 30NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Number of new or newly enlarging T2 lesions at 2 years compared to baseline
by demographics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 2 of 6

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline age			
< 40 yrs			
n	166	162	158
Mean (SD)	24.8 (28.24)	6.0 (11.89)	6.7 (12.39)
Median	16.0	2.0	2.5
25th, 75th percentile	5.0, 32.0	0.0, 6.0	0.0, 7.0
Min, Max	0, 119	0, 84	0, 106
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.22 (0.16, 0.30)	0.26 (0.19, 0.36)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		78 (70, 84)	74 (64, 81)
>= 40 yrs			
n	138	130	134
Mean (SD)	9.9 (14.92)	2.4 (4.42)	3.1 (6.44)
Median	4.5	1.0	1.0
25th, 75th percentile	0.0, 12.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0
Min, Max	0, 75	0, 30	0, 45
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.20 (0.14, 0.30)	0.29 (0.20, 0.43)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		80 (70, 86)	71 (57, 80)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

(a) Percentage reduction and lesion mean ratio for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T2 lesions.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T2-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 30NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Number of new or newly enlarging T2 lesions at 2 years compared to baseline
by demographics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 3 of 6

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline weight categories (b)			
<=First quartile			
n	63	84	72
Mean (SD)	25.0 (30.72)	4.5 (11.89)	6.0 (9.78)
Median	17.0	1.0	3.0
25th, 75th percentile	3.0, 33.0	0.0, 3.0	0.0, 8.0
Min, Max	0, 119	0, 84	0, 63
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.16 (0.09,0.26)	0.24 (0.14,0.42)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		84 (74, 91)	76 (58, 86)
>First quartile and <=second quartile			
n	79	70	78
Mean (SD)	16.3 (21.37)	5.8 (10.27)	5.1 (14.26)
Median	11.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	2.0, 22.0	0.0, 7.0	0.0, 4.0
Min, Max	0, 106	0, 52	0, 106
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.33 (0.19,0.56)	0.22 (0.13,0.37)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		67 (44, 81)	78 (63, 87)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

- (a) Percentage reduction and lesion mean ratio for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T2 lesions.
- (b) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T2-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 30NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Number of new or newly enlarging T2 lesions at 2 years compared to baseline
by demographics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 4 of 6

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
>Second quartile and <=third quartile			
n	87	74	74
Mean (SD)	18.6 (25.38)	4.4 (8.88)	3.7 (6.29)
Median	8.0	1.5	1.0
25th, 75th percentile	1.0, 25.0	0.0, 4.0	0.0, 4.0
Min, Max	0, 106	0, 62	0, 30
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.22 (0.14,0.36)	0.24 (0.15,0.39)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		78 (64, 86)	76 (61, 85)
>Third quartile			
n	73	62	67
Mean (SD)	12.9 (17.57)	2.7 (4.39)	5.5 (8.69)
Median	6.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	2.0, 17.0	0.0, 4.0	0.0, 7.0
Min, Max	0, 92	0, 28	0, 39
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.22 (0.14,0.37)	0.41 (0.26,0.66)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		78 (63, 86)	59 (34, 74)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

- (a) Percentage reduction and lesion mean ratio for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T2 lesions.
- (b) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T2-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 30NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Number of new or newly enlarging T2 lesions at 2 years compared to baseline
by demographics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 5 of 6

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Regions (c)			
Region 1			
n	56	45	46
Mean (SD)	14.0 (22.92)	3.5 (6.14)	4.9 (9.56)
Median	4.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	0.0, 16.0	0.0, 4.0	0.0, 3.0
Min, Max	0, 96	0, 28	0, 39
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.30 (0.15,0.60)	0.27 (0.14,0.53)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		70 (40, 85)	73 (47, 86)
Region 2			
n	67	64	56
Mean (SD)	17.6 (24.42)	3.4 (7.38)	3.1 (5.69)
Median	9.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	2.0, 19.0	0.0, 4.0	0.0, 3.5
Min, Max	0, 106	0, 42	0, 30
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.18 (0.10,0.31)	0.15 (0.08,0.26)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		82 (69, 90)	85 (74, 92)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

- (a) Percentage reduction and lesion mean ratio for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T2 lesions.
- (c) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T2-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 30NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Number of new or newly enlarging T2 lesions at 2 years compared to baseline
by demographics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 6 of 6

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Region 3			
n	181	183	190
Mean (SD)	19.4 (24.64)	5.0 (10.75)	5.6 (11.36)
Median	11.0	1.0	2.0
25th, 75th percentile	3.0, 26.0	0.0, 4.0	0.0, 6.0
Min, Max	0, 119	0, 84	0, 106
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.22 (0.16,0.30)	0.30 (0.22,0.41)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		78 (70, 84)	70 (59, 78)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

- (a) Percentage reduction and lesion mean ratio for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T2 lesions.
- (c) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T2-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 30NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 26: Number of New or Newly Enlarging T2 Lesions at 2 Years Compared to Baseline by Baseline Disease Characteristic Subgroups – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

Number of new or newly enlarging T2 lesions at 2 years compared to baseline by baseline disease characteristics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 1 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in MRI cohort	347	345	354
Number of relapses in the year prior to study entry			
<= 1 relapse			
n	214	198	199
Mean (SD)	17.6 (24.35)	3.7 (9.19)	5.1 (11.30)
Median	8.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	1.0, 24.0	0.0, 4.0	0.0, 5.0
Min, Max	0, 119	0, 84	0, 106
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.19(0.14,0.26)	0.25(0.18,0.34)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		81(74, 86)	75(66, 82)
>= 2 relapses			
n	90	94	93
Mean (SD)	19.1 (24.26)	5.9 (10.01)	4.9 (7.59)
Median	9.0	2.0	1.0
25th, 75th percentile	3.0, 25.0	0.0, 7.0	0.0, 6.0
Min, Max	0, 118	0, 46	0, 39
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.27(0.18,0.42)	0.29(0.19,0.44)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		73(58, 82)	71(56, 81)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

(a) Percentage reduction and lesion mean ratio for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T2 lesions, except for subgroup factor of interest.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T2-2YR-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Number of new or newly enlarging T2 lesions at 2 years compared to baseline by baseline disease characteristics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 2 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
McDonald Criteria			
McDonald Criteria of 1			
n	259	241	240
Mean (SD)	17.6 (24.30)	4.2 (8.60)	5.2 (10.70)
Median	8.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	1.0, 24.0	0.0, 4.0	0.0, 5.0
Min, Max	0, 119	0, 62	0, 106
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.21(0.16,0.27)	0.28(0.21,0.36)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		79(73, 84)	72(64, 79)
 McDonald Criteria of 2,3,and 4			
n	45	51	52
Mean (SD)	20.2 (24.39)	5.2 (13.04)	4.2 (7.86)
Median	12.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	5.0, 26.0	0.0, 4.0	0.0, 4.5
Min, Max	0, 118	0, 84	0, 39
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.23(0.12,0.46)	0.21(0.11,0.40)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		77(54, 88)	79(60, 89)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

(a) Percentage reduction and lesion mean ratio for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T2 lesions, except for subgroup factor of interest.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T2-2YR-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Number of new or newly enlarging T2 lesions at 2 years compared to baseline by baseline disease characteristics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 3 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Prior MS treatment			
No			
n	150	149	145
Mean (SD)	20.5 (24.31)	5.3 (10.93)	5.1 (11.47)
Median	13.0	2.0	1.0
25th, 75th percentile	3.0, 28.0	0.0, 4.0	0.0, 5.0
Min, Max	0, 118	0, 84	0, 106
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.25(0.18,0.35)	0.24(0.17,0.34)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		75(65, 82)	76(66, 83)
Yes			
n	154	143	147
Mean (SD)	15.6 (24.10)	3.5 (7.67)	5.0 (8.92)
Median	6.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	1.0, 18.0	0.0, 3.0	0.0, 6.0
Min, Max	0, 119	0, 52	0, 63
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.19(0.13,0.27)	0.28(0.19,0.40)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		81(73, 87)	72(60, 81)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

(a) Percentage reduction and lesion mean ratio for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T2 lesions, except for subgroup factor of interest.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T2-2YR-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Number of new or newly enlarging T2 lesions at 2 years compared to baseline by baseline disease characteristics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 4 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline EDSS			
<= 2.0			
n	152	159	152
Mean (SD)	20.0 (25.65)	4.4 (9.94)	4.5 (8.61)
Median	12.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	3.0, 27.5	0.0, 4.0	0.0, 5.0
Min, Max	0, 119	0, 84	0, 63
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.21(0.15,0.29)	0.22(0.16,0.31)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		79(71, 85)	78(69, 84)
> 2.0			
n	152	133	140
Mean (SD)	16.0 (22.77)	4.4 (8.98)	5.6 (11.78)
Median	7.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	1.0, 21.0	0.0, 4.0	0.0, 6.0
Min, Max	0, 118	0, 62	0, 106
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.23(0.16,0.34)	0.31(0.22,0.45)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		77(66, 84)	69(55, 78)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

(a) Percentage reduction and lesion mean ratio for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T2 lesions, except for subgroup factor of interest.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T2-2YR-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Number of new or newly enlarging T2 lesions at 2 years compared to baseline by baseline disease characteristics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 5 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline EDSS			
<= 3.5			
n	250	253	252
Mean (SD)	18.1 (23.87)	4.1 (9.12)	5.0 (10.58)
Median	9.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	2.0, 25.0	0.0, 4.0	0.0, 5.0
Min, Max	0, 119	0, 84	0, 106
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.20(0.15,0.27)	0.26(0.20,0.35)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		80(73, 85)	74(65, 80)
> 3.5			
n	54	39	40
Mean (SD)	17.8 (26.43)	6.4 (11.64)	5.2 (7.96)
Median	7.0	2.0	2.0
25th, 75th percentile	1.0, 20.0	0.0, 6.0	0.0, 7.0
Min, Max	0, 106	0, 62	0, 36
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.36(0.18,0.72)	0.30(0.15,0.59)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		64(28, 82)	70(41, 85)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

(a) Percentage reduction and lesion mean ratio for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T2 lesions, except for subgroup factor of interest.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T2-2YR-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Number of new or newly enlarging T2 lesions at 2 years compared to baseline by baseline disease characteristics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 6 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline T2 lesions volume			
<= median			
n	158	143	146
Mean (SD)	10.9 (17.45)	2.9 (5.83)	2.8 (5.00)
Median	5.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	0.0, 14.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0
Min, Max	0, 119	0, 42	0, 26
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.26(0.18,0.38)	0.24(0.17,0.36)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		74(62, 82)	76(64, 83)
> median			
n	146	149	145
Mean (SD)	25.7 (28.11)	5.9 (11.85)	7.3 (13.30)
Median	17.0	2.0	3.0
25th, 75th percentile	5.0, 32.0	0.0, 5.0	0.0, 8.0
Min, Max	0, 118	0, 84	0, 106
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.21(0.15,0.30)	0.28(0.20,0.39)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		79(70, 85)	72(61, 80)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

(a) Percentage reduction and lesion mean ratio for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T2 lesions, except for subgroup factor of interest.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T2-2YR-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Number of new or newly enlarging T2 lesions at 2 years compared to baseline by baseline disease characteristics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 7 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline Gd+ lesions			
Absent			
n	170	171	179
Mean (SD)	7.8 (12.05)	2.3 (5.14)	2.2 (4.16)
Median	3.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	0.0, 11.0	0.0, 3.0	0.0, 2.0
Min, Max	0, 84	0, 42	0, 30
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.29(0.20,0.42)	0.28(0.19,0.39)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		71(58, 80)	72(61, 81)
Present			
n	133	121	111
Mean (SD)	31.1 (29.36)	7.3 (12.91)	9.7 (14.65)
Median	20.0	3.0	5.0
25th, 75th percentile	10.0, 40.0	1.0, 8.0	1.0, 12.0
Min, Max	0, 119	0, 84	0, 106
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.21(0.15,0.28)	0.29(0.22,0.39)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		79(72, 85)	71(61, 78)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

(a) Percentage reduction and lesion mean ratio for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T2 lesions, except for subgroup factor of interest.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T2-2YR-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 27: Number of Gd-Enhancing Lesions at 2 Years – MRI Cohort- Studies 301 and 302 (Pooled)

Number of Gd-enhancing lesions at 2 years - Studies 301 and 302 (pooled) - MRI cohort			
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in MRI cohort	347	345	354
Number of lesions			
0	191 (62)	260 (87)	246 (83)
1	41 (13)	24 (8)	26 (9)
2	21 (7)	5 (2)	9 (3)
3-4	18 (6)	4 (1)	7 (2)
>=5	38 (12)	6 (2)	8 (3)
n	309	299	296
Mean	1.9	0.3	0.4
SD	4.87	1.27	1.49
Median	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 47	0, 16	0, 15
Odds ratio (95% CI) (a)		0.17 (0.11, 0.27)	0.30 (0.21, 0.45)
Percentage reduction (active vs. placebo) (95% CI) (a)		82.7 (73.1, 88.8)	69.8 (55.5, 79.5)
p-value (a)		<0.0001	<0.0001

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the method of LOCF.

(a) Odds ratio, percentage reduction and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on ordinal logistic regression, adjusted for study, region and baseline number of GD lesions.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-GD-2YR-POOL.SAS

DATE: 10NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 28: Number of Gd-Enhancing Lesions at 2 Years by Demographic Subgroups – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

MRI: Number of Gd-enhancing lesions at 2 years - MRI cohort
 - by demographics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 1 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in MRI cohort	347	345	354
Gender			
Male			
n	85	83	82
Mean (SD)	1.6 (4.94)	0.3 (1.07)	0.4 (1.12)
Median	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 36	0, 7	0, 6
Odds ratio (95% CI) (a)		0.28 (0.13, 0.58)	0.32 (0.15, 0.65)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the method of LOCF.

- (a) Odds ratio for comparison between the active and placebo groups, based on ordinal logistic regression, adjusted for study, region and baseline number of GD lesions.
- (b) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively.
- (c) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-GD-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 30NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of Gd-enhancing lesions at 2 years - MRI cohort
 - by demographics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 2 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Female			
n	224	216	214
Mean (SD)	1.9 (4.85)	0.3 (1.34)	0.5 (1.61)
Median	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 2.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 47	0, 16	0, 15
Odds ratio (95% CI) (a)		0.12 (0.07, 0.21)	0.30 (0.19, 0.48)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the method of LOCF.

- (a) Odds ratio for comparison between the active and placebo groups, based on ordinal logistic regression, adjusted for study, region and baseline number of GD lesions.
- (b) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively.
- (c) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-GD-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 30NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of Gd-enhancing lesions at 2 years - MRI cohort
 - by demographics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 3 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline age			
< 40 yrs			
n	170	165	161
Mean (SD)	2.6 (6.12)	0.4 (1.59)	0.5 (1.62)
Median	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 3.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 47	0, 16	0, 15
Odds ratio (95% CI) (a)		0.18 (0.10, 0.30)	0.27 (0.16, 0.43)
>= 40 yrs			
n	139	134	135
Mean (SD)	0.9 (2.31)	0.2 (0.66)	0.3 (1.31)
Median	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 13	0, 5	0, 11
Odds ratio (95% CI) (a)		0.13 (0.05, 0.30)	0.35 (0.18, 0.67)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the method of LOCF.

- (a) Odds ratio for comparison between the active and placebo groups, based on ordinal logistic regression, adjusted for study, region and baseline number of GD lesions.
- (b) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively.
- (c) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-GD-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 30NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of Gd-enhancing lesions at 2 years - MRI cohort
 - by demographics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 4 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline weight categories (b)			
<=First quartile			
n	64	86	72
Mean (SD)	3.0 (6.88)	0.2 (0.83)	0.4 (1.12)
Median	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 3.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 47	0, 6	0, 6
Odds ratio (95% CI) (a)		0.14 (0.06, 0.31)	0.22 (0.10, 0.48)
>First quartile and <=second quartile			
n	81	72	79
Mean (SD)	1.6 (3.29)	0.3 (1.15)	0.5 (1.58)
Median	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 2.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 19	0, 7	0, 11
Odds ratio (95% CI) (a)		0.09 (0.03, 0.27)	0.30 (0.14, 0.64)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the method of LOCF.

- (a) Odds ratio for comparison between the active and placebo groups, based on ordinal logistic regression, adjusted for study, region and baseline number of GD lesions.
- (b) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively.
- (c) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-GD-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 30NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of Gd-enhancing lesions at 2 years - MRI cohort
- by demographics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 5 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
>Second quartile and <=third quartile			
n	88	77	74
Mean (SD)	2.0 (5.94)	0.5 (2.01)	0.2 (0.66)
Median	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 36	0, 16	0, 5
Odds ratio (95% CI) (a)		0.26 (0.11, 0.59)	0.16 (0.06, 0.42)
>Third quartile			
n	74	62	70
Mean (SD)	0.9 (1.69)	0.2 (0.53)	0.8 (2.17)
Median	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 8	0, 3	0, 15
Odds ratio (95% CI) (a)		0.20 (0.08, 0.52)	0.55 (0.26, 1.15)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the method of LOCF.

- (a) Odds ratio for comparison between the active and placebo groups, based on ordinal logistic regression, adjusted for study, region and baseline number of GD lesions.
- (b) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively.
- (c) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-GD-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 30NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of Gd-enhancing lesions at 2 years - MRI cohort
 - by demographics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 6 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Regions (c)			
Region 1			
n	58	48	49
Mean (SD)	1.2 (2.58)	0.1 (0.49)	0.5 (1.44)
Median	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 11	0, 3	0, 6
Odds ratio (95% CI) (a)		0.13 (0.03, 0.51)	0.38 (0.14, 1.07)
Region 2			
n	69	66	56
Mean (SD)	2.2 (5.86)	0.2 (0.52)	0.2 (0.79)
Median	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 36	0, 3	0, 5
Odds ratio (95% CI) (a)		0.21 (0.09, 0.51)	0.22 (0.09, 0.56)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the method of LOCF.

- (a) Odds ratio for comparison between the active and placebo groups, based on ordinal logistic regression, adjusted for study, region and baseline number of GD lesions.
- (b) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively.
- (c) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-GD-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 30NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of Gd-enhancing lesions at 2 years - MRI cohort
 - by demographics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 7 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Region 3			
n	182	185	191
Mean (SD)	1.9 (5.01)	0.4 (1.56)	0.5 (1.65)
Median	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 2.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 47	0, 16	0, 15
Odds ratio (95% CI) (a)		0.16 (0.09, 0.28)	0.30 (0.18, 0.48)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the method of LOCF.

- (a) Odds ratio for comparison between the active and placebo groups, based on ordinal logistic regression, adjusted for study, region and baseline number of GD lesions.
- (b) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively.
- (c) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-GD-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 30NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 29: Number of New Gd-Enhancing Lesions at 2 Years by Baseline Disease Characteristic Subgroups – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

MRI: new Gd-enhancing lesions at 2 years - MRI cohort
 - by baseline disease characteristics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 1 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in MRI cohort	347	345	354
Number of relapses in the year prior to study entry			
<= 1 relapse			
n	218	201	203
Mean (SD)	2.0 (5.11)	0.3 (1.35)	0.4 (1.35)
Median	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 2.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 47	0, 16	0, 11
Odds ratio (95% CI) (a)		0.16 (0.10, 0.27)	0.26 (0.17, 0.42)
>= 2 relapses			
n	91	98	93
Mean (SD)	1.5 (4.24)	0.3 (1.09)	0.5 (1.75)
Median	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 30	0, 6	0, 15
Odds ratio (95% CI) (a)		0.20 (0.08, 0.45)	0.39 (0.19, 0.81)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the method of LOCF.

(a) Odds ratio for comparison between the active and placebo groups, based on ordinal logistic regression, adjusted for study, region and baseline number of GD lesions.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-GD-2YR-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: new Gd-enhancing lesions at 2 years - MRI cohort
 - by baseline disease characteristics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 2 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
McDonald Criteria			
McDonald Criteria of 1			
n	264	246	242
Mean (SD)	1.8 (4.76)	0.3 (1.37)	0.5 (1.60)
Median	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 47	0, 16	0, 15
Odds ratio (95% CI) (a)		0.15 (0.09, 0.26)	0.35 (0.23, 0.53)
McDonald Criteria of 2,3,and 4			
n	45	53	54
Mean (SD)	2.3 (5.51)	0.2 (0.58)	0.2 (0.82)
Median	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 2.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 30	0, 3	0, 4
Odds ratio (95% CI) (a)		0.20 (0.07, 0.53)	0.11 (0.04, 0.33)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the method of LOCF.

(a) Odds ratio for comparison between the active and placebo groups, based on ordinal logistic regression, adjusted for study, region and baseline number of GD lesions.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-GD-2YR-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: new Gd-enhancing lesions at 2 years - MRI cohort
 - by baseline disease characteristics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 3 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Prior MS treatment			
No			
n	153	154	146
Mean (SD)	1.5 (2.92)	0.4 (1.63)	0.4 (1.63)
Median	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 2.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 17	0, 16	0, 15
Odds ratio (95% CI) (a)		0.16 (0.09, 0.30)	0.22 (0.12, 0.39)
Yes			
n	156	145	150
Mean (SD)	2.2 (6.20)	0.2 (0.67)	0.4 (1.34)
Median	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 47	0, 7	0, 11
Odds ratio (95% CI) (a)		0.16 (0.08, 0.32)	0.40 (0.23, 0.68)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the method of LOCF.

(a) Odds ratio for comparison between the active and placebo groups, based on ordinal logistic regression, adjusted for study, region and baseline number of GD lesions.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-GD-2YR-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: new Gd-enhancing lesions at 2 years - MRI cohort
 - by baseline disease characteristics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 4 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline EDSS			
<= 2.0			
n	155	164	154
Mean (SD)	1.8 (4.89)	0.3 (0.80)	0.3 (0.90)
Median	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 2.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 47	0, 6	0, 6
Odds ratio (95% CI) (a)		0.18 (0.10, 0.33)	0.24 (0.14, 0.42)
> 2.0			
n	154	135	142
Mean (SD)	1.9 (4.86)	0.4 (1.67)	0.6 (1.92)
Median	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 36	0, 16	0, 15
Odds ratio (95% CI) (a)		0.16 (0.08, 0.32)	0.39 (0.22, 0.67)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the method of LOCF.

(a) Odds ratio for comparison between the active and placebo groups, based on ordinal logistic regression, adjusted for study, region and baseline number of GD lesions.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-GD-2YR-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: new Gd-enhancing lesions at 2 years - MRI cohort
 - by baseline disease characteristics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 5 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline EDSS			
<= 3.5			
n	254	259	256
Mean (SD)	1.6 (4.33)	0.2 (0.87)	0.4 (1.40)
Median	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 47	0, 7	0, 15
Odds ratio (95% CI) (a)		0.16 (0.10, 0.27)	0.30 (0.20, 0.46)
> 3.5			
n	55	40	40
Mean (SD)	2.8 (6.78)	0.7 (2.67)	0.5 (1.96)
Median	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 2.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 36	0, 16	0, 11
Odds ratio (95% CI) (a)		0.25 (0.08, 0.74)	0.30 (0.10, 0.89)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the method of LOCF.

(a) Odds ratio for comparison between the active and placebo groups, based on ordinal logistic regression, adjusted for study, region and baseline number of GD lesions.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-GD-2YR-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: new Gd-enhancing lesions at 2 years - MRI cohort
 - by baseline disease characteristics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 6 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline T2 lesions volume			
<= median			
n	160	147	148
Mean (SD)	1.0 (4.19)	0.1 (0.43)	0.2 (1.30)
Median	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 47	0, 3	0, 15
Odds ratio (95% CI) (a)		0.27 (0.14, 0.53)	0.23 (0.11, 0.47)
> median			
n	149	152	147
Mean (SD)	2.7 (5.38)	0.5 (1.71)	0.7 (1.63)
Median	1.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 3.0	0.0, 0.0	0.0, 1.0
Min, Max	0, 36	0, 16	0, 11
Odds ratio (95% CI) (a)		0.12 (0.07, 0.22)	0.30 (0.18, 0.49)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the method of LOCF.

(a) Odds ratio for comparison between the active and placebo groups, based on ordinal logistic regression, adjusted for study, region and baseline number of GD lesions.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-GD-2YR-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: new Gd-enhancing lesions at 2 years - MRI cohort
 - by baseline disease characteristics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 7 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline Gd+ lesions			
Absent			
n	172	176	181
Mean (SD)	0.6 (1.75)	0.1 (0.37)	0.2 (1.24)
Median	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 11	0, 3	0, 15
Odds ratio (95% CI) (a)		0.31 (0.16, 0.60)	0.29 (0.15, 0.56)
Present			
n	136	123	113
Mean (SD)	3.4 (6.77)	0.6 (1.89)	0.8 (1.76)
Median	1.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 3.5	0.0, 0.0	0.0, 1.0
Min, Max	0, 47	0, 16	0, 11
Odds ratio (95% CI) (a)		0.15 (0.09, 0.26)	0.29 (0.17, 0.48)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the method of LOCF.

(a) Odds ratio for comparison between the active and placebo groups, based on ordinal logistic regression, adjusted for study, region and baseline number of GD lesions.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-GD-2YR-BS-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 30: Number of New T1 Hypointense Lesions at 2 Years Compared to Baseline – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

Number of new T1 hypointense lesions at 2 years compared to baseline
Studies 301 and 302 (pooled) – MRI cohort

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in MRI cohort	347	345	354
Number of lesions			
0	88 (29)	116 (40)	130 (45)
1	24 (8)	56 (19)	50 (17)
2	20 (7)	30 (10)	32 (11)
3-4	48 (16)	38 (13)	27 (9)
>=5	124 (41)	51 (18)	53 (18)
n	304	291	292
Mean	6.8	2.8	2.6
SD	9.41	5.70	4.94
Median	4.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	0.0, 9.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0
Min, Max	0, 47	0, 47	0, 45
Adjusted mean (95% CI) (a)	6.3 (5.33, 7.53)	2.2 (1.84, 2.68)	2.3 (1.90, 2.80)
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.35 (0.27, 0.45)	0.36 (0.29, 0.46)
% reduction (vs placebo) and (95% CI) (a)		65 (55, 73)	64 (54, 71)
p-value (a)		<0.0001	<0.0001

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

(a) Percentage reduction, 95% CI and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T1 lesions.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T1-2YR-POOL.SAS

DATE: 10NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 31: Number of New T1 Hypointense Lesions at 1st Year (0 - 48 Weeks) and 2nd Year (48 - 96 Weeks) – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

MRI: Number of new T1 hypointense lesions at 1st year (0-48 weeks) and 2nd years (48 to 96 weeks) - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in MRI cohort	347	345	354
Week 48 (new lesions from baseline to Week 48)			
0	106 (35)	136 (47)	142 (49)
1	34 (11)	53 (18)	56 (19)
2	35 (12)	37 (13)	38 (13)
3-4	45 (15)	29 (10)	23 (8)
>=5	84 (28)	36 (12)	33 (11)
n	304	291	292
Mean	3.8	2.0	1.6
SD	5.47	4.27	2.90
Median	2.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	0.0, 5.0	0.0, 2.0	0.0, 2.0
Min, Max	0, 29	0, 41	0, 26
Adjusted mean	3.6	1.6	1.4
(95% CI) (a)	(3.1, 4.3)	(1.3, 1.9)	(1.2, 1.8)
Lesion mean ratio		0.43	0.40
(95% CI) (a)		(0.34, 0.55)	(0.31, 0.51)
% reduction (vs placebo)		57	60
and (95% CI) (a)		(45, 66)	(49, 69)
p-value (a)		<0.0001	<0.0001

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

- (a) Percentage reduction, 95% CI and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T1 lesions.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T1-1N2YR-POOL.SAS

DATE: 28NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of new T1 hypointense lesions at 1st year (0-48 weeks) and 2nd years (48 to 96 weeks) - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Week 96 (new lesions from Week 48 to Week 96)			
0	121 (40)	203 (70)	207 (71)
1	49 (16)	42 (14)	30 (10)
2	36 (12)	17 (6)	20 (7)
3-4	36 (12)	17 (6)	17 (6)
>=5	62 (20)	12 (4)	18 (6)
n	304	291	292
Mean	3.1	0.9	1.0
SD	4.87	2.79	2.56
Median	1.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 4.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0
Min, Max	0, 28	0, 29	0, 29
Adjusted mean	2.8	0.7	0.8
(95% CI) (a)	(2.2, 3.5)	(0.6, 0.9)	(0.7, 1.1)
Lesion mean ratio		0.26	0.30
(95% CI) (a)		(0.19, 0.35)	(0.22, 0.41)
% reduction (vs placebo)		74	70
and (95% CI) (a)		(65, 81)	(59, 78)
p-value (a)		<0.0001	<0.0001

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

(a) Percentage reduction, 95% CI and p-value for comparison between the

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

active and placebo groups, based on negative binomial regression,
adjusted for study, region and baseline volume of T1 lesions.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T1-1N2YR-POOL.SAS

DATE: 28NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 32: Number of New T1 Hypointense Lesions at 2 Years Compared to Baseline by Demographic Subgroups– MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

Number of new T1 hypointense lesions at 2 years compared to baseline
by demographics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 1 of 6

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in MRI cohort	347	345	354
Gender			
Male			
n	84	82	81
Mean (SD)	7.3 (9.75)	2.5 (3.97)	3.5 (5.41)
Median	4.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	1.0, 10.0	0.0, 3.0	0.0, 5.0
Min, Max	0, 47	0, 28	0, 26
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.31 (0.20,0.47)	0.44 (0.29,0.66)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		69 (53, 80)	56 (34, 71)
Female			
n	220	209	211
Mean (SD)	6.5 (9.29)	3.0 (6.25)	2.3 (4.73)
Median	3.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	0.0, 8.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0
Min, Max	0, 47	0, 47	0, 45
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.35 (0.26,0.48)	0.31 (0.23,0.42)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		65 (52, 74)	69 (58, 77)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

(a) Percentage reduction and lesion mean ratio for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T1 lesions.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T1-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 22DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Number of new T1 hypointense lesions at 2 years compared to baseline
by demographics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 2 of 6

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline age			
< 40 yrs			
n	166	162	158
Mean (SD)	8.8 (10.74)	3.7 (7.09)	3.4 (6.05)
Median	4.5	1.0	1.0
25th, 75th percentile	1.0, 12.0	0.0, 4.0	0.0, 4.0
Min, Max	0, 47	0, 47	0, 45
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.33 (0.24, 0.44)	0.37 (0.28, 0.50)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		67 (56, 76)	63 (50, 72)
>= 40 yrs			
n	138	129	134
Mean (SD)	4.3 (6.72)	1.7 (2.85)	1.7 (2.95)
Median	2.0	1.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 5.0	0.0, 2.0	0.0, 2.0
Min, Max	0, 44	0, 16	0, 16
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.38 (0.26, 0.57)	0.37 (0.25, 0.54)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		62 (43, 74)	63 (46, 75)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

(a) Percentage reduction and lesion mean ratio for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T1 lesions.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T1-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 22DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Number of new T1 hypointense lesions at 2 years compared to baseline
by demographics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 3 of 6

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline weight categories (b)			
<=First quartile			
n	63	84	72
Mean (SD)	8.6 (11.46)	3.3 (8.58)	2.9 (5.88)
Median	4.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	0.0, 12.0	0.0, 3.0	0.0, 4.0
Min, Max	0, 47	0, 47	0, 45
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.28 (0.16,0.47)	0.34 (0.20,0.58)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		72 (53, 84)	66 (42, 80)
>First quartile and <=second quartile			
n	79	69	78
Mean (SD)	6.3 (8.30)	3.1 (4.27)	2.5 (5.17)
Median	4.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	0.0, 9.0	0.0, 5.0	0.0, 2.0
Min, Max	0, 36	0, 19	0, 34
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.46 (0.29,0.75)	0.34 (0.21,0.54)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		54 (25, 71)	66 (46, 79)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

- (a) Percentage reduction and lesion mean ratio for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T1 lesions.
- (b) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T1-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 22DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Number of new T1 hypointense lesions at 2 years compared to baseline
by demographics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 4 of 6

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
>Second quartile and <=third quartile			
n	87	74	74
Mean (SD)	7.6 (10.16)	2.6 (4.45)	2.2 (3.99)
Median	4.0	1.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 11.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0
Min, Max	0, 47	0, 25	0, 26
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.26 (0.17,0.41)	0.27 (0.17,0.43)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		74 (59, 83)	73 (57, 83)
>Third quartile			
n	73	62	67
Mean (SD)	4.6 (6.96)	2.2 (3.04)	2.8 (4.62)
Median	3.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	0.0, 5.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0
Min, Max	0, 44	0, 15	0, 20
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.51 (0.31,0.83)	0.59 (0.37,0.94)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		49 (17, 69)	41 (6, 63)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

- (a) Percentage reduction and lesion mean ratio for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T1 lesions.
- (b) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T1-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 22DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Number of new T1 hypointense lesions at 2 years compared to baseline
by demographics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 5 of 6

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Regions (c)			
Region 1			
n	56	44	46
Mean (SD)	5.0 (8.67)	1.8 (3.03)	2.2 (4.68)
Median	1.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 5.5	0.0, 2.0	0.0, 2.0
Min, Max	0, 44	0, 15	0, 20
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.34 (0.17,0.70)	0.29 (0.14,0.59)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		66 (30, 83)	71 (41, 86)
Region 2			
n	67	64	56
Mean (SD)	6.4 (8.75)	2.1 (3.08)	1.9 (3.00)
Median	4.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	0.0, 8.0	0.0, 3.0	0.0, 2.5
Min, Max	0, 36	0, 13	0, 15
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.28 (0.17,0.46)	0.24 (0.14,0.40)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		72 (54, 83)	76 (60, 86)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

- (a) Percentage reduction and lesion mean ratio for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T1 lesions.
- (c) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T1-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 22DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Number of new T1 hypointense lesions at 2 years compared to baseline
by demographics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 6 of 6

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Region 3			
n	181	183	190
Mean (SD)	7.4 (9.82)	3.4 (6.75)	2.9 (5.44)
Median	4.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	0.0, 10.0	0.0, 4.0	0.0, 4.0
Min, Max	0, 47	0, 47	0, 45
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.38 (0.28,0.51)	0.41 (0.31,0.55)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		62 (49, 72)	59 (45, 69)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

- (a) Percentage reduction and lesion mean ratio for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T1 lesions.
- (c) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T1-2YR-DM-POOL.SAS

DATE: 22DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 33: Number of New T1 Hypointense Lesions at 2 Years Compared to Baseline by Baseline Disease Characteristic Subgroups– MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

Number of new T1 hypointense lesions at 2 years compared to baseline by baseline disease characteristics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 1 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in MRI cohort	347	345	354
Number of relapses in the year prior to study entry			
<= 1 relapse			
n	214	197	199
Mean (SD)	6.5 (9.00)	2.3 (4.54)	2.7 (5.40)
Median	4.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	0.0-9.0	0.0-3.0	0.0-3.0
Min, Max	0, 44	0, 47	0, 45
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.32 (0.24,0.44)	0.35 (0.26,0.47)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		68 (56, 76)	65 (53, 74)
>= 2 relapses			
n	90	94	93
Mean (SD)	7.4 (10.35)	3.9 (7.49)	2.4 (3.80)
Median	4.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	0.0-9.0	0.0-4.0	0.0-3.0
Min, Max	0, 47	0, 47	0, 20
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.42 (0.27,0.64)	0.38 (0.24,0.58)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		58 (36, 73)	62 (42, 76)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

(a) Percentage reduction and lesion mean ratio for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T1 lesions.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T1-2YR-BL-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Number of new T1 hypointense lesions at 2 years compared to baseline by baseline disease characteristics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 2 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
McDonald Criteria			
McDonald Criteria of 1			
n	259	240	240
Mean (SD)	6.7 (9.36)	2.9 (5.39)	2.7 (5.18)
Median	3.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	0.0-9.0	0.0-3.0	0.0-3.0
Min, Max	0, 47	0, 47	0, 45
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.33 (0.26,0.43)	0.36 (0.28,0.47)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		67 (57, 74)	64 (53, 72)
McDonald Criteria of 2,3,and 4			
n	45	51	52
Mean (SD)	7.3 (9.77)	2.7 (7.03)	2.0 (3.67)
Median	4.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0-8.0	0.0-2.0	0.0-2.5
Min, Max	0, 44	0, 47	0, 20
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.36 (0.18,0.72)	0.35 (0.18,0.70)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		64 (28, 82)	65 (30, 82)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

(a) Percentage reduction and lesion mean ratio for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T1 lesions.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T1-2YR-BL-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Number of new T1 hypointense lesions at 2 years compared to baseline by baseline disease characteristics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 3 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Prior MS treatment			
No			
n	150	149	145
Mean (SD)	8.1 (10.45)	3.2 (6.55)	2.3 (4.28)
Median	4.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	1.0-11.0	0.0-3.0	0.0-2.0
Min, Max	0, 47	0, 47	0, 34
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.36 (0.26, 0.50)	0.30 (0.21, 0.42)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		64 (50, 74)	70 (58, 79)
Yes			
n	154	142	147
Mean (SD)	5.5 (8.10)	2.5 (4.64)	2.9 (5.52)
Median	3.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	0.0-7.0	0.0-3.0	0.0-4.0
Min, Max	0, 47	0, 36	0, 45
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.34 (0.24, 0.48)	0.43 (0.31, 0.61)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		66 (52, 76)	57 (39, 69)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

(a) Percentage reduction and lesion mean ratio for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T1 lesions.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T1-2YR-BL-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Number of new T1 hypointense lesions at 2 years compared to baseline by baseline disease characteristics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 4 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline EDSS			
<= 2.0			
n	152	159	152
Mean (SD)	7.0 (9.53)	2.8 (6.42)	2.6 (4.95)
Median	4.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	0.0-9.0	0.0-3.0	0.0-3.0
Min, Max	0, 47	0, 47	0, 45
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.35 (0.25, 0.48)	0.38 (0.27, 0.54)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		65 (52, 75)	62 (46, 73)
> 2.0			
n	152	132	140
Mean (SD)	6.6 (9.31)	2.9 (4.71)	2.6 (4.95)
Median	3.5	1.0	1.0
25th, 75th percentile	0.0-8.0	0.0-4.0	0.0-3.5
Min, Max	0, 47	0, 28	0, 34
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.35 (0.24, 0.49)	0.32 (0.22, 0.45)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		65 (51, 76)	68 (55, 78)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

(a) Percentage reduction and lesion mean ratio for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T1 lesions.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T1-2YR-BL-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Number of new T1 hypointense lesions at 2 years compared to baseline by baseline disease characteristics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 5 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline EDSS			
<= 3.5			
n	250	252	252
Mean (SD)	6.7 (9.15)	2.8 (5.85)	2.7 (5.10)
Median	4.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	0.0-9.0	0.0-3.0	0.0-3.0
Min, Max	0, 47	0, 47	0, 45
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.34 (0.26,0.44)	0.38 (0.29,0.49)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		66 (56, 74)	62 (51, 71)
> 3.5			
n	54	39	40
Mean (SD)	6.9 (10.61)	3.4 (4.59)	2.1 (3.86)
Median	3.0	2.0	1.0
25th, 75th percentile	0.0-8.0	0.0-4.0	0.0-2.0
Min, Max	0, 47	0, 18	0, 20
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.40 (0.22,0.75)	0.22 (0.11,0.44)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		60 (25, 78)	78 (56, 89)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

(a) Percentage reduction and lesion mean ratio for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T1 lesions.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T1-2YR-BL-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Number of new T1 hypointense lesions at 2 years compared to baseline by baseline disease characteristics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 6 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline T2 lesions volume			
<= median			
n	158	143	146
Mean (SD)	3.5 (6.23)	1.2 (2.24)	1.1 (2.21)
Median	1.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0-4.0	0.0-2.0	0.0-1.0
Min, Max	0, 44	0, 12	0, 13
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.34 (0.23,0.51)	0.31 (0.20,0.46)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		66 (49, 77)	69 (54, 80)
> median			
n	146	148	145
Mean (SD)	10.3 (10.91)	4.4 (7.37)	4.1 (6.32)
Median	7.0	2.0	2.0
25th, 75th percentile	3.0-14.0	1.0-5.0	0.0-5.0
Min, Max	0, 47	0, 47	0, 45
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.38 (0.29,0.51)	0.40 (0.30,0.53)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		62 (49, 71)	60 (47, 70)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

(a) Percentage reduction and lesion mean ratio for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T1 lesions.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T1-2YR-BL-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Number of new T1 hypointense lesions at 2 years compared to baseline by baseline disease characteristics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)
Page 7 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Baseline Gd+ lesions			
Absent			
n	170	171	179
Mean (SD)	2.8 (4.39)	1.1 (2.09)	1.0 (1.74)
Median	1.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0-4.0	0.0-1.0	0.0-1.0
Min, Max	0, 22	0, 13	0, 8
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.35 (0.24, 0.51)	0.32 (0.22, 0.46)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		65 (49, 76)	68 (54, 78)
Present			
n	133	120	111
Mean (SD)	11.9 (11.45)	5.4 (7.87)	5.2 (6.95)
Median	8.0	3.0	3.0
25th, 75th percentile	4.0-16.0	1.0-6.5	1.0-7.0
Min, Max	0, 47	0, 47	0, 45
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.38 (0.29, 0.49)	0.41 (0.32, 0.54)
% reduction (vs. placebo) and (95% CI) (a)		62 (51, 71)	59 (46, 68)

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

(a) Percentage reduction and lesion mean ratio for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T1 lesions.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-T1-2YR-BL-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 34: Whole Brain Volume: Percentage Change in Brain Volume From Baseline by Visit – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

MRI: Whole brain volume (mm³) - percentage change from baseline (PBVC)
by visit - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in MRI cohort	347	345	354
Percentage change from baseline to Week 24			
n	307	298	295
Mean	-0.202	-0.179	-0.227
SD	0.7215	0.7469	0.6637
Median	-0.200	-0.120	-0.190
Min, Max	-4.14, 4.39	-4.60, 2.00	-3.24, 1.98
p-value (a)		0.2545	0.8830
Percentage change from baseline to Week 48 (1 year)			
n	307	298	295
Mean	-0.429	-0.465	-0.471
SD	0.9082	1.0300	0.8398
Median	-0.380	-0.345	-0.430
Min, Max	-3.32, 2.98	-9.20, 2.20	-4.24, 3.96
p-value (a)		0.6246	0.7852
Percentage change from baseline to Week 96 (2 years)			
n	307	298	295
Mean	-0.987	-0.844	-0.908
SD	1.5143	1.7437	1.3714
Median	-0.840	-0.650	-0.760

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Min, Max	-6.16, 5.96	-18.40, 4.00	-7.91, 7.92
p-value (a)		0.0099	0.2939

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

(a) P-value for comparison between the active and placebo groups, based on analysis of covariance (ANCOVA) on ranked data, adjusted for study, region and baseline normalized brain volume.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-MTR-PBVC-BL-POOL.SAS

DATE: 12DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 35: Brain Atrophy: Percentage Brain Volume Change From Week 24 – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

Brain Atrophy: Percentage brain volume change (PBVC) from Week 24
- Studies 301 and 302 (pooled) - MRI cohort

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in MRI cohort	347	345	354
Percentage change from Week 24 to Week 48 (1 year)			
n	307	298	296
Mean	-0.219	-0.317	-0.243
SD	0.6697	0.6288	0.5671
Median	-0.235	-0.230	-0.250
Min, Max	-2.70, 3.28	-4.60, 1.93	-2.24, 2.00
p-value (a)		0.3514	0.6267
Percentage change from Week 24 to Week 96 (2 years)			
n	307	298	296
Mean	-0.787	-0.740	-0.677
SD	1.2082	1.3907	1.1826
Median	-0.700	-0.570	-0.630
Min, Max	-7.26, 3.78	-13.80, 3.91	-7.15, 5.94
p-value (a)		0.0842	0.2112

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

(a) P-value for comparison between the active and placebo groups, based

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

on analysis of covariance (ANCOVA) on ranked data, adjusted for study, region and normalized brain volume at Week 24.

SOURCE: ISE/CSR/T-MRI-PBVC-W24-POOL.SAS

DATE: 18NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 36: SF 36: Change of Scores From Baseline to 2 Years – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)

SF-36: Change of scores from baseline to 2 years
 - ITT population - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 1 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	771	769	761
SF-36 Physical Functioning Score			
n	748	754	740
Mean	-2.98	0.57	1.02
SD	18.102	18.076	17.508
Median	-0.07	0.00	0.00
Min, Max	-85.0, 80.0	-85.0, 100.0	-85.0, 90.0
p-value (compared to placebo) (a)		0.0001	<0.0001
SF-36 Role-Physical Score			
n	746	752	737
Mean	-4.37	2.94	3.35
SD	36.980	38.546	38.532
Median	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-100.0, 100.0	-100.0, 100.0	-100.0, 100.0
p-value (compared to placebo) (a)		<0.0001	<0.0001
SF-36 Bodily-Pain Score			
n	749	754	743
Mean	-1.60	0.06	0.95
SD	20.954	21.993	20.577
Median	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-78.0, 78.0	-79.0, 69.0	-78.0, 69.0
p-value (compared to placebo) (a)		0.0727	0.0070

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

- NOTE 1: SF-36 is available for all subjects where a validated translation in the local language is available.
- 2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative medications and visits after subjects switched to alternative medications are included and imputed using a random effects model.
- 3: A higher score indicates a better outcome.
- (a) Based on analysis of covariance (ANCOVA), adjusted for study, region and baseline SF-36 corresponding component scale score.

SOURCE: ISE/CSR/T-SF36-CHG-2YR-POOL.SAS

DATE: 17NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

SF-36: Change of scores from baseline to 2 years
 - ITT population - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 2 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
SF-36 General Health Score			
n	742	747	740
Mean	-1.12	1.66	0.63
SD	15.751	16.146	16.372
Median	-1.74	0.00	0.00
Min, Max	-58.0, 47.0	-45.0, 62.0	-52.0, 55.0
p-value (compared to placebo) (a)		<0.0001	0.0139
SF-36 Vitality Score			
n	745	751	739
Mean	-0.73	1.55	0.87
SD	16.731	18.072	17.347
Median	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-65.0, 60.0	-80.0, 85.0	-80.0, 65.0
p-value (compared to placebo) (a)		0.0091	0.0613
SF-36 Social Functioning Score			
n	748	754	743
Mean	-2.41	0.42	1.69
SD	21.367	21.918	21.426
Median	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-75.0, 100.0	-87.5, 75.0	-75.0, 100.0
p-value (compared to placebo) (a)		0.0038	0.0001

NOTE 1: SF-36 is available for all subjects where a validated translation in the local language is available.

2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative medications and visits after subjects switched to alternative medications are included and imputed using a random effects

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

model.

3: A higher score indicates a better outcome.

(a) Based on analysis of covariance (ANCOVA), adjusted for study, region and baseline SF-36 corresponding component scale score.

SOURCE: ISE/CSR/T-SF36-CHG-2YR-POOL.SAS

DATE: 17NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

SF-36: Change of scores from baseline to 2 years
 - ITT population - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 3 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
SF-36 Role-Emotional Score			
n	743	750	737
Mean	-4.71	-0.97	1.73
SD	38.899	38.015	39.142
Median	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-100.0, 100.0	-100.0, 100.0	-100.0, 100.0
p-value (compared to placebo) (a)		0.0091	<0.0001
SF-36 Mental Health Score			
n	745	751	739
Mean	-0.23	1.43	1.25
SD	16.583	16.756	16.024
Median	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-64.0, 76.0	-56.0, 64.0	-64.0, 60.0
p-value (compared to placebo) (a)		0.0233	0.0436
SF-36 Mental Component Scale			
n	733	741	728
Mean	-0.60	0.31	0.63
SD	9.530	9.955	9.513
Median	-0.85	0.09	0.50
Min, Max	-33.7, 39.5	-34.7, 41.1	-41.5, 41.2
p-value (compared to placebo) (a)		0.0246	0.0107

NOTE 1: SF-36 is available for all subjects where a validated translation in the local language is available.

2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative medications and visits after subjects switched to alternative medications are included and imputed using a random effects

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

model.

3: A higher score indicates a better outcome.

(a) Based on analysis of covariance (ANCOVA), adjusted for study, region and baseline SF-36 corresponding component scale score.

SOURCE: ISE/CSR/T-SF36-CHG-2YR-POOL.SAS

DATE: 17NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

SF-36: Change of scores from baseline to 2 years
 - ITT population - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 4 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
SF-36 Physical Component Scale			
n	733	741	728
Mean	-1.05	0.47	0.43
SD	7.335	7.472	7.314
Median	-0.78	0.28	0.32
Min, Max	-28.1, 24.0	-28.4, 27.5	-25.5, 22.5
p-value (compared to placebo) (a)		<0.0001	<0.0001

NOTE 1: SF-36 is available for all subjects where a validated translation in the local language is available.

2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative medications and visits after subjects switched to alternative medications are included and imputed using a random effects model.

3: A higher score indicates a better outcome.

(a) Based on analysis of covariance (ANCOVA), adjusted for study, region and baseline SF-36 corresponding component scale score.

SOURCE: ISE/CSR/T-SF36-CHG-2YR-POOL.SAS

DATE: 17NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 37: Global Assessment of Well-Being – Visual Analogue Scale: Change of Scores From Baseline to 2 Years – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)

Global Assessment of Well-Being - Visual Analog Scale (VAS):
Change of scores from baseline to 2 years
- ITT population - Studies 301 and 302 (pooled)

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	771	769	761
n	755	757	748
Mean	-4.0	-0.3	0.1
SD	21.82	20.85	20.26
Median	-4.0	0.0	0.0
Min, Max	-73, 80	-77, 63	-79, 88
p-value (compared to placebo) (a)		<0.0001	<0.0001

NOTE 1: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative medications and visits after subjects switched to alternative medications are included and imputed using a random effects model.

2: A higher score indicates a better outcome.

(a) Based on analysis of covariance (ANCOVA), adjusted for study, region and baseline VAS score.

SOURCE: ISE/CSR/T-VAS-CHG-2YR-POOL.SAS

DATE: 17NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 38: EQ-5D: Summary of Responses at 2 Years and Change of Scores From Baseline to 2 Years – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)

EQ-5D: Summary of responses at 2 years and change of scores from baseline to 2 years – ITT population – Studies 301 and 302 (pooled)

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	771	769	761
Mobility			
n	525	567	553
No problems	259 (49)	325 (57)	314 (57)
Some problems	263 (50)	241 (43)	239 (43)
Severe problems	3 (<1)	1 (<1)	0
Self-care			
n	524	566	552
No problems	452 (86)	498 (88)	470 (85)
Some problems	68 (13)	66 (12)	81 (15)
Severe problems	4 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
Usual activities			
n	519	563	548
No problems	272 (52)	327 (58)	315 (57)
Some problems	237 (46)	229 (41)	222 (41)
Severe problems	10 (2)	7 (1)	11 (2)
Pain/discomfort			
n	522	567	553
No problems	223 (43)	237 (42)	230 (42)
Some problems	281 (54)	319 (56)	311 (56)
Severe problems	18 (3)	11 (2)	12 (2)
Anxiety/depression			
n	523	567	553
No problems	244 (47)	276 (49)	259 (47)
Some problems	257 (49)	277 (49)	276 (50)
Severe problems	22 (4)	14 (2)	18 (3)

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

- NOTE 1: EQ-5D is available for all subjects where a validated translation in the local language is available.
- 2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative medications and visits after subjects switched to alternative medications are included and imputed using a random effects model.
- (a) A higher score indicates a better outcome.
- (b) Based on analysis of covariance (ANCOVA), adjusted for study, region and baseline EQ-5D corresponding component scale score.

SOURCE: ISE/CSR/T-EQ5D-CHG-2YR-POOL.SAS

DATE: 30NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

EQ-5D: Summary of responses at 2 years and change of scores from baseline to 2 years - ITT population - Studies 301 and 302 (pooled)

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
EQ-5D index score (a)			
n	744	747	735
Mean	0.70	0.73	0.72
SD	0.225	0.203	0.215
Median	0.73	0.73	0.73
Min, Max	-0.3, 1.0	-0.2, 1.0	-0.2, 1.0
Change from baseline			
n	744	747	735
Mean	-0.01	0.01	0.01
SD	0.200	0.206	0.189
Median	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-0.8, 1.0	-1.0, 1.6	-1.0, 0.9
p-value (compared to placebo) (b)		0.0239	0.0141
Subject assessment of health scale (a)			
n	746	750	739
Mean	66.10	68.98	69.03
SD	19.744	19.526	19.547
Median	70.00	70.25	71.60
Min, Max	1.0, 100.0	7.5, 100.0	0.0, 100.0
Change from baseline			
n	746	750	739
Mean	-3.37	-0.90	-0.31
SD	17.851	16.753	16.949
Median	-3.12	0.00	-0.50
Min, Max	-69.5, 77.5	-60.5, 50.2	-59.0, 70.5
p-value (compared to placebo) (b)		0.0011	0.0002

NOTE 1: EQ-5D is available for all subjects where a validated translation in the local language is available.

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative medications and visits after subjects switched to alternative medications are included and imputed using a random effects model.

- (a) A higher score indicates a better outcome.
- (b) Based on analysis of covariance (ANCOVA), adjusted for study, region and baseline EQ-5D corresponding component scale score.

SOURCE: ISE/CSR/T-EQ5D-CHG-2YR-POOL.SAS

DATE: 30NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 39: Cross-Tabulation of the Number of Relapses (INEC-Confirmed) at 1 Year by Number of Relapses at 2 Years – Subjects in ITT Population Who Were Followed in Year 1 and Year 2 and Had Known Relapse Status - Studies 301 and 302 (Pooled)

Cross-tabulation of number of relapses at Year 1 by number of relapses at Year 2 - Subjects in ITT population who were followed in Year 1 and Year 2 and had known relapse status - Studies 301 and 302 (pooled)

Based on INEC-confirmed relapses

Treatment Group (n = Number of subjects followed (a))	# of Relapse at Year 1	# of relapse at Year 2 (1 to 2 years)			
		0	1	2	>=3
Placebo (n=551)	0	336 (81)	72 (17)	8 (2)	1 (<1)
	1	63 (59)	38 (36)	6 (6)	0
	2	10 (40)	11 (44)	2 (8)	2 (8)
	>=3	0	1 (50)	1 (50)	0
BG00012 240 mg BID (n=575)	0	428 (88)	53 (11)	8 (2)	0
	1	58 (77)	15 (20)	2 (3)	0
	2	3 (30)	5 (50)	2 (20)	0
	>=3	0	1 (100)	0	0
BG00012 240 mg TID (n=576)	0	438 (91)	38 (8)	5 (1)	2 (<1)
	1	54 (68)	22 (28)	3 (4)	1 (1)
	2	8 (62)	5 (38)	0	0
	>=3	0	0	0	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are row percentages, defined as (entry/row total)*100.

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

- (a) Exclude subjects with unknown relapse status in Year 1 or Year 2, i.e. subjects who withdrew or switched to Alt. MS medication prior to entering Year 2, or who withdrew or switched to alternative MS medication without a relapse prior to completing the 2nd year.

SOURCE: ISE/CSR/T-RLPS-DUR-1N2YR-NR-POOL.SAS

DATE: 23JAN2012

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 40: Summary of Key Efficacy Endpoints - Studies 301 and 302 (Pooled)

Summary of key efficacy endpoints - ITT population
- Studies 301 and 302 (pooled)
Page 1 of 2

Endpoint	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	771	769	761
Number of subjects in the MRI cohort	347	345	354
PRIMARY ENDPOINT 1			
Annualized relapse rate (INEC confirmed relapses) at 2 years			
Adjusted relapse rate (95% CI)	0.371 (0.326, 0.423)	0.191 (0.164, 0.224)	0.191 (0.163, 0.224)
Rate ratio (95% CI)		0.515 (0.427, 0.621)	0.515 (0.427, 0.622)
% reduction - active versus placebo (95% CI)		48.5 (37.9, 57.3)	48.5 (37.8, 57.3)
p-value		<0.0001	<0.0001
PRIMARY ENDPOINT 2			
Proportion of subjects relapsed (INEC confirmed relapses) at 2 years			
Estimated proportion of subjects relapsed	0.437	0.280	0.251
Hazard ratio (95% CI)		0.57 (0.48, 0.69)	0.53 (0.44, 0.63)
% reduction - active versus placebo (95% CI)		42.5 (31.2, 52.0)	47.4 (36.6, 56.4)
p-value		<0.0001	<0.0001
SECONDARY ENDPOINTS:			
Number of new or newly enlarging T2 lesions at 2 years (MRI cohort)			

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Adjusted mean	16.8	3.7	4.5
(95% CI)	(14.0, 20.1)	(3.0, 4.4)	(3.7, 5.4)
Mean ratio		0.22	0.27
(95% CI)		(0.17, 0.28)	(0.21, 0.34)
% reduction - active		78.2	73.4
versus placebo (95% CI)		(72.0, 83.1)	(65.8, 79.3)
p-value		<0.0001	<0.0001

NOTE: Analysis models for active versus placebo comparisons are described within the individual primary analysis tables of the endpoints.

SOURCE: ISE/CSR/T-ENDPOINTS-POOL.SAS

DATE: 27JAN2012

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of key efficacy endpoints - ITT population
 - Studies 301 and 302 (pooled)
 Page 2 of 2

Endpoint	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of new T1 hypointense lesions (MRI cohort)			
Adjusted mean	6.3	2.2	2.3
(95% CI)	(5.3, 7.5)	(1.8, 2.7)	(1.9, 2.8)
Mean ratio		0.35	0.36
(95% CI)		(0.27, 0.45)	(0.29, 0.46)
% reduction - active versus placebo (95% CI)		65.0 (55.3, 72.5)	63.7 (53.7, 71.5)
p-value		<0.0001	<0.0001
Number of Gd-enhancing lesions at 2 years (MRI cohort)			
0	191 (62)	260 (87)	246 (83)
1	41 (13)	24 (8)	26 (9)
2	21 (7)	5 (2)	9 (3)
3-4	18 (6)	4 (1)	7 (2)
>=5	38 (12)	6 (2)	8 (3)
Mean (SD)	1.9 (4.87)	0.3 (1.27)	0.4 (1.49)
Odds ratio		0.17	0.30
(95% CI)		(0.11, 0.27)	(0.21, 0.45)
% reduction - active versus placebo (95% CI)		82.7 (73.1, 88.8)	69.8 (55.5, 79.5)
p-value		<0.0001	<0.0001
Sustained progression of disability at 2 years			
Estimated proportion of subjects progressed	0.222	0.146	0.155
Hazard ratio		0.68	0.70
(95% CI)		(0.52, 0.88)	(0.54, 0.90)
% reduction - active versus placebo (95% CI)		32.1 (12.1, 47.6)	30.3 (9.9, 46.0)
p-value		0.0034	0.0059

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

NOTE: Analysis models for active versus placebo comparisons are described within the individual primary analysis tables of the endpoints.

SOURCE: ISE/CSR/T-ENDPOINTS-POOL.SAS

DATE: 27JAN2012

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 41: Number of New Gd-Enhancing Lesions (Observed Values) for Scans by Visit - Study C-1900

Cumulative Number of New Gd-enhancing Lesions from Week 4 to Week 24 by Visit (Observed Values)

Efficacy-Evaluable Population: Study C-1900

Page 1 of 6

	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	120 mg tid + 240 mg tid
Number of subjects	54	59	56	54	110
Week 4					
n	53	57	55	53	108
Mean	0.8	1.7	2.1	1.8	1.9
s.d.	1.70	2.69	3.03	6.63	5.11
s.e.	0.23	0.36	0.41	0.91	0.49
Median	0.0	1.0	1.0	0.0	0.0
Min., Max.	0, 11	0, 10	0, 11	0, 47	0, 47
Missing	1 (2)	2 (3)	1 (2)	1 (2)	2 (2)
0	34 (63)	24 (41)	25 (45)	38 (70)	63 (57)
1	10 (19)	16 (27)	10 (18)	6 (11)	16 (15)
2	6 (11)	7 (12)	6 (11)	1 (2)	7 (6)
>=3	3 (6)	10 (17)	14 (25)	8 (15)	22 (20)

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-MRIGD-TOT-EEP-VIS.SAS

DATE: 13AUG2012

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Cumulative Number of New Gd-enhancing Lesions from Week 4 to Week 24 by Visit (Observed Values)
 Efficacy-Evaluable Population: Study C-1900
 Page 2 of 6

	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	120 mg tid + 240 mg tid
Week 8					
n	54	59	56	54	110
Mean	2.0	2.7	3.4	2.4	2.9
s.d.	4.44	3.92	5.39	7.72	6.62
s.e.	0.60	0.51	0.72	1.05	0.63
Median	1.0	1.0	1.0	0.0	0.0
Min., Max.	0, 29	0, 16	0, 27	0, 54	0, 54
0	23 (43)	19 (32)	22 (39)	34 (63)	56 (51)
1	11 (20)	14 (24)	7 (13)	7 (13)	14 (13)
2	11 (20)	9 (15)	9 (16)	1 (2)	10 (9)
>=3	9 (17)	17 (29)	18 (32)	12 (22)	30 (27)

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-MRIGD-TOT-EEP-VIS.SAS

DATE: 13AUG2012

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Cumulative Number of New Gd-enhancing Lesions from Week 4 to Week 24 by Visit (Observed Values)
 Efficacy-Evaluable Population: Study C-1900
 Page 3 of 6

	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	120 mg tid + 240 mg tid
Week 12					
n	54	59	56	54	110
Mean	3.7	3.9	4.4	2.9	3.7
s.d.	7.96	5.51	7.65	8.99	8.33
s.e.	1.08	0.72	1.02	1.22	0.79
Median	1.5	2.0	1.5	0.0	0.5
Min., Max.	0, 53	0, 19	0, 41	0, 63	0, 63
0	19 (35)	18 (31)	22 (39)	33 (61)	55 (50)
1	8 (15)	10 (17)	6 (11)	6 (11)	12 (11)
2	9 (17)	6 (10)	8 (14)	2 (4)	10 (9)
>=3	18 (33)	25 (42)	20 (36)	13 (24)	33 (30)

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-MRIGD-TOT-EEP-VIS.SAS

DATE: 13AUG2012

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Cumulative Number of New Gd-enhancing Lesions from Week 4 to Week 24 by Visit (Observed Values)
 Efficacy-Evaluable Population: Study C-1900
 Page 4 of 6

	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	120 mg tid + 240 mg tid
Week 16					
n	54	59	56	54	110
Mean	4.8	4.8	5.4	3.1	4.3
s.d.	9.52	6.74	8.97	9.56	9.29
s.e.	1.30	0.88	1.20	1.30	0.89
Median	2.0	2.0	2.0	0.0	1.0
Min., Max.	0, 63	0, 26	0, 43	0, 67	0, 67
0	16 (30)	17 (29)	20 (36)	33 (61)	53 (48)
1	8 (15)	9 (15)	5 (9)	6 (11)	11 (10)
2	6 (11)	5 (8)	8 (14)	2 (4)	10 (9)
>=3	24 (44)	28 (47)	23 (41)	13 (24)	36 (33)

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-MRIGD-TOT-EEP-VIS.SAS

DATE: 13AUG2012

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Cumulative Number of New Gd-enhancing Lesions from Week 4 to Week 24 by Visit (Observed Values)
 Efficacy-Evaluable Population: Study C-1900
 Page 5 of 6

	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	120 mg tid + 240 mg tid
Week 20					
n	54	59	56	54	110
Mean	5.9	5.5	6.1	3.4	4.8
s.d.	10.76	7.89	10.11	10.79	10.49
s.e.	1.46	1.03	1.35	1.47	1.00
Median	2.0	2.0	2.0	0.0	1.0
Min., Max.	0, 69	0, 31	0, 45	0, 76	0, 76
0	15 (28)	17 (29)	17 (30)	32 (59)	49 (45)
1	7 (13)	7 (12)	7 (13)	7 (13)	14 (13)
2	6 (11)	6 (10)	7 (13)	1 (2)	8 (7)
>=3	26 (48)	29 (49)	25 (45)	14 (26)	39 (35)

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-MRIGD-TOT-EEP-VIS.SAS

DATE: 13AUG2012

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Cumulative Number of New Gd-enhancing Lesions from Week 4 to Week 24 by Visit (Observed Values)
 Efficacy-Evaluable Population: Study C-1900
 Page 6 of 6

	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	120 mg tid + 240 mg tid
Week 24					
n	54	59	56	54	110
Mean	6.5	6.0	6.5	3.8	5.2
s.d.	11.34	8.65	10.76	11.13	10.98
s.e.	1.54	1.13	1.44	1.51	1.05
Median	3.0	3.0	2.0	0.0	1.0
Min., Max.	0, 71	0, 33	0, 46	0, 78	0, 78
0	14 (26)	16 (27)	17 (30)	31 (57)	48 (44)
1	6 (11)	7 (12)	7 (13)	6 (11)	13 (12)
2	6 (11)	6 (10)	6 (11)	3 (6)	9 (8)
>=3	28 (52)	30 (51)	26 (46)	14 (26)	40 (36)

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-MRIGD-TOT-EEP-VIS.SAS

DATE: 13AUG2012

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 42: Summary of Time to Confirmed Progression of Disability at 2 Years as Measured by Increase in EDSS – ITT Population – With 303 EDSS Data – Study 301

Summary of time to confirmed progression of disability at 2 years as measured by increase in EDSS – ITT population – all EDSS data included Study 301

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	408	410	416
Number of subjects in ITT population for EDSS (a)	408 (100)	409 (100)	416 (100)
Number of subjects progressed	90 (22)	62 (15)	62 (15)
Time (weeks) to progression (b)			
10th percentile	36.1	48.1	53.3
25th percentile	96.1	NA	NA
50th percentile	NA	NA	NA
Estimated proportion of subjects with progression at 2-years (b)	0.260	0.177	0.174
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.69 (0.50, 0.95)	0.67 (0.49, 0.93)
Percentage reduction (active versus placebo) (95% CI) (c)		31.0 (4.5, 50.1)	32.7 (6.9, 51.3)
p-value (compared to placebo) (c)		0.0252	0.0167

NOTE 1: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 12 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 12 weeks.

2: Subjects are not censored if they withdrew from study without a

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

progression. All EDSS data after alternative MS medication usage are included.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.
- (b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 96 weeks based on the Kaplan-Meier product limit method.
- (c) Based on Cox proportion hazards model, adjusted for baseline EDSS, region and baseline age (<40 versus ≥40).

Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects progressed within the 2-year follow-up is less than the specified percentage.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-PROG-12WK-ALLDATA.SAS

DATE: 02FEB2012

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 43: Summary of Time to Confirmed Progression of Disability at 2 Years as Measured by Increase in EDSS – ITT Population – With 303 EDSS Data – Study 302

Summary of time to confirmed progression of disability at 2 years as measured by increase in EDSS
 - ITT population - all EDSS data included
 Study 302
 Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of subjects in ITT population	363	359	345	350
Number of subjects in ITT population for EDSS (a)	363 (100)	359 (100)	345 (100)	350 (100)
Number of subjects progressed	55 (15)	40 (11)	41 (12)	51 (15)
Time (weeks) to progression (b)				
10th percentile	48.6	60.1	61.0	48.1
25th percentile	NA	NA	NA	NA
50th percentile	NA	NA	NA	NA

NOTE 1: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 12 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 12 weeks.

2: Subjects are not censored if they withdrew from study without a progression. All EDSS data after alternative MS medication usage are included.

3: Numbers in parentheses are percentages.

(a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.

(b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 96 weeks based on the Kaplan-Meier product limit method.

(c) Based on Cox proportion hazards model, adjusted for baseline EDSS, region and baseline age (<40 versus ≥ 40).

Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects progressed within the 2-year follow-up is less than the specified percentage.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-PROG-12WK-ALLDATA.SAS

DATE: 02FEB2012

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of time to confirmed progression of disability at 2 years as measured by increase in EDSS

- ITT population - all EDSS data included

Study 302

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Estimated proportion of subjects with progression at 2-years (b)	0.172	0.125	0.138	0.164
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.75 (0.50, 1.12)	0.78 (0.52, 1.17)	0.94 (0.64, 1.38)
Percentage reduction (active versus placebo) (95% CI) (c)		25.3 (-12.3, 50.3)	21.7 (-17.3, 47.8)	6.0 (-37.6, 35.8)
p-value (compared to placebo) (c)		0.1614	0.2354	0.7494

NOTE 1: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 12 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 12 weeks.

2: Subjects are not censored if they withdrew from study without a progression. All EDSS data after alternative MS medication usage are included.

3: Numbers in parentheses are percentages.

(a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.

(b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 96 weeks based on the Kaplan-Meier product limit method.

(c) Based on Cox proportion hazards model, adjusted for baseline EDSS, region and baseline age (<40 versus ≥ 40).

Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects progressed within the 2-year follow-up is less than the specified percentage.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-PROG-12WK-ALLDATA.SAS

DATE: 02FEB2012

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 44: Summary of Annualized Relapse Rate (Objective Relapses) by Interval – Study 303 ITT Population (Studies 301 and 302 and Study 303 Data Combined)

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)
 Page 1 of 63
 0-8 years (Studies 301 and 302 period and six years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	501 (100)	502 (100)	249 (100)	248 (100)	118 (100)	118 (100)
Number of subjects with relapses of						
0	282 (56)	276 (55)	119 (48)	113 (46)	70 (59)	63 (53)
1	108 (22)	106 (21)	61 (24)	66 (27)	18 (15)	25 (21)
2	54 (11)	50 (10)	37 (15)	39 (16)	16 (14)	16 (14)
3	21 (4)	33 (7)	17 (7)	17 (7)	4 (3)	7 (6)
>=4	36 (7)	37 (7)	15 (6)	13 (5)	10 (8)	7 (6)
Total number of relapses	454	499	256	265	114	121

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 2 of 63

0-8 years (Studies 301 and 302 period and six years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Total number of subject-years followed	2734.82	2705.77	1189.98	1189.43	550.80	536.87
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.166	0.184	0.215	0.223	0.207	0.225
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.160 (0.138,0.186)	0.175 (0.151,0.202)	0.228 (0.186,0.280)	0.222 (0.181,0.271)	0.196 (0.146,0.264)	0.218 (0.162,0.294)

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 3 of 63

0-8 years (Studies 301 and 302 period and six years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Subject relapse rate						
(c)						
n	501	502	249	248	118	118
Mean	0.216	0.238	0.315	0.306	0.250	0.313
SD	0.4328	0.5262	0.5144	0.5672	0.4521	0.5886
Median	0.000	0.000	0.149	0.155	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.266	0.000, 0.300	0.000, 0.435	0.000, 0.404	0.000, 0.348	0.000, 0.363
Min, Max	0.00, 4.31	0.00, 5.29	0.00, 3.23	0.00, 4.45	0.00, 2.20	0.00, 4.35

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 4 of 63

0-7 years (Studies 301 and 302 period and five years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	501 (100)	502 (100)	249 (100)	248 (100)	118 (100)	118 (100)
Number of subjects with relapses of						
0	285 (57)	277 (55)	120 (48)	114 (46)	70 (59)	63 (53)
1	107 (21)	107 (21)	61 (24)	67 (27)	19 (16)	26 (22)
2	56 (11)	49 (10)	37 (15)	37 (15)	15 (13)	15 (13)
3	18 (4)	32 (6)	17 (7)	17 (7)	5 (4)	7 (6)
>=4	35 (7)	37 (7)	14 (6)	13 (5)	9 (8)	7 (6)
Total number of relapses	440	494	252	261	111	120

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 5 of 63

0-7 years (Studies 301 and 302 period and five years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Total number of subject-years followed	2678.67	2650.11	1168.05	1167.99	543.59	529.37
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.164	0.186	0.216	0.223	0.204	0.227
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.159 (0.137,0.185)	0.176 (0.152,0.203)	0.228 (0.186,0.281)	0.221 (0.181,0.271)	0.194 (0.144,0.261)	0.218 (0.162,0.294)

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 6 of 63

0-7 years (Studies 301 and 302 period and five years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Subject relapse rate						
(c)						
n	501	502	249	248	118	118
Mean	0.214	0.239	0.315	0.306	0.249	0.312
SD	0.4322	0.5268	0.5156	0.5675	0.4514	0.5888
Median	0.000	0.000	0.155	0.155	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.263	0.000, 0.310	0.000, 0.448	0.000, 0.407	0.000, 0.348	0.000, 0.363
Min, Max	0.00, 4.31	0.00, 5.29	0.00, 3.23	0.00, 4.45	0.00, 2.20	0.00, 4.35

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 7 of 63

0-6 years (Studies 301 and 302 period and four years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	501 (100)	502 (100)	249 (100)	248 (100)	118 (100)	118 (100)
Number of subjects with relapses of						
0	294 (59)	283 (56)	122 (49)	117 (47)	70 (59)	66 (56)
1	102 (20)	103 (21)	63 (25)	68 (27)	20 (17)	23 (19)
2	54 (11)	52 (10)	34 (14)	37 (15)	16 (14)	16 (14)
3	17 (3)	33 (7)	18 (7)	14 (6)	5 (4)	7 (6)
>=4	34 (7)	31 (6)	12 (5)	12 (5)	7 (6)	6 (5)
Total number of relapses	420	466	241	245	105	115

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 8 of 63

0-6 years (Studies 301 and 302 period and four years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Total number of subject-years followed	2469.05	2440.82	1083.86	1084.24	515.07	499.31
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.170	0.191	0.222	0.226	0.204	0.230
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.164 (0.141,0.191)	0.180 (0.155,0.208)	0.234 (0.190,0.288)	0.222 (0.181,0.272)	0.195 (0.145,0.263)	0.220 (0.163,0.297)

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 9 of 63

0-6 years (Studies 301 and 302 period and four years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Subject relapse rate						
(c)						
n	501	502	249	248	118	118
Mean	0.216	0.241	0.318	0.306	0.247	0.312
SD	0.4355	0.5270	0.5175	0.5704	0.4502	0.5926
Median	0.000	0.000	0.180	0.181	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.252	0.000, 0.353	0.000, 0.448	0.000, 0.363	0.000, 0.362	0.000, 0.363
Min, Max	0.00, 4.31	0.00, 5.29	0.00, 3.23	0.00, 4.45	0.00, 2.20	0.00, 4.35

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 10 of 63

0-5 years (Studies 301 and 302 period and three years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	501 (100)	502 (100)	249 (100)	248 (100)	118 (100)	118 (100)
Number of subjects with relapses of						
0	306 (61)	295 (59)	126 (51)	122 (49)	71 (60)	66 (56)
1	105 (21)	99 (20)	63 (25)	65 (26)	22 (19)	26 (22)
2	49 (10)	60 (12)	37 (15)	37 (15)	16 (14)	14 (12)
3	19 (4)	23 (5)	13 (5)	13 (5)	2 (2)	6 (5)
>=4	22 (4)	25 (5)	10 (4)	11 (4)	7 (6)	6 (5)
Total number of relapses	365	407	221	233	95	105

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 11 of 63

0-5 years (Studies 301 and 302 period and three years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Total number of subject-years followed	2125.58	2109.03	942.87	949.29	451.58	435.67
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.172	0.193	0.234	0.245	0.210	0.241
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.164 (0.141,0.191)	0.181 (0.156,0.210)	0.241 (0.196,0.296)	0.236 (0.193,0.288)	0.200 (0.149,0.270)	0.230 (0.171,0.309)

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)
 Page 12 of 63

0-5 years (Studies 301 and 302 period and three years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Subject relapse rate (c)						
n	501	502	249	248	118	118
Mean	0.213	0.239	0.323	0.317	0.248	0.316
SD	0.4368	0.5258	0.5224	0.5803	0.4536	0.5933
Median	0.000	0.000	0.000	0.214	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.218	0.000, 0.287	0.000, 0.435	0.000, 0.435	0.000, 0.251	0.000, 0.435
Min, Max	0.00, 4.31	0.00, 5.29	0.00, 3.23	0.00, 4.45	0.00, 2.20	0.00, 4.35

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 13 of 63

0-4 years (Studies 301 and 302 period and two years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	501 (100)	502 (100)	249 (100)	248 (100)	118 (100)	118 (100)
Number of subjects with relapses of						
0	323 (64)	316 (63)	131 (53)	128 (52)	72 (61)	69 (58)
1	109 (22)	99 (20)	61 (24)	62 (25)	24 (20)	25 (21)
2	38 (8)	50 (10)	37 (15)	40 (16)	15 (13)	12 (10)
3	12 (2)	18 (4)	15 (6)	13 (5)	1 (<1)	6 (5)
>=4	19 (4)	19 (4)	5 (2)	5 (2)	6 (5)	6 (5)
Total number of relapses	308	344	204	207	85	96

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 14 of 63

0-4 years (Studies 301 and 302 period and two years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Total number of subject-years followed	1756.41	1753.36	791.62	803.53	383.20	368.97
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.175	0.196	0.258	0.258	0.222	0.260
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.166 (0.141,0.195)	0.181 (0.155,0.212)	0.262 (0.212,0.322)	0.246 (0.200,0.302)	0.212 (0.156,0.287)	0.245 (0.181,0.331)

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)
 Page 15 of 63

0-4 years (Studies 301 and 302 period and two years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Subject relapse rate (c)						
n	501	502	249	248	118	118
Mean	0.210	0.237	0.337	0.324	0.255	0.327
SD	0.4428	0.5345	0.5330	0.5833	0.4599	0.6067
Median	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.272	0.000, 0.272	0.000, 0.540	0.000, 0.532	0.000, 0.272	0.000, 0.454
Min, Max	0.00, 4.31	0.00, 5.29	0.00, 3.23	0.00, 4.45	0.00, 2.20	0.00, 4.35

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 16 of 63

0-3 years (Studies 301 and 302 period and one year of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	501 (100)	502 (100)	249 (100)	248 (100)	118 (100)	118 (100)
Number of subjects with relapses of						
0	345 (69)	348 (69)	138 (55)	133 (54)	75 (64)	71 (60)
1	102 (20)	87 (17)	60 (24)	68 (27)	24 (20)	28 (24)
2	32 (6)	42 (8)	36 (14)	37 (15)	13 (11)	9 (8)
3	11 (2)	14 (3)	11 (4)	7 (3)	2 (2)	7 (6)
>=4	11 (2)	11 (2)	4 (2)	3 (1)	4 (3)	3 (3)
Total number of relapses	248	265	182	181	74	80

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 17 of 63

0-3 years (Studies 301 and 302 period and one year of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Total number of subject-years followed	1348.71	1354.31	623.80	635.82	301.91	297.46
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.184	0.196	0.292	0.285	0.245	0.269
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.170 (0.144,0.202)	0.178 (0.151,0.210)	0.289 (0.234,0.357)	0.262 (0.212,0.323)	0.229 (0.168,0.313)	0.249 (0.183,0.339)

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 18 of 63

0-3 years (Studies 301 and 302 period and one year of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Subject relapse rate						
(c)						
n	501	502	249	248	118	118
Mean	0.211	0.229	0.359	0.342	0.273	0.328
SD	0.4500	0.5412	0.5533	0.6070	0.4888	0.6108
Median	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.361	0.000, 0.362	0.000, 0.501	0.000, 0.389	0.000, 0.363	0.000, 0.364
Min, Max	0.00, 4.31	0.00, 5.29	0.00, 3.23	0.00, 4.45	0.00, 2.20	0.00, 4.35

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 19 of 63

0-2 years (Studies 301 and 302 period)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	501 (100)	502 (100)	249 (100)	248 (100)	118 (100)	118 (100)
Number of subjects with relapses of						
0	369 (74)	378 (75)	148 (59)	144 (58)	81 (69)	77 (65)
1	95 (19)	80 (16)	61 (24)	68 (27)	23 (19)	24 (20)
2	23 (5)	31 (6)	30 (12)	30 (12)	11 (9)	12 (10)
3	10 (2)	9 (2)	9 (4)	3 (1)	2 (2)	3 (3)
>=4	4 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)	2 (2)
Total number of relapses	187	186	152	152	56	65

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 20 of 63

0-2 years (Studies 301 and 302 period)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Total number of subject-years followed	914.43	920.57	441.22	447.78	210.63	213.89
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.204	0.202	0.345	0.339	0.266	0.304
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.187 (0.156,0.224)	0.183 (0.152,0.219)	0.330 (0.266,0.408)	0.309 (0.250,0.382)	0.248 (0.179,0.344)	0.282 (0.206,0.385)

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 21 of 63

0-2 years (Studies 301 and 302 period)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Subject relapse rate						
(c)						
n	501	502	249	248	118	118
Mean	0.223	0.227	0.393	0.383	0.285	0.350
SD	0.4739	0.5527	0.5994	0.6530	0.5291	0.6527
Median	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.526	0.000, 0.000	0.000, 0.544	0.000, 0.544	0.000, 0.543	0.000, 0.541
Min, Max	0.00, 4.31	0.00, 5.29	0.00, 3.23	0.00, 4.45	0.00, 2.72	0.00, 4.35

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 22 of 63

0-1 year (first year of Studies 301 and 302 period)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	501 (100)	502 (100)	249 (100)	248 (100)	118 (100)	118 (100)
Number of subjects with relapses of						
0	418 (83)	410 (82)	179 (72)	177 (71)	92 (78)	89 (75)
1	69 (14)	70 (14)	57 (23)	55 (22)	17 (14)	20 (17)
2	11 (2)	19 (4)	12 (5)	14 (6)	9 (8)	9 (8)
3	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0
>=4	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0	0
Total number of relapses	101	120	84	89	35	38

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 23 of 63

0-1 year (first year of Studies 301 and 302 period)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Total number of subject-years followed	460.51	462.21	228.71	227.42	108.05	108.20
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.219	0.260	0.367	0.391	0.324	0.351
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.202 (0.162,0.252)	0.239 (0.195,0.294)	0.345 (0.269,0.444)	0.355 (0.278,0.453)	0.295 (0.203,0.430)	0.321 (0.223,0.462)

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 24 of 63

0-1 year (first year of Studies 301 and 302 period)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Subject relapse rate						
(c)						
n	501	502	249	248	118	118
Mean	0.223	0.267	0.375	0.410	0.322	0.370
SD	0.5560	0.6577	0.6566	0.7602	0.6549	0.7431
Median	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 1.084	0.000, 1.084	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Min, Max	0.00, 4.34	0.00, 5.42	0.00, 3.25	0.00, 4.45	0.00, 2.20	0.00, 4.35

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 25 of 63

1-2 years (second year of Studies 301 and 302 period)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	495 (100)	499 (100)	240 (100)	243 (100)	114 (100)	116 (100)
Number of subjects with relapses of						
0	422 (85)	442 (89)	182 (76)	190 (78)	95 (83)	94 (81)
1	62 (13)	50 (10)	49 (20)	44 (18)	18 (16)	20 (17)
2	9 (2)	5 (1)	8 (3)	8 (3)	0	0
3	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
>=4	0	0	0	0	0	1 (<1)
Total number of relapses	86	66	68	63	21	27

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 26 of 63

1-2 years (second year of Studies 301 and 302 period)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Total number of subject-years followed	453.92	458.37	212.51	220.36	102.58	105.68
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.189	0.144	0.320	0.286	0.205	0.255
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.163 (0.128,0.208)	0.123 (0.094,0.162)	0.280 (0.213,0.368)	0.248 (0.187,0.329)	0.182 (0.114,0.291)	0.227 (0.150,0.346)

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 27 of 63

1-2 years (second year of Studies 301 and 302 period)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Subject relapse rate						
(c)						
n	495	499	240	243	114	116
Mean	0.237	0.150	0.353	0.304	0.200	0.286
SD	0.9765	0.4590	0.7655	0.6629	0.4924	0.7229
Median	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Min, Max	0.00, 16.60	0.00, 3.26	0.00, 5.89	0.00, 4.10	0.00, 3.27	0.00, 4.20

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 28 of 63

2-3 years (first year of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	501 (100)	502 (100)	249 (100)	248 (100)	118 (100)	118 (100)
Number of subjects with relapses of						
0	443 (88)	438 (87)	215 (86)	220 (89)	103 (87)	100 (85)
1	48 (10)	51 (10)	31 (12)	27 (11)	10 (8)	17 (14)
2	8 (2)	10 (2)	2 (<1)	0	4 (3)	1 (<1)
3	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
>=4	0	1 (<1)	0	0	0	0
Total number of relapses	70	81	38	30	21	19

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 29 of 63

2-3 years (first year of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Total number of subject-years followed	446.25	442.25	201.86	199.96	97.83	88.05
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.157	0.183	0.188	0.150	0.215	0.216
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.141 (0.107,0.186)	0.164 (0.126,0.214)	0.175 (0.121,0.254)	0.129 (0.085,0.193)	0.181 (0.109,0.301)	0.192 (0.113,0.325)

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 30 of 63

2-3 years (first year of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Subject relapse rate						
(c)						
n	501	502	249	248	118	118
Mean	0.177	0.185	0.294	0.146	0.193	0.322
SD	0.5926	0.5682	1.8464	0.4661	0.5602	1.3140
Median	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Min, Max	0.00, 6.19	0.00, 5.51	0.00, 28.10	0.00, 3.93	0.00, 3.25	0.00, 12.59

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 31 of 63

3-4 years (second year of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	469 (100)	461 (100)	206 (100)	202 (100)	100 (100)	85 (100)
Number of subjects with relapses of						
0	414 (88)	384 (83)	182 (88)	181 (90)	89 (89)	71 (84)
1	46 (10)	68 (15)	23 (11)	17 (8)	9 (9)	12 (14)
2	8 (2)	9 (2)	1 (<1)	3 (1)	2 (2)	2 (2)
3	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
>=4	0	0	0	0	0	0
Total number of relapses	65	86	25	26	13	16

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 32 of 63

3-4 years (second year of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Total number of subject-years followed	415.44	405.48	182.77	177.22	86.38	74.27
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.156	0.212	0.137	0.147	0.150	0.215
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.143 (0.109,0.188)	0.196 (0.154,0.250)	0.130 (0.086,0.198)	0.137 (0.091,0.207)	0.137 (0.077,0.245)	0.207 (0.121,0.353)

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 33 of 63

3-4 years (second year of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Subject relapse rate						
(c)						
n	469	461	206	202	100	85
Mean	0.158	0.247	0.154	0.143	0.151	0.215
SD	0.4814	0.8429	0.5173	0.4576	0.4550	0.5132
Median	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Min, Max	0.00, 4.20	0.00, 14.05	0.00, 5.29	0.00, 3.26	0.00, 2.17	0.00, 2.17

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 34 of 63

4-5 years (third year of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	442 (100)	428 (100)	192 (100)	188 (100)	86 (100)	76 (100)
Number of subjects with relapses of						
0	388 (88)	372 (87)	174 (91)	164 (87)	75 (87)	66 (87)
1	50 (11)	46 (11)	16 (8)	20 (11)	11 (13)	9 (12)
2	4 (<1)	9 (2)	2 (1)	4 (2)	0	1 (1)
3	0	1 (<1)	0	0	0	0
>=4	0	0	0	0	0	0
Total number of relapses	58	67	20	28	11	11

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 35 of 63

4-5 years (third year of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Total number of subject-years followed	375.06	361.50	164.45	153.73	72.82	68.97
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.155	0.185	0.122	0.182	0.151	0.159
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.141 (0.106,0.186)	0.171 (0.132,0.221)	0.112 (0.071,0.176)	0.161 (0.109,0.238)	0.129 (0.070,0.238)	0.141 (0.076,0.260)

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 36 of 63

4-5 years (third year of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Subject relapse rate						
(c)						
n	442	428	192	188	86	76
Mean	0.182	0.194	0.160	0.164	0.169	0.157
SD	0.6645	0.6170	0.8096	0.4556	0.5018	0.4240
Median	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Min, Max	0.00, 8.91	0.00, 7.02	0.00, 10.15	0.00, 2.38	0.00, 3.38	0.00, 2.17

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 37 of 63

5-6 years (fourth year of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	393 (100)	378 (100)	173 (100)	157 (100)	74 (100)	73 (100)
Number of subjects with relapses of						
0	341 (87)	322 (85)	152 (88)	144 (92)	65 (88)	63 (86)
1	48 (12)	51 (13)	21 (12)	13 (8)	8 (11)	10 (14)
2	4 (1)	3 (<1)	0	0	1 (1)	0
3	0	2 (<1)	0	0	0	0
>=4	0	0	0	0	0	0
Total number of relapses	56	63	21	13	10	10

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 38 of 63

5-6 years (fourth year of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Total number of subject-years followed	348.99	337.31	153.26	142.31	67.17	64.86
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.160	0.187	0.137	0.091	0.149	0.154
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.143 (0.108,0.191)	0.171 (0.131,0.223)	0.124 (0.079,0.193)	0.079 (0.045,0.139)	0.116 (0.061,0.221)	0.126 (0.066,0.240)

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 39 of 63

5-6 years (fourth year of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Subject relapse rate						
(c)						
n	393	378	173	157	74	73
Mean	0.175	0.193	0.140	0.109	0.147	0.183
SD	0.5089	0.5268	0.3835	0.4270	0.4153	0.4997
Median	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Min, Max	0.00, 4.45	0.00, 4.68	0.00, 1.83	0.00, 4.01	0.00, 2.17	0.00, 2.45

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 40 of 63

6-7 years (fifth year of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	353 (100)	339 (100)	147 (100)	145 (100)	60 (100)	62 (100)
Number of subjects with relapses of						
0	334 (95)	312 (92)	134 (91)	130 (90)	54 (90)	57 (92)
1	18 (5)	25 (7)	13 (9)	14 (10)	6 (10)	5 (8)
2	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
3	0	1 (<1)	0	0	0	0
>=4	0	0	0	0	0	0
Total number of relapses	20	30	13	16	6	5

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 41 of 63

6-7 years (fifth year of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Total number of subject-years followed	212.86	212.90	92.78	86.80	29.91	30.07
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.094	0.141	0.140	0.184	0.201	0.166
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.077 (0.048,0.125)	0.117 (0.078,0.175)	0.113 (0.064,0.202)	0.149 (0.088,0.253)	0.135 (0.058,0.313)	0.121 (0.049,0.302)

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 42 of 63

6-7 years (fifth year of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Subject relapse rate (c)						
n	353	339	147	145	60	62
Mean	0.096	0.150	0.136	0.157	0.178	0.135
SD	0.4696	0.6029	0.4783	0.5295	0.5897	0.5345
Median	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Min, Max	0.00, 5.37	0.00, 4.40	0.00, 3.20	0.00, 4.20	0.00, 3.07	0.00, 3.55

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 43 of 63

7-8 years (sixth year of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	122 (100)	121 (100)	54 (100)	45 (100)	16 (100)	16 (100)
Number of subjects with relapses of						
0	110 (90)	116 (96)	51 (94)	41 (91)	13 (81)	15 (94)
1	10 (8)	5 (4)	2 (4)	4 (9)	3 (19)	1 (6)
2	2 (2)	0	1 (2)	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
>=4	0	0	0	0	0	0
Total number of relapses	14	5	4	4	3	1

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 44 of 63

7-8 years (sixth year of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Total number of subject-years followed	57.07	55.90	24.16	21.92	7.90	7.50
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.245	0.089	0.166	0.182	0.380	0.133
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.220 (0.123,0.392)	0.085 (0.034,0.210)	0.156 (0.057,0.424)	0.165 (0.060,0.457)	0.305 (0.088,1.052)	0.121 (0.016,0.883)

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 45 of 63

7-8 years (sixth year of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Subject relapse rate						
(c)						
n	122	121	54	45	16	16
Mean	0.169	0.101	0.088	0.122	0.244	0.153
SD	0.5507	0.5306	0.3819	0.4075	0.5281	0.6128
Median	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Min, Max	0.00, 2.97	0.00, 4.35	0.00, 2.17	0.00, 1.86	0.00, 1.43	0.00, 2.45

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 46 of 63

2-4 years (two years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	501 (100)	502 (100)	249 (100)	248 (100)	118 (100)	118 (100)
Number of subjects with relapses of						
0	404 (81)	385 (77)	198 (80)	203 (82)	96 (81)	93 (79)
1	66 (13)	86 (17)	44 (18)	38 (15)	14 (12)	16 (14)
2	25 (5)	16 (3)	4 (2)	3 (1)	6 (5)	8 (7)
3	5 (<1)	12 (2)	2 (<1)	4 (2)	1 (<1)	1 (<1)
>=4	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
Total number of relapses	135	167	63	56	34	35

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 47 of 63

2-4 years (two years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Total number of subject-years followed	861.69	847.73	384.62	377.17	184.21	162.32
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.157	0.197	0.164	0.148	0.185	0.216
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.146 (0.118,0.182)	0.180 (0.147,0.221)	0.158 (0.116,0.215)	0.135 (0.098,0.186)	0.164 (0.107,0.250)	0.205 (0.134,0.315)

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 48 of 63

2-4 years (two years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Subject relapse rate						
(c)						
n	501	502	249	248	118	118
Mean	0.191	0.209	0.284	0.148	0.165	0.342
SD	0.5544	0.5383	1.8304	0.4061	0.4140	1.3106
Median	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Min, Max	0.00, 6.19	0.00, 5.51	0.00, 28.10	0.00, 3.93	0.00, 2.71	0.00, 12.59

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 49 of 63

2-5 years (three years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	501 (100)	502 (100)	249 (100)	248 (100)	118 (100)	118 (100)
Number of subjects with relapses of						
0	372 (74)	353 (70)	190 (76)	189 (76)	92 (78)	89 (75)
1	80 (16)	94 (19)	43 (17)	44 (18)	13 (11)	16 (14)
2	37 (7)	34 (7)	11 (4)	9 (4)	10 (8)	10 (8)
3	9 (2)	14 (3)	4 (2)	3 (1)	2 (2)	2 (2)
>=4	3 (<1)	7 (1)	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)
Total number of relapses	193	234	83	84	45	46

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 50 of 63

2-5 years (three years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Total number of subject-years followed	1236.75	1209.23	549.08	530.91	257.03	231.30
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.156	0.194	0.151	0.158	0.175	0.199
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.148 (0.122,0.179)	0.179 (0.150,0.215)	0.145 (0.109,0.191)	0.143 (0.108,0.189)	0.155 (0.105,0.227)	0.195 (0.132,0.288)

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 51 of 63

2-5 years (three years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Subject relapse rate						
(c)						
n	501	502	249	248	118	118
Mean	0.201	0.213	0.277	0.156	0.160	0.339
SD	0.5410	0.5144	1.8244	0.3930	0.3671	1.3041
Median	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.362	0.000, 0.362	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Min, Max	0.00, 6.19	0.00, 5.51	0.00, 28.10	0.00, 3.93	0.00, 2.30	0.00, 12.59

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 52 of 63

2-6 years (four years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	501 (100)	502 (100)	249 (100)	248 (100)	118 (100)	118 (100)
Number of subjects with relapses of						
0	354 (71)	336 (67)	183 (73)	182 (73)	90 (76)	88 (75)
1	80 (16)	96 (19)	42 (17)	46 (19)	11 (9)	14 (12)
2	42 (8)	35 (7)	16 (6)	13 (5)	11 (9)	9 (8)
3	17 (3)	21 (4)	4 (2)	4 (2)	4 (3)	5 (4)
>=4	8 (2)	14 (3)	4 (2)	3 (1)	2 (2)	2 (2)
Total number of relapses	249	297	104	97	55	56

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 53 of 63

2-6 years (four years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Total number of subject-years followed	1585.74	1546.54	702.34	673.21	324.20	296.16
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.157	0.192	0.148	0.144	0.170	0.189
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.151 (0.125,0.181)	0.178 (0.149,0.212)	0.144 (0.110,0.189)	0.132 (0.100,0.174)	0.151 (0.104,0.221)	0.187 (0.126,0.276)

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)
 Page 54 of 63

2-6 years (four years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Subject relapse rate (c)						
n	501	502	249	248	118	118
Mean	0.209	0.216	0.277	0.148	0.163	0.338
SD	0.5403	0.5155	1.8223	0.3705	0.3659	1.3037
Median	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.272	0.000, 0.272	0.000, 0.272	0.000, 0.272	0.000, 0.000	0.000, 0.272
Min, Max	0.00, 6.19	0.00, 5.51	0.00, 28.10	0.00, 3.93	0.00, 2.30	0.00, 12.59

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 55 of 63

2-7 years (five years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	501 (100)	502 (100)	249 (100)	248 (100)	118 (100)	118 (100)
Number of subjects with relapses of						
0	344 (69)	330 (66)	180 (72)	176 (71)	90 (76)	85 (72)
1	86 (17)	96 (19)	40 (16)	47 (19)	9 (8)	17 (14)
2	43 (9)	35 (7)	18 (7)	15 (6)	11 (9)	7 (6)
3	19 (4)	23 (5)	7 (3)	6 (2)	5 (4)	7 (6)
>=4	9 (2)	18 (4)	4 (2)	4 (2)	3 (3)	2 (2)
Total number of relapses	269	326	117	113	61	61

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 56 of 63

2-7 years (five years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Total number of subject-years followed	1798.60	1759.44	795.12	760.01	354.11	326.23
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.150	0.185	0.147	0.149	0.172	0.187
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.144 (0.120,0.172)	0.171 (0.144,0.203)	0.143 (0.110,0.187)	0.138 (0.105,0.179)	0.151 (0.105,0.219)	0.186 (0.127,0.274)

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)
 Page 57 of 63
 2-7 years (five years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Subject relapse rate (c)						
n	501	502	249	248	118	118
Mean	0.206	0.212	0.278	0.152	0.167	0.342
SD	0.5358	0.5129	1.8220	0.3681	0.3707	1.3024
Median	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.241	0.000, 0.241	0.000, 0.217	0.000, 0.218	0.000, 0.000	0.000, 0.217
Min, Max	0.00, 6.19	0.00, 5.51	0.00, 28.10	0.00, 3.93	0.00, 2.30	0.00, 12.59

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 58 of 63

2-8 years (six years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	501 (100)	502 (100)	249 (100)	248 (100)	118 (100)	118 (100)
Number of subjects with relapses of						
0	340 (68)	329 (66)	177 (71)	174 (70)	89 (75)	85 (72)
1	88 (18)	95 (19)	42 (17)	48 (19)	10 (8)	16 (14)
2	40 (8)	36 (7)	19 (8)	16 (6)	11 (9)	8 (7)
3	23 (5)	24 (5)	7 (3)	6 (2)	4 (3)	7 (6)
>=4	10 (2)	18 (4)	4 (2)	4 (2)	4 (3)	2 (2)
Total number of relapses	283	331	121	117	64	62

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 59 of 63

2-8 years (six years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Total number of subject-years followed	1855.67	1815.35	819.28	781.93	362.01	333.72
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.153	0.182	0.148	0.150	0.177	0.186
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.146 (0.122,0.175)	0.170 (0.143,0.202)	0.144 (0.111,0.188)	0.139 (0.107,0.181)	0.155 (0.108,0.224)	0.186 (0.127,0.274)

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 60 of 63

2-8 years (six years of Study 303)

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Subject relapse rate						
(c)						
n	501	502	249	248	118	118
Mean	0.209	0.212	0.279	0.153	0.170	0.342
SD	0.5364	0.5123	1.8214	0.3674	0.3714	1.3022
Median	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.241	0.000, 0.241	0.000, 0.217	0.000, 0.222	0.000, 0.000	0.000, 0.226
Min, Max	0.00, 6.19	0.00, 5.51	0.00, 28.10	0.00, 3.93	0.00, 2.30	0.00, 12.59

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 61 of 63

Overall study 303 period

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	501 (100)	502 (100)	249 (100)	248 (100)	118 (100)	118 (100)
Number of subjects with relapses of						
0	340 (68)	329 (66)	177 (71)	174 (70)	89 (75)	85 (72)
1	88 (18)	95 (19)	42 (17)	48 (19)	10 (8)	16 (14)
2	40 (8)	36 (7)	19 (8)	16 (6)	11 (9)	8 (7)
3	22 (4)	24 (5)	7 (3)	6 (2)	4 (3)	7 (6)
>=4	11 (2)	18 (4)	4 (2)	4 (2)	4 (3)	2 (2)
Total number of relapses	284	331	121	117	64	62

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 62 of 63

Overall study 303 period

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Total number of subject-years followed	1857.40	1817.76	820.01	783.10	362.01	333.79
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.153	0.182	0.148	0.149	0.177	0.186
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.146 (0.122,0.175)	0.170 (0.143,0.202)	0.144 (0.111,0.188)	0.139 (0.107,0.181)	0.155 (0.108,0.224)	0.186 (0.127,0.274)

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of annualized relapse rate (objective relapses) by interval
 - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 63 of 63

Overall study 303 period

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Subject relapse rate (c)						
n	501	502	249	248	118	118
Mean	0.209	0.212	0.279	0.153	0.170	0.342
SD	0.5366	0.5123	1.8214	0.3673	0.3714	1.3022
Median	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.241	0.000, 0.241	0.000, 0.217	0.000, 0.222	0.000, 0.000	0.000, 0.226
Min, Max	0.00, 6.19	0.00, 5.51	0.00, 28.10	0.00, 3.93	0.00, 2.30	0.00, 12.59

NOTE 1: Only protocol-defined objective relapses are included in the analysis.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

3: Numbers in parentheses are percentages.

- (a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the period for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the period.
- (b) Based on negative binomial regression, except for 4-5 years, 5-6 years, 6-7 years and 7-8 years (third, fourth, fifth and sixth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.
- (c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed within the period for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 45: Summary of Time to Confirmed Progression of Disability at 6.5 Years as Measured by Increase in EDSS (24 Week Confirmation) – Study 303 ITT Population (Studies 301 and 302 and Study 303 Data Combined)

Summary of time to confirmed progression of disability at 6.5 years as measured by increase in EDSS (24 week confirmation) – Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 1 of 6

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	501	502	249	248	118	118
Number of subjects in ITT population for EDSS (a)	500 (100)	502 (100)	249 (100)	248 (100)	118 (100)	118 (100)
Number of subjects progressed	112 (22)	124 (25)	57 (23)	65 (26)	34 (29)	23 (19)

NOTE 1: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 24 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 24 weeks.

2: Subjects are censored if they withdrew from study or switched to alternative MS medication without a progression.

3: Numbers in parenthesis are percentages.

(a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.

(b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 312 weeks based on the Kaplan-Meier product limit method. Estimated proportion is not calculated if the number of subjects at risk is less than 30.

Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects with progression within the 6.5-year follow-up is less than the specified percentage.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-EDSSPROG-3YR.SAS

DATE: 23JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of time to confirmed progression of disability at 6.5 years as measured by increase in EDSS (24 week confirmation) - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 2 of 6

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Estimated proportion (95% CI) (b) of subjects with progression at						
24 weeks	0.024	0.022	0.032	0.053	0.034	0.051
48 weeks (1 yr)	0.058 (0.041,0.083)	0.044 (0.029,0.066)	0.077 (0.050,0.118)	0.089 (0.060,0.132)	0.094 (0.053,0.164)	0.076 (0.041,0.142)
72 weeks	0.074	0.074	0.119	0.126	0.130	0.085
96 weeks (2 yrs)	0.099 (0.075,0.128)	0.096 (0.073,0.125)	0.137 (0.099,0.187)	0.159 (0.119,0.211)	0.182 (0.123,0.266)	0.094 (0.053,0.163)
120 weeks	0.113 (0.088,0.145)	0.125 (0.099,0.158)	0.147 (0.107,0.198)	0.183 (0.139,0.238)	0.201 (0.138,0.287)	0.137 (0.085,0.218)

NOTE 1: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 24 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 24 weeks.

2: Subjects are censored if they withdrew from study or switched to alternative MS medication without a progression.

3: Numbers in parenthesis are percentages.

(a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.

(b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 312 weeks based on the Kaplan-Meier product limit method. Estimated proportion is not calculated if the number of subjects at risk is less than 30.

Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects with progression within the 6.5-year follow-up is less than the specified percentage.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-EDSSPROG-3YR.SAS

DATE: 23JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of time to confirmed progression of disability at 6.5 years as measured by increase in EDSS (24 week confirmation) - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 3 of 6

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
144 weeks (3 yrs)	0.131 (0.104,0.164)	0.142 (0.114,0.177)	0.167 (0.125,0.222)	0.208 (0.161,0.267)	0.231 (0.163,0.321)	0.149 (0.093,0.233)
168 weeks	0.137 (0.110,0.171)	0.156 (0.127,0.191)	0.199 (0.152,0.258)	0.214 (0.166,0.273)	0.231 (0.163,0.321)	0.161 (0.103,0.248)
192 weeks (4 yrs)	0.158 (0.128,0.194)	0.168 (0.137,0.204)	0.205 (0.157,0.265)	0.214 (0.166,0.273)	0.231 (0.163,0.321)	0.188 (0.123,0.282)
216 weeks	0.175 (0.143,0.212)	0.203 (0.169,0.243)	0.205 (0.157,0.265)	0.232 (0.182,0.294)	0.231 (0.163,0.321)	0.188 (0.123,0.282)
240 weeks (5 yrs)	0.188 (0.155,0.226)	0.216 (0.181,0.257)	0.211 (0.162,0.271)	0.265 (0.210,0.331)	0.257 (0.184,0.352)	0.216 (0.145,0.316)
264 weeks	0.219 (0.183,0.260)	0.246 (0.209,0.290)	0.236 (0.183,0.299)	0.285 (0.228,0.354)	0.323 (0.239,0.428)	0.216 (0.145,0.316)

NOTE 1: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 24 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 24 weeks.

2: Subjects are censored if they withdrew from study or switched to alternative MS medication without a progression.

3: Numbers in parenthesis are percentages.

(a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.

(b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 312 weeks based on the Kaplan-Meier product limit method. Estimated proportion is not calculated if the number of subjects at risk is less than 30.

Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects with progression within the 6.5-year follow-up is less than the specified percentage.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-EDSSPROG-3YR.SAS

DATE: 23JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of time to confirmed progression of disability at 6.5 years as measured by increase in EDSS (24 week confirmation) - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 4 of 6

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
288 weeks (6 yrs)	0.238 (0.201,0.281)	0.252 (0.214,0.296)	0.263 (0.207,0.331)	0.292 (0.234,0.361)	0.338 (0.252,0.445)	0.246 (0.168,0.351)
312 weeks	0.249 (0.210,0.293)	0.286 (0.244,0.334)	0.272 (0.215,0.342)	0.323 (0.258,0.398)	NA NA	NA NA
Number of subjects at risk (b)						
24 weeks	487	490	241	236	114	113
48 weeks (1 yr)	471	479	226	223	104	110
72 weeks	460	465	206	213	99	106
96 weeks (2 yrs)	442	450	197	204	95	100
120 weeks	420	414	171	163	83	76

NOTE 1: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 24 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 24 weeks.

2: Subjects are censored if they withdrew from study or switched to alternative MS medication without a progression.

3: Numbers in parenthesis are percentages.

(a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.

(b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 312 weeks based on the Kaplan-Meier product limit method. Estimated proportion is not calculated if the number of subjects at risk is less than 30.

Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects with progression within the 6.5-year follow-up is less than the specified percentage.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-EDSSPROG-3YR.SAS

DATE: 23JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of time to confirmed progression of disability at 6.5 years as measured by increase in EDSS (24 week confirmation) - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 5 of 6

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
144 weeks (3 yrs)	397	391	160	154	74	70
168 weeks	383	367	148	143	72	64
192 weeks (4 yrs)	360	349	140	138	64	60
216 weeks	327	312	135	117	60	60
240 weeks (5 yrs)	314	293	132	110	56	57
264 weeks	294	273	118	109	53	54
288 weeks (6 yrs)	250	242	99	87	37	44
312 weeks	176	159	65	58	21	27
Time (weeks) to progression (b) 10th percentile	108.14	96.57	60.29	60.00	48.57	102.14

NOTE 1: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 24 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 24 weeks.

2: Subjects are censored if they withdrew from study or switched to alternative MS medication without a progression.

3: Numbers in parenthesis are percentages.

(a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.

(b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 312 weeks based on the Kaplan-Meier product limit method. Estimated proportion is not calculated if the number of subjects at risk is less than 30.

Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects with progression within the 6.5-year follow-up is less than the specified percentage.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-EDSSPROG-3YR.SAS

DATE: 23JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of time to confirmed progression of disability at 6.5 years as measured by increase in EDSS (24 week confirmation) - Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined)

Page 6 of 6

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
25th percentile	NA	283.14	288.00	239.71	239.14	NA
50th percentile (Median)	NA	NA	NA	NA	NA	NA

NOTE 1: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 24 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 24 weeks.

2: Subjects are censored if they withdrew from study or switched to alternative MS medication without a progression.

3: Numbers in parenthesis are percentages.

(a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.

(b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 312 weeks based on the Kaplan-Meier product limit method. Estimated proportion is not calculated if the number of subjects at risk is less than 30.

Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects with progression within the 6.5-year follow-up is less than the specified percentage.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-EDSSPROG-3YR.SAS

DATE: 23JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 46: MRI: Number of Gd-Enhancing Lesions by Visit – Study 303 MRI Cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 Data Combined) – Observed Data Prior to Alternative MS Medication

MRI: Number of Gd-enhancing lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication
Page 1 of 8

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in MRI cohort	211	221	104	101	48	60
301/302 Week 24						
0	184 (88)	181 (83)	65 (63)	54 (55)	32 (67)	39 (68)
1	14 (7)	24 (11)	13 (13)	19 (19)	7 (15)	10 (18)
2	3 (1)	7 (3)	11 (11)	8 (8)	5 (10)	2 (4)
3-4	4 (2)	3 (1)	9 (9)	6 (6)	3 (6)	3 (5)
>=5	3 (1)	3 (1)	5 (5)	12 (12)	1 (2)	3 (5)
n	208	218	103	99	48	57
Mean	0.3	0.4	1.0	1.5	0.8	2.6
SD	1.23	1.66	2.08	2.62	1.92	12.11
S.E.	0.09	0.11	0.20	0.26	0.28	1.60
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 1.0	0.0, 2.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0
Min, Max	0, 11	0, 22	0, 15	0, 11	0, 12	0, 88

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-GD-PALT2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of Gd-enhancing lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 2 of 8

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
301/302 Week 48						
0	190 (91)	193 (89)	59 (60)	55 (55)	34 (74)	48 (81)
1	8 (4)	14 (6)	16 (16)	19 (19)	7 (15)	5 (8)
2	4 (2)	5 (2)	9 (9)	9 (9)	1 (2)	3 (5)
3-4	2 (<1)	3 (1)	6 (6)	6 (6)	2 (4)	2 (3)
>=5	4 (2)	3 (1)	8 (8)	11 (11)	2 (4)	1 (2)
n	208	218	98	100	46	59
Mean	0.2	0.2	1.2	1.3	0.6	0.6
SD	0.88	0.85	2.15	2.22	1.44	2.07
S.E.	0.06	0.06	0.22	0.22	0.21	0.27
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 1.0	0.0, 2.0	0.0, 1.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 6	0, 7	0, 12	0, 12	0, 7	0, 15

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-GD-PALT2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of Gd-enhancing lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 3 of 8

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
301/302 Week 96						
0	185 (90)	184 (86)	53 (62)	69 (73)	35 (80)	45 (79)
1	15 (7)	17 (8)	20 (23)	6 (6)	6 (14)	5 (9)
2	0	3 (1)	4 (5)	6 (6)	1 (2)	3 (5)
3-4	2 (<1)	4 (2)	3 (3)	4 (4)	1 (2)	1 (2)
>=5	3 (1)	6 (3)	6 (7)	10 (11)	1 (2)	3 (5)
n	205	214	86	95	44	57
Mean	0.2	0.4	1.1	1.4	0.4	0.6
SD	0.82	1.59	2.73	3.86	1.25	1.76
S.E.	0.06	0.11	0.29	0.40	0.19	0.23
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 7	0, 15	0, 19	0, 30	0, 7	0, 9

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-GD-PALT2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of Gd-enhancing lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 4 of 8

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
303 Baseline						
0	184 (90)	183 (86)	52 (60)	70 (74)	34 (79)	45 (79)
1	15 (7)	16 (7)	21 (24)	6 (6)	6 (14)	5 (9)
2	0	3 (1)	4 (5)	4 (4)	1 (2)	3 (5)
3-4	2 (<1)	6 (3)	3 (3)	5 (5)	1 (2)	3 (5)
>=5	4 (2)	6 (3)	6 (7)	10 (11)	1 (2)	1 (2)
n	205	214	86	95	43	57
Mean	0.2	0.4	1.1	1.4	0.4	0.5
SD	1.02	1.61	2.72	3.87	1.26	1.40
S.E.	0.07	0.11	0.29	0.40	0.19	0.19
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 9	0, 15	0, 19	0, 30	0, 7	0, 9

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-GD-PALT2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of Gd-enhancing lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 5 of 8

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
303 Week 48						
0	166 (89)	164 (85)	60 (88)	69 (92)	31 (79)	36 (80)
1	10 (5)	17 (9)	4 (6)	3 (4)	4 (10)	4 (9)
2	6 (3)	6 (3)	2 (3)	0	1 (3)	4 (9)
3-4	1 (<1)	4 (2)	2 (3)	1 (1)	2 (5)	0
>=5	4 (2)	3 (2)	0	2 (3)	1 (3)	1 (2)
n	187	194	68	75	39	45
Mean	0.4	0.4	0.2	0.3	0.5	0.4
SD	1.88	1.29	0.71	1.15	1.21	1.18
S.E.	0.14	0.09	0.09	0.13	0.19	0.18
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 23	0, 13	0, 4	0, 7	0, 5	0, 7

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-GD-PALT2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of Gd-enhancing lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 6 of 8

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
303 Week 96						
0	159 (88)	153 (84)	56 (88)	67 (94)	26 (72)	34 (79)
1	11 (6)	18 (10)	8 (13)	2 (3)	5 (14)	4 (9)
2	4 (2)	3 (2)	0	0	2 (6)	4 (9)
3-4	4 (2)	5 (3)	0	0	2 (6)	1 (2)
>=5	2 (1)	4 (2)	0	2 (3)	1 (3)	0
n	180	183	64	71	36	43
Mean	0.3	0.4	0.1	0.2	0.6	0.3
SD	1.50	1.22	0.33	0.84	1.38	0.75
S.E.	0.11	0.09	0.04	0.10	0.23	0.11
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 1.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 16	0, 11	0, 1	0, 5	0, 6	0, 3

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-GD-PALT2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of Gd-enhancing lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 7 of 8

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
303 Week 144						
0	135 (88)	135 (85)	46 (82)	56 (97)	26 (87)	36 (90)
1	14 (9)	11 (7)	9 (16)	1 (2)	3 (10)	2 (5)
2	2 (1)	3 (2)	1 (2)	1 (2)	0	1 (3)
3-4	1 (<1)	5 (3)	0	0	0	0
>=5	2 (1)	4 (3)	0	0	1 (3)	1 (3)
n	154	158	56	58	30	40
Mean	0.2	0.4	0.2	0.1	0.6	0.4
SD	0.70	1.25	0.44	0.29	2.56	1.61
S.E.	0.06	0.10	0.06	0.04	0.47	0.25
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 5	0, 8	0, 2	0, 2	0, 14	0, 10

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-GD-PALT2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of Gd-enhancing lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 8 of 8

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
303 Week 192						
0	122 (87)	124 (86)	40 (83)	47 (87)	26 (84)	31 (84)
1	13 (9)	7 (5)	4 (8)	4 (7)	4 (13)	1 (3)
2	1 (<1)	6 (4)	1 (2)	0	0	2 (5)
3-4	3 (2)	1 (<1)	1 (2)	2 (4)	1 (3)	1 (3)
>=5	2 (1)	6 (4)	2 (4)	1 (2)	0	2 (5)
n	141	144	48	54	31	37
Mean	0.3	0.5	0.5	0.3	0.2	0.6
SD	0.91	1.78	1.54	0.96	0.62	2.03
S.E.	0.08	0.15	0.22	0.13	0.11	0.33
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 7	0, 17	0, 9	0, 5	0, 3	0, 11

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-GD-PALT2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 47: MRI: Number of New T1 Hypointense Lesions by Visit – Study 303 MRI Cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 Data Combined) – Observed Data Prior to Alternative MS Medication

MRI: Number of new T1 hypointense lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 1 of 11

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in MRI cohort	211	221	104	101	48	60
301/302 Baseline to Week 48						
0	106 (51)	107 (49)	40 (41)	32 (32)	23 (50)	22 (37)
1	35 (17)	38 (18)	11 (11)	14 (14)	8 (17)	11 (19)
2	26 (13)	28 (13)	9 (9)	13 (13)	3 (7)	8 (14)
3-4	19 (9)	20 (9)	17 (17)	15 (15)	5 (11)	11 (19)
>=5	22 (11)	24 (11)	21 (21)	26 (26)	7 (15)	7 (12)
n	208	217	98	100	46	59
Mean	1.9	1.6	3.0	3.1	2.6	2.5
SD	4.45	2.79	4.51	3.79	5.73	4.82
Median	0.0	1.0	1.0	2.0	0.5	1.0
25th, 75th percentile	0.0, 2.0	0.0, 2.0	0.0, 4.0	0.0, 5.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0
Min, Max	0, 41	0, 26	0, 23	0, 16	0, 33	0, 28
Adjusted mean (95% CI) (a)	1.3 (1.1, 1.7)	1.4 (1.1, 1.7)	3.1 (2.3, 4.1)	2.9 (2.1, 3.9)	2.3 (1.5, 3.7)	2.2 (1.5, 3.2)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Abbreviation: NA=Not calculated due to the limited sample size.

(a) Based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T1 lesions of Studies 301 and 302.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-T1-PALT-VST2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of new T1 hypointense lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 2 of 11

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
301/302 Week 48 to Week 96						
0	149 (73)	158 (75)	37 (44)	34 (36)	26 (59)	32 (56)
1	35 (17)	21 (10)	18 (21)	21 (22)	7 (16)	15 (26)
2	7 (3)	12 (6)	7 (8)	13 (14)	6 (14)	1 (2)
3-4	7 (3)	11 (5)	10 (12)	13 (14)	2 (5)	6 (11)
>=5	6 (3)	9 (4)	13 (15)	14 (15)	3 (7)	3 (5)
n	204	211	85	95	44	57
Mean	0.5	0.7	2.3	2.5	1.3	1.0
SD	1.29	1.62	3.96	4.18	2.71	1.66
Median	0.0	0.0	1.0	1.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 1.5	0.0, 1.0
Min, Max	0, 10	0, 13	0, 23	0, 28	0, 14	0, 7
Adjusted mean (95% CI) (a)	0.4 (0.3, 0.6)	0.6 (0.4, 0.7)	2.3 (1.6, 3.3)	2.0 (1.4, 2.9)	1.1 (0.6, 1.9)	0.7 (0.5, 1.2)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Abbreviation: NA=Not calculated due to the limited sample size.

(a) Based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T1 lesions of Studies 301 and 302.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-T1-PALT-VST2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of new T1 hypointense lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 3 of 11

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
303 Baseline to Week 48						
0	130 (72)	122 (67)	32 (48)	34 (47)	21 (54)	25 (56)
1	24 (13)	25 (14)	16 (24)	19 (26)	8 (21)	12 (27)
2	9 (5)	15 (8)	5 (8)	7 (10)	3 (8)	2 (4)
3-4	6 (3)	11 (6)	7 (11)	5 (7)	1 (3)	1 (2)
>=5	11 (6)	9 (5)	6 (9)	7 (10)	6 (15)	5 (11)
n	180	182	66	72	39	45
Mean	0.7	0.9	1.6	1.8	2.1	1.3
SD	1.72	2.09	3.36	4.09	4.31	2.71
Median	0.0	0.0	1.0	1.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 2.0	0.0, 2.0	0.0, 2.0	0.0, 1.0
Min, Max	0, 11	0, 13	0, 24	0, 29	0, 18	0, 13
Adjusted mean (95% CI) (a)	0.6 (0.4, 0.8)	0.7 (0.5, 1.0)	1.3 (0.8, 2.1)	1.3 (0.8, 2.1)	1.6 (0.9, 3.0)	0.8 (0.5, 1.5)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Abbreviation: NA=Not calculated due to the limited sample size.

(a) Based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T1 lesions of Studies 301 and 302.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-T1-PALT-VST2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of new T1 hypointense lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 4 of 11

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
303 Week 48 to Week 96						
0	121 (76)	113 (71)	44 (75)	53 (82)	26 (72)	29 (71)
1	15 (9)	15 (9)	8 (14)	4 (6)	4 (11)	2 (5)
2	6 (4)	9 (6)	4 (7)	4 (6)	0	4 (10)
3-4	9 (6)	10 (6)	1 (2)	3 (5)	2 (6)	5 (12)
>=5	8 (5)	13 (8)	2 (3)	1 (2)	4 (11)	1 (2)
n	159	160	59	65	36	41
Mean	0.8	1.0	0.5	0.5	1.2	0.8
SD	2.10	2.43	1.09	1.47	2.56	1.34
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 0.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0
Min, Max	0, 18	0, 19	0, 5	0, 10	0, 8	0, 5
Adjusted mean (95% CI) (a)	0.6 (0.4, 0.9)	0.7 (0.5, 1.1)	0.4 (0.2, 0.9)	0.3 (0.2, 0.7)	0.9 (0.4, 2.1)	0.5 (0.2, 1.0)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Abbreviation: NA=Not calculated due to the limited sample size.

(a) Based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T1 lesions of Studies 301 and 302.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-T1-PALT-VST2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of new T1 hypointense lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 5 of 11

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
303 Week 96 to Week 144						
0	100 (74)	100 (69)	44 (85)	39 (80)	19 (66)	32 (82)
1	21 (15)	18 (13)	5 (10)	4 (8)	5 (17)	2 (5)
2	4 (3)	5 (3)	2 (4)	3 (6)	1 (3)	0
3-4	7 (5)	11 (8)	0	1 (2)	3 (10)	2 (5)
>=5	4 (3)	10 (7)	1 (2)	2 (4)	1 (3)	3 (8)
n	136	144	52	49	29	39
Mean	0.7	0.9	0.3	0.7	0.8	0.7
SD	1.69	1.98	1.06	1.94	1.42	1.69
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 1.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 11	0, 11	0, 7	0, 11	0, 5	0, 7
Adjusted mean (95% CI) (a)	0.5 (0.3, 0.7)	0.6 (0.4, 0.9)	0.2 (0.1, 0.5)	0.4 (0.2, 0.8)	0.7 (0.3, 1.6)	0.3 (0.1, 0.8)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Abbreviation: NA=Not calculated due to the limited sample size.

(a) Based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T1 lesions of Studies 301 and 302.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-T1-PALT-VST2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of new T1 hypointense lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 6 of 11

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
303 Week 144 to Week 192						
0	96 (75)	91 (68)	35 (80)	34 (76)	22 (76)	28 (78)
1	13 (10)	17 (13)	4 (9)	3 (7)	3 (10)	2 (6)
2	8 (6)	8 (6)	0	4 (9)	0	3 (8)
3-4	5 (4)	9 (7)	2 (5)	2 (4)	3 (10)	2 (6)
>=5	6 (5)	8 (6)	3 (7)	2 (4)	1 (3)	1 (3)
n	128	133	44	45	29	36
Mean	0.7	1.0	0.8	1.3	0.7	1.0
SD	1.83	2.53	2.08	4.32	1.54	3.87
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 0.5	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 13	0, 20	0, 10	0, 26	0, 7	0, 23
Adjusted mean (95% CI) (a)	0.6 (0.3, 0.9)	0.7 (0.4, 1.1)	0.5 (0.2, 1.1)	0.8 (0.3, 1.7)	0.5 (0.2, 1.5)	0.7 (0.3, 1.7)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Abbreviation: NA=Not calculated due to the limited sample size.

(a) Based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T1 lesions of Studies 301 and 302.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-T1-PALT-VST2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of new T1 hypointense lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 7 of 11

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
301/302 Baseline to Week 96						
0	84 (41)	97 (46)	30 (35)	22 (23)	17 (39)	17 (30)
1	45 (22)	35 (16)	7 (8)	10 (11)	6 (14)	7 (12)
2	22 (11)	25 (12)	4 (5)	8 (8)	3 (7)	12 (21)
3-4	25 (12)	18 (8)	15 (17)	17 (18)	8 (18)	7 (12)
>=5	28 (14)	38 (18)	30 (35)	38 (40)	10 (23)	14 (25)
n	204	213	86	95	44	57
Mean	2.3	2.2	4.9	5.7	4.0	3.6
SD	4.25	3.86	7.39	7.03	8.07	6.06
Median	1.0	1.0	3.0	4.0	1.0	2.0
25th, 75th percentile	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 7.0	1.0, 8.0	0.0, 4.0	0.0, 4.0
Min, Max	0, 36	0, 34	0, 44	0, 44	0, 47	0, 32
Adjusted mean (95% CI) (a)	1.7 (1.4, 2.1)	1.9 (1.5, 2.4)	5.1 (3.8, 6.9)	5.0 (3.8, 6.7)	3.5 (2.3, 5.4)	3.0 (2.0, 4.3)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Abbreviation: NA=Not calculated due to the limited sample size.

(a) Based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T1 lesions of Studies 301 and 302.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-T1-PALT-VST2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of new T1 hypointense lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 8 of 11

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
301/302 Baseline to 303						
Week 48						
0	67 (37)	75 (41)	18 (27)	12 (17)	9 (23)	9 (20)
1	38 (21)	28 (15)	6 (9)	6 (8)	6 (15)	7 (16)
2	21 (12)	22 (12)	4 (6)	7 (10)	4 (10)	7 (16)
3-4	23 (13)	17 (9)	6 (9)	9 (13)	7 (18)	7 (16)
>=5	30 (17)	40 (22)	32 (48)	37 (52)	13 (33)	15 (33)
n	179	182	66	71	39	45
Mean	2.8	3.1	6.8	7.9	6.3	5.5
SD	4.73	5.44	9.69	10.79	12.29	8.85
Median	1.0	1.0	4.0	5.0	3.0	2.0
25th, 75th percentile	0.0, 3.0	0.0, 4.0	0.0, 10.0	1.0, 11.0	1.0, 6.0	1.0, 6.0
Min, Max	0, 30	0, 47	0, 51	0, 73	0, 64	0, 45
Adjusted mean	2.2	2.6	6.4	6.7	5.3	4.1
(95% CI) (a)	(1.8, 2.8)	(2.0, 3.2)	(4.6, 9.0)	(4.8, 9.3)	(3.4, 8.2)	(2.7, 6.3)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Abbreviation: NA=Not calculated due to the limited sample size.

(a) Based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T1 lesions of Studies 301 and 302.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-T1-PALT-VST2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of new T1 hypointense lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 9 of 11

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
301/302 Baseline to 303						
Week 96						
0	56 (34)	67 (39)	15 (24)	9 (14)	9 (25)	7 (17)
1	27 (16)	27 (16)	5 (8)	6 (9)	4 (11)	6 (14)
2	23 (14)	16 (9)	4 (6)	9 (14)	3 (8)	6 (14)
3-4	27 (16)	20 (12)	7 (11)	7 (11)	6 (17)	6 (14)
>=5	34 (20)	43 (25)	31 (50)	35 (53)	14 (39)	17 (40)
n	167	173	62	66	36	42
Mean	3.7	3.8	6.4	8.5	7.8	6.0
SD	6.29	6.13	8.37	12.00	13.74	9.42
Median	2.0	1.0	4.5	5.0	3.0	3.0
25th, 75th percentile	0.0, 4.0	0.0, 4.0	1.0, 9.0	2.0, 12.0	0.5, 7.5	1.0, 7.0
Min, Max	0, 39	0, 37	0, 53	0, 83	0, 65	0, 45
Adjusted mean	2.9	3.2	6.1	6.7	6.4	4.2
(95% CI) (a)	(2.3, 3.7)	(2.6, 4.1)	(4.3, 8.7)	(4.8, 9.5)	(4.1, 10.0)	(2.8, 6.5)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Abbreviation: NA=Not calculated due to the limited sample size.

(a) Based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T1 lesions of Studies 301 and 302.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-T1-PALT-VST2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of new T1 hypointense lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 10 of 11

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
301/302 Baseline to 303						
Week 144						
0	44 (30)	51 (34)	10 (19)	6 (12)	7 (23)	7 (18)
1	24 (17)	22 (15)	4 (8)	4 (8)	3 (10)	6 (15)
2	19 (13)	14 (9)	5 (9)	5 (10)	4 (13)	4 (10)
3-4	30 (21)	22 (15)	6 (11)	6 (12)	3 (10)	6 (15)
>=5	28 (19)	41 (27)	28 (53)	29 (58)	13 (43)	17 (43)
n	145	150	53	50	30	40
Mean	3.9	4.7	6.8	9.5	6.8	6.6
SD	6.86	7.38	8.66	14.32	10.98	9.95
Median	2.0	2.0	5.0	5.0	3.0	3.0
25th, 75th percentile	0.0, 4.0	0.0, 6.0	1.0, 9.0	2.0, 13.0	1.0, 8.0	1.0, 7.0
Min, Max	0, 46	0, 42	0, 53	0, 94	0, 51	0, 52
Adjusted mean	3.0	3.7	6.2	7.3	6.3	4.7
(95% CI) (a)	(2.4, 3.9)	(2.9, 4.7)	(4.3, 9.0)	(5.0, 10.7)	(3.9, 10.2)	(3.0, 7.2)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Abbreviation: NA=Not calculated due to the limited sample size.

(a) Based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T1 lesions of Studies 301 and 302.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-T1-PALT-VST2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of new T1 hypointense lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 11 of 11

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
301/302 Baseline to 303						
Week 192						
0	37 (27)	41 (29)	11 (23)	6 (12)	7 (23)	7 (19)
1	24 (18)	25 (18)	3 (6)	4 (8)	4 (13)	5 (14)
2	12 (9)	15 (11)	4 (9)	7 (14)	4 (13)	4 (11)
3-4	32 (23)	18 (13)	3 (6)	6 (12)	1 (3)	5 (14)
>=5	32 (23)	40 (29)	26 (55)	28 (55)	15 (48)	16 (43)
n	137	139	47	51	31	37
Mean	4.5	5.2	7.6	10.4	7.1	5.9
SD	7.96	8.65	9.66	17.67	11.47	9.33
Median	2.0	2.0	5.0	5.0	4.0	4.0
25th, 75th percentile	0.0, 4.0	0.0, 6.0	1.0, 11.0	2.0, 14.0	1.0, 8.0	1.0, 7.0
Min, Max	0, 47	0, 62	0, 53	0, 120	0, 54	0, 52
Adjusted mean	3.6	4.0	6.5	7.5	6.5	4.4
(95% CI) (a)	(2.8, 4.6)	(3.1, 5.2)	(4.4, 9.7)	(5.1, 11.0)	(4.0, 10.5)	(2.8, 7.0)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Abbreviation: NA=Not calculated due to the limited sample size.

(a) Based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T1 lesions of Studies 301 and 302.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-T1-PALT-VST2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 48: MRI: Number of New or Newly Enlarging T2 Lesions by Visit – Study 303 MRI Cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 Data Combined) – Observed Data Prior to Alternative MS Medication

MRI: Number of new or newly enlarging T2 lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 1 of 11

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
Number of subjects in MRI cohort	211	221	104	101	48	60
301/302 Baseline to Week 48						
0	95 (46)	96 (44)	30 (31)	21 (21)	14 (30)	20 (34)
1	42 (20)	34 (16)	5 (5)	7 (7)	9 (20)	10 (17)
2	23 (11)	21 (10)	5 (5)	7 (7)	3 (7)	5 (8)
3	13 (6)	17 (8)	4 (4)	4 (4)	7 (15)	5 (8)
>=4	35 (17)	49 (23)	54 (55)	61 (61)	13 (28)	19 (32)
n	208	217	98	100	46	59
Mean	2.5	2.8	7.3	8.9	4.4	5.6
SD	5.04	6.17	9.83	12.34	8.75	14.96
Median	1.0	1.0	4.0	5.0	1.5	1.0
25th, 75th percentile	0.0, 2.0	0.0, 3.0	0.0, 9.0	1.0, 11.5	0.0, 4.0	0.0, 4.0
Min, Max	0, 37	0, 72	0, 41	0, 65	0, 53	0, 101
Adjusted mean (95% CI) (a)	1.9 (1.5, 2.4)	2.5 (2.0, 3.2)	7.7 (5.7, 10.5)	8.8 (6.5, 11.9)	3.5 (2.2, 5.6)	3.0 (2.0, 4.5)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Abbreviation: NA=Not calculated due to the limited sample size.

(a) Based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T2 lesions of Studies 301 and 302.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-T2-PALT-VST2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of new or newly enlarging T2 lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 2 of 11

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
301/302 Week 48 to Week 96						
0	131 (64)	130 (61)	29 (34)	30 (32)	18 (41)	27 (47)
1	35 (17)	35 (17)	4 (5)	9 (9)	9 (20)	11 (19)
2	13 (6)	7 (3)	7 (8)	8 (8)	4 (9)	4 (7)
3	7 (3)	10 (5)	9 (11)	9 (9)	2 (5)	2 (4)
>=4	18 (9)	30 (14)	36 (42)	39 (41)	11 (25)	13 (23)
n	204	212	85	95	44	57
Mean	1.1	1.7	5.6	6.3	3.0	2.6
SD	2.53	4.18	8.22	9.55	5.44	4.72
Median	0.0	0.0	3.0	3.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 7.0	0.0, 9.0	0.0, 3.5	0.0, 3.0
Min, Max	0, 19	0, 34	0, 42	0, 48	0, 28	0, 23
Adjusted mean (95% CI) (a)	0.9 (0.6, 1.1)	1.4 (1.0, 1.8)	5.7 (4.0, 8.4)	5.6 (3.9, 8.0)	2.6 (1.5, 4.5)	1.4 (0.8, 2.2)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Abbreviation: NA=Not calculated due to the limited sample size.

(a) Based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T2 lesions of Studies 301 and 302.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-T2-PALT-VST2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of new or newly enlarging T2 lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 3 of 11

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
303 Baseline to Week 48						
0	120 (64)	116 (60)	29 (43)	35 (47)	19 (49)	20 (44)
1	23 (12)	19 (10)	16 (24)	19 (26)	6 (15)	11 (24)
2	16 (9)	18 (9)	4 (6)	7 (9)	4 (10)	3 (7)
3	5 (3)	9 (5)	3 (4)	2 (3)	1 (3)	1 (2)
>=4	24 (13)	31 (16)	16 (24)	11 (15)	9 (23)	10 (22)
n	188	193	68	74	39	45
Mean	1.5	2.3	2.5	2.2	3.6	2.2
SD	4.09	6.26	4.64	5.52	6.77	3.98
Median	0.0	0.0	1.0	1.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	0.0, 1.0	0.0, 2.0	0.0, 3.0	0.0, 2.0	0.0, 3.0	0.0, 2.0
Min, Max	0, 42	0, 54	0, 28	0, 35	0, 27	0, 17
Adjusted mean (95% CI) (a)	1.0 (0.7, 1.4)	1.7 (1.3, 2.4)	2.3 (1.4, 3.7)	1.9 (1.2, 3.0)	3.7 (1.9, 7.0)	1.0 (0.5, 1.8)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Abbreviation: NA=Not calculated due to the limited sample size.

(a) Based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T2 lesions of Studies 301 and 302.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-T2-PALT-VST2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of new or newly enlarging T2 lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 4 of 11

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
303 Week 48 to Week 96						
0	123 (69)	111 (61)	45 (71)	53 (77)	21 (58)	26 (62)
1	14 (8)	17 (9)	8 (13)	5 (7)	4 (11)	5 (12)
2	12 (7)	15 (8)	5 (8)	2 (3)	4 (11)	4 (10)
3	7 (4)	7 (4)	1 (2)	4 (6)	0	2 (5)
>=4	23 (13)	32 (18)	4 (6)	5 (7)	7 (19)	5 (12)
n	179	182	63	69	36	42
Mean	1.8	2.2	0.9	0.9	2.3	1.4
SD	5.22	5.00	2.44	2.26	4.67	2.72
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 1.0	0.0, 2.0	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 2.0	0.0, 2.0
Min, Max	0, 42	0, 35	0, 13	0, 13	0, 19	0, 11
Adjusted mean (95% CI) (a)	1.3 (0.9, 1.8)	1.5 (1.0, 2.3)	0.9 (0.5, 1.6)	0.6 (0.3, 1.1)	1.6 (0.7, 3.4)	0.8 (0.4, 1.8)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Abbreviation: NA=Not calculated due to the limited sample size.

(a) Based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T2 lesions of Studies 301 and 302.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-T2-PALT-VST2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of new or newly enlarging T2 lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 5 of 11

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
303 Week 96 to Week 144						
0	96 (63)	103 (65)	38 (68)	40 (69)	18 (60)	30 (71)
1	25 (16)	17 (11)	11 (20)	10 (17)	5 (17)	3 (7)
2	10 (7)	6 (4)	1 (2)	1 (2)	2 (7)	3 (7)
3	6 (4)	3 (2)	4 (7)	3 (5)	1 (3)	0
>=4	16 (10)	30 (19)	2 (4)	4 (7)	4 (13)	6 (14)
n	153	159	56	58	30	42
Mean	1.4	2.0	0.8	1.3	1.7	2.0
SD	3.49	4.08	2.43	3.86	4.53	5.74
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0
Min, Max	0, 29	0, 21	0, 17	0, 19	0, 24	0, 32
Adjusted mean (95% CI) (a)	1.2 (0.8, 1.8)	1.6 (1.1, 2.3)	0.8 (0.4, 1.5)	1.0 (0.5, 1.8)	1.6 (0.7, 3.7)	1.0 (0.5, 2.1)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Abbreviation: NA=Not calculated due to the limited sample size.

(a) Based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T2 lesions of Studies 301 and 302.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-T2-PALT-VST2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of new or newly enlarging T2 lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 6 of 11

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
303 Week 144 to Week 192						
0	103 (73)	91 (63)	34 (74)	38 (72)	21 (70)	28 (72)
1	11 (8)	19 (13)	4 (9)	5 (9)	3 (10)	4 (10)
2	7 (5)	6 (4)	2 (4)	2 (4)	3 (10)	1 (3)
3	3 (2)	3 (2)	0	2 (4)	0	0
>=4	17 (12)	25 (17)	6 (13)	6 (11)	3 (10)	6 (15)
n	141	144	46	53	30	39
Mean	1.4	2.1	1.7	2.0	0.9	2.0
SD	3.56	5.44	4.42	6.11	1.84	7.60
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0
Min, Max	0, 24	0, 48	0, 19	0, 36	0, 6	0, 47
Adjusted mean (95% CI) (a)	1.1 (0.7, 1.7)	1.4 (0.8, 2.2)	1.1 (0.5, 2.4)	1.2 (0.5, 2.5)	0.6 (0.2, 1.8)	1.1 (0.5, 2.7)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Abbreviation: NA=Not calculated due to the limited sample size.

(a) Based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T2 lesions of Studies 301 and 302.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-T2-PALT-VST2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of new or newly enlarging T2 lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 7 of 11

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
301/302 Baseline to Week 96						
0	74 (36)	82 (38)	23 (27)	17 (18)	7 (16)	15 (26)
1	39 (19)	37 (17)	4 (5)	6 (6)	8 (18)	8 (14)
2	26 (13)	16 (7)	2 (2)	1 (1)	4 (9)	5 (9)
3	16 (8)	15 (7)	1 (1)	4 (4)	1 (2)	5 (9)
>=4	50 (24)	64 (30)	56 (65)	67 (71)	24 (55)	24 (42)
n	205	214	86	95	44	57
Mean	3.4	4.5	12.4	15.5	7.5	8.4
SD	6.79	9.74	15.97	19.84	13.49	18.36
Median	1.0	1.0	8.0	7.0	4.0	3.0
25th, 75th percentile	0.0, 3.0	0.0, 5.0	0.0, 18.0	2.0, 21.0	1.0, 7.0	0.0, 7.0
Min, Max	0, 52	0, 106	0, 81	0, 93	0, 81	0, 119
Adjusted mean (95% CI) (a)	2.8 (2.2, 3.5)	3.9 (3.1, 4.8)	13.0 (9.5, 17.8)	14.9 (11.0, 20.1)	6.4 (4.1, 9.9)	4.5 (3.0, 6.7)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Abbreviation: NA=Not calculated due to the limited sample size.

(a) Based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T2 lesions of Studies 301 and 302.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-T2-PALT-VST2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of new or newly enlarging T2 lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 8 of 11

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
301/302 Baseline to 303						
Week 48						
0	59 (31)	64 (33)	13 (19)	10 (14)	4 (10)	6 (13)
1	31 (16)	29 (15)	5 (7)	2 (3)	5 (13)	9 (20)
2	21 (11)	15 (8)	1 (1)	4 (5)	4 (10)	2 (4)
3	13 (7)	15 (8)	3 (4)	2 (3)	0	5 (11)
>=4	64 (34)	70 (36)	46 (68)	55 (75)	26 (67)	23 (51)
n	188	193	68	73	39	45
Mean	5.0	6.8	15.6	18.5	11.5	12.3
SD	10.21	14.66	18.86	24.09	18.98	22.86
Median	2.0	2.0	9.0	9.0	5.0	4.0
25th, 75th percentile	0.0, 5.0	0.0, 6.0	1.0, 22.5	4.0, 24.0	2.0, 10.0	1.0, 15.0
Min, Max	0, 94	0, 141	0, 84	0, 109	0, 98	0, 126
Adjusted mean	3.7	5.6	15.6	16.5	10.1	6.0
(95% CI) (a)	(3.0, 4.7)	(4.5, 7.0)	(11.0, 22.0)	(11.8, 23.0)	(6.4, 16.0)	(3.9, 9.2)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Abbreviation: NA=Not calculated due to the limited sample size.

(a) Based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T2 lesions of Studies 301 and 302.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-T2-PALT-VST2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of new or newly enlarging T2 lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 9 of 11

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
301/302 Baseline to 303						
Week 96						
0	51 (28)	55 (29)	12 (19)	10 (14)	3 (8)	5 (11)
1	33 (18)	26 (14)	5 (8)	1 (1)	6 (17)	7 (16)
2	14 (8)	18 (10)	1 (2)	4 (6)	2 (6)	2 (5)
3	12 (7)	10 (5)	2 (3)	2 (3)	1 (3)	4 (9)
>=4	73 (40)	78 (42)	44 (69)	52 (75)	24 (67)	26 (59)
n	183	187	64	69	36	44
Mean	6.7	8.0	15.5	18.9	13.6	13.6
SD	13.63	15.22	18.61	23.89	21.00	23.82
Median	2.0	2.0	10.0	9.0	6.0	5.0
25th, 75th percentile	0.0, 6.0	0.0, 8.0	1.0, 20.5	4.0, 25.0	1.5, 16.0	1.0, 17.0
Min, Max	0, 116	0, 115	0, 85	0, 122	0, 105	0, 132
Adjusted mean	5.0	6.7	15.2	15.8	11.1	6.9
(95% CI) (a)	(4.0, 6.3)	(5.3, 8.4)	(10.6, 21.7)	(11.2, 22.4)	(6.9, 17.7)	(4.5, 10.7)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Abbreviation: NA=Not calculated due to the limited sample size.

(a) Based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T2 lesions of Studies 301 and 302.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-T2-PALT-VST2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of new or newly enlarging T2 lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 10 of 11

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
301/302 Baseline to 303						
Week 144						
0	35 (23)	44 (28)	7 (13)	6 (10)	2 (6)	5 (12)
1	26 (17)	21 (13)	6 (11)	2 (3)	4 (13)	7 (17)
2	21 (14)	13 (8)	1 (2)	3 (5)	4 (13)	1 (2)
3	5 (3)	10 (6)	1 (2)	2 (3)	1 (3)	3 (7)
>=4	68 (44)	70 (44)	41 (73)	45 (78)	20 (65)	26 (62)
n	155	158	56	58	31	42
Mean	6.8	8.8	15.9	20.3	12.4	13.0
SD	12.21	15.47	18.86	26.89	15.85	20.17
Median	2.0	3.0	10.5	9.5	6.0	5.5
25th, 75th percentile	1.0, 7.0	0.0, 11.0	2.5, 19.0	5.0, 27.0	2.0, 15.0	1.0, 17.0
Min, Max	0, 86	0, 106	0, 85	0, 135	0, 64	0, 108
Adjusted mean	5.5	7.0	15.7	17.3	11.6	8.1
(95% CI) (a)	(4.4, 6.9)	(5.6, 8.9)	(11.0, 22.5)	(12.1, 24.8)	(7.1, 18.8)	(5.3, 12.4)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Abbreviation: NA=Not calculated due to the limited sample size.

(a) Based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T2 lesions of Studies 301 and 302.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-T2-PALT-VST2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

MRI: Number of new or newly enlarging T2 lesions by visit - Study 303 MRI cohort (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - observed data prior to alternative MS medication

Page 11 of 11

	BG00012 240 mg BID-> 240 mg BID	BG00012 240 mg TID-> 240 mg TID	Placebo-> BG00012 240 mg BID	Placebo-> BG00012 240 mg TID	GA-> BG00012 240 mg BID	GA-> BG00012 240 mg TID
301/302 Baseline to 303						
Week 192						
0	31 (22)	38 (26)	6 (13)	5 (9)	2 (6)	5 (13)
1	24 (17)	18 (12)	6 (13)	2 (4)	4 (13)	7 (18)
2	15 (10)	13 (9)	1 (2)	2 (4)	4 (13)	1 (3)
3	10 (7)	8 (6)	1 (2)	3 (6)	1 (3)	2 (5)
>=4	63 (44)	68 (47)	33 (70)	42 (78)	20 (65)	24 (62)
n	143	145	47	54	31	39
Mean	7.9	9.9	18.0	22.2	12.5	11.7
SD	14.51	18.62	22.00	30.34	16.72	18.26
Median	3.0	3.0	9.0	10.0	6.0	5.0
25th, 75th percentile	1.0, 8.0	0.0, 10.0	1.0, 23.0	5.0, 31.0	2.0, 13.0	1.0, 15.0
Min, Max	0, 90	0, 154	0, 86	0, 171	0, 66	0, 90
Adjusted mean	6.4	7.9	16.9	17.8	11.5	8.7
(95% CI) (a)	(5.0, 8.2)	(6.2, 10.1)	(11.3, 25.4)	(12.1, 26.2)	(7.0, 19.0)	(5.6, 13.6)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: Abbreviation: NA=Not calculated due to the limited sample size.

(a) Based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T2 lesions of Studies 301 and 302.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-MRI-T2-PALT-VST2.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 49: Summary of Proportion of Subjects Relapsed (INEC Confirmed Relapses) at 24 Weeks - ITT Population - Study 109MS301

Summary of proportion of subjects relapsed (INEC confirmed relapses)
at 24 weeks - ITT population: Study 109MS301
Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	408 (100)	410 (100)	416 (100)
Number of subjects relapsed			
Yes	66 (16)	42 (10)	44 (11)
No (Censored) (a)	342 (84)	368 (90)	372 (89)
Estimated proportion (b) of subjects relapsed at			
0 weeks	0.000	0.000	0.000
12 weeks	0.095	0.059	0.074
24 weeks	0.167	0.110	0.115
Number of subjects at risk (b)			
0 weeks	408	410	416
12 weeks	356	353	346
24 weeks	321	324	322

NOTE 1: Only relapses confirmed by the INEC are included in the analysis.

2: Subjects who did not experience a relapse prior to switching to alternative MS medications or withdrew from study are censored at the time of switch/withdrawal.

(a) Subjects who did not have a relapse.

(b) Based on the Kaplan-Meier product limit method, up to 24 weeks.

(c) Based on Cox proportion hazards model, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.

Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects relapsed within the 24 weeks follow-up is less than the specified percentage.

SOURCE: BG12MS/ISE/ADHOC/T-RLPSI-24WK-301.SAS

DATE: 06JAN2016

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of proportion of subjects relapsed (INEC confirmed relapses)
at 24 weeks - ITT population: Study 109MS301
Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Time (weeks) to first relapse (b)			
10th percentile	13.57	22.00	20.14
25th percentile	NA	NA	NA
50th percentile (Median)	NA	NA	NA
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.62 (0.42, 0.91)	0.68 (0.46, 1.00)
Percentage reduction (active versus placebo) (95% CI) (c)		38.3 (9.0, 58.1)	32.1 (0.5, 53.6)
p-value (compared to placebo) (c)		0.0149	0.0471

NOTE 1: Only relapses confirmed by the INEC are included in the analysis.

2: Subjects who did not experience a relapse prior to switching to alternative MS medications or withdrew from study are censored at the time of switch/withdrawal.

(a) Subjects who did not have a relapse.

(b) Based on the Kaplan-Meier product limit method, up to 24 weeks.

(c) Based on Cox proportion hazards model, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.

Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects relapsed within the 24 weeks follow-up is less than the specified percentage.

SOURCE: BG12MS/ISE/ADHOC/T-RLPSI-24WK-301.SAS

DATE: 06JAN2016

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 50: Summary of Proportion of Subjects Relapsed (INEC Confirmed Relapses) at 24 Weeks - ITT Population - Study 109MS302

Summary of proportion of subjects relapsed (INEC confirmed relapses)
at 24 weeks - ITT population: Study 109MS302
Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of subjects in ITT population	363 (100)	359 (100)	345 (100)	350 (100)
Number of subjects relapsed				
Yes	82 (23)	46 (13)	38 (11)	47 (13)
No (Censored) (a)	281 (77)	313 (87)	307 (89)	303 (87)
Estimated proportion of subjects relapsed at (b)				
0 weeks	0.000	0.000	0.000	0.000
12 weeks	0.122	0.095	0.075	0.085
24 weeks	0.231	0.135	0.117	0.139
Number of subjects at risk (b)				
0 weeks	363	359	345	350
12 weeks	311	304	292	308
24 weeks	265	274	269	281

NOTE 1: Only relapses confirmed by the INEC are included in the analysis.

2: Subjects who did not experience a relapse prior to switching to alternative MS medications or withdrew from study are censored at the time of switch/withdrawal.

(a) Subjects who did not have a relapse.

(b) Based on the Kaplan-Meier product limit method, up to 24 weeks.

(c) Based on Cox proportion hazards model, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.

Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects relapsed within the 24 weeks follow-up is less than the specified percentage.

SOURCE: BG12MS/ISE/ADHOC/T-RLPSI-24WK-302.SAS

DATE: 06JAN2016

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of proportion of subjects relapsed (INEC confirmed relapses)
at 24 weeks - ITT population: Study 109MS302
Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Time (weeks) to first relapse (b)				
10 percentile	9.00	14.00	16.71	15.86
25 percentile	NA	NA	NA	NA
50 percentile (Median)	NA	NA	NA	NA
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.59 (0.41, 0.85)	0.50 (0.34, 0.74)	0.58 (0.40, 0.83)
Percentage reduction (active versus placebo) (95% CI) (c)		41.1 (15.4, 59.0)	49.6 (25.9, 65.7)	42.0 (16.9, 59.5)
p-value (compared to placebo) (c)		0.0042	0.0005	0.0030

NOTE 1: Only relapses confirmed by the INEC are included in the analysis.

2: Subjects who did not experience a relapse prior to switching to alternative MS medications or withdrew from study are censored at the time of switch/withdrawal.

(a) Subjects who did not have a relapse.

(b) Based on the Kaplan-Meier product limit method, up to 24 weeks.

(c) Based on Cox proportion hazards model, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.

Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects relapsed within the 24 weeks follow-up is less than the specified percentage.

SOURCE: BG12MS/ISE/ADHOC/T-RLPSI-24WK-302.SAS

DATE: 06JAN2016

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Table 51: Summary of Proportion of Subjects Relapsed at 24 Weeks - ITT Population - Study C-1900

Summary of proportion of subjects relapsed at 24 weeks - ITT population: Study C-1900
Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 120 mg QD	BG00012 120 mg TID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	65 (100)	64 (100)	64 (100)	63 (100)
Number of subjects relapsed				
Yes	16 (25)	11 (17)	20 (31)	12 (19)
No (Censored) (a)	49 (75)	53 (83)	44 (69)	51 (81)
Estimated proportion (b) of subjects relapsed at				
0 weeks	0.000	0.000	0.000	0.000
12 weeks	0.203	0.141	0.225	0.101
24 weeks	0.251	0.173	0.324	0.207
Number of subjects at risk (b)				
0 weeks	65	64	64	63
12 weeks	51	54	47	51
24 weeks	28	18	19	25
Time (weeks) to first relapse (b)				
10th percentile	9.29	6.86	3.86	9.86
25th percentile	19.86	NA	15.57	NA
50th percentile (Median)	NA	NA	NA	NA

NOTE: Only protocol-defined relapses are included in this table.

(a) Subjects who did not have a relapse.

(b) Based on the Kaplan-Meier product limit method, up to 24 weeks.

(c) Based on Cox proportion hazards model, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40) and number of relapses in the 1 year prior to study entry.

Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects relapsed within the 24 weeks follow-up is less than the specified percentage.

SOURCE: BG12MS/ISE/ADHOC/T-RLPSI-24WK-C1900.SAS

DATE: 06JAN2016

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Summary of proportion of subjects relapsed at 24 weeks - ITT population: Study C-1900
Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 120 mg QD	BG00012 120 mg TID	BG00012 240 mg TID
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.68 (0.31, 1.46)	1.47 (0.76, 2.85)	0.80 (0.38, 1.68)
Percentage reduction (active versus placebo) (95% CI) (c)		32.4 (-46.1, 68.7)	-47.0 (-185.2, 24.2)	20.4 (-68.3, 62.4)
p-value (compared to placebo) (c)		0.3195	0.2540	0.5498

NOTE: Only protocol-defined relapses are included in this table.

(a) Subjects who did not have a relapse.

(b) Based on the Kaplan-Meier product limit method, up to 24 weeks.

(c) Based on Cox proportion hazards model, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40) and number of relapses in the 1 year prior to study entry.

Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects relapsed within the 24 weeks follow-up is less than the specified percentage.

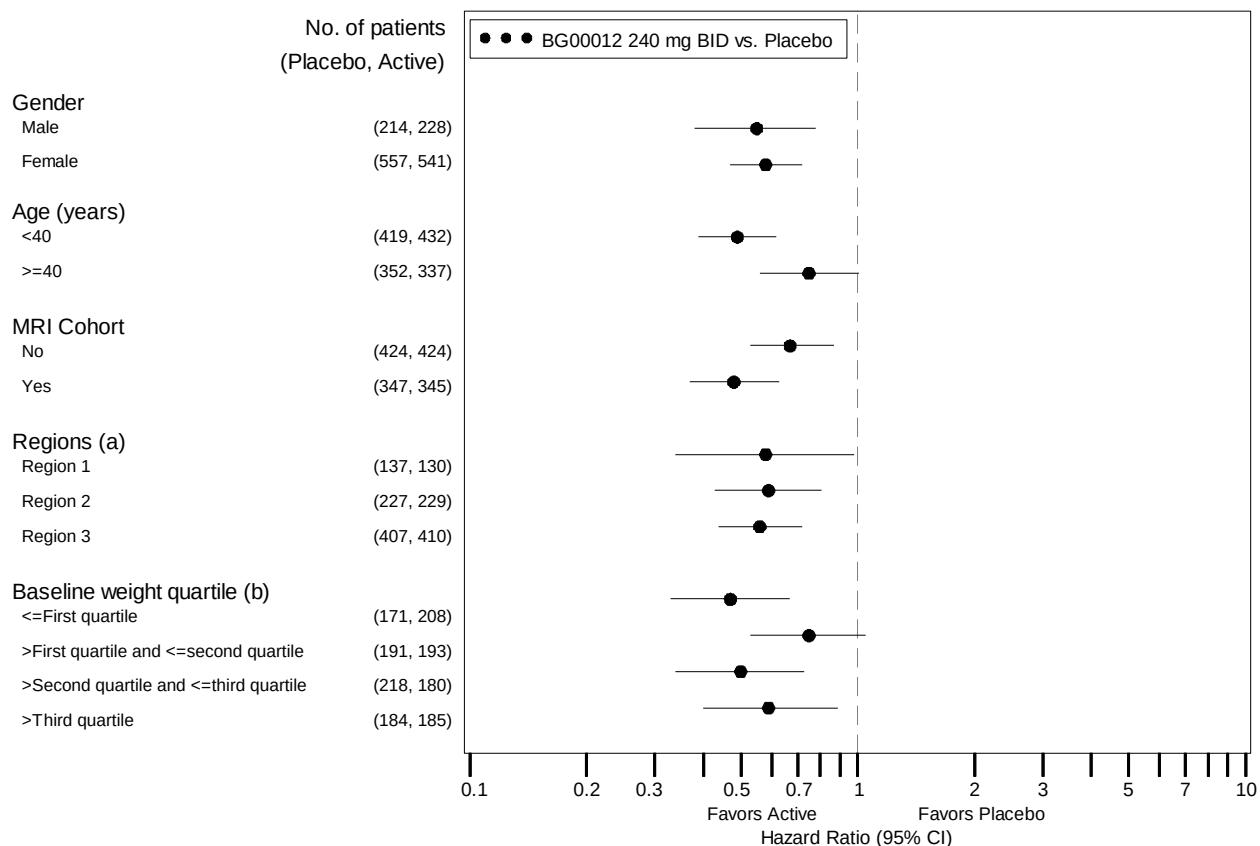
SOURCE: BG12MS/ISE/ADHOC/T-RLPSI-24WK-C1900.SAS

DATE: 06JAN2016

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Figure 1: Summary of Proportion of Subjects Relapsed (INEC Confirmed) at 2 Years by Demographics for BG00012 BID – Hazard Ratio and 95% CI – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)

Summary of proportion of subjects relapsed (INEC confirmed) at 2 years - hazard ratio and 95% CI ITT population - by baseline demographics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)



NOTE: Hazard ratio (active/placebo) and (95% CI) based on stratified Cox proportional hazards model with study as a stratifying variable, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry, except for the subgroup factor of interest.

(a) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

(b) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively

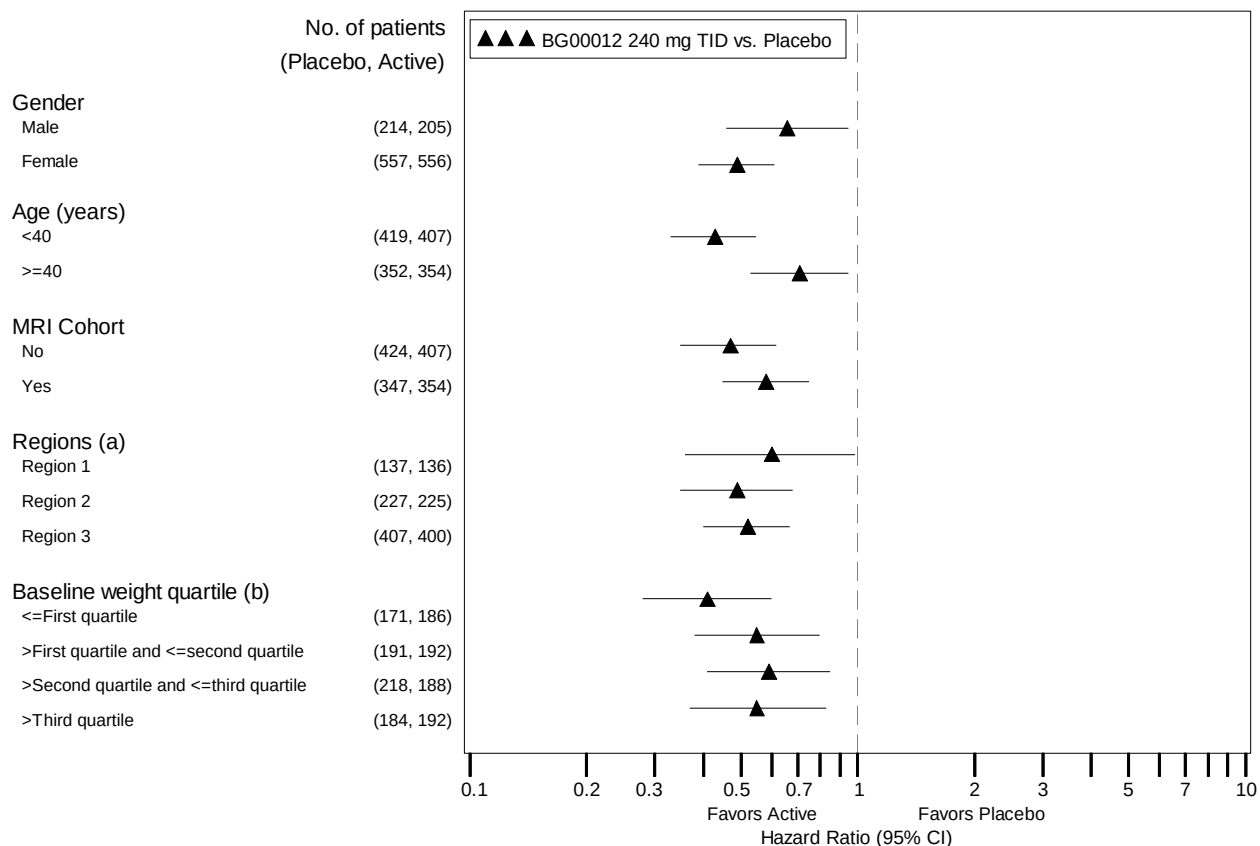
SOURCE: ISE/CSR/F-RLPS-FOREST-DM-BID-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Figure 2: Summary of Proportion of Subjects Relapsed (INEC Confirmed) at 2 Years by Demographics for BG00012 TID – Hazard Ratio and 95% CI – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)

Summary of proportion of subjects relapsed (INEC confirmed) at 2 years - hazard ratio and 95% CI ITT population - by baseline demographics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)



NOTE: Hazard ratio (active/placebo) and (95% CI) based on stratified Cox proportional hazards model with study as a stratifying variable, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry, except for the subgroup factor of interest.

(a) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

(b) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively

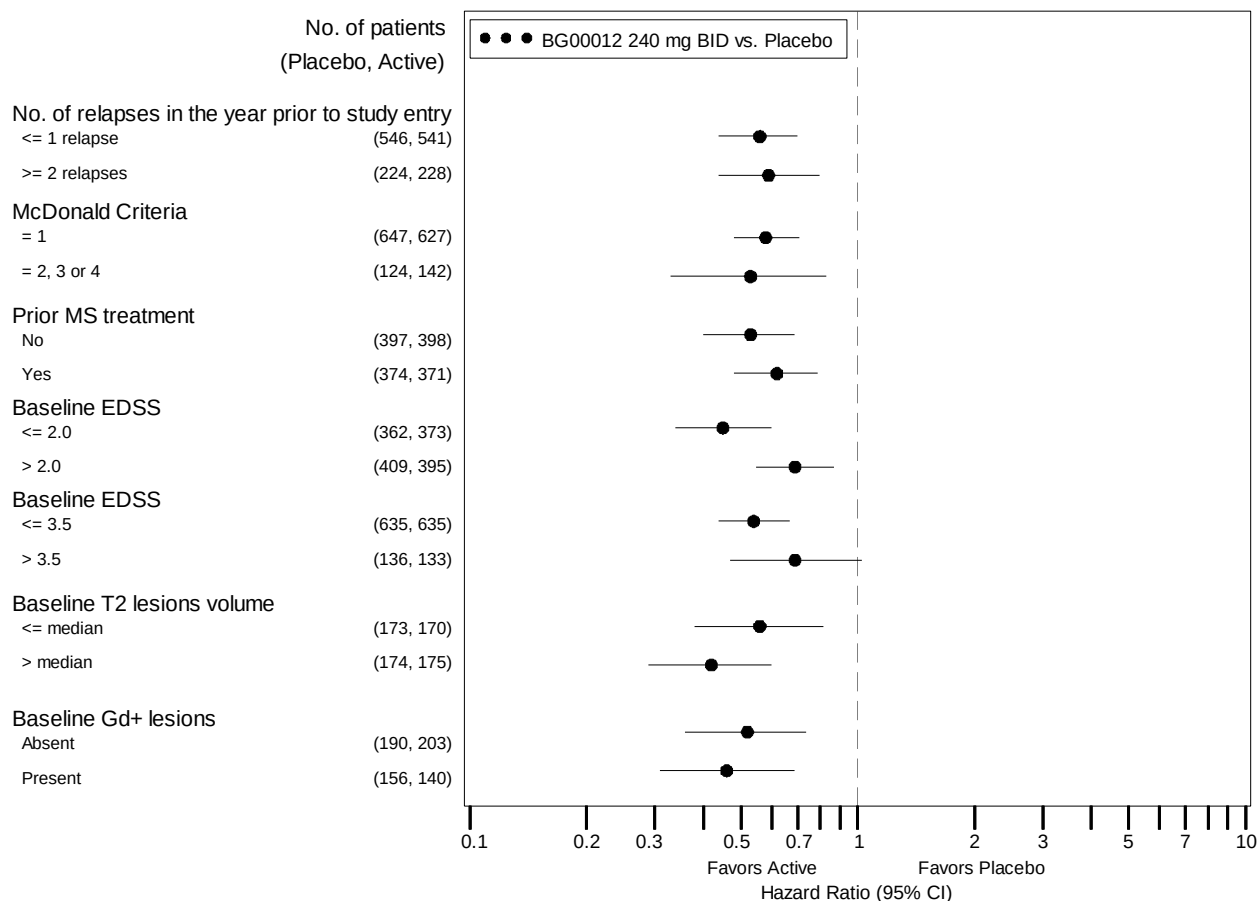
SOURCE: ISE/CSR/F-RLPS-FOREST-DM-TID-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Figure 3: Summary of Proportion of Subjects Relapsed (INEC Confirmed) at 2 Years by Baseline Disease Characteristics for BG00012 BID – Hazard Ratio and 95% CI – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)

Summary of proportion of subjects relapsed (INEC confirmed) at 2 years - hazard ratio and 95% CI ITT population - by baseline disease subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)



NOTE: Hazard ratio (active/placebo) and (95% CI) based on stratified Cox proportional hazards model with study as a stratifying variable, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry, except for the subgroup factor of interest.

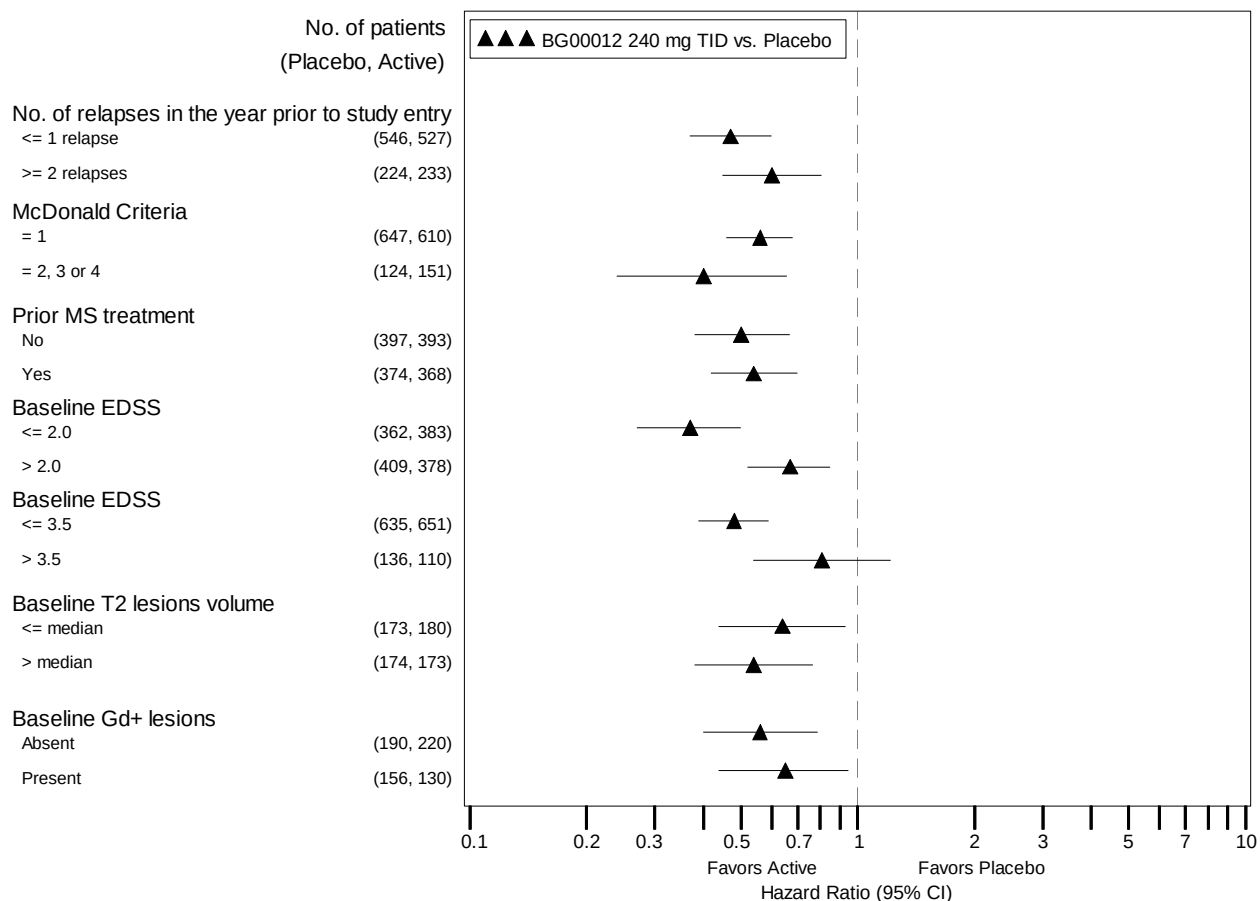
SOURCE: ISE/CSR/F-RLPS-FOREST-BS-BID-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Figure 4: Summary of Proportion of Subjects Relapsed (INEC Confirmed) at 2 Years by Baseline Disease Characteristics for BG00012 TID – Hazard Ratio and 95% CI – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)

Summary of proportion of subjects relapsed (INEC confirmed) at 2 years - hazard ratio and 95% CI ITT population - by baseline disease subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)



NOTE: Hazard ratio (active/placebo) and (95% CI) based on stratified Cox proportional hazards model with study as a stratifying variable, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry, except for the subgroup factor of interest.

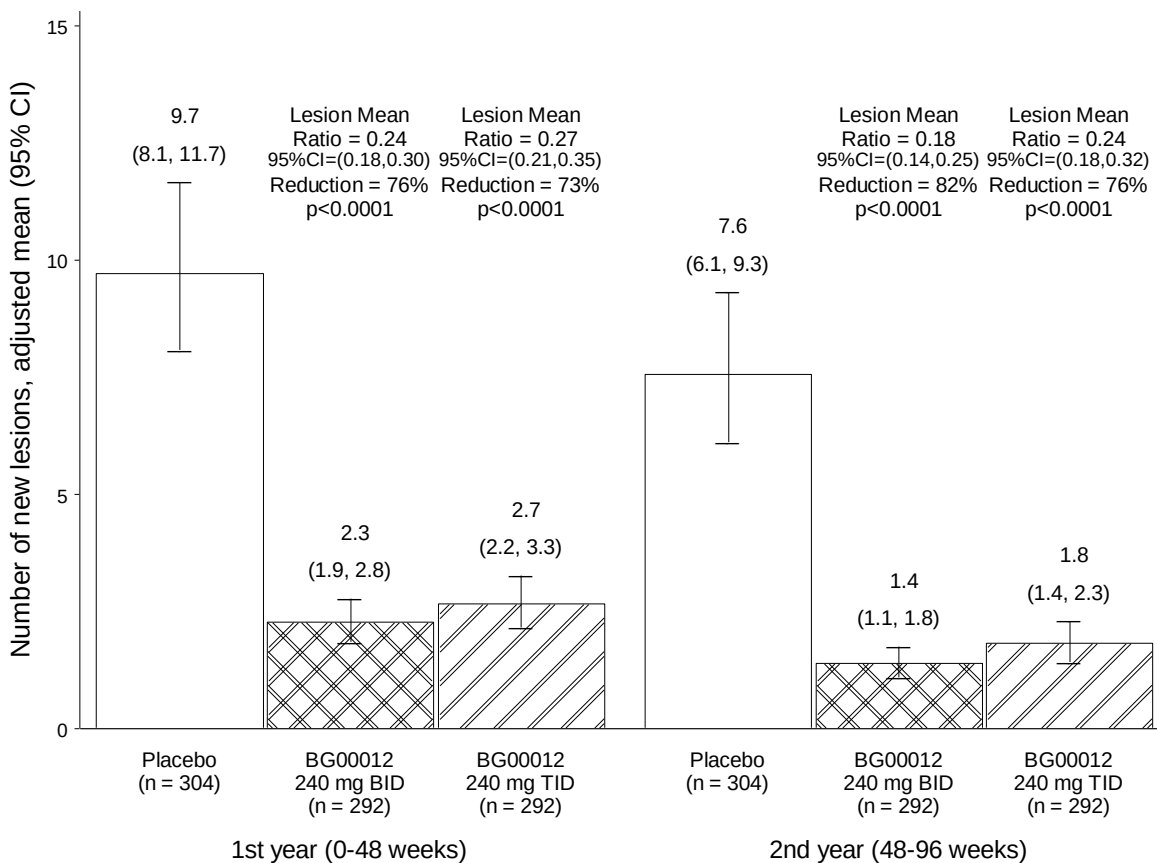
SOURCE: ISE/CSR/F-RLPS-FOREST-BS-TID-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Figure 5: Number of New or Newly Enlarging T2 Lesions at 1 and 2 Years – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

Number of new or newly-enlarging T2 lesions at 1st year (0-48 weeks) and 2nd year (48 to 96 weeks) - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)



NOTE 1: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

2: Percent difference and p-value are relative to placebo.

3: Percentage reduction, 95% CI and p-value for comparison between active and placebo groups are based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T2 lesions.

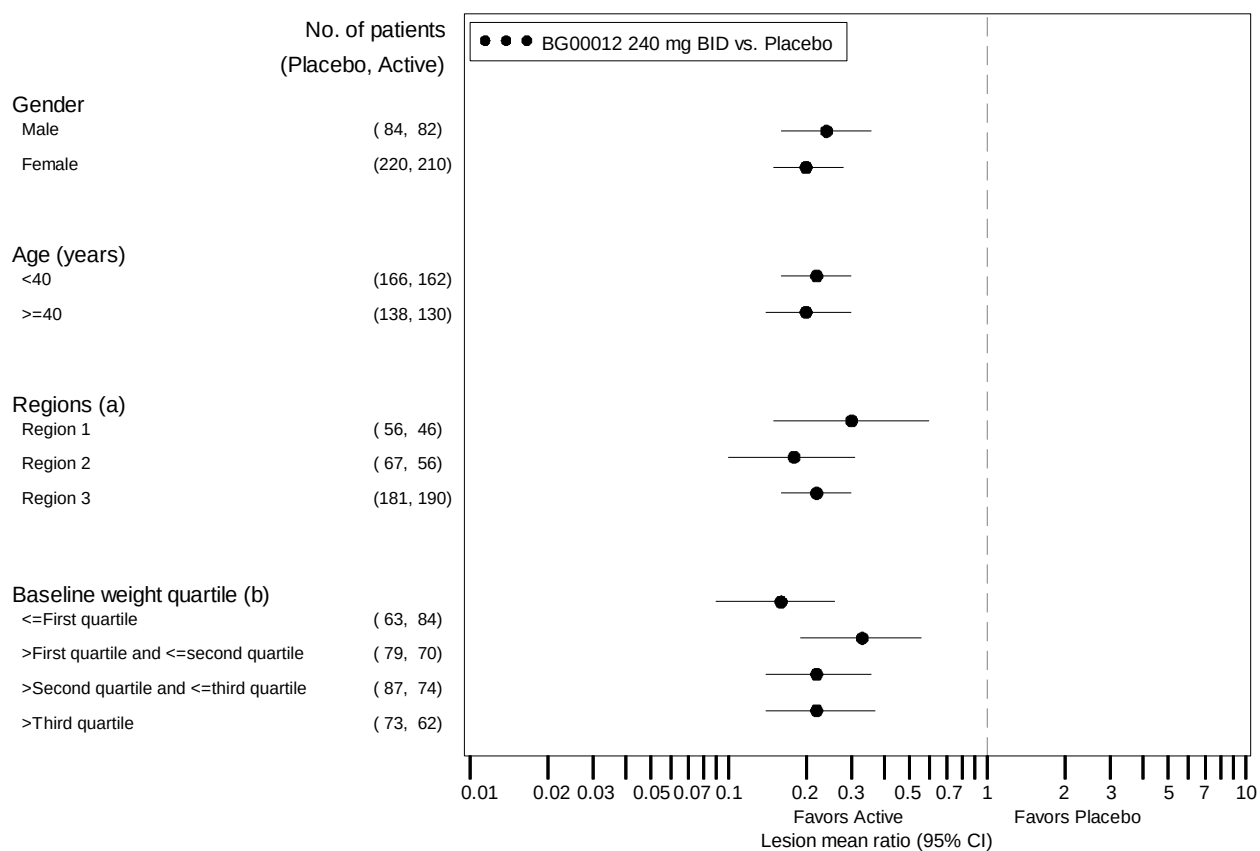
SOURCE: ISE/CSR/F-MRI-T2-CHGPR-POOL.SAS

DATE: 21NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Figure 6: Number of New or Newly Enlarging T2 Lesions at 2 Years by Demographics for BG00012 BID – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

Number of new or newly-enlarging T2 lesions at 2 years - MRI cohort by baseline demographics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)



NOTE: Lesion mean ratio (active/placebo) and (95% CI) based on negative binomial regression. In general, the model adjusted for study, region and baseline volume of T2 lesions, except for the subgroup factor of interest.

(a) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

(b) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively

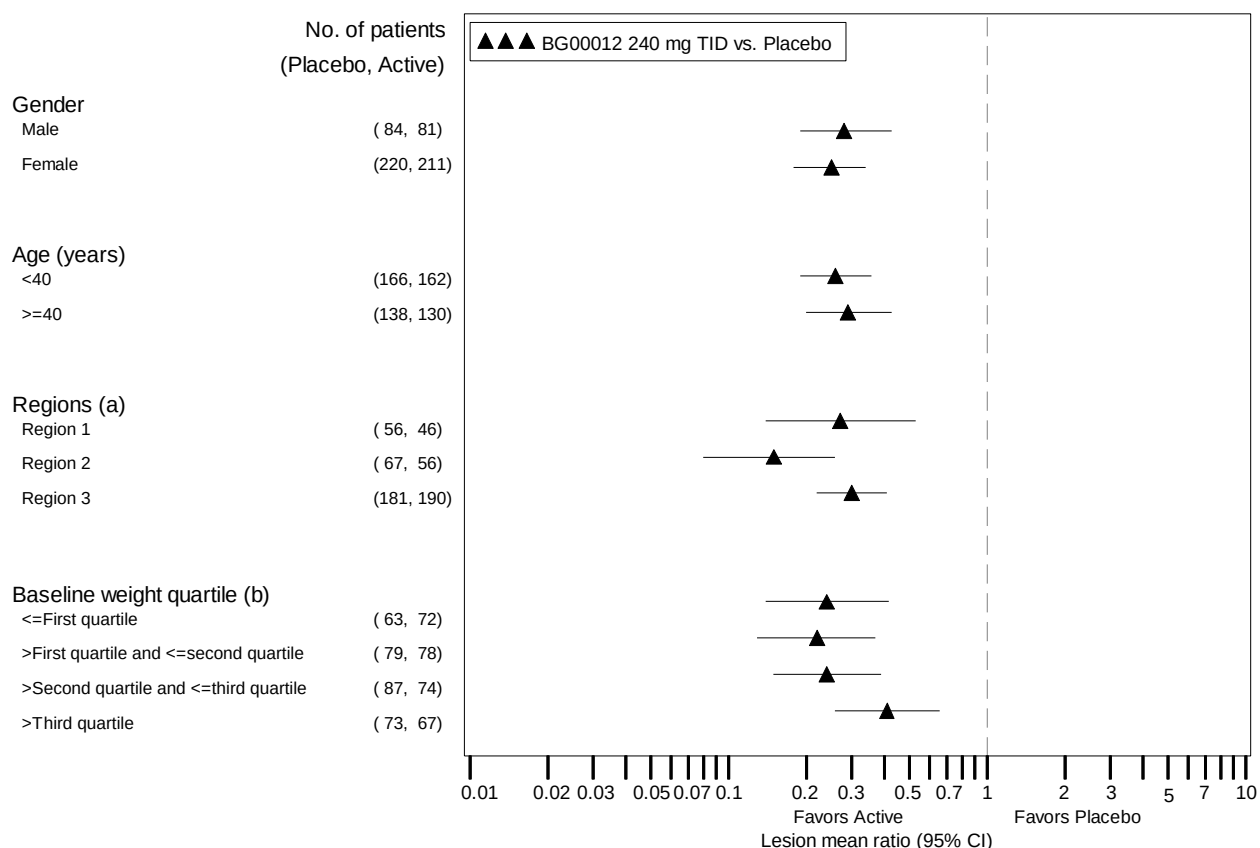
SOURCE: ISE/CSR/F-MRI-T2-FOREST-DM-BID-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Figure 7: Number of New or Newly Enlarging T2 Lesions at 2 Years by Demographics for BG00012 TID – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

Number of new or newly-enlarging T2 lesions at 2 years - MRI cohort by baseline demographics subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)



NOTE: Lesion mean ratio (active/placebo) and (95% CI) based on negative binomial regression. In general, the model adjusted for study, region and baseline volume of T2 lesions, except for the subgroup factor of interest.

(a) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

(b) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively

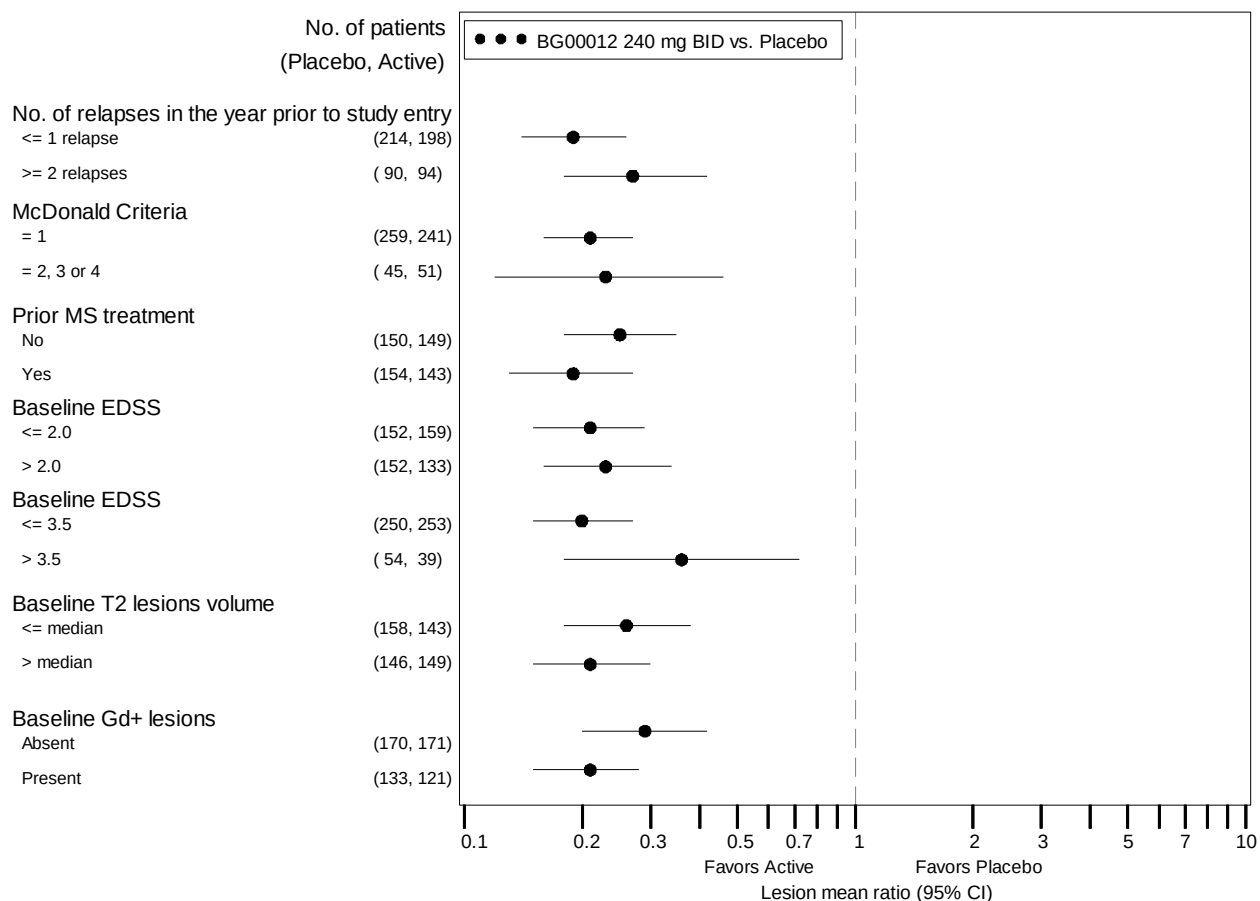
SOURCE: ISE/CSR/F-MRI-T2-FOREST-DM-TID-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Figure 8: Number of New or Newly Enlarging T2 Lesions at 2 Years by Baseline Disease Characteristics for BG00012 BID – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

MRI: Number of new or newly-enlarging T2 lesions at 2 years - MRI cohort by baseline disease subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)



NOTE: Lesion mean ratio (active/placebo) and (95% CI) based on negative binomial regression. In general, the model adjusted for study, region and baseline volume of T2 lesions, except for the subgroup factor of interest.

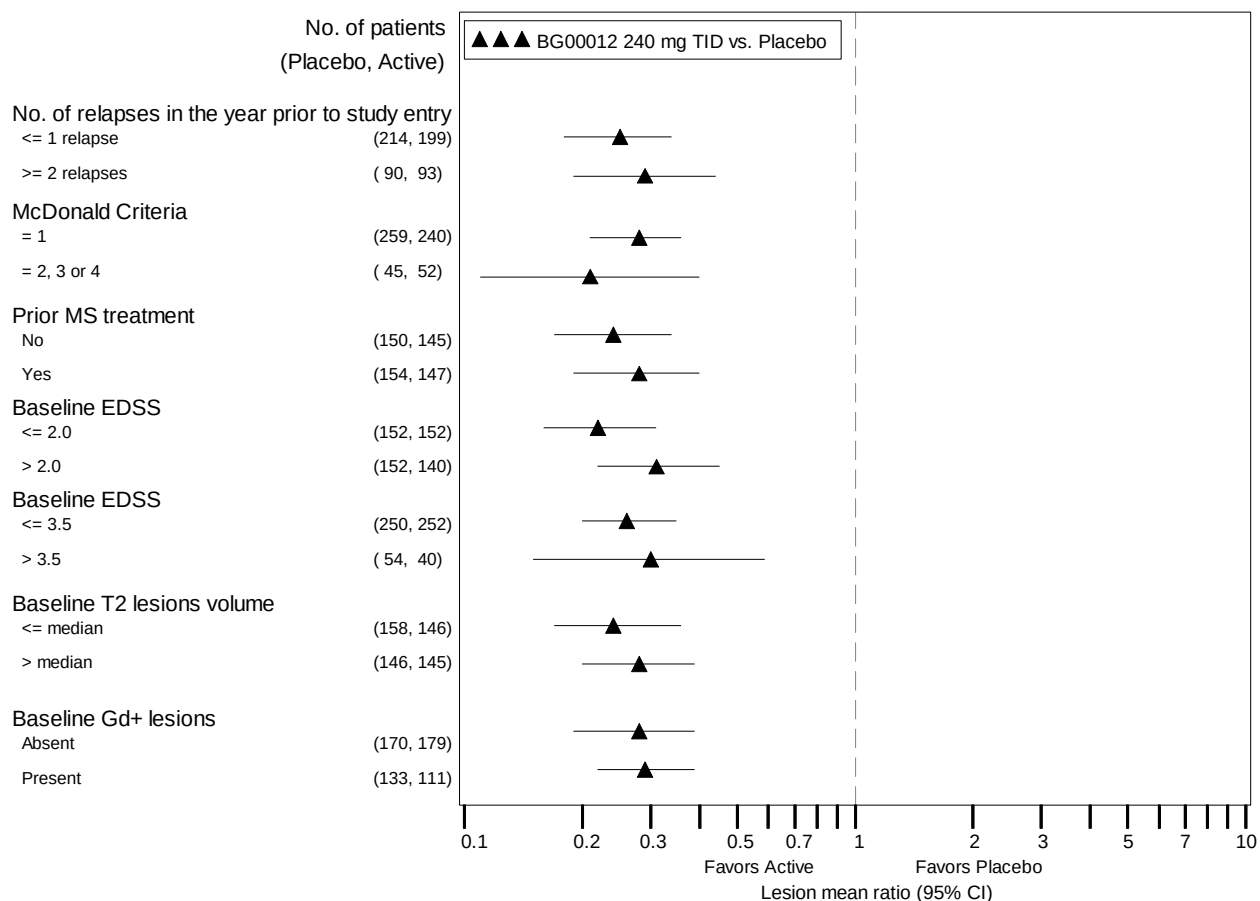
SOURCE: ISE/CSR/F-MRI-T2-FOREST-BS-BID-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Figure 9: Number of New or Newly Enlarging T2 Lesions at 2 Years by Baseline Disease Characteristics for BG00012 TID – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

MRI: Number of new or newly-enlarging T2 lesions at 2 years - MRI cohort by baseline disease subgroups - Studies 301 and 302 (pooled)



NOTE: Lesion mean ratio (active/placebo) and (95% CI) based on negative binomial regression. In general, the model adjusted for study, region and baseline volume of T2 lesions, except for the subgroup factor of interest.

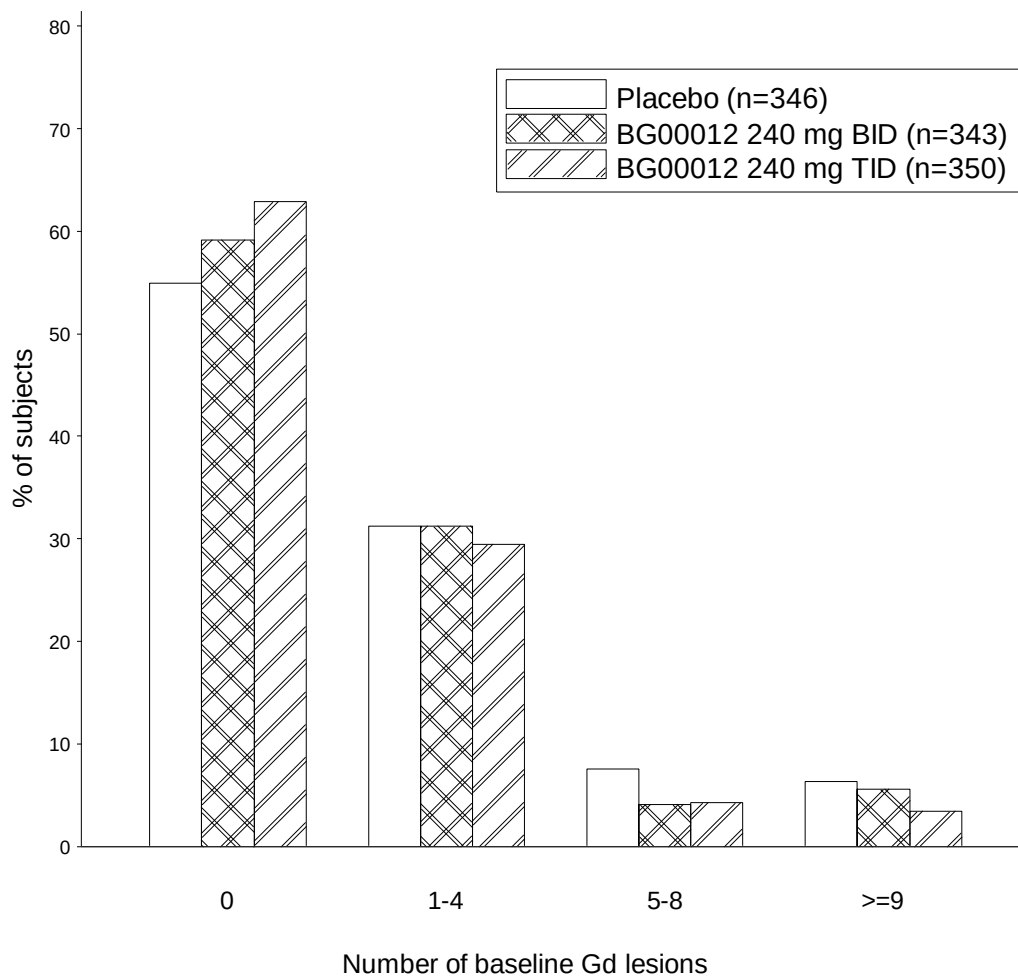
SOURCE: ISE/CSR/F-MRI-T2-FOREST-BS-TID-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Figure 10: Baseline Number of Gd-Enhancing Lesions – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

Baseline number of Gd-enhancing lesions - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)



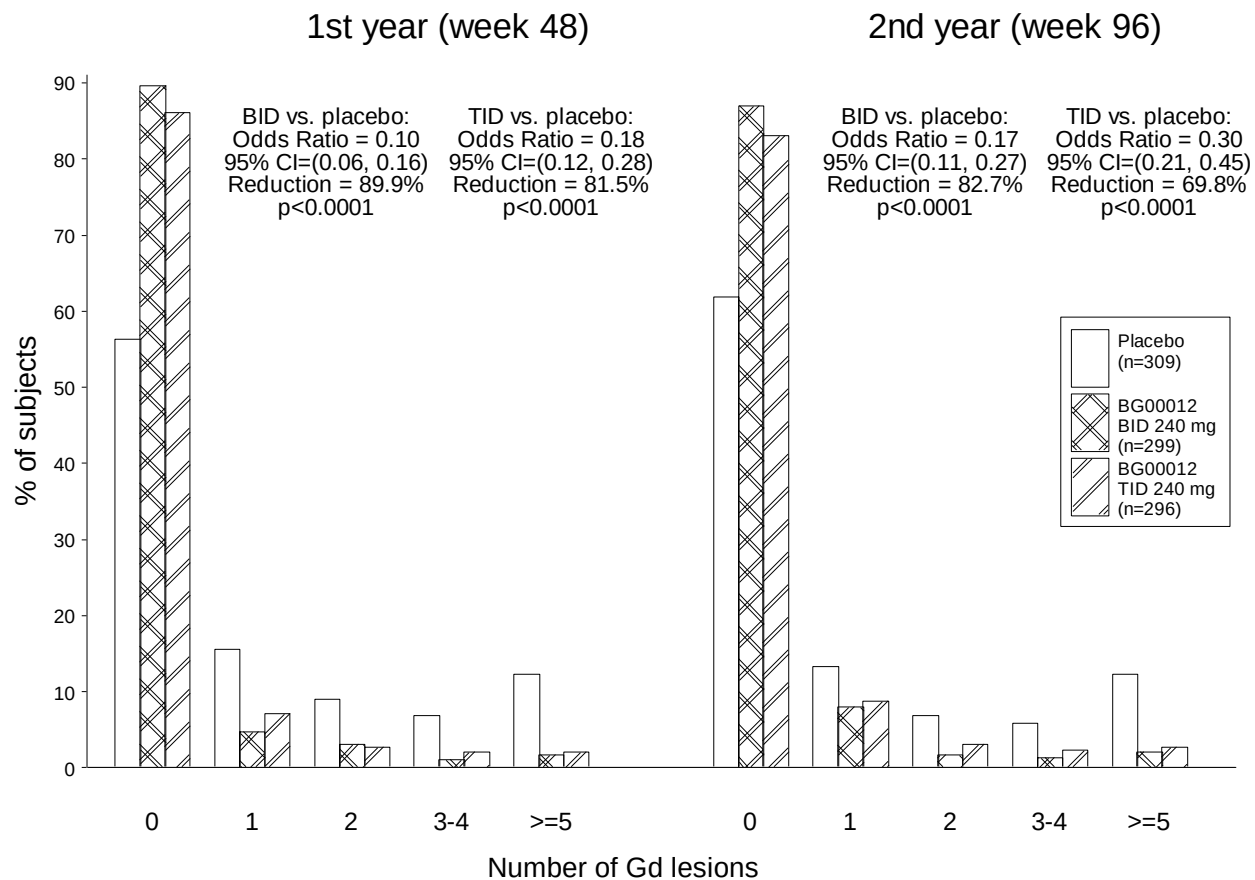
SOURCE: ISE/CSR/F-MRI-GD-BASELINE-POOL.SAS

DATE: 29NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Figure 11: Number of Gd-Enhancing Lesions at 1 and 2 Years – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

MRI: Number of Gd-enhancing lesions at 1st year (week 48) and 2nd year (week 96)
MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)



NOTE 1: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the method of LOCF.

2: Odds ratio, percentage reduction and p-value for comparison between active and placebo groups are based on ordinal logistic regression, adjusted for study, region and baseline number of Gd-enhancing lesions.

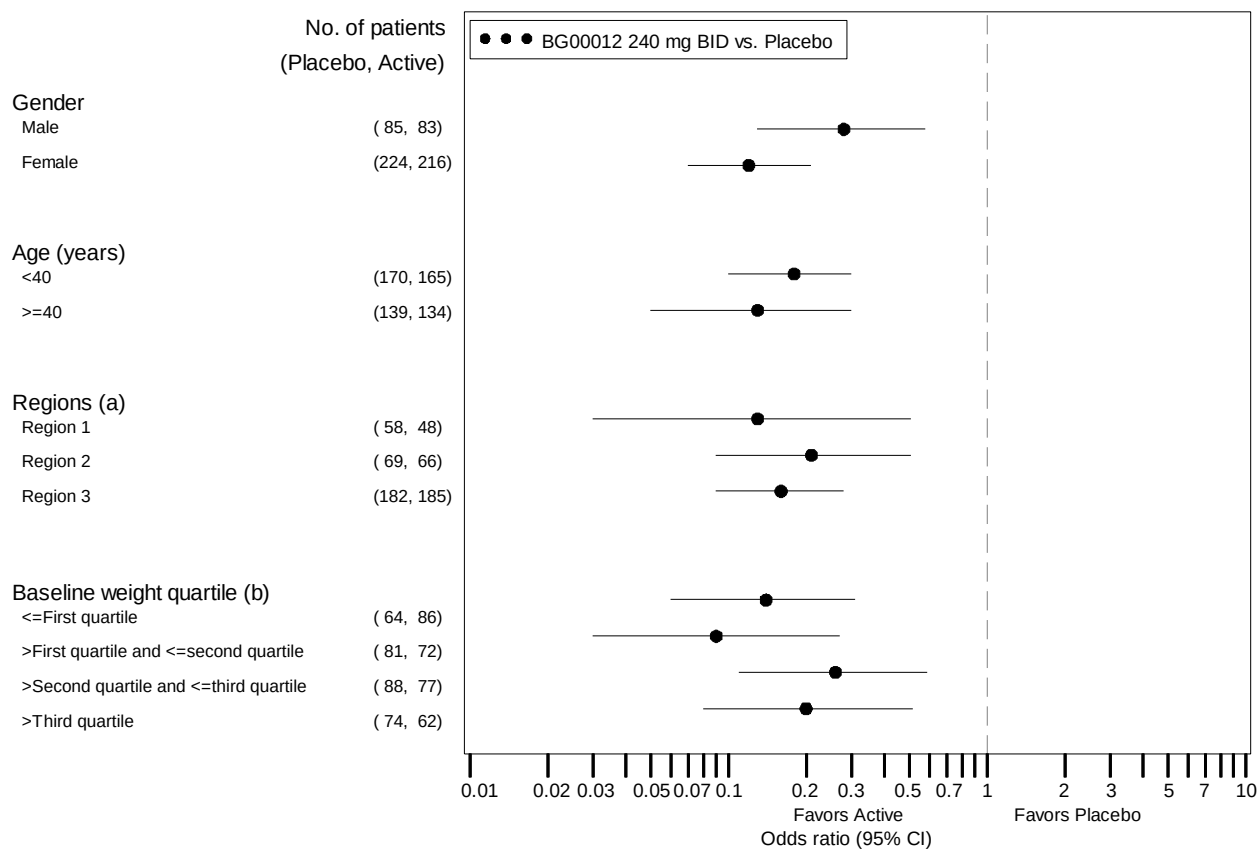
SOURCE: ISE/CSR/F-MRI-GD-BYYR-POOL.SAS

DATE: 21NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Figure 12: Number of Gd-Enhancing Lesions at 2 Years by Demographics for BG00012 BID – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

MRI: Number of Gd-enhancing lesions at 2 years - by demographics subgroups
MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)



NOTE: Odds ratio (active/placebo) and (95% CI) based on ordinal logistic regression. In general, the model adjusted for study, region and baseline number of Gd-enhancing lesions, except for the subgroup factor of interest.

(a) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

(b) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively

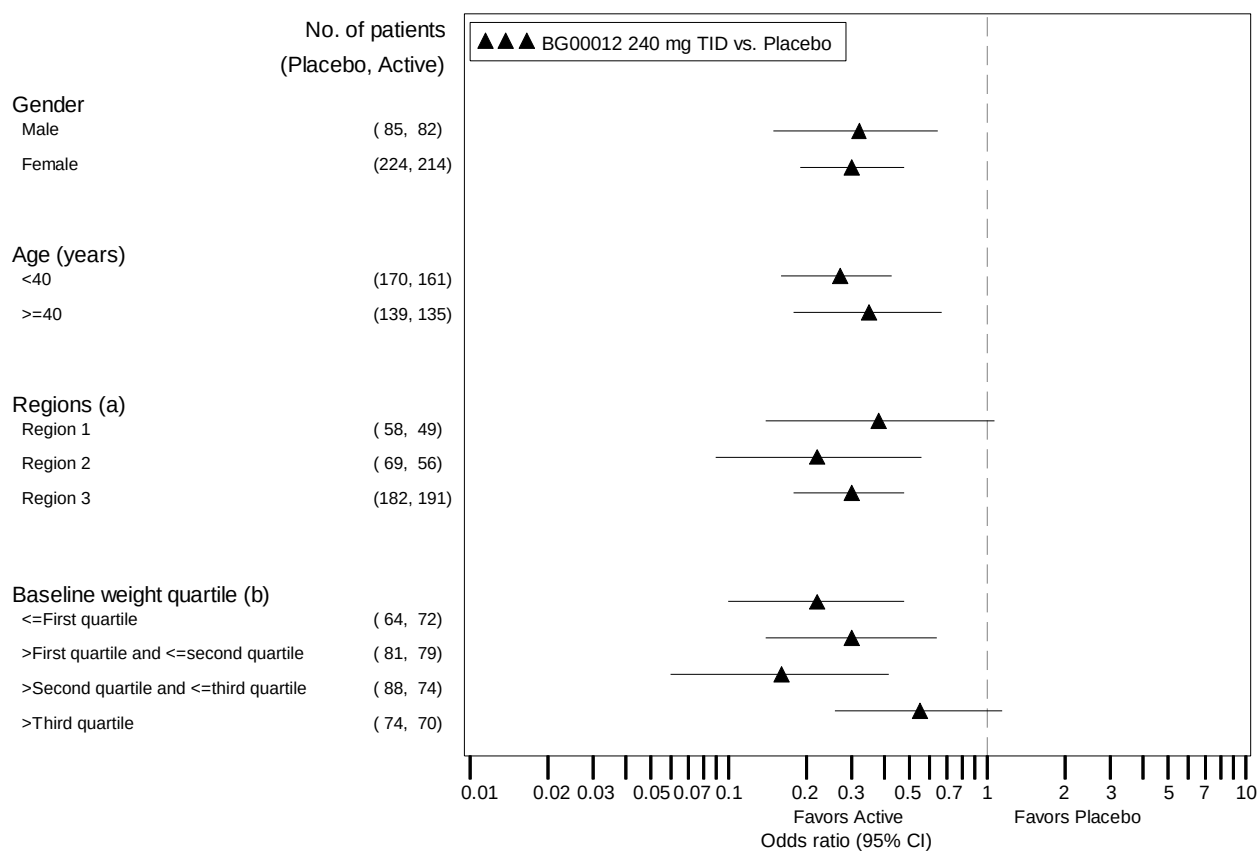
SOURCE: ISE/CSR/F-MRI-GD-FOREST-DM-BID-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Figure 13: Number of Gd-Enhancing Lesions at 2 Years by Demographics for BG00012 TID – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

MRI: Number of Gd-enhancing lesions at 2 years - by demographics subgroups
MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)



NOTE: Odds ratio (active/placebo) and (95% CI) based on ordinal logistic regression. In general, the model adjusted for study, region and baseline number of Gd-enhancing lesions, except for the subgroup factor of interest.

(a) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

(b) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively

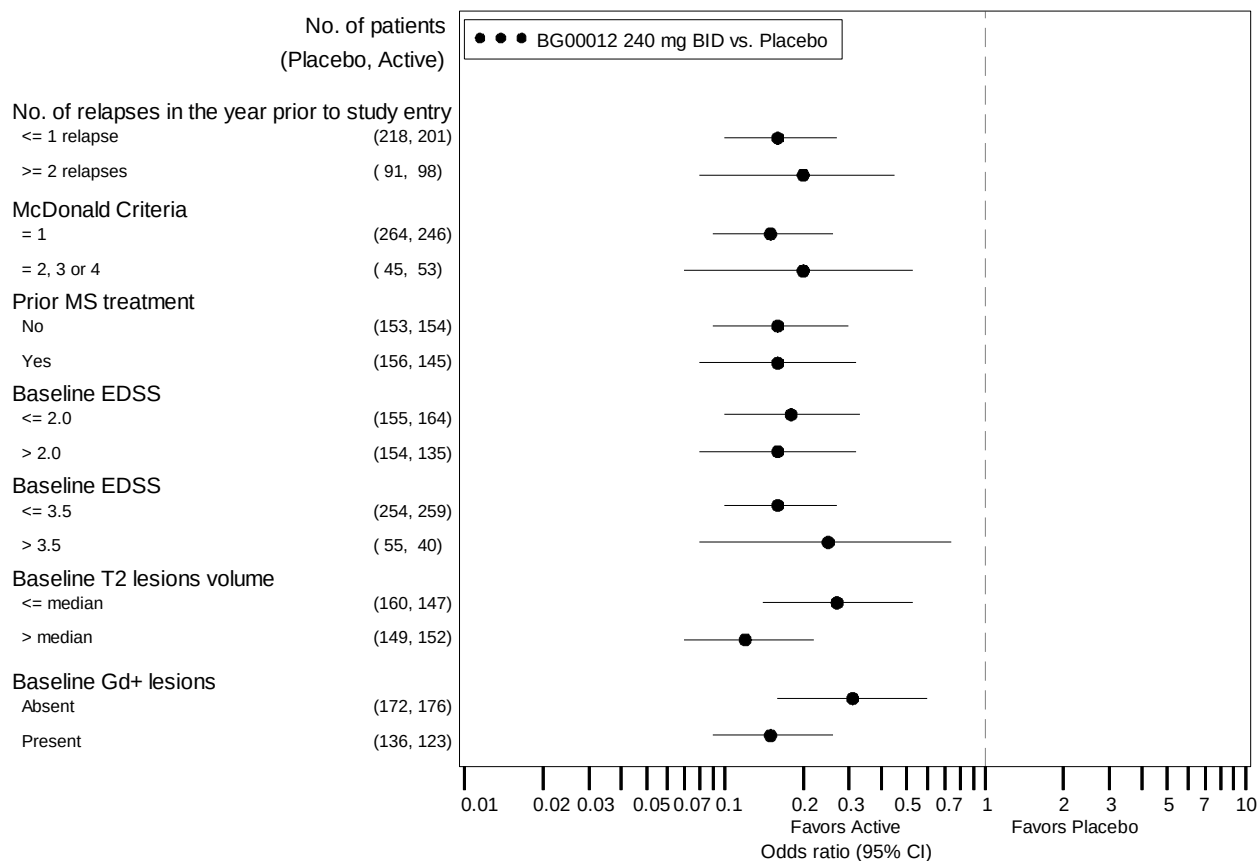
SOURCE: ISE/CSR/F-MRI-GD-FOREST-DM-TID-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Figure 14: Number of Gd-Enhancing Lesions at 2 Years by Baseline Disease Characteristics for BG00012 BID – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

MRI: Number of Gd-enhancing lesions at 2 years - by baseline disease characteristics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)



NOTE: Odds ratio (active/placebo) and (95% CI) based on ordinal logistic regression. In general, the model adjusted for study, region and baseline number of Gd-enhancing lesions, except for the subgroup factor of interest.

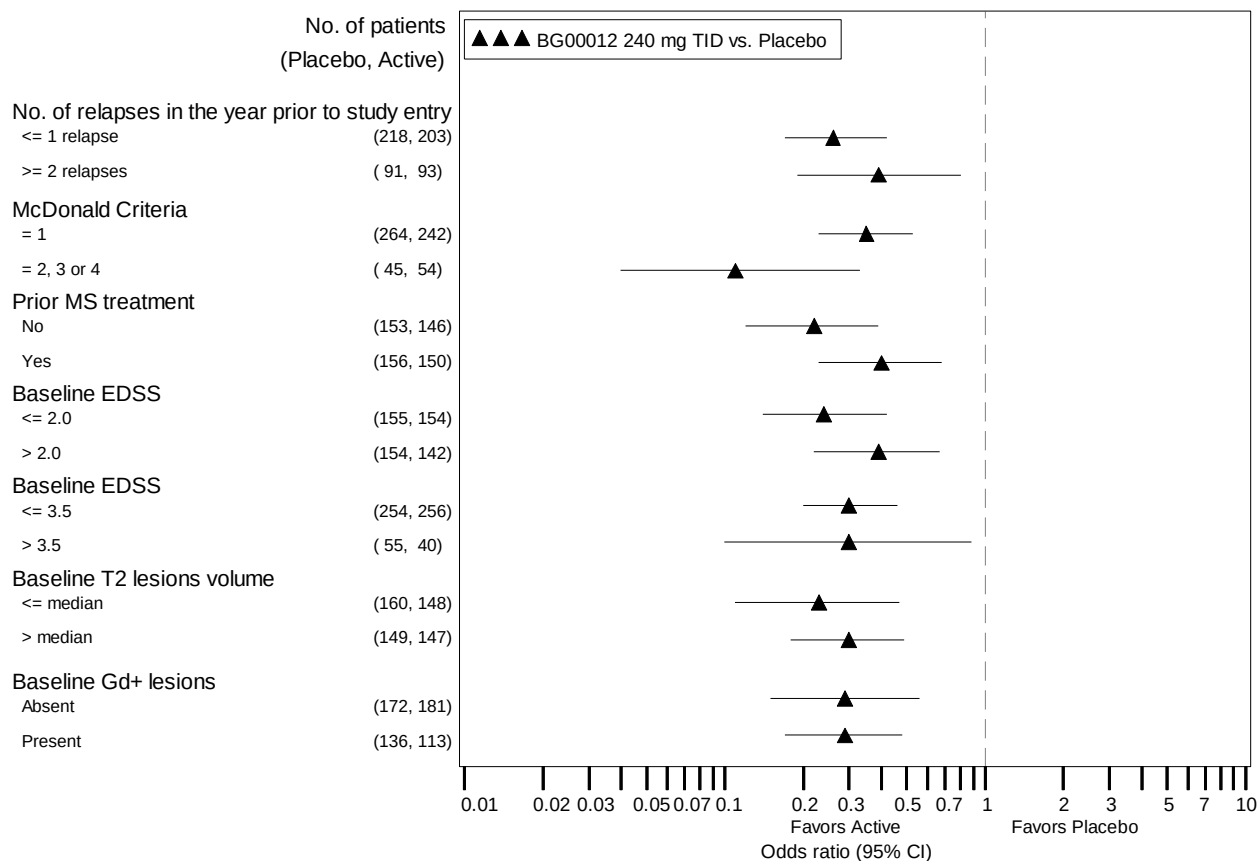
SOURCE: ISE/CSR/F-MRI-GD-FOREST-BS-BID-POOL.SAS

DATE: 04JAN2012

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Figure 15: Number of Gd-Enhancing Lesions at 2 Years by Baseline Disease Characteristics for BG00012 TID – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

MRI: Number of Gd-enhancing lesions at 2 years - by baseline disease characteristics subgroups - MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)



NOTE: Odds ratio (active/placebo) and (95% CI) based on ordinal logistic regression. In general, the model adjusted for study, region and baseline number of Gd-enhancing lesions, except for the subgroup factor of interest.

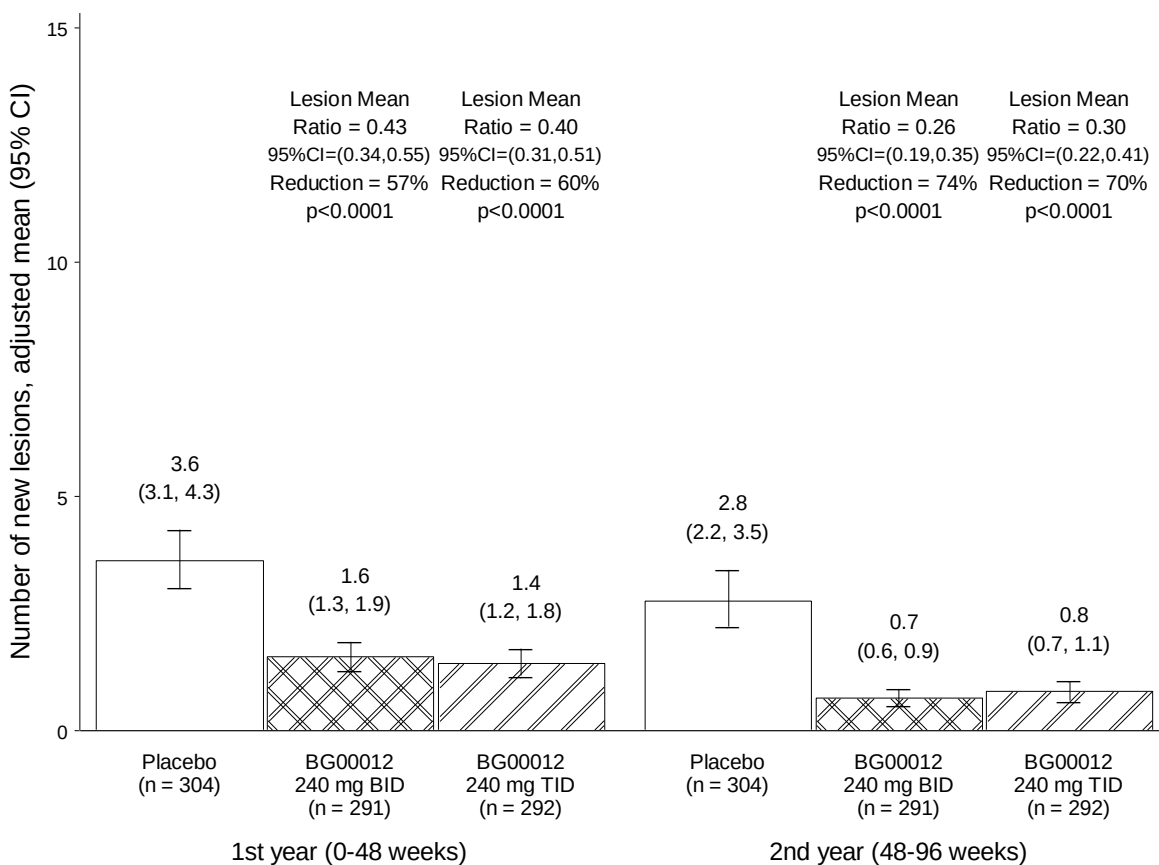
SOURCE: ISE/CSR/F-MRI-GD-FOREST-BS-TID-POOL.SAS

DATE: 04JAN2012

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Figure 16: Number of New T1 Hypointense Lesions at 1 and 2 Years – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

Number of new T1 hypointense lesions at 1st year (0-48 weeks) and 2nd year (48 to 96 weeks)
MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)



NOTE 1: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.

2: Percent difference and p-value are relative to placebo.

3: Percentage reduction, 95% CI and p-value for comparison between active and placebo groups are based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T2 lesions.

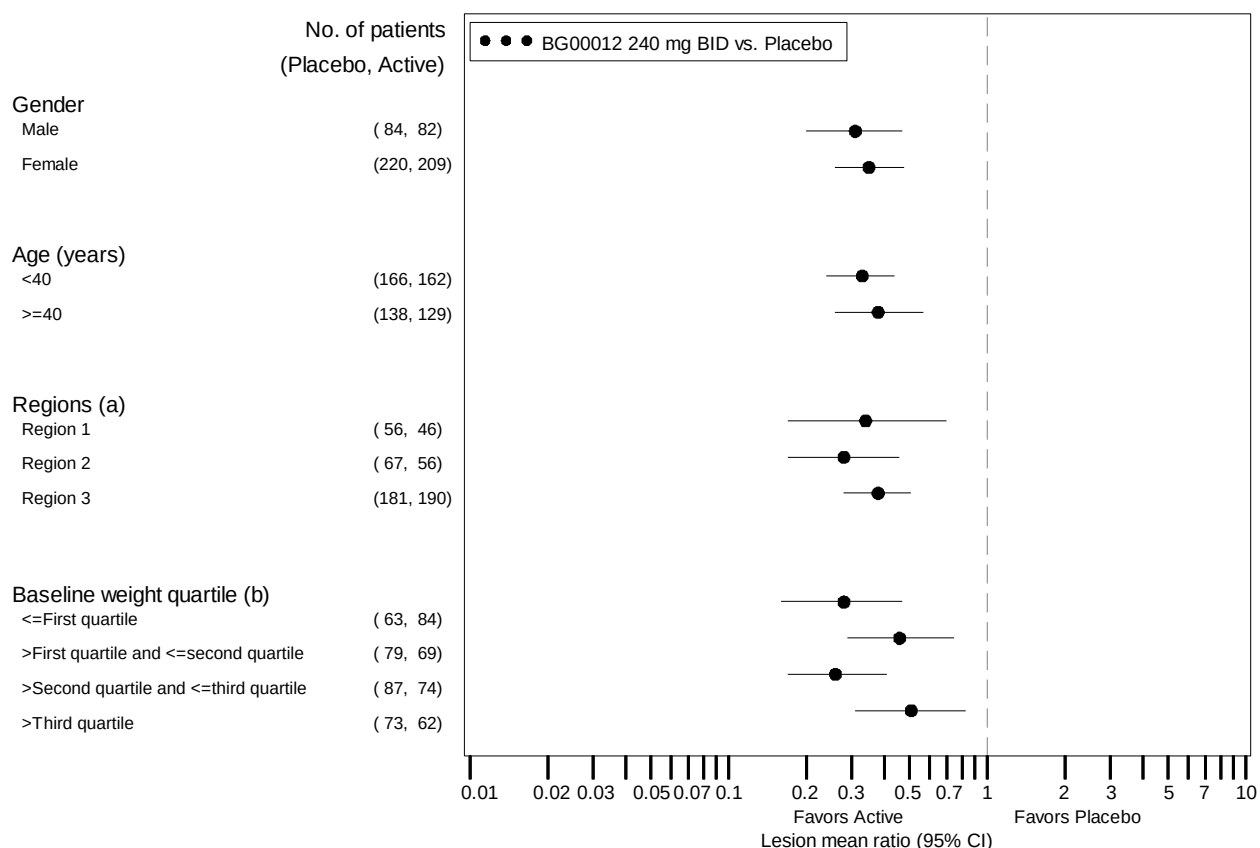
SOURCE: ISE/CSR/F-MRI-T1-CHGPR-POOL.SAS

DATE: 21NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Figure 17: Number of New T1 Hypointense Lesions at 2 Years by Demographics for BG00012 BID – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

MRI: Number of T1 hypointense lesions at 2 years - by demographics subgroups
MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)



NOTE: Lesion mean ratio (active/placebo) and (95% CI) based on negative binomial regression. In general, the model adjusted for study, region and baseline volume of T1 lesions, except for the subgroup factor of interest.

(a) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

(b) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively

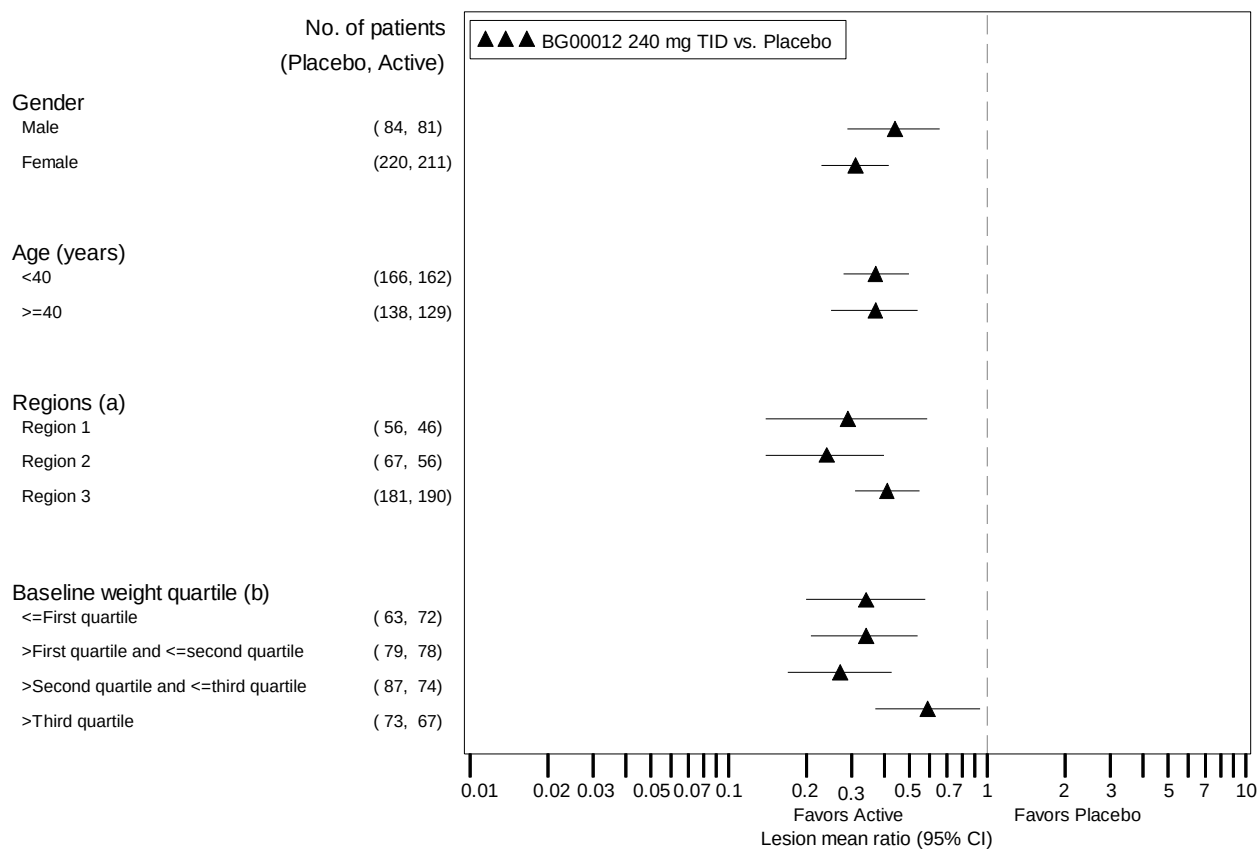
SOURCE: ISE/CSR/F-MRI-T1-FOREST-DM-BID-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Figure 18: Number of New T1 Hypointense Lesions at 2 Years by Demographics for BG00012 T1D – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

MRI: Number of T1 hypointense lesions at 2 years - by demographics subgroups
MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)



NOTE: Lesion mean ratio (active/placebo) and (95% CI) based on negative binomial regression. In general, the model adjusted for study, region and baseline volume of T1 lesions, except for the subgroup factor of interest.

(a) Region 1 includes United States. Region 2 includes Western Europe, Canada, Costa Rica, Australia, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

(b) Quartiles in Study 301 are 58, 68 and 81 kg respectively. Quartiles in Study 302 are 59, 69 and 82 kg respectively

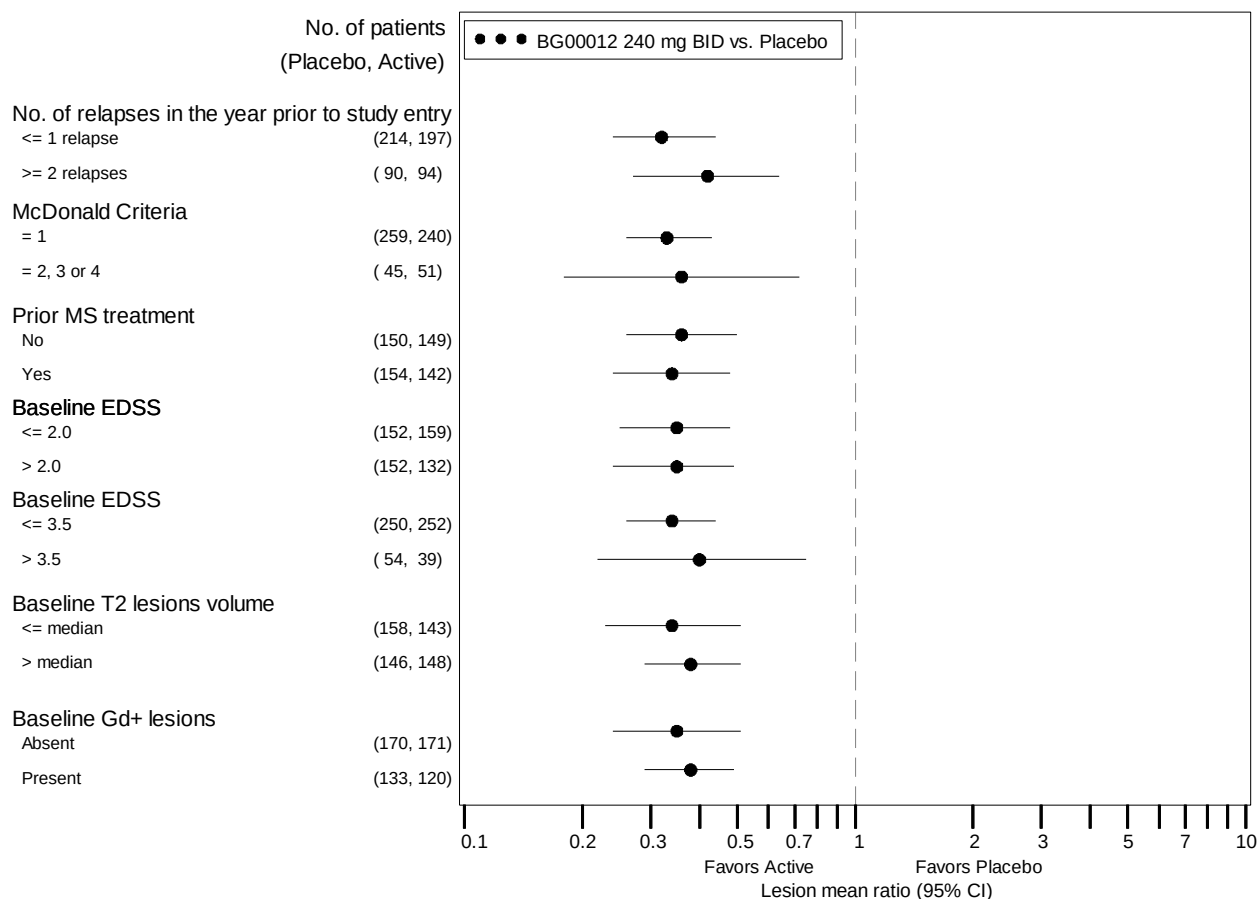
SOURCE: ISE/CSR/F-MRI-T1-FOREST-DM-T1D-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Figure 19: Number of T1 Hypointense Lesions at 2 Years by Baseline Disease Characteristics for BG00012 BID – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

MRI: Number of T1 hypointense lesions at 2 years - by baseline disease characteristics subgroups
MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)



NOTE: Lesion mean ratio (active/placebo) and (95% CI) based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T1 lesions.

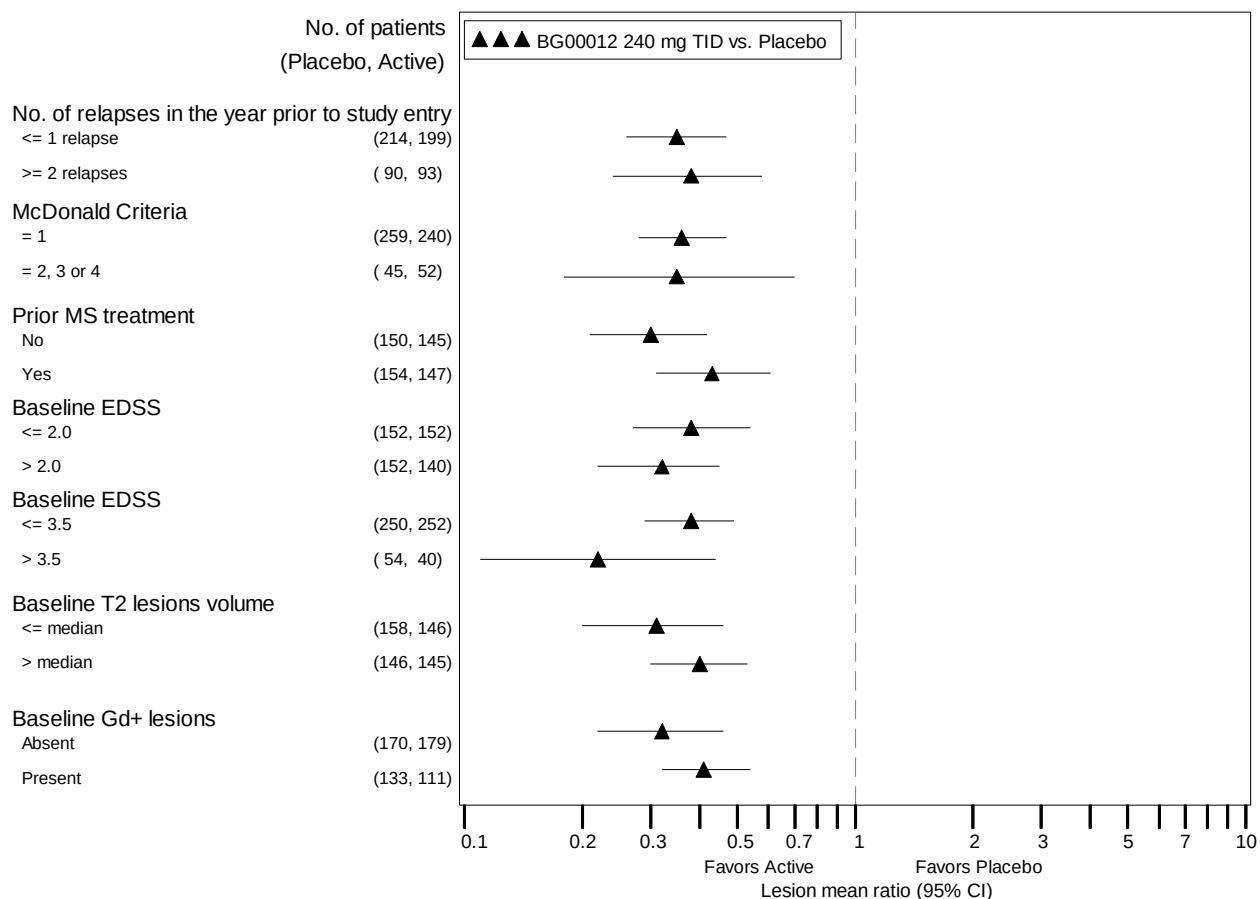
SOURCE: ISE/CSR/F-MRI-T1-FOREST-BS-BID-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Figure 20: Number of T1 Hypointense Lesions at 2 Years by Baseline Disease Characteristics for BG00012 TID – MRI Cohort - Studies 301 and 302 (Pooled)

MRI: Number of T1 hypointense lesions at 2 years - by baseline disease characteristics subgroups
MRI cohort - Studies 301 and 302 (pooled)



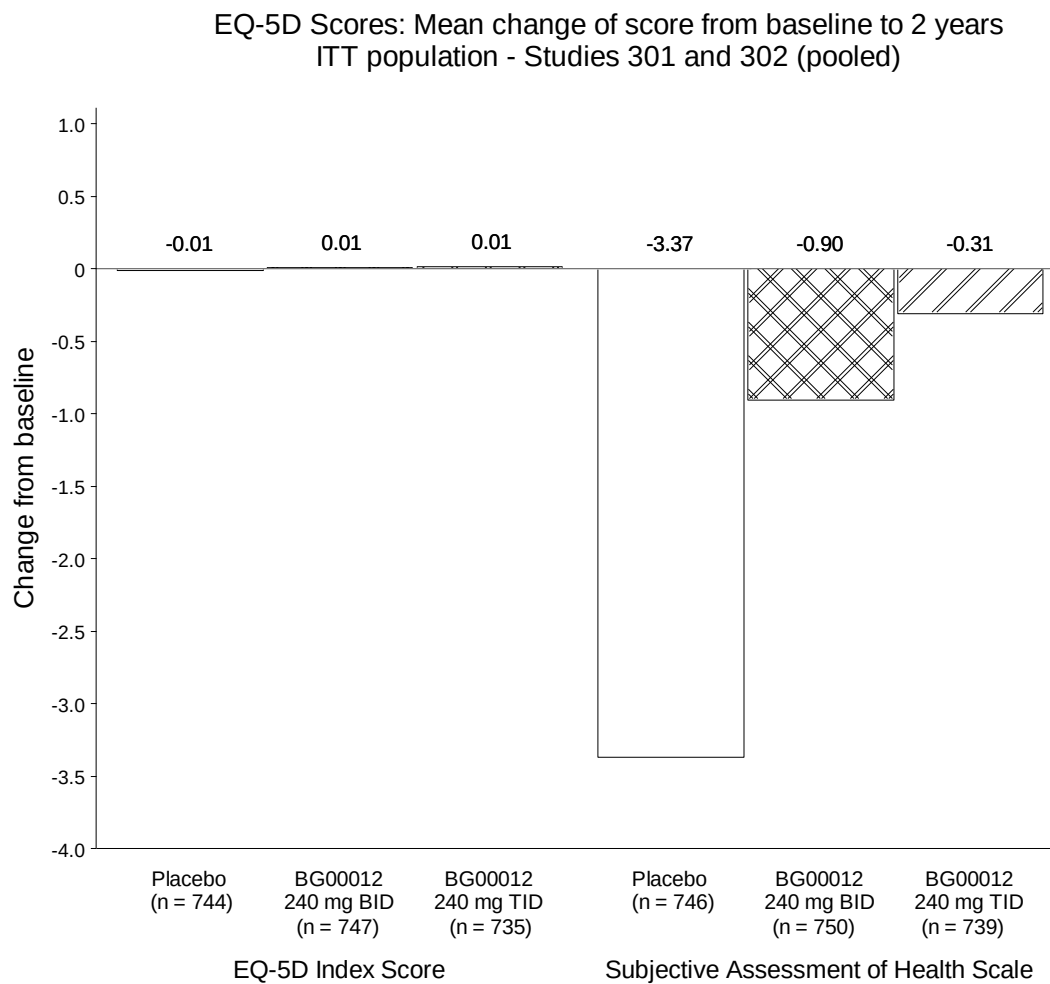
NOTE: Lesion mean ratio (active/placebo) and (95% CI) based on negative binomial regression, adjusted for study, region and baseline volume of T1 lesions.

SOURCE: ISE/CSR/F-MRI-T1-FOREST-BS-TID-POOL.SAS

DATE: 23DEC2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Figure 21: EQ-5D Scores: Mean Change of Score form Baseline to 2 Years – ITT Population - Studies 301 and 302 (Pooled)



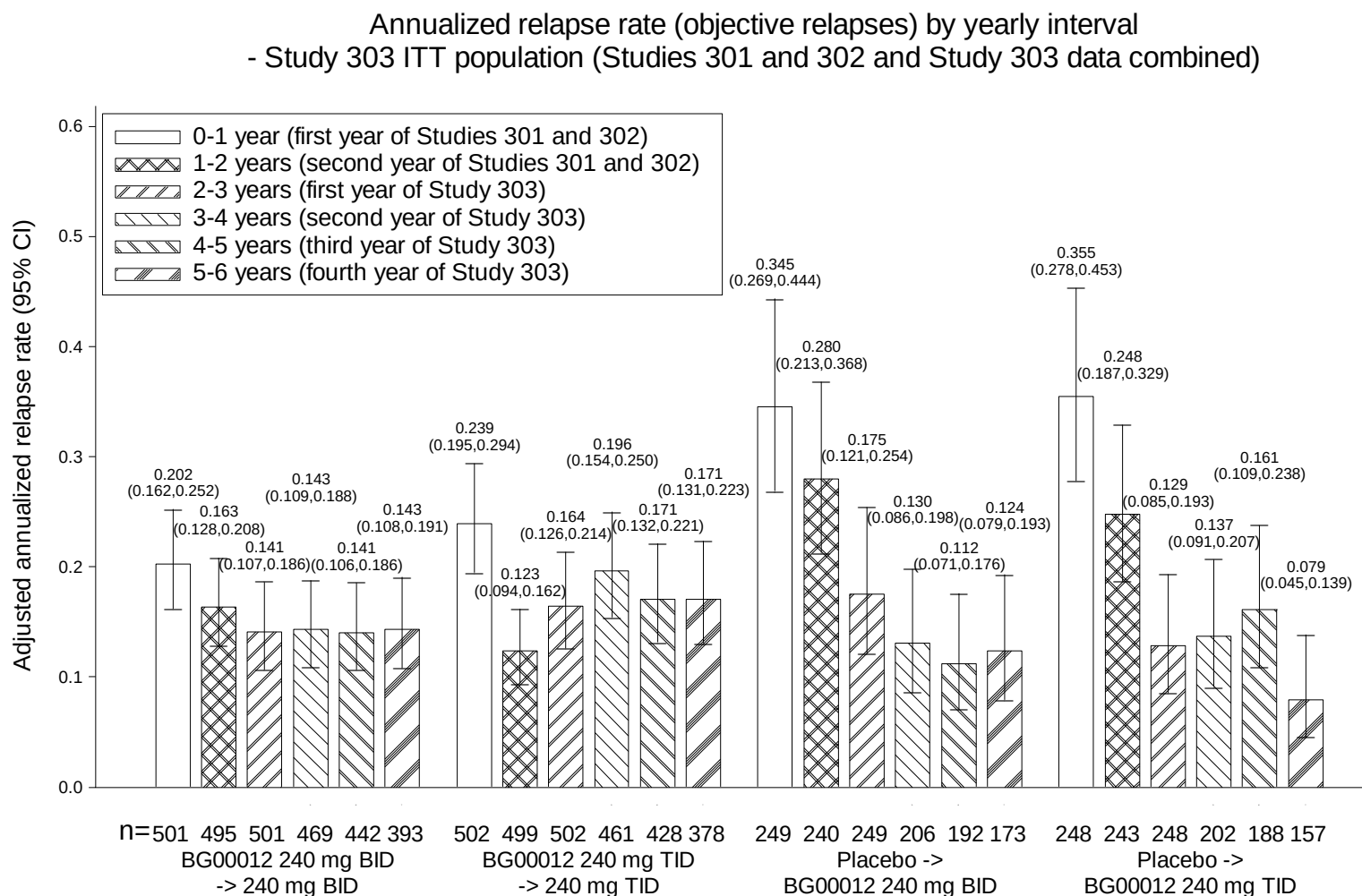
NOTE 1: EQ-5D is available for all subjects where a validated translation in the local language is available.
 2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative medications and visits after subjects switched to alternative medications are included and imputed using a random effects model.
 3: A higher score indicates a better outcome.

SOURCE: ISE/CSR/F-EQ5D-CHG-POOL.SAS

DATE: 30NOV2011

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Figure 22: Annualized Relapse Rate (Objective Relapses) by Yearly Interval – Study 303 ITT Population (Studies 301 and 302 and Study 303 Data Combined)



NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.

NOTE 2: Adjusted annualized relapse rate and 95% CI are based on negative binomial regression, except for 4-5 years and 5-6 years (third and fourth years of Study 303), which are based on Poisson regression, adjusted for baseline EDSS (≤ 2.0 vs > 2.0), baseline age (< 40 vs ≥ 40), region and number of relapses in the 1 year prior to 301/302 study entry.

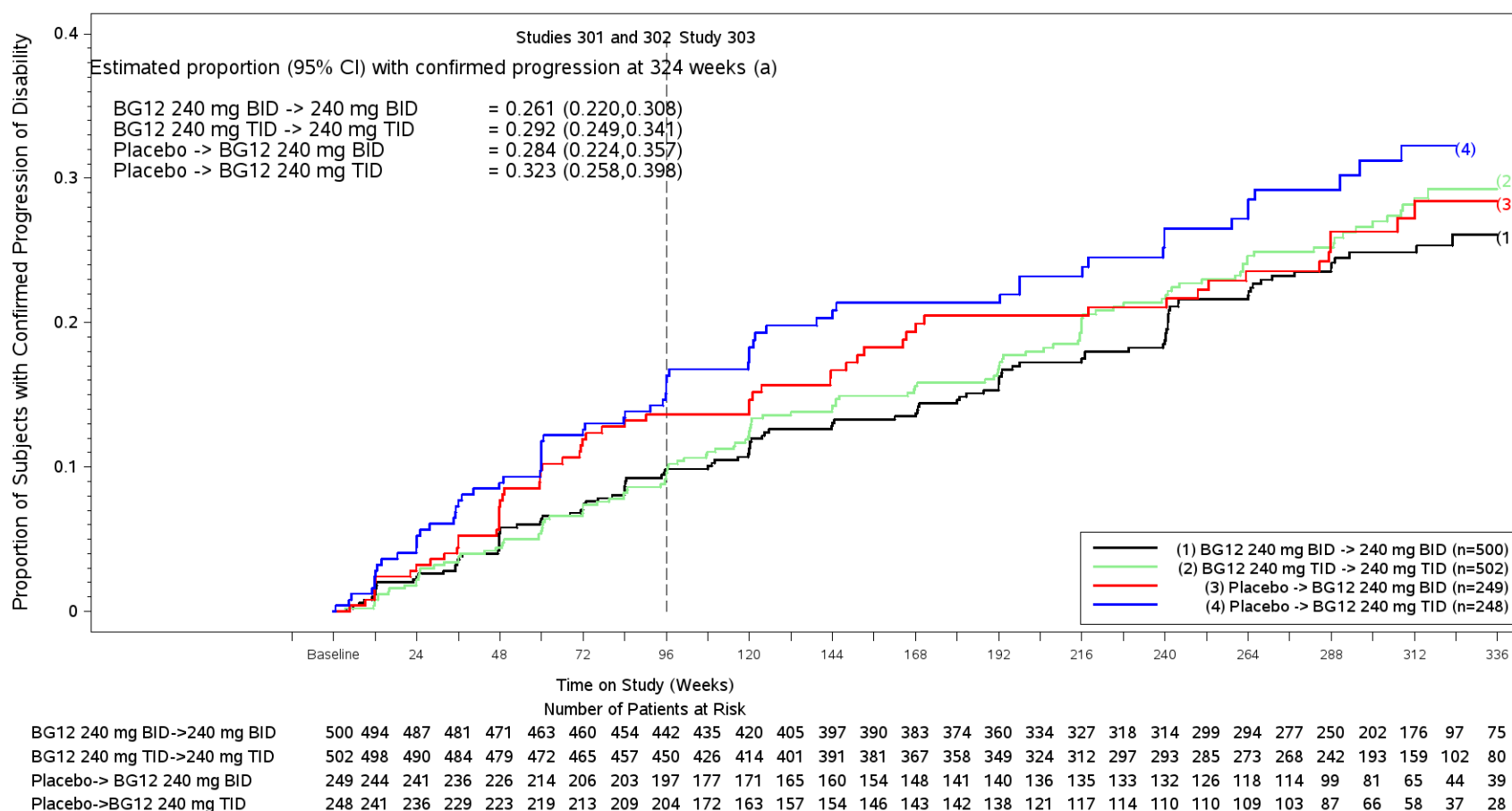
SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/F-ARRP-INT.SAS

DATE: 22JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

Figure 23: Time to Confirmed Progression of Disability as Measured by Increase in EDSS (24-Week Confirmation) – Study 303 ITT Population (Studies 301 and 302 and Study 303 Data Combined) – Excluding GA Groups

Time to confirmed progression of disability as measured by increase in EDSS (24-week confirmation)
- Study 303 ITT population (Studies 301 and 302 and Study 303 data combined) - Excluding GA groups



NOTE 1: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS ≥ 1.0 confirmed for 24 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 24 weeks.

2: Subjects are censored if they withdrew from study or switched to alternative MS medication without a progression.

3: Kaplan-Meier estimate is not calculated if the number of subjects at risk is less than 30.

(a) Kaplan-Meier estimate.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/F-EDSSPROG-3YR-NOGA.SAS

DATE: 23JUL2015

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

テクフィデラカプセル 120 mg
テクフィデラカプセル 240 mg

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

	頁
略号一覧表.....	14
2.7.4 臨床的安全性	17
2.7.4.1 医薬品への曝露	17
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の詳述	17
2.7.4.1.1.1 健康被験者を対象とした試験を含む安全性の要約	17
2.7.4.1.1.2 MS における臨床開発	19
2.7.4.1.1.3 安全性データを提供する試験の詳述	22
2.7.4.1.1.4 解析したデータセットに関する説明	22
2.7.4.1.1.5 統計手法	23
2.7.4.1.1.6 ヒトにおける安全性に関連する非臨床データ	23
2.7.4.1.1.7 臨床薬理及びその他の第 I 相試験における安全性情報	25
2.7.4.1.1.7.1 健康被験者を対象とした臨床薬理及びその他の第 I 相試験	25
2.7.4.1.1.7.1.1 全般的な所見	25
2.7.4.1.1.7.1.2 QTc 評価	26
2.7.4.1.1.7.1.3 製剤の比較	26
2.7.4.1.1.7.1.4 生物学的同等性	26
2.7.4.1.1.7.1.5 食事の影響	26
2.7.4.1.1.7.2 MS 患者を対象とした臨床薬理試験	26
2.7.4.1.2 RRMS 患者における曝露状況	27
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	30
2.7.4.1.3.1 プラセボ対照試験	30
2.7.4.1.3.1.1 海外第 II 相試験 (C-1900 試験 [パート 1]) - 24 週間	30
2.7.4.1.3.1.1.1 人口統計学的特性	30
2.7.4.1.3.1.1.2 併用薬	30
2.7.4.1.3.1.2 第 III 相試験の併合データ (109MS301 試験及び 109MS302 試験) - 24 週間	31
2.7.4.1.3.1.2.1 人口統計学的特性	31
2.7.4.1.3.1.2.2 併用薬	31
2.7.4.1.3.1.3 海外第 III 相試験の併合 (109MS301 試験及び 109MS302 試験) - 2 年間	32
2.7.4.1.3.1.3.1 人口統計学的特性	32
2.7.4.1.3.1.3.2 併用薬	32
2.7.4.1.3.1.4 アジア地域及び他の国々における第 III 相試験 (109MS305 試験 [パ ート 1]) - 24 週間	32
2.7.4.1.3.1.4.1 人口統計学的特性	32
2.7.4.1.3.1.4.2 併用薬	33
2.7.4.1.3.1.4.3 109MS305 試験 (パート 1) と併合データ (109MS301 試験及 び 109MS302 試験) の投与 24 週目における比較	33
2.7.4.1.3.2 非対照試験	34

2.7.4.1.3.2.1	海外の第 III 相長期継続投与試験 (109MS303 試験)	34
2.7.4.1.3.2.1.1	人口統計学的特性	34
2.7.4.1.3.2.1.2	併用薬	34
2.7.4.1.3.2.2	海外第 II 相試験 (C-1900 試験 [パート 1 及びパート 2]) - 1~48 週間	34
2.7.4.1.3.2.2.1	人口統計学的特性	34
2.7.4.1.3.2.2.2	併用薬	34
2.7.4.1.3.2.3	アジア地域における第 III 相試験 (109MS305 試験 [パート 2]) - 投与 72 週目まで (パート 1 及びパート 2 の併合)	35
2.7.4.1.3.2.3.1	人口統計学的特性	35
2.7.4.1.3.2.3.2	併用薬	35
2.7.4.2	有害事象	36
2.7.4.2.1	プラセボ対照試験	36
2.7.4.2.1.1	海外第 II 相試験 (C-1900 試験 [パート 1]) - 24 週間	36
2.7.4.2.1.1.1	比較的良好にみられる有害事象	36
2.7.4.2.1.1.1.1	有害事象の概要	36
2.7.4.2.1.1.1.2	有害事象の発現率	36
2.7.4.2.1.1.1.3	有害事象の推移	37
2.7.4.2.1.1.1.4	重症度別の有害事象	37
2.7.4.2.1.1.1.5	治験薬との因果関係別の有害事象	37
2.7.4.2.1.1.2	死亡	38
2.7.4.2.1.1.3	その他の SAE	38
2.7.4.2.1.1.4	その他の重要な有害事象	38
2.7.4.2.1.1.4.1	治験薬の投与中止に至った有害事象	38
2.7.4.2.1.2	海外第 III 相試験の併合 (109MS301 試験及び 109MS302 試験) - 最初の 24 週間	39
2.7.4.2.1.2.1	比較的良好にみられる有害事象	39
2.7.4.2.1.2.1.1	有害事象の概要	39
2.7.4.2.1.2.1.2	有害事象の発現率	41
2.7.4.2.1.2.1.3	有害事象の推移	44
2.7.4.2.1.2.1.4	重症度別の有害事象	44
2.7.4.2.1.2.1.5	治験薬との因果関係別の有害事象	48
2.7.4.2.1.2.2	死亡	51
2.7.4.2.1.2.3	その他の SAE	51
2.7.4.2.1.2.4	その他の重要な有害事象	54
2.7.4.2.1.2.4.1	治験薬の投与中止に至った有害事象	54
2.7.4.2.1.2.5	用量減量又は投与中断に至った有害事象	54
2.7.4.2.1.3	海外の第 III 相試験の併合データ (109MS301 試験及び 109MS302 試験) - 2 年間	55
2.7.4.2.1.3.1	比較的良好にみられる有害事象	55
2.7.4.2.1.3.1.1	有害事象の概要	55

2.7.4.2.1.3.1.2	有害事象の発現率	57
2.7.4.2.1.3.1.3	有害事象の推移	62
2.7.4.2.1.3.1.4	重症度別の有害事象	62
2.7.4.2.1.3.1.5	治験薬との因果関係別の有害事象	65
2.7.4.2.1.3.2	死亡	68
2.7.4.2.1.3.3	その他の SAE	69
2.7.4.2.1.3.4	その他の重要な有害事象	72
2.7.4.2.1.3.4.1	投与中止に至った有害事象	72
2.7.4.2.1.3.4.2	用量減量又は投与中断に至った有害事象	72
2.7.4.2.1.4	アジア地域及び他の国々における第 III 相試験（109MS305 試験 [パート 1]） - 24 週間	73
2.7.4.2.1.4.1	比較的良好にみられる有害事象	73
2.7.4.2.1.4.1.1	有害事象の概要	73
2.7.4.2.1.4.1.2	有害事象の発現率	75
2.7.4.2.1.4.1.3	有害事象の推移	78
2.7.4.2.1.4.1.4	重症度別の有害事象	78
2.7.4.2.1.4.1.5	治験薬との因果関係別の有害事象	81
2.7.4.2.1.4.2	死亡	85
2.7.4.2.1.4.3	その他の SAE	85
2.7.4.2.1.4.4	その他の重要な有害事象	87
2.7.4.2.1.4.4.1	治験薬の投与中止に至った有害事象	87
2.7.4.2.1.4.4.2	用量減量又は投与中断に至った有害事象	87
2.7.4.2.1.5	109MS305 試験（パート 1）と併合データ（109MS301 試験及び 109MS302 試験）の投与 24 週目における比較	87
2.7.4.2.2	非対照試験	88
2.7.4.2.2.1	海外で実施された第 III 相長期継続投与試験（109MS303 試験）	88
2.7.4.2.2.1.1	比較的良好にみられる有害事象	88
2.7.4.2.2.1.1.1	有害事象の概要	88
2.7.4.2.2.1.1.2	有害事象の発現率	92
2.7.4.2.2.1.1.3	有害事象の推移	96
2.7.4.2.2.1.1.4	重症度別の有害事象	96
2.7.4.2.2.1.1.5	治験薬との因果関係別の有害事象	97
2.7.4.2.2.1.2	死亡	97
2.7.4.2.2.1.3	その他の SAE	99
2.7.4.2.2.1.3.1	BG00012 継続投与	99
2.7.4.2.2.1.3.2	BG00012 新規投与	100
2.7.4.2.2.1.4	その他の重要な有害事象	100
2.7.4.2.2.1.4.1	治験薬の投与中止に至った有害事象	100
2.7.4.2.2.2	海外の第 II 相試験（C-1900 試験） - パート 2 並びにパート 1 及びパート 2	100
2.7.4.2.2.2.1	C-1900 試験（パート 2）：パート 2 において BG00012 投与を継続し	

た被験者	100
2.7.4.2.2.1.1 比較的良好にみられる有害事象	101
2.7.4.2.2.1.2 死亡	102
2.7.4.2.2.1.3 その他の SAE	102
2.7.4.2.2.1.4 その他の重要な有害事象	102
2.7.4.2.2.2 C-1900 試験（パート 2）：パート 2 で BG00012 に切り替えた被験者 102	102
2.7.4.2.2.2.1 比較的良好にみられる有害事象	103
2.7.4.2.2.2.2 死亡	104
2.7.4.2.2.2.3 その他の SAE	104
2.7.4.2.2.2.4 その他の重要な有害事象	104
2.7.4.2.2.3 C-1900 試験（パート 1 及びパート 2）：全 BG00012 曝露集団 - 1 年 間	104
2.7.4.2.2.3.1 比較的良好にみられる有害事象	104
2.7.4.2.2.3 アジア地域及び他の国々における第 III 相試験（109MS305 試験 [パー ト 2]） - 中間報告	105
2.7.4.2.2.3.1 比較的良好にみられる有害事象	105
2.7.4.2.2.3.1.1 有害事象の概要	105
2.7.4.2.2.3.1.2 有害事象の発現率	106
2.7.4.2.2.3.1.3 期間別の有害事象	107
2.7.4.2.2.3.1.4 重症度別の有害事象	108
2.7.4.2.2.3.1.5 試験薬との因果関係別の有害事象	109
2.7.4.2.2.3.2 死亡	110
2.7.4.2.2.3.3 その他の SAE	110
2.7.4.2.2.3.3.1 パート 2（長期安全性非盲検投与期）	110
2.7.4.2.2.3.3.2 本試験期間全体（パート 1 及びパート 2）	110
2.7.4.2.2.3.4 その他の重要な有害事象	110
2.7.4.2.2.3.4.1 試験薬の投与中止に至った有害事象	110
2.7.4.2.3 器官別又は症候群別有害事象の解析	111
2.7.4.2.3.1 潮紅及びその関連症状	111
2.7.4.2.3.1.1 潮紅及びその関連症状の発現率	111
2.7.4.2.3.1.2 潮紅の発現率の経時変化	115
2.7.4.2.3.1.3 潮紅の重症度	116
2.7.4.2.3.1.4 潮紅による投与中止	117
2.7.4.2.3.1.5 潮紅の重篤症例	117
2.7.4.2.3.1.6 要約	117
2.7.4.2.3.2 消化管忍容性事象	118
2.7.4.2.3.2.1 消化管忍容性事象の発現率	118
2.7.4.2.3.2.1.1 消化管忍容性事象の発現率の経時変化	122
2.7.4.2.3.2.1.2 消化管忍容性事象の重症度	123
2.7.4.2.3.2.1.3 消化管忍容性事象による中止	123

2.7.4.2.3.2.1.4	重篤な消化管忍容性事象の症例	124
2.7.4.2.3.2.1.5	要約	125
2.7.4.2.3.3	感染	125
2.7.4.2.3.3.1	感染の発現率	126
2.7.4.2.3.3.2	有害事象	129
2.7.4.2.3.3.3	感染の発現率の推移	129
2.7.4.2.3.3.4	感染による投与中止	130
2.7.4.2.3.3.5	重篤な感染	130
2.7.4.2.3.3.6	日和見感染	131
2.7.4.2.3.3.7	要約	132
2.7.4.2.3.4	心臓血管障害	133
2.7.4.2.3.4.1	心血管系事象の発現率	133
2.7.4.2.3.4.1.1	要約	137
2.7.4.2.3.5	肝障害	137
2.7.4.2.3.5.1	肝障害の発現率	137
2.7.4.2.3.5.2	肝トランスアミナーゼ上昇の推移	141
2.7.4.2.3.5.3	肝事象の重症度	142
2.7.4.2.3.5.4	中止に至った肝事象	142
2.7.4.2.3.5.5	重篤な肝事象	142
2.7.4.2.3.5.6	要約	143
2.7.4.2.3.6	腎障害	143
2.7.4.2.3.6.1	腎障害の発現率	144
2.7.4.2.3.6.2	腎障害の発現率の経時変化	147
2.7.4.2.3.6.3	腎障害の重症度	147
2.7.4.2.3.6.4	中止に至った腎障害	147
2.7.4.2.3.6.5	重篤な腎障害の症例	148
2.7.4.2.3.6.6	腎機能検査値	148
2.7.4.2.3.6.7	要約	149
2.7.4.2.3.7	悪性疾患	150
2.7.4.2.3.7.1	悪性疾患の発現率	150
2.7.4.2.3.7.2	悪性疾患の発現率の推移	153
2.7.4.2.3.7.3	腎臓の悪性疾患	153
2.7.4.2.3.7.4	要約	156
2.7.4.2.3.8	自殺及びうつ病	156
2.7.4.2.3.8.1	自殺及びうつ病の発現率	156
2.7.4.2.3.8.2	SAE	160
2.7.4.2.3.8.3	要約	160
2.7.4.2.4	個別有害事象の叙述	161
2.7.4.2.5	副作用	161
2.7.4.3	臨床検査値の評価	163
2.7.4.3.1	血液学的検査	163

2.7.4.3.1.1	RBC	163
2.7.4.3.1.1.1	臨床的に意義のある可能性がある値の解析	164
2.7.4.3.1.2	WBC	165
2.7.4.3.1.2.1	経時的データ解析、シフト、及び臨床的に重要な値	165
2.7.4.3.1.2.1.1	臨床的に意義のある可能性がある値の解析	175
2.7.4.3.1.2.2	重大なリンパ球減少症がみられた被験者の併合解析	195
2.7.4.3.1.2.3	リンパ球数の回復	216
2.7.4.3.1.3	血小板	217
2.7.4.3.2	血液化学的検査結果	217
2.7.4.3.2.1	腎機能検査及び電解質	218
2.7.4.3.2.2	肝機能検査	219
2.7.4.3.2.2.1	ALT 及び AST	219
2.7.4.3.2.2.1.1	ALT 及び AST の経時変化及びシフトの解析	219
2.7.4.3.2.2.1.2	臨床的に意義のある可能性がある値の解析	244
2.7.4.3.2.3	血清脂質プロファイル	253
2.7.4.3.2.4	特別な血液化学的検査	254
2.7.4.3.2.5	その他の血液化学的検査	254
2.7.4.3.3	尿検査結果	255
2.7.4.3.3.1	定期尿検査の結果	255
2.7.4.3.3.1.1	臨床的に意義がある可能性がある値の解析	256
2.7.4.3.3.1.2	特殊検査（B2M 及び微量アルブミン）	257
2.7.4.3.3.1.3	尿細胞診	259
2.7.4.4	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	260
2.7.4.4.1	血圧	260
2.7.4.4.1.1	臨床的に意義のある可能性があるバイタルサイン値の解析	261
2.7.4.4.2	体重	262
2.7.4.4.3	心電図	263
2.7.4.5	特別な患者集団及び状況下における安全性	264
2.7.4.5.1	内因性要因	264
2.7.4.5.2	外因性要因	265
2.7.4.5.3	薬物相互作用	265
2.7.4.5.3.1	健康被験者を対象として検討した併用薬 IFN β -1a の影響	266
2.7.4.5.3.2	健康被験者を対象として検討した併用薬 GA の影響	266
2.7.4.5.3.3	経口避妊薬	266
2.7.4.5.3.4	健康被験者における潮紅の ASA による軽減	266
2.7.4.5.3.5	MS 患者を対象とした IFN β -1a 又は GA への上乗せ投与時の BG00012 の 安全性	266
2.7.4.5.3.5.1	有害事象	267
2.7.4.5.3.5.1.1	全体的な要約	267
2.7.4.5.3.5.1.2	有害事象の解析	267
2.7.4.5.3.5.1.3	死亡	268

2.7.4.5.3.5.1.4	SAE	268
2.7.4.5.3.5.1.5	治験薬の投与中止に至った有害事象	269
2.7.4.5.3.5.2	臨床検査結果	269
2.7.4.5.3.5.2.1	血液学的検査結果	269
2.7.4.5.3.5.2.2	血液化学的検査結果	270
2.7.4.5.3.5.2.3	尿検査の結果	271
2.7.4.5.3.5.2.4	尿細胞診	271
2.7.4.5.3.5.3	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	271
2.7.4.5.3.5.3.1	バイタルサイン	271
2.7.4.5.3.5.4	心電図	272
2.7.4.5.3.5.5	要約	272
2.7.4.5.3.6	MS 患者を対象に検討した静注ステロイド併用投与時の BG00012 の安 全性	272
2.7.4.5.4	妊娠及び授乳時の使用	273
2.7.4.5.4.1	非臨床開発に関する概要	273
2.7.4.5.4.2	臨床開発に関する概要	273
2.7.4.5.5	過量投与	273
2.7.4.5.6	薬物乱用	273
2.7.4.5.7	離脱症状及び反跳現象	274
2.7.4.5.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	274
2.7.4.6	市販後データ	275
2.7.4.6.1	他のフマル酸製剤の安全性	275
2.7.4.6.2	市販後の使用患者数	276
2.7.4.6.2.1	使用患者数の算出方法	276
2.7.4.6.2.1.1	有害事象報告の概要	276
2.7.4.6.3	致死性転帰を伴う症例	277
2.7.4.6.4	WBC 数及びリンパ球数の減少	279
2.7.4.6.4.1	白血球数減少及びリンパ球数減少の重篤な HCP 確定事象並びに感染の 重篤な HCP 確定事象	280
2.7.4.6.5	重篤な感染	280
2.7.4.6.5.1	重篤な感染	280
2.7.4.6.5.2	重篤な起こりうる日和見感染／PML	280
2.7.4.6.6	悪性疾患	283
2.7.4.6.7	腎損傷	284
2.7.4.6.8	肝損傷	285
2.7.4.6.9	過敏症	286
2.7.4.6.10	妊娠	288
2.7.4.6.11	要約	290
2.7.4.7	全般的な考察及び結論	291
2.7.4.8	付録	297

表目次

表 2.7.4.1.1.1-1 臨床的安全性に含まれている健康被験者を対象とした試験	18
表 2.7.4.1.1.2-1 臨床的安全性に含まれている MS 試験	21
表 2.7.4.1.2-1 臨床開発プログラムにおける BG00012 の投与を受けた MS 患者数	28
表 2.7.4.1.3.1.2.1-1 人口統計学的特性 (109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ)	31
表 2.7.4.1.3.1.4.1-1 人口統計学的特性 (109MS305 試験 [パート 1])	33
表 2.7.4.2.1.2.1.1-1 有害事象の簡潔な要約 (109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ [24 週間])	40
表 2.7.4.2.1.2.1.2-1 プラセボ群と比較して BG00012 群又は GA 群のいずれかで発現率が 2%以上高かった有害事象の発現率 (PT 別) : 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間)	42
表 2.7.4.2.1.2.1.2-2 いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象の発現率 (PT 別) : 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間)	43
表 2.7.4.2.1.2.1.4-1 いずれかの群で 3 例以上に発現した重度の有害事象の発現率 (SOC 及び PT 別) : 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間)	46
表 2.7.4.2.1.2.1.5-1 プラセボ群と比較して BG00012 群又は GA 群のいずれかで発現率が 2%以上高かった治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率 (SOC 及び PT 別) : 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間)	49
表 2.7.4.2.1.2.3-1 いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に発現した SAE の発現率 (SOC 及び PT 別) : 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間)	53
表 2.7.4.2.1.3.1.1-1 有害事象の簡潔な要約 (109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ [2 年間])	56
表 2.7.4.2.1.3.1.2-1 いずれかの群で 5%以上の被験者で発現した有害事象の発現率 (PT 別) : 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (2 年間)	58
表 2.7.4.2.1.3.1.2-2 プラセボ群と比較して BG00012 群又は GA 群のいずれかの群で発現率が 2%以上高かった有害事象の発現率 (PT 別) : 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (2 年間)	60
表 2.7.4.2.1.3.1.4-1 いずれかの群で 3 例以上に発現した重度の有害事象の発現率 (SOC 及び PT 別) : 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (2 年間)	63
表 2.7.4.2.1.3.1.5-1 プラセボ群と比較して BG00012 群又は GA 群のいずれかの群で発現率が 2%以上高かった治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率 (SOC 及び PT 別) : 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (2 年間)	66
表 2.7.4.2.1.3.3-1 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した SAE の発現率 (SOC 及び PT 別) : 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (2 年間)	70
表 2.7.4.2.1.4.1.1-1 有害事象の要約 : 109MS305 試験 (パート 1)	74
表 2.7.4.2.1.4.1.2-1 いずれかの群で 5%以上の発現率で発現した有害事象の発現率 (PT 別) : 109MS305 試験 (パート 1)	76
表 2.7.4.2.1.4.1.2-2 プラセボ群と比較して BG00012 群で発現率が 2%以上高かった有害事象の発現率 (PT 別) : 109MS305 試験 (パート 1)	77
表 2.7.4.2.1.4.1.4-1 重度の有害事象の発現率 (SOC 及び PT 別) : 109MS305 試験 (パート 1)	79
表 2.7.4.2.1.4.1.5-1 治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率 (SOC 及び PT 別) : 109MS305	

試験（パート 1）	82
表 2.7.4.2.1.4.3-1 SAE の発現率（SOC 及び PT 別）：109MS305 試験（パート 1）	86
表 2.7.4.2.2.1.1.1.2-1 有害事象の要約：109MS303 試験 - 先行試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）並びに 109MS303 試験の投与の組み合わせ別	90
表 2.7.4.2.2.1.1.2.2-1 いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象の発現率（PT 別）：109MS303 試験 - 先行試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）並びに 109MS303 試験の投与の組み合わせ別	93
表 2.7.4.2.3.1.1.1-1 潮紅及びその関連症状の発現率：109MS305 試験（パート 1）並びに 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）	113
表 2.7.4.2.3.1.1.1-2 潮紅及びその関連症状の発現率：109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）並びに 109MS303 試験	114
表 2.7.4.2.3.2.1-1 消化管忍容性事象の発現率：109MS305 試験（パート 1）並びに 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）	120
表 2.7.4.2.3.2.1-2 消化管忍容性事象の発現率：109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）並びに 109MS303 試験	121
表 2.7.4.2.3.3.1-1 感染症および寄生虫症の発現率：109MS305 試験（パート 1）及び 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）	127
表 2.7.4.2.3.3.1-2 感染症および寄生虫症の発現率：109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）並びに 109MS303 試験	128
表 2.7.4.2.3.4.1-1 心血管系事象の発現率：109MS305 試験（パート 1）並びに 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）	135
表 2.7.4.2.3.4.1-2 心血管系事象の発現率：109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）並びに 109MS303 試験	136
表 2.7.4.2.3.4.1.1-1 肝障害と関連している可能性のある事象の発現率：109MS305 試験（パート 1）並びに 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）	139
表 2.7.4.2.3.4.1.1-2 肝障害と関連している可能性のある事象の発現率：109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）並びに 109MS303 試験	140
表 2.7.4.2.3.6.1-1 腎および尿路障害の SOC に属する有害事象の発現率：109MS305 試験（パート 1）並びに 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）	145
表 2.7.4.2.3.6.1-2 腎および尿路障害の SOC に属する有害事象の発現率：109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）並びに 109MS303 試験	146
表 2.7.4.2.3.7.1-1 悪性疾患の可能性のある事象の発現率：109MS305 試験（パート 1）並びに 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）	151
表 2.7.4.2.3.7.1-2 悪性疾患の可能性のある事象の発現率：109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）並びに 109MS303 試験	152
表 2.7.4.2.3.7.3-1 腎臓（腎盂を除く）並びに腎臓及び腎盂の併合データの発現率（95% CI）：109MS303 試験、109MS301 試験、及び 109MS302 試験	155
表 2.7.4.2.3.4.1.1-1 うつ病および自殺／自傷の発現率：109MS305 試験（パート 1）並びに 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）	158
表 2.7.4.2.3.4.1.1-2 うつ病および自殺／自傷の発現率：109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）並びに 109MS303 試験	159

表 2.7.4.2.3.8-1	BG00012 の MS 患者を対象とした試験における個別症例の詳細の記載箇所	161
表 2.7.4.2.5-1	BG00012 の副作用 (109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験 [パート 1] の併合データ)	162
表 2.7.4.3.1.2.1-1	血液学的検査パラメーターのベースライン時からの推移の要約: 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間)	170
表 2.7.4.3.1.2.1-2	血液学的検査パラメーターのベースライン時からの推移の要約: 109MS305 試験 (パート 1)	174
表 2.7.4.3.1.2.1-3	ベースライン時からベースライン後最小値へのシフト - WBC (総数、 $\times 10^9/L$): 併合データ (109MS301 試験及び 109MS302 試験) - 24 週間	177
表 2.7.4.3.1.2.1-4	ベースライン時からベースライン後最小値へのシフトの要約 - WBC (総数、 $\times 10^9/L$): 併合データ (109MS301 試験及び 109MS302 試験) - 2 年間	180
表 2.7.4.3.1.2.1-5	ベースライン時からベースライン後最小値へのシフトの要約 - リンパ球 ($\times 10^9/L$): 併合データ (109MS301 試験及び 109MS302 試験) - 2 年間	183
表 2.7.4.3.1.2.1-6	ベースライン時からベースライン後最小値へのシフトの要約 - リンパ球 ($\times 10^9/L$): 併合データ (109MS301 試験及び 109MS302 試験) - 24 週間	186
表 2.7.4.3.1.2.1-7	臨床的に意義のある可能性がある血液学的検査値異常: 併合データ (109MS301 試験及び 109MS302 試験) - 24 週間	189
表 2.7.4.3.1.2.1-8	臨床的に意義のある可能性がある血液学的検査値異常の要約 - 109MS305 試験 (パート 1)	193
表 2.7.4.3.1.2.2-1	ベースライン後にリンパ球数が $0.5 \times 10^9/L$ 未満になった被験者における検査結果の要約: 比較対照及び非比較対照 MS 試験	196
表 2.7.4.3.1.2.2-2	ベースライン後にリンパ球数が 6 ヶ月以上 $0.5 \times 10^9/L$ 未満になった被験者における検査結果の要約: 比較対照及び非対照 MS 試験	202
表 2.7.4.3.1.2.2-3	リンパ球数の推移の要約 - リンパ球数カテゴリー別: 比較対照及び非対照 MS 試験 - 2 年間	210
表 2.7.4.3.2.2.1.1-1	ベースライン時からのシフトの要約 - 血液化学的検査: C-1900 試験 (パート 1)	223
表 2.7.4.3.2.2.2-1	ベースライン後最大値の要約 - 肝酵素 (ALT、AST、GGT、及びビリルビン) - 109MS305 試験 (パート 1)	248
表 2.7.4.6.2.1-1	販売データに基づく累積使用患者数	276
表 2.7.4.6.2.1-2	IBD 以降に報告された事象及び症例の累積数 (年 月 日 ~ 年 月 日)	276
表 2.7.4.6.2.1-3	市販後 (2013 年 3 月 27 日 ~ 2015 年 3 月 26 日) に最も多くみられた MedDRA バージョン 17.0 PT 別の事象	277
表 2.7.4.6.3-1	致死性転帰を伴う事象: 市販後に報告された致死性転帰を伴う HCP 確定事象の MedDRA バージョン 17.0 PT 別累積数 (2013 年 3 月 27 日 ~ 2015 年 3 月 26 日)	278
表 2.7.4.6.3-2	市販後報告された致死性転帰を伴う HCP 確定症例及び事象の詳細並びに患者情報 (2013 年 3 月 27 日 ~ 2015 年 3 月 26 日)	279
表 2.7.4.6.6-1	悪性および詳細不明の腫瘍 (SMQ): 市販後報告 (2013 年 3 月 27 日 ~ 2015 年 3 月 26 日) に由来する複数の患者に発現した MedDRA バージョン 17.0 PT 別の HCP 確定事象	283
表 2.7.4.6.9-1	過敏症 (SMQ 狭域検索): 市販後報告 (2013 年 3 月 27 日 ~ 2014 年 3 月 26 日) に由来	

する複数の患者に発現した MedDRA バージョン 16.1 PT 別の HCP 確定事象	286
表 2.7.4.6.10-1 母体曝露：累積期間（■■■■年■■月■■日～■■■■年■■月■■日）中の市販後報告、妊娠 登録及び臨床試験における妊娠転機	289

図目次

図 2.7.4.1.1.2-1 本臨床的安全性に用いた MS における BG00012 の臨床開発の概要	20
図 2.7.4.2.2.2.3-1 潮紅及びその関連症状の 1 ヶ月間隔の発現率：109MS301 試験及び 109MS302 試験 の併合データ	115
図 2.7.4.2.3.1.1.2-2 潮紅及びその関連症状の 1 ヶ月間隔の発現率：109MS305 試験（パート 1）	116
図 2.7.4.2.3.2.1-1 消化管忍容性事象の 1 ヶ月間隔の発現率：109MS301 試験及び 109MS302 試験の併 合データ	122
図 2.7.4.2.3.2.1.1-2 消化管忍容性事象の 1 ヶ月間隔の発現率：109MS305 試験（パート 1）	123
図 2.7.4.3.1.2.1-1 血液学的パラメーター（WBC 数及びリンパ球数）の推移 - 平均値（±標準誤差）： 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）	167
図 2.7.4.3.1.2.2-1 BG00012 の安全性併合解析：リンパ球数の推移を示す「スパゲティプロット」 - 比 較対照及び非対照 MS 試験においてベースライン後にリンパ球数 0.5×10^9 未満が 24 時間以上持続 した被験者 - 安全性解析対象集団	209
図 2.7.4.3.2.2.1.1-1 AST のベースライン時及びベースライン後最小値の CTC グレード値の要約： C1900 試験（パート 1）	221
図 2.7.4.3.2.2.1.1-2 ALT のベースライン時及びベースライン後最小値の CTC グレード値の要約： C-1900 試験（パート 1）	222
図 2.7.4.3.2.2.1-3 血液化学的パラメーター平均値（±標準誤差）の経時変化：109MS301 試験及び 109MS302 試験	225
図 2.7.4.3.2.2.2-1 総ビリルビンの分布（同時期の ALT/AST 別）：109MS301 試験及び 109MS302 試 験の併合	246
図 2.7.4.3.2.2.2-2 ビリルビンのベースライン時及びベースライン後最小値の要約 - 109MS305 試験 （パート 1）	251

略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）又は内容説明
ALT	Allanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
API	Active pharmaceutical ingredient	有効成分
ASA	Acetylsalicylic acid	アセチルサリチル酸
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
B2M	Beta-2 microglobulin	β2 ミクログロブリン
BCC	Basal cell skin carcinomas	基底細胞癌
BID	Twice daily	1 日 2 回
BMI	Body mass index	体格指数
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CDS	Core data sheet	中核データシート
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMQ	Custom MedDRA query	N.A.
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CRF	Case report form	症例報告書
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CT	Computed tomography	コンピューター断層撮影
CTC	Common Toxicity Criteria	共通毒性基準
CV	Cardiovascular	心血管（系）
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DMF	Dimethyl fumarate	フマル酸ジメチル
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DRESS	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms	好酸球増加と全身症状を伴う薬疹
DVT	Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
ECG	Electrocardiogram	心電図
EEA	European Economic Area	欧州経済地域
EDSS	Expanded Disability Status Scale	総合障害度評価尺度
F	Female	女性
GA	Glatiramer acetate	グラチラマー酢酸塩
GGT	Gamma-glutamyl-transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GI	Gastrointestinal	消化管
HCP	Health care professional	医療専門家
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）又は内容説明
IBD	International birth date	国際誕生日
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IFN	Interferon	インターフェロン
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
JCV	John Cunningham virus	JC ウイルス
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	Low-density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LLN	Lower limit of normal	基準値下限
M	Male	男性
Max	Maximum	最大値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Min	Minimum	最小値
MMF	Monomethyl fumarate	フマル酸モノメチル
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像（法）
MS	Multiple sclerosis	多発性硬化症
MTP	Monitored therapy program	N.A.
N.A.	Not applicable	該当なし
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	Not entered	N.A.
NOS	Not otherwise specified	詳細不明
Nrf2	Nuclear factor (erythroid-derived 2)-related factor 2	N.A.
PBO	Placebo	プラセボ
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	Pharmacodynamic (s)	薬力学（的）
PK	Pharmacokinetic (s)	薬物動態、薬物動態学（的）
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
Pro	Prospective pregnancy reports	プロスペクティブ妊娠報告
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	(MedDRA) Preferred term	(MedDRA) 基本語
PTH	Parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
Q	Quartile	四分位
QD	Once daily	1 日 1 回
QTc	corrected QT	補正 QT
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RBC	Red blood cells	赤血球
Retro	Retrospective pregnancy reports	レトロスペクティブ妊娠報告

2.7.4 臨床的安全性

フマル酸ジメチル

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）又は内容説明
RHD	Recommended human dose	ヒトに対する推奨用量
ROW	Rest of World	世界のその他の国々
RRMS	Relapsing-remitting multiple sclerosis	再発寛解型多発性硬化症
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SCC	Squamous cell skin carcinomas	扁平上皮癌
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results	N.A.
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	(MedDRA) System Organ Class	(MedDRA) 器官別大分類
TID	Three times daily	1 日 3 回
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
UTI	Urinary tract infection	尿路感染
WBC	White blood cells	白血球

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

健康被験者を対象とした試験及び再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者を対象とした主要試験を通して、BG00012 の安全性が検討された。また、乾癬患者及び関節リウマチ患者を対象とした探索的試験も実施した。これらの適応症については、それ以上の開発を行わなかったが、これらの試験で明らかになった安全性プロファイルは、多発性硬化症（MS）患者におけるプロファイルに類似していた。今回の製造販売承認における適応症は多発性硬化症であるため、本臨床的安全性は、RRMS 患者を対象とした試験及び健康被験者を対象としたこの適応症と関連する第 I 相試験データの要約を示す。特に、日本人被験者における BG00012 の安全性プロファイルを非日本人被験者と比較して示す。加えて、2013 年 3 月の米国における最初の承認及び他の国々におけるその後の上市後の BG00012 使用により得られた市販後安全性データの要約を示す。

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の詳述

2.7.4.1.1.1 健康被験者を対象とした試験を含む安全性の要約

健康被験者を対象とした 15 試験（第 I 相試験）で BG00012 の薬物動態（PK）及びヒト薬理プロファイルを評価した（表 2.7.4.1.1.1-1）。そのうち、109HV108 試験では、アジア人被験者（日本人被験者を含む）及び白人被験者において BG00012 の PK を評価した。これらの試験に組み入れた被験者は、BG00012 群 520 例、プラセボ群 16 例であった。表 2.7.4.1.1.1-1 に、これらの試験結果の要約を示す。

表 2.7.4.1.1.1-1 臨床的安全性に含まれている健康被験者を対象とした試験

Study	Study Description	Number Dosed		Comments
		Placebo	BG00012	
201-FG-PK-02/02	2 期クロスオーバー、食事の影響	--	12	--
C-1903	2 期クロスオーバー、食事の影響	--	36	2.7.4.1.1.7.1 項にデータを要約する。
201-FG-PK-03/04	2 期クロスオーバー、用量漸増、PK 及び安全性	--	18	--
IKP/ID32	プラセボ対照、用量漸増、安全性及び忍容性	2	6	--
IKP/ID33	4 期（実際は 3 期）クロスオーバー、用量漸増	--	15	2.7.4.1.1.7.1 項にデータを要約する。
109HV101	プラセボ及び実薬対照、4 期クロスオーバー、QT/補正 QT (QTc) 評価	--	51	2.7.4.1.1.7.1 項にデータを要約する。
109HV102	単回投与、吸収、代謝、及び排泄	--	8	--
109HV103	2 期クロスオーバー、BG00012 及びインターフェロン (IFN) β -1a (アボネックス®) の薬物相互作用	--	26	2.7.4.5.3.1 項にデータを要約する。
109HV104	2 期クロスオーバー、BG00012 及びグラチラマー酢酸塩 (コパキソン®、GA) の薬物相互作用	--	26	2.7.4.5.3.2 項にデータを要約する。
109HV105	2 期クロスオーバー、BG00012 標準製剤及び API 製剤の PK プロファイル	--	14	2.7.4.1.1.7.1 項にデータを要約する。
109HV106	プラセボ対照、安全性、忍容性、アセチルサリチル酸 (ASA) 併用下及び非併用下での BG00012	14	42	2.7.4.5.3.4 項にデータを要約する。
109HV107	2 期クロスオーバー、BG00012 240 mg カプセル 1 個と BG00012 120 mg カプセル 2 個の生物学的同等性の比較	--	81	2.7.4.1.1.7.1 項にデータを要約する。
109HV108	並行群間、中国人、日本人、及び白人の PK プロファイル	--	71	--

表 2.7.4.1.1.1-1 臨床的安全性に含まれている健康被験者を対象とした試験

Study	Study Description	Number Dosed		Comments
		Placebo	BG00012	
109HV109	2 期クロスオーバー、Vifor SA 社製及び Johnson & Johnson 社製 BG00012 240 mg カプセルの生物学的同等性の比較	--	80	2.7.4.1.1.7.1 項にデータを要約する。
109HV113	2 期クロスオーバー、BG00012 及び Ortho Cyclen® の薬物相互作用	--	34	2.7.4.5.3.3 項にデータを要約する。

Source: 2.7.4.8 Appendix Table 70, 5.3.3.1-1 IKP/ID32, Table 12.1-1, 5.3.3.1-3 109HV106, Table 13

2.7.4.1.1.2 MS における臨床開発

本臨床的安全性には、RRMS 患者に BG00012 を投与した臨床試験 7 試験（海外 6 試験及びアジア地域 [日本、韓国、及び台湾] 及びチェコとポーランド [以下、アジア地域及び他の国々] で実施した 1 試験）のデータが含まれている（図 2.7.4.1.1.2-1 及び表 2.7.4.1.1.2-1）。海外の 6 試験中 3 試験（第 I 相試験 [109MS101 試験]、第 III 相ピボタル試験 [109MS301 試験及び 109MS302 試験]）、並びにアジア地域（本邦を含む）及び他の国々で実施した第 III 相試験（109MS305 試験）を評価試験とした。残りの 3 試験（第 II 相用量設定試験 [C-1900 試験]、第 III 相長期継続投与試験 [109MS303 試験]、及び第 II 相試験 [109MS201 試験]）を参考試験とした。

109MS101 試験は、RRMS 患者において BG00012 の PK を 24 時間にわたって評価する臨床薬理試験であった。第 II 相及び第 III 相の評価試験 3 試験（109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験）は、類似する組入れ及び除外基準を設けていたが、用量及び投与期間が異なっていた。海外第 III 相ピボタル試験である 109MS301 試験及び 109MS302 試験は、RRMS 患者を対象とした BG00012 を 2 年間投与するプラセボ対照試験であった。いずれも、全く同じ BG00012 の用法・用量（240 mg 1 日 2 回 [BID] 及び 240 mg 1 日 3 回 [TID]）を評価しており、投与期間（96 週間）も同様であった。第 III 相試験 109MS305 試験は、アジア地域からほとんどの被験者を組み入れており、投与期間 24 週間のプラセボ対照投与期に BG00012 240 mg BID の用量のみを評価した。109MS305 試験（パート 2）は、パート 1 を完了した被験者を対象として BG00012 を最長 4.5 年間投与する長期安全性非盲検投与期である。したがって、109MS305 試験（パート 2）及び 109MS303 試験のデータは、RRMS 患者における BG00012 の長期安全性データに相当する。参考試験は 3 試験で、109MS303 試験は、109MS301 試験又は 109MS302 試験を完了した被験者を対象とした非対照長期継続投与試験であった。第 II 相試験の C-1900 試験では、投与期間 24 週間の二重盲検プラセボ対照投与期（パート 1）において、BG00012 240 mg TID に加え、それより低い用量（120 mg 1 日 1 回 [QD] 及び 120 mg TID）を評価した。続くパート 2 は、投与期間 24 週間の用量盲検継続投与期であった。109MS201 試験は、試験組入れ時点で連続 12 ヶ月以上 IFNβ 又は GA による確立した前治療を受けていた被験者に対し、上乗せ療法として 24 週間の BG00012 240 mg TID 投与を実施したときの安全性及び忍容性を評価するためにデザインされた第 II 相試験である。

109MS303 試験及び 109MS305 試験（パート 2）を除く上記の試験は、いずれも本申請の資料提出時点で完了している。109MS303 試験のデータカットオフ日は 年 月 日であった。ま

た、109MS305 試験（パート 2）のデータカットオフ日は 年 月 日であった。

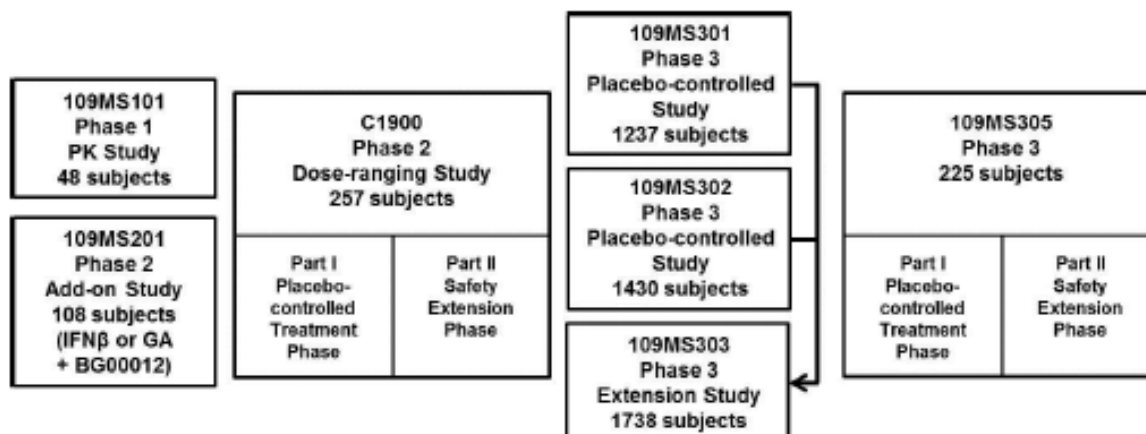


図 2.7.4.1.1.2-1 本臨床的安全性に用いた MS における BG00012 の臨床開発の概要
Note: Subject numbers refer to number of subjects enrolled.

プラセボ対照試験（109MS301 試験、109MS302 試験、C-1900 試験 [パート 1]、及び 109MS305 試験 [パート 1]）及び非対照継続投与試験（C-1900 試験 [パート 2]、109MS303 試験、及び 109MS305 試験 [パート 2]）の安全性の結果を、主に 2.7.4.2、2.7.4.3、及び 2.7.4.4 項に示す。109MS101 試験及び 109MS201 試験の安全性の結果は、それぞれ 2.7.4.1.1.7.2 及び 2.7.4.5.3.5 項に分けて示す。

表 2.7.4.1.1.2-1 臨床的安全性に含まれている MS 試験

Study Category	Phase Duration	Number Dosed			Comments
		Placebo	GA	BG00012	
Placebo-controlled Studies					
C-1900 (Part 1) ^a	Phase 2 24 weeks	65	--	191	--
109MS301	Phase 3 96 weeks	408	--	826	109MS301 試験と 109MS302 試験は併合し、「109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ」として本文内で参照されている。
109MS302	Phase 3 96 weeks	363	350	704	
109MS305 (Part I)	Phase 3 24 weeks	113	--	111	--
Uncontrolled Studies					
C-1900 (Part 2) ^a	Phase 2 24 weeks	--	--	225	パート 1 とパート 2 を合わせて BG00012 の投与を 1 年以上受けた被験者コホートを設定した。
109MS303 ^b	Phase 3 approximately 8 years (ongoing)	--	--	1734	本長期投与試験は、プラセボを対照とした 109MS301 試験と 109MS302 試験で BG00012 の長期投与を受けた被験者のコホートを含めた。
109MS201 ^c	Phase 2 24 weeks	--	47 ^c	104	IFNβ 又は GA に BG00012 を上乗せ投与した試験。データは 2.7.4.5.3.5 項に示す。
109MS305 (Part II)	Phase 3 4.5 years (ongoing)	--	--	213	パート 1 から移行した適格被験者を対象に BG00012 の長期安全性プロファイルを評価した長期安全性非盲検投与期の 109MS305 試験（パート 2）の中間報告データ。全ての被験者は BG00012 240 mg BID 投与を受けた。
Clinical Pharmacology Studies					
109MS101	Phase 1 1 day	--	--	48	BG00012 の主要代謝物（フマル酸モノメチル [MMF]）の PK 試験。データは、2.7.4.1.1.7.2 項に示す。

a Study C-1900 consisted of a placebo-controlled phase (Part 1) and a dose blind safety extension phase (Part 2). A total of 225 subjects enrolled in Part 2 of the study; 59 of these subjects were newly treated with BG00012 having received placebo in Part 1 of the study.

b The open-label extension Study 303 enrolled subjects who had completed the pivotal Phase 3 studies 301 and 302. A total of 1738 subjects enrolled in the study; 734 of these subjects were newly treated with BG00012 having received placebo (N=497) or GA (N=237) in the pivotal studies.

c Study 109MS201 consisted administration of BG00012 with GA or IFN β (n = 57) as add-on therapy.

Source: 2.7.4.8 Appendix Table 70, Appendix Table 147, Appendix Table 323, 5.3.5.1-1 C-1900, Table 10.1-1, 5.3.5.1-2 109MS301, Table 10-1, 5.3.5.1-3 109MS302, Table 18, 5.3.5.4-1 109MS201, Table 11, 5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 86, 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 148

2.7.4.1.1.3 安全性データを提供する試験の詳細

本臨床的安全性に示した併合解析（109MS301 試験及び 109MS302 試験）並びに C-1900 試験、109MS303 試験、及び 109MS305 試験（パート 1）のデータ解析に用いた安全性データが得られた試験の詳細を、本申請の 2.7.3 臨床的有効性 2.7.3.2 項に示し、109MS303 試験及び 109MS305 試験（パート 2）については 2.7.3 臨床的有効性 2.7.3.5.3 項に示す。MS 患者を対象とした他の臨床試験のデザインも以降の項に記載する。

2.7.4.1.1.4 解析したデータセットに関する説明

第 I 相試験については、本臨床的安全性の主たる解析データセットに含めなかった。MS 試験の安全性データの併合は、海外第 III 相試験である 109MS301 試験及び 109MS302 試験に限って実施した。各試験の 2 年間、及びそれとは別に各試験の最初の 24 週間までの全ての安全性データを併合した。第 II 相試験の C-1900 試験（[パート 1]、[パート 2]、並びに [パート 1 及びパート 2]）、上乗せ療法試験の 109MS201 試験、並びに第 III 相試験の 109MS303 試験のデータは、別々に示す。外国人被験者のデータとの比較を容易にするため、アジア地域（本邦を含む）及び他の国々の被験者を対象とした第 III 相試験 109MS305 試験（パート 1）を分けて示す。109MS305 試験（パート 2）の中間報告に由来するデータは、この長期継続投与試験の最初の 1 年における安全性及び忍容性データである。この 109MS305 試験（パート 2）のデータは、BG00012 投与を 48 週間以上最長 72 週間受けた被験者の結果が含まれている。109MS305 試験（パート 1）でプラセボ群へ無作為割付けされた被験者は、109MS305 試験（パート 2）で新たに 48 週間の BG00012 の投与を受け（切替え被験者 [プラセボ/BID 群]）、109MS305 試験（パート 1）で BG00012 群へ無作為割付けされ、パート 2 で引き続き BG00012 の投与を受けた被験者は、パート 1 とパート 2 を合わせて計 72 週間の BG00012 の投与を受けた（継続被験者 [BID/BID 群]）。

曝露状況、人口統計学的特性及びその他の特性、並びに有害事象の結果を、2.7.4.1.2、2.7.4.1.3、及び 2.7.4.2 項に以下の順序で示す。

- MS 患者を対象とした海外の第 II 相及び第 III 相プラセボ対照試験
 - 海外の第 II 相試験（C-1900 試験 [パート 1]） - 24 週間
 - 海外の第 III 相試験の併合データ（109MS301 試験及び 109MS302 試験） - 最初の 24 週間
 - 海外の第 III 相試験の併合データ（109MS301 試験及び 109MS302 試験） - 2 年間
 - アジア地域及び他の国々における第 III 相試験（109MS305 試験 [パート 1]） - 24 週間
- MS を対象とした海外の第 II 相及び第 III 相非対照試験
 - 海外の第 III 相長期継続投与試験（109MS303 試験） - 最長 8 年間
 - 海外の第 II 相試験（C-1900 試験 [パート 2 並びにパート 1 及びパート 2]） - 投与 25～48 及び 1～48 週目
 - アジア地域及び他の国々における第 III 相試験（109MS305 試験 [パート 2]） - プラセボ/BID 群は投与 48 週目、BID/BID 群は投与 72 週目の中間報告

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データは、投与薬剤の違いを問わず、二重盲検比較対照試験を併合している（すなわち、109MS302 試験は主たる比較対象であるプラセボ群に加え、実薬対照として GA 群を設けている一方、109MS301 試験における対照はプラセボ群のみである）。したがって、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データは、BG00012 療法中の RRMS 患者

に多く発現する有害事象の最良の情報源であり、因果関係が否定できない有害事象（薬物投与群とプラセボ群とで発現率が明らかに異なる事象）と背景事象との識別に役立つ。このことから、最も大規模な安全性併合解析は、このデータセットについての解析である。これらの解析の主眼は、第 III 相試験で用いた BG00012 の 2 種類の用法・用量（240 mg BID 及び 240 mg TID）の安全性を、2 年間の投与期間にわたってプラセボと比較評価することである。日本人被験者と外国人被験者との比較を容易にするため、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データの 2 年間データについて実施した解析を、109MS305 試験（パート 1）並びに 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データの最初の 24 週間についても実施した。

C-1900 試験は、2 つのパートからなる二重盲検比較対照試験である。パート 1 は BG00012 投与の最初の 24 週間となり、パート 2 ではさらに 24 週間投与を継続して安全性を評価した。パート 1 とパート 2 を併合することで、ほぼ 1 年間の安全性データの評価が可能である。BG00012 投与の最初の 24 週間（パート 1）及び継続投与期の 24 週間（パート 2）に加え、パート 1 及びパート 2 の併合（投与 1～48 週目）で安全性データを解析する。C-1900 試験と 109MS305 試験とは、デザインが類似しており、試験間の比較が容易である。

MS を対象とした比較対照試験の安全性解析は、非対照試験の解析によって補足された。109MS303 試験は、長期安全性及び安全性の推移の評価に役立つ。本試験は、（先行試験で BG00012 投与を受けた後に）BG00012 の継続投与を受けた被験者及び（先行試験でプラセボ又は GA 投与を受けた後に）新規に BG00012 投与を受けた被験者における BG00012 の安全性を評価するためにデザインされた。進行中の 109MS305 試験（パート 2）の中間報告では、アジア地域（本邦、韓国、及び台湾）及び他の国々（チェコ及びポーランド）の RRMS 被験者における BG00012 の最長 72 週間の長期安全性プロファイルの評価を示す。

109MS201 試験は、単剤療法期間（それまで処方されていた MS 療法）と 6 ヶ月間の上乗せ療法期間（MS 前治療と BG00012 との併用）からなる上乗せ療法試験である。

109MS301 試験及び 109MS302 試験では、治験実施計画書で規定された再発又は障害進行の基準が満たされた場合、被験者は治験薬の投与を中止し、現地の治療法に基づいて既承認の代替 MS 治療薬に切り替えることができることとした。これらの被験者のデータは解析から除外したが、これらの被験者にみられた有害事象を別途要約した。

2.7.4.1.1.5 統計手法

安全性の説明では、個々の試験で定義した安全性解析対象集団及び記述統計を用いて要約している。全般的に、個々の試験の安全性解析対象集団は、治験薬（例えば BG00012、プラセボ、IFN β -1a、又は GA）を 1 回以上投与された被験者である。

被験者が特定の試験又は期間の半分以上の間、割付けとは異なる治験薬を投与されていたことを示す情報が得られている場合は除き、無作為割付けされた投与群に基づき被験者を分類した。当該被験者の安全性データは実際に投与を受けた投与群別に要約した。

特に注目すべき有害事象及び定義を、[2.7.4.8 Appendix 9.5](#) に示す。

2.7.4.1.1.6 ヒトにおける安全性に関連する非臨床データ

推奨される用法・用量で MS を対象とした BG00012 の長期投与を裏付けるため、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに従った一連の非臨床安全性評価試験を実施した。中

中枢神経系（CNS）安全性薬理試験（Fumaderm®原薬を用いて実施）では CNS に対する本薬に起因する有害作用が認められないことが示されており、反復投与毒性試験における一般状態及び病理組織学的所見、並びに生殖発生毒性試験及び幼若動物試験における神経行動学的検査所見から、BG00012 が CNS に影響しないことが確認された（2.6.2 薬理試験の概要文 2.6.2.5.1 項）。呼吸系及び心血管系安全性薬理コアバッテリー試験（BG00012 の原薬であるフマル酸ジメチル [DMF] を用いて実施）では、総合的に、呼吸系、又は心血管系に本薬に起因する有害作用は認められず（2.6.2 薬理試験の概要文 2.6.2.5.2 項）、臨床データと一致している。反復投与毒性試験では、DMF の標的臓器として前胃（マウス及びラット）、精巣（ラット、及びイヌ）、並びに腎臓（マウス、ラット、イヌ、及びカニクイザル）を特定した（2.6.6 毒性試験の概要文、3 項）。前胃及び精巣で認められた所見を評価し、ヒトに対するリスクに関連する可能性は低いと結論付けた（2.4 非臨床試験の概括評価 2.4.4.2.2 及び 2.4.4.2.3 項）。要約を以下に示す。

げっ歯類の前胃における DMF 関連の変化（炎症及び腫瘍）は、げっ歯類に特異的と考えられ、長期曝露後に非げっ歯類哺乳動物（イヌ及びサル）の食道（げっ歯類の前胃と組織学的に類似していると考えられる）に認められなかったことから、ヒトでの安全性に関連する可能性は低いと考えられた（2.4 非臨床試験の概括評価 2.4.4.2.2 項）。さらに、ヒトでは解剖学的・機能的に前胃に相当する器官がなく、臨床製剤は酸性環境（胃）で放出しないよう特別に設計されている。精巣における DMF 関連変化（イヌ及びラットにおける精細管上皮の変性、イヌの精細管内の巨細胞及び精巣上体内の精子減少、並びにラットにおける間[ライディヒ]細胞の過形成及び腺腫）は、イヌでは可逆性の変化であり、臨床推奨用量（RHD）の 3～7 倍（濃度時間曲線下面積に基づく曝露量比較）で認められ、ラットにおけるライディヒ細胞の過形成及び腺腫を発生させた内分泌機序はヒトに関連しないことから、ヒトに対するリスクは低いと考えられた（2.4 非臨床試験の概括評価 2.4.4.2.3 及び 2.4.4.4.2 項）。

腎臓における DMF 関連変化は、反復投与毒性試験のマウス、ラット、イヌ、及びカニクイザルで認められた（2.4 非臨床試験の概括評価 2.4.4.2.4 項）。腎臓での変化は用量、投与期間、及び動物種により広範であったが、尿細管上皮の再生はヒトでの治療曝露量に類似した曝露量で全ての非臨床試験の動物種で認められた。反復投与毒性試験の動物種に認められた DMF と関連した尿細管への影響をラットを用いた臨床リスク評価で検討し、関連バイオマーカーである尿中アルブミンをラットで特定した。第 III 相臨床試験では尿細管損傷に対する感度が高いバイオマーカー（微量アルブミン及び $\beta 2$ ミクログロブリン [B2M]）を検討し、BG00012 群の被験者で腎臓又は尿関連事象のリスクは上昇しないことが示された（2.7.4.3.3.1.2 項）。

2 年間のがん原性試験の雄雌のマウス及びラットで腎腫瘍が低い発生率で認められた（2.4 非臨床試験の概括評価 2.4.4.4.3 項）。実験動物げっ歯類は種特異的な加齢性腎症は発症することが知られており、DMF は加齢性腎症を増悪させることが判明した。直接的な細胞毒性がなく、遺伝毒性も陰性であることは、DMF がラット又はマウスの腎臓に直接的ながん原性を示す可能性は低いことを示唆する。その一方、げっ歯類では腎尿細管腫瘍と腎症重症度とに密接な関連性があった。腎がん原性物質の既知の作用機序に基づき、げっ歯類への DMF の生涯経口投与後に認められた低発生率の腎腫瘍は、ラット及びマウスの両方に特異的な腎症の増悪によるものであった。腎症はげっ歯類に特異的で、ヒトにはみられないため、げっ歯類における低発生率の腎腫瘍がヒトに関連する可能性はほとんどない。

生殖発生毒性試験（2.6.6 毒性試験の概要文 2.6.6.6 項）で DMF は雌雄受胎能に影響せず、ラット及びウサギに催奇形性は認められなかった。DMF 関連所見は、ラット及びウサギのいずれにも

母体毒性に関連した所見のみであった。ラットでは、DMF は母動物及び胎児の体重減少、中足骨及び指骨の骨化遅延（奇形ではなく変異と考えられた）、胎児発育及び雄性成熟の遅延に関連したが、F1 出生児の受胎能には影響しなかった。ウサギでは、DMF は母動物の体重減少及び体重増加の抑制、並びに流産率の増加に関連した。ラット及びウサギのいずれも、胎児毒性（胎児体重減少、骨化遅延の変異、及び流産率の増加）は母動物毒性による二次的なものと考えられ、胎児における無毒性量は RHD の 4 倍の曝露量であった。幼若ラット毒性試験で、成熟ラットと同様の胃及び腎所見が認められた。最高用量で包皮分離に有意な遅延が認められ、この用量における雄ラットの発育遅延によるものと考えられた。総合すると、DMF は生殖発生への影響及び幼若ラットの神経行動学的影響を及ぼさなかった。

DMF の薬物乱用試験も実施した（[2.6.2 薬理試験の概要文 2.6.2.4.1 項](#)及び [2.6.6 毒性試験の概要文 2.6.6.8.3 項](#)）。*In vitro* 受容体結合試験、ラットを用いた自己投与試験、及びラットを用いた薬物弁別試験を実施した。これらの試験は、DMF が自己投与行動を維持せず、薬物弁別性を有さないことを示した。総合すると、これらの試験は、DMF の薬物乱用リスクが低いことを示した。

2.7.4.1.1.7 臨床薬理及びその他の第 I 相試験における安全性情報

2.7.4.1.1.7.1 健康被験者を対象とした臨床薬理及びその他の第 I 相試験

本臨床的安全性には、健康被験者を対象とした計 15 試験のデータが含まれている。これらの試験において、健康被験者 520 例に BG00012 を投与した（[2.7.4.1.1.1 項](#)及び [2.7.4.8 Appendix 9.1](#) に試験デザインの要約を示す）。BG00012 の投与期間は短く、多くの試験で投与回数が少なかった。これらの試験において、様々な BG00012 の用法・用量（単回投与、用量漸増単回投与、及び反復投与）で健康被験者における PK 及び安全性／忍容性データを収集し、併用薬と食事の影響について検討した。健康被験者を対象とした 12 試験から得られた BG00012 の安全性データを以下に要約する。併用薬の影響については [2.7.4.5.3.1 項](#)（IFNβ-1a）、[2.7.4.5.3.2 項](#)（GA）、[2.7.4.5.3.3 項](#)（経口避妊薬 [Ortho Cyclen®]）、及び [2.7.4.5.3.4 項](#)（ASA）に要約する。食事の影響については [2.7.4.1.1.7.1.5 項](#) に要約した健康被験者を対象とした試験のほか、RRMS 患者を対象とした 109MS101 試験（RRMS 患者において BG00012 の PK を 24 時間にわたって評価した臨床薬理試験）についても有効性及び安全性の評価が主要目的ではなかったため、109MS101 試験の結果も [2.7.4.1.1.7.2 項](#) に別途要約する。

2.7.4.1.1.7.1.1 全般的な所見

健康被験者に BG00012 120、240、及び 360 mg を単回投与したときに、潮紅、悪心、及びそう痒症が最も多く認められた。また、IKP/ID32 試験では BG00012 120 mg QD で反復投与（6 日間の合計投与量が最高 720 mg）したところ、潮紅及びそう痒症の重症度は BG00012 投与期間に応じて悪化した。BG00012 を投与した健康被験者に重篤な有害事象（SAE）や死亡は認められなかった。試験中止に至った有害事象は、合計 8 例（BG00012 群 7 例、モキシフロキサシン群 1 例）にみられた。治験薬の投与中止に至った有害事象は様々であり、有害事象の 50% が治験薬との因果関係が否定できないと判定された。試験を通じて臨床検査値に臨床的に重要な変動はみられず、臨床検査値異常の傾向は認められなかった。日本人、白人、及び中国人被験者における BG00012 の安全性及び忍容性プロファイルは、同様であった。

2.7.4.1.1.7.1.2 QTc 評価

109HV101 試験の主要目的は、健康被験者における BG00012 240 mg 及び 360 mg の単回投与が QTc 間隔延長作用の有無について評価することであった。QT/QTc 評価試験に関する米国食品医薬品局及び ICH のガイダンスでは、QT/QTc 試験で治験薬の 1 用量を検討し、この用量は治療において予想される最大曝露量の相当倍までの用量（治療用量を超える用量）を使用することを推奨している。健康被験者を対象とした IKP/ID33 試験で忍容性に問題が認められたことにより、109HV101 試験における BG00012 の治療用量を超える用量を 360 mg とした。

BG00012 240 mg 又は 360 mg いずれかの単回投与とプラセボについてベースラインで調整した QTc を比較したところ、解析方法にかかわらず QTc 間隔に有意差は認められなかった。プラセボと比較した BG00012 投与に関連する定量的又は定性的 ECG パラメーターに関して、臨床的に意義のある変化は認められなかった。ECG 解析で性差は認められなかった。健康被験者における BG00012 投与後の ECG の結果は、MS 患者を対象とした試験における ECG の結果と一致している（2.7.4.4.3 項）。

2.7.4.1.1.7.1.3 製剤の比較

109HV105 試験では、BG00012 の標準製剤及び有効成分（API）製剤のいずれも忍容性は良好であり、安全性プロファイルは同様であった。

2.7.4.1.1.7.1.4 生物学的同等性

109HV107 試験では、BG00012 の 120 mg カプセル剤 2 個及び BG00012 の 240 mg カプセル剤 1 個の忍容性は良好であり、同様の安全性プロファイルを示し、臨床的に重要な差は認められなかった。

109HV109 試験において、2 カ所の異なる市販用製剤の製造所（ 社及び 社）から供給された BG00012 の 240 mg カプセル剤 1 個の生物学的同等性を評価した。本試験において、未知の安全性の問題は同定されなかった。

2.7.4.1.1.7.1.5 食事の影響

C-1903 試験において、BG00012 240 mg 投与に伴う無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-∞}）及び定量可能な最終測定値までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-last}）は、食後の投与と空腹時の投与とで同程度であったが、最高血漿中濃度（C_{max}）に関しては生物学的同等性が認められなかった。概して、空腹時の投与では食後の投与に比べ、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）が短く、C_{max} は高かった。

有害事象の発現率が、食後の投与（74%）に比べて空腹時の投与（94%）で高かったが、本試験において、安全上の未知の問題は同定されなかった。

2.7.4.1.1.7.2 MS 患者を対象とした臨床薬理試験

109MS101 試験は RRMS 患者 48 例を対象として、BG00012 240 mg BID 又は TID で 1 日間経口投与したときの 24 時間の PK を検討した第 I 相多施設共同無作為化非盲検試験である。いずれの投与群も同時に組み入れた。BG00012 は良好な忍容性を示し、いずれの用法・用量でも類似した安全性プロファイルを示した。いずれの用法・用量でも最も多くみられた有害事象は、潮紅及び頭痛であった。SAE、死亡、又は有害事象による投与中止は認められなかった。バイタルサイン

又は臨床検査値のベースライン時からの変動は臨床的に重要ではなく、有害事象として報告されたものはなかった。

いずれかの群における発現率が 2%以上である因果関係別（因果関係を問わない又は因果関係あり）の有害事象の発現率を 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 311 に示す。

2.7.4.1.2 RRMS 患者における曝露状況

臨床開発プログラム中及び本臨床的安全性では、計 2884 例の MS 患者に BG00012 を投与した。MS 患者における投与は、計 8568 人年であった（[2.7.4.8 Appendix Table 70](#) 及び [5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 15](#)）。BG00012 の投与期間別の MS 患者数を表 2.7.4.1.2-1 に示す。

表 2.7.4.1.2-1 臨床開発プログラムにおける BG00012 の投与を受けた MS 患者数

BG00012 Total Daily Dose	Exposure							
	Single Exposure ^a	≥6 Months ^b	≥1 Year ^c	≥2 Years ^d	≥3 Years ^e	≥4 Years ^f	≥5 Years ^g	≥6 Years ^h
Foreign MS Studies								
Phase 1 (109MS101) (n = 48; MS)								
480 mg BG00012	22	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
720 mg BG00012	26	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Phase 2 (C-1900) (n = 257; MS)								
120 mg BG00012	64	58	55	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
360 mg BG00012	64	58	54	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
720 mg BG00012	122	103	51	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Phase 3 (109MS301) (n = 1234; MS)								
480 mg BG00012	410	346	317	285	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
720 mg BG00012	416	348	330	287	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Phase 3 (109MS302) (n = 1430; MS)								
480 mg BG00012	359	309	286	253	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
720 mg BG00012	344	291	276	247	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Phase 3 (109MS303) ⁱ (n = 1738; MS)								
Newly exposed subjects								
480 mg BG00012	367	316	306	274	247	232	80	8
720 mg BG00012	367	296	280	259	229	219	66	11
Phase 3 (109MS303) ^j (n = 1738; MS)								
Continuers								
480 mg BG00012	501	501	501	497	459	440	392	356
720 mg BG00012	501	501	501	499	456	423	373	346
Phase 2 (109MS201) (n = 104; MS)								
Interferons + 720 mg BG00012	57	45	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Copaxone + 720 mg BG00012	47	38	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

表 2.7.4.1.2-1 臨床開発プログラムにおける BG00012 の投与を受けた MS 患者数

BG00012 Total Daily Dose	Exposure							
	Single Exposure ^a	≥6 Months ^b	≥1 Year ^c	≥2 Years ^d	≥3 Years ^e	≥4 Years ^f	≥5 Years ^g	≥6 Years ^h
Asia-Pacific Region MS Study								
Phase 3 (109MS305 Part I) (n = 224; MS) Continuers into Part II 480 mg BG00012	111	105	105	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Phase 3 (109MS305 Part II) ⁱ (n = 213; MS) Newly exposed subjects 480 mg BG00012	108	98	96	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Subjects dosed at or above the potential commercial dose (240 mg BID)	2648	2197	1846	1605	1391	1314	911	721
Total MS subjects	2884	2411	2156	1605	1391	1314	911	721

a <6 months: <154 days of exposure for Study 109MS201

b ≥6 months: ≥154 days of exposure

c ≥1 year: ≥322 days of exposure

d ≥2 years: ≥658 days of exposure

e ≥3 years: ≥994 days of exposure

f ≥4 years: ≥1330 days of exposure

g ≥5 years: ≥1666 days of exposure

h ≥6 years: ≥2002 days of exposure

i The values represent the number of subjects who were previously treated with placebo or glatiramer acetate in Studies 301, 302 or 305 Part I but newly exposed with BG00012 in Study 303 and Study 305 Part II, respectively.

j The values represent the number of subjects who were previously exposed to BG00012 BID or TID in Studies 301, 302 or 305 Part I but continued exposure with BG00012 in Study 303 or Study 305 Part II, respectively. Subject numbers for intervals single exposure, ≥6 months, ≥1 year, and ≥2years are not included in the calculation of subjects dosed at or above the potential commercial dose or Total MS subjects because these subjects have already been accounted for in the original Studies 301 and 302.

MS = multiple sclerosis.

Source: 2.7.4.8 Appendix Table 323, Appendix Table 324, 5.3.3.2-1 109MS101 Section 10.2, 5.3.5.1-1 C-1900, Table 10.3-2, 5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 10, 5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 14 and Table 15

アジア地域及び他の国々で実施した 109MS305 試験（パート 1）で BG00012 投与を受けた被験者 111 例のうち、56 例が日本人、10 例が韓国人、4 例が台湾人、41 例が東欧人であった。

109MS305 試験（パート 1）から 109MS305 試験（パート 2）への参加を継続した被験者 213 例中 106 例が本邦、20 例が韓国、8 例が台湾、79 例が東欧から本試験に参加した（[5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 11](#)）。このうち、パート 1 で BG00012 の投与を受けた被験者 105 例中 98 例（BID/BID 群）が最長で計 72 週間、パート 1 でプラセボの投与を受けてパート 2 で BG00012 の投与に切り替えた被験者 108 例中 91 例（プラセボ/BID 群）が BG00012 の投与を 48 週間受けた（[5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 86](#)）。

長期継続投与試験 109MS303 試験では、109MS301 試験又は 109MS302 試験で最長 2 年間 BG00012 240 mg BID 又は TID 投与を受け、109MS303 試験で同用量の投与を継続した被験者 1002 例の安全性データを用い、BG00012 継続投与の安全性を評価した。109MS303 試験開始時にプラセボ又は GA から BG00012 240 mg BID 又は TID 投与に切り替えた被験者 734 例のデータを用い、109MS301 試験及び 109MS302 試験における BG00012 の投与初期に報告された結果を確認するとともに、BG00012 長期投与を評価した。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

試験に組み入れた被験者の人口統計学的特性は、RRMS 患者に典型的なものであった。比較的若い女性が高い割合を占めた。アジア地域及び他の国々で実施した 109MS305 試験（パート 1）の被験者は、予想どおり体重の中央値が 10 kg ほど軽かったことを除き、海外のプラセボ対照試験における被験者に類似していた。

2.7.4.1.3.1 プラセボ対照試験

2.7.4.1.3.1.1 海外第 II 相試験（C-1900 試験 [パート 1]） - 24 週間

2.7.4.1.3.1.1.1 人口統計学的特性

被験者の年齢の範囲は 18～54 歳で、中央値は 36 歳であった。RRMS 集団に一般に予想されるとおり、被験者の多くが女性（64%）及び白人（98%）であった。

体重の範囲は 41～117 kg で、平均値は 69.2 kg であった。4 投与群の人口統計学的特性に偏りはなく、例外はプラセボ群における男性の割合（29 例 [45%]）が BG00012 群に比べて高いことであった（120 mg QD 群 22 例 [34%]、120 mg TID 群 20 例 [31%]、240 mg TID 群 21 例 [33%]）。4 群の年齢の中央値がわずかに異なっており、プラセボ群で 35 歳であったのに対し、BG00012 120 mg QD 群では 33.5 歳、BG00012 120 mg TID 群では 36.5 歳、BG00012 240 mg TID 群では 39 歳であった（[5.3.5.1-1 C-1900, Table 10.1-2](#)）。

2.7.4.1.3.1.1.2 併用薬

MS 再発治療用に治験実施計画書で許可されたメチルプレドニゾロンを使用した被験者の割合は、プラセボ群、BG00012 120 mg QD、120 mg TID、及び 240 mg TID 群で同程度であった（それぞれ 14%、11%、16%、及び 11%）（[5.3.5.1-1 C-1900, Table 10.4-1](#)）。

いずれかの群で 10%以上の被験者で使用された他の併用薬は、パラセタモールのみであった（プラセボ群 8%、BG00012 120 mg QD 群 6%、BG00012 120 mg TID 群 11%、BG00012 240 mg TID 群 16%）（[5.3.5.1-1 C-1900, Table 10.4-1](#)）。

2.7.4.1.3.1.2 第III相試験の併合データ (109MS301 試験及び 109MS302 試験) - 24 週間

2.7.4.1.3.1.2.1 人口統計学的特性

24 週間の併合データでは、ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性に関して、プラセボ群、BG00012 BID 群及び TID 群間におおむね不均衡はみられなかった (2.7.4.8 Appendix Table 73, Table 74)。40 歳未満の被験者の割合は全ての投与群で 50%を超えていた (範囲: 53~56%)。年齢の中央値は投与群全体で同程度であった (38.0~39.0 歳)。一般的な RRMS 患者集団と一致して、109MS301 試験及び 109MS302 試験に組み入れられたのは、男性より女性の割合が高かった。投与群全体で、被験者の大半は女性 (70~73%)、白人 (81~82%) であり、体重の中央値の範囲は 68~70 kg であった (表 2.7.4.1.3.1.2.1-1)。

GA 群の人口統計学的特性は、プラセボ群及び BG00012 群とおおむね同程度であったが、年齢と地域に関して若干差が認められた (2.7.4.8 Appendix Table 73)、このようなわずかな不均衡が安全性の結果の解釈に影響を及ぼすとは考えられなかった。

表 2.7.4.1.3.1.2.1-1 人口統計学的特性 (109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ)

	Placebo	BG00012 BID	BG00012 TID	GA
Sex: % female	72	70	73	70
Race: % white	81	81	82	83
Age (years):				
% of subjects <40	54	56	53	62
Median	38.0	38.0	39.0	36.0
(Min, Max)	(18, 56)	(18, 55)	(18, 56)	(18, 55)
Body weight (kg):				
Median	70.00	68.00	69.00	67.30
(Min, Max)	(37.0, 152.3)	(34.0, 162.3)	(40.0, 151.0)	(35.2, 143.5)

Source: 2.7.4.8 Appendix Table 73

2.7.4.1.3.1.2.2 併用薬

併用薬を使用した被験者の割合は、全ての投与群で同程度であった (プラセボ群 82%、BG00012 BID 群 83%、BG00012 TID 群 82%、GA 群 73%) (5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 75)。最も多く使用された薬剤 (いずれかの群の被験者の 10%以上が使用) は、パラセタモール、イブプロフェン、及びメチルプレドニゾロンであった。投与群間で、併用薬に臨床的に意義のある差はみられなかった。

代替 MS 治療薬に切り替えた被験者の割合は、全ての群で同程度であった (プラセボ群 1%、両 BG00012 群 [BID 及び TID] 1%、GA 群 1%未満) (2.7.4.8 Appendix Table 76)。代替 MS 治療薬を使用した被験者は、いずれの薬剤についても各群 1%以下であった。

2.7.4.1.3.1.3 海外第 III 相試験の併合（109MS301 試験及び 109MS302 試験） - 2 年間

2.7.4.1.3.1.3.1 人口統計学的特性

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）における被験者の人口統計学的特性は 24 週間の併合データにおける人口統計学的特性と同様である（2.7.4.1.3.1.2 項）。

2.7.4.1.3.1.3.2 併用薬

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）では、併用薬を投与していた被験者の割合は、全ての投与群で同程度であった：プラセボ群 92%、BG00012 BID 群 91%、BG00012 TID 群 90%、及び GA 群 86%（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 72）。最も多く投与された併用薬（いずれかの群の被験者の 10%以上）は、パラセタモール、メチルプレドニゾロン、イブプロフェン、オメプラゾール、アモキシシリン、及びジクロフェナクであった。投与群間で、併用薬に臨床的に意義のある差は認められなかった。

代替 MS 治療薬に切り替えた被験者の割合は、BG00012 BID 群（7%）又は BG00012 TID 群及び GA 群（各 6%）よりもプラセボ群の方が高かった（12%）（2.7.4.8 Appendix Table 71, 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 80）。最も多く投与された代替 MS 治療薬は、IFN β -1a 筋注であった（プラセボ群 9%、BG00012 BID 群及び BG00012 TID 群各 4%、並びに GA 群 5%）。その他全ての代替 MS 治療薬は各投与群の被験者の 1%以下に投与された。

2.7.4.1.3.1.4 アジア地域及び他の国々における第 III 相試験（109MS305 試験 [パート 1]） - 24 週間

2.7.4.1.3.1.4.1 人口統計学的特性

109MS305 試験（パート 1）のプラセボ群及び BG00012 群において、概してベースライン時の人口統計学的特性に不均衡はみられなかった（2.7.4.8 Appendix Table 77）。アジア地域の被験者（約 63%）が東欧の被験者（約 37%）より多く、本試験の被験者の約 50%が日本人であった。投与群全体で、40 歳未満の被験者が 65%を占めた（59～71%）。年齢の中央値は、投与群間で同程度であった（36.0～37.0 歳）。一般的な RRMS 集団と同様に、被験者の多くが女性（70～74%）で、体重の中央値の範囲は 59.8～61.0 kg であった（表 2.7.4.1.3.1.4.1-1）。

表 2.7.4.1.3.1.4.1-1 人口統計学的特性（109MS305 試験 [パート 1]）

	Placebo	BG00012 BID
Sex: % female	74	70
Region: % Asia-Pacific (including Japan)	64	63
Japan	51	50
Eastern Europe	36	37
Age (years):		
% of subjects <40	71	59
Median	36.0	37.0
(Min, Max)	(20, 56)	(20, 55)
Body weight (kg):		
Median	61.00	59.80
(Min, Max)	(41.7, 116.0)	(36.7, 116.0)

Source: 2.7.4.8 Appendix Table 77

2.7.4.1.3.1.4.2 併用薬

109MS305 試験（パート 1）で併用薬を使用した被験者の割合は、両群で同程度であった（プラセボ群 90%、BG00012 群 89%）（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 78）。最も多く使用された主な薬剤（被験者の 10%以上）は、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、ファモチジン、ガドペンテト酸メグルミン、及びパラセタモールであった。投与群間で、併用薬に臨床的に意義のある差はみられなかった。

プラセボ群の 2 例（2%）が代替 MS 治療薬に切り替えた一方、BG00012 群で代替 MS 治療薬に切り替えた被験者はいなかった（2.7.4.8 Appendix Table 79）。

2.7.4.1.3.1.4.3 109MS305 試験（パート 1）と併合データ（109MS301 試験及び 109MS302 試験）の投与 24 週目における比較

109MS305 試験（パート 1）と 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データとでは、被験者の人口統計学的特性が年齢及び性別に関して類似していたが、体重については 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）に比べて 109MS305 試験（パート 1）の被験者の中央値が約 10 kg 軽かった。109MS305 試験（パート 1）と 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データとでは、併用薬の使用状況が類似していた。

109MS305 試験（パート 1）の日本人被験者と 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データの外国人被験者の BG00012 240 mg BID 群の年齢は類似しており、日本人被験者の約 57%、外国人被験者の 56%が 40 歳未満で、いずれの試験でも年齢の中央値は 38 歳であった。しかし、日本人被験者の体重の中央値（54 kg）は外国人被験者（68 kg）に比べて小さく、日本人被験者では外国人被験者に比べ、女性の割合が高かった（それぞれ 79%及び 70%）（2.7.4.8 Appendix Table 73, 5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 65）。

2.7.4.1.3.2 非対照試験

2.7.4.1.3.2.1 海外の第 III 相長期継続投与試験（109MS303 試験）

2.7.4.1.3.2.1.1 人口統計学的特性

2.7.4.1.3.2.1.1.1 BG00012 の継続投与

BG00012 BID/BID 群（109MS301 試験又は 109MS302 試験で BG00012 BID 投与を受け、109MS303 試験で引き続き BG00012 BID 投与を受けた被験者）及び BG00012 TID/TID 群（109MS301 試験又は 109MS302 試験で BG00012 TID 投与を受け、109MS303 試験で引き続き BG00012 TID 投与を受けた被験者）において、全般的にベースライン時の人口統計学的特性に不均衡はみられなかった（[2.7.4.8 Appendix Table 81](#)）。両群とも、40 歳以上の被験者が 53%及び 54%を占めた。両群における年齢の中央値は 40.0 歳であった。一般的な RRMS 患者集団と同様に、両群とも女性（70～71%）が男性（29～30%）より多く、多くが白人（80～82%）で、体重の中央値の範囲は 66.9～70.0 kg であった。

2.7.4.1.3.2.1.1.2 BG00012 の新規投与

プラセボ/BID 又は TID 群及び GA/BID 又は TID 群における 40 歳以上の被験者の割合は、42～54%の範囲であった。年齢の中央値は、投与群間で同程度であった（38～41 歳）。一般的な RRMS 集団と同様に、女性（64～73%）が男性（27～36%）より多く、多くが白人（80～87%）で、体重の中央値の範囲は 68.0～72.0 kg であった。

2.7.4.1.3.2.1.2 併用薬

併用薬を使用した被験者の割合は、全ての投与群で同程度であった（BG00012 BID/BID 群 93%、BG00012 TID/TID 群 94%、プラセボ/BID 群 91%、プラセボ/TID 群 92%、GA/BID 群 89%、GA/TID 群 86%）（[5.4-138 Module 2.7.4 Appendix \[full\] Table 83](#)）。最も多く使用された薬剤（いずれかの群の被験者の 10%以上が使用）は、メチルプレドニゾロン、パラセタモール、イブプロフェン、オメプラゾール、アモキシシリン、パントプラゾール、ジクロフェナク、バクロフェン、シプロフロキサシン、ASA、ビタミン D、及びアモキシシリン-クラブラン酸合剤であった。投与群間で、併用薬に臨床的に意義のある差はみられなかった。

2.7.4.1.3.2.2 海外第 II 相試験（C-1900 試験 [パート 1 及びパート 2]） - 1～48 週間

2.7.4.1.3.2.2.1 人口統計学的特性

長期データ（パート 2 及び全 BG00012 曝露集団）に含まれる被験者は、本試験のパート 1 の被験者と同様である。長期データに含まれる被験者の人口統計学的特性を、[2.7.4.1.3.1.1.1](#) 項に示す。

2.7.4.1.3.2.2.2 併用薬

本試験のパート 1 で BG00012 投与を受け、パート 2 でその投与を継続した被験者におけるメチルプレドニゾロンの使用率は、120 mg QD 群で 13%、120 mg TID 群で 23%、240 mg TID 群で 13% であった。1 年間の投与期間中の他の主な併用薬は、パラセタモール（BG00012 120 mg QD、120 mg TID、240 mg TID 群でそれぞれ 11%、13%、及び 24%）、イブプロフェン（それぞれ 9%、11%、及び 13%）、アモキシシリン（それぞれ 2%、11%、及び 3%）であった（[5.3.5.1-1 C-1900, Table 10.4-2](#)）。

パート 1 で 24 週間プラセボ投与を受け、その年の残りの期間 BG00012 240 mg TID 投与を受けた被験者（プラセボ群／BG00012 240 mg TID 群）では、メチルプレドニゾロン、パラセタモール、イブプロフェン、アモキシシリンの使用率（それぞれ 7%、8%、5%、及び 0%）が、1 年間 BG00012 継続投与を受けた被験者に比べて低かった（5.3.5.1-1 C-1900, Table 10.4-2）。プラセボ群／BG00012 240 mg TID 群では BG00012 投与期間が短かったため、これは予想されたことであった。

2.7.4.1.3.2.3 アジア地域における第 III 相試験（109MS305 試験 [パート 2]） - 投与 72 週目まで（パート 1 及びパート 2 の併合）

2.7.4.1.3.2.3.1 人口統計学的特性

長期安全性継続試験（109MS305 試験 [パート 2]）に参加した被験者は、109MS305 試験（パート 1）の被験者と同じである。長期安全性継続試験に参加した被験者の人口統計学的特性は、2.7.4.1.3.1.4.1 項に示した 109MS305 試験（パート 1）の人口統計学的特性と同様であった。

2.7.4.1.3.2.3.2 併用薬

109MS305 試験（パート 2）では、併用薬を投与していた被験者の割合は、プラセボ/BID 群で 95%、BID/BID 群で 93%と両群で同程度であった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 17）。治験薬投与期間中に最も多く投与された併用薬（いずれかの群の被験者の 10%以上）は、ロキソプロフェンナトリウム、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、パラセタモール、レバミピド、ファモチジン、及びピーエイ配合錠（サリチルアミド／パラセタモール／無水カフェイン／プロメタジンメチレンジサリチル酸塩）であった。投与群間で、併用薬に差は認められなかった。プラセボ/BID 群及び BID/BID 群の両群で使用した併用薬は類似していた。治験薬投与期間中の再発の治療には、静注メチルプレドニゾロンの使用のみ認めることとした。

2.7.4.2 有害事象

本項では、MS 患者を対象としたプラセボ対照試験（C-1900 試験 [パート 1]、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ、並びに 109MS305 試験 [パート 1]）及び非対照試験（C-1900 試験 [パート 2]、109MS303 試験、及び 109MS305 試験 [パート 2]）並びに市販後データ（市販後データは 2.7.4.6 項参照）における BG00012 の有害事象プロファイル（比較的良好にみられる有害事象、死亡、その他の SAE、その他の重要な有害事象、特に注目すべき有害事象を含む）を記述する。

全ての併合 MS データの解析では、被験者の症例報告書（CRF）に記録された有害事象を、国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 13.1 を用いてコード化した。C-1900 試験は例外で、MedDRA バージョン 7.1 を用いてコード化した。

有害事象の全ての解析は試験治療下で発現の原則に基づいている。試験治療下で発現した有害事象（以後、有害事象）とは、発現開始が被験者の治験薬初回投与日及びそれ以降である事象、又は初回投与時に既にあって治験薬投与開始後に悪化した事象である。

MS 患者を対象とした試験でみられた有害事象は治験責任医師により、軽度、中等度、又は重度と評価された（2.7.4.8 Appendix Table 67）。

MS 患者を対象とした試験でみられた有害事象は治験責任医師により、治験薬との因果関係（関連なし、おそらく関連なし、関連あるかもしれない、関連あり）を判定された（2.7.4.8 Appendix Table 68）。本臨床的安全性を通じて、「治験薬との因果関係あり」とは治験責任医師により、「関連あるかもしれない」又は「関連あり」と判定された事象である。

なお、109MS305 試験では、有害事象の治験薬との因果関係は「関連あり」及び「関連なし」で判定された。

2.7.4.2.1 プラセボ対照試験

2.7.4.2.1.1 海外第 II 相試験（C-1900 試験 [パート 1]） - 24 週間

2.7.4.2.1.1.1 比較的良好にみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1.1 有害事象の概要

BG00012 群（BG00012 120 mg QD 群、120 mg TID 群、及び 240 mg TID 群）における有害事象の発現率（88%）は、プラセボ群（75%）に比べて高かった。各 BG00012 群間に明らかな差はみられなかった（120 mg QD 群 86%、120 mg TID 群 92%、240 mg TID 群 87%）。報告された有害事象の大半が軽度又は中等度であった。BG00012 群の被験者の 9%及びプラセボ群の被験者の 5%が重度の有害事象を報告した。SAE を報告したプラセボ群の被験者の割合は、BG00012 群に比べて高かった（それぞれ 12%及び 9%）。プラセボ群に比べ、BG00012 群では治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（それぞれ 2%及び 10%）、及び試験中止に至った有害事象の発現率（それぞれ 2%及び 5%）が高かった（5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.1-1）。

2.7.4.2.1.1.1.2 有害事象の発現率

プラセボと BG00012 の有害事象のプロファイルに差が認められた。胃腸障害（プラセボ群、BG00012 120 mg QD 群、120 mg TID 群、及び 240 mg TID 群：それぞれ 25%、30%、39%、及び 41%）、皮膚および皮下組織障害（それぞれ 11%、17%、23%、及び 24%）、及び臨床検査（それぞれ 8%、3%、11%、及び 19%）の発現率は、BG00012 総用量の増加に伴って上昇した。

BG00012 群における最も多くみられた有害事象（5%超）は、発現率が高い順に潮紅（47%）、多発性硬化症再発（23%）、頭痛（15%）、鼻咽頭炎（10%）、悪心（10%）、上腹部痛（9%）、下痢（9%）、そう痒症（9%）、ほてり（6%）、及び疲労（6%）であった。これまでにわかっている BG00012 の安全性プロファイル、及びフマル酸の一般的な安全性プロファイルから、潮紅及び消化管関連事象は予想されたものであった（5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-2）。

プラセボを含む投与群別の有害事象の検討から、頭痛（プラセボ群、BG00012 120 mg QD 群、BG00012 120 mg TID 群、及び BG00012 240 mg TID 群：それぞれ 11%、8%、17%、及び 21%）、上腹部痛（それぞれ 3%、8%、6%、及び 14%）、下痢（それぞれ 5%、9%、8%、及び 11%）、嘔吐（それぞれ 2%、3%、2%、及び 8%）、月経困難症（それぞれ 0%、0%、3%、及び 5%）、疲労（それぞれ 6%、3%、6%、及び 8%）、熱感（それぞれ 2%、0%、3%、及び 6%）、及び白血球数減少（それぞれ 0%、2%、0%、及び 5%）について、用量に関係する作用が示された（5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-1）。

いずれかの群における発現率が 2%以上である因果関係別（因果関係を問わない又は因果関係あり）の有害事象の発現率を 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 312 に示す。

2.7.4.2.1.1.1.3 有害事象の推移

いずれかの群における発現率が 2%以上である有害事象について、3 ヶ月ごとの発現率を 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 318 に示す。

よくみられた消化管症状及び潮紅症状の有害事象の発現率は、最初の 3 ヶ月が過ぎると低下し、1 ヶ月ごとに評価したこれらの事象の発現率は、投与の最初の 4 週間が過ぎたところで大きく低下した（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 318）。

2.7.4.2.1.1.1.4 重症度別の有害事象

有害事象がみられた被験者の大半は、重症度が軽度又は中等度であった。

重度と評価された有害事象が発現した被験者は少なく、発現率はプラセボ群で 5%、BG00012 群で 9%であった。しかし、重度と評価された有害事象の発現率は BG00012 群の用量に比例して上昇した（BG00012 120 mg QD 群、120 mg TID 群、及び 240 mg TID 群：それぞれ 5%、9%、及び 13%）（5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.1-4）。

最も多くみられた重度と評価された有害事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加で、計 4 例に発現した（プラセボ群 1 例、3 つの BG00012 群で各 1 例）。BG00012 群の 2 例から報告されたその他の重度と評価された個別事象は、腹痛、潮紅、頭痛、及び嘔吐であった。それ以外の個別の重度と評価された有害事象の発現率は、いずれも低かった（1%未満）（5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.1-4）。

2.7.4.2.1.1.1.5 治験薬との因果関係別の有害事象

BG00012 群ではプラセボ群に比べ、治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率が高かった（プラセボ群 31%、BG00012 120 mg QD 群 69%、120 mg TID 群 66%、240 mg TID 群 75%）（5.3.5.1-1 C-1900 Table 14.3-11）。

プラセボ群と BG00012 で事象の発現率の差が最も大きかった（BG00012 群における発現率が 10%超高い）治験薬との関連ありと判定された有害事象は潮紅であった（プラセボ群 9%、BG00012

120 mg QD 群 53%、120 mg TID 群 47%、240 mg TID 群 37%)。最も多くみられた（発現率 5%以上）治験薬との関連ありと判定された有害事象で BG00012 群における発現率がプラセボ群よりも 2%以上高かったのは、潮紅、ほてり、悪心、上腹部痛、そう痒症、及び頭痛であった（5.3.5.1-1 C-1900 Table 14.3-11）。

2.7.4.2.1.1.2 死亡

本試験中に死亡はみられなかった。

2.7.4.2.1.1.3 その他の SAE

SAE の発現率は、投与群間で同程度であった（プラセボ群 12%、BG00012 120 mg QD 群 6%、BG00012 120 mg TID 群 11%、BG00012 240 mg TID 群 11%）。骨盤内炎症性疾患（治験薬[BG00012]におそらく関連あり）及び回転性眩暈（治験薬 [プラセボ] におそらく関連あり）を除く全ての SAE が、治験薬におそらく関連なし又は関連なしと判定された。

全ての群を通じて最も多くみられた SAE は、多発性硬化症再発であった（プラセボ群 8%、BG00012 120 mg QD 群 5%、120 mg TID 群 9%、240 mg TID 群 8%）。さらに、BG00012 120 mg QD 群において、重篤な多発性硬化症が 1 例に発現した。その他に、いずれかの群で 2 例以上の被験者にみられた SAE はなかった（5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.2-1）。

SAE の叙述を本試験の CSR に示す（2.7.4.2.4 項参照）。SAE の一覧は 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 300 に示す。

2.7.4.2.1.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

BG00012 群において、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群に比べて高かった（プラセボ群 2%、BG00012 群 10%）。BG00012 群では、投与中止に至った有害事象の発現率が用量依存性に上昇した（BG00012 120 mg QD 群 8%、120 mg TID 群 11%、240 mg TID 群 13%）。しかし、個別の基本語（PT）ではこの用量依存性が認められなかった（5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.2-2）。

最も多くみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は、胃腸障害の器官別大分類（SOC）で報告された。またこの SOC に属する有害事象は、BG00012 群でプラセボ群よりも高い発現率でみられた（プラセボ群 2%、BG00012 群 4%）。この差は主に、各 BG00012 群又は BG00012 群における悪心、嘔吐、胃潰瘍、胃炎、胃十二指腸炎、及び胃腸障害の高い発現率によるものであった（プラセボ群 0%、BG00012 群 1%以下）（5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.2-2）。また、BG00012 群の 4%が、胃腸障害の有害事象により試験を中止した。

BG00012 群ではプラセボ群に比べ、潮紅を理由とする治験薬の投与中止（プラセボ群 0%、BG00012 120 mg TID 群 2%、240 mg TID 群 2%）、及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加を理由とする治験薬の投与中止（プラセボ群 0%、BG00012 120 mg QD 群 2%、120 mg TID 群 2%）の割合が高かった。BG00012 120 mg QD 群の 1 例のみが、多発性硬化症再発により治験薬の投与を中止した（5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.2-2）。

有害事象により治験薬投与を中止した被験者の叙述を本試験の CSR に示す（2.7.4.2.4 項参照）。

2.7.4.2.1.2 海外第 III 相試験の併合（109MS301 試験及び 109MS302 試験） - 最初の 24 週間

2.7.4.2.1.2.1 比較的良好にみられる有害事象

2.7.4.2.1.2.1.1 有害事象の概要

比較対照試験である 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（最初の 24 週間）の GA 群における有害事象の発現率は、プラセボ群及び BG00012 群に比べてわずかに低かった（プラセボ群、BG00012 BID 群、BG00012 TID 群、及び GA 群：それぞれ 80%、85%、87%、及び 70%）。重度と評価された有害事象の発現率（それぞれ 8%、7%、10%、及び 5%）及び SAE の発現率（それぞれ 9%、7%、7%、及び 7%）に明らかな群間差は認められなかった（表 2.7.4.2.1.2.1.1-1 及び [2.7.4.8 Appendix Table 84](#)）。プラセボ群に比べ、BG00012 群では治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率がわずかに高かった（それぞれ 5%、10%、10%、及び 5%）。プラセボ群に比べ、BG00012 群では治験薬との因果関係ありと判定された有害事象（関連あるかもしれない又は関連ありと判定された有害事象）の発現率が高かった（それぞれ 32%、63%、64%、及び 36%）。

表 2.7.4.2.1.2.1.1-1 有害事象の簡潔な要約（109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ [24 週間]）

	Placebo	BG000012 240 mg BID	BG000012 240 mg TID	Total BG000012	GA
Number of subjects in safety population	771 (100)	769 (100)	760 (100)	1529 (100)	351 (100)
Number of subjects with an event	614 (80)	650 (85)	658 (87)	1308 (86)	246 (70)
Number of subjects with a severe event	60 (8)	56 (7)	74 (10)	130 (9)	17 (5)
Number of subjects with a possibly or related event	247 (32)	484 (63)	486 (64)	970 (63)	128 (36)
Number of subjects with a serious event	67 (9)	55 (7)	51 (7)	106 (7)	25 (7)
Number of subjects discontinuing treatment due to an adverse event	37 (5)	75 (10)	79 (10)	154 (10)	19 (5)
Number of subjects withdrawing from study due to an adverse event	17 (2)	48 (6)	49 (6)	97 (6)	6 (2)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS treatment are excluded.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-AE-SUM-HIGHLEVEL-A-24W.SAS

DATE: 17FEB2016

2.7.4.2.1.2.1.2 有害事象の発現率

比較対照試験の 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間) において、プラセボ群と BG00012 群の有害事象プロファイルに差が認められた。SOC レベルの検討では、血管障害 (プラセボ群 7%、BG00012 BID 群 36%、及び BG00012 TID 群 32%)、胃腸障害 (それぞれ 25%、37%、及び 40%)、及び皮膚および皮下組織障害 (それぞれ 13%、23%、及び 24%) の発現率に最も大きな差 (発現率 10%以上) が認められ、BG00012 群で発現率が高かった一方、神経系障害の SOC (それぞれ 40%、34%、及び 33%) ではプラセボ群で発現率が高かった (2.7.4.8 Appendix Table 85)。

BG00012 BID 群において、最も多くみられたプラセボ群よりも発現率が 2%以上高かった有害事象 (発現率 5%以上) は、血管障害 (潮紅及びほてり)、胃腸障害 (下痢、悪心、上腹部痛、腹痛、及び嘔吐)、皮膚および皮下組織障害 (そう痒症及び発疹)、及び尿路感染であった (表 2.7.4.2.1.2.1.2-1, 2.7.4.8 Appendix Table 86, Table 88, 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 87)。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が、BG00012 BID 群の被験者の 5%未満に発現した。いずれの有害事象についても、BG00012 BID 群と BG00012 TID 群との間で、発現率に大きな差は認められなかった。これら 2 用量間のわずかな差は、BG00012 BID 群における潮紅の発現率が BG00012 TID 群に比べて高かったことで (それぞれ 30%及び 26%)、これは主に BG00012 BID 群で軽度と評価された事象の発現が多かったためであった。重度と評価された事象の発現率は、2 用量間で同程度であった (2.7.4.8 Appendix Table 115)。

プラセボ群で最も多くみられた有害事象は多発性硬化症再発で、その発現率 (21%) は BG00012 BID 群 (14%)、BG00012 TID 群 (13%)、及び GA 群 (16%) に比べて高かった (表 2.7.4.2.1.2.1.2-2 及び 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 90)。

GA 群で最も多くみられたプラセボ群に比べて発現率が 2%以上高かった有害事象は、注射部位紅斑 (9%) であった (表 2.7.4.2.1.2.1.2-1)。GA 投与に伴い、様々な PT レベルの注射部位反応が、プラセボ群に比べて 2%以上高い発現率で報告された。また、GA 群における発現率がプラセボ群に比べて 2%以上高かった有害事象として、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、及び尿中蛋白陽性があった。BG00012 群と GA 群における尿路感染、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、及び尿中蛋白陽性の発現率は同程度であった。

表 2.7.4.2.1.2.1.2-1 プラセボ群と比較して BG00012 群又は GA 群のいずれかで発現率が 2%以上高かった有害事象の発現率 (PT 別) : 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間)

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012	GA
Number of subjects in safety population	771 (100)	769 (100)	760 (100)	1529 (100)	351 (100)
Number of subjects with an event	614 (80)	650 (85)	658 (87)	1308 (86)	246 (70)
潮紅	27 (4)	231 (30)	199 (26)	430 (28)	3 (<1)
下痢	49 (6)	78 (10)	102 (13)	180 (12)	4 (1)
悪心	51 (7)	75 (10)	86 (11)	161 (11)	10 (3)
上腹部痛	29 (4)	58 (8)	61 (8)	119 (8)	2 (<1)
尿路感染	40 (5)	61 (8)	43 (6)	104 (7)	22 (6)
腹痛	26 (3)	55 (7)	44 (6)	99 (6)	2 (<1)
そう痒症	18 (2)	45 (6)	41 (5)	86 (6)	2 (<1)
ほてり	10 (1)	39 (5)	41 (5)	80 (5)	5 (1)
嘔吐	16 (2)	44 (6)	36 (5)	80 (5)	2 (<1)
発疹	16 (2)	41 (5)	37 (5)	78 (5)	5 (1)
紅斑	3 (<1)	24 (3)	40 (5)	64 (4)	4 (1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9 (1)	32 (4)	30 (4)	62 (4)	10 (3)
消化不良	15 (2)	22 (3)	30 (4)	52 (3)	3 (<1)
胃腸障害	5 (<1)	17 (2)	30 (4)	47 (3)	1 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (<1)	21 (3)	19 (3)	40 (3)	6 (2)
尿中蛋白陽性	6 (<1)	14 (2)	10 (1)	24 (2)	10 (3)
注射部位紅斑	0	0	0	0	30 (9)
注射部位疼痛	0	0	0	0	29 (8)
注射部位そう痒感	0	0	0	0	12 (3)
注射部位腫脹	0	0	0	0	9 (3)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS treatment are excluded.

3: A subject was counted only once within each preferred term.

4: Preferred terms are presented by decreasing order of incidence in Total BG00012 column.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-AE-PT-HTPL2-A-24W.SAS

DATE: 02DEC2015

表 2.7.4.2.1.2.1.2-2 いずれかの群で発現率が5%以上の有害事象の発現率（PT 別）：109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012	GA
Number of subjects in safety population	771 (100)	769 (100)	760 (100)	1529 (100)	351 (100)
Number of subjects with an event	614 (80)	650 (85)	658 (87)	1308 (86)	246 (70)
潮紅	27 (4)	231 (30)	199 (26)	430 (28)	3 (<1)
多発性硬化症再発	165 (21)	104 (14)	96 (13)	200 (13)	56 (16)
下痢	49 (6)	78 (10)	102 (13)	180 (12)	4 (1)
頭痛	88 (11)	84 (11)	80 (11)	164 (11)	33 (9)
悪心	51 (7)	75 (10)	86 (11)	161 (11)	10 (3)
鼻咽頭炎	70 (9)	71 (9)	80 (11)	151 (10)	24 (7)
上腹部痛	29 (4)	58 (8)	61 (8)	119 (8)	2 (<1)
尿路感染	40 (5)	61 (8)	43 (6)	104 (7)	22 (6)
疲労	42 (5)	52 (7)	51 (7)	103 (7)	19 (5)
腹痛	26 (3)	55 (7)	44 (6)	99 (6)	2 (<1)
上気道感染	44 (6)	43 (6)	46 (6)	89 (6)	8 (2)
そう痒症	18 (2)	45 (6)	41 (5)	86 (6)	2 (<1)
ほてり	10 (1)	39 (5)	41 (5)	80 (5)	5 (1)
嘔吐	16 (2)	44 (6)	36 (5)	80 (5)	2 (<1)
発疹	16 (2)	41 (5)	37 (5)	78 (5)	5 (1)
背部痛	39 (5)	44 (6)	33 (4)	77 (5)	13 (4)
蛋白尿	31 (4)	31 (4)	43 (6)	74 (5)	11 (3)
紅斑	3 (<1)	24 (3)	40 (5)	64 (4)	4 (1)
注射部位紅斑	0	0	0	0	30 (9)
注射部位疼痛	0	0	0	0	29 (8)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS treatment are excluded.

3: A subject was counted only once within each preferred term.

4: Preferred terms are presented by decreasing order of incidence in Total BG00012 column.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-AE-PT-PCT5-A-24W.SAS

DATE: 02DEC2015

2.7.4.2.1.2.1.3 有害事象の推移

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）における有害事象の発現率を、3 ヶ月ごとに解析した。SOC 及び PT の両方のレベルで検討したところ、プラセボ群及び実薬投与群のいずれにおいても、各期間の有害事象の発現率は一定であるか、経時的に低下した（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 91）。

BG00012 BID 群及び TID 群では、潮紅（ほてりを含む）及び関連事象の発現率が試験開始から最初の 3 ヶ月間で最も高く（プラセボ群 5%、BG00012 BID 群 36%、及び BG00012 TID 群 34%）、次の 3 ヶ月間で大きく低下した（それぞれ 1%未満、7%、及び 7%）（2.7.4.8 Appendix Table 92）。消化管の忍容性と関連している可能性のある有害事象（以下、消化管忍容性事象）にも、類似のパターンが認められた。レベル 2 の下位 MedDRA 標準検索式（SMQ）「消化管の非特異的炎症」、「消化管の非特異的症状および処置」、又は「消化管の非特異的機能障害」（レベル 1 の SMQ は「消化管の非特異的炎症および機能障害」）に含まれる PT を、消化管忍容性事象と定義した。これらの PT を 2.7.4.8 Appendix 9.5 に示す。BG00012 群では、これらの事象の発現率が試験開始から最初の 3 ヶ月間で最も高く（プラセボ群 19%、BG00012 BID 群 29%、及び BG00012 TID 群 31%）、次の 3 ヶ月間で低下した（それぞれ 6%、8%、及び 10%）（2.7.4.8 Appendix Table 93）。

有害事象の発現率の推移に関する別の解析を実施し、投与早期、すなわち投与 1～3 ヶ月目及び 4～6 ヶ月目の実薬投与群での発現率がプラセボ群に比べて 2%以上高い事象を同定した。BG00012 BID 群又は TID 群において、試験開始から最初の 3 ヶ月間の発現率がプラセボ群より 2%以上高い事象として新たに同定された事象（すなわち、全観察期間の解析で同定されなかった事象；2.7.4.2.1.3.1 項）は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（プラセボ群 1%未満、BG00012 BID 群 3%、BG00012 TID 群 3%、及び GA 群 1%）及び疲労（それぞれ 3%、5%、5%、及び 3%）のみであった（2.7.4.8 Appendix Table 94）。投与 4～6 ヶ月目にこの基準を新たに満たした事象はなかった（2.7.4.8 Appendix Table 95）。

2.7.4.2.1.2.1.4 重症度別の有害事象

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）で有害事象が報告された被験者のほとんどにおいて、有害事象の程度は軽度又は中等度であった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 89）。重度と評価された有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった（プラセボ群 8%、BG00012 BID 群 7%、BG00012 TID 群 10%、及び GA 群 5%）（2.7.4.8 Appendix Table 96 及び 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 97）。

全ての群で最も多くみられた重度の有害事象は多発性硬化症再発で、プラセボ群における発現率が他の群に比べて高かった（プラセボ群 2%、BG00012 BID 群 1%未満、BG00012 TID 群 1%未満、及び GA 群 1%）（表 2.7.4.2.1.2.1.4-1）。重度と評価された他の個別の事象の発現率は、いずれも低かった（1%以下）。

BG00012 群ではプラセボ群に比べ、胃腸障害の SOC で重度と評価された有害事象が被験者の多くに発現した（プラセボ群 1%未満、BG00012 BID 群 3%、BG00012 TID 群 3%、及び GA 群 0%）（表 2.7.4.2.1.2.1.4-1）。この差に寄与した個別の重度と評価された有害事象は、上腹部痛、下痢、腹痛、胃腸障害、悪心、及び嘔吐であったが、これらの各事象の発現率は 1%以下であった。重度と評価された潮紅についても、プラセボ群（0%）に対して BG00012 BID 群及び TID 群で多くみられた（いずれも 1%未満）。潮紅及び消化管忍容性事象を、それぞれ 2.7.4.2.3.1 及び 2.7.4.2.3.2

項で詳しく考察する。

表 2.7.4.2.1.2.1.4-1 いずれかの群で 3 例以上に発現した重度の有害事象の発現率 (SOC 及び PT 別): 109MS301 試験及び 109MS302

試験の併合データ (24 週間)

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012	GA
Number of subjects in safety population	771 (100)	769 (100)	760 (100)	1529 (100)	351 (100)
Number of subjects with a severe event	60 (8)	56 (7)	74 (10)	130 (9)	17 (5)
感染症および寄生虫症	6 (<1)	8 (1)	9 (1)	17 (1)	2 (<1)
胃腸炎	1 (<1)	4 (<1)	0	4 (<1)	0
神経系障害	27 (4)	15 (2)	20 (3)	35 (2)	4 (1)
多発性硬化症再発	19 (2)	6 (<1)	7 (<1)	13 (<1)	4 (1)
頭痛	4 (<1)	6 (<1)	6 (<1)	12 (<1)	0
片頭痛	3 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	0
血管障害	1 (<1)	9 (1)	10 (1)	19 (1)	0
潮紅	0	7 (<1)	7 (<1)	14 (<1)	0
ほてり	0	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	0
胃腸障害	7 (<1)	22 (3)	24 (3)	46 (3)	0
上腹部痛	1 (<1)	5 (<1)	6 (<1)	11 (<1)	0
下痢	0	3 (<1)	8 (1)	11 (<1)	0
腹痛	0	4 (<1)	5 (<1)	9 (<1)	0
胃腸障害	0	4 (<1)	3 (<1)	7 (<1)	0
悪心	2 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)	0
嘔吐	1 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	6 (<1)	0
筋骨格系および結合組織障害	8 (1)	3 (<1)	6 (<1)	9 (<1)	1 (<1)
背部痛	2 (<1)	0	3 (<1)	3 (<1)	0
四肢痛	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (<1)	6 (<1)	7 (<1)	13 (<1)	2 (<1)
疲労	1 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	6 (<1)	0

表 2.7.4.2.1.2.1.4-1 いずれかの群で 3 例以上に発現した重度の有害事象の発現率 (SOC 及び PT 別) : 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間)

Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012	GA

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS treatment are excluded.

3: A subject was counted only once within each system organ class/preferred term.

4: Preferred terms are presented by decreasing order of incidence in Total BG00012 column within each system organ class.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-AE-SOCPT-SEV-3SUBJ-A-24W.SAS

DATE: 02DEC2015

2.7.4.2.1.2.1.5 治験薬との因果関係別の有害事象

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間) の BG00012 群では、プラセボ群に比べて治験薬との因果関係ありと判定された有害事象の発現率が高かった (プラセボ群 32%、BG00012 BID 群 63%、BG00012 TID 群 64%、及び GA 群 36%) (表 2.7.4.2.1.2.1.5-1, [2.7.4.8 Appendix Table 99, Table 100](#), 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 98)。

SOC レベルの検討で治験薬との因果関係ありと判定された有害事象の発現率に最大の差 (BG00012 群における発現率が 10%超高い) が認められた SOC は、血管障害 (プラセボ群 5%、BG00012 BID 群 34%、及び BG00012 TID 群 30%)、胃腸障害 (それぞれ 14%、28%、及び 30%)、及び皮膚および皮下組織障害 (それぞれ 6%、18%、及び 18%) であった (5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 98)。以下の SOC に属する有害事象の発現率も BG00012 群の方が高かったが、その差は小さかった (2%以上 5%以下) : 感染症および寄生虫症、神経系障害、一般・全身障害および投与部位の状態、並びに臨床検査、心臓障害 (プラセボ群 1%未満に対し、GA 群 2%) 並びに一般・全身障害および投与部位の状態 (プラセボ群 3%に対し、GA 群 26%) の SOC に属する有害事象の GA 群における発現率は、プラセボ群に比べて 2%以上高かった。

BG00012 群における発現率がプラセボ群に比べて高かった治験薬との因果関係ありと判定された有害事象は、有害事象の発現率の総合的な解析 (2.7.4.2.1.2.1 項) で認められた有害事象に非常に類似していた。最も多くみられたプラセボ群に比べて発現率が 2%以上高い治験薬との因果関係ありと判定された有害事象 (BG00012 BID 群又は TID 群で発現率 5%以上) は、潮紅、ほてり、消化管忍容性事象 (悪心、下痢、上腹部痛、及び腹痛)、及び皮膚事象 (そう痒症及び紅斑) であった (表 2.7.4.2.1.2.1.5-1)。上記以外のいずれかの BG00012 群における発現率がプラセボ群に比べて 2%以上高い治験薬との因果関係ありと判定されたその他の有害事象は、その他の消化管忍容性事象 (嘔吐及び胃腸障害)、その他の皮膚事象 (発疹)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加であった。注射部位反応 (様々な PT にコード化される) は、GA 群において比較的よくみられた治験薬との因果関係ありと判定された有害事象であった。

表 2.7.4.2.1.2.1.5-1 プラセボ群と比較して BG00012 群又は GA 群のいずれかで発現率が 2%以上高かった治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率（SOC 及び PT 別）：109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012	GA
Number of subjects in safety population	771 (100)	769 (100)	760 (100)	1529 (100)	351 (100)
Number of subjects with a treatment-related event	247 (32)	484 (63)	486 (64)	970 (63)	128 (36)
感染症および寄生虫症	26 (3)	41 (5)	44 (6)	85 (6)	9 (3)
神経系障害	66 (9)	86 (11)	76 (10)	162 (11)	18 (5)
血管障害	38 (5)	261 (34)	227 (30)	488 (32)	6 (2)
潮紅	25 (3)	224 (29)	190 (25)	414 (27)	3 (<1)
ほてり	10 (1)	35 (5)	38 (5)	73 (5)	3 (<1)
胃腸障害	108 (14)	217 (28)	230 (30)	447 (29)	11 (3)
悪心	35 (5)	66 (9)	74 (10)	140 (9)	7 (2)
下痢	25 (3)	56 (7)	75 (10)	131 (9)	1 (<1)
上腹部痛	22 (3)	55 (7)	56 (7)	111 (7)	2 (<1)
腹痛	19 (2)	41 (5)	35 (5)	76 (5)	1 (<1)
嘔吐	7 (<1)	29 (4)	29 (4)	58 (4)	2 (<1)
胃腸障害	4 (<1)	16 (2)	27 (4)	43 (3)	0
皮膚および皮下組織障害	48 (6)	137 (18)	139 (18)	276 (18)	16 (5)
そう痒症	13 (2)	41 (5)	32 (4)	73 (5)	2 (<1)
紅斑	2 (<1)	23 (3)	37 (5)	60 (4)	4 (1)
発疹	6 (<1)	34 (4)	26 (3)	60 (4)	3 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (3)	46 (6)	45 (6)	91 (6)	91 (26)
注射部位紅斑	0	0	0	0	29 (8)
注射部位疼痛	0	0	0	0	27 (8)
注射部位そう痒感	0	0	0	0	12 (3)
注射部位腫脹	0	0	0	0	9 (3)

表 2.7.4.2.1.2.1.5-1 プラセボ群と比較して BG00012 群又は GA 群のいずれかで発現率が 2%以上高かった治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率 (SOC 及び PT 別) : 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間)

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012	GA
臨床検査	39 (5)	60 (8)	75 (10)	135 (9)	14 (4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7 (<1)	18 (2)	24 (3)	42 (3)	5 (1)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS treatment are excluded.

3: A subject was counted only once within each system organ class/preferred term.

4: Preferred terms are presented by decreasing order of incidence in Total BG00012 column within each system organ class.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-AE-SOCPT-REL-2PCT-A-24W.SAS

DATE: 02DEC2015

2.7.4.2.1.2.2 死亡

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間) において、2 例の死亡 (被験者 210* 及び被験者 136* : 5.3.5.1-2 109MS301, Section 14.3.3) が報告された。

いずれの死亡も、109MS301 試験中の交通事故によるものであった。被験者はいずれも BG00012 群であった。被験者 136* は、自転車事故で負った外傷性脳損傷により試験中止後に死亡した。被験者 210* は、自動車事故で死亡した。いずれの死亡も、治験責任医師によって治験薬との関連なしと判定された。109MS301 試験の死亡例の一覧を 2.7.4.8 Appendix Table 297 に示す。

以下にこれらの事象を簡潔に記述する。死亡例の叙述を各試験の CSR に示す。全死亡例の叙述の記載箇所を 2.7.4.2.4 項に示す。

被験者 136* (BG00012 240 mg BID 群 : 109MS301 試験) は、RRMS を有する 5 歳女性で、他に関連する既往歴はなかった。本被験者は、BG00012 240 mg BID 投与を 5 日間受けた。投与 5 日目に自転車事故に遭って入院した。事故は被験者が飲酒運転者との衝突を避けようとして起きたと報告された。入院時の頭部コンピューター断層撮影 (CT) で硬膜下血腫及び脳挫傷が認められた。その後の頭部 CT で脳浮腫が明らかになった。本症例はその後、長期療養施設に移され、昏睡状態が続いた。本被験者は事故から 94 日後に死亡した。治験責任医師は、交通事故及び外傷性脳損傷を治験薬と「関連なし」と判定した。

被験者 210* (BG00012 240 mg TID 群 : 109MS301 試験) は、RRMS を有する 3 歳女性で、既往歴にベル麻痺があった。本症例は、BG00012 240 mg TID 投与を 61 日間受けた。翌日、本被験者は自動車事故に遭い、病院到着時に死亡が確認された。事故前数日間の行動に変化は認められなかった。本被験者は BG00012 最終投与の 1 日後に死亡した。治験責任医師は、この事故を治験薬と「関連なし」と判定した。本試験中、本被験者にその他の有害事象はみられなかった。

2.7.4.2.1.2.3 その他の SAE

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間) における SAE の発現率は、投与群間で同程度であった (プラセボ群 9% に対し、BG00012 BID 群 7%、BG00012 TID 群 7%、GA 群 7%) (2.7.4.8 Appendix Table 101 及び 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 102)。全ての群を通じて最も多くみられた SAE は、多発性硬化症再発であった (プラセボ群 6%、BG00012 BID 群 5%、BG00012 TID 群 3%、及び GA 群 4%)。他の個別の SAE の発現率は、いずれも低く (1%未満)、全ての投与群で同程度であった。被験者ごとの SAE の一覧を、5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 103 に示す。

胃腸障害の SOC に属する SAE の発現率は、プラセボ群、BG00012 BID 群、及び BG00012 TID 群でいずれも 1%未満であった。BG00012 BID 群又は BG00012 TID 群の 2 例以上で発現した消化管事象又は消化管関連事象の SAE は、胃炎 (それぞれプラセボ群 0% に対し、BG00012 BID 群 0%、BG00012 TID 群 1%未満) であった。その他の重篤な消化管忍容性事象は、BG00012 投与を受けた各 1 例のみに発現した。消化管忍容性事象の SAE を 2.7.4.2.3.2 項で詳細に考察する。

BG00012 群における重篤な潮紅事象の発現率は低く、2 例 (BG00012 BID 群及び BG00012 TID 群の各 1 例) の被験者に潮紅 (被験者 154* : 5.3.5.1-2 109MS301, Section 14.3.3) 又は潮紅及びそう痒症 (被験者 232* : 5.3.5.1-2 109MS301, Section 14.3.3) が発現したのみであった。他に BG00012 群の 2 例に過敏症 (被験者 123* : 5.3.5.1-2 109MS301, Section 14.3.3) 及びアナフィラキシー様反応 (被験者 233* : 5.3.5.1-2 109MS301, Section 14.3.3) の SAE が発現したが、これらは治験依頼者による医学的評価時に薬物過敏症反応ではなく重度の潮紅関連の有害事象 (潮紅、

紅斑、及びそう痒症の症状を特徴とし、一般的に血行動態不安定や呼吸困難といった臨床的に重大な症状を伴わない) であろうと判定された。その他に潮紅又は関連症状の SAE はみられなかった。これらの被験者を 2.7.4.2.3.1 項で考察する。

BG00012 投与を受けた別の 1 例 (被験者 272* : [5.3.5.1-2 109MS301, Section 14.3.3](#)) において、過敏症の SAE がみられた。喘息歴を有する本被験者では、BG00012 TID の投与 29 日目の所定の臨床検査で好酸球数増加がみられた。治験責任医師は好酸球数増加を、BG00012 関連のアレルギ一反応の可能性がある と判断した。本被験者に 1 型過敏症 (即時型過敏症) を示唆する症状はなかった。本被験者は本事象で入院せず、治療薬の投与も受けなかった。BG00012 の複数の試験において、無症候性の平均好酸球数の一過性増加が認められている (2.7.4.3.1 項参照)。

重篤な皮膚事象が BG00012 群の 1 例 (上述した被験者 232* [[5.3.5.1-2 109MS301, Section 14.3.3](#)] におけるそう痒症) で報告された。本被験者を 2.7.4.2.3.1 項でさらに考察する。

GA 群における最も重大な SAE はアナフィラキシー反応 1 例 (被験者 310* : [5.3.5.1-3 109MS302, Section 14.3.3](#))、過敏症 1 例 (被験者 323* : [5.3.5.1-3 109MS302, Section 14.3.3](#))、及び心筋炎 (被験者 342* : [5.3.5.1-3 109MS302, Section 14.3.3](#)) であった。これら全ての有害事象により投与中止に至った。

いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に発現した SAE を表 2.7.4.2.1.2.3-1 に示す。

SAE が発現した被験者の叙述を各試験の CSR に示す。全被験者の叙述の記載箇所を 2.7.4.2.4 項に示す。

表 2.7.4.2.1.2.3-1 いずれかの投与群で2例以上の被験者に発現した SAE の発現率(SOC 及び PT 別): 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間)

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012	GA
Number of subjects in safety population	771 (100)	769 (100)	760 (100)	1529 (100)	351 (100)
Number of subjects with a serious event	67 (9)	55 (7)	51 (7)	106 (7)	25 (7)
感染症および寄生虫症	5 (<1)	5 (<1)	8 (1)	13 (<1)	2 (<1)
胃腸炎	0	4 (<1)	2 (<1)	6 (<1)	0
尿路感染	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0
神経系障害	48 (6)	37 (5)	28 (4)	65 (4)	16 (5)
多発性硬化症再発	45 (6)	37 (5)	26 (3)	63 (4)	14 (4)
頭痛	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0
痙攣	2 (<1)	0	0	0	0
胃腸障害	4 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	7 (<1)	0
胃炎	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1)	0	3 (<1)	3 (<1)	0
発熱	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS treatment are excluded.

3: A subject was counted only once within each system organ class/preferred term.

4: Preferred terms are presented by decreasing order of incidence in Total BG00012 column within each system organ class.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-AE-SOCPT-SER-2SUBJ-A-24W.SAS

DATE: 02DEC2015

2.7.4.2.1.2.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.2.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間) の BG00012 群では、プラセボ群に比べ、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率がわずかに高かった (プラセボ群 5%に対し、BG00012 BID 群 10%、BG00012 TID 群 10%、GA 群 5%) (2.7.4.8 Appendix Table 104)。被験者ごとの治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 105 に示す。

全体的に、最も多くみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は多発性硬化症再発 (プラセボ群 2%に対し、BG00012 BID 群、BG00012 TID 群、及び GA 群でいずれも 1%未満) で、続いて潮紅 (プラセボ群 0%、BG00012 BID 群 2%、BG00012 TID 群 1%、及び GA 群 0%) であった。

BG00012 群において、治験薬の投与中止に至った胃腸障害の SOC に属する有害事象の発現率がプラセボ群に比べて高かった (プラセボ群 1%未満に対し、BG00012 BID 群 3%、BG00012 TID 群 5%、GA 群 1%未満)。この差は主に、BG00012 群における下痢、悪心、嘔吐、上腹部痛、及び腹痛の高い発現率によるものであった (個々の有害事象について、プラセボ群 1%未満に対し、BG00012 BID 群 1%以下、BG00012 TID 群 2%以下、GA 群 1%未満)。

BG00012 群ではプラセボ群に比べて治験薬の投与中止に至った潮紅の発現率が高く (プラセボ群 0%に対し、BG00012 BID 群 2%、BG00012 TID 群 1%、GA 群 0%)、投与中止に至った皮膚および皮下組織障害の SOC に属する有害事象の発現率でも同様であった (プラセボ群 1%未満に対し、BG00012 BID 群 2%、BG00012 TID 群 2%、GA 群 1%未満)。

プラセボ群及び BG00012 群のいずれにおいても、治験薬の投与中止に至った肝トランスアミナーゼ上昇の発現率は同程度で、低かった (アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び肝酵素上昇などの個々の有害事象について 1%未満)。

GA 群において多発性硬化症再発の他に最も多くみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は、注射部位疼痛であった (1%)。

有害事象により治験薬投与を中止した被験者の叙述を各試験の CSR に示す。全被験者の叙述の記載箇所を 2.7.4.2.4 項に示す。

2.7.4.2.1.2.5 用量減量又は投与中断に至った有害事象

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間) で最も多くみられた用量減量又は投与中断に至った有害事象は、消化管関連事象及び潮紅であった。

潮紅及び／又は胃腸障害で治験薬投与に対して忍容性のない被験者については、用量減量が認められた (5.3.5.1-2 109MS301, 9.4.6.4 項及び 5.3.5.1-3 109MS302, 9.4.7.4 項)。用量減量の後に投与中止に至った有害事象は、投与中止に至った有害事象のみを CRF の有害事象に記録した。これらの有害事象は用量減量に至った有害事象の解析に含めなかった。BG00012 群 (いずれも 9%) では、プラセボ群 (1%) に比べ、用量減量に至った有害事象の発現率が高かった (5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 106)。用量減量に至った有害事象のうち、いずれかの BG00012 群において被験者の 2%に報告された有害事象は、潮紅 (プラセボ群 1%未満、BG00012 BID 群 2%、BG00012 TID 群 2%)、悪心 (プラセボ群 1%未満、BG00012 BID 群 1%、BG00012 TID 群 2%)、上腹部痛 (プラセボ群 1%未満、BG00012 BID 群 2%、BG00012 TID 群 1%)、胃腸障害 (プラセボ群 1%未満、BG00012 BID 群 1%未満、BG00012 TID 群 2%)、下痢 (プラセボ群 1%未満、BG00012 BID 群 1%、BG00012 TID 群 2%)、及び腹痛 (プラセボ群 1%未満、BG00012 BID 群 2%、BG00012 TID 群 1%) であっ

た。用量減量に至ったその他の全ての有害事象の発現率は、全ての投与群を通じて 1%以下であった。

投与中断は、臨床検査値異常がみられた被験者（5.3.5.1-2 109MS301、9.4.6.1 項、9.4.6.2 項、並びに 9.4.6.3 項及び 5.3.5.1-3 109MS302、9.4.7.1 項、9.4.7.2 項、並びに 9.4.7.3 項）だけでなく、他の有害事象においても認められた。投与中断の後減量及び／又は投与中止に至った有害事象は、最終的に講じられた措置に応じて CRF の有害事象に記録した。したがって、それらの有害事象は投与中断に至った有害事象の解析に含めなかった。BG00012 BID 群又は BG00012 TID 群 (8~10%) では、プラセボ群 (5%) に比べ、投与中断に至った有害事象の発現率が高かった (5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 107)。投与中断に至った消化管関連事象のうち、いずれかの BG00012 群の被験者の 2%にみられた有害事象は、下痢 (プラセボ群 1%未満、BG00012 BID 群 2%、BG00012 TID 群 2%) 及び悪心 (それぞれ、1%未満、1%未満、2%) であった。臨床検査値異常の有無に関わらず、投与中断に至ったその他の有害事象の発現率は、いずれも全ての投与群を通じて 1%以下であった。

2.7.4.2.1.3 海外の第 III 相試験の併合データ (109MS301 試験及び 109MS302 試験) - 2 年間

2.7.4.2.1.3.1 比較的良好にみられる有害事象

2.7.4.2.1.3.1.1 有害事象の概要

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (2 年間) において、有害事象の発現率 (プラセボ群 93%、BG00012 BID 群 95%、BG00012 TID 群 94%、及び GA 群 87%)、重度と評価された有害事象の発現率 (それぞれ 15%、15%、15%、及び 13%)、及び SAE の発現率 (それぞれ 21%、18%、16%、及び 17%) に明らかな群間差は認められなかった (表 2.7.4.2.1.3.1.1-1 及び 2.7.4.8 Appendix Table 108)。プラセボ群に比べ、BG00012 群では治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率 (プラセボ群 12%、BG00012 BID 群 14%、BG00012 TID 群 14%、及び GA 群 10%)、及び試験中止に至った有害事象の発現率 (それぞれ 4%、8%、8%、及び 3%) がわずかに高かった。プラセボ群に比べ、BG00012 群では治験薬との因果関係ありと判定された有害事象 (関連あるかもしれない又は関連ありと評価された事象) の発現率が高かった (プラセボ群 45%、BG00012 BID 群 70%、BG00012 TID 群 71%、及び GA 群 44%)。

表 2.7.4.2.1.3.1.1-1 有害事象の簡潔な要約（109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ [2 年間]）

	Placebo	BG000012 240 mg BID	BG000012 240 mg TID	Total BG000012	GA
Number of subjects in safety population	771 (100)	769 (100)	760 (100)	1529 (100)	351 (100)
Number of subjects with an event	720 (93)	733 (95)	712 (94)	1445 (95)	304 (87)
Number of subjects with a severe event	118 (15)	115 (15)	111 (15)	226 (15)	45 (13)
Number of subjects with a possibly or related event	350 (45)	536 (70)	538 (71)	1074 (70)	153 (44)
Number of subjects with a serious event	165 (21)	135 (18)	119 (16)	254 (17)	60 (17)
Number of subjects discontinuing treatment due to an adverse event	93 (12)	109 (14)	109 (14)	218 (14)	35 (10)
Number of subjects withdrawing from study due to an adverse event	31 (4)	61 (8)	63 (8)	124 (8)	11 (3)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS treatment are excluded.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-AE-SUM-HIGHLEVEL-A.SAS

DATE: 02DEC2015

2.7.4.2.1.3.1.2 有害事象の発現率

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）において、プラセボと BG00012 の有害事象プロファイルに差が認められた。SOC レベルの検討では、血管障害（プラセボ群 11%、BG00012 BID 群 42%、及び BG00012 TID 群 36%）、胃腸障害（それぞれ 37%、48%、及び 52%）、及び皮膚および皮下組織障害（それぞれ 20%、32%、及び 33%）の SOC で発現率に最も大きな差（10%以上高い）が認められ、BG00012 群で発現率が高かった一方、神経系障害の SOC（それぞれ 66%、54%、及び 51%）ではプラセボ群で発現率が高かった（2.7.4.8 Appendix Table 109）。

BG00012 BID 群において、最も多くみられた有害事象（発現率 5%以上）のうちプラセボ群よりも発現率が 2%以上高かったのは、血管障害（潮紅及びほてり）、消化管忍容性事象（下痢、悪心、上腹部痛、腹痛、消化不良、及び嘔吐）、皮膚事象（そう痒症、発疹、及び紅斑）、及び臨床検査（尿中アルブミン陽性）であった（表 2.7.4.2.1.3.1.2-1, 2.7.4.8 Appendix Table 110, Table 112, 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 111）。いずれの有害事象についても、BG00012 BID 群と BG00012 TID 群との間で、発現率に大きな差は認められなかった。BG00012 BID 群における潮紅の発現率は BG00012 TID 群に比べて高かった（それぞれ 34%及び 28%）が、これは主に BG00012 BID 群で軽度と評価された有害事象の発現が多かったためであった（2.7.4.8 Appendix Table 137）。また、BG00012 TID 群では BG00012 BID 群に比べ、下痢（BG00012 BID 群 14%、及び BG00012 TID 群 17%）、悪心（それぞれ 12%及び 14%）、及び胃腸障害（それぞれ 2%及び 4%）といった消化管忍容性事象の発現率が高かった。これは主に、BG00012 TID 群で中等度と評価された有害事象の発現が多かったためであった。重度と評価された有害事象の発現率は、2 用量間で同程度であった。

プラセボ群で最も多くみられた有害事象は多発性硬化症再発で、その発現率（45%）は BG00012 BID 群（29%）、BG00012 TID 群（26%）、及び GA 群（34%）に比べて高かった（表 2.7.4.2.1.3.1.2-1 及び 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 113）。

GA 群において、最も多くみられた有害事象（発現率 5%以上）のうちプラセボ群よりも発現率が 2%以上高かったのは、注射部位紅斑及び注射部位疼痛であった（表 2.7.4.2.1.3.1.2-2）。

いずれかの群における発現率が 2%以上である因果関係別（因果関係を問わない又は因果関係あり）の有害事象の発現率を 109MS301 試験及び 109MS302 試験でそれぞれ 2.7.4.8 Appendix Table 314, Table 315 に示す。

表 2.7.4.2.1.3.1.2-1 いずれかの群で 5%以上の被験者で発現した有害事象の発現率（PT 別）：109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012	GA
Number of subjects in safety population	771 (100)	769 (100)	760 (100)	1529 (100)	351 (100)
Number of subjects with an event	720 (93)	733 (95)	712 (94)	1445 (95)	304 (87)
潮紅	33 (4)	265 (34)	215 (28)	480 (31)	6 (2)
多発性硬化症再発	344 (45)	221 (29)	199 (26)	420 (27)	119 (34)
鼻咽頭炎	159 (21)	170 (22)	172 (23)	342 (22)	51 (15)
頭痛	130 (17)	133 (17)	126 (17)	259 (17)	46 (13)
下痢	83 (11)	107 (14)	128 (17)	235 (15)	14 (4)
尿路感染	95 (12)	107 (14)	95 (13)	202 (13)	46 (13)
悪心	67 (9)	93 (12)	105 (14)	198 (13)	16 (5)
上気道感染	87 (11)	99 (13)	98 (13)	197 (13)	27 (8)
疲労	87 (11)	94 (12)	98 (13)	192 (13)	30 (9)
背部痛	90 (12)	94 (12)	82 (11)	176 (12)	32 (9)
上腹部痛	45 (6)	76 (10)	85 (11)	161 (11)	4 (1)
蛋白尿	59 (8)	67 (9)	85 (11)	152 (10)	30 (9)
腹痛	37 (5)	73 (9)	63 (8)	136 (9)	5 (1)
関節痛	65 (8)	66 (9)	64 (8)	130 (9)	17 (5)
インフルエンザ	61 (8)	54 (7)	73 (10)	127 (8)	15 (4)
そう痒症	30 (4)	62 (8)	58 (8)	120 (8)	7 (2)
嘔吐	37 (5)	65 (8)	53 (7)	118 (8)	9 (3)
錯感覚	69 (9)	56 (7)	59 (8)	115 (8)	15 (4)
四肢痛	58 (8)	58 (8)	55 (7)	113 (7)	21 (6)
発疹	26 (3)	58 (8)	55 (7)	113 (7)	9 (3)
うつ病	68 (9)	53 (7)	48 (6)	101 (7)	30 (9)
ほてり	16 (2)	52 (7)	49 (6)	101 (7)	5 (1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	38 (5)	45 (6)	49 (6)	94 (6)	20 (6)
紅斑	10 (1)	36 (5)	54 (7)	90 (6)	6 (2)

2.7.4 臨床的安全性

フマル酸ジメチル

表 2.7.4.2.1.3.1.2-1 いずれかの群で 5%以上の被験者で発現した有害事象の発現率 (PT 別) : 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併
合データ (2 年間)

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012	GA
副鼻腔炎	31 (4)	35 (5)	52 (7)	87 (6)	11 (3)
気管支炎	32 (4)	35 (5)	48 (6)	83 (5)	16 (5)
尿中アルブミン陽性	27 (4)	46 (6)	36 (5)	82 (5)	18 (5)
口腔咽頭痛	33 (4)	37 (5)	42 (6)	79 (5)	15 (4)
筋痙縮	34 (4)	27 (4)	50 (7)	77 (5)	8 (2)
胃腸炎	28 (4)	42 (5)	34 (4)	76 (5)	5 (1)
消化不良	20 (3)	35 (5)	40 (5)	75 (5)	6 (2)
血尿	34 (4)	33 (4)	41 (5)	74 (5)	10 (3)
感覚鈍麻	48 (6)	31 (4)	43 (6)	74 (5)	16 (5)
発熱	40 (5)	27 (4)	44 (6)	71 (5)	17 (5)
回転性めまい	37 (5)	22 (3)	42 (6)	64 (4)	15 (4)
注射部位紅斑	0	0	0	0	31 (9)
注射部位疼痛	0	0	0	0	29 (8)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS treatment are excluded.

3: A subject was counted only once within each preferred term.

4: Preferred terms are presented by decreasing order of incidence in Total BG00012 column.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-AE-PT-PCT5-A.SAS

DATE: 02DEC2015

2.7.4 臨床的安全性

フマル酸ジメチル

表 2.7.4.2.1.3.1.2-2 プラセボ群と比較して BG00012 群又は GA 群のいずれかの群で発現率が 2%以上高かった有害事象の発現率 (PT 別) : 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (2 年間)

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012	GA
Number of subjects in safety population	771 (100)	769 (100)	760 (100)	1529 (100)	351 (100)
Number of subjects with an event	720 (93)	733 (95)	712 (94)	1445 (95)	304 (87)
潮紅	33 (4)	265 (34)	215 (28)	480 (31)	6 (2)
鼻咽頭炎	159 (21)	170 (22)	172 (23)	342 (22)	51 (15)
下痢	83 (11)	107 (14)	128 (17)	235 (15)	14 (4)
悪心	67 (9)	93 (12)	105 (14)	198 (13)	16 (5)
上腹部痛	45 (6)	76 (10)	85 (11)	161 (11)	4 (1)
蛋白尿	59 (8)	67 (9)	85 (11)	152 (10)	30 (9)
腹痛	37 (5)	73 (9)	63 (8)	136 (9)	5 (1)
そう痒症	30 (4)	62 (8)	58 (8)	120 (8)	7 (2)
嘔吐	37 (5)	65 (8)	53 (7)	118 (8)	9 (3)
発疹	26 (3)	58 (8)	55 (7)	113 (7)	9 (3)
ほてり	16 (2)	52 (7)	49 (6)	101 (7)	5 (1)
紅斑	10 (1)	36 (5)	54 (7)	90 (6)	6 (2)
副鼻腔炎	31 (4)	35 (5)	52 (7)	87 (6)	11 (3)
気管支炎	32 (4)	35 (5)	48 (6)	83 (5)	16 (5)
尿中アルブミン陽性	27 (4)	46 (6)	36 (5)	82 (5)	18 (5)
筋痙縮	34 (4)	27 (4)	50 (7)	77 (5)	8 (2)
消化不良	20 (3)	35 (5)	40 (5)	75 (5)	6 (2)
胃腸障害	8 (1)	18 (2)	34 (4)	52 (3)	2 (<1)
多汗症	10 (1)	17 (2)	26 (3)	43 (3)	5 (1)
リンパ球減少症	2 (<1)	18 (2)	17 (2)	35 (2)	0
注射部位紅斑	0	0	0	0	31 (9)
注射部位疼痛	0	0	0	0	29 (8)
注射部位そう痒感	0	0	0	0	13 (4)
注射部位腫脹	0	0	0	0	10 (3)

表 2.7.4.2.1.3.1.2-2 プラセボ群と比較して BG00012 群又は GA 群のいずれかの群で発現率が 2%以上高かった有害事象の発現率 (PT 別) : 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (2 年間)

	BG00012	BG00012	Total	
Placebo	240 mg BID	240 mg TID	BG00012	GA

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS treatment are excluded.

3: A subject was counted only once within each preferred term.

4: Preferred terms are presented by decreasing order of incidence in Total BG00012 column.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-AE-PT-HTPL2-A.SAS

DATE: 02DEC2015

2.7.4.2.1.3.1.3 有害事象の推移

2.7.4.2.1.2.1.3 項に、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データの最初の 24 週間における有害事象の発現率を 3 ヶ月ごとに解析した。SOC 及び PT の両方のレベルで検討したところ、プラセボ群及び実薬投与群のいずれにおいても、各期間の有害事象の発現率は一定であるか、経時的に低下した (5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 91)。

2.7.4.2.1.2.1.3 項で述べたように、潮紅及び消化管忍容性事象 (下痢、悪心、上腹部痛、腹痛、嘔吐、消化不良、胃腸炎、及び胃腸障害) の発現率は、最初の 24 週間で最も高く、その後低下した。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (2 年間) のその後の各期間 (投与 7~24 ヶ月目) における発現率は、(いずれの事象についても) 一定であった。潮紅 (ほてりを含む) の発現率は、プラセボ群で 1%未満、BG00012 BID 群で 1~5%、BG00012 TID 群で 2~4%であった (2.7.4.8 Appendix Table 92)。消化管忍容性事象の発現率は、プラセボ群で 4~6%、BG00012 BID 群で 3~8%、BG00012 TID 群で 4~8%であった (2.7.4.8 Appendix Table 93)。潮紅及び消化管忍容性事象の発現率の経時変化 (1 ヶ月ごと) を、それぞれ 2.7.4.2.3.1 及び 2.7.4.2.3.2 項で詳しく論じる。

さらに、併合データの試験期間全体で発現率が 2%以上であった有害事象の 3 ヶ月ごとの要約を 2.7.4.8 Appendix Table 114 に示す。また、いずれかの群における発現率が 2%以上である有害事象について、3 ヶ月ごとの発現率を 109MS301 試験及び 109MS302 試験でそれぞれ 2.7.4.8 Appendix Table 320, Table 321 に示す。

2.7.4.2.1.3.1.4 重症度別の有害事象

有害事象を報告した被験者の大半の重症度は軽度又は中等度であった (2.7.4.8 Appendix Table 137)。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (2 年間) における重度と評価された有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった (プラセボ群 15%、BG00012 BID 群 15%、BG00012 TID 群 15%、及び GA 群 13%) (2.7.4.8 Appendix Table 115 及び 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 116)。

全ての群で最も多くみられた重度と評価された有害事象は多発性硬化症再発で、プラセボ群における発現率が他の群に比べて高かった (プラセボ群 6%、BG00012 BID 群 3%、BG00012 TID 群 2%、及び GA 群 3%) (表 2.7.4.2.1.3.1.4-1)。重度と評価された他の個別の事象の発現率は、いずれも低かった (1%以下)。

BG00012 群ではプラセボ群に比べ、胃腸障害 SOC の重度と評価された有害事象が多く被験者に発現した (プラセボ群 2%、BG00012 BID 群 4%、BG00012 TID 群 4%、及び GA 群 0%) (表 2.7.4.2.1.3.1.4-1)。この差に寄与した個別の重度と評価された有害事象は、上腹部痛、下痢、腹痛、嘔吐、胃腸障害、及び悪心であったが、これらの各事象の発現率は 1%以下であった。BG00012 BID 群及び TID 群における重度の潮紅の発現率 (いずれも 1%) も、プラセボ群 (1%未満) に比べて高かった。潮紅及び消化管忍容性事象を、それぞれ 2.7.4.2.3.1 及び 2.7.4.2.3.2 項で詳しく考察する。

表 2.7.4.2.1.3.1.4-1 いずれかの群で 3 例以上に発現した重度の有害事象の発現率（SOC 及び PT 別）：109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012	GA
Number of subjects in safety population	771 (100)	769 (100)	760 (100)	1529 (100)	351 (100)
Number of subjects with a severe event	118 (15)	115 (15)	111 (15)	226 (15)	45 (13)
感染症および寄生虫症	17 (2)	15 (2)	16 (2)	31 (2)	4 (1)
胃腸炎	4 (<1)	6 (<1)	0	6 (<1)	0
インフルエンザ	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	1 (<1)
尿路感染	2 (<1)	0	3 (<1)	3 (<1)	0
精神障害	1 (<1)	6 (<1)	5 (<1)	11 (<1)	5 (1)
うつ病	0	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	2 (<1)
神経系障害	60 (8)	39 (5)	32 (4)	71 (5)	18 (5)
多発性硬化症再発	43 (6)	22 (3)	12 (2)	34 (2)	12 (3)
頭痛	7 (<1)	9 (1)	7 (<1)	16 (1)	0
片頭痛	4 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	2 (<1)
血管障害	4 (<1)	13 (2)	12 (2)	25 (2)	0
潮紅	1 (<1)	11 (1)	9 (1)	20 (1)	0
ほてり	0	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	0
胃腸障害	14 (2)	28 (4)	31 (4)	59 (4)	0
上腹部痛	1 (<1)	5 (<1)	7 (<1)	12 (<1)	0
下痢	1 (<1)	3 (<1)	9 (1)	12 (<1)	0
腹痛	1 (<1)	5 (<1)	5 (<1)	10 (<1)	0
嘔吐	1 (<1)	6 (<1)	3 (<1)	9 (<1)	0
胃腸障害	0	4 (<1)	3 (<1)	7 (1)	0

2.7.4 臨床的安全性

フマル酸ジメチル

表 2.7.4.2.1.3.1.4-1 いずれかの群で 3 例以上に発現した重度の有害事象の発現率（SOC 及び PT 別）：109MS301 試験及び 109MS302 試験の
併合データ（2 年間）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012	GA
悪心	3 (<1)	4 (<1)	3 (<1)	7 (<1)	0
筋骨格系および結合組織障害	14 (2)	9 (1)	11 (1)	20 (1)	7 (2)
背部痛	4 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	6 (<1)	1 (<1)
関節痛	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	5 (<1)	1 (<1)
四肢痛	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (1)	10 (1)	10 (1)	20 (1)	4 (1)
疲労	3 (<1)	5 (<1)	5 (<1)	10 (<1)	1 (<1)
臨床検査	7 (<1)	7 (<1)	5 (<1)	12 (<1)	4 (1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	1 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	1 (<1)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Data after subjects switched to alternative MS treatment are excluded.
3: A subject was counted only once within each system organ class/preferred term.
4: Preferred terms are presented by decreasing order of incidence in Total BG00012 column within each system organ class.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-AE-SOCPT-SEV-3SUBJ-A.SAS

DATE: 02DEC2015

2.7.4.2.1.3.1.5 治験薬との因果関係別の有害事象

試験中に発現した全ての有害事象の治験薬との関連性を、治験責任医師が評価した（2.7.4.8 Appendix 9.3 項で定義する「関連なし」、「おそらく関連なし」、「関連あるかもしれない」、「関連あり」）。本臨床的安全性中の「治験薬との関連あり」の有害事象は、治験責任医師によって治験薬との「関連あるかもしれない」又は「関連あり」と判定された有害事象を示す。SOC 及び PT 別並びに治験薬との因果関係別の有害事象の発現率を、2.7.4.8 Appendix Table 117 に示す。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）の BG00012 群では、プラセボ群に比べて治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率が高かった（プラセボ群 45%、BG00012 BID 群 70%、BG00012 TID 群 71%、及び GA 群 44%）（表 2.7.4.2.1.3.1.5-1 及び 2.7.4.8 Appendix Table 117, Table 119 及び 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 118）。

SOC レベルの検討では、治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率に最も大きな差（BG00012 群の発現率が 10%超高い）が、血管障害（プラセボ群 6%、BG00012 BID 群 38%、及び BG00012 TID 群 32%）、胃腸障害（それぞれ 18%、32%、及び 35%）、及び皮膚および皮下組織障害（それぞれ 9%、22%、及び 23%）の SOC で認められた（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 118）。また、BG00012 投与に伴い、感染症および寄生虫症、血液およびリンパ系障害、一般・全身障害および投与部位の状態、及び臨床検査の各 SOC の事象も相対的に高い割合で発現したが、差は小さかった（2%以上 3%以下）。GA 群では、心臓障害及び一般・全身障害および投与部位の状態の SOC における事象の発現率が、プラセボ群に比べて 2%以上高かった。

BG00012 群における発現率がプラセボ群よりも高かった治験薬との関連ありと判定された有害事象は、有害事象の発現率に関する総合的な解析で認められた有害事象に非常に類似していた（2.7.4.2.1.3.1 項）。最も多くみられたいずれかの BG00012 群の発現率がプラセボ群よりも 2%以上高かった治験薬との関連ありと判定された有害事象（発現率 5%以上）は、潮紅、ほてり、消化管忍容性事象（悪心、下痢、上腹部痛、腹痛、及び嘔吐）、及び皮膚事象（紅斑、発疹、及びそう痒症）であった（表 2.7.4.2.1.3.1.5-1）。いずれかの BG00012 群における発現率がプラセボ群に比べて 2%以上高かった有害事象として、その他の消化管忍容性事象（胃腸障害）があった。GA 群では、注射部位反応（様々な PT にコード化）が主な治験薬との関連ありと判定された有害事象であった。

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4.2.1.3.1.5-1 プラセボ群と比較して BG00012 群又は GA 群のいずれかの群で発現率が2%以上高かった治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率（SOC 及び PT 別）：109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012	GA
Number of subjects in safety population	771 (100)	769 (100)	760 (100)	1529 (100)	351 (100)
Number of subjects with a treatment-related event	350 (45)	536 (70)	538 (71)	1074 (70)	153 (44)
感染症および寄生虫症	68 (9)	87 (11)	89 (12)	176 (12)	19 (5)
血液およびリンパ系障害	8 (1)	25 (3)	26 (3)	51 (3)	4 (1)
心臓障害	7 (<1)	14 (2)	16 (2)	30 (2)	11 (3)
血管障害	45 (6)	294 (38)	245 (32)	539 (35)	9 (3)
潮紅	29 (4)	253 (33)	208 (27)	461 (30)	6 (2)
ほてり	11 (1)	44 (6)	42 (6)	86 (6)	3 (<1)
胃腸障害	137 (18)	243 (32)	265 (35)	508 (33)	14 (4)
悪心	42 (5)	73 (9)	83 (11)	156 (10)	8 (2)
下痢	38 (5)	64 (8)	82 (11)	146 (10)	1 (<1)
上腹部痛	30 (4)	62 (8)	69 (9)	131 (9)	2 (<1)
腹痛	22 (3)	48 (6)	42 (6)	90 (6)	2 (<1)
嘔吐	10 (1)	32 (4)	37 (5)	69 (5)	3 (<1)
胃腸障害	6 (<1)	17 (2)	30 (4)	47 (3)	0
皮膚および皮下組織障害	69 (9)	173 (22)	174 (23)	347 (23)	24 (7)
そう痒症	18 (2)	52 (7)	46 (6)	98 (6)	3 (<1)
紅斑	4 (<1)	31 (4)	46 (6)	77 (5)	5 (1)
発疹	10 (1)	41 (5)	33 (4)	74 (5)	4 (1)

2.7.4 臨床的安全性

フマル酸ジメチル

表 2.7.4.2.1.3.1.5-1 プラセボ群と比較して BG00012 群又は GA 群のいずれかの群で発現率が 2%以上高かった治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率 (SOC 及び PT 別) : 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (2 年間)

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012	GA
一般・全身障害および投与部位の状態	37 (5)	54 (7)	58 (8)	112 (7)	98 (28)
注射部位紅斑	0	0	0	0	30 (9)
注射部位疼痛	0	0	0	0	27 (8)
注射部位そう痒感	0	0	0	0	13 (4)
注射部位腫脹	0	0	0	0	10 (3)
臨床検査	88 (11)	101 (13)	124 (16)	225 (15)	31 (9)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
 2: Data after subjects switched to alternative MS treatment are excluded.
 3: A subject was counted only once within each system organ class/preferred term.
 4: Preferred terms are presented by decreasing order of incidence in Total BG00012 column within each system organ class.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-AE-SOCPT-REL-2PCT-A.SAS

DATE: 02DEC2015

2.7.4.2.1.3.2 死亡

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）において 5 例の死亡が報告され、そのうち 2 例の死亡（被験者 136* 及び被験者 210* : [5.3.5.1-2 109MS301, Section 14.3.3](#)）が最初の 24 週間に認められた（2.7.4.2.1.2.2 項参照）。最初の 24 週間以降 2 年までに認められた残る 3 例の死亡（被験者 344*、被験者 345*、及び被験者 350* : [5.3.5.1-3 109MS302, Section 14.3.3](#)）を以下に示す。

いずれの死亡も 109MS302 試験中にみられたものであった。死因は、プラセボ群 1 例における虚血性脳卒中、BG00012 TID 群 1 例における多発性硬化症再発の合併症、GA 群 1 例における自殺既遂であった。治験責任医師によって治験薬との関連ありと判定された死因はなかった。

死亡例の叙述を各試験の CSR に示す。全被験者の叙述の記載箇所を 2.7.4.2.4 項に示す。109MS302 試験の被験者ごとの死亡に至った有害事象の一覧は、[2.7.4.8 Appendix Table 298](#) に示す。以下にこれらの事象を簡潔に記述する。

(1) プラセボ群

被験者 344*（脳浮腫、昏睡、虚血性脳卒中：109MS302 試験）：340 日間プラセボ投与を受けた 5 歳女性。高コレステロール血症及び深部静脈血栓症（DVT）の既往歴並びに喫煙歴があった。事象発現時（投与 342 日目）の関連のある併用薬として acenocoumarol（DVT のため）及び本事象発現前日に切り替えた IFNβ-1a が含まれた。投与 342 日目に嘔吐が発現し、転倒した。本症例は入院し、頭部 CT により、浮腫を伴う虚血性脳梗塞が認められた。本症例は昏睡状態に陥り、死亡した。治験責任医師は虚血性脳卒中が死因であると報告した（[5.3.5.1-3 109MS302, Section 14.3.3](#)）。

(2) BG00012 240 mg TID 群

被験者 345*（多発性硬化症再発：109MS302 試験）：5 歳女性の RRMS 患者で、多発性硬化症再発の合併症（腫瘍様多発性硬化症）に関連して死亡した。本症例は BG00012 の投与を 196 日間受け、最終投与の 23 日後に死亡した。本症例は一過性脳虚血発作及び卵円孔開存（閉鎖栓による治療後の状態）歴があった。本事象発現時の重要な併用薬に、ジピリダモール/ASA があった。BG00012 の最終投与から約 1 週間後に嘔吐が発現し、経口摂取を拒否した。その後、本症例は球麻痺による構音障害、右不全片麻痺、及び右側顔面脱力のため入院した。磁気共鳴画像（MRI）検査により、広範囲の浮腫を伴った大きな腫瘍様多発性硬化症（おそらく急性散在性脳脊髄炎）病巣及び正中線が 4 mm 左にシフトしていることが確認された。静注ステロイド、マンニトール、及びダルテパリンナトリウムを投与された。入院中に尿路感染及び著明な白血球数増加が発現した。入院 15 日目、本症例の神経学的状態が急速に悪化し、頭部 CT 検査により脳の浮腫及び出血が第 4 脳室に広がっていることが確認された。本症例は同日死亡し、死因は MS 及び脳室内出血とされた。

注：治験責任医師は当初この多発性硬化症再発を「関連あるかもしれない」と判定した。利用可能な情報が増え、当該治験責任医師は治験薬と「関連なし」と判定し直した。データベースロック前にこの情報を確認し、CRF の有害事象の欄及び安全性データベースの両方を更新したが、CRF の死亡の欄に記載された因果関係との照合は行わなかった（[5.3.5.1-3 109MS302, Section 14.3.3, 2.7.4.8 Appendix Table 298](#)）。

(3) GA 群

被験者 350*（自殺既遂：109MS302 試験）：2■歳男性。最終投与の約 3 週間後に銃による自殺で死亡した。危険因子に関する情報は入手できなかった（5.3.5.1-3 109MS302, Section 14.3.3）。

2.7.4.2.1.3.3 その他の SAE

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）における SAE の発現率は、投与群間で同程度であった（プラセボ群 21%に対し、BG00012 BID 群 18%、BG00012 TID 群 16%、GA 群 17%）（2.7.4.8 Appendix Table 120）。最も多くみられた SAE は、全ての群で多発性硬化症再発であった（それぞれ 14%に対し、10%、8%、10%）。その他の個々の SAE の発現率はいずれの群も同程度で、低かった（1%未満）。被験者ごとの SAE の一覧を 109MS301 試験及び 109MS302 試験でそれぞれ 2.7.4.8, Appendix Table 303, Table 304 に示す。

胃腸障害の SOC に属する SAE の発現率は、プラセボ群が 1%未満、BG00012 BID 群及び BG00012 TID 群が 1%であった。BG00012 BID 群又は BG00012 TID 群の 2 例以上で発現した消化管又は消化管関連事象の個々の SAE は、腹痛（プラセボ群 0%に対し、BG00012 BID 群 1%未満、BG00012 TID 群 0%）、胃炎（それぞれ 0%に対し、0%、1%未満）、及び嘔吐（それぞれ 1%未満に対し、1%未満、1%未満）であった。その他の重篤な消化管忍容性事象は、BG00012 投与を受けた 1 例のみに発現した。消化管の忍容性と関連している可能性のある SAE を 2.7.4.2.3.2 項で詳細に考察する。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）では、BG00012 群における潮紅の SAE の発現率は低かった。併合データ（24 週間）において重篤な潮紅（被験者 154* 及び被験者 232* : 5.3.5.1-2 109MS301, Section 14.3.3）、過敏症（被験者 123* 及び被験者 272* : 5.3.5.1-2 109MS301, Section 14.3.3）、アナフィラキシー様反応（被験者 233* : 5.3.5.1-2 109MS301, Section 14.3.3）、又はそう痒症（被験者 232* : 5.3.5.1-2 109MS301, Section 14.3.3）がみられた被験者を、2.7.4.2.1.2.3 項及び 2.7.4.2.3.1 項で論じる。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データにおいて、24 週間から 2 年間の間に発現した SAE を以下に示す。

重篤な皮膚事象がプラセボ群の 1 例（被験者 346* におけるアレルギー性皮膚炎 : 5.3.5.1-2 109MS301, Section 14.3.3）及び BG00012 BID 群の 1 例（被験者 347* におけるスティーブンス・ジョンソン症候群 : 5.3.5.1-2 109MS301, Section 14.3.3）で報告された。後者は有害事象発現時にカルバマゼピン投与を受けており、当該有害事象の間及びそれ以降も BG00012 BID 投与を継続して再発はなかった（109MS303 試験のデータカットオフ時点で約 30 ヶ月間）。

GA 群における最も重要な SAE はアナフィラキシー反応 1 例（被験者 335* : 5.3.5.1-3 109MS302, Section 14.3.3）及び治験責任医師が GA に対する過敏症反応だとした末梢性浮腫 1 例（被験者 324* : 5.3.5.1-3 109MS302, Section 14.3.3）であった。これら全ての有害事象が投与中止に至った。

いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に発現した SAE を表 2.7.4.2.1.3.3-1 に示す。

SAE が発現した被験者の叙述を各試験の CSR に示す。全被験者の叙述の記載箇所を 2.7.4.2.4 項に示す。

表 2.7.4.2.1.3.3-1 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した SAE の発現率（SOC 及び PT 別）：109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012	GA
Number of subjects in safety population	771 (100)	769 (100)	760 (100)	1529 (100)	351 (100)
Number of subjects with a serious event	165 (21)	135 (18)	119 (16)	254 (17)	60 (17)
感染症および寄生虫症	12 (2)	17 (2)	15 (2)	32 (2)	4 (1)
胃腸炎	0	6 (<1)	3 (<1)	9 (<1)	0
蜂巣炎	0	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	0
尿路感染	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0
ウイルス感染	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
肺炎	2 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
敗血症	2 (<1)	0	0	0	0
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）	6 (<1)	4 (<1)	3 (<1)	7 (<1)	5 (1)
子宮平滑筋腫	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
免疫系障害	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	3 (<1)
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	2 (<1)
精神障害	4 (<1)	5 (<1)	2 (<1)	7 (<1)	4 (1)
うつ病	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
神経系障害	118 (15)	81 (11)	69 (9)	150 (10)	40 (11)
多発性硬化症再発	111 (14)	78 (10)	62 (8)	140 (9)	36 (10)
頭痛	0	0	3 (<1)	3 (<1)	0
大発作痙攣	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
片頭痛	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
痙攣	3 (<1)	0	0	0	0
胃腸障害	5 (<1)	8 (1)	10 (1)	18 (1)	0
嘔吐	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	0
胃炎	0	0	3 (<1)	3 (<1)	0

2.7.4 臨床的安全性

フマル酸ジメチル

表 2.7.4.2.1.3.3-1 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した SAE の発現率 (SOC 及び PT 別) : 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (2 年間)

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012	GA
腹痛	0	2 (<1)	0	2 (<1)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (<1)	5 (<1)	3 (<1)	8 (<1)	0
背部痛	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	3 (<1)	0	0	0	0
自然流産	2 (<1)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	6 (<1)	4 (<1)	3 (<1)	7 (<1)	2 (<1)
卵巣嚢胞	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0
子宮出血	2 (<1)	0	0	0	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (<1)	1 (<1)	6 (<1)	7 (<1)	1 (<1)
発熱	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0
臨床検査	2 (<1)	1 (<1)	5 (<1)	6 (<1)	0
肝酵素上昇	2 (<1)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (1)	10 (1)	9 (1)	19 (1)	3 (<1)
交通事故	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
肉離れ	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0
手首関節骨折	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0
腱断裂	3 (<1)	0	0	0	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS treatment are excluded.

3: A subject was counted only once within each system organ class/preferred term.

4: Preferred terms are presented by decreasing order of incidence in Total BG00012 column within each system organ class.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-AE-SOCPT-SER-2SUBJ-A.SAS

DATE: 02DEC2015

2.7.4.2.1.3.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.3.4.1 投与中止に至った有害事象

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）の BG00012 群では、プラセボ群に比べ、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率がわずかに高かった（プラセボ群 12%に対し、BG00012 BID 群 14%、BG00012 TID 群 14%、GA 群 10%）（[2.7.4.8 Appendix Table 149](#)）。

全体的に、最も多くみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は多発性硬化症再発であり、プラセボ群で BG00012 群よりも多く報告された（プラセボ群 6%に対し、BG00012 BID 群 1%、BG00012 TID 群 2%、GA 群 2%）。

BG00012 群において、治験薬の投与中止に至った胃腸障害の SOC に属する有害事象の発現率がプラセボ群に比べて高かった（プラセボ群 1%未満に対し、BG00012 BID 群 4%、BG00012 TID 群 6%、GA 群 1%未満）。この差は主に、BG00012 群における下痢、悪心、嘔吐、上腹部痛、及び腹痛の高い発現率によるものであった（個々の有害事象について、プラセボ群 1%未満に対し、BG00012 BID 群 1%以下、BG00012 TID 群 2%以下、GA 群 1%未満）。

BG00012 群ではプラセボ群に比べて治験薬の投与中止に至った潮紅の発現率が高く（プラセボ群 1%未満に対し、BG00012 BID 群 3%、BG00012 TID 群 2%、GA 群 0%）、治験薬の投与中止に至った皮膚および皮下組織障害の SOC に属する有害事象の発現率も高かった（それぞれ 1%未満に対し、2%、2%、1%未満）。

プラセボ群及び BG00012 群のいずれにおいても、治験薬の投与中止に至った肝トランスアミナーゼ上昇の発現率は同程度で、低かった（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇などの個々の有害事象について 1%未満）。

GA 群において多発性硬化症再発の次に最も多くみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は、注射部位疼痛であった（1%）。

有害事象により治験薬投与を中止した被験者の叙述を各試験の CSR に示す。全ての被験者の叙述の記載箇所を 2.7.4.2.4 項に示す。

109MS301 試験及び 109MS302 試験において被験者ごとの治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を [2.7.4.8 Appendix Table 121](#) に、被験者ごとの試験中止に至った有害事象の一覧をそれぞれ [2.7.4.8 Appendix Table 307](#), [Table 308](#) に示す。

2.7.4.2.1.3.4.2 用量減量又は投与中断に至った有害事象

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）で、最も多くみられた用量減量又は投与中断に至った有害事象は、消化管関連事象及び潮紅であった。

潮紅及び／又は胃腸障害で治験薬投与に対して忍容性のない被験者については、用量減量が認められた（[5.3.5.1-2 109MS301](#), [9.4.6.4 項](#)及び [5.3.5.1-3 109MS302](#), [9.4.7.4 項](#)）。用量減量後投与中止に至った有害事象は、CRF の有害事象の欄で投与中止に至った有害事象としてのみ記録された。これらの有害事象は用量減量に至った有害事象の解析に含めなかった。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データの BG00012 群（いずれも 10%）では、プラセボ群（2%）に比べ、用量減量に至った有害事象の発現率が高かった（[2.7.4.8 Appendix Table 122](#)）。用量減量に至った有害事象のうち、いずれかの BG00012 群の被験者の 2～3%によって報告された有害事象は、潮紅（プラセボ群 1%未満、BG00012 BID 群 3%、BG00012 TID 群 2%）、悪心（プラセボ群 1%未満、BG00012 BID 群 2%、BG00012 TID 群 2%）、上腹部痛（プラセボ群 1%未満、BG00012 BID 群 2%、BG00012 TID 群 2%）、下痢（プラセボ群 1%未満、BG00012 BID 群 1%、BG00012 TID 群 2%）、胃腸障害（プ

ラセボ群 1%未満、BG00012 BID 群 1%未満、BG00012 TID 群 2%)、及び腹痛（プラセボ群 1%未満、BG00012 BID 群 2%、BG00012 TID 群 1%）であった。用量減量に至ったその他の全ての有害事象の発現率は、全ての投与群を通じて 1%以下であった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）の BG00012 群において、投与中断に至った有害事象の発現率（13～14%）は、プラセボ群（9%）に比べて高かった（[2.7.4.8 Appendix Table 123](#)）。投与中断に至った消化管関連事象のうち、いずれかの BG00012 群の被験者の 2%で報告されたのは、下痢（プラセボ群 1%未満、BG00012 BID 群 2%、及び BG00012 TID 群 2%）、悪心（それぞれ 1%未満、1%、及び 2%）、及び嘔吐（それぞれ 1%未満、2%、及び 1%）であった。投与中断に至った臨床検査異常関連又は臨床検査関連以外のその他の有害事象の発現率は、全ての投与群を通じて 1%以下であった。

2.7.4.2.1.4 アジア地域及び他の国々における第 III 相試験（109MS305 試験[パート 1]） - 24 週間

2.7.4.2.1.4.1 比較的によくみられる有害事象

2.7.4.2.1.4.1.1 有害事象の概要

109MS305 試験（パート 1）における有害事象の発現率（プラセボ群で 77%、及び BG00012 群で 86%）、重度と評価された有害事象の発現率（それぞれ 2%及び 5%）、及び SAE の発現率（それぞれ 14%及び 14%）は投与群間で明らかな差はみられなかった（表 2.7.4.2.1.4.1.1-1）。プラセボ群に比べ、BG00012 群では治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（それぞれ 2%及び 1%未満）、及び試験の中止に至った有害事象の発現率（それぞれ 2%及び 1%未満）がわずかに低かった。プラセボ群では BG00012 群に比べ、治験薬との因果関係ありと判定された有害事象（関連ありと判定された事象）の発現率が低かった（それぞれ 27%及び 56%）。

表 2.7.4.2.1.4.1.1-1 有害事象の要約 : 109MS305 試験 (パート 1)

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Number of subjects in the safety population	113 (100)	111 (100)
Number of subjects with an event	87 (77)	96 (86)
Number of subjects with a moderate or severe event	37 (33)	38 (34)
Number of subjects with a severe event	2 (2)	6 (5)
Number of subjects with a related event	30 (27)	62 (56)
Number of subjects with a serious event	16 (14)	15 (14)
Number of subjects discontinuing treatment due to an adverse event	2 (2)	1 (<1)
Number of subjects withdrawing from study due to an adverse event	2 (2)	1 (<1)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-AE-SUMMARY.SAS

DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 40

2.7.4.2.1.4.1.2 有害事象の発現率

109MS305 試験（パート 1）において、プラセボと BG00012 の有害事象プロファイルに差が認められた。SOC レベルで事象（いずれかの群における発現率が 10%以上）を検討したところ、BG00012 群で発現率が高かった有害事象は、血管障害（プラセボ群 10%、BG00012 群 27%）、胃腸障害（それぞれ 23%及び 35%）、及び臨床検査（それぞれ 6%及び 12%）であった。神経系障害（プラセボ群 34%、BG00012 群 28%）及び一般・全身障害および投与部位の状態（それぞれ 11%及び 5%）は、プラセボ群で多く発現した（[2.7.4.8 Appendix Table 191](#)）。

BG00012 群において、最も多くみられたプラセボ群よりも発現率が 2%以上高かった有害事象（発現率 5%以上）は、潮紅及びほてり、消化管忍容性事象（下痢、腹痛、及び悪心）、皮膚事象（そう痒症）、及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加であった（表 2.7.4.2.1.4.1.2-1 及び表 2.7.4.2.1.4.1.2-2）。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、嘔吐、紅斑、胃腸炎、便秘、感覚鈍麻、発疹、ミクロアルブミン尿、及び蛋白尿の BG00012 群における発現率は 5%未満であったが、プラセボ群より 2%以上高かった（表 2.7.4.2.1.4.1.2-2）。中等度又は重度と評価された有害事象の発現率は、いずれの群においても同程度であった（表 2.7.4.2.1.4.1.1-1、プラセボ群 33%、BG00012 群 34%）。

プラセボ群で最も多くみられた有害事象は多発性硬化症再発（31%）で、BG00012 群（23%）に比べて発現率が高かった（表 2.7.4.2.1.4.1.2-1）。

いずれかの群における発現率が 2%以上である因果関係別（因果関係を問わない又は因果関係あり）の有害事象の発現率を [2.7.4.8 Appendix Table 317](#) に示す。

表 2.7.4.2.1.4.1.2-1 いずれかの群で 5%以上の発現率で発現した有害事象の発現率 (PT 別) : 109MS305 試験 (パート 1)

Preferred Term	Placebo	BG00012 240 mg BID
Number of subjects in the safety population	113 (100)	111 (100)
Number of subjects with an event	87 (77)	96 (86)
鼻咽頭炎	28 (25)	26 (23)
多発性硬化症再発	35 (31)	25 (23)
潮紅	9 (8)	24 (22)
下痢	6 (5)	11 (10)
悪心	6 (5)	11 (10)
腹痛	0	8 (7)
そう痒症	2 (2)	8 (7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2)	7 (6)
ほてり	1 (<1)	7 (6)
上腹部痛	6 (5)	5 (5)
上気道感染	11 (10)	5 (5)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: A subject was counted only once within each preferred term.

4: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the BG00012 column.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-AE-PT5.SAS

DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 41

表 2.7.4.2.1.4.1.2-2 プラセボ群と比較して BG00012 群で発現率が 2%以上高かった有害事象の発現率 (PT 別) : 109MS305 試験 (パート 1)

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Number of subjects in the safety population	113 (100)	111 (100)
Number of subjects with an event	87 (77)	96 (86)
潮紅	9 (8)	24 (22)
下痢	6 (5)	11 (10)
悪心	6 (5)	11 (10)
腹痛	0	8 (7)
そう痒症	2 (2)	8 (7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2)	7 (6)
ほてり	1 (<1)	7 (6)
嘔吐	0	5 (5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	4 (4)
紅斑	0	4 (4)
胃腸炎	0	4 (4)
便秘	0	3 (3)
感覚鈍麻	0	3 (3)
ミクロアルブミン尿	0	3 (3)
蛋白尿	0	3 (3)
発疹	0	3 (3)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: A subject was counted only once within each preferred term.

4: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the BG00012 column.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-AE-PT2-COMP-PL.SAS

DATE: 25SEP2015

Source: [5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 42](#)

2.7.4.2.1.4.1.3 有害事象の推移

109MS305 試験（パート 1）における有害事象の発現率を治験薬投与開始から 1 ヶ月ごとに解析した。SOC 及び PT の両方のレベルで検討したところ、プラセボ群及び BG00012 群のいずれにおいても、各期間の有害事象の発現率は一定であるか、又は経時的に低下した（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 145）。

潮紅の発現率は、試験の最初の月で最も高く（プラセボ群 6%、及び BG00012 群 14%）、2 ヶ月目に大きく低下し（それぞれ 1%未満及び 2%）、その後は投与 24 週目まで各期間で低いままであった（それぞれ 0～1%未満、及び 0～4%）（2.7.4.8 Appendix Table 146）。消化管忍容性事象（下痢、悪心、及び上腹部痛）にも、類似のパターンが認められた。BG00012 群におけるこれらの事象の発現率は、最初の月で最も高く（プラセボ群 3～4%、及び BG00012 群 4～9%）、翌月に低下し（それぞれ 0～1%未満、及び 0%）、その後は投与 24 週目まで各月で低いままであった（それぞれ 0～2%、及び 0～2%）（2.7.4.8 Appendix Table 146）。潮紅及び消化管忍容性事象の発現率の経時変化を、それぞれ 2.7.4.2.3.1 及び 2.7.4.2.3.2 項で詳しく論じる。

2.7.4.2.1.4.1.4 重症度別の有害事象

試験中に発現した有害事象を、治験責任医師が軽度、中等度、又は重度で評価した。重度と評価された有害事象を表 2.7.4.2.1.4.1.4-1 に示す。

109MS305 試験（パート 1）で有害事象がみられた被験者の大半は、重症度が軽度又は中等度であった（表 2.7.4.2.1.4.1.1-1）。BG00012 群における重度と評価された有害事象の発現率（5%）は、プラセボ群（2%）に比べてわずかに高かった（表 2.7.4.2.1.4.1.1-1）。

最も多くみられた重度と評価された有害事象は多発性硬化症再発で、BG00012 群における発現率（3%）はプラセボ群（1%未満）に比べて高かった（表 2.7.4.2.1.4.1.4-1）。プラセボ群及び BG00012 群における他の重度と評価された有害事象の発現率は、いずれも被験者の 1%未満であった。

BG00012 群ではプラセボ群に比べ、神経系障害の SOC で重度と評価された有害事象が多く、被験者に発現した（プラセボ群 1%未満、BG00012 群 3%）（表 2.7.4.2.1.4.1.4-1）。この差に寄与した個別の重度と評価された有害事象は、多発性硬化症再発であった。BG00012 群における重度の潮紅の発現率（1%未満）も、プラセボ群（0%）に比べて多くみられた。潮紅及び消化管忍容性事象について、それぞれ 2.7.4.2.3.1 及び 2.7.4.2.3.2 項で詳しく考察する。

表 2.7.4.2.1.4.1.4-1 重度の有害事象の発現率（SOC 及び PT 別）：109MS305 試験（パート 1）

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Number of subjects in the safety population	113 (100)	111 (100)
Number of subjects with a severe event	2 (2)	6 (5)
精神障害	0	1 (<1)
パニック発作	0	1 (<1)
神経系障害	1 (<1)	3 (3)
多発性硬化症再発	1 (<1)	3 (3)
血管障害	0	1 (<1)
潮紅	0	1 (<1)
胃腸障害	1 (<1)	1 (<1)
腹痛	0	1 (<1)
下痢	0	1 (<1)
嘔吐	0	1 (<1)
腹膜ヘルニア	1 (<1)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (<1)
上腕骨骨折	0	1 (<1)
交通事故	0	1 (<1)
脛骨骨折	0	1 (<1)
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 (<1)	0
卵管癌	1 (<1)	0
卵巢新生物	1 (<1)	0

表 2.7.4.2.1.4.1.4-1 重度の有害事象の発現率（SOC 及び PT 別）：109MS305 試験（パート 1）

	Placebo	BG00012 240 mg BID

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: A subject was counted only once within each interval for each system organ class/preferred term.

4: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the BG00012 column within each system organ class.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-AE-SOCPT-SEVERE.SAS

DATE: 25SEP2015

Source: [5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 43](#)

2.7.4.2.1.4.1.5 治験薬との因果関係別の有害事象

試験中に発現した全ての有害事象の治験薬との関連性を、治験責任医師が評価した（5.3.5.1-4 109MS305 Part I, 9.5.3.4.3.1 項で定義）。

109MS305 試験（パート 1）の BG00012 群ではプラセボ群に比べ、治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率が高かった（プラセボ群 27%、BG00012 群 56%）（表 2.7.4.2.1.4.1.1-1 及び 2.7.4.8 Appendix Table 317）。

SOC レベルの検討では、胃腸障害（プラセボ群 12%、BG00012 群 24%）、血管障害（それぞれ 8%及び 25%）、及び皮膚および皮下組織障害（それぞれ 4%及び 14%）の SOC で、治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率に最も大きな差が認められた（BG00012 群における発現率が 10%以上高い）（表 2.7.4.2.1.4.1.5-1）。また BG00012 投与に伴い、神経系障害、筋骨格系および結合組織障害、腎および尿路障害、及び臨床検査の各 SOC の事象の発現率も高かったが、その差は小さかった（2%以上 5%以下）。

BG00012 群における発現率がプラセボ群よりも高かった治験薬との関連ありと判定された有害事象は、有害事象の発現率に関する総合的な解析で認められた有害事象に非常に類似していた。BG00012 群において、最も多くみられたプラセボ群よりも発現率が 2%以上高かった治験薬との関連ありと判定された有害事象（発現率 5%以上）は、潮紅、ほてり、消化管忍容性事象（下痢、腹痛、及び悪心）、そう痒症、及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加であった（表 2.7.4.2.1.4.1.5-1）。BG00012 群における発現率がプラセボ群に比べて 2%以上高い治験薬との関連ありと判定されたその他の有害事象として、浮動性めまい、嘔吐、紅斑、発疹、円形脱毛症、筋痙縮、ミクロアルブミン尿、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加があった。

表 2.7.4.2.1.4.1.5-1 試験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率（SOC 及び PT 別）：109MS305 試験（パート 1）

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Number of subjects in safety population	113 (100)	111 (100)
Number of subjects with a treatment-related event	30 (27)	62 (56)
感染症および寄生虫症	2 (2)	2 (2)
胃腸炎	0	1 (<1)
尿路感染	0	1 (<1)
陰部ヘルペス	1 (<1)	0
鼻咽頭炎	2 (2)	0
血液およびリンパ系障害	1 (<1)	2 (2)
好酸球増加症	0	1 (<1)
白血球減少症	0	1 (<1)
リンパ球減少症	0	1 (<1)
鉄欠乏性貧血	1 (<1)	0
代謝および栄養障害	0	1 (<1)
低血糖症	0	1 (<1)
精神障害	1 (<1)	1 (<1)
パニック発作	0	1 (<1)
うつ病	1 (<1)	0
不眠症	1 (<1)	0
神経系障害	3 (3)	5 (5)
浮動性めまい	0	2 (2)
糖尿病性自律神経ニューロパチー	0	1 (<1)
頭痛	0	1 (<1)
多発性硬化症再発	2 (2)	1 (<1)
傾眠	1 (<1)	0
眼障害	0	1 (<1)
結膜充血	0	1 (<1)

表 2.7.4.2.1.4.1.5-1 試験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率（SOC 及び PT 別）：109MS305 試験（パート 1）

	Placebo	BG00012 240 mg BID
心臓障害	0	1 (<1)
洞性頻脈	0	1 (<1)
血管障害	9 (8)	28 (25)
潮紅	8 (7)	23 (21)
ほてり	1 (<1)	6 (5)
胃腸障害	14 (12)	27 (24)
下痢	1 (<1)	10 (9)
腹痛	0	7 (6)
悪心	3 (3)	7 (6)
上腹部痛	4 (4)	4 (4)
嘔吐	0	4 (4)
消化不良	2 (2)	1 (<1)
心窩部不快感	1 (<1)	1 (<1)
胃腸障害	0	1 (<1)
腹部膨満	1 (<1)	0
萎縮性舌炎	1 (<1)	0
口腔内潰瘍形成	1 (<1)	0
口内炎	3 (3)	0
皮膚および皮下組織障害	5 (4)	15 (14)
そう痒症	0	6 (5)
紅斑	0	3 (3)
発疹	0	3 (3)
円形脱毛症	0	2 (2)
光線性皮膚症	0	1 (<1)
全身性そう痒症	0	1 (<1)
全身性皮疹	0	1 (<1)
蕁麻疹	1 (<1)	1 (<1)
脱毛症	2 (2)	0
手掌紅斑	1 (<1)	0
丘疹性皮疹	1 (<1)	0

表 2.7.4.2.1.4.1.5-1 治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率（SOC 及び PT 別）：109MS305 試験（パート 1）

	Placebo	BG00012 240 mg BID
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (2)
筋痙縮	0	2 (2)
腎および尿路障害	0	2 (2)
ミクロアルブミン尿	0	2 (2)
蛋白尿	0	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2)	2 (2)
悪寒	0	1 (<1)
疲労	0	1 (<1)
発熱	0	1 (<1)
医薬品副作用	1 (<1)	0
胸痛	1 (<1)	0
臨床検査	2 (2)	8 (7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	6 (5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (4)
血中尿酸増加	0	1 (<1)
肝酵素上昇	0	1 (<1)
体重増加	1 (<1)	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: A subject was counted only once within each system organ class/preferred term.

4: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the BG00012 column within each system organ class.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-AE-SOCPT-TXREL.SAS

DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 214

2.7.4.2.1.4.2 死亡

109MS305 試験（パート 1）のプラセボ群及び BG00012 群のいずれにおいても、死亡報告はなかった（[2.7.4.8 Appendix Table 147](#)）。

2.7.4.2.1.4.3 その他の SAE

109MS305 試験（パート 1）における SAE の発現率は、投与群間で同程度であった（プラセボ群 14%、BG00012 群 14%）（表 2.7.4.2.1.4.3-1）。全ての群を通じて最も多くみられた SAE は、多発性硬化症再発であった（プラセボ群 14%、BG00012 群 11%）。他の個別の SAE の発現率は、いずれも低く（1%未満）、両群で同程度であった。被験者ごとの SAE の一覧を [2.7.4.8 Appendix Table 306](#) に示す。

BG00012 投与を受けた日本人被験者 3 例で多発性硬化症再発以外の SAE が報告された。1 例に腎盂腎炎、1 例に不安が発現し、事故に遭遇した 1 例で 3 事象（上腕骨骨折、脛骨骨折、及び交通事故）が報告された。これらの事象は、いずれも治験薬との関連なしと判定された。プラセボ群における他の SAE は、1 例（1%未満）で報告された卵管癌のみであった。

SAE が発現した被験者の叙述を各試験の CSR に示す。全被験者の叙述の記載箇所を 2.7.4.2.4 項に示す。

表 2.7.4.2.1.4.3-1 SAE の発現率 (SOC 及び PT 別) : 109MS305 試験 (パート 1)

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Number of subjects in the safety population	113 (100)	111 (100)
Number of subjects with an event	16 (14)	15 (14)
感染症および寄生虫症	0	1 (<1)
腎盂腎炎	0	1 (<1)
精神障害	0	1 (<1)
不安	0	1 (<1)
神経系障害	16 (14)	12 (11)
多発性硬化症再発	16 (14)	12 (11)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (<1)
上腕骨骨折	0	1 (<1)
交通事故	0	1 (<1)
脛骨骨折	0	1 (<1)
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 (<1)	0
卵管癌	1 (<1)	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: A subject was counted only once within each system organ class/preferred term.

4: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the BG00012 column within each system organ class.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-AE-SOCPT-SERIOUS.SAS

DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 44

2.7.4.2.1.4.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

109MS305 試験（パート 1）の BG00012 群における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（1%未満）は、プラセボ群（2%）に比べてわずかに低かった（2.7.4.8 Appendix Table 172）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の各 1 例（1%未満）に発現した多発性硬化症再発及び肝機能検査異常、並びに BG00012 群の 1 例（1%未満）に発現した肝障害であった。

有害事象により治験薬投与を中止した被験者の叙述を各試験の CSR に示す。全被験者の叙述の記載箇所を 2.7.4.2.4 項に示す。被験者ごとの治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を 2.7.4.8 Appendix Table 310 に示す。

2.7.4.2.1.4.4.2 用量減量又は投与中断に至った有害事象

109MS305 試験（パート 1）において最も多くみられた用量減量又は投与中断に至った有害事象は、消化管関連事象及び潮紅であった。

用量減量に至った有害事象の発現率は、プラセボ群（3%）に比べて BG00012 群（6%）で高かった（2.7.4.8 Appendix Table 173）。用量減量に至った有害事象のうち、BG00012 群の被験者の 2% で報告されたのは潮紅（プラセボ群 0%、BG00012 群 2%）、腹痛（それぞれ 0%及び 2%）、及び悪心（それぞれ 1%未満及び 2%）であった。他の用量減量に至った有害事象の発現率は、いずれも両群で 2%以下であった。

投与中断に至った有害事象の発現率は、プラセボ群（4%）と BG00012 群（5%）で同程度であった（2.7.4.8 Appendix Table 174）。投与中断に至った有害事象のうち、BG00012 群の被験者の 2% で報告されたのは嘔吐（プラセボ群 0%、BG00012 群 2%）、及び胃腸炎（それぞれ 0%及び 2%）であった。投与中断に至った臨床検査異常関連又はその他の有害事象の発現率は、いずれも両群で 1%未満であった。

2.7.4.2.1.5 109MS305 試験（パート 1）と併合データ（109MS301 試験及び 109MS302 試験）の投与 24 週目における比較

BG00012 BID 群を用い、109MS305 試験（パート 1）と 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データの安全性の結果を比較した。BG00012 BID 投与を受けた被験者における有害事象の発現率は、109MS305 試験（パート 1）と 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データとで変わらず（それぞれ 86%及び 85%）、プラセボ群（それぞれ 77%及び 80%）よりも高かった。よくみられた有害事象（発現率 5%以上）は試験間で類似しており、潮紅、ほてり、消化管忍容性事象（下痢、腹痛、及び悪心）、及び皮膚事象（そう痒症）であった。これらの多くみられた有害事象の発現率は試験間で同程度であり、プラセボ群における発現率よりも高かった。いずれの試験においても、BG00012 BID 群ではプラセボ群に比べてアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が多く認められた。

BG00012 BID 群で治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率は、109MS305 試験（パート 1）の方が 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データよりも低く（109MS305 試験 [パート 1] 56%、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ 63%）、プラセボ群（それぞれ 27%及び 35%）における治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率よりも高かった。治験薬との関連ありと判定された有害事象の種類は両試験間で類似しており、潮紅、ほてり、消化管忍容性事象、及び皮膚事象であった。これらの治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率

は、試験の最初の1～3ヵ月間で最も高く、その後は大きく低下した。いずれの試験においても、BG00012 群における重度と評価された有害事象の発現率は低く、同程度で（109MS305 試験 [パート 1] 5%、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ 7%）、109MS305 試験（パート 1）でプラセボ群（2%）よりも高かった一方、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データではプラセボ群（8%）よりも低かった。いずれの試験においても、多発性硬化症再発がよくみられた重度と評価された有害事象であった。

いずれの試験においても、治験薬との関連ありと判定された死亡はなく、109MS301 試験において交通事故による2例の死亡があった。109MS305 試験（パート 1）の BG00012 群における SAE の発現率（14%）は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データにおける発現率（7%）の2倍であったが、いずれの試験においても、SAE の発現率はプラセボ群と同様かプラセボ群の方が高かった（109MS305 試験 [パート 1] 14%、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ 9%）。いずれの試験においても、最も多くみられた SAE は多発性硬化症再発であった。他の SAE の発現率はいずれも低く、投与群間で同程度であった。

109MS305 試験（パート 1）で有害事象により治験薬投与を中止した被験者（1%未満）は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（10%）に比べて少なかった。また 109MS305 試験（パート 1）では、BG00012 BID 群（1%未満）に比べ、プラセボ群（2%）で治験薬の投与を中止した被験者が多く、BG00012 BID 群（10%）の方がプラセボ群（5%）に比べて治験薬の投与を中止した被験者の多かった 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データと逆の結果になった。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データにおいて、最も多くみられた BG00012 BID 投与の中止に至った有害事象は嘔吐（1%）及び潮紅（2%）で、109MS305 試験（パート 1）においてこれらの事象により BG00012 BID 投与を中止した被験者はみられなかった。109MS305 試験（パート 1）において、治験薬の投与中止に至った有害事象は多発性硬化症再発、肝機能検査異常、及び肝障害であった。

2.7.4.2.2 非対照試験

2.7.4.2.2.1 海外で実施された第 III 相長期継続投与試験（109MS303 試験）

2.7.4.2.2.1.1 比較的良好にみられる有害事象

2.7.4.2.2.1.1.1 有害事象の概要

2.7.4.2.2.1.1.1.1 BG00012 継続投与

■年■月■日のデータカットオフ日時点で、BG00012 BID/BID 群（先行試験及び 109MS303 試験で BG00012 BID 投与を受けた被験者）及び TID/TID 群（先行試験及び 109MS303 試験で BG00012 TID 投与を受けた被験者）における有害事象の発現率（それぞれ 92%及び 93%）に明らかな差はみられなかった（表 2.7.4.2.2.1.1.1.2-1）。有害事象の多くは軽度又は中等度で、BG00012 BID/BID 群及び TID/TID 群における重度と評価された有害事象の発現率は同程度であった（それぞれ 18%及び 19%）。SAE の発現率は、BG00012 BID/BID 群及び TID/TID 群で同程度であった（それぞれ 26%及び 28%）。治験責任医師によって治験薬と関連あるかもしれない又は治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率は、いずれの群においても 50%であった。治験薬の投与中止に至った有害事象及び試験中止に至った有害事象の発現率はいずれも、BG00012 BID/BID 群及び TID/TID 群でそれぞれ 7%及び 9%であった。

2.7.4.2.2.1.1.1.2 BG00012 新規投与

109MS303 試験において、BG00012 BID 及び TID の新規投与を受けた被験者（プラセボ/BID 群及び GA/BID 群並びにプラセボ/TID 群及び GA/TID 群）における有害事象の発現率は、それぞれ 91～96%及び 88～95%であった（表 2.7.4.2.2.1.1.1.2-1）。重度と評価された有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった（BG00012 新規投与を受けた被験者の 10～21%）。SAE の発現率は、BG00012 群（先行試験でプラセボ又は GA 投与を受けていた被験者）を通じて同程度で、19～27%の範囲であった。

治験薬との因果関係ありと判定された有害事象（関連あるかもしれない又は関連ありと評価された事象）の発現率は、BG00012 BID の新規投与を受けた被験者で 63～67%、BG00012 TID の新規投与を受けた被験者で 61～66%であった（表 2.7.4.2.2.1.1.1.2-1）。また、BG00012 の新規投与を受けた被験者において治験薬の投与中止に至った有害事象、及び試験中止に至った有害事象の発現率は BG00012 群を通じて、いずれも 14～27%の範囲であった。

表 2.7.4.2.2.1.1.2-1 有害事象の要約：109MS303 試験 - 先行試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）並びに 109MS303 試験の投与の組み合わせ別

Page 1 of 2

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
Number of subjects in safety population	501 (100)	249 (100)	118 (100)	501 (100)	248 (100)	119 (100)
Number of subjects with an event	460 (92)	239 (96)	107 (91)	464 (93)	235 (95)	105 (88)
Number of subjects with a moderate or severe event	357 (71)	189 (76)	78 (66)	358 (71)	174 (70)	76 (64)
Number of subjects with a severe event	88 (18)	52 (21)	17 (14)	94 (19)	40 (16)	12 (10)
Number of subjects with an unlikely, possibly or related event	331 (66)	195 (78)	84 (71)	349 (70)	190 (77)	86 (72)
Number of subjects with a possibly or related event	251 (50)	168 (67)	74 (63)	252 (50)	164 (66)	73 (61)
Number of subjects with a related event	88 (18)	94 (38)	38 (32)	99 (20)	84 (34)	37 (31)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-AE-SUMMARY-PREV-STD-TRT.SAS

DATE: 08JUL2015

表 2.7.4.2.2.1.1.2-1 有害事象の要約：109MS303 試験 - 先行試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）並びに 109MS303 試験の投与の組み合わせ別

Page 2 of 2

	BG00012 240 mg BID Previously Treated With:			BG00012 240 mg TID Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
Number of subjects with a serious event	132 (26)	66 (27)	22 (19)	141 (28)	51 (21)	26 (22)
Number of subjects discontinuing treatment due to an event	34 (7)	43 (17)	17 (14)	43 (9)	42 (17)	32 (27)
Number of subjects withdrawing from study due to an event	35 (7)	43 (17)	17 (14)	45 (9)	42 (17)	32 (27)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-AE-SUMMARY-PREV-STD-TRT.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.4.2.2.1.1.2 有害事象の発現率

BG00012 BID 群及び TID 群の被験者の 5%以上に発現した有害事象を、先行試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）及び 109MS303 試験における投与の組合せ別に表 2.7.4.2.2.1.1.2.2-1 示す。

いずれかの群における発現率が 2%以上である因果関係別（因果関係を問わない又は因果関係あり）の有害事象の発現率を 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 316 を示す。

2.7.4.2.2.1.1.2.1 BG00012 継続投与

BG00012 BID/BID 群及び TID/TID 群の SOC 別有害事象プロファイルは以下のとおりであった。BG00012 BID/BID 群及び TID/TID 群において有害事象の発現率が最も高かった SOC（いずれかの群で 25%以上）は、感染症および寄生虫症（それぞれ 68%及び 66%）、神経系障害（各 56%）、胃腸障害（それぞれ 31%及び 36%）、皮膚および皮下組織障害（それぞれ 26%及び 19%）、筋骨格系および結合組織障害（それぞれ 36%及び 39%）、一般・全身障害および投与部位の状態（各 25%）、及び臨床検査（各 27%）であった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 124）。BG00012 BID/BID 群及び TID/TID 群において最も多くみられた有害事象（10%以上）は、多発性硬化症再発（それぞれ 34%及び 36%）、鼻咽頭炎（各 26%）、潮紅（それぞれ 11%及び 13%）、尿路感染（それぞれ 21%及び 17%）、頭痛（それぞれ 16%及び 13%）、上気道感染（それぞれ 15%及び 14%）、背部痛（それぞれ 11%及び 13%）、気管支炎（それぞれ 8%及び 11%）、関節痛（それぞれ 9%及び 10%）、及び疲労（それぞれ 8%及び 10%）であった（表 2.7.4.2.2.1.1.2.2-1）。

2.7.4.2.2.1.1.2.2 BG00012 新規投与

109MS303 試験で BG00012 BID 及び TID の新規投与を受けた被験者（プラセボ/BID 群及び GA/BID 群並びにプラセボ/TID 群及び GA/TID 群）において最も発現率が高かった SOC（いずれかの群で 25%以上）は、感染症および寄生虫症（53～60%）、神経系障害（40～57%）、血管障害（27～41%）、胃腸障害（39～50%）、皮膚および皮下組織障害（19～28%）、筋骨格系および結合組織障害（20～35%）、臨床検査（24～31%）、及び一般・全身障害および投与部位の状態（13～29%）であった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 124）。最も多くみられた有害事象（いずれかの群において 10%以上）は、潮紅（21～32%）、多発性硬化症再発（25～32%）、鼻咽頭炎（15～20%）、尿路感染（10～19%）、頭痛（8～13%）、上気道感染（8～14%）、下痢（9～16%）、背部痛（3～11%）、疲労（5～12%）、四肢痛（3～10%）、蛋白尿（5～12%）、上腹部痛（9～12%）、関節痛（5～10%）、うつ病（7～10%）、及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（7～10%）であった（表 2.7.4.2.2.1.1.2.2-1）。これらの被験者における有害事象の発現率及び種類は、先行試験で BG00012 投与を受けた被験者に認められたものと類似しており、例外はわずかであった。

表 2.7.4.2.2.1.1.2.2-1 いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象の発現率 (PT 別): 109MS303 試験 - 先行試験 (109MS301 試験及び 109MS302 試験) 並びに 109MS303 試験の投与の組み合わせ別

	BG00012 240 mg BID			BG00012 240 mg TID		
	Previously Treated With:			Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
Number of subjects in safety population	501 (100)	249 (100)	118 (100)	501 (100)	248 (100)	119 (100)
Number of subjects with an event	460 (92)	239 (96)	107 (91)	464 (93)	235 (95)	105 (88)
多発性硬化症再発	170 (34)	80 (32)	29 (25)	181 (36)	79 (32)	34 (29)
鼻咽頭炎	131 (26)	50 (20)	20 (17)	132 (26)	48 (19)	18 (15)
潮紅	53 (11)	80 (32)	26 (22)	66 (13)	64 (26)	25 (21)
尿路感染	105 (21)	38 (15)	23 (19)	83 (17)	40 (16)	12 (10)
頭痛	82 (16)	33 (13)	14 (12)	67 (13)	30 (12)	10 (8)
上気道感染	77 (15)	35 (14)	9 (8)	68 (14)	35 (14)	10 (8)
下痢	47 (9)	39 (16)	11 (9)	47 (9)	37 (15)	14 (12)
背部痛	57 (11)	27 (11)	13 (11)	64 (13)	28 (11)	3 (3)
疲労	42 (8)	29 (12)	6 (5)	52 (10)	25 (10)	6 (5)
関節痛	43 (9)	20 (8)	6 (5)	49 (10)	25 (10)	6 (5)
うつ病	47 (9)	20 (8)	8 (7)	36 (7)	25 (10)	10 (8)
気管支炎	38 (8)	20 (8)	8 (7)	55 (11)	19 (8)	5 (4)
四肢痛	44 (9)	25 (10)	7 (6)	43 (9)	19 (8)	4 (3)
蛋白尿	39 (8)	21 (8)	6 (5)	38 (8)	30 (12)	7 (6)
上腹部痛	20 (4)	31 (12)	11 (9)	29 (6)	29 (12)	12 (10)
尿中アルブミン陽性	46 (9)	14 (6)	6 (5)	40 (8)	16 (6)	5 (4)
ミクロアルブミン尿	34 (7)	13 (5)	6 (5)	37 (7)	13 (5)	9 (8)
インフルエンザ	34 (7)	20 (8)	10 (8)	34 (7)	10 (4)	3 (3)
副鼻腔炎	31 (6)	18 (7)	3 (3)	37 (7)	11 (4)	6 (5)
腹痛	17 (3)	23 (9)	7 (6)	26 (5)	20 (8)	9 (8)
悪心	21 (4)	21 (8)	6 (5)	23 (5)	19 (8)	11 (9)
血尿	28 (6)	13 (5)	5 (4)	28 (6)	20 (8)	5 (4)
転倒	28 (6)	14 (6)	6 (5)	34 (7)	10 (4)	6 (5)

2.7.4 臨床的安全性

フマル酸ジメチル

表 2.7.4.2.2.1.1.2.2-1 いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象の発現率 (PT 別): 109MS303 試験 - 先行試験 (109MS301 試験及び 109MS302 試験) 並びに 109MS303 試験の投与の組み合わせ別

	BG00012 240 mg BID			BG00012 240 mg TID		
	Previously Treated With:			Previously Treated With:		
	BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	17 (3)	17 (7)	12 (10)	23 (5)	19 (8)	8 (7)
咳嗽	29 (6)	12 (5)	3 (3)	32 (6)	12 (5)	4 (3)
錯感覚	27 (5)	15 (6)	4 (3)	31 (6)	12 (5)	3 (3)
感覚鈍麻	36 (7)	10 (4)	2 (2)	25 (5)	9 (4)	6 (5)
ほてり	17 (3)	14 (6)	9 (8)	19 (4)	22 (9)	5 (4)
浮動性めまい	28 (6)	17 (7)	3 (3)	27 (5)	7 (3)	2 (2)
嘔吐	18 (4)	10 (4)	9 (8)	18 (4)	15 (6)	8 (7)
発熱	25 (5)	14 (6)	4 (3)	23 (5)	5 (2)	6 (5)
咽頭炎	23 (5)	8 (3)	5 (4)	29 (6)	10 (4)	1 (<1)
そう痒症	23 (5)	14 (6)	6 (5)	20 (4)	8 (3)	3 (3)
不眠症	24 (5)	11 (4)	4 (3)	23 (5)	7 (3)	3 (3)
口腔咽頭痛	26 (5)	6 (2)	4 (3)	21 (4)	12 (5)	3 (3)
発疹	23 (5)	12 (5)	3 (3)	14 (3)	16 (6)	3 (3)
胃腸炎	28 (6)	10 (4)	3 (3)	17 (3)	8 (3)	3 (3)
筋骨格痛	19 (4)	5 (2)	3 (3)	28 (6)	8 (3)	3 (3)
筋痙縮	17 (3)	9 (4)	2 (2)	28 (6)	8 (3)	1 (<1)
高血圧	24 (5)	8 (3)	4 (3)	17 (3)	9 (4)	2 (2)
消化不良	17 (3)	14 (6)	3 (3)	16 (3)	9 (4)	3 (3)
紅斑	19 (4)	11 (4)	7 (6)	11 (2)	9 (4)	5 (4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (2)	10 (4)	10 (8)	12 (2)	10 (4)	7 (6)
便秘	15 (3)	14 (6)	3 (3)	17 (3)	11 (4)	1 (<1)
関節捻挫	17 (3)	4 (2)	9 (8)	20 (4)	5 (2)	3 (3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	11 (2)	8 (3)	9 (8)	16 (3)	7 (3)	4 (3)
リンパ球数減少	19 (4)	13 (5)	4 (3)	10 (2)	7 (3)	2 (2)
筋力低下	13 (3)	6 (2)	3 (3)	23 (5)	4 (2)	3 (3)
灼熱感	11 (2)	13 (5)	2 (2)	16 (3)	7 (3)	2 (2)
リンパ球減少症	14 (3)	13 (5)	3 (3)	13 (3)	4 (2)	1 (<1)
鼻炎	12 (2)	6 (2)	4 (3)	12 (2)	14 (6)	0

表 2.7.4.2.2.1.1.2.2-1 いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象の発現率 (PT 別) : 109MS303 試験 - 先行試験 (109MS301 試験及び 109MS302 試験) 並びに 109MS303 試験の投与の組み合わせ別

BG00012 240 mg BID			BG00012 240 mg TID		
Previously Treated With:			Previously Treated With:		
BG00012 240 mg BID	Placebo	GA	BG00012 240 mg TID	Placebo	GA

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: A subject was counted only once within each preferred term.

3: Preferred terms are presented by decreasing total incidence.

SOURCE: BG12MS/109MS303/INTERIM6/T-AE-COMMON5-PREV-STD-TRT.SAS

DATE: 08JUL2015

2.7.4.2.2.1.1.3 有害事象の推移

いずれかの群における発現率が 2%以上の有害事象について、1 年ごとの有害事象の発現率を 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 322 に示す。

2.7.4.2.2.1.1.3.1 BG00012 継続投与

1 年及び 2 年ごとに有害事象の発現率を解析した。

SOC 及び PT の両方のレベルで検討したところ、BG00012 の継続投与を受けた被験者における各期間の有害事象の発現率は、経時的に低下するか、安定していた (5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 125, Table 126)。感染症および寄生虫症 SOC の事象の発現率は、BG00012 BID/BID 群の投与 1～2 年目では 55%で、その後投与 3～4 年目で 44%、5～6 年目で 29%、7～8 年目で 6%に低下した。神経系障害 SOC の事象の発現率も同様のパターンを示し、BG00012 BID/BID 群の投与 1～2 年目では 41%で、その後投与 3～4 年目で 36%、5～6 年目で 16%、7～8 年目で 11%に低下した。胃腸障害 SOC の事象の投与 1～2 年目、3～4 年目、5～6 年目における発現率は、それぞれ 22%、15%及び 7%であった。BG00012 TID/TID 群における SOC 別の事象の発現率は、BG00012 BID/BID 群に認められた割合と同程度であった。

2.7.4.2.2.1.1.3.2 BG00012 新規投与

感染症および寄生虫症 SOC の事象の発現率は、BG00012 BID 新規投与 1～2 年目では 45～51%で、その後投与 3～4 年目で 41～44%、5～6 年目で 20～21%に低下した。神経系障害 SOC の事象の発現率も同様のパターンを示し、BG00012 BID 新規投与 1～2 年目では 30～46%で、その後投与 3～4 年目で 28～34%、5～6 年目で 12～15%に低下した。胃腸障害 SOC の事象の投与 1～2 年目、3～4 年目、5～6 年目における発現率は、それぞれ 36～43%、8～21%及び 3～5%であった。BG00012 TID 投与を受けた被験者における SOC 別の有害事象の発現率は、BG00012 BID 群に認められた割合と同程度であった。

さらに、全 BG00012 240 mg BID 群、全 BG00012 240 mg TID 群、及び被験者全体における発現率が 2%以上の有害事象について、1 年ごとの発現率を 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 322 に示す。

2.7.4.2.2.1.1.4 重症度別の有害事象

2.7.4.2.2.1.1.4.1 BG00012 継続投与

治験責任医師が有害事象を軽度、中等度、又は重度で評価した。■■■年 ■月 ■日のデータカットオフ日時点で、有害事象を報告した被験者の大部分において、有害事象は中等度又は重度であった (表 2.7.4.2.2.1.1.1.2-1)。BG00012 の継続投与を受けた被験者における重度と評価された有害事象の発現率は、BG00012 BID/BID 群と TID/TID 群とで同程度であった (それぞれ 18%及び 19%)。

最も多くみられた重度と評価された有害事象は、いずれの群においても多発性硬化症再発で、BG00012 BID/BID 群及び TID/TID 群における発現率は同程度であった (それぞれ 4%及び 3%) (5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 128)。重度と評価された他の個別の事象の発現率は、いずれも低かった (1%以下)。

重症度別の有害事象の発現率及び種類に関しては、全般的に 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データと同様のパターンが認められた (2.7.4.2.1.3.1.4 項)。

2.7.4.2.2.1.1.4.2 BG00012 新規投与

BG00012 の新規投与を受けた被験者における重度と評価された有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった（10～21%）。

また、BG00012 の新規投与を受けた被験者において最も多くみられた重度と評価された有害事象は、いずれの群においても多発性硬化症再発で、各群の発現率は同程度であった（2～3%）。BG00012 の新規投与を受けた被験者の 1%未満から 2%において、重度の腹痛が報告された。重度と評価された他の個別の事象の発現率は、ほとんど 1%以下であった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 128）。

2.7.4.2.2.1.1.5 治験薬との因果関係別の有害事象

2.7.4.2.2.1.1.5.1 BG00012 継続投与

■年■月■日現在、BG00012 BID 及び TID の継続投与を受けた被験者における治験薬との因果関係ありと判定された有害事象（関連あるかもしれない又は関連ありと判定された事象）の発現率は、いずれも 50%であった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 129, Table 130, Table 316）。BG00012 BID/BID 群及び TID/TID 群で最も多くみられた治験薬との関連ありと判定された有害事象（5%以上）は、潮紅（それぞれ 10%及び 13%）で、これに鼻咽頭炎（それぞれ 5%及び 6%）及び尿中アルブミン陽性（各 5%）が続いた。他の治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率は、いずれも 4%以下であった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 130）。

治験薬との関連ありと判定された有害事象の種類及び発現率は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データと類似していた（109MS301 試験及び 109MS302 試験については 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 118）。

2.7.4.2.2.1.1.5.2 BG00012 新規投与

BG00012 の新規投与を受けた被験者では、BG00012 BID/BID 群及び TID/TID 群に比べ、治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率が高かった（BG00012 新規投与 61～67%、BG00012 継続投与 50%）（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 130）。

最も多くみられた治験薬との関連ありと判定された有害事象（いずれかの群において 5%以上）は、潮紅（20～32%）、ほてり（4～8%）、消化管忍容性事象（腹痛、上腹部痛、下痢、及び悪心；3～10%）、紅斑（3～6%）、蛋白尿（2～6%）、鼻咽頭炎（2～6%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（4～5%）、リンパ球数減少（2～5%）、嘔吐（2～5%）、そう痒症（2～5%）、及び消化不良（1%未満～5%）であった。他の治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率は、いずれも各群 5%未満であった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 130）。

2.7.4.2.2.1.2 死亡

■年■月■日までに、109MS303 試験で計 7 例の死亡が報告された（被験者¹ 348*、349*、388*、351*、352*、353*、及び 354*：[5.3.5.2-1 109MS303, Section 14.3.3](#)）。進行性多巣性白質脳症による誤嚥性肺炎が死因であった被験者 354* を除く全ての死亡が、治験責任医師によって治験薬におそらく関連なし、又は関連なしと判定された。死亡例の一覧については、[2.7.4.8 Appendix Table 299](#) に示す。

(1) 全 BG00012 240 mg BID 群

被験者 349* (多発性硬化症再発) : 3■歳のアジア人女性被験者が、109MS301 試験中に BG00012 BID 投与を受け、109MS303 試験で BG00012 BID の継続投与を受けた。ベースライン時 (109MS303 試験) の総合障害度評価尺度 (EDSS) スコアは 8.5 であり、対麻痺の既往歴があった。109MS301 試験に参加中、多発性硬化症再発及び尿路感染のため数回入院した。本被験者は、109MS303 試験の 176 日目、発熱、呼吸困難、嚥下困難、上肢麻痺の悪化、並びに重度の痛みに伴い入院した。入院 2 日目、被験者は反応を示さず、蘇生処置を試みたが同日死亡した。治験責任医師は、多発性硬化症再発が死因であると判定し、四肢不全麻痺及び呼吸筋力低下により呼吸困難となったと報告した。Biogen 社による因果関係の判定は、治験薬との関連なしであった。

被験者 348* (多発性硬化症再発) : 3■歳のアジア人女性被験者が、109MS302 試験中に BG00012 BID 投与を受け、109MS303 試験で BG00012 BID の継続投与を受けた。既往歴に高トリグリセリド血症及びランダムな尿中微量アルブミンの増加があった。109MS303 試験における約 5 ヶ月の BG00012 投与後、本被験者は褥瘡性潰瘍の悪化、感染性皮膚潰瘍、及び悪寒を伴う発熱で入院した。新たな褥瘡も訴えた。褥瘡に対して抗生物質を投与したが、入院中高熱が続いた。約 1 週間後、胸部 X 線像にまっすぐな左心室縁が認められ、左肺野にくもりはなかった。3 日後、体温は 99°F に低下し、同日に息切れ及び突然の胸痛が発現し、本被験者は死亡した。死亡診断書の死因の記載は、「褥瘡を伴う MS 例においては既知である誤嚥性肺炎によって生じた I 型呼吸不全による終末期心肺停止」であった。

被験者 353* (中皮腫) : 4■歳の RRMS を有するアジア人女性被験者が、109MS301 試験中にプラセボ投与を受け、109MS303 試験において BG00012 240 mg BID 投与に切り替えた。109MS303 試験における投与開始から約 1 年後、呼吸器症状 (咳嗽、発熱、及び息切れ) で入院した。超音波検査で胸水が明らかになり、胸水細胞診で WBC 及び少数の RBC と共に反応性中皮細胞が大小の集団で認められた。1 週間後、本被験者は退院した。約 2 週間後、右側の胸水再発で再入院し、所見から悪性中皮腫が示唆された。2~3 週間後に治験薬投与が中止された。3 ヶ月後、本被験者は中皮腫で死亡した (詳細は報告されなかった)。死亡診断書は入手できなかった。治験責任医師は、中皮腫の標準的な危険因子への曝露が本被験者になかったことを理由に、腫瘍が DMF の副作用かもしれないと述べていたが、最終的に治験責任医師は本事象を関連なしと判定した。

(2) 全 BG00012 240 mg TID 群

被験者 351* (自殺既遂、薬物毒性、肝不全) : 4■歳の白人女性被験者が、109MS301 試験中に BG00012 TID 投与を受け、109MS303 試験で BG00012 TID の継続投与を受けた。本被験者にはうつ病の既往歴があった。109MS303 試験中、個人的な問題でうつ病が悪化し、88 日目に過量のパラセタモールを故意に摂取した。本被験者は入院し、4 日後に肝不全で死亡した。治験責任医師は、本事象を治験薬との関連なしと判定した。

被験者 388* (自殺既遂) : RRMS を有する 4■歳の白人男性被験者が、109MS301 試験中に BG00012 240 mg TID 投与を受け、109MS303 試験で BG00012 TID の継続投与を受けた。既往歴に安定しているうつ病があった。109MS303 試験の投与開始から約 4.5 年後、本被験者は自殺した。追加の既往歴として、過去の自殺企図及びその当時のうつ病があった。治験責任医師は、自殺を治験薬におそらく関連なしと判定した。Biogen 社による本事象の因果関係の判定は、治験薬との関連なしであった。

被験者 352* (心停止) : RRMS を有する 4■歳の白人女性被験者が、109MS302 試験中に

BG00012 240 mg TID 投与を受け、109MS303 試験で同用量の BG00012 継続投与を受けた。109MS303 試験の投与開始から約 2.7 年後、幻視及び偏執性妄想を訴え、転倒して頭部を打ち、入院した。下肢対麻痺、片側感覚鈍麻、尿閉を伴う四肢不全麻痺症候群の神経学的状態を呈した。本被験者の EDSS スコアは 7.5 であった。クロナゼパム、リスペリドン、及びメチルプレドニゾロンが投与され、本被験者は改善し、退院した（日付の報告なし）。治験責任医師は、本事象を中等度と評価し、治験薬とのおそらく関連なしと判定した。本事象を理由に、治験薬投与及び試験が中止された。この時点で重度の電解質失調が認められ、入院が提案されたが、家族が本被験者を連れ帰った。約 1 週間後、本被験者に心停止が発現し、同日死亡した。本被験者に既知の慢性心血管系危険因子及び心停止の他の危険因子はなかったが、治験責任医師は電解質失調が心停止の原因かもしれないと述べた。さらに治験責任医師は、本被験者の飲食が十分でなく、家庭内のケアが不十分であったと述べた。治験責任医師は、本事象を治験薬とのおそらく関連なしと評価した。Biogen 社による本事象の因果関係の判定は、治験薬との関連なしであった。

被験者 354*（誤嚥性肺炎；進行性多巣性白質脳症）：4 歳の白人女性被験者が、109MS301 試験中にプラセボ投与を受けた。109MS303 試験に参加し、BG00012 240 mg TID 投与を受けた。治験薬投与開始から約 54 ヶ月後、多発性硬化症再発の疑いで入院した。リハビリテーションのために退院し、治験薬の投与が中止された。約 1 ヶ月後、再び多発性硬化症再発の疑いで入院した。コルチコステロイド及び血漿交換法による治療がさらに 1 クール行われた。しかし本被験者の状態は悪化を続けた。MRI で、橋の重要な部分に非造影で脳脚及び小脳まで広がる T2 高信号が認められた。脳脊髄液（CSF）の JC ウイルス（JCV）DNA 解析は陽性（10000 GEq/mL）で、本被験者は進行性多巣性白質脳症と診断された。その後、家族の希望で延命処置が打ち切れ、本被験者は嚥下障害による誤嚥性肺炎により死亡した。本被験者は、BG00012 投与開始の約 12 ヶ月後から 3.5 年ほどにわたり、主に $0.5 \times 10^9/L$ 未満のリンパ球絶対数を特徴とするリンパ球減少症の状態にあった。治験責任医師は、進行性多巣性白質脳症を治験薬との関連ありと判定した。BG00012 投与期間中に発現した重度の持続性リンパ球減少症を考慮し、Biogen 社による本事象の因果関係の判定は、治験薬との関連ありであった。

2.7.4.2.2.1.3 その他の SAE

SAE が発現した被験者の叙述を各試験の CSR に示す。全被験者の叙述の記載箇所を 2.7.4.2.4 項に示す。被験者ごとの SAE の一覧を 2.7.4.8 Appendix Table 305 に示す。

2.7.4.2.2.1.3.1 BG00012 継続投与

BG00012 BID/BID 群又は TID/TID 群における SAE の発現率は、それぞれ 26%及び 28%であった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 133）。これは 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データにおける SAE の発現率（BG00012 BID 群 18%、BG00012 TID 群 16%）よりも高く、この長期安全性試験で BG00012 BID 投与を継続した被験者における投与期間がかなり長かったことから、予想されたことであった（2.7.4.2.1.3.3 項）。

BG00012 BID/BID 群又は TID/TID 群で最も多くみられた SAE は、多発性硬化症再発であった（それぞれ 12%及び 13%）（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 133）。多発性硬化症再発は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データの BG00012 の市販承認申請においても最も多くみられた SAE であった（BG00012 BID 群 10%、BG00012 TID 群 8%）（2.7.4.2.1.3.3 項）。それ以外の SAE の発現率は、1%以下であった。

2.7.4.2.2.1.3.2 BG00012 新規投与

BG00012 の新規投与を受けた被験者における SAE の発現率は、投与群を通じて 19～27%であった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 133）。

2.7.4.2.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

被験者ごとの治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 309 に示す。

2.7.4.2.2.1.4.1.1 BG00012 継続投与

BG00012 BID 又は TID の継続投与を受けた被験者において、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、それぞれ 7%及び 9%であった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 175）。多発性硬化症再発（各群 2%）を除き、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、各群でいずれも 1%未満であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率及び種類に関する結果の全般的なパターンは、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データにおける BG00012 BID 又は TID 群の被験者と類似していた（2.7.4.2.1.3.4 項）。

2.7.4.2.2.1.4.1.2 BG00012 新規投与

本試験で新規に BG00012 投与を受けた被験者において、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、投与群を通じて 14～27%であった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 175）。最も多くみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は、潮紅又は関連症状（個別の有害事象の発現率は投与群を通じて 4%以下）及び消化管忍容性事象（上腹部痛、下痢、悪心、及び腹痛の発現率は投与群を通じて 4%以下）であった。さらに、有害事象により治験薬投与を中止した被験者の多くが、投与の最初の 6 ヶ月以内に投与を中止した（投与群を通じて中止例の 65～86%）（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 134）。

2.7.4.2.2.2 海外の第 II 相試験（C-1900 試験） - パート 2 並びにパート 1 及びパート 2

本試験（パート 1）で BG00012 の投与を受け、さらに本試験（パート 2）で 24 週間 BG00012 投与を継続した被験者、及び本試験（パート 1）でプラセボ投与を受け、本試験（パート 2）の開始時に BG00012 240 mg TID 投与に切り替えた被験者の 2 つの部分集団に分けて以下にデータを示す。

2.7.4.2.2.2.1 C-1900 試験（パート 2）：パート 2 において BG00012 投与を継続した被験者

本項では、本試験の二重盲検プラセボ対照投与期（パート 1：投与 1～24 週目）に BG00012（120 mg QD、120 mg TID、又は 240 mg TID）投与を受け、用量盲検継続投与期（パート 2：投与 25～48 週目）にも同用量の BG00012 投与を継続した被験者における BG00012 の安全性プロファイルを記述する。

2.7.4.2.2.2.1.1 比較的良好にみられる有害事象

2.7.4.2.2.2.1.1.1 有害事象の概要

本試験の用量盲検継続投与期（パート2）でBG00012（120 mg QD、120 mg TID、又は240 mg TID）投与を継続した被験者における有害事象の発現率（それぞれ72%、88%、及び83%）、重度と評価された有害事象の発現率（それぞれ3%、0%、及び6%）、おそらく関連あり又は関連ありと評価された有害事象の発現率（それぞれ24%、29%、及び37%）、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（それぞれ0%、4%、及び2%）は、本試験の二重盲検プラセボ対照投与期にこれらの群で認められた発現率（5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.1-1）に比べ、低かった（5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.5-1）。パート2におけるSAEの発現率（BG00012 120 mg QD 群、120 mg TID 群、及び240 mg TID 群：それぞれ10%、13%、及び6%）は、二重盲検プラセボ対照投与期に対応するBG00012 群で認められた発現率と同程度であった。これらの発現率（用量盲検継続投与期）は、本試験の二重盲検プラセボ対照投与期のプラセボ群で報告された割合とも同程度であった。

2.7.4.2.2.2.1.1.2 有害事象の発現率

本試験パート1終了後もBG00012投与を継続した被験者において、パート2で報告されたSOC別の有害事象の種類は、パート1で報告されたものに非常に類似しており、発現率は概してパート2の方が低かった。BG00012 120 mg QD 群、120 mg TID 群、及び240 mg TID 群において、最も多くみられたSOC別の有害事象（いずれかの投与群で15%以上）は、感染症および寄生虫症（それぞれ28%、41%、及び37%）、神経系障害（それぞれ24%、38%、及び27%）、血管障害（それぞれ12%、14%、及び23%）、呼吸障害（それぞれ2%、16%、及び2%）、胃腸障害（それぞれ14%、20%、及び25%）、筋骨格系および結合組織障害（それぞれ14%、18%、及び17%）、及び全身障害および投与局所様態（それぞれ14%、13%、及び15%）であった（5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-26）。

いずれかの投与群（BG00012 120 mg QD 群、120 mg TID 群、及び240 mg TID 群）において、最も多くみられたPT別の有害事象（発現率5%以上）は、潮紅（それぞれ9%、11%、及び12%）、多発性硬化症再発（それぞれ16%、25%、及び12%）、鼻咽頭炎（それぞれ17%、16%、及び19%）、疲労（それぞれ9%、5%、及び8%）、頭痛（それぞれ3%、7%、及び6%）、悪心（それぞれ2%、5%、及び8%）、上腹部痛（それぞれ2%、5%、及び4%）、背部痛（それぞれ3%、7%、及び4%）、四肢痛（それぞれ3%、7%、及び6%）、及びそう痒症（それぞれ5%、4%、及び2%）であった（5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.5-2）。

いずれかの群における発現率が2%以上である因果関係別（因果関係を問わない又は因果関係あり）の有害事象の発現率を5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 313 に示す。

いずれかの群における発現率が2%以上である有害事象について、3ヵ月ごとの発現率を5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 319 に示す。

2.7.4.2.2.2.1.1.3 重症度別の有害事象

パート2でBG00012 120 mg QD、120 mg TID、及び240 mg TID投与を継続した被験者における重度と評価された有害事象の発現率に、用量に関係する傾向は認められず（それぞれ3%、0%、及び6%[5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.5-1]）、やはりパート1の24週間の投与で認められた発現率（それぞれ5%、9%、及び13% [5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.1-4]）よりも低かった。パート1と同様に、

いずれかの群の被験者 2 例以上で発現した重度と評価された有害事象はみられなかった(5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-27)。

2.7.4.2.2.1.1.4 治験薬との因果関係別の有害事象

パート 2 で BG00012 120 mg QD、120 mg TID、及び 240 mg TID 投与を継続した被験者における治験薬との因果関係ありと判定された有害事象の発現率には、用量に関する傾向が認められた(それぞれ 24%、29%、及び 37%)。BG00012 120 mg QD 群、120 mg TID 群、及び 240 mg TID 群において、最も多くみられた治験薬との関連ありと判定された有害事象(いずれかの群において 5%以上に発現)は、潮紅(それぞれ 9%、9%、及び 10%)、上腹部痛(それぞれ 0%、5%、及び 2%)、悪心(それぞれ 0%、4%、及び 6%)、ほてり(それぞれ 2%、4%、及び 6%)、及び軟便(それぞれ 0%、2%、及び 6%)であった。報告されたよくみられた治験薬との因果関係ありと判定された有害事象の発現率は、パート 1 の 24 週間の投与中に認められた割合よりも低かった(5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-28)。

2.7.4.2.2.1.2 死亡

本試験のパート 2 における死亡は認められなかった。

2.7.4.2.2.1.3 その他の SAE

BG00012 投与を継続した被験者によって報告された SAE の発現率は、パート 1 と変わらず、投与群間で同程度であった(BG00012 120 mg QD 群、120 mg TID 群、及び 240 mg TID 群：それぞれ 10%、13%、及び 6%)。パート 1 と同様に、最も多く発現した SAE は多発性硬化症再発で、各群複数の被験者によって報告された唯一の SAE でもあった(BG00012 120 mg QD 群、120 mg TID 群、及び 240 mg TID 群：それぞれ 7%、9%、及び 6%)(5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-31)。

パート 2 で報告された新規の SAE は、感染のみであった。BG00012 120 mg QD 群の被験者 1 例が、上気道感染で 1 日入院し、静脈内輸液を受けた。本事象は治験薬との関連なしと判定された。

SAE が発現した被験者の叙述を各試験の CSR に示す。全被験者の叙述の記載箇所を 2.7.4.2.4 項に示す。被験者ごとの SAE の一覧を 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 301 に示す。

2.7.4.2.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

BG00012 の継続投与を受けた被験者における治験薬の投与中止理由は、パート 1 で報告された理由と類似していた。

パート 2 における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率(BG00012 120 mg QD 群、120 mg TID 群、及び 240 mg TID 群：それぞれ 0%、4%、及び 2% [5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-32])は、二重盲検プラセボ対照投与期(それぞれ 8%、11%、及び 13% [5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.2-2])に比べて低かった。パート 2 では、パート 1 で既に BG00012 投与を受けていた被験者 3 例が有害事象により新たに治験薬投与を中止した。内訳は BG00012 120 mg TID 群の 2 例(4%)、及び BG00012 240 mg TID 群の 1 例(2%)であった(5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-32)。

2.7.4.2.2.2 C-1900 試験 (パート 2) : パート 2 で BG00012 に切り替えた被

験者

本項には、本試験パート 1（投与 1～24 週目）でプラセボ投与を受け、パート 2（投与 25～48 週目）で BG00012 投与を開始した被験者における BG00012 の安全性プロファイルを記述する。当初パート 1 開始時に BG00012 に無作為に割り付けられた被験者と同様に、これらの被験者は最初の週に BG00012 120 mg TID 投与を受け、忍容性に問題がなければ、BG00012 の用量が 240 mg TID に増量された。

2.7.4.2.2.2.2.1 比較的良好にみられる有害事象

2.7.4.2.2.2.2.1.1 有害事象の概要

用量盲検継続投与期（パート 2）で新規に BG00012 240 mg TID 投与を受けた被験者（プラセボ／240 mg TID 群）によって報告された有害事象の発現率は 88%で、パート 1 で BG00012 投与を受けた被験者における発現率と同程度であった。重度と評価された有害事象の発現率は 3%、SAE の発現率は 8%で、二重盲検プラセボ対照投与期のパート 1 における結果（5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.1-1）に類似していた（5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.5-1）。有害事象により BG00012 を投与中止した被験者の割合は 10%（5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.5-1）で、パート 1 の BG00012 240 mg TID 群における結果（13% [5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.2-2]）と変わらなかった。

2.7.4.2.2.2.2.1.2 有害事象の発現率

プラセボ／240 mg TID 群における有害事象プロファイルは、パート 1 の BG00012 240 mg TID 群におけるプロファイルに類似していた。これら 2 群を比較したところ、中等度又は重度と評価された有害事象（プラセボ／240 mg TID 群及びパート 1 の BG00012 240 mg TID 群でそれぞれ 61% 及び 63%）、重度と評価された有害事象（それぞれ 3%及び 13%）、及び SAE（それぞれ 8%及び 11%）であり、プラセボ／240 mg TID 群の発現率がわずかに低かった（5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.5-1, Table 12.1-1）。プラセボ／240 mg TID 群における SOC 別の有害事象の発現率に認められたパート 1 の BG00012 240 mg TID 群との明らかな差は、神経系障害（それぞれ 32%及び 46% [多発性硬化症再発：それぞれ 12%及び 19%]）、胃腸障害 [それぞれ 34%及び 41%]、及び皮膚および皮下組織障害（それぞれ 15%及び 24%）の発現率が低く、筋骨格系および結合組織障害（それぞれ 22% 及び 14%）の発現率が高いことだけであった（5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-26, Table 14.3-1）。

いずれかの群における発現率が 2%以上である因果関係別（因果関係を問わない又は因果関係あり）の有害事象の発現率を 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 313 に示す。

いずれかの群における発現率が 2%以上である有害事象について、3 ヶ月ごとの有害事象の発現率を 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 319 に示す。

2.7.4.2.2.2.2.1.3 重症度別の有害事象

プラセボ／240 mg TID 群の 3%に重度と評価された有害事象が報告された（5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.5-1）。

2.7.4.2.2.2.2.1.4 治験薬との因果関係別の有害事象

投与 7～12 ヶ月目でプラセボ／240 mg TID 群の 64%において、治験薬との因果関係ありと判定された有害事象が報告された。治験薬との因果関係ありと判定された有害事象の発現率は、潮紅（36%）、上腹部痛（10%）、悪心（8%）、嘔吐（8%）、そう痒症（8%）、及び下痢（7%）であった。

(5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-28)。

2.7.4.2.2.2.2.2 死亡

死亡は認められなかった。

2.7.4.2.2.2.2.3 その他の SAE

パート2でプラセボ/240 mg TID 群における SAE の発現率(8%)は、パート1の BG00012 240 mg TID 群 (11% [5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.2-1]) よりも低かった。

2.7.4.2.2.2.2.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.2.2.2.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

予想どおり、パート2でプラセボ/240 mg TID 群では治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率 (10% [5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-32]) が高かったが、パート1の BG00012 240 mg TID 群 (13% [5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.2-2]) と同程度であった。有害事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、腹痛、上腹部痛、呼吸困難、浮動性めまい、熱感、及び錯感覚であった (5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-32)。これらの有害事象の一部 (アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、呼吸困難、及び錯感覚) は、試験中止に至った (5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-33)。新規 BG00012 投与被験者における BG00012 240 mg TID 投与の中止は、全て投与開始から2ヵ月以内であった。

2.7.4.2.2.2.3 C-1900 試験 (パート1及びパート2) : 全 BG00012 曝露集団 - 1年間

本項には、パート1又はパート2のいずれかで BG00012 投与を1回以上受けた被験者全例 (以後、全 BG00012 曝露集団と称する) のデータの解析結果を示す。全 BG00012 曝露集団についての解析は、(1) 本試験開始時に BG00012 120 mg QD、120 mg TID、又は 240 mg TID 投与に無作為に割り付けられた被験者における試験期間全体 (パート1及びパート2) のデータ、及び (2) プラセボに無作為に割り付けられ、パート2で BG00012 240 mg TID 投与に切り替えた被験者のみのデータを対象にしている。安全性データは限定的であるが、BG00012 継続投与の解析により、1年間の安全性プロファイルについての情報が得られる。

2.7.4.2.2.2.3.1 比較的良好にみられる有害事象

2.7.4.2.2.2.3.1.1 有害事象の概要

全 BG00012 曝露集団における有害事象の発現率は、BG00012 120 mg QD 群で 92%、BG00012 120 mg TID 群で 97%、BG00012 240 mg TID 群で 95%であった。

2.7.4.2.2.2.3.1.2 有害事象の発現率

全 BG00012 曝露集団で最も多くみられた SOC 別の有害事象は、本試験パート1の結果に一致するが、観察期間が長いために発現率は高くなった。BG00012 120 mg QD 群、120 mg TID 群、及び 240 mg TID 群において有害事象の発現率が高かった SOC は、血管障害 (それぞれ 66%、56% 及び 52%)、神経系障害 (それぞれ 44%、61%、及び 51%)、感染症および寄生虫症 (それぞれ 44%、

50%、及び 49%)、胃腸障害（それぞれ 34%、45%、及び 51%）、皮膚および皮下組織障害（それぞれ 22%、28%、及び 25%）、全身障害および投与局所様態（それぞれ 17%、28%、及び 30%）、筋骨格系および結合組織障害（それぞれ 20%、28%、及び 22%）、及び臨床検査（それぞれ 5%、19%、及び 24%）であった（5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-35）。

2.7.4.2.2.3.1.3 有害事象の推移

用量を問わず、BG00012 投与に伴う有害事象の 3 ヶ月ごと（投与 1～3 ヶ月目、4～6 ヶ月目、7～9 ヶ月目、及び 10～12 ヶ月目）の発現率は、投与 1～3 ヶ月目で最も高く、それ以外の期間では大きな差はみられなかった。SOC 別に有害事象を検討したところ、経時変化が認められたのは血管障害（潮紅及びほてり）、胃腸障害（悪心、下痢、上腹部痛、腹痛、及び嘔吐）、皮膚および皮下組織障害（そう痒症及び発疹）、全身障害および投与局所様態（疲労）、及び臨床検査（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）のみで、全般的に発現率が経時的に低下した（5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-34）。薬物蓄積効果を示す長期投与後の新規有害事象の報告はなかった。

2.7.4.2.2.3 アジア地域及び他の国々における第 III 相試験（109MS305 試験[パート 2]） - 中間報告

以下に示した期間及び投与群についての解析結果を示す。

- パート 2（長期安全性非盲検投与期）は、パート 1 における治験薬の割付け（プラセボ又は BG00012）に基づく 2 群を含む
 - プラセボ→BG00012 240 mg BID（プラセボ/BID）群－パート 1 でプラセボ投与を 24 週間受け、パート 2 で BG00012 の投与を 48 週間受けた（BG00012 の投与は計 48 週間）
 - BG00012 240 mg BID→BG00012 240 mg BID（BID/BID）群－パート 1 で BG00012 投与を 24 週間受け、パート 2 で BG00012 の投与を 48 週間受けた（BG00012 の投与は計 72 週間）
- 本試験期間全体（パート 1 及びパート 2）には、パート 1 及びパート 2 で BG00012 の投与を受けた全被験者のデータを含む
 - BG00012 240 mg BID 併合（BG00012 併合データ）－プラセボ/BID 群の BG00012 を投与した投与 24～72 週目及び BID/BID 群の BG00012 を投与した投与 1～72 週目の併合データ

全被験者集団及び日本人被験者集団において、要約解析を実施した。

2.7.4.2.2.3.1 比較的良好にみられる有害事象

2.7.4.2.2.3.1.1 有害事象の概要

2.7.4.2.2.3.1.1.1 パート 2（長期安全性非盲検投与期）

109MS305 試験（パート 2）において、プラセボ/BID 群及び BID/BID 群の被験者の大半（それぞれ 86%及び 83%）で 1 件以上の有害事象が発現した（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 26）。重度の有害事象の発現率は、プラセボ/BID 群で 9%（10 例）、BID/BID 群で 1%未満（1 例）であった。プラセボ/BID 群では BID/BID 群に比べ、治験責任医師により治験薬との関連ありと判定された有害事象が多く発現した（それぞれ 59% [64 例] 及び 31% [33 例]）。SAE の発現率は、プラセボ/BID 群で 13%（14 例）、BID/BID 群で 11%（12 例）であった。プラセボ/BID 群の 6%（7 例）

及び BID/BID 群の 1%未満 (1 例) が、有害事象により治験薬の投与中止又は試験を中止した (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, 12.2.3.1 項及び 12.2.3.2 項)。

109MS305 試験 (パート 2) の日本人被験者集団において、プラセボ/BID 群及び BID/BID 群の大半 (いずれも 91%) で 1 件以上の有害事象が発現した (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 154)。重度の有害事象の発現率はプラセボ/BID 群で 6% (3 例)、BID/BID 群ではみられなかった。プラセボ/BID 群では BID/BID 群に比べ、治験責任医師により治験薬との関連ありと判定された有害事象が多く発現した (それぞれ 60% [32 例] 及び 47% [25 例])。SAE の発現率は、プラセボ/BID 群で 15% (8 例) 及び BID/BID 群で 13% (7 例) であった。プラセボ/BID 群の 4% (2 例) 及び BID/BID 群の 2% (1 例) が有害事象により治験薬の投与中止又は試験を中止した (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 154)。

2.7.4.2.2.3.1.1.2 本試験期間全体 (パート 1 及びパート 2)

BG00012 投与期間中、BG00012 の投与を受けた被験者の大半 (90%) で 1 件以上の有害事象が発現した (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 27)。重度の有害事象の発現率は、8% (17 例) であった。治験責任医師により治験薬との関連ありと判定された有害事象が 63% (137 例) に発現した。SAE の発現率は 17% (37 例) であった。5% (10 例) が有害事象により治験薬の投与中止又は試験を中止した。

BG00012 投与期間中、日本人被験者集団の大半 (95%) が 1 件以上の有害事象を発現した (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 157)。重度の有害事象の発現率は、5% (5 例) であった。治験責任医師により治験薬との関連ありと判定された有害事象が 69% (75 例) に発現した。SAE の発現率は 19% (21 例) であった。5% (5 例) が有害事象により治験薬の投与中止又は試験を中止した。

2.7.4.2.2.3.1.2 有害事象の発現率

2.7.4.2.2.3.1.2.1 パート 2 (長期安全性非盲検投与期)

プラセボ/BID 群において、BID/BID 群と比べて発現率が 2%以上高かった最も多くみられた有害事象 (発現率が 5%以上) は、潮紅 (31%及び 0%)、消化管事象 (下痢 [それぞれ 13%及び 5%]、上腹部痛 [11%及び 2%]、悪心 [9%及び 3%]、嘔吐 [7%及び 3%]、及び腹痛 [6%及び 0%])、上気道感染 (9%及び 3%)、そう痒症 (7%及び 5%)、及び頭痛 (6%及び 4%) であった (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 28)。

BID/BID 群において、パート 2 の期間中にみられた SOC 別の有害事象の種類は、パート 1 の期間中にみられた事象と非常に類似しており、発現率は概ね低かった。BID/BID 群において、プラセボ/BID 群と比べて発現率が 2%以上高かった最も多くみられた有害事象 (発現率が 5%以上) は、多発性硬化症再発 (それぞれ、24%及び 19%)、発疹 (8%及び 2%)、インフルエンザ (8%及び 1% 未満)、及びリンパ球数減少 (6%及び 2%) であった (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 28)。

日本人被験者集団における有害事象の発現パターンは、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (プラセボ/BID 群 8%及び BID/BID 群 6%)、眼乾燥 (それぞれ 9%及び 4%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (8%及び 2%)、及び不眠症 (6%及び 2%) を除き、プラセボ/BID 群及び BID/BID 群のいずれにおいても、全被験者集団と同様のパターンを示した (2.7.4.8 Appendix Table 325, Table 326, 5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 160)。

2.7.4.2.2.3.1.2.2 本試験期間全体（パート 1 及びパート 2）

本試験期間全体（パート 1 及びパート 2）では、BG00012 の投与を受けた被験者の大半（90%）が 1 件以上の有害事象を発現した。発現率が最も高かったのは、感染症および寄生虫症（59%）、胃腸障害（42%）、神経系障害（38%）、血管障害（33%）、皮膚および皮下組織障害（27%）、及び筋骨格系および結合組織障害（19%）の SOC に属する有害事象であった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 169 and Table 177）。

最も多くみられた有害事象（発現率 10%以上）は、鼻咽頭炎（35%）、多発性硬化症再発（28%）、潮紅（27%）、及び消化管事象（下痢 [13%]、悪心 [10%]、上腹部痛 [9%]、腹痛 [7%]、及び嘔吐 [7%]）であった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 29）。

日本人被験者集団における有害事象の発現パターンは、全被験者集団の発現パターンと類似していた（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 171, Table 179, Table 325 and Table 326）。最も多くみられた有害事象（発現率 10%以上）は、鼻咽頭炎（55%）、多発性硬化症再発（33%）、潮紅（17%）、そう痒症（14%）、頭痛（10%）、ほてり（10%）、及び消化管事象（下痢 [14%]、悪心 [12%]、及び上腹部痛 [11%]）であった。多発性硬化症再発の発現率は 33%であった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 163）。

2.7.4.2.2.3.1.3 期間別の有害事象

2.7.4.2.2.3.1.3.1 パート 2（長期安全性非盲検投与期）

12 ヶ月間の長期安全性非盲検投与期について、全被験者集団における発現率が 2%以上の有害事象を SOC 及び PT 別に治験薬の投与開始から 3 ヶ月間隔及び 1 ヶ月間隔で評価した（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 212, Table 213, and Table 229）。プラセボから BG00012 に切り替えてからすぐの期間に予想されたように、プラセボ/BID 群では BID/BID 群に比べ、パート 2 の最初の 3 ヶ月間に有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合が高かった（それぞれ 74%及び 54%）。最初の 3 ヶ月が過ぎると、有害事象の発現率における群間差は縮小した。プラセボ/BID 群では、投与開始から 1 ヶ月間における潮紅事象、消化管事象（下痢、悪心、腹痛、上腹部痛、及び嘔吐）、皮膚事象（そう痒症、蕁麻疹、及び紅斑）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現率が最も高く、その後これらの事象の発現率は低下した（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 221 and Table 476）。しかし、潮紅事象、消化管事象、皮膚事象、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現率は、投与 2 ヶ月目以降に概ね一定の割合で推移し、BID/BID 群と同程度であった。

日本人被験者集団における有害事象の発現パターンは、上述した例外を除き、全被験者集団におけるパターンと類似していた（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 198, Table 215, and Table 223）。プラセボ/BID 群では BID/BID 群に比べ、パート 2 の最初の 3 ヶ月間に有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合が高かった（それぞれ 79%及び 64%）。最初の 3 ヶ月が過ぎると、有害事象の発現率における群間差は縮小した。概ねプラセボ/BID 群では、投与開始から 1 ヶ月間における潮紅事象、消化管事象、皮膚事象、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現率が最も高く、その後これらの発現率は低下した。しかし、潮紅事象、消化管事象、皮膚事象、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現率は、投与 2 ヶ月目以降に概ね一定の割合で推移し、BID/BID 群と同程度であった。

2.7.4.2.2.3.1.3.2 本試験期間全体（パート 1 及びパート 2）

18 ヶ月間に発現した有害事象を 3 ヶ月間隔で評価したところ、有害事象の時間経過に伴う増加及び継続投与に伴う発現率の高い新規の有害事象はみられなかった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 200, Table 217, Table 225, and Table 229）。BG00012 投与の最初の 3 ヶ月間に、全被験者集団の 73%が 1 件以上の有害事象を発現した。有害事象の発現率は、投与の 1 ヶ月目から投与 6 ヶ月目にかけて低下した。概ね投与開始から 1 ヶ月間における潮紅、消化管事象、皮膚事象、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現率が最も高く、その後これらの事象の発現率は低下した。潮紅及びその関連事象（潮紅及びほてり）、並びに消化管事象（下痢、悪心、腹痛、上腹部痛、及び嘔吐）の発現率は投与開始から最初の 1 ヶ月間で最も高く（潮紅 19%、個々の消化管事象 5～9% [胃腸障害 26%]、ほてり 4%）、その後徐々に低下し、投与 7 ヶ月目以降は低いままであった（潮紅事象 0～2%、個々の消化管事象 0～1% [胃腸障害 1%未満～3%]）。18 ヶ月間の投与期間中にみられた有害事象を 3 ヶ月及び 1 ヶ月間隔で評価したところ、ほとんどの有害事象の発現率は時間経過とともに増加又は減少せず、継続投与に伴う発現率の高い新規の有害事象はみられなかった。

日本人被験者集団における有害事象の発現パターンは、全被験者集団の発現パターンと類似していた。BG00012 投与開始から最初の 3 ヶ月間に、日本人被験者集団の 81%が 1 件以上の有害事象を発現した（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 202 and Table 219）。有害事象の発現率は、最初の 3 ヶ月間が過ぎると低下した。概ね投与開始から 1 ヶ月間における潮紅事象、消化管事象、皮膚事象、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現率が最も高く、その後これらの事象の発現率は低下した。また、1 ヶ月間隔の潮紅事象、消化管事象、皮膚事象、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現率は概ね安定して推移していた（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 227）。

2.7.4.2.2.3.1.4 重症度別の有害事象

2.7.4.2.2.3.1.4.1 パート 2（長期安全性非盲検投与期）

109MS305 試験（パート 2）における重度の有害事象の発現率は、プラセボ/BID 群で 9%、BID/BID 群で 1%未満であった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 30）。最も多くみられた重度の有害事象は、多発性硬化症再発であった（プラセボ/BID 群で 2%、BID/BID 群で 1%未満）。重度の潮紅事象及び消化管事象（腹痛、上腹部痛、下痢、胃腸障害、消化器痛、悪心、及び嘔吐）がみられたのはプラセボ/BID 群のみであった。潮紅（3%）、下痢（3%）、胃腸障害（2%）を除き、これらの各重度の有害事象の発現率は低かった（1%未満）。109MS305 試験（パート 2）において、その他の重度の有害事象はみられなかった。

109MS305 試験（パート 2）の日本人被験者集団における重度の有害事象の発現率は、プラセボ/BID 群で 6%であった。BID/BID 群における重度の有害事象はみられなかった。日本人被験者集団でみられた重度の有害事象は、胃腸障害（4%）及び下痢（2%）であった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 234）。

2.7.4.2.2.3.1.4.2 本試験期間全体（パート 1 及びパート 2）

109MS305 試験（パート 1 及びパート 2）で BG00012 の投与を受けた被験者における重度の有害事象の発現率は 8%であった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 31 and Table 240）。最も多くみら

れた重度の有害事象は、多発性硬化症再発（3% [6 例]）、潮紅（2% [4 例]）、消化管事象（腹痛、下痢、及び嘔吐）（3% [7 例]）であった。しかし、多発性硬化症再発以外の各重度の有害事象の発現率は低かった（1%未満～2%）。

日本人被験者集団における重度の有害事象の発現率は5%であった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 238）。BG00012 投与を受けた日本人被験者集団で最も多くみられた重度の有害事象は、消化管事象（胃腸障害 [2%] 及び下痢 [1%未満]）であった。その他の重度の有害事象は、各1例にみられた多発性硬化症再発及び傷害、中毒および処置合併症（道路交通事故、上腕骨骨折、脛骨骨折）であった。

2.7.4.2.2.3.1.5 治験薬との因果関係別の有害事象

2.7.4.2.2.3.1.5.1 パート2（長期安全性非盲検投与期）

109MS305 試験（パート2）で治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率は、プラセボ/BID 群で59%、BID/BID 群で31%であった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 32 and Table 244）。プラセボ/BID 群及び BID/BID 群における最も多くみられた治験薬との関連ありと判定された有害事象（いずれかの群における発現率が5%以上）は、潮紅（それぞれ30%及び0%）、消化管事象（上腹部痛 [10%及び1%未満]、悪心 [7%及び1%未満]、下痢 [7%及び0%]、嘔吐 [6%及び1%未満]、及び腹痛 [5%及び0%]）、そう痒症（5%及び3%）、及び発疹（2%及び6%）であった。各投与群で2～5%未満にみられた治験薬との関連ありと判定された有害事象は、鼻咽頭炎、リンパ球減少症、ほてり、消化不良、胃腸障害、ミクロアルブミン尿、疲労、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、リンパ球数減少、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、及び白血球数減少であった。その他の事象では、差は1%未満であった。

よくみられた治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率は、パート1の最初の24週間でみられた事象の発現率に比べて低かった。日本人被験者集団における治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率は、プラセボ/BID 群で60%、BID/BID 群で47%であった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 242）。日本人被験者集団のプラセボ/BID 群及び BID/BID 群において、最も多くみられた治験薬との関連ありと判定された有害事象（いずれかの群における発現率が5%以上）は、潮紅（それぞれ17%及び0%）、消化管事象（上腹部痛 [11%及び2%]、悪心 [9%及び2%]、及び下痢 [6%及び0%]）、ほてり（8%及び6%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（8%及び6%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（8%及び2%）、そう痒症（6%及び6%）、発疹（4%及び9%）、鼻咽頭炎（2%及び6%）、及びリンパ球数減少（2%及び6%）であった。日本人被験者集団において、各投与群で2%超～5%未満にみられた治験薬との関連ありと判定された有害事象は、嘔吐、腹痛、胃腸障害、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、及び白血球数減少であった。その他の事象では、差は2%以下であった。

2.7.4.2.2.3.1.5.2 本試験期間全体（パート1及びパート2）

治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率は63%であった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 33 and Table 248）。最も多くみられた治験薬との関連ありと判定された有害事象（全体の発現率5%以上）は、潮紅（26%）、ほてり（5%）、消化管事象（下痢 [8%]、上腹部痛 [7%]、悪心 [7%]、腹痛 [5%]、及び嘔吐 [5%]）、そう痒症（6%）、及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（5%）であった。各有害事象の全体の発現率が2～5%未満でみられた治験薬との関連あ

りと判定された有害事象は、鼻咽頭炎、リンパ球減少症、消化不良、胃腸障害、発疹、紅斑、ミクロアルブミン尿、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及びリンパ球数減少であった。

日本人被験者集団における治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現率は 69%であり、全被験者集団と同様であった (2.7.4.8 Appendix Table 325, Table 326, 5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 246)。最も多くみられた治験薬との関連ありと判定された有害事象(全体の発現率 5%以上)は、潮紅 (16%)、ほてり (10%)、そう痒症 (10%)、消化管事象 (上腹部痛 [9%]、下痢 [9%]、悪心 [8%]、腹痛 [5%]、及び嘔吐 [5%])、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (9%)、発疹 (7%)、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (7%) であった。

2.7.4.2.2.3.2 死亡

■年 ■月 ■日のデータカットオフ日時点で、109MS305 試験 (パート 2) において死亡は認められなかった (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, 12.2.1 項)。

2.7.4.2.2.3.3 その他の SAE

2.7.4.2.2.3.3.1 パート 2 (長期安全性非盲検投与期)

パート 2 における SAE の発現率は、プラセボ/BID 群で 13%、BID/BID 群で 11% であった (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 34)。個々の SAE の発現率はいずれの投与群でも低く (1%未満)、例外は多発性硬化症再発で、プラセボ/BID 群の 9 例 (8%) 及び BID/BID 群の 8 例 (8%) に発現した。

日本人被験者集団における SAE の発現率は、全被験者集団における発現率と同程度であった (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 264)。

109MS305 試験 (パート 2) において SAE が発現した被験者の叙述を、5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Appendix 16.2.7.2 に示す。日本人被験者集団における SAE の発現率は、プラセボ/BID 群の 15% 及び BID/BID 群の 13% であった。

2.7.4.2.2.3.3.2 本試験期間全体 (パート 1 及びパート 2)

BG00012 投与を受けた被験者における SAE の発現率は 17% (37 例) で、BG00012 投与開始から最初の 3 ヶ月間でわずかに高く、残りの試験期間 (投与 18 ヶ月目まで) は安定して推移した (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 35 and Table 36)。個々の SAE の発現率は、26 例 (12%) でみられた多発性硬化症再発を除いて低かった (1%未満)。多発性硬化症再発の発現率は、BG00012 投与開始から最初の 3 ヶ月間で高く、残りの試験期間 (投与 18 ヶ月目まで) は安定して推移した。

日本人被験者集団における SAE の発現率は 19% であった (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 267)。個々の SAE の発現率は、13 例 (12%) でみられた多発性硬化症再発を除いて低かった (1%以下)。日本人被験者集団における多発性硬化症再発の発現率は、BG00012 投与開始から最初の 3 ヶ月間でわずかに高く、残りの試験期間 (投与 18 ヶ月目まで) は安定して推移した。

2.7.4.2.2.3.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.2.3.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.2.3.4.1.1 パート 2 (長期安全性非盲検投与期)

109MS305 試験 (パート 2) において、プラセボ/BID 群の 7 例及び BID/BID 群の 1 例の計 8 例が有害事象により BG00012 の投与を中止した (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 37)。

BID/BID 群の被験者が投与を中止した理由は、109MS305 試験（パート 1）で報告された理由と類似していた。BID/BID 群において、BG00012 の投与中止に至った有害事象の発現率は、109MS305 試験（パート 1）に比べて低かった。予想どおり、プラセボ/BID 群（パート 2 で新規に BG00012 240 mg BID 投与を受けた被験者）では、投与中止に至った有害事象の発現率が高かった（6% [7 例]）が、BID/BID 群（パート 1 で BG00012 240 mg BID 投与を受けた被験者）と同程度であった。プラセボ/BID 群において投与中止に至った有害事象は、潮紅（2 例 [2%]）、消化管事象（全体で 3 例 [3%]）、疲労（1 例 [1%未満]）、並びにアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1 例 [1%未満]）であった。日本人被験者集団のプラセボ/BID 群における発現パターンは類似していた一方で、日本人被験者集団の BID/BID 群では、多発性硬化症再発の 1 例のみに投与中止に至った有害事象がみられた（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 273）。

2.7.4.2.2.3.4.1.2 本試験期間全体（パート 1 及びパート 2）

109MS305 試験（パート 1 及びパート 2）で BG00012 投与を受けた計 10 例（5%）が、有害事象により BG00012 の投与を中止した（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 38）。BG00012 の投与中止に至った大半の有害事象（10 例中 8 例）が、BG00012 の投与開始から最初の 3 ヶ月間にみられた（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 39）。BG00012 の投与を中止した 10 例中 5 例が本邦で参加した被験者であった。日本人被験者集団において、BG00012 の投与中止に至った有害事象は、多発性硬化症再発、潮紅、腹痛、肝障害、並びにアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 276）。

109MS305 試験（パート 2）において BG00012 の投与中止に至った被験者の叙述を、5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Appendix 16.2.7.2 に示す。

2.7.4.2.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.3.1 潮紅及びその関連症状

潮紅は BG00012 の既知の副作用である。C-1903 試験において BG00012 の食後投与は潮紅の発現率を低下させた（空腹時投与：94%、食後投与：68% [5.3.1.1-2 C-1903, Table 14.3-1]）。第 III 相試験では、潮紅軽減のための一時的な用量減量が容認された（2.7.4.2.1.3.4.2 項）。

潮紅の全体的な発現状況をより適切に解明するため、潮紅及びほてりの標準的な PT の他に、紅斑、全身紅斑、灼熱感、皮膚灼熱感、熱感、及び充血などの他の潮紅様事象を含む潮紅の拡大定義を設けた（2.7.4.8 Appendix 9.5）。

2.7.4.2.3.1.1 潮紅及びその関連症状の発現率

潮紅（ほてり及び／又はその関連症状）の発現率は、全ての試験において、BG00012 群の方が、プラセボ群よりも高かった。海外の 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データの解析では、24 週間の潮紅（ほてりを含む）の発現率は、プラセボ群では 5%であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群ではそれぞれ 35%及び 31%であり、潮紅（ほてりを含む）の発現率に関して、BG00012 BID 群と TID 群の間に明らかな差はみられなかった。

109MS305 試験（パート 1）における 24 週間の潮紅（ほてりを含む）の発現率は、BG00012 群（27%）の方が、プラセボ群（9%）よりも高く、日本人被験者集団でも同様の結果が得られた（それぞれ 23%及び 5%）。これらの発現率は、海外の 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合デー

タ（24 週間）と同程度であった（BG00012 BID 群：35%、プラセボ群：5%）（表 2.7.4.2.3.1.1.1-1）。また、109MS305 試験（パート 1）では、潮紅（ほてりを含む）の発現率に関して、BG00012 BID 投与を受けた日本人被験者集団（23%）と全被験者集団（27%）の間に明らかな差はなく、さらにその関連症状の発現率に関しても、重篤な潮紅の発現率に関しても、BG00012 BID 投与を受けた日本人被験者集団と全被験者集団の間に差はみられなかった（その関連症状：日本人被験者集団の BG00012 群 5%、全被験者集団の BG00012 群 5%、日本人被験者集団及び全被験者集団のプラセボ群 0%、重篤な潮紅：日本人被験者集団及び全被験者集団の全ての群で 0%）。潮紅及びその関連症状の発現率は表 2.7.4.2.3.1.1.1-1 に示した。

BG00012 BID 群の潮紅（ほてりを含む）の発現率は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間 [プラセボ群：6%、BG00012 BID 群 40%、BG00012 TID 群：33%]）の方が、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）及び 109MS305 試験（パート 1）のデータよりも若干高かったが、この結果は投与期間がより長かったことから、予想できることであった（表 2.7.4.2.3.1.1.1-2）。

長期継続投与試験（109MS303 試験）では、BG00012 を約 7 年間にわたって継続投与しても、潮紅（ほてりを含む）の発現率は上昇しなかった（BG00012 240 mg BID/BID 群：14%）（表 2.7.4.2.3.1.1.1-2）。

進行中の長期安全性非盲検投与期の 109MS305 試験（パート 2）の最長約 1 年間に、BG00012 240 mg BID 継続投与に伴う潮紅（ほてりを含む）及びその関連症状の発現率の上昇はみられなかった（全被験者集団で 5%、日本人被験者集団で 8%）（[5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 49 and Table 309](#)）。

109MS201 試験において、上乗せ療法期間中に潮紅及びその関連症状の有害事象が報告された被験者は、BG00012/IFN 投与群では 32 例（56%）、BG00012/GA 群では 27 例（57%）であった。

表 2.7.4.2.3.1.1-1 潮紅及びその関連症状の発現率：109MS305 試験（パート 1）並びに 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）

	Asian, Eastern European, and Japanese Subjects				Foreign Subjects		
	Study 305 Part I (Weeks 1-24)				Studies 301 + 302 (Pooled) (24 Weeks)		
	All Subjects		Japanese Subjects		All Subjects		
	PBO	BID	PBO	BID	PBO	BID	TID
Number of subjects in the safety population	113	111	58	56	771	769	760
Number (%) of subjects with an event	10 (9)	33 (30)	3 (5)	14 (25)	43 (6)	300 (39)	278 (37)
Number (%) of subjects with flushing ^a	10 (9)	30 (27)	3 (5)	13 (23)	37 (5)	267 (35)	232 (31)
Number (%) of subjects with another related symptom ^b	0	5 (5)	0	3 (5)	9 (1)	51 (7)	72 (9)
Number (%) of subjects with a serious flushing event ^{c, d}	0	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Number (%) of subjects discontinuing treatment due to flushing event ^c	0	0	0	0	0	17 (2)	11 (1)

a Flushing consists of the PTs of flushing and hot flush.

b Other related symptoms consist of the PTs of erythema, generalised erythema, burning sensation, skin burning, feeling hot, and hyperaemia.

c Analysis based upon SOC and PTs. A subject was counted only once within each SOC/PT.

d In the pooled studies 301 and 302 there were 2 other BG00012-treated subjects who had serious flushing-like events reported (hypersensitivity or an anaphylactoid reaction); these 2 serious events are not reflected in this table since they were not reported under the PT of Flushing.

Source: 2.7.4.8 Appendix Table 23, Table 101, Table 104, Table 172, Table 176, Table 177, Table 178, Table 179

2.7.4 臨床的安全性

フマル酸ジメチル

表 2.7.4.2.3.1.1.1-2 潮紅及びその関連症状の発現率: 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (2 年間)、109MS303 試験、並びに 109MS305 試験 (パート 2)

	Subjects						
	Studies 301 + 302 (Pooled) (2 Years)			Long-Term Extension Study 303		Study 305 Part II (Weeks 24 - 72) Asian, Eastern European, and Japanese Subjects	
	All Subjects			All Subjects		All Subjects	Japanese Subjects
	PBO	BID	TID	Continuer BG00012 240 mg BID ^a	Continuer BG00012 240 mg TID ^a	Continuer BG00012 240 mg BID	Continuer BG00012 240 mg BID
Number of subjects in the safety population	771	769	760	501	501	105	53
Number (%) of subjects with an event	65 (8)	347 (45)	308 (41)	92 (18)	111 (22)	5 (5)	4 (8)
Number (%) of subjects with flushing ^b	47 (6)	307 (40)	250 (33)	69 (14)	84 (17)	3 (3)	3 (6)
Number (%) of subjects with another related symptom ^c	23 (3)	73 (9)	95 (13)	32 (6)	29 (6)	2 (2)	1 (2)
Number (%) of subjects with a serious flushing event ^{d, e}	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
Number (%) of subjects discontinuing treatment due to events of flushing ^d	1 (<1)	25 (3)	14 (2)	1 (<1)	3 (1)	0	0

^a Subjects who originally received BG00012 240 mg and then continued the same BG00012 schedule in Study 303.

^b Flushing consists of the PTs of flushing and hot flush.

^c Other related symptoms consist of the PTs of erythema, generalized erythema, burning sensation, skin burning, feeling hot, and hyperaemia.

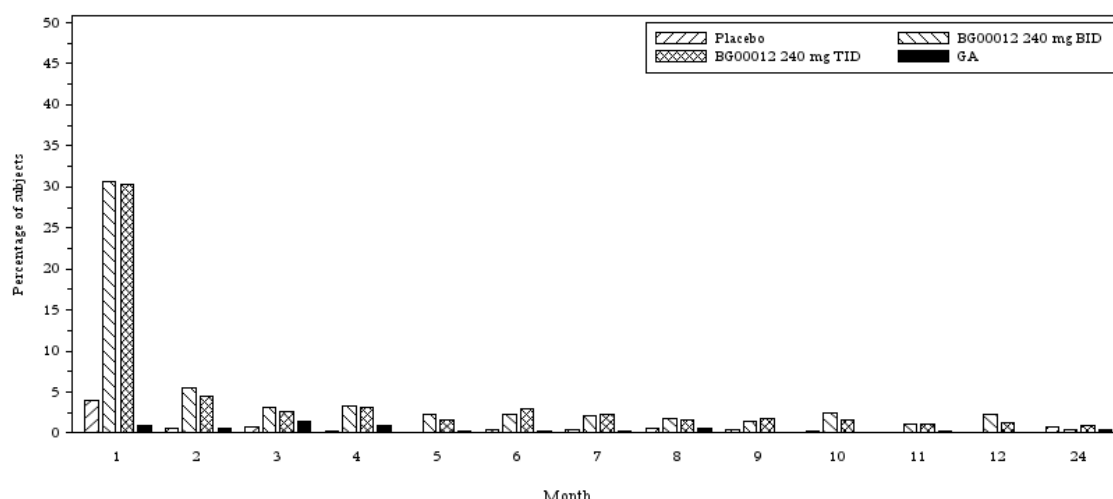
^d Analysis based upon SOC and PTs. A subject was counted only once within each SOC/PT.

^e In the pooled studies 301 and 302 there were 2 other BG00012-treated subjects who had serious flushing-like events reported (hypersensitivity or an anaphylactoid reaction); these 2 serious events are not reflected in this table since they were not reported under the PT of Flushing.

Source: 2.7.4.8 Appendix Table 149, Table 155, Table 180, 5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 34, Table 37, Table 49, Table 264, Table 273, Table 309, 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 133, Table 150, Table 175

2.7.4.2.3.1.2 潮紅の発現率の経時変化

109MS301 試験と 109MS302 試験（2 年間）の有害事象を集計して初期解析した結果、潮紅（ほてりを含む）に限定した発現率が最も高かったのは、試験開始から 3 ヶ月間であった（2.7.4.8 Appendix Table 92）。1 ヶ月間隔で詳細に解析したところ、潮紅（ほてりを含む）の発現率が最も高かったのは最初の 1 ヶ月間であり（プラセボ群：4%、BG00012 BID 群：27%、BG00012 TID 群：25%）であり、発現率は投与 2 ヶ月目に低下した（プラセボ群：1%未満、BG00012 BID 群：5%、BG00012 TID 群：4%）。試験開始から投与 3 ヶ月目以降の各 1 ヶ月間隔の潮紅（ほてりを含む）の発現率は、プラセボ群では 0～1%未満であったのに対し、BG00012 群では 1%未満～3%であった。他の潮紅様事象を含めたデータを解析した場合も、同様のパターンが認められ、報告された事象の発現率が最も高かったのは最初の 1 ヶ月間であり（プラセボ群：1%未満、BG00012 BID 群：5%、BG00012 TID 群：7%）、発現率は以後の残りの期間中に低下した（プラセボ群：0～1%未満、BG00012 BID 群：0～1%、BG00012 TID 群：0～1%未満）（図 2.7.4.2.2.3-1 及び 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 135）。



Note: Flushing consists of the preferred terms of Flushing and Hot Flush. Other related symptoms consist of the preferred terms of Erythema, Generalised Erythema, Burning Sensation, Skin Burning, Feeling Hot, and Hyperaemia.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/F-AE-FLUSH-INT1-A.SAS

DATE: 10NOV2015

図 2.7.4.2.2.3-1 潮紅及びその関連症状の 1 ヶ月間隔の発現率：109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ

109MS305 試験（パート 1）の潮紅及びその関連症状の発現率を 1 ヶ月間隔で分析した結果、同様の経時変化のパターンが認められた。有害事象の経時変化を初期解析した結果、潮紅（ほてりを含む）の発現率が最も高かったのは試験開始から 1 ヶ月間であった（2.7.4.2.1.4.1 項）。109MS305 試験（パート 1 及びパート 2）で BG00012 の投与を受けた被験者について 1 ヶ月間隔で詳細に評価したところ、潮紅（ほてりを含む）の発現率が最も高かったのは最初の 1 ヶ月間であり、発現率は投与 2 ヶ月目に低下し、投与 3 ヶ月以降は安定して推移した（図 2.7.4.2.3.1.1.2-2 及び 5.3.5.2-2 109MS305 Part II, 12.2.4.1.5 項）。

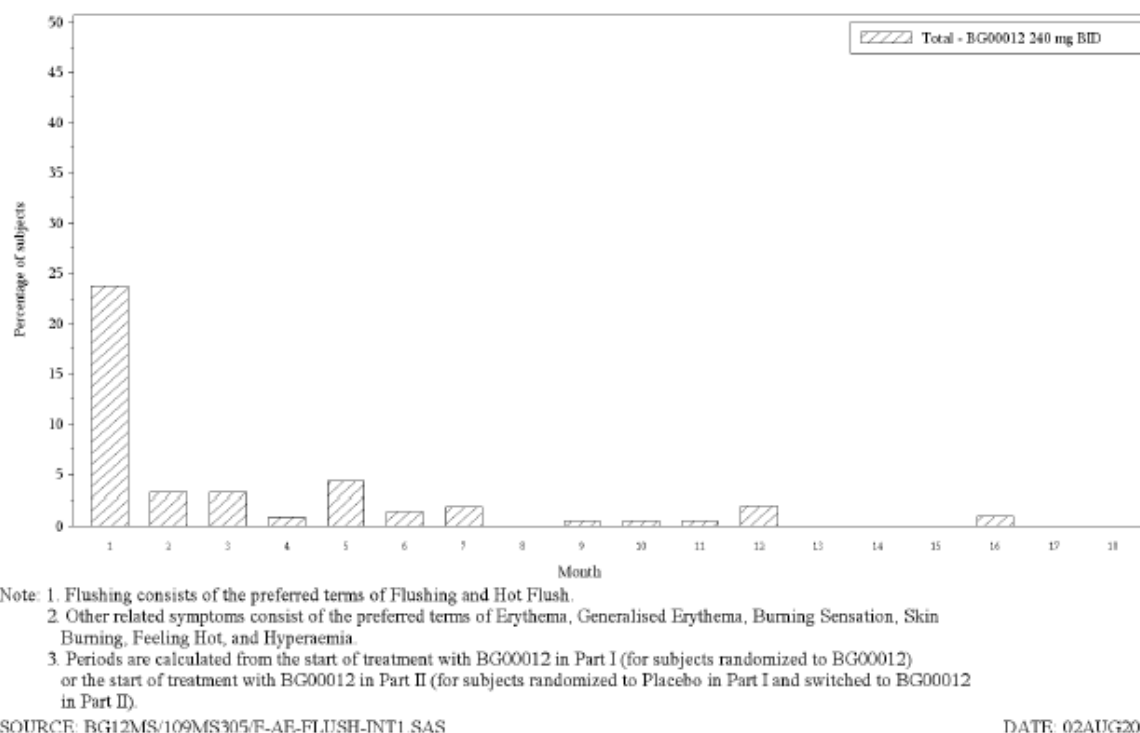


図 2.7.4.2.3.1.1.2-2 潮紅及びその関連症状の 1 ヶ月間隔の発現率：109MS305 試験（BG00012 投与被験者）

Source: 5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Figure 5

2.7.4.2.3.1.3 潮紅の重症度

アジア地域及び他の国々で実施した 109MS305 試験（パート 1）及び本試験の全部分集団データ、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間及び 2 年間）の BG00012 群から報告されている潮紅及びその関連症状の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった（それぞれ 2.7.4.8 Appendix Table 136, Table 137 及び 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 89 を参照）。治験責任医師が重度と評価した個別の潮紅又は関連症状の発現率は、109MS305 試験（パート 1）では、プラセボ群 0%、BG00012 BID 群 1%未満、109MS301 試験と 109MS302 試験を併合では、プラセボ群 1%未満、BG00012 BID 群 1%以下であった。

長期継続投与試験 109MS303 試験の BG00012 BID/BID 群と TID/TID 群のデータを分析した結果、重度の潮紅及びその関連症状の発現率は低く（個別事象：1%以下）、BG00012 の上記試験の結果と一致していた（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 128）。

109MS305 試験（パート 2）において BID/BID 群でみられた潮紅及び／又はその関連症状は、いずれも軽度又は中等度であった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 30）。治験責任医師により重度と評価された個々の潮紅事象又はその関連症状の（本試験期間全体 [パート 1 及びパート 2] における）発現率は、2%（4 例）であった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 31）。

109MS201 試験の BG00012/IFN 投与群では、治験責任医師が重度と評価した潮紅もほてりも存在しなかった。BG00012/GA 群では、治験責任医師が重度と評価した潮紅事象が発現した被験者は 4 例（9%）であり、潮紅及び潮紅様事象の大半は、重症度が軽度又は中等度であった（5.3.5.4-1 109MS201, Table 83）。

2.7.4.2.3.1.4 潮紅による投与中止

全ての試験において、潮紅の忍容性は良好であり、下記のとおり、潮紅によって治験薬を投与中止した被験者はごくわずかしみられなかった：109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）の BG00012 BID 群：2%、BG00012 TID 群：1%（表 2.7.4.2.3.1.1.1-1）、109MS305 試験（パート 1 [24 週間]）：0%（表 2.7.4.2.3.1.1.1-1）、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）の BG00012 BID 群：3%、BG00012 TID 群：2%（表 2.7.4.2.3.1.1.1-2）。

109MS303 試験で BG00012 BID 投与及び TID 投与を継続した被験者 1002 例のうち、潮紅及び潮紅様事象により投与中止に至った被験者は 10 例（1%未満）であった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 138）。109MS201 試験では、ほてりにより中止に至った被験者は BG00012/IFN 投与群の 1 例（2%）、潮紅により中止に至った被験者は BG00012/GA 群の 3 例（6%）であった（5.3.5.4-1 109MS201, Table 87）。

109MS305 試験（パート 2）の BID/BID 群における潮紅事象は忍容性が良好で、いずれの被験者においても治験薬の投与中止に至った潮紅事象はみられなかった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 37）。

2.7.4.2.3.1.5 潮紅の重篤症例

潮紅の重篤症例は 109MS305 試験（パート 1 及びパート 2）のいずれの被験者からも報告されなかった。109MS301 試験と 109MS302 試験のデータを集計した結果（2 年間）、潮紅（及びその関連症状）の用語によって報告された SAE の発現率は、BG00012 群では低く、被験者 2 例にしか発現しなかった（被験者 154*、被験者 232*：5.3.5.1-2 109MS301, Section 14.3.3）。この SAE が報告された 2 例のうち、1 例は潮紅がアレルギー反応の一部であることを示唆している事象や情報が記載されており、もう 1 例は潮紅がそう痒症及び紅斑と共に報告されていた。このことはアレルギー型事象であることを示している可能性もあるが、そう痒症と紅斑自体は潮紅に続発して発現したと考えられる。重篤な潮紅様事象が発現した BG00012 群の被験者は他に 2 例おり、潮紅様事象は過敏症（被験者 123*：5.3.5.1-2 109MS301, Section 14.3.3）又はアナフィラキシー様反応（被験者 233*：5.3.5.1-2 109MS301, Section 14.3.3）として報告された症例の一部として報告されていた。事象の発現日の内訳は、投与初日 2 例、投与 13 日目 1 例、投与 152 日目 1 例であった。これらの被験者 4 例全てにおいて、事象は試験開始から 24 週間以内に発現しており、治験薬投与と「関連あり」とみなされたため、BG00012 投与が中止された。事象は全て無処置又は対症療法で回復した（2.7.4.8 Appendix Table 303, Table 304）。SAE が発現した被験者の叙述を各試験の CSR に示す（2.7.4.2.4 項参照）。

潮紅又はその関連症状の重篤症例は、長期継続投与試験（109MS303 試験）のいずれの被験者からも（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 133）、109MS201 試験の BG00012/IFN 投与群からも、BG00012/GA 群からも、全く報告されていない（5.3.5.4-1 109MS201, Table 86）。

2.7.4.2.3.1.6 要約

潮紅及びその関連症状の発現率は、BG00012 の比較対照 MS 試験と 109MS305 試験（パート 1）とで同程度であり、潮紅（ほてりを含む）及びその関連症状の発現率は、BG00012 群の方がプラセボ群よりも高かった（109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ [24 週間及び 2 年間]、109MS305 試験 [パート 1] のデータ [24 週間]）。これらの種類の事象が発現した被験者の大半において、事象の重症度は軽度又は中等度であった。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合

データ、並びに 109MS305 試験（パート 1）のデータを分析した結果、潮紅（ほてりを含む）と潮紅様事象が最も高頻度に報告されたのは最初の 1 ヶ月間であり、これらの事象の発現率は投与 2 ヶ月目までに急速に低下し、以後一定であった。重篤な潮紅事象は稀であり（109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ [24 週間及び 2 年間]：1%未満、109MS305 試験 [パート 1] のデータ [24 週間]：0%）、概してアレルギー型反応と関連していると考えられた。潮紅の用語を含む SAE が発現した被験者は全て、BG00012 の投与中止及び／又は適切な治療（ジフェンヒドミン及び／又はステロイド）を受けることによって、症状が回復していた。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ、並びに 109MS305 試験（パート 1）のデータを分析した結果、BG00012 の投与中止に至った潮紅及び潮紅様事象の発現率は低かった（109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ [24 週間]：2%以下、109MS305 試験 [パート 1] のデータ [24 週間]：0%、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ [2 年間]：3%以下）。また、長期継続投与試験（109MS303 試験）のデータを分析した結果、潮紅及びその関連症状の発現率は、BG00012 を 7 年間にわたって継続投与された被験者（BID 群：18%、TID 群：22%）の方が、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データで BG00012 を既に投与されていた被験者（BID 群：45%、TID 群：41%）よりも、はるかに低かった。

本試験期間全体（パート 1 及びパート 2）では、投与中止に至った潮紅及びその関連症状の発現率が低かった（1% [3 例]）（[5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 38](#)）。

2.7.4.2.3.2 消化管忍容性事象

胃腸（消化管）の有害事象は BG00012 の先行臨床試験で観察されている。そこで、第 III 相試験では、消化管の有害事象の軽減を目的として、用量の一時的減量を許可した（120 mg カプセル剤 1 個の BID 又は TID 投与を最長 1 ヶ月間実施）。

消化管の有害事象の忍容性をより適切に評価するため、消化管の忍容性と関連していることが多い PT を含んでいる特定の MedDRA SMQ に基づいて解析を行った（[2.7.4.8 Appendix 9.5 参照](#)）。

2.7.4.2.3.2.1 消化管忍容性事象の発現率

消化管忍容性事象の発現率は、全ての臨床試験において、BG00012 群の方が、プラセボ群よりも高かった（表 2.7.4.2.3.2.1-1 及び表 2.7.4.2.3.2.1-2）。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）を解析した結果、消化管忍容性事象（下痢、悪心、嘔吐、上腹部痛、腹痛など）の発現率は、プラセボ群では 23%であったのに対し、BG00012 BID 群では 33%、BG00012 TID 群では 36%、GA 群では 8%であった（[2.7.4.8 Appendix Table 139](#)）。アジア地域及び他の国々で実施した 109MS305 試験（パート 1 [24 週間]）から報告された消化管忍容性事象の発現率は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データと同程度であった（表 2.7.4.2.3.2.1-1）。しかし、109MS305 試験（パート 1）の消化管忍容性事象の発現率は、BG00012 BID 群の方が、プラセボ群よりも高かった（日本人被験者：それぞれ 36%及び 19%、アジア人被験者：36%及び 18%、東欧人被験者：29%及び 12%）（[5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 297, Table 298, Table 299](#)）。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）を解析した結果、消化管忍容性事象の発現率は、BG00012 群の方が、プラセボ群よりも高かった（プラセボ群：33%、BG00012 BID 群：43%、BG00012 TID 群：46%、GA 群：16%）（[2.7.4.8 Appendix Table 141](#)）。

BG00012 の長期継続投与を 109MS303 試験で行ったところ、消化管忍容性事象の発現率は、BG00012 BID/BID 群では 27%、BG00012 TID/TID 群では 30%であった（表 2.7.4.2.3.2.1-2 及び

5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 142)。いずれかの群で 5%以上の被験者で発現した消化管忍容性事象は、下痢（いずれも 9%）、上腹部痛（4%及び 6%）、及び腹痛（3%及び 5%）であり、これらの発現率は 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間 [下痢 : BG00012 BID 群 14%、TID 群 17%、上腹部痛 : BG00012 BID 群 10%、TID 群 11%、及び腹痛 : BG00012 BID 群 9%、TID 群 8%]）よりも低値であった（表 2.7.4.2.1.3.1.2-1, [2.7.4.8 Appendix Table 141](#), 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 142)。

109MS305 試験（パート 2）の BID/BID 群で、12 カ月間の BG00012 240 mg BID 継続投与中に消化管忍容性事象の SAE はみられなかった（表 2.7.4.2.3.2.1-2）。

109MS201 試験において、消化管忍容性事象の発現率は、IFN β 又は GA に対する上乗せ療法として BG00012 を 24 週間投与されていた群（IFN β 35 例 [61%]、GA 23 例 [49%]）の方が、単剤療法を受けていた群（BG00012/IFN β 群 1 例 [2%]、BG00012/GA 群 3 例 [6%]）よりも高かった（[5.3.5.4-1 109MS201, Table 91](#) 及び 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 143）。

表 2.7.4.2.3.2.1-1 消化管忍容性事象の発現率：109MS305 試験（パート 1）並びに 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）

	Asian, Eastern European, and Japanese Subjects				Foreign Subjects		
	Study 305 Part I (Weeks 1-24)				Studies 301+302 (Pooled) (Over 24 Weeks)		
	All Subjects		Japanese Subjects		All subjects		
	PBO	BID	PBO	BID	PBO	BID	TID
Number of subjects in the safety population	113	111	58	56	771	769	760
Number (%) of subjects with GI event ^a	18 (16)	37 (33)	11 (19)	20 (36)	174 (23)	253 (33)	271 (36)
Number (%) of subjects with a serious GI event ^b	0	0	0	0	4 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
Number (%) of subjects discontinuing treatment due to GI events ^b	0	0	0	0	4 (<1)	26 (3)	38 (5)

a GI tolerability events were defined as those PTs in the Level 2 subordinate SMQs “Gastrointestinal nonspecific inflammations,” “Gastrointestinal nonspecific symptoms and therapeutic procedures,” or “Gastrointestinal nonspecific dysfunction” (under the Level 1 SMQ “Gastrointestinal nonspecific inflammation and dysfunctional conditions”).

b Analysis based upon SOC and PTs; a subject was counted only once within each SOC/PT.

Source: [2.7.4.8 Appendix Table 23](#), [Table 101](#), [Table 104](#), [Table 139](#), [Table 140](#), [Table 172](#), [Table 177](#)

表 2.7.4.2.3.2.1-2 消化管忍容性事象の発現率：109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）、109MS303 試験、並びに 109MS305 試験（パート 2）

	Subjects						
	Studies 301+302 (Pooled) (Over 2 Years)			Long-Term Extension Study 303		Study 305 Part II (Weeks 24 - 72) Asian, Eastern European, and Japanese Subjects	
	All Subjects			All Subjects		All Subjects	Japanese Subjects
	PBO	BID	TID	Continuer BG00012 240 mg BID ^a	Continuer BG00012 240 mg TID ^a	Continuer BG00012 240 mg BID	Continuer BG00012 240 mg BID
Number of subjects in the safety population	771 (100)	769 (100)	760 (100)	501	501	105	53
Number (%) of subjects with GI event ^b	257 (33)	329 (43)	350 (46)	136 (27)	151 (30)	21 (20)	15 (28)
Number (%) of subjects with a serious GI event ^c	5 (<1)	8 (1)	10 (1)	7 (1)	7 (1)	0	0
Number (%) of subjects discontinuing treatment due to GI events ^c	7 (<1)	30 (4)	42 (6)	2 (<1)	2 (<1)	0	0

a Subjects who originally received BG00012 240 mg and then continued the same BG00012 schedule in Study 303.

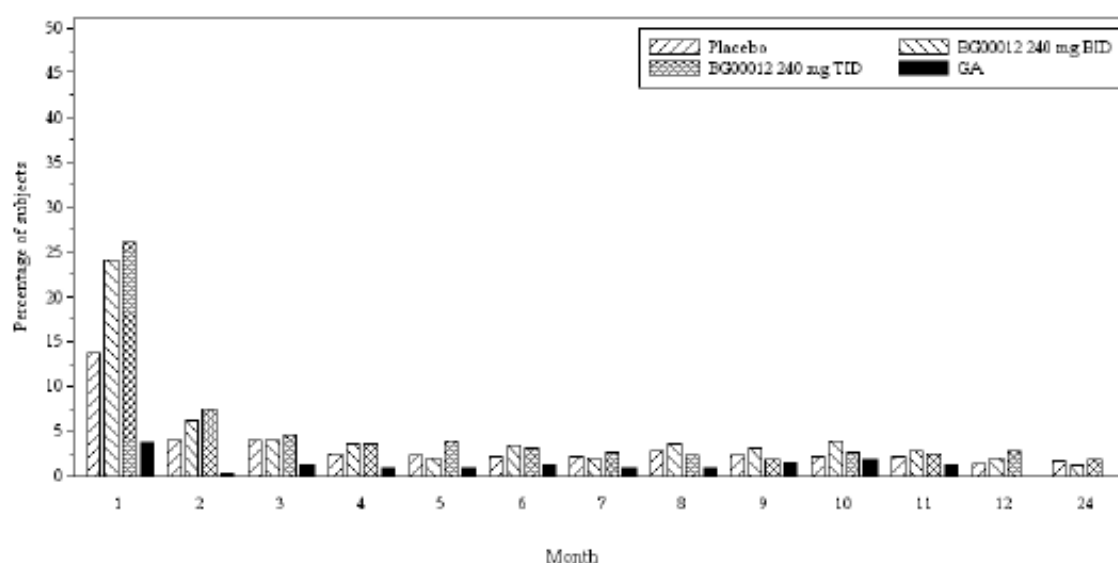
b GI tolerability events were defined as those PTs in the Level 2 subordinate SMQs “Gastrointestinal nonspecific inflammations,” “Gastrointestinal nonspecific symptoms and therapeutic procedures,” or “Gastrointestinal nonspecific dysfunction” (under the Level 1 SMQ “Gastrointestinal nonspecific inflammation and dysfunctional conditions”).

c Analysis based upon SOC and PTs; a subject was counted only once within each SOC/PT.

Source: 2.7.4.8 Appendix Table 141, Table 149, Table 155, 5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 34, Table 37, Table 51, Table 264, Table 273, Table 315, 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 133, Table 142, Table 175

2.7.4.2.3.2.1.1 消化管忍容性事象の発現率の経時変化

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データについて、潮紅についての推移と同様に、有害事象の推移に関する初期解析から、消化管忍容性事象の発現率が最も高かったのは試験開始から 3 ヶ月間であったことが示された (2.7.4.2.1.3.1.3 項)。消化管の忍容性の 1 ヶ月間隔での追加解析では、消化管忍容性事象 (下痢、悪心、上腹部痛、及び腹痛など) の発現率が投与 1 ヶ月目で最も高く (プラセボ群 14%に対し、BG00012 BID 群 24%、BG00012 TID 群 26%)、投与 2 ヶ月目には大きく低下することが示された (4%に対し、6%及び 7%) (図 2.7.4.2.3.2.1-1 及び 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 144)。投与 3 ヶ月目以降の発現率は、一定になった (プラセボ群 : 1%未満~4%、各 BG00012 群 : 1%未満~5%)。



Note: Gastrointestinal tolerability events were defined as those preferred terms in the Level 2 subordinate Standardized MedDRA Queries 'Gastrointestinal nonspecific inflammations', 'Gastrointestinal nonspecific symptoms and therapeutic procedures' or 'Gastrointestinal nonspecific dysfunction' (under the Level 1 SMQ 'Gastrointestinal nonspecific inflammation and dysfunctional conditions').

SOURCE: BG12MS/JAPAN/F-AE-GI-INT1-A.SAS

DATE: 10NOV2015

図 2.7.4.2.3.2.1-1 消化管忍容性事象の 1 ヶ月間隔の発現率 : 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ

109MS305 試験 (パート 1) の結果も同様のパターンを示した。有害事象の経時変化を初期解析した結果、消化管忍容性事象の発現率が最も高かったのは最初の 1 ヶ月間 (最初の 1 ヶ月間 : プラセボ群 11%、BG00012 BID 群 25%、それ以降 : プラセボ群 1%未満~7%、BG00012 BID 群 1%未満~5%) であった (2.7.4.2.1.4 項及び 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 145)。

本試験期間全体 (パート 1 及びパート 2) における 1 ヶ月間隔の評価は、消化管忍容性事象の発現率が BG00012 投与開始から最初の 1 ヶ月間で最も高く、投与 1 ヶ月目から 2 ヶ月目の間に大きく低下し (図 2.7.4.2.3.2.1.1-2)、投与 3 ヶ月目以降は安定して推移した (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 31 and Table 229)。

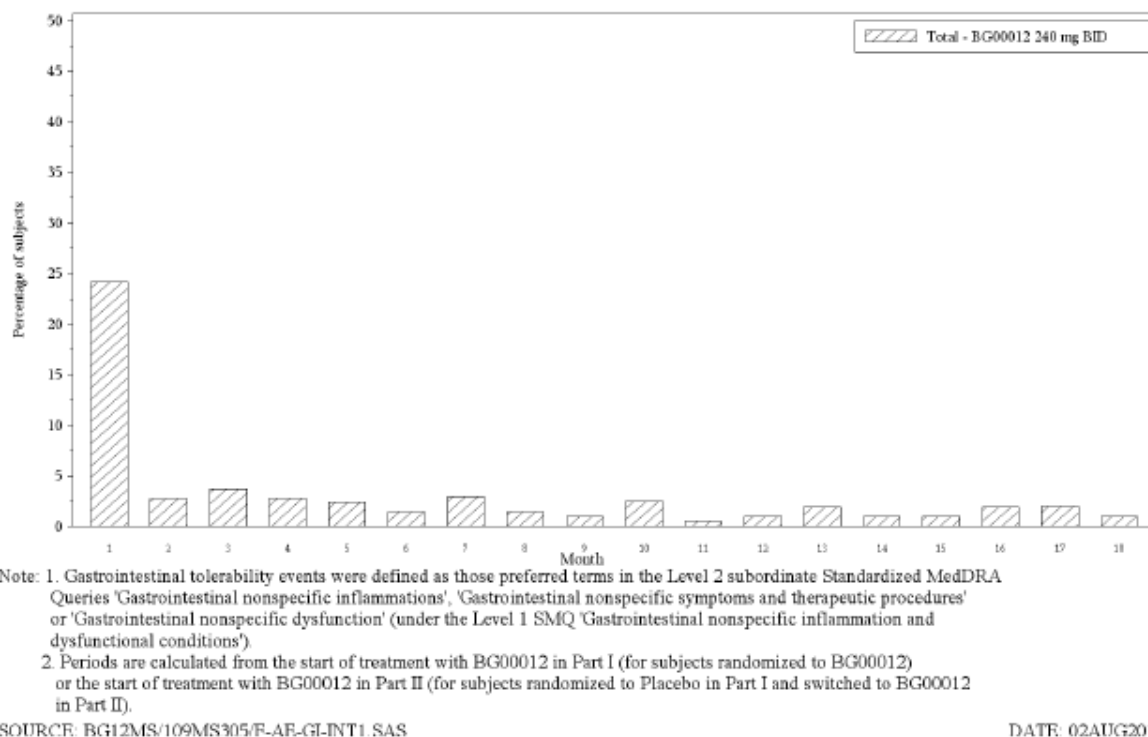


図 2.7.4.2.3.2.1.1-2 消化管忍容性事象の 1 ヶ月間隔の発現率：109MS305 試験（BG00012 投与
被験者）

Source: 5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Figure 6

2.7.4.2.3.2.1.2 消化管忍容性事象の重症度

アジア地域及び他の国々で実施した 109MS305 試験（パート 1）の 3 つの全部分集団データ、並びに 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間及び 2 年間）において、消化管忍容性事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。重度と評価された個別の消化管忍容性事象の発現率は、全ての投与群で全試験の被験者の 1%以下であった（表 2.7.4.2.1.4.1.4-1 及び 2.7.4.8 Appendix Table 96, Table 115）。

同様に、109MS303 試験における重度と評価された個別の消化管忍容性事象の発現率は、BG00012 BID/BID 群及び TID/TID 群のいずれにおいても 1%未満であった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 128）。

109MS305 試験（パート 2）の全ての部分集団において、BG00012 投与を受けた被験者の消化管忍容性事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 30）。

2.7.4.2.3.2.1.3 消化管忍容性事象による中止

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）を分析した結果、BG00012 群の治験薬投与中止に至った胃腸障害の SOC に属する有害事象の発現率は低かったが（3～5%）、プラセボ群の発現率（1%未満）よりも若干高かった（表 2.7.4.2.3.2.1-1 及び 2.7.4.8 Appendix Table 104）。治験薬投与中止に至った消化管忍容性事象は、下痢、悪心、嘔吐、上腹部痛、腹痛であり、各有害事象は被験者の 2%以下に発現していた。109MS305 試験（パート 1）において、消化管忍容性事象により投与中止に至った被験者（日本人被験者集団及び全被験者集団）はみられなかった（表

2.7.4.2.3.2.1-1)。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）を分析した結果、治験薬の投与中止に至った胃腸障害の SOC に属する有害事象の発現率は、BG00012 投与を開始してから 24 週間の発現率と同程度であった（プラセボ群：1%未満、BG00012 BID 群：4%、BG00012 TID 群：6%、GA 群：1%未満）（表 2.7.4.2.3.2.1-2 及び [2.7.4.8 Appendix Table 149](#)）。109MS303 試験で BG00012 の長期継続投与を 7 年間にわたって受けた被験者群における投与中止に至った有害事象の発現率は、BG00012 BID/BID 群と TID/TID 群共に 1%未満であり（表 2.7.4.2.3.2.1-2 及び 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 175）、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データで BG00012 投与を 2 年間受けた被験者の併合データよりも低値であった。

109MS305 試験（パート 2）における消化管忍容性事象の忍容性は良好で、試験中止に至った消化管忍容性事象がみられた被験者は少なかった（プラセボ/BID 群の 3 例）。BID/BID 群では試験中止に至った消化管忍容性事象はみられなかった（[5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 37](#)）。

109MS201 試験において、BG00012 の上乗せ療法の投与中止に至った胃腸障害の SOC に属する有害事象は 5 例（5%）に認められ、その内訳は BG00012/IFN 群 4 例、BG00012/GA 群 1 例であった。消化管忍容性事象は、腹痛、上腹部痛、嘔吐、腹部膨満、腹部圧痛、便秘、及び悪心であった（[5.3.5.4-1 109MS201, Table 87](#)）。

109MS301 試験及び 109MS302 試験（24 週間及び 2 年間）、109MS303 試験、並びに 109MS305 試験（パート 1）の消化管忍容性事象の被験者別の一覧表をそれぞれ 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 151, Table 152, Table 153, Table 154 に示した。

2.7.4.2.3.2.1.4 重篤な消化管忍容性事象の症例

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）を分析した結果、胃腸障害の SOC に属する SAE の発現率は、全ての投与群を通じて同程度に低かった（プラセボ群：1%未満、BG00012 BID 群：1%未満、BG00012 TID 群：1%未満、GA 群：0%）（[2.7.4.8 Appendix Table 101](#)）。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）を分析した結果、消化管の忍容性と関連している可能性のある SAE が発現した被験者は、BG00012 240 mg BID 群 3 例（1%未満）、BG00012 240 mg TID 群 4 例（1%未満）、プラセボ群 4 例（1%未満）であった（表 2.7.4.2.3.2.1-1）。109MS305 試験（パート 1）で BG00012 を 24 週間投与された被験者では、消化管の忍容性と関連している可能性のある SAE を報告した被験者はいなかった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）を分析した結果、全体的にみると、消化管の SAE の発現率は BG00012 群の方が若干高かったが、それでも全ての群を通じて極めて低かった（プラセボ群：1%未満、BG00012 BID 群：1%、BG00012 TID 群：1%、GA 群：0%）（[2.7.4.8 Appendix Table 155](#)）。消化管の忍容性と関連している可能性のある SAE が発現した被験者は 23 例であった（表 2.7.4.2.3.2.1-2）。2 年間に最も多くみられた胃腸障害の SOC の SAE を PT 別にみると、BG00012 BID 群でも、TID 群でも、4 例以上の被験者に発現した有害事象はなく、その内訳は嘔吐（BG00012 BID 群：2 例 [1%未満]、BG00012 TID 群：2 例 [1%未満]）、腹痛（BG00012 BID 群：2 例 [1%未満]）、胃炎（BG00012 TID 群：3 例 [1%未満]）などであった。消化管の忍容性と関連している可能性がある胃腸障害の SOC の他の SAE（下腹部痛、便秘、十二指腸炎、及び悪心）は全ていずれかの群で各 1 例に発現していた。

109MS303 試験からは消化管の忍容性と関連している可能性のある SAE が 14 例から報告された（表 2.7.4.2.3.2.1-2）。109MS303 試験で BG00012 の長期継続投与を受けた被験者から報告され

た消化管の忍容性と関連している可能性のある SAE の種類は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データと一致していた。消化管の忍容性と関連している可能性のある SAE の発現率は、BG00012 BID/BID 群と TID/TID 群共に 1%であり、各事象の発現率は 1%未満であった (5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 133)。SAE は全て支持療法又は他の治療法によって回復した。一部の SAE は BG00012 療法の中止を必要とした。

109MS305 試験 (パート 2) において、2 例 (プラセボ/BID 群) が消化管忍容性事象の SAE (下痢及び胃腸障害) を発現した (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 34)。

各試験において SAE が発現した全被験者の一覧を 2.7.4.8 Appendix 9.8 に示す。一覧に示すように、胃腸障害、胃腸炎、胃炎、及び十二指腸炎を含む消化管忍容性と関連している可能性のある SAE は、投与早期に発現する傾向があり、投与中止に至ることは少なかった。治療として、全般的に静脈内輸液、抗生物質、及びプロトンポンプ阻害薬が投与された。全ての被験者が従来の治療法で回復した。

109MS201 試験では、上乘せ療法期間中に消化管の忍容性と関連している可能性のある SAE が発現した被験者は BG00012/IFN 群の 1 例 (2%) であった。BG00012/IFN 群の被験者 114-201 (5.3.5.4-1 109MS201, Section 14.3.3) が発症した中等度の上腹部痛及び中等度の消化器痛が治験薬投与と「関連あり」と評価された。BG00012/GA 群では、消化管の忍容性と関連している可能性のある SAE を報告した被験者はいなかった (5.3.5.4-1 109MS201 12.2.4.2 項)。

2.7.4.2.3.2.1.5 要約

109MS305 試験 (パート 1) の結果は、消化管の忍容性の観点から見て、BG00012 の先行試験の結果と一致していた。比較対照試験を評価した結果 (109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ [24 週間及び 2 年間]、109MS305 試験 [パート 1] のデータ [24 週間])、消化管忍容性事象の発現率は、BG00012 群の方が、プラセボ群よりも高かった。これらの種類の有害事象が発現した被験者の大半において、重症度は軽度又は中等度であった。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ、並びに 109MS305 試験 (パート 1) のデータを分析した結果、消化管忍容性事象 (下痢、悪心、上腹部痛、腹痛など) の発現率が最も高かったのは最初の 1 ヶ月間であり、発現率は投与 2 ヶ月目以降に大幅に低下した。消化管の忍容性と関連している可能性のある SAE の発現率は低く、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間) では 1%未満、109MS305 試験 (パート 1) のデータ (24 週間) では 0%、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (2 年間) では 1%であった。消化管忍容性事象による治験薬投与中止率もまた低く、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間) では 5%以下、109MS305 試験 (パート 1) のデータ (24 週間) では 0%、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (2 年間) では 6%以下であった。また、長期継続投与試験 (109MS303 試験) 及び 109MS305 試験 (パート 2) のデータを分析した結果、BG00012 の継続投与の際、消化管忍容性事象のリスク増大も、忍容性の低下も認められなかった。

2.7.4.2.3.3 感染

BG00012 に免疫調節作用がある可能性を考慮し、感染、重篤な感染、及び日和見感染の発現率に関する解析を実施した。感染を SOC の感染症および寄生虫症にコード化される全ての有害事象と定義した。2.7.4.8 Appendix 9.5 に挙げた一部の PT を用いて潜在的な日和見感染を規定した。

2.7.4.2.3.3.1 感染の発現率

各試験の感染の SOC に属する有害事象の発現率は治験薬投与群間で同程度であった（表 2.7.4.2.3.3.1-1 及び表 2.7.4.2.3.3.1-2）。海外の 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データより、24 週間の感染症および寄生虫症の SOC に属する有害事象の発現率は、プラセボ群（35%）、BG00012 BID 群（38%）、及び BG00012 TID 群（36%）間で同程度であり、BG00012 BID 群と TID 群の差はごくわずかであった（表 2.7.4.2.3.3.1-1）。アジア地域及び他の国々で実施した 109MS305 試験（パート 1）のデータを分析した結果、24 週間の感染の発現率は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）と一致していた。109MS305 試験（パート 1）を分析した結果、全被験者集団の感染の発現率は、プラセボ群（42%）と BG00012 群（41%）とで同程度であり、日本人被験者集団においても、感染の発現率に関して、プラセボ群（41%）と BG00012 群（48%）の間に明らかな差はみられなかった（表 2.7.4.2.3.3.1-1）。

投薬期間がより長くなることから予想されるとおり、BG00012 BID 群及びプラセボ群の感染の発現率は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間 [プラセボ群：58%、BG00012 BID 群：60%]）の方が、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）及び 109MS305 試験（パート 1）よりも高かったが、プラセボ群と BG00012 群は同程度であった。

109MS201 試験では、BG00012/IFN β 群の 32 例（56%）及び BG00012/GA 群の 29 例（62%）に感染が発現し、IFN β 又は GA に対する上乗せ療法として BG00012 を 24 週間投与した群の方が、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）よりも発現率が高かった（表 2.7.4.2.3.3.1-1 及び [5.3.5.4-1 109MS201, Table 94](#)）。

試験期間が長くなるにつれて、感染の発現率が高くなるという観察所見がプラセボ群と実薬投与群の双方で同様に認められているが、長期継続投与試験である 109MS303 試験で約 7 年間にわたって BG00012 を投与した場合であっても、実薬投与群とプラセボ群の感染の発現率は、2 年間の投与における感染の発現率と同程度であった（表 2.7.4.2.3.3.1-2 及び [5.4-138 Module 2.7.4 Appendix \[full\] Table 218](#)）。

109MS305 試験（パート 2）における感染症の発現率は、プラセボ/BID 群で 50%、BID/BID 群で 54%であった（[5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 53](#)）。プラセボ/BID 群及び BID/BID 群で最も多くみられた感染症（いずれかの群における発現率が 5%以上）は、鼻咽頭炎（それぞれ 30%及び 30%）、上気道感染（9%及び 3%）、及びインフルエンザ（1%未満及び 8%）であった。日本人被験者集団における発現率は、プラセボ/BID 群で 62%、BID/BID 群で 64%であった（表 2.7.4.2.3.3.1-2 及び [5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 321](#)）。

表 2.7.4.2.3.3.1-1 感染症および寄生虫症の発現率：109MS305 試験（パート 1）及び 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）

	Asian, Eastern European, and Japanese Subjects				Foreign Subjects		
	Study 305 Part I (Weeks 1-24)				Studies 301+302 (Pooled) (24 Weeks)		
	All Subjects		Japanese Subjects		All Subjects		
	PBO	BID	PBO	BID	PBO	BID	TID
Number of subjects in the safety population	113	111	58	56	771	769	760
Number (%) of subjects with an infection	47 (42)	45 (41)	24 (41)	27 (48)	269 (35)	289 (38)	274 (36)
Number (%) of subjects with a serious infections	0	1 (<1)	0	1 (2)	5 (<1)	5 (<1)	8 (1)
Number (%) of subjects discontinuing treatment due to an infection	0	0	0	0	3 (<1)	1 (<1)	5 (<1)

Note: Analysis based upon SOC and PTs; a subject was counted only once within each SOC/PT.

Source: 表 2.7.4.2.1.4.3-1, [2.7.4.8 Appendix Table 86](#), [Table 101](#), [Table 104](#), [Table 172](#), [Table 177](#), [Table 191](#)

2.7.4 臨床的安全性

フマル酸ジメチル

表 2.7.4.2.3.3.1-2 感染症および寄生虫症の発現率: 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (2 年間)、109MS303 試験、並びに 109MS305 試験 (パート 2)

	Subjects						
	Studies 301+302 (Pooled) (Over 2 Years)			Long-Term Extension Study 303		Study 305 Part II (Weeks 24 - 72) Asian, Eastern European, and Japanese Subjects	
	All Subjects			All Subjects		All Subjects	Japanese Subjects
	PBO	BID	TID	Continuer BG00012 240 mg BID ^a	Continuer BG00012 240 mg TID ^a	Continuer BG00012 240 mg BID	Continuer BG00012 240 mg BID
Number of subjects in the safety population	771	769	760	501	501	105	53
Number (%) of subjects with infections event	447 (58)	463 (60)	472 (62)	342 (68)	330 (66)	57 (54)	34 (64)
Number (%) of subjects with a serious infection	12 (2)	17 (2)	15 (2)	21 (4)	17 (3)	0	0
Number (%) of subjects discontinuing treatment due to an infection	4 (<1)	1 (<1)	6 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0

^a Subjects who originally received BG00012 240 mg and then continued the same BG00012 schedule in Study 303.

Note: Analysis based upon SOC and PTs; a subject was counted only once within each SOC/PT.

Source: [2.7.4.8 Appendix Table 110](#), [Table 149](#), [Table 155](#), [5.3.5.2-2 109MS305 Part II](#), [Table 34](#), [Table 37](#), [Table 173](#), [Table 175](#), [Table 264](#), [Table 273](#), 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] [Table 133](#), [Table 175](#), [Table 218](#)

2.7.4.2.3.3.2 有害事象

海外の 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）を分析した結果、BG00012 群（BID 群又は TID 群）の方が、プラセボ群よりも発現率が 2%以上高かった個別事象は尿路感染であった（プラセボ群：5%、BG00012 BID 群：8%、BG00012 TID 群：6%）（2.7.4.8 Appendix Table 88）。感染が発現したほとんどの被験者において、事象の重症度は軽度又は中等度であった。感染症および寄生虫症の SOC において、重度と評価された有害事象の発現率はプラセボ群と BG00012 群共に同程度（1%以下）に低かった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 89）。

109MS305 試験（パート 1）を分析した結果、BG00012 BID 群の方が、プラセボ群よりも発現率が 2%以上高かった個々の感染事象は、胃腸炎（プラセボ群：0%、BG00012 BID 群：4%）、尿路感染（プラセボ群：1%未満、BG00012 BID 群：3%）、咽頭炎（プラセボ群：1%未満、BG00012 BID 群：3%）であり（5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 196）、重度の感染症は認められなかった（表 2.7.4.2.1.4.1.4-1）。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）を分析した結果、BG00012 TID 群の方が、プラセボ群よりも発現率が 2%以上高かった個別感染事象は、鼻咽頭炎（プラセボ群：21%、BG00012 TID 群：23%）、副鼻腔炎（プラセボ群：4%、BG00012 TID 群：7%）、気管支炎（プラセボ群：4%、BG00012 TID 群：6%）であった（2.7.4.8 Appendix Table 112）。BG00012 BID 群の方が、プラセボ群よりも発現率が 2%以上高かった感染事象はなかった。感染が発現したほとんどの被験者において、事象の重症度は軽度又は中等度であった。感染症および寄生虫症の SOC において、重度と評価された有害事象の発現率はプラセボ群と BG00012 群共に同程度（2%）に低かった（2.7.4.8 Appendix Table 137）。

長期継続投与試験（109MS303 試験）において、報告された感染事象の発現率と特性は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データと類似していた（ただし、進行性多巣性白質脳症の 1 件の報告を除く）。109MS303 試験で BG00012 BID/BID 群において、最も多くみられた有害事象（5%以上）は、鼻咽頭炎（26%）、尿路感染（21%）、上気道感染（15%）、気管支炎（8%）、インフルエンザ（7%）、副鼻腔炎（6%）、胃腸炎（6%）、咽頭炎（5%）であった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 127）。感染が発現した被験者の大半において、感染の重症度は軽度又は中等度であった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 128）。

本試験期間全体（パート 1 及びパート 2）で、240 mg BID 投与でみられた感染症の発現率は 59% で、感染症の種類は 109MS305 試験（パート 1）でみられた種類に類似していた（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 54）。

109MS201 試験の BG00012/IFN 投与群と BG00012/GA 群において、BG00012 投与中に最も多くみられた有害事象（発現率 15%以上）は、鼻咽頭炎と尿路感染であり、日和見感染は単剤療法期間も、上乗せ療法期間も、全く報告されなかった（2.7.4.5.3.5.1.2 項参照）。

2.7.4.2.3.3.3 感染の発現率の推移

109MS303 試験における、BG00012 BID/BID 群の SOC 別の感染の発現率は経時的に一定であり、投与 1 年目が 46%、2 年目が 32%、3 年目が 30%、4 年目が 35%であった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 125）。同様に、BG00012 BID/BID 群の SOC 別の投与中止に至った感染の発現率もまた経時的に一定であり、投与 1 年目が 0%、2 年目が 1%未満、3 年目が 0%、4 年目が 1%未満であった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 170）。BG00012 BID/BID 群の SOC 別の重篤な感染の発現率もまた経時的に一定であり、投与 1 年目が 2%、2 年目が 1%未満、3 年目が 1%

未満、4年目が1%未満であった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 171）。

109MS303 試験における感染の発現率は経時的に一定であり、概して治験薬投与期間の延長に伴う感染リスク増大のエビデンスは認められなかったが、長期治療に伴って、日和見感染（進行性多巣性白質脳症）が被験者1例から報告された。本被験者は当初109MS301 試験でプラセボを投与されていたが、後に109MS303 試験でBG00012 TID 投与に切り替えられ、BG00012 を投与された3年半超にわたって、重度の持続性リンパ球減少症（ $0.5 \times 10^9/L$ 未満）を発症した持続性リンパ球減少症に関連するその他の重度の感染又は日和見感染はみられなかった（2.7.4.2.3.3.6 項を参照）。

本試験期間全体（パート1及びパート2）で、感染の3ヵ月間隔の発現率は、時間経過を通じて安定して推移してした（3ヵ月間隔の発現率の範囲 15～24%）（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 55）。

2.7.4.2.3.3.4 感染による投与中止

109MS301 試験及び109MS302 試験の併合データを分析した結果、BG00012 を24週間投与した際の感染症および寄生虫症のSOCに属する有害事象による投与中止率は、プラセボ群及びBG00012 群間で同程度（1%未満）に低かった（表 2.7.4.2.3.3.1-1 及び 2.7.4.8 Appendix Table 104）。24週間のアジア地域及び他の国々で実施した109MS305 試験（パート1）では、感染症および寄生虫症の有害事象による投与中止は認められなかった（表 2.7.4.2.3.3.1-1 及び 2.7.4.8 Appendix Table 172）。

同様に、109MS301 試験及び109MS302 試験の併合データ（2年間）を分析した結果、感染症および寄生虫症のSOCに属する有害事象による投与中止率は、プラセボ群とBG00012 群を通じて低かった（1%未満）（2.7.4.8 Appendix Table 149）。109MS303 試験で投与期間を延長しても、BG00012 BID/BID 群の感染による投与中止は増加しなかった（1%未満）。また、109MS305 試験（パート2）においてもBID/BID 群の感染による投与中止は増加しなかった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 175 及び表 2.7.4.2.3.3.1-2）。

109MS201 試験における感染症および寄生虫症のSOCに属する有害事象による全投与中止率は、BG00012/IFN 群（0%）とBG00012/GA 群（2%）共に低く（5.3.5.4-1 109MS201, Table 87）、この結果はBG00012の全般的安全性プロファイルに一致していた。

2.7.4.2.3.3.5 重篤な感染

109MS301 試験及び109MS302 試験の併合データ（24週間）を分析した結果、重篤な感染の発現率は低く、投与群間で同程度であった（プラセボ群：1%未満、BG00012 BID 群：1%未満、BG00012 TID 群：1%、GA 群：1%未満）（2.7.4.8 Appendix Table 101）。最も多くみられた重篤な感染は胃腸炎であり、その発現率はプラセボ群 0%、BG00012 BID 群 1%未満（4例）、BG00012 BID 群 1%未満（2例）、GA 群 0%であった。胃腸炎が発現した一部の被験者では、事象は消化管の忍容性と関連している可能性があった。その理由は、事象が治験薬投与を開始してから間もなく発現したこと及び／又は感染性微生物が特定できなかったことにある（2.7.4.2.3.2 項参照）。これらがみられた全被験者が回復した。同一群で3例以上に発現したその他の重篤な感染はなかった。SAEが発現した被験者の叙述を各試験のCSRに示す。全被験者の叙述の記載箇所を2.7.4.2.4 項に示す。

同様に、アジア地域及び他の国々で実施した109MS305 試験（パート1）でも、重篤な感染の発現率は低く、投与群間で同程度であった（プラセボ群：0%、BG00012 BID 群：1%未満）（表

2.7.4.2.1.4.3-1)。109MS305 試験（パート 1）において、重篤な感染を報告した被験者は、BG00012 BID 群の 1 例であった。本被験者は日本人であり、腎盂腎炎が 2 件発現した。この 2 件の腎盂腎炎は共に中等度の重症度であり、標準的治療によって回復した。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）を分析した結果、重篤な感染の発現率は投与群間で同程度であった（プラセボ群：2%、BG00012 BID 群：2%、BG00012 TID 群：2%、GA 群：1%）（2.7.4.8 Appendix Table 155）。最も多くみられた重篤な感染は胃腸炎であり、上記のとおり、大抵は治験薬投与を開始してから間もなく発現しており、その発現率はプラセボ群 0%、BG00012 BID 群 1%未満（6 例）、BG00012 TID 群 1%未満（3 例）、GA 群 0%であった。これらがみられた全被験者が回復した。同一群で 5 例以上に発現したその他の重篤な感染はなかった。

長期継続投与試験（109MS303 試験）において、重篤な感染の発現率は低く、BG00012 BID/BID 群（4%）と BG00012 TID/TID 群（3%）で同程度であった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 133）。109MS303 試験で最も多くみられた重篤な感染は尿路感染であり、BG00012 BID/BID 群の被験者の 1%で報告された。他の重篤な感染はいずれも、被験者の 1%未満で報告された。109MS201 試験では、感染症および寄生虫症の SOC の SAE の発現率は低く、BG00012/GA 群 1 例（2%）に報告された（5.3.5.4-1 109MS201, Table 86）。本 SAE の叙述については、5.3.5.4-1 109MS201 14.3.3 項を参照すること。

109MS305 試験（パート 2）において、日本人被験者集団で重篤な感染は 1 例のみにみられ、全被験者集団の重篤な感染の発現率は低かった（3%）。日本人被験者（被験者 ████████）に虫垂炎が 2 件発現した。いずれも中等度で、標準治療により消失した。2 件目の虫垂炎が重篤と評価されたが、治験薬との関連なしと判定された（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 34, Table 264, and Appendix 16.2.7.2）。

2.7.4.2.3.3.6 日和見感染

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間及び 2 年間）を分析した結果、BG00012 投与を受けた被験者から、日和見感染は全く報告されなかった。同様に、アジア地域及び他の国々で実施した 109MS305 試験（パート 1 [24 週間]）からも、日和見感染は報告されなかった（2.7.4.8 Appendix Table 181）。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）では、プラセボ群で日和見感染の疑いが 2 件、BG00012 BID 群で基準を満たさない日和見感染（軽度の神経合併症を伴う帯状疱疹感染）が 1 件みられた（2.7.4.8 Appendix Table 182）。プラセボ群でみられた日和見感染の疑いのうち、1 件は非重篤な有害事象（真菌性消化管感染）であり、治験責任医師によって真菌性消化管感染／消化器カンジダ症とも報告されており、ナイスタチンの経口投与を受けていた（被験者 355* ： 5.3.5.1-2 109MS301, Section 14.3.3）。治験責任医師により、本事象は重症度が軽度と評価され、治験薬と「関連あるかもしれない」と判定された。治験薬に対して何ら措置は取られなかった。もう 1 件は重篤事象（消化器結核）であり、インドのプラセボ群の 1 例に発現した（被験者 010* ： 5.3.5.1-2 109MS301, Section 14.3.3）。本事象は重症度が中等度と評価され、治験薬と「関連あるかもしれない」と判定された。治験薬投与を中止した。

109MS201 試験では、IFN β 又は GA と BG00012 を併用投与している間に（BG00012/IFN 群、又は BG00012/GA 群）、日和見感染は全く報告されなかった。

長期継続投与試験（109MS303 試験）では、日和見感染疑いが 5 件報告された（2.7.4.8 Appendix Table 183）。これらの日和見感染疑いの内訳は、食道カンジダ症 2 件（109MS303 試験の投与開始

後 1、8 ヶ月に発現)、トキソプラズマ性眼感染 1 件 (投与開始後 29 ヶ月に発現)、進行性多巣性白質脳症 1 件 (投与開始から約 54 ヶ月後に発現)、結核 1 件 (投与開始後 15 ヶ月に発現)であった (2.7.4.8 Appendix Table 183 及び 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 184)。これらの日和見感染 5 件のうち、重篤と評価されたのは 2 件であり、その内訳は食道カンジダ症 1 件 (被験者 357* : 5.3.5.2-1 109MS303, Section 14.3.3)、進行性多巣性白質脳症 1 件 (被験者 354* : 5.3.5.2-1 109MS303, Section 14.3.3) であり、この 2 件を以下に示す。

被験者 354* : 4 歳の女性 (プラセボ/TID 群) が BG00012 療法中に重度の持続性リンパ球減少症を発症した後に進行性多巣性白質脳症を発症した。簡単な叙述については 2.7.4.2.2.1.2 項を参照すること。

被験者 357* : インドの 3 歳の女性 (BG00012 BID/BID 群) が食道カンジダ症を発症した。この食道カンジダ症は重度であり、治験薬との「関連あるかもしれない」と判定された。109MS303 試験で BG00012 の非盲検投与を開始してから約 24 日後 (109MS301 試験で治験薬の盲検投与を開始してから 24 ヶ月後)、本被験者はマラリアを合併していると診断され、発熱、嘔吐、食欲喪失、悪心、腹痛、及び全身脱力を発現した。クロロキンによる抗マラリア療法を 5 日間行ったところ、ある程度改善したが、症状は持続した。その後、入院して評価を受けた。上部消化管内視鏡検査の結果、モニリア性食道炎が認められた。プロトンポンプ阻害剤、アシクロビル、フルコナゾール、スクラルファートによる治療によって、症状は改善した。受診時点の臨床検査の結果、貧血 (ヘモグロビン : 9 g/dL) と判明したが、リンパ球減少症は認められなかった。治験薬に対する措置は取られなかった。治験責任医師は本事象を治験薬と「関連あるかもしれない」と判定した。合併症の既往歴、及び相対的な貧血状態を考慮すると、何らかの慢性疾患が基礎疾患として存在していた可能性があり、このことによって事象を説明できると考えられる。リンパ球減少症が認められないことに基づいて、治験薬と本事象との因果関係についての企業の意見は「おそらく関連なし」である。

109MS305 試験 (パート 1 及びパート 2) で BG00012 の投与を受けた被験者から日和見感染は報告されなかった (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 333)。

2.7.4.2.3.3.7 要約

比較対照試験 (109MS301 試験及び 109MS302 試験 [24 週間及び 2 年間]) と同様に、109MS305 試験 (パート 1) も感染 (重篤な感染を含む) の全般的リスクは、BG00012 群の方がプラセボ群よりも低かった。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (2 年間) を分析した結果、感染の発現率は、BG00012 群 (60~62%) とプラセボ群 (58%) 共に、24 週間のデータ (35~38%) よりも高かった。この結果は、データ収集期間がより長くなっていることから予測可能であり、長期継続投与試験 (109MS303 試験) で BG00012 を約 7 年間にわたって継続投与した被験者群でも認められている (66~68%)。しかし、感染の発現率は経時的に一定であり、全般的に治験薬投与期間が長くなるにつれて、感染リスクが増大するというエビデンスは認められなかった。BG00012 投与中止に至った感染の発現率は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データでは低く (1%未満)、109MS305 試験 (パート 1) では、投与中止に至った感染は認められなかった。重篤な感染の発現率も低く、投与群間で同程度であった (109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ [24 週間] : 1%以下、109MS305 試験 [パート 1] のデータ [24 週間] : 1%未満、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ [2 年間] : 2%)。重篤な感染は大半が合併症なしであり、通常療法によって回復し、大抵は治験薬の投与中止に至らなかった。109MS303 試験では、進行

性多巣性白質脳症（PML）の1例が治験薬投与開始から約54ヵ月後に認められた。このPMLは重度の持続性リンパ球減少症を背景として発現した。リンパ球減少症はPML発現の重要な危険因子である。中等度又は重度の持続性リンパ球減少症を伴ったPMLの別の症例も市販後調査から報告されている（2.7.4.6項参照）。進行性多巣性白質脳症を除けば、BG00012投与に関連して、感染、重篤な感染、日和見感染のリスクが増大するというエビデンスは得られていない。リンパ球減少症と進行性多巣性白質脳症はBG00012の重度の副作用である（2.7.4.2.5項参照）。

本試験期間全体（パート1及びパート2）において、投与期間延長に伴う重篤な感染症及び日和見感染を含む感染症のリスクの上昇は認められなかった。ほとんどの重篤な感染症に合併症はみられず、従来療法により消失し、投与中止に至った事象は認められなかった。部分集団解析の結果は、全被験者集団解析の結果と一致した（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, 12.2.4.3項）。

2.7.4.2.3.4 心臓血管障害

非臨床動物試験の結果、心血管系（CV）生理に対するBG00012の影響がイヌの試験で認められた。しかし、これらの影響の一部は、イヌへの投与に関連した嘔吐によるものであった（2.4 非臨床試験の概括評価、2.5.2項）。動物試験では、心拍数に対する軽微な影響も認められているが、イヌ及びサルにBG00012を長期投与しても、CVに対する影響は認められなかった。

心機能に対するBG00012の潜在的影響を検討すると共に、心臓の観点から見たBG00012の安全性を検討するため、広範囲な検索基準（2.7.4.8 Appendix 9.5 参照）を用いて有害事象を解析した。

健康被験者を対象として、BG00012を投与した試験では、血圧と脈拍数に対するごくわずかな影響が認められたが、用量依存性の影響は認められなかった。心電図試験（詳細なQTc試験を含む）では、催不整脈作用の可能性は認められなかった。MS患者を対象とした試験から、バイタルサインを収集して解析した結果、BG00012投与中に臨床的に問題にならないわずかな血圧低下（1～2 mmHg）が認められたが、明確な用量相関性は認められなかった。脈拍数に対するBG00012の作用は様々であり、頻脈（定義：心拍数の20 bpm以上の増加）又は徐脈（定義：心拍数の20 bpm以上の減少）を報告した被験者数は、プラセボ群とBG00012群で同程度であった。バイタルサインの基準は2.7.4.4項に示す。

2.7.4.2.3.4.1 心血管系事象の発現率

109MS301試験及び109MS302試験の併合データを分析した結果、治験薬投与開始から24週間後までの心血管系事象の発現率は、プラセボ群6%、BG00012 240 mg BID群4%、BG00012 240 mg TID群4%（表 2.7.4.2.3.4.1-1）、治験薬投与開始から2年後までの心血管系事象の発現率は、プラセボ群11%、BG00012 240 mg BID群8%、BG00012 240 mg TID群11%であった（表 2.7.4.2.3.4.1-2）。これらの分析に基づいて、心血管系事象の種類を調査した結果、報告された有害事象の特性に関して、プラセボ群とBG00012群の間に差はみられなかった。特に、心調律変化／障害（頻脈、徐脈など）の有害事象が発現した被験者数、及び調律障害と関連している可能性のある症状（失神など）の有害事象が発現した被験者数は、プラセボ群とBG00012群で同程度であった（2.7.4.8 Appendix Table 185, Table 186 及び 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 187）。

アジア地域及び他の国々で実施した109MS305試験（パート1）における、心血管系事象の発現率は、BG00012群（111例中4例、4%）の方が、プラセボ群（113例中1例、1%未満）よりも高かったが（表 2.7.4.2.3.4.1-1 及び 2.7.4.8 Appendix Table 188）、被験者数が比較的少なかったため、

この差はおそらく偶発的なものである。有害事象の特性を調査した結果、末梢性浮腫 3 件 (BG00012 群 2 件、プラセボ群 1 件) は全て、治験薬と「関連なし」と判定された。BG00012 群の失神 1 件は、BG00012 の投与 51 日目に発現しており、これも治験薬と「関連なし」と判定された。洞性頻脈 1 件は、BG00012 の投与 16 日目に発現しており、治験責任医師により治験薬との「関連あり」と判定されたが、治験薬の投与は中止されておらず、他の事象も合併していなかった (2.7.4.8 Appendix Table 188)。

109MS201 試験では、心血管系事象が発現した被験者は、BG00012/IFN 群 (57 例中 7 例、12%) の方が、BG00012/GA 群 (47 例中 3 例、6%) よりも多かった (5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 189)。心血管系事象はいずれも重篤ではなく、BG00012/IFN 群の一部の有害事象は、本治療に伴うインフルエンザ様症状に起因していると考えられた。

長期継続投与試験 (109MS303 試験) における心血管系事象の発現率は、短期試験の発現率と差がなく、治験薬投与期間の延長に伴う発現率上昇は認められなかった。また、報告された有害事象の特性からは、心臓の蓄積毒性は示唆されなかった (表 2.7.4.2.3.4.1-2 及び 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 190)。

試験期間が長期であったため、非盲検継続投与試験では心血管系事象の発現率が予想どおり高かった (表 2.7.4.2.3.4.1-1 及び表 2.7.4.2.3.4.1-2)。進行中の長期安全性非盲検投与期の 109MS305 試験 (パート 2) における BG00012 240 mg BID 継続投与に伴う心血管系事象の発現率は低かった (全被験者集団で 5%、日本人被験者集団で 6%) (表 2.7.4.2.3.4.1-2)。この結果は、先行の非盲検試験における継続投与の結果と一致した。

表 2.7.4.2.3.4.1-1 心血管系事象の発現率：109MS305 試験（パート 1）並びに 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）

	Asian, Eastern European, and Japanese Subjects				Foreign Subjects		
	Study 305 Part I (Weeks 1-24)				Studies 301+302 (Pooled) (Over 24 Weeks)		
	All Subjects		Japanese Subjects		All Subjects		
	PBO	BID	PBO	BID	PBO	BID	TID
Number of subjects in the safety population	113	111	58	56	771	769	760
Number (%) of subjects with CV event ^a	1 (<1)	4 (4)	0	2 (4)	45 (6)	32 (4)	33 (4)
Number (%) of subjects with a serious CV event ^b	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
Number (%) of subjects discontinuing treatment due to CV events ^b	0	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)

a CV disorders include cardiac CMQ, and Cardiac and vascular investigations high-level group term (excluding enzyme tests).

b Analysis based upon SOC and PTs; a subject was counted only once within each SOC/PT.

Source: 表 2.7.4.2.1.4.1.4-1, [2.7.4.8 Appendix Table 101](#), [Table 104](#), [Table 172](#), [Table 185](#), [Table 188](#)

2.7.4 臨床的安全性

フマル酸ジメチル

表 2.7.4.2.3.4.1-2 心血管系事象の発現率：109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）、109MS303 試験、並びに 109MS305 試験（パート 2）

	Subjects						
	Studies 301+302 (Pooled) (Over 2 Years)			Long-Term Extension Study 303		Study 305 Part II (Weeks 24 - 72) Asian, Eastern European, and Japanese Subjects	
	All Subjects			All Subjects		All Subjects	Japanese Subjects
	PBO	BID	TID	Continuer BG00012 240 mg BID ^a	Continuer BG00012 240 mg TID ^a	Continuer BG00012 240 mg BID	Continuer BG00012 240 mg BID
Number of subjects in the safety population	771	769	760	501	501	105	53
Number (%) of subjects with CV event ^b	82 (11)	63 (8)	83 (11)	39 (8)	45 (9)	5 (5)	3 (6)
Number (%) of subjects with a serious CV event ^c	0	0	4 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0
Number (%) of subjects discontinuing treatment due to CV event ^c	1 (<1)	0	3 (<1)	0	0	0	0

a Subjects who originally received BG00012 240 mg and then continued the same BG00012 schedule in Study 303.

b CV disorders include cardiac CMQ, and Cardiac and vascular investigations high-level group term (excluding enzyme tests).

c Analysis based upon SOC and PTs; a subject was counted only once within each SOC/PT.

Source: 2.7.4.8 Appendix Table 139, Table 182, Table 197, 5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 34, Table 37, Table 56, Table 264, Table 273, Table 342, 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 157, Table 163, Table 193

2.7.4.2.3.4.1.1 要約

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データを分析した結果、心血管事象の発現率は、BG00012 群とプラセボ群で同程度であった。109MS305 試験（パート 1）における、心血管事象の発現率は、BG00012 群（4%）の方が、プラセボ群（1%未満）よりも高かったが、有害事象を調査した結果、ほとんどの有害事象が治験薬と「関連なし」であり、BG00012 群とプラセボ群の差の最も可能性の高い原因として、109MS305 試験（パート 1）の被験者数が比較的少ないことが考えられた。長期継続投与試験（109MS303 試験）及び 109MS305 試験（パート 2）（[5.3.5.2-2 109MS305 Part II, 12.2.4.4](#) 項）のデータを分析した結果、治験薬の投与期間延長に伴う心血管系事象の発現率の上昇はみられず、報告された有害事象の特性からは、心臓の蓄積毒性は示唆されなかった。全体的にみると、BG00012 試験中に報告された心血管系事象データの分析結果は良好なものであり、心臓の安全性上の懸念を示すシグナルは BG00012 投与中に何ら特定されなかった。

2.7.4.2.3.5 肝障害

MS 患者を対象とした BG00012 の臨床試験で肝トランスアミナーゼ（ALT 及び AST）上昇が認められた。肝障害と関連している可能性がある有害事象を特定するために、SMQ を用いて薬剤に関連する肝障害を示している可能性がある有害事象を探索した（[2.7.4.8 Appendix 9.5](#)）。

2.7.4.2.3.5.1 肝障害の発現率

全ての試験において、肝障害と関連している可能性のある有害事象の発現率は、BG00012 群の方がプラセボ群よりも高かった（表 2.7.4.2.3.4.1.1-2）。BG00012 群で最も多くみられた有害事象は、肝トランスアミナーゼ増加であり、この SMQ に該当するその他の有害事象の発現率はいずれも低かった。肝トランスアミナーゼ増加の臨床検査所見は 2.7.4.3.2.2.1 項で詳細に考察する。全試験データを集計して分析した結果、肝トランスアミナーゼ増加の発現率は、概して BG00012 群の方がプラセボ群よりも高いことが判明した。この肝トランスアミナーゼ増加は、主として一過性であり、治験薬投与開始早期の段階で発現していた（すなわち、肝トランスアミナーゼ増加が認められたのは、治験薬投与開始から 6 ヶ月間であり、それ以降は治験薬投与を継続したにもかかわらず、肝トランスアミナーゼは正常化した）。肝機能検査悪化症例のうち、Hy's Law の基準（重篤な肝毒性の可能性を示す基準）を満たしているものはいなかった。

海外の 109MS301 試験及び 109MS302 試験のデータ（24 週間）を集計して分析した結果、肝障害と関連している可能性のある有害事象の 24 週間の発現率は、BG00012 群の方がプラセボ群よりも高かった（プラセボ群：3%、BG00012 BID 群：6%、BG00012 TID 群：7%）（表 2.7.4.2.3.4.1.1-1）。これらの有害事象の発現率は、BG00012 BID 群と TID 群で同程度であった。同様に、アジア地域及び他の国々で実施した 109MS305 試験（パート 1）でも、24 週間の肝障害と関連している可能性のある有害事象の発現率は、BG00012 群（9%）の方がプラセボ群（4%）よりも高かった。肝障害と関連している可能性のある各有害事象の 24 週間の発現率は、BG00012 群とプラセボ群共に、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）よりも高かった。109MS305 試験（パート 1）の地域別にみたプラセボ部分集団と BG00012 BID 投与部分集団における肝の有害事象の発現率は以下のとおりである：日本人被験者（プラセボ群 7%、BG00012 群 16% [表 2.7.4.2.3.4.1.1-1]）、アジア人被験者（それぞれ 6%、13% [[5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 303](#)]）、東欧人被験者（それぞれ 0%、2% [[5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 305](#)]

投薬期間がより長かったことから予想されるように、109MS301 試験及び 109MS302 試験の 2

年間の肝障害と関連している可能性のある有害事象の発現率（プラセボ群：10%、BG00012 BID 群：9%、BG00012 TID 群：10%）は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の 24 週間の発現率よりも若干高かったが（表 2.7.4.2.3.4.1.1-2）、プラセボ群と BG00012 群の発現率は同程度であった。

109MS201 試験では、上乗せ療法期間中に肝障害と関連している可能性のある有害事象が報告された被験者は、BG00012/IFN 群では 7 例（12%）、BG00012/GA 群では 8 例（17%）であった（[5.3.5.4-1 109MS201, Table 100](#)）。

長期継続投与試験 109MS303 試験でも、BG00012 BID/BID 群又は TID/TID 群において、肝障害と関連している可能性のある有害事象は増加しておらず（BG00012 BID/BID 群：6%、TID/TID 群：9%）（表 2.7.4.2.3.4.1.1-2）、最長 4 年間にわたって、肝トランスアミナーゼの平均値は増加していない（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 192）。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データを分析した結果、基準値上限（ULN）を超えている ALT 及び AST の発現率は、プラセボ群と同程度であった（[2.7.4.8 Appendix Table 195](#) 及び 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 198）。

BG00012 240 mg BID 投与の継続投与に伴う肝障害と関連している可能性のある有害事象の発現率は、109MS305 試験（パート 1）（全被験者集団で 9%、日本人被験者集団で 16% [表 2.7.4.2.3.4.1.1-1]）と比べて進行中の長期安全性非盲検投与期の 109MS305 試験（パート 2）の最長約 1 年間の期間（全被験者集団で 6%、日本人被験者集団で 11% [表 2.7.4.2.3.4.1.1-2]）に発現率の上昇はみられなかった。

表 2.7.4.2.3.4.1.1-1 肝障害と関連している可能性のある事象の発現率：109MS305 試験（パート 1）並びに 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）

	Asian, Eastern European, and Japanese Subjects				Foreign Subjects		
	Study 305 Part I (Weeks 1-24)				Studies 301+302 (Pooled) (24 Weeks)		
	All Subjects		Japanese Subjects		All Subjects		
	PBO	BID	PBO	BID	PBO	BID	TID
Number of subjects in the safety population	113	111	58	56	771	769	760
Number (%) of subjects with a potential hepatic events ^a	4 (4)	10 (9)	4 (7)	9 (16)	23 (3)	49 (6)	51 (7)
Number (%) of subjects with serious hepatic events ^b	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
Number (%) of subjects who discontinued treatment due to a hepatic event ^b	1 (<1)	1 (<1)	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (<1)

a Potential hepatic disorders were defined as those PTs in the Level 2 subordinate SMQ “Drug related hepatic disorders - comprehensive search” (under the Level 1 SMQ “Hepatic disorders”).

b Analysis based upon SOC and PTs; a subject was counted only once within each SOC/PT.

Source: 表 2.7.4.2.1.4.1.4-1, [2.7.4.8 Appendix Table 101](#), [Table 104](#), [Table 172](#), [Table 177](#), [Table 199](#), [Table 200](#)

表 2.7.4.2.3.4.1.1-2 肝障害と関連している可能性のある事象の発現率：109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）、109MS303 試験、並びに 109MS305 試験（パート 2）

	Subjects						
	Study 301+302 (Pooled) (Over 2 Years)			Long-Term Extension Study 303		Study 305 Part II (Weeks 24 - 72) Asian, Eastern European, and Japanese Subjects	
	All Subjects			All Subjects		All Subjects	Japanese Subjects
	PBO	BID	TID	Continuer BG00012 240 mg BID ^a	Continuer BG00012 240 mg TID ^a	Continuer BG00012 240 mg BID	Continuer BG00012 240 mg BID
Number of subjects in the safety population	771	769	760	501	501	105	53
Number (%) of subjects with hepatic events ^b	75 (10)	73 (9)	75 (10)	32 (6)	45 (9)	6 (6)	6 (11)
Number (%) of subjects with serious hepatic events ^c	0	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	7 (1)	0	0
Number (%) of subjects who discontinued treatment due to a hepatic event ^c	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1).	0	0

a Subjects who originally received BG00012 240 mg and then continued the same BG00012 schedule in Study 303.

b Potential hepatic disorders were defined as those PTs in the Level 2 subordinate SMQ “Drug related hepatic disorders - comprehensive search” (under the Level 1 SMQ “Hepatic disorders”).

c Analysis based upon SOC and PTs; a subject was counted only once within each SOC/PT.

Source: 2.7.4.8 Appendix Table 149, Table 155, Table 201, 5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 34, Table 37, Table 61, Table 264, Table 273, Table 357, 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 133, Table 175, Table 204

2.7.4.2.3.5.2 肝トランスアミナーゼ上昇の推移

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）を用いて、有害事象を解析した結果、肝トランスアミナーゼ増加の発現率は、BG00012 群の方がプラセボ群よりも高かった（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加：プラセボ群 1%、BG00012 240 mg BID 群 4%、BG00012 240 mg TID 群 4%、GA 群 3%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加：プラセボ群 1% 未満、BG00012 240 mg BID 群 3%、BG00012 240 mg TID 群 3%、GA 群 2%）（[2.7.4.8 Appendix Table 199](#)）。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）を 1 ヶ月間隔で詳細に評価したところ、肝トランスアミナーゼ増加の発現率が最も高かったのは最初の 1 ヶ月間であり（図 2.7.4.3.2.2.1-3）、その後肝トランスアミナーゼは正常化した。肝トランスアミナーゼ増加については、2.7.4.3.2.2.1 項で詳細に考察する。全般的に臨床検査の解析は、BG00012 群における肝トランスアミナーゼ上昇の発現率がプラセボ群に比べて高いことを示した。臨床検査データを分析した結果、トランスアミナーゼ上昇が発現した BG00012 群の被験者の大半では、ALT 及び AST のベースライン後の最大値が ULN の 3 倍（ $3 \times \text{ULN}$ ）未満であった（[2.7.4.8 Appendix Table 202](#)）。ALT 及び AST が ULN の 3 倍以上及び 5 倍超の発現率にプラセボ群と BG00012 群とで差はみられなかった。ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上に増加し、それに伴って総ビリルビンが ULN の 2 倍を超える増加（Hy's Law の基準）した被験者はみられなかった。

109MS305 試験（パート 1）の結果も同様のパターンをとっていた。有害事象の経時変化を解析した結果、肝トランスアミナーゼ増加の発現率は最初の 1 ヶ月間で高値を示した（[2.7.4.8 Appendix Table 203](#)）。臨床検査データを分析した結果、BG00012 群のうち、トランスアミナーゼ増加が認められた被験者のほとんどにおいて、ベースライン以降の ALT と AST の最大値は ULN の 3 倍未満であった。ULN の 3 倍以上、5 倍超の ALT 及び AST の発現率は、BG00012 群とプラセボ群で同程度であった。総ビリルビン値の ULN の 2 倍超の増加と同時に、ALT 又は AST の増加（ULN の 3 倍以上の増加を含む）が認められた被験者はいなかった（表 2.7.4.3.2.2.2-1）。

109MS303 試験では、肝障害と関連している可能性のある有害事象の発現率は、BG00012 BID/BID 群では 6%、TID/TID 群では 9%であった（表 2.7.4.2.3.4.1.1-2 及び 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 204）。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データの BG00012 群と同様に、最も多くみられた肝障害は肝トランスアミナーゼ増加（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ[GGT]増加）であり、その発現率は 2~5%であった。肝トランスアミナーゼ増加が認められた被験者のうち、Hy's Law の基準を満たしているものはいなかった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 192, Table 204）。

109MS305 試験（パート 2）における臨床検査データの解析より、BG00012 投与を受けて肝トランスアミナーゼが上昇した被験者のほとんどで、ALT 及び AST のベースライン後の最大値が ULN の 3 倍未満であることが示された。総ビリルビン値の ULN の 2 倍超の増加と同時に、ALT 又は AST の増加（ULN の 3 倍以上の増加を含む）が認められた被験者はいなかった（[5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 76](#)）。

本試験期間全体（パート 1 及びパート 2）の肝障害と関連している可能性のある有害事象の発現率は 11%であった（[5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 62](#)）。この発現率は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（5%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4%）の有害事象の報告による影響が大きく、その他の肝障害と関連している可能性のある有害事象の発現率はいずれも低かった（1%以下）。投与 4 週目に ALT 及び AST の平均値が一過性に増加し、投与

72 週目までにベースライン値に戻った (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 496, Figure 8 and Figure 100)。また、肝トランスアミナーゼの上昇がみられた被験者のほとんどで、ALT 及び AST のベースライン後の最大値が ULN の 3 倍未満であり、総ビリルビン値の ULN の 2 倍超の増加と同時に、ALT 又は AST の増加 (ULN の 3 倍以上の増加を含む) が認められた被験者はいなかった (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 77)。

109MS201 試験も同様のパターンをとっており、BG00012/IFN 群と BG00012/GA 群共に、肝トランスアミナーゼ (ALT 及び AST) 増加の発現率は投与 4 週目まで高かったが、投与 24 週目までに低下した (5.3.5.4-1 109MS201, Table 108)。

2.7.4.2.3.5.3 肝事象の重症度

アジア地域及び他の国々で実施した 109MS305 試験 (パート 1) の被験者、及び本試験の全部分集団からは、24 週間の治験薬投与期間中に、肝障害と関連している可能性のある有害事象 (SOC 及び PT 別) は全く報告されなかった (表 2.7.4.2.1.4.1.2-1)。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間及び 2 年間) を分析した結果、肝障害と関連している可能性のある有害事象 (SOC 及び PT 別) のうち、重度と評価されたものの BG00012 群の発現率は低く、BG00012 群とプラセボ群の各事象の発現率は 1%未満であった (2.7.4.8 Appendix Table 137 及び 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 89)。

109MS201 試験において、肝障害と関連している可能性のある有害事象の重症度は、BG00012/IFN 群と BG00012/GA 群の双方において、軽度又は中等度と評価された。長期継続投与試験 (109MS303 試験) の BG00012 BID/BID 群と TID/TID 群のデータを分析した結果、重度の重篤な肝事象の発現率は低く (個別事象: 1%以下)、投与期間が 109MS303 試験よりも短い BG00012 試験の結果と一致していた (5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 128)。109MS305 試験 (パート 2) において、Hy's Law の基準を含めて重篤な肝事象はみられず、肝不全もみられなかった (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 34, Table 61 and Table 76)。

2.7.4.2.3.5.4 中止に至った肝事象

全ての試験において、肝の有害事象の忍容性は良好であり、肝の有害事象によって治験薬の投与中止に至った被験者はごくわずかしかなかった。投与中止率は全投与群間で同程度であった: 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間) (2.7.4.8 Appendix Table 104)、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (2 年間) (2.7.4.8 Appendix Table 149)、109MS303 試験 (5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 175)、109MS305 試験 (パート 1) (表 2.7.4.2.3.4.1.1-1 及び 2.7.4.8 Appendix Table 172)、及び 109MS305 試験 (パート 2) (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, 12.2.4.5 項)。109MS305 試験 (パート 2) のプラセボ/BID 群において、日本人被験者 1 例 (被験者 358*) で ALT が ULN の 10 倍超及び AST が ULN の 5 倍超の増加がみられたため、BG00012 の投与を中止した (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Appendix 16.2.7.2)。109MS201 試験でも同様に、治験薬投与が中止された被験者は 1 例のみであった。本被験者は BG00012/IFN 群の 1 例であり、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が認められたため、BG00012 の投与を中止した。BG00012/GA 群では、BG00012 の投与が中止された被験者はいなかった (5.3.5.4-1 109MS201, Table 87)。

2.7.4.2.3.5.5 重篤な肝事象

重篤な肝事象 (SMQ に基づいて定義) の発現率は、全ての試験を通じて低かった。肝の SAE

は、109MS305 試験（パート 1）からは全く報告されず、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）では 1 例（1%未満、BG00012 TID 群）に報告された（表 2.7.4.2.1.4.3-1 及び 2.7.4.8 Appendix Table 101）。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）を分析した結果、SAE は 3 例（BG00012 BID 群 2 例、BG00012 TID 群 1 例）で報告されており（2.7.4.8 Appendix Table 155）、その内訳は胆石症、胆管結石、胆汁うっ滞性肝炎であった。109MS201 試験では、IFN β 又は GA に対する上乗せ療法として、BG00012 を投与したいずれの被験者からも、肝の SAE は全く報告されなかった。

109MS303 試験では、肝の SAE は 13 例から報告されており、このうち 9 例は BG00012 BID/BID 群（2 例）と BG00012 TID/TID 群（7 例）であった（表 2.7.4.2.3.4.1.1-2 及び 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 133）。この 9 例の肝の SAE の内訳は、胆道仙痛、胆石症、胆嚢炎、急性胆嚢炎、慢性肝炎、肝不全であった。これらの SAE は特性が多岐に及んでおり、BG00012 投与開始後の様々な時点で発現していた。109MS305 試験（パート 2）において、重篤な肝事象はみられなかった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, 12.2.4.5.1 項）。SAE が発現した被験者の叙述を各試験の CSR に示す。全被験者の叙述の記載箇所を 2.7.4.2.4 項に示す。

2.7.4.2.3.5.6 要約

治験薬投与開始から早期の段階で肝酵素増加の報告が多かった（109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ [24 週間及び 2 年間]、109MS305 試験 [パート 1] のデータ [24 週間]）ため、109MS305 試験（パート 1）でも比較対照試験と同様に、肝障害と関連している可能性のある有害事象の発現率は、BG00012 群の方がプラセボ群よりも高かった。また、109MS305 試験（パート 1）と比較対照試験の双方において、肝トランスアミナーゼ増加の発現率が最大だったのは、BG00012 投与開始から 1 ヶ月間であり、以後肝トランスアミナーゼは正常化した。BG00012 群のうち、肝トランスアミナーゼが増加した被験者の大半は、最大値が ULN の 3 倍未満で、非重篤であり、治験薬投与中止に至らず、治験薬投与を継続したにもかかわらず回復した。ULN の 3 倍以上、5 倍超の ALT 及び AST の発現率は、BG00012 群とプラセボ群で同程度であった。総ビリルビン値の ULN の 2 倍超の増加と同時に、ALT 又は AST の増加が認められた被験者はいなかった。治験薬の投与中止に至った肝事象の発現率、及び重度肝事象と重篤肝事象の発現率は、全ての試験を通じて低かった（0～1%未満）。肝不全症例は認められなかった（ただし、パラセタモールの過量投与例を除く [2.7.4.5.5 項]）。長期継続投与試験である 109MS303 試験のデータを分析した結果、肝障害の発現率、肝事象による投与中止率、重度／重篤な肝事象の発現率は投与期間が 109MS303 試験よりも短い BG00012 試験と同程度であった。

本試験期間全体（パート 1 及びパート 2）における肝障害と関連している可能性のある事象の発現率は、主に投与開始後早期に発現した肝酵素上昇によるものであった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, 12.2.4.5.5 項）。これらの事象は、BG00012 の投与開始から最初の 3 ヶ月間に最も多くみられ、その後は一定の発現率で推移した。部分集団解析の結果は、全被験者集団の解析結果と一致した。

2.7.4.2.3.6 腎障害

腎臓は BG00012 毒性の標的器官と特定された（2.4 非臨床試験の概括評価、4.2.4 項）。そこで、腎および尿路障害と臨床検査の SOC の関連事象を利用して、腎毒性と関連している可能性のある臨床有害事象を特定した（2.7.4.8 Appendix 9.5 参照）。血中尿素窒素（BUN）、クレアチニン、電

解質の各モニタリング、尿の顕微鏡検査、尿細管損傷検査（尿中 B2M 及び微量アルブミンの変化に基づいて評価）にに基づく腎の評価も実施した。

臨床検査データ及び要約を以下に示す。臨床検査所見の詳細な考察は、2.7.4.3.3.1 項、2.7.4.3.3.1.2 項、及び 2.7.4.3.3.1.3 項に示す。

2.7.4.2.3.6.1 腎障害の発現率

腎および尿路障害の SOC に属する有害事象の発現率は、全ての試験の投与群間で様々であった（表 2.7.4.2.3.6.1-1 及び表 2.7.4.2.3.6.1-2）。海外の 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データを解析した結果、24 週間の腎および尿路障害の SOC に属する有害事象の発現率は、プラセボ群（12%）、BG00012 BID 群（13%）、BG00012 TID 群（16%）を通じて同程度であり、蛋白尿の発現率（プラセボ群：4%、BG00012 BID 群：4%、BG00012 TID 群：6%）とマイクロアルブミン尿の発現率（プラセボ群：1%、BG00012 BID 群：2%、BG00012 TID 群：2%）も同程度であった（[2.7.4.8 Appendix Table 206](#)）。アジア地域及び他の国々で実施した 109MS305 試験（パート 1）における、24 週間の腎および尿路障害の SOC に属する有害事象の発現率は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）よりも低く、プラセボ群と BG00012 群で同程度であった。109MS305 試験（パート 1）における、腎および尿路障害の SOC に属する有害事象の発現率は全被験者集団及び日本人被験者集団間で同程度であり、プラセボ群と BG00012 BID 群でも同程度であった（日本人被験者集団：それぞれ 5%、4%、全被験者集団：それぞれ 7%、5%）（表 2.7.4.2.3.6.1-1）。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）を分析した結果、腎および尿路障害の SOC に属する有害事象の発現率は、プラセボ群では 25%であったのに対し、BG00012 BID 群と TID 群では、それぞれ 25%、28%であった（表 2.7.4.2.3.6.1-2）。109MS303 試験において、長期投与期間中の腎および尿路障害の SOC に属する有害事象の発現率は、BG00012 BID/BID 群では 32%、BG00012 TID/TID 群では 30%であった（表 2.7.4.2.3.6.1-2）。

進行中の 109MS305 試験（パート 2）（長期安全性非盲検投与期）における最長約 1 年間に、BG00012 240 mg BID 継続投与に伴う腎および尿路障害の SOC に属する有害事象の発現率に上昇はみられなかった（全被験者集団で 7%、日本人被験者集団で 4%）（表 2.7.4.2.3.6.1-2）。

109MS201 試験では、腎および尿路障害の SOC に属する有害事象の発現率は、IFN β 又は GA に対する上乗せ療法として BG00012 を 24 週間投与した群では、いずれも 9%であり（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 210）、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）と同程度であった。

表 2.7.4.2.3.6.1-1 腎および尿路障害の SOC に属する有害事象の発現率：109MS305 試験（パート 1）並びに 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）

	Asian, Eastern European, and Japanese Subjects				Foreign Subjects		
	Study 305 Part I (Weeks 1-24)				Studies 301+302 (Pooled) (24 Weeks)		
	All Subjects		Japanese Subjects		All Subjects		
	PBO	BID	PBO	BID	PBO	BID	TID
Number of subjects in the safety population	113	111	58	56	771	769	760
Number (%) of subjects with a renal disorder	8 (7)	6 (5)	3 (5)	2 (4)	94 (12)	101 (13)	118 (16)
Number (%) of subjects with a serious renal disorder	0	0	0	0	0	0	0
Number (%) of subjects who discontinued treatment due to a renal disorder	0	0	0	0	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)

Note: A subject was counted only once within each SOC/PT.

Source: 表 2.7.4.2.1.4.1.4-1, [2.7.4.8 Appendix Table 101](#), [Table 104](#), [Table 172](#), [Table 177](#), [Table 206](#), [Table 209](#)

表 2.7.4.2.3.6.1-2 腎および尿路障害の SOC に属する有害事象の発現率：109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）、109MS303 試験、並びに 109MS305 試験（パート 2）

	Subjects						
	Studies 301+302 (Pooled) (Over 2 Years)			Long-Term Extension Study 303		Study 305 Part II (Weeks 24 - 72) Asian, Eastern European, and Japanese Subjects	
	All Subjects			All Subjects		All Subjects	Japanese Subjects
	PBO	BID	TID	Continuer BG00012 240 mg BID ^a	Continuer BG00012 240 mg TID ^a	Continuer BG00012 240 mg BID	Continuer BG00012 240 mg BID
Number of subjects in the safety population	771	769	760	501	501	105	53
Number (%) of subjects with renal disorders	193 (25)	192 (25)	215 (28)	158 (32)	151 (30)	7 (7)	2 (4)
Number (%) of subjects with a serious renal disorder	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0
Number (%) of subjects who discontinued treatment due to a renal disorder	2 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0	0

^a Subjects who originally received BG00012 240 mg and then continued the same BG00012 schedule in Study 303.

Note: A subject was counted only once within each SOC/PT.

Source: [2.7.4.8 Appendix Table 149](#), [Table 155](#), [Table 207](#), [5.3.5.2-2 109MS305 Part II](#), [Table 34](#), [Table 37](#), [Table 64](#), [Table 264](#), [Table 273](#), [Table 366](#), [5.4-138 Module 2.7.4 Appendix \[full\]](#) [Table 133](#), [Table 175](#), [Table 208](#)

2.7.4.2.3.6.2 腎障害の発現率の経時変化

109MS303 試験において、2 年を超えて BG00012 投与を継続した被験者に腎機能検査又は尿検査の臨床的に意義のある変化は認められず、B2M 又は微量アルブミン値の悪化や亢進は見られず、新たな安全性上のシグナルの発現や悪化も特定されなかった (2.7.4.3.2.1 項)。

また、109MS305 試験の本試験期間全体 (パート 1 及びパート 2) における腎障害及び尿事象の発現率は低く、BG00012 継続投与に伴う発現率の上昇はみられなかった (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, 12.2.4.6.3 項, Table 66)。

2.7.4.2.3.6.3 腎障害の重症度

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間) において、腎および尿路障害と臨床検査の SOC に属する重度の有害事象が報告された被験者は BG00012 BID 群では認められず、BG00012 TID 群でも 1%未満 (尿中蛋白陽性の PT が報告された 1 例) であった (5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 89)。アジア地域及び他の国々で実施した 109MS305 試験 (パート 1) でも同様に、24 週間の BG00012 BID 投与でも重度の腎および尿路障害は報告されなかった (表 2.7.4.2.1.4.1.2-1)。さらに、109MS305 試験 (パート 2) において投与 48 週目までの BG00012 BID 投与でも重度の腎および尿路障害は報告されなかった (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, 12.2.4.6.3 項)。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データにおいて、BG00012 投与を 2 年間受けた被験者にみられた腎および尿路障害のほとんどは、軽度又は中等度であった (重度の事象の発現率は 1% 未満) (2.7.4.8 Appendix Table 137)。同様に、109MS303 試験で投与期間を延長しても、重度の腎事象の発現率は投与群を通じて低く (1%未満)、個々の事象は各 1 例に発現した (5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 128)。

2.7.4.2.3.6.4 中止に至った腎障害

腎および尿路障害と臨床検査の SOC の個々の関連事象による投与中止率は全ての試験で低かった。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間) では、BG00012 投与中の腎および尿路障害の SOC に属する有害事象の投与中止率は、プラセボ群と BG00012 群とで同様で (1% 未満) (表 2.7.4.2.3.6.1-1)、全て非重篤であった (2.7.4.8 Appendix Table 104)。ただし、BG00012 TID 群の 1 例 (被験者 282* : 5.3.5.1-3 109MS302, Section 14.3.3) が 109MS302 試験の最初の 24 週間に、非重篤な蛋白尿及び慢性腎不全 (治験責任医師報告用語「慢性腎臓病ステージ 1」) により投与を中止し、軽度と評価され、治験薬と関連あるかもしれないと判定された。本被験者の腎機能検査 (クレアチニン、BUN、及び電解質) の結果は正常であり、また尿中 B2M 及び微量アルブミンの結果は試験を通して正常か正常に近かったため、本被験者が慢性腎不全又は臨床的に意義のある蛋白尿のいずれかであった可能性は低いと考えられる。アジア地域及び他の国々で実施した 109MS305 試験 (パート 1 [24 週間]) では、腎事象による中止は認められなかった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (2 年間)、109MS303 長期継続投与試験、並びに 109MS305 試験 (パート 2) において BG00012 を長期間投与しても、腎事象による投与中止率は上昇しなかった (いずれの試験でも 1%未満) (表 2.7.4.2.3.6.1-2)。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (2 年間) では、BG00012 投与中の腎および尿路障害の SOC に属する有害事象の投与中止率は、プラセボ群と BG00012 群で同様であり (1%未満)、全て非重篤であった。ただし、109MS301 試験の被験者 239* (5.3.5.1-2 109MS301, Section 14.3.3) は、高血圧の既往があり、試験を通して蛋白尿が断続的に報告され、BG00012 TID 投与開始から約 8 ヶ月後

に非重篤な腎機能障害（治験責任医師報告用語「腎機能障害」）により中止し、治験薬と関連あるかもしれないと判定された。本被験者の BUN 及びクレアチニン値は試験を通して正常であった。同様に、109MS303 試験でも、腎及び尿路事象により中止した被験者は、BG00012 BID/BID 群で 0 例、プラセボ/TID 群で 4 例、GA/TID 群で 1 例であった。これらは全て重篤な症例であり、重篤な腎障害事象については下記の項に記述する。

109MS201 試験では、腎及び尿路事象の中に、BG00012 の投与中止に至った事象はなかった。

2.7.4.2.3.6.5 重篤な腎障害の症例

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）並びに 109MS303 長期継続投与試験における重篤な腎事象の発現率は低く、投与群間で同程度であった（プラセボ群 1%未満、BG00012 BID 群 1%未満、BG00012 TID 群 1%未満）（表 2.7.4.2.3.6.1-2）。アジア地域及び他の国々で実施した 109MS305 試験（パート 1）又は 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データにおいて試験の最初の 24 週間中に重篤な腎事象は報告されなかった。腎不全の重篤例は報告されなかった。ただし、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データにおいて重篤例が 1 例認められ、本被験者に臨床検査の SOC に属する尿中 B2M 増加がみられたため入院したが、腎臓の病理検査の結果、異常は認められなかった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験に参加した被験者は、あらかじめ規定された尿検査値の基準を満たした場合、腎臓専門医による評価を受けることとされた。データが独立した腎臓専門医による盲検下レビューの対象になった被験者の割合は全ての群間で同程度であった（プラセボ群 16%に対し、BG00012 BID 群 20%、BG00012 TID 群 20%）（2.7.4.8 Appendix Table 131）。各症例の評価に基づくと、各群の被験者の大半（投与群を通じて 93～96%）に投与前の時点で腎機能障害がなかった。BG00012 投与後に腎機能障害が新たに発現した、又は悪化した被験者はいなかった。さらに、BG00012 群のいずれの被験者にも薬剤誘発性腎毒性の所見はなかった。独立した腎臓専門医によるレビューを受けた被験者の一覧を 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 132 に示す。

109MS303 試験において BG00012 BID/BID 群又は BG00012 TID/TID 群では、重篤な腎又は尿路障害の発現率は低いまま推移したが、データカットオフから 年 月 日までに、重篤例 5 例が報告された。これらの症例のうち 4 例（被験者 359*、被験者 360*、被験者 361*、及び被験者 362*：5.3.5.2-1 109MS303, Section 14.3.3）は治験責任医師により治験薬との関連なしと判定されたが、5 番目の症例（被験者 363*：5.3.5.2-1 109MS303, Section 14.3.3）の事象は治験責任医師により BG00012 との関連あるかもしれないと判定され、治験薬投与は中止された。

109MS305 試験（パート 2）において、プラセボ/BID 群の 1 例にミクロアルブミン尿の SAE が発現した。109MS305 試験（パート 1 及びパート 2）における 72 週間の BG00012 投与を通じて、治験薬の投与中止に至った腎および尿路障害の SOC に属する有害事象はみられなかった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, 12.2.4.6.5 項及び Appendix 16.2.7.2）。腎機能に関連する臨床検査データに、臨床的に意義のある可能性がある値はないことが示された。SAE が発現した被験者の叙述を各試験の CSR に示す。全被験者の叙述の記載箇所を 2.7.4.2.4 項に示す。

109MS201 試験では、腎及び尿路事象の中に、SAE と判定された事象はなかった。

2.7.4.2.3.6.6 腎機能検査値

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間及び 2 年間）の臨床検査データのレビューから（2.7.4.3.2.1 項参照）、プラセボ群と BG00012 群との間の BUN、クレアチニン、及び

電解質を含む腎機能検査に臨床的に意義のある差は認められなかった。また、BG00012 と関連する腎機能障害の徴候もみられなかった。BUN 及びクレアチニンの平均値、絶対値、及びベースライン時からの経時変化は投与群間で同程度であり、意義のある経時変化は認められなかった。また、ベースライン後で最も悪かった尿中蛋白値を見ると、3+（1%未満）及び 4+（1%未満）の発現率に投与群間で差がないことが示された。尿検査の蛋白 3+以上は臨床的に重大な蛋白尿検出に最適な尿検査感度（96%）及び特異度（87%）の範囲にあるため、これは非常に重大な所見である¹⁾。さらに、尿中 B2M 及び微量アルブミンの臨床検査において、プラセボ群と BG00012 群との間に臨床的に意義のある差は認められなかった。

アジア地域及び他の国々で実施した 109MS305 試験（パート 1）において BG00012 の投与を受けた被験者の腎機能検査値の結果は 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）の結果とほぼ同様であった。プラセボ群と BG00012 群との BUN、クレアチニン、及び電解質を含む腎機能検査値に臨床的に意義のある差は認められなかった。BUN の平均値、絶対値、及びベースライン時からの経時変化は投与群間で同程度であり、意義のある経時変化は認められなかったが、血清クレアチニンの平均値は BG00012 群でベースライン時（66.1 $\mu\text{mol/L}$ ）から投与 4 週目（60.2 $\mu\text{mol/L}$ ）までにわずかに低下し、この低下は試験期間を通して維持された（2.7.4.8 Appendix Table 203）。また、BG00012 と関連する腎機能障害の徴候もみられなかった。

109MS303 長期継続投与試験において BG00012 投与を継続した被験者に腎機能検査及び尿検査で臨床的に意義のある変化は認められず、尿中 B2M 及び微量アルブミンの値にも経時的な悪化や進行はなかった（2.7.4.3.3.1.2 項及び 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 192）。

109MS305 試験（パート 2）で BG00012 投与を継続した被験者における臨床検査データの評価より、いずれの腎機能検査項目についてもプラセボ/BID 群と BID/BID 群間に顕著な差がないことが示された（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, 12.2.4.6.1 項）。全被験者集団解析及び部分集団解析より、 β_2 ミクログロブリン及び尿中微量アルブミンに臨床的に重要な変化は認められないことが示された（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, 12.3.4.1 項）。

2.7.4.2.3.6.7 要約

以上より、109MS305 試験（パート 1）の安全性の結果は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間及び 2 年間データ）で観察されたように、プラセボ群と比較しても腎および尿路障害の SOC に属する有害事象のリスク上昇と関連しなかった。109MS305 試験（パート 1）における腎および尿路障害の SOC に属する有害事象の発現率（4～7%）は 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）（12～16%）より低かった。予想通り、投与期間が長くなると、腎および尿路事象の SOC に属する有害事象の発現率（109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ [2 年間] で 25% [BID 投与] ～28% [TID 投与]、長期継続投与試験である 109MS303 試験で 32～30%）は高くなったが、プラセボ群（25%）と BG00012 群の発現率は同程度であったことから、BG00012 投与を継続しても、腎および尿路障害の SOC に属する有害事象の経時的な発現率は上昇しないことが示されている。重度の腎および尿路事象の SOC に属する有害事象の発現率は全ての試験で低かった（0～1%未満）。109MS305 試験（パート 1）並びに 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データいずれにおいても 24 週間の投与後に重篤な腎および尿路障害の SOC に属する有害事象は観察されず、より長期間の投与後も重篤な腎および尿路障害の SOC に属する有害事象の発現率は低く（1%未満）、投与群間で同程度であった。腎および尿路障害の SOC に属する有害事象による投与中止率は全ての試験で低かった（0～1%未満）。109MS301 試験

及び 109MS302 試験の併合データ並びに 109MS305 試験（パート 1）の腎機能に関する臨床検査データのレビューから、プラセボ群と BG00012 群との間に臨床的に意義のある差は認められなかった。BG00012 投与に伴って蛋白尿及び／又はミクロアルブミン尿の有害事象の発現率が少し上昇したが、BG00012 BID 群では臨床検査結果により裏付けられるような有害事象はみられず、BG00012 TID では臨床的に重大な増加とみなされなかった。

本試験期間全体（パート 1 及びパート 2）における腎および尿路障害の SOC に属する有害事象の発現率は低く、BG00012 継続投与に伴う発現率の上昇はみられなかった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, 12.2.4.6.3 項）。

2.7.4.2.3.7 悪性疾患

自己免疫疾患における本薬の作用機序及び有効性から、本薬は免疫調節薬と考えられる。他の免疫調節薬と同様、理論的には BG00012 の長期投与に伴って悪性疾患の発現率が上昇する可能性がある。げっ歯類に BG00012 を 2 年間投与した非臨床がん原性試験で腎腫瘍の発生が認められたが、これはげっ歯類特有的な慢性進行性腎症による影響であると考えられた（2.4 非臨床試験の概括評価、2.4.4.4.3 項及び 2.4.4.4.4 項）。

悪性新生物を特定するため、悪性および詳細不明の腫瘍の SMQ に基づいて包括的な検索を実施した（2.7.4.8 Appendix 9.5 参照）。

2.7.4.2.3.7.1 悪性疾患の発現率

悪性疾患の可能性のある事象の発現率は低く、全試験の投与群間で同程度であった（表 2.7.4.2.3.7.1-1 及表 2.7.4.2.3.7.1-2）。海外の 109MS301 試験及び 109MS302 試験からの併合データ（24 週間）を分析した結果、発現率は投与群間で同程度であった（プラセボ群 0%、BG00012 BID 群 2 例 [1%未満]、BG00012 TID 群 1 例 [1%未満]、GA 群 1 例 [1%未満]）（表 2.7.4.2.3.7.1-1 及び 2.7.4.8 Appendix Table 211）。アジア地域及び他の国々で実施した 109MS305 試験（パート 1）の 24 週間の悪性および詳細不明の腫瘍の発現率は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）と同程度であった。109MS305 試験（パート 1）のプラセボ群の 1 例で、卵管癌及び卵巢新生物が各 1 件発現した。

海外の 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）を分析した結果、新生物の発現率は低く、投与群間で同程度であった（プラセボ群 6 例 [1%未満]、BG00012 BID 群 6 例 [1%未満]、BG00012 TID 群 5 例 [1%未満]、GA 群 4 例 [1%未満]）（2.7.4.8 Appendix Table 212）。

109MS201 試験では、IFN β 又は GA に BG00012 を投与する上乗せ療法期間中に、悪性疾患の可能性のある事象は報告されなかった。

5 年間の 109MS303 試験における BG00012 群全体（全 BG00012 240 mg BID 群及び全 BG00012 240 mg TID 群）の悪性疾患又は新生物の発現率は 100000 人年当たり 648.93 (95% CI: 461.45, 887.11) であった（2.7.4.8 Appendix Table 213）。109MS305 試験（パート 2）では、悪性疾患の可能性のある事象は報告されなかった（表 2.7.4.2.3.7.1-2）。

表 2.7.4.2.3.7.1-1 悪性疾患の可能性のある事象の発現率：109MS305 試験（パート 1）並びに 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）

	Asian, Eastern European, and Japanese Subjects				Foreign Subjects		
	Study 305 Part I (Weeks 1-24)				Studies 301+302 (Pooled) (24 Weeks)		
	All Subjects		Japanese Subjects		All Subjects		
	PBO	BID	PBO	BID	PBO	BID	TID
Number of subjects in the safety population	113	111	58	56	771	769	760
Number (%) of subjects with potential malignancy ^a	1 (<1)	0	1 (2)	0	0	2 (<1)	1 (<1)

a Potential malignancies were defined as those PTs in the Level 2 subordinate SMQ “Malignant or unspecified tumors” (under the Level 1 SMQ “Malignancies”).

Note: A subject was counted only once within each SOC/PT.

Source: [2.7.4.8 Appendix Table 211, Table 215, 5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 341](#)

表 2.7.4.2.3.7.1-2 悪性疾患の可能性のある事象の発現率：109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）、109MS303 試験、並びに 109MS305 試験（パート 2）

	Subjects						
	Studies 301+302 (Pooled) (Over 2 Years)			Long-Term Extension Study 303		Study 305 Part II (Weeks 25 - 72) Asian, Eastern European, and Japanese Subjects	
	All Subjects			All Subjects		All Subjects	Japanese Subjects
	PBO	BID	TID	Continuer BG00012 240 mg BID ^a	Continuer BG00012 240 mg TID ^a	Continuer BG00012 240 mg	Continuer BG00012 240 mg
Number of subjects in the safety population	771	769	760	501	501	105	53
Number (%) of subjects with a potential malignancy ^b	6 (<1)	6 (<1)	5 (<1)	13 (3)	13 (3)	0	0

a Subjects who originally received BG00012 240 mg and then continued the same BG00012 schedule in Study 303.

b Potential malignancies were defined as those PTs in the Level 2 subordinate Standardized MedDRA Query (SMQ) “Malignant or unspecified tumors” (under the Level 1 SMQ “Malignancies”).

Note: A subject was counted only once within each SOC/PT.

Source: [2.7.4.8 Appendix Table 212](#), [5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 67](#), [Table 375](#), 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 216

2.7.4.2.3.7.2 悪性疾患の発現率の推移

109MS303 試験では、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）の SOC の悪性疾患の経時的な発現率は投与群を通じて安定していて、BG00012 BID/BID 群の全ての時間間隔で1%未満であった（0～1 年 [1 例、1%未満]、1 年超～2 年 [3 例、1%未満]、2 年超～3 年 [4 例、1%未満]、3 年超～4 年 [3 例、1%未満]、4 年超～5 年 [1 例、1%未満]）（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 214）。

109MS305 試験（パート 2）では、プラセボ/BID 群及び BID/BID 群の被験者から悪性疾患の可能性のある事象は報告されなかった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, 12.2.4.7.1 項）。

2.7.4.2.3.7.3 腎臓の悪性疾患

全試験を通じて 4 例に尿路の悪性疾患がみられた。腎盂の移行上皮癌が 1 例（109MS301 試験）及び腎細胞癌が 3 例（109MS303 試験）であった。この 4 例は、いずれも確立された危険因子を有する被験者であった。これらの症例を以下に記述する。

被験者 364*（移行上皮癌、109MS301 試験：5.3.5.1-2 109MS301, Section 14.3.3）：約 21 ヶ月間の BG00012 BID 投与を受けた喫煙（40 パック／年）の危険因子を有する 51 歳女性被験者であり、血尿が発現し、診断的検査を受けたところ、右腎盂内の腫瘍が明らかになった。生検で移行上皮癌と確定診断され、被験者は完全切除を受け、合併症はなかった。治験責任医師は本事象を、治験薬と「関連あるかもしれない」と判定し、治験薬投与を中止した。

被験者 365*（腎細胞癌、109MS303 試験：5.3.5.2-1 109MS303, Section 14.3.3）：慢性高血圧及び境界域肥満の危険因子を有する 41 歳女性被験者であり、約 35 ヶ月間の BG00012 BID 投与後に右上腹部痛が発現し、その評価時に腎細胞癌と診断された。腹部超音波検査で右腎の腫瘍が明らかになり、腎部分切除術を受け、3 cm の乳頭状腎癌であったことが判明した。治験責任医師は本事象を、治験薬と「関連あり」と判定し、治験薬投与を中止した。109MS302 試験及び 109MS303 試験中、本被験者に腎尿管機能障害の所見はなかった。本試験期間中、BUN 及びクレアチニンレベル、尿検査での蛋白、並びに尿中 B2M 及び微量アルブミンはほぼ正常であった。

被験者 366*（腎細胞癌 [明細胞]、109MS303 試験：5.3.5.2-1 109MS303, Section 14.3.3）：本被験者は 41 歳の女性で、子宮内膜癌を併発し、子宮内膜癌及び結腸直腸癌の家族歴があった。本被験者の場合、109MS303 試験において BG00012 の投与を 14.6 ヶ月間受けた後、子宮内膜癌の評価中に無症候性の小さな腎腫瘍が偶然発見された。本被験者は 109MS301 試験においてプラセボの投与を 24 ヶ月間受けた。本被験者は BG00012 投与開始から約 18 ヶ月後に腫瘍の切除を受けた。腫瘍の大きさは約 2.5×1.6×1.8 cm³ であった。組織学的検査から、切除端近傍の辺縁部に Furrman Grade 1 (pT1a) の高分化型の腎明細胞癌と診断された。治験責任医師は、本事象を治験薬との関連なしと判定した。本事象は回復した。

被験者 367*（腎細胞癌、109MS303 試験：5.3.5.2-1 109MS303, Section 14.3.3）：本被験者は 51 歳の女性で、2003 年に嚢胞のために子宮全摘、2008 年に良性の異形成（乳癌ではない）のために乳房部分切除（化学療法も放射線療法もなし）の既往歴があった。本被験者は、上腹部に詳細不明の疼痛を発現し、超音波検査を受けて、腎腫瘍が発見された。発症までの期間は BG00012 240 mg BID 投与開始から約 34 ヶ月後であった。約 1 週間後、治験薬投与は恒久的に中止された。本被験者には、本事象に関するリスク因子も家族歴もなかった。本被験者は入院し、腎摘除を受けた。組織病理検査の結果、腎明細胞癌（carcinoma nephrogenic clearcellulare）と診断された。手術後、セファゾリン、アモキシシリン、及び nadroparin calcium の投与を受けた。Biogen 社は、本

事象を治験薬との関連なしと判定した。

腎細胞癌（腎臓の実質内に認められる）と移行上皮癌（腎盂に認められる）とでは病態生理学的機序が異なり、起源となる細胞も異なるため、これらは別物と考えられる。公表されている背景発現率は器官別になっているので、腎臓の悪性疾患及び腎盂を除く腎臓の悪性疾患について、それぞれの発現率を示す（表 2.7.4.2.3.7.3-1）。

表 2.7.4.2.3.7.3-1 (2.7.4.8 Appendix Table 217) からわかるように、109MS303 試験、109MS301 試験、及び 109MS302 試験における腎臓の悪性疾患及び腎盂を除く腎臓の悪性疾患の発現率は、Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) データベース解析に基づいた一般米国人集団 (17 地域) の発現率と同程度で、米国の診療報酬請求データにおける対応する発現率と一致したが、BG00012 群の結果については、被験者数（分子及び分母）が非常に少なかったため、CI が非常に広がっている。表 2.7.4.2.3.7.3-1 は、腎臓の悪性疾患の発現率における MS の効果を調査したデータベースの結果も掲載されている。本試験により、MS 患者集団における腎臓の悪性疾患の発現率は、一般的な集団との違いはみられなかった。加えて、腎臓の悪性疾患を含めた悪性疾患の進行中の再調査では、定期的安全性最新報告（PSUR）のデータ内で再調査し、BG00012 の投与により悪性疾患の発生リスクが増加するエビデンスは認められなかった。

表 2.7.4.2.3.7.3-1 腎臓（腎盂を除く）並びに腎臓及び腎盂の併合データの発現率（95% CI）：109MS303 試験、109MS301 試験、及び 109MS302 試験

Site	BG00012 ^a Study 303, 301, And 302	US SEER (17 Regions, 2008) ^b	US Claims Data ^c	
			MS/Controls	Rate Ratio
Kidney (excluding pelvis)	35.6 7.4, 104.1	14.5 (14.3, 14.8)	19.1 (11.8, 29.2) / 19.3 (13.7, 26.5)	0.99 (0.6, 1.7)
Kidney and Renal Pelvis	47.5 (12.9, 121.6)	15.5 (15.2, 15.8)	22.8 (14.7, 33.6) / 19.8 (14.1, 27.1)	1.2 (0.7, 1.9)

a Incidence rate (95% CI) per 100,000 subject years.

b Incidence rate (95% CI) per 100,000 persons per year (National Cancer Institute 2014 and personal communication with SEER).

c Incidence rate (95% CI) per 100,000 person years, based on Internal Optum Insight Impact National Managed Care Database analysis.

Source: [2.7.4.8 Appendix Table 217](#)

2.7.4.2.3.7.4 要約

以上より、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間及び 2 年間) 及び 109MS305 試験 (パート 1) のデータ (24 週間) を分析した結果、比較対照試験では、BG00012 はプラセボと比較しても悪性疾患及び新生物のリスク上昇と関連しなかった。悪性疾患及び新生物の発現率は低く、投与群間で同程度であった (0~1%未満)。長期継続投与試験である 109MS303 試験でも、BG00012 の投与を受けた被験者における悪性疾患又は新生物の発現率は低く、投与群間で同程度であった。109MS303 試験における悪性疾患／新生物の経時的な発現率の分析の結果、SOC 及び投与群別の経時的な悪性疾患の発現率は安定していた。悪性疾患及び新生物の種類は年齢及び性別が類似している一般 RRMS 集団に観察される悪性疾患及び新生物の種類に典型的なものであった。BG00012 の投与を受けた被験者において悪性疾患又は新生物のリスク上昇のエビデンスは認められなかった。

本試験期間全体 (パート 1 及びパート 2) における良性、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) の発現率は低く、発現率は一定の割合で推移し、悪性疾患及び悪性疾患の可能性のある事象はみられなかった (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, 12.2.4.7 項)。

2.7.4.2.3.8 自殺及びうつ病

MS が精神障害を伴うことは多く、RRMS 患者集団における有病率は 30~50%である^{2), 3), 4), 5)}。また、MS 患者も一般的な集団と比較して自殺率が高いことが報告されている^{6), 7), 8)}。うつ病および自殺／自傷 (SMQ) の用語に属する有害事象の発現率を検討して、全ての試験における自殺傾向及びうつ病の発現率を評価した (2.7.4.8 Appendix 9.5 参照)。

2.7.4.2.3.8.1 自殺及びうつ病の発現率

うつ病および自殺／自傷の発現率を表 2.7.4.2.3.4.1.1-1 及び表 2.7.4.2.3.4.1.1-2 に示す。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間) におけるうつ病および自殺／自傷の発現率は、プラセボ群 (5%)、BG00012 BID 群 (4%)、BG00012 TID 群 (3%) を通じて同程度であった。アジア地域及び他の国々で実施した 109MS305 試験 (パート 1) では、日本人被験者集団におけるうつ病又は自殺事象に関連する有害事象の発現率 (プラセボ群で 2%、BG00012 群で 2%) は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間) における外国人被験者の発現率に比べわずかに低かった。109MS305 試験 (パート 2) の全被験者集団及び日本人被験者集団における投与 48 週目まで (本試験の投与 72 週目まで) の継続投与に関連するうつ病及び自殺／自傷の発現率の上昇はみられなかった (表 2.7.4.2.3.4.1.1-2)。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (2 年間) でみられたうつ病および自殺／自傷の有害事象の発現率 (表 2.7.4.2.3.4.1.1-2) は、プラセボ群 (11%) に比べ、BG00012 BID 群 (8%) 及び BG00012 TID 群 (8%) で低かった。109MS303 試験における長期継続投与では、うつ病および自殺／自傷の発現率は、BG00012 BID/BID 群 (11%) 及び BG00012 TID/TID 群 (9%) で同様の発現率で推移した (表 2.7.4.2.3.4.1.1-2)。

109MS303 試験における自殺傾向及びうつ病の個々の事象の発現率は全ての投与群間で同程度であった (5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 184, Table 218)。109MS201 試験でも同様に、うつ病の個々の事象の発現率は低く、全ての投与群間で同程度であり (5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 219)、本試験中に自殺の事象は報告されなかった (5.3.5.4-1 109MS201, Table

81)。

表 2.7.4.2.3.4.1.1-1 うつ病および自殺／自傷の発現率：109MS305 試験（パート 1）並びに 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）

	Asian, Eastern European, and Japanese Subjects				Foreign Subjects		
	Study 305 Part I (Weeks 1-24)				Studies 301+302 (Pooled) (24 Weeks)		
	All Subjects		Japanese Subjects		All Subjects		
	PBO	BID	PBO	BID	PBO	BID	TID
Number of subjects in the safety population	113	111	58	56	771	769	760
Number (%) of subjects with event associated with depression and suicide ^a	2 (2)	1 (<1)	1 (2)	1 (2)	42 (5)	29 (4)	25 (3)
Number (%) of subjects with a serious psychiatric disorder ^b	0	0	0	0	3 (<1)	1 (<1)	0
Number (%) of subjects who discontinued treatment due to a psychiatric disorder ^b	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)

a Adverse events associated with suicide and depression were defined as narrow search PTs from the Level 1 SMQ “Depression and suicide/self-injury.”

b Analysis based upon SOC and PTs; a subject was counted only once within each SOC/PT.

Source: 表 2.7.4.2.1.4.1.4-1, [2.7.4.8 Appendix Table 101](#), [Table 104](#), [Table 172](#), [Table 220](#), [Table 221](#)

表 2.7.4.2.3.4.1.1-2 うつ病および自殺／自傷の発現率：109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）、109MS303 試験、並びに 109MS305 試験（パート 2）

	Subjects						
	Studies 301+302 (Pooled) (Over 2 Years)			Long-Term Extension Study 303		Study 305 Part II (Weeks 24 - 72)	
	All Subjects			All Subjects		Asian, Eastern European, and Japanese Subjects	
	PBO	BID	TID	Continuer BG00012 240 mg BID ^a	Continuer BG00012 240 mg TID ^a	Continuer BG00012 240 mg BID	Continuer BG00012 240 mg BID
Number of subjects in the safety population	771	769	760	501	501	105	53
Number (%) of subjects with event associated with depression and suicide ^b	88 (11)	65 (8)	61 (8)	57 (11)	45 (9)	2 (2)	1 (2)
Number (%) of subjects with a serious psychiatric disorder ^c	4 (<1)	5 (<1)	2 (<1)	6 (1)	10 (2)	1 (<1)	1 (2)
Number (%) of subjects who discontinued treatment due to a psychiatric disorder ^c	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	4 (<1)	0	0

a Subjects who originally received BG00012 240 mg and then continued the same BG00012 schedule in Study 303.

b Adverse events associated with suicide and depression were defined as narrow search PTs from the Level 1 SMQ “Depression and suicide/self-injury.”

c Analysis based upon SOC and PTs; a subject was counted only once within each SOC/PT.

Note: Numbers in parentheses are percentages.

Source: 2.7.4.8 Appendix Table 149, Table 155, Table 222, 5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 34, Table 37, Table 165, Table 167, Table 264, Table 273, 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 133, Table 175, Table 223

2.7.4.2.3.8.2 SAE

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）において、BG00012 群及びプラセボ群に重篤例 4 例が認められた（表 2.7.4.2.3.4.1.1-1 及び 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 103）。このうち、うつ病の 1 例（被験者 368* : 5.3.5.1-2 109MS301, Section 14.3.3）、自殺念慮の 1 例（被験者 369* : 5.3.5.1-2 109MS301, Section 14.3.3）、不安の 1 例（被験者 370* : 5.3.5.1-3 109MS302, Section 14.3.3）はプラセボ群の被験者で、躁病の 1 例（被験者 127* : 5.3.5.1-2 109MS301, Section 14.3.3）は BG00012 BID 群の被験者であった。SAE が発現した被験者の叙述を各試験の CSR に示す（2.7.4.2.4 項参照）。109MS305 試験（パート 1）及び 109MS201 試験では、うつ病又は自殺念慮に関連する SAE の報告はなかった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）において重篤症例 11 例（4 例 [プラセボ群]、5 例 [BG00012 BID 群]、2 例 [BG00012 TID 群]）が報告された（表 2.7.4.2.3.4.1.1-2 及び 2.7.4.8 Appendix Table 303, Table 304）。24 週間及び 2 年間いずれの期間でも、これらの事象は投与群間で同程度であった（1%未満）（2.7.4.8 Appendix Table 101, Table 155）。2 年間の試験中に発現した SAE には、4 例のうつ病（全ての群で 1%未満；プラセボ群 2 例、BG00012 BID 群 1 例、BG00012 TID 群 1 例）、2 例の自殺念慮（プラセボ群 1 例、BG00012 BID 群 1 例）があり、この他には、抑うつ気分を伴う適応障害、双極 1 型障害、全般性不安障害、躁病、自己愛性人格障害、自殺企図、及び不安が 1 例ずつ報告された。SAE が発現した被験者の叙述を各試験の CSR に示す（2.7.4.2.4 項参照）。

長期継続投与試験である 109MS303 試験からは、重篤症例が 16 例報告された（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 133）。これらの事象の発現率は BG00012 TID/TID 群（10 例 [2%]）の方が BG00012 BID/BID 群（6 例 [1%]）より高かった。SAE には、うつ病（BG00012 BID/BID 群で 0 例、BG00012 TID/TID 群で 2 例 [1%未満]）及び自殺既遂（BG00012 BID/BID 群で 0 例、BG00012 TID/TID 群で 2 例 [1%未満]）があり、この他の SAE には、アルコール症、神経性無食欲症、燃え尽き症候群、譫妄、妄想、薬物乱用、大うつ病、身体疾患による気分障害、精神的機能代償不全、精神病的行動、精神病性障害、身体疾患による精神病性障害、及びストレスが 1 例ずつ報告された。治験責任医師は、全ての事象を治験薬におそらく関連なし又は関連なしと判定した。自殺既遂の 2 例（被験者 388* 及び被験者 351* : 5.3.5.2-1 109MS303, Section 14.3.3）に関する簡潔な叙述は 2.7.4.2.2.1.2 項に示す。SAE が発現した被験者の叙述を各試験の CSR に示す（2.7.4.2.4 項参照）。

109MS305 試験（パート 2）の投与 48 週目までに重篤例が BID/BID 群より 1 例（1%未満）報告された。本 SAE は、治験責任医師により治験薬との関連なしと判定された自殺企図（被験者 ████████）であった。SAE が発現した被験者の叙述を 5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Appendix 16.2.7.2 に示す。

2.7.4.2.3.8.3 要約

比較対照試験の場合、BG00012 はプラセボと比較してうつ病及び自殺のリスク上昇と関連しなかった（109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ [24 週間及び 2 年間] 及び 109MS305 試験 [パート 1] のデータ [24 週間]）。うつ病及び自殺に関連する事象の発現率は低く、投与群間で同程度であった（109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ [24 週間] で 3～5%、109MS305 試験 [パート 1] で 1%未満～2%）。BG00012 投与を 2 年間継続したときにうつ病及び

自殺に関連する事象の発現率がわずかに上昇したが（109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データで 8%）、これらの事象の発現率はプラセボ群（11%）の方が高かった。109MS305 試験（パート 1）ではうつ病又は自殺に関連する SAE はなく、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間及び 2 年間）ではうつ病及び自殺に関連する SAE はほとんどなかった（0～1%未満）。うつ病及び自殺に関連する事象による投与中止率は全ての試験で低かった（0～1%未満）。長期継続投与試験（109MS303 試験）及び 109MS305 試験（パート 2）のデータから、うつ病及び自殺に関連する事象の発現率は 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）における発現率と同程度であり、SAE も極めて少ないことが示された（1～2%）。BG00012 の短期及び長期投与試験において BG00012 投与被験者に自殺思考、自殺行為、又はうつ病のリスク上昇を示すエビデンスは認められなかった。

2.7.4.2.4 個別有害事象の叙述

死亡及び SAE がみられた被験者の個別症例の詳細の記載箇所を表 2.7.4.2.3.8-1 に示す。

表 2.7.4.2.3.8-1 BG00012 の MS 患者を対象とした試験における個別症例の詳細の記載箇所

Study	Location
Controlled studies in MS	
C-1900 Part 1	5.3.5.1-1 C-1900, Section 14.4
109MS301	5.3.5.1-2 109MS301, Section 14.3.3
109MS302	5.3.5.1-3 109MS302, Section 14.3.3
109MS305 Part I	5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Appendix 16.2.9
Uncontrolled studies in MS	
C-1900 Part 2	5.3.5.1-1 C-1900, Section 14.4
Interim 109MS303 CSR (03 August 2011 data cutoff)	5.3.5.2-1 109MS303, Section 14.3.3
Interim Study 109MS303 SAE and Death Narratives (15 April 2015 data cutoff)	5.3.5.2-1 109MS303, Section 14.3.3
109MS305 Part II	5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Appendix 16.2.7.2

2.7.4.2.5 副作用

BG00012 240 mg BID 投与の副作用プロファイル確定の一助として、109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験（パート 1）の併合解析を実施した（[2.7.4.8 Appendix Table 224](#)）。

BG00012 に対する医薬品副作用とは、第 III 相ピボタル試験（109MS301 試験、109MS302 試験 [2 年間]、109MS305 試験 [パート 1] [24 週間] の併合）において、プラセボ群と比べて BG00012 240 mg BID 群で 2%以上高い発現率で発現した有害事象と定義した。この併合解析で、BG00012 240 mg BID 群における発現率がプラセボ群よりも 2%以上高かった有害事象は、潮紅（33%）、下痢（13%）、悪心（12%）、上腹部痛（9%）、腹痛（9%）、嘔吐（8%）、そう痒症（8%）、ほてり（7%）、発疹（7%）、胃腸炎（5%）、紅斑（5%）、尿中アルブミン陽性（5%）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4%）であった（[2.7.4.8 Appendix Table 224](#)）。また、発現率がプラセボ群と比べて BG00012 群で 2%以上高いという基準に加え、発現率の差が 2%未満のその他の関連

する可能性がある有害事象も副作用を決定する際に組み入れた。これらの事象には、白血球減少症、リンパ球減少症、灼熱感、消化不良、胃炎、胃腸障害、蛋白尿、熱感、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及び白血球数減少があった。さらに、BG00012 の最初の製造販売承認後の報告に基づき、過敏症及び PML（2.7.4.6.9 及び 2.7.4.6.5 項参照）を副作用に追加した。BG00012 の副作用を表 2.7.4.2.5-1 に示す。

表 2.7.4.2.5-1 BG00012 の副作用（109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験 [パート 1] の併合データ）

	10%以上	1%以上 10%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		胃腸炎	
血液およびリンパ系障害		リンパ球減少症 白血球減少症	
免疫系障害			過敏症 ^a
神経系障害		灼熱感	
血管障害	潮紅	ほてり	
胃腸障害	下痢 悪心	上腹部痛 腹痛 嘔吐、消化不良 胃炎、胃腸障害	
皮膚および皮下組織障害		そう痒症 発疹 紅斑	
腎および尿路障害		蛋白尿	
一般・全身障害および投与部位の状態		熱感	
臨床検査		尿中アルブミン陽性 アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増 加 アラニンアミノトラン スフェラーゼ増加 白血球数減少	

^a 海外自発報告に基づくため頻度不明

2.7.4.3 臨床検査値の評価

本項では、プラセボ対照 MS 試験である C-1900 試験（パート 1）、109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験（パート 1）、非対照長期試験である C-1900 試験（パート 2）、長期継続投与試験である 109MS303 試験、並びに 109MS305 試験（パート 2）の血液学的検査、血液化学的検査、及び尿検査パラメーターを含む臨床検査の結果を示す。B2M 及び微量アルブミン並びに尿細胞検査（C-1900 試験以外の全ての試験）を含む特別な検査所見も要約した。臨床検査の評価はベースライン時に実施した後、主に 4～12 週間隔で実施し、一部の評価（副甲状腺ホルモン [PTH] 及びビタミン D 値 [109MS301 試験及び 109MS302 試験でのみ実施]）は 48 週ごとに実施した。

実施した臨床データの解析では、血液学的検査、血液化学的検査、及び定量的尿検査パラメーターのベースライン時及びベースライン後の各来院時の実測値、並びに各来院時のベースライン時からの変化量について、記述統計量を用いて要約した。血液学的検査、血液化学的検査、及び尿検査パラメーターのベースライン時からの変動を示した。試験ごとの臨床検査値の基準値、臨床的に重大な可能性のある異常値、及び国立癌研究所（NCI）の共通毒性基準（CTC）グレードを用いて、臨床検査結果を評価した。CTC グレードの定義及び臨床的に重大な可能性のある血液学的検査値を特定するために用いた基準を [2.7.4.8 Appendix 9.4](#) に示す。

個々の試験で用いた中央検査室が提供した臨床検査の基準値を [5.3.5.1-1 C-1900 Appendix 16.1.10](#)、[5.3.5.1-2 109MS301 Appendix 16.1.10](#)、[5.3.5.1-3 109MS302 Appendix 16.1.10](#)、[5.3.5.2-1 109MS303 Appendix 16.1.10](#)、[5.3.5.1-4 109MS305 Part I Appendix 16.1.10](#)、及び [5.3.5.2-2 109MS305 Part II Appendix 16.1.10](#) に示す。

2.7.4.3.1 血液学的検査

海外第 II 相及び第 III 相試験に参加した外国人被験者並びに 109MS305 試験（パート 1 及びパート 2）に参加した被験者（日本人被験者を含む）において、BG00012 は RBC 及び血小板に対し、臨床的に意義のある作用を示さなかった。また、BG00012 投与により、全ての集団において WBC 数を減少させ、それは主にリンパ球数の減少によるものであった。また、BG00012 投与に伴い、好酸球数の一過性の増加が認められた。

2.7.4.3.1.1 RBC

C-1900 試験（パート 1 [24 週間]）における RBC パラメーターの変化は軽微で、用量との相関は認められなかった（[5.3.5.1-1 C-1900, 12.3.1](#) 項）。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間及び 2 年間）において、RBC パラメーターに BG00012 投与に伴う明らかな経時変化はなく、臨床的に意義のあるプラセボとの差は認められなかった。RBC、ヘモグロビン、及びヘマトクリットの平均値は、BG00012 BID 群及び TID 群のいずれにおいても、観察期間中のほとんどの時点でプラセボ群の値よりわずかに低かったが、差は小さく、平均値は全ての時点で基準値内であった（24 週間及び 2 年間 [[2.7.4.8 Appendix Table 225, Appendix Figure 20](#)])。GA 群では、これらのパラメーターの平均値が変動し、全般的にプラセボ群の値よりわずかに低いか、同程度であった。

BG00012 BID 群及び TID 群では、RBC の低値へのシフトの発現率（24 週間：それぞれ 13%及び 15%、2 年間：20%及び 22%）がプラセボ群（24 週間：10%、2 年間：14%）及び GA 群（24

週間：11%、2年間：15%）に比べてわずかに高かったが、差は小さく、臨床的に意義のある差ではなかった（ベースライン時からのシフト：24週間[表 2.7.4.3.1.2.1-1]及び2年間[2.7.4.8 Appendix Table 226]；臨床的に意義のある可能性がある血液学的検査値異常：24週間 [表 2.7.4.3.1.2.1-7] 及び2年間 [2.7.4.8 Appendix Table 227]）。

109MS305 試験（パート1）において、RBC パラメーターに BG00012 投与に伴う明らかな経時変化はなく、臨床的に意義のあるプラセボとの差は認められなかった。BG00012 BID 群における RBC、ヘモグロビン、及びヘマトクリットの平均値は、全被験者集団及び日本人被験者集団ともに観察期間のほとんどの時点で、プラセボ群の値と同程度であった（2.7.4.8 Appendix Table 229, Appendix Figure 21）。本試験では、BG00012 BID 群における RBC の低値へのシフトの発現率（27%）がプラセボ群（25%）に比べてわずかに高かったが、差は小さく、臨床的に意義のある差ではなかった（表 2.7.4.3.1.2.1-2）。日本人被験者集団ではその逆で、BG00012 BID 群における RBC の低値へのシフトの発現率（26%）は、プラセボ群（36%）に比べて低かった（5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 355）。概して、臨床的に意義のある可能性がある血液学的検査値異常の発現率は、全ての投与群を通じて低く、同程度であった（RBC：プラセボ群 2%、BG00012 BID 群 0%、ヘモグロビン：プラセボ群 4%、BG00012 BID 群 2%）（表 2.7.4.3.1.2.1-8）。

109MS305 試験（パート1）における RBC パラメーターの平均値についての結果は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24週間）と同様であった。いずれの試験でも、RBC パラメーターに BG00012 投与に伴う明らかな経時変化はなく、BG00012 BID 群における RBC の低値へのシフトの発現率は、プラセボ群に比べてわずかに高かった。しかし、109MS305 試験（パート1）における RBC 低値へのシフトの発現率は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データに比べて高かった（表 2.7.4.3.1.2.1-1 及び表 2.7.4.3.1.2.1-2）。

全体として、長期継続投与試験である 109MS303 試験の BG00012 BID/BID 群及び TID/TID 群、109MS305 試験（パート2）のプラセボ/BID 群及び BID/BID 群において、RBC パラメーターの平均値に BG00012 長期曝露による臨床的に明らかな経時変化はなかった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, 12.3.1.2 項及び 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 228）。

2.7.4.3.1.1.1 臨床的に意義のある可能性がある値の解析

109MS301 試験及び 109MS302 併合データ（24週間及び2年間）並びに 109MS305 試験（パート1）における臨床的に意義のある可能性がある値の発現率は、全ての投与群間で同程度であった（表 2.7.4.3.1.2.1-7 及び表 2.7.4.3.1.2.1-8 並びに 2.7.4.8 Appendix Table 227）。

プラセボ対照試験である 109MS305 試験（パート1）における RBC パラメーターの平均値についての結果は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24週間）と類似していた。いずれの試験でも、RBC パラメーターに BG00012 投与に伴う明らかな経時変化はなく、BG00012 BID 群における RBC の低値へのシフトの発現率は、プラセボ群に比べてわずかに高かった。

総合すると、長期継続投与試験である 109MS303 試験の BG00012 継続投与群及び BG00012 新規投与群において、RBC パラメーターの平均値に BG00012 長期投与による臨床的に明らかな経時変化はなかった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 228）。長期継続投与試験である 109MS303 試験及び 109MS305 試験（パート2）における臨床的に意義のある可能性がある値の発現率は、全般的に低く、それより短期の試験における結果と同様で、長期間の投与に伴う上昇のエビデンスはなかった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 70 及び 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full]

Table 157)。

2.7.4.3.1.2 WBC

2.7.4.3.1.2.1 経時的データ解析、シフト、及び臨床的に重要な値

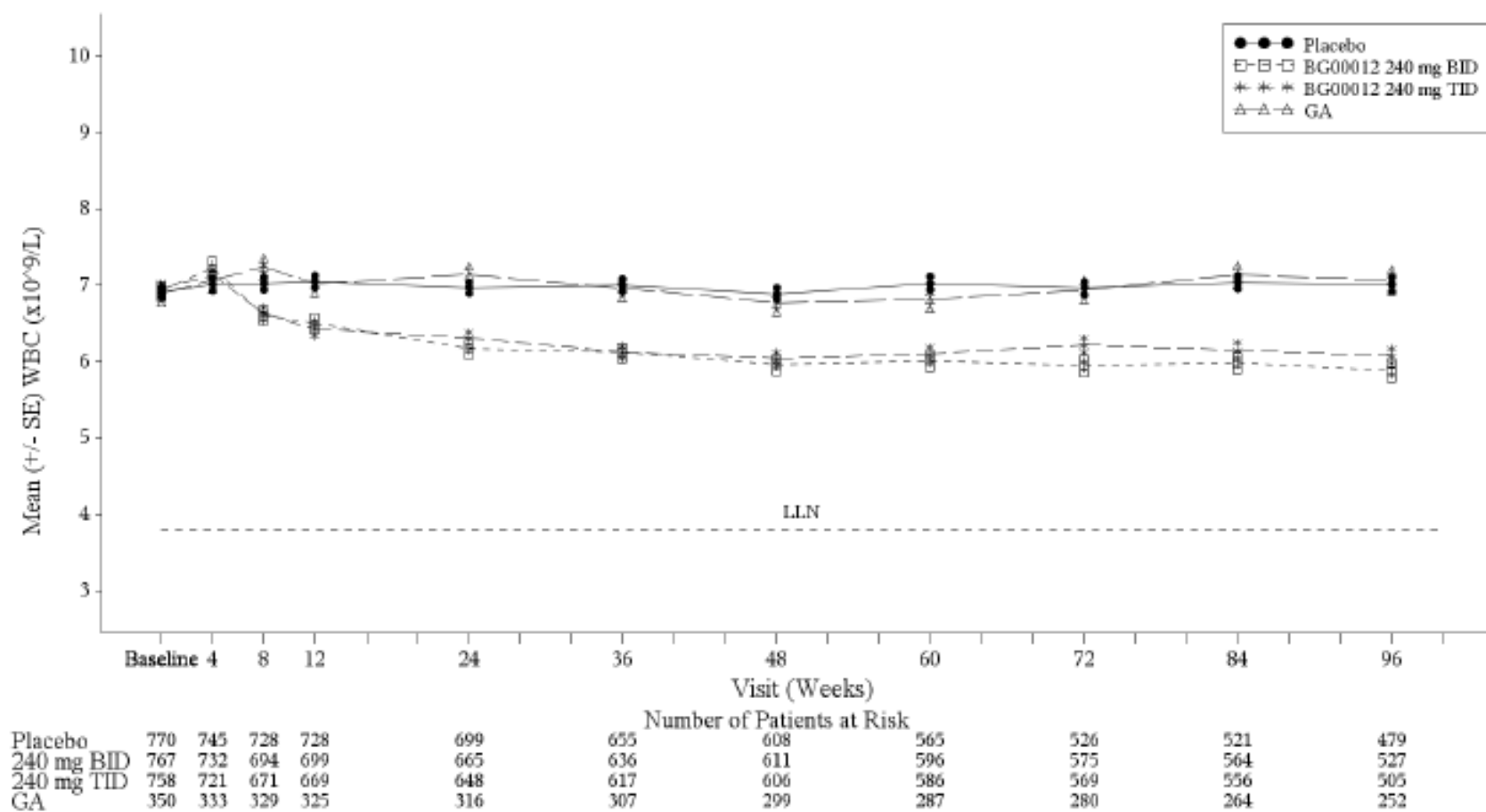
C-1900 試験（パート 1 [24 週間]）における二重盲検プラセボ対照投与期のベースライン時からのシフトは、WBC、リンパ球、及び好中球が低値にシフトする被験者の割合（WBC：BG00012 120 mg QD 群、BG00012 120 mg TID 群、BG00012 240 mg TID 群、及びプラセボ群でそれぞれ 15%、16%、20%、及び 11%、リンパ球：それぞれ 19%、19%、23%、及び 0%、好中球：それぞれ 7%、11%、12%及び 6%）への用量依存的影響が示された。好酸球の高値へのシフトに関する解析では、用量に関係する傾向が明らかであった（それぞれ 6%、8%、15%、及び 0% [5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.3-1]）。CTC グレードを利用した WBC のシフトに関する詳しい解析は、全てがグレード 1（基準値下限 [LLN] 未満から $3 \times 10^9/L$ ）又はグレード 2（ $2 \times 10^9/L$ から $3 \times 10^9/L$ 未満）へのシフトであった（5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-59）。

プラセボを対照とした 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データでは、BG00012 BID 群の平均 WBC 数が投与 4~48 週目にかけてベースライン値から徐々に減少し、その後投与 48 から 96 週目までに定常状態となった（2.7.4.8 Appendix Table 230）。BG00012 BID 群の平均 WBC 数はベースライン値の $6.93 \times 10^9/L$ から投与 24 週目には $6.17 \times 10^9/L$ 、投与 48 週目には $5.96 \times 10^9/L$ に減少し（2.7.4.8 Appendix Table 225）、ベースライン時からの投与 24 及び 48 週目の平均減少率は、それぞれ約 8%及び約 11%であった（2.7.4.8 Appendix Table 231, Appendix Figure 23）。BG00012 TID 群でも同様に平均値がベースライン時の $6.96 \times 10^9/L$ から投与 24 週目の $6.31 \times 10^9/L$ 、投与 48 週目には $6.04 \times 10^9/L$ に減少し、その後定常状態となった（2.7.4.8 Appendix Table 225）。BG00012 BID 群及び TID 群の平均値は投与 4 週目以降にプラセボ群の平均値を下回っていたが、全ての評価時点（投与 24 週目から投与 2 年目まで）で平均値は基準値内であった（図 2.7.4.3.1.2.1-1）。GA 群の平均 WBC 数はプラセボ群と経時的に類似した傾向を示した。

WBC 値への作用を詳しく調べたところ、減少は主にリンパ球数の減少によるものであった。BG00012 BID 群における平均リンパ球数は、投与 4 週目から投与 24 週目にかけて（24 週間）及び投与 48 週目にかけてベースライン時から着実な減少傾向を示した。BG00012 BID 群の平均リンパ球数は、ベースライン値の $1.97 \times 10^9/L$ から投与 24 週目には $1.48 \times 10^9/L$ 、投与 48 週目には $1.34 \times 10^9/L$ に減少した（2.7.4.8 Appendix Table 225）。ベースライン時から投与 24 週目及び投与 48 週目の平均減少率は、それぞれ約 22%及び約 30%であった（2.7.4.8 Appendix Table 231）。BG00012 TID 群でも同様に、平均リンパ球数がベースライン値の $2.00 \times 10^9/L$ から投与 24 週目には $1.58 \times 10^9/L$ 、投与 48 週目には $1.44 \times 10^9/L$ に減少し（2.7.4.8 Appendix Table 225）、その後定常状態となり、ベースライン時から投与 24 週目及び投与 48 週目の平均減少率は、それぞれ約 18%及び約 25%であった（2.7.4.8 Appendix Table 231）。両 BG00012 群におけるベースライン後の平均リンパ球数はプラセボ群よりも下回っていたが、全ての評価時点（24 週間から 2 年間）で基礎値下限（LLN）以上であった（2.7.4.8 Appendix Figure 20）。GA 群の平均リンパ球数は、プラセボ群と経時的に類似した傾向を示した。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データの BG00012 BID 群における平均好酸球数は、ベースライン時（ $0.134 \times 10^9/L$ ）から増加し、投与 4 週目で最大（ $0.322 \times 10^9/L$ ）になった（2.7.4.8 Appendix Table 225）。この平均値のベースライン時からの増加は一過性で、投与 12 週目までにベ

ースライン時まで戻り、プラセボ群の値と同程度のレベルになった。GA 群でも、平均好酸球数にベースライン時 ($0.12 \times 10^9/L$) から投与 8 週目 ($0.23 \times 10^9/L$) にかけて増加が認められた。その後、GA 群の平均好酸球数は経時的に減少したが、一貫してベースラインレベルを上回り、投与 2 年目までのその後の全ての時点でプラセボ群及び BG00012 群の平均値よりわずかに高かった (2.7.4.8 Appendix Table 225)。

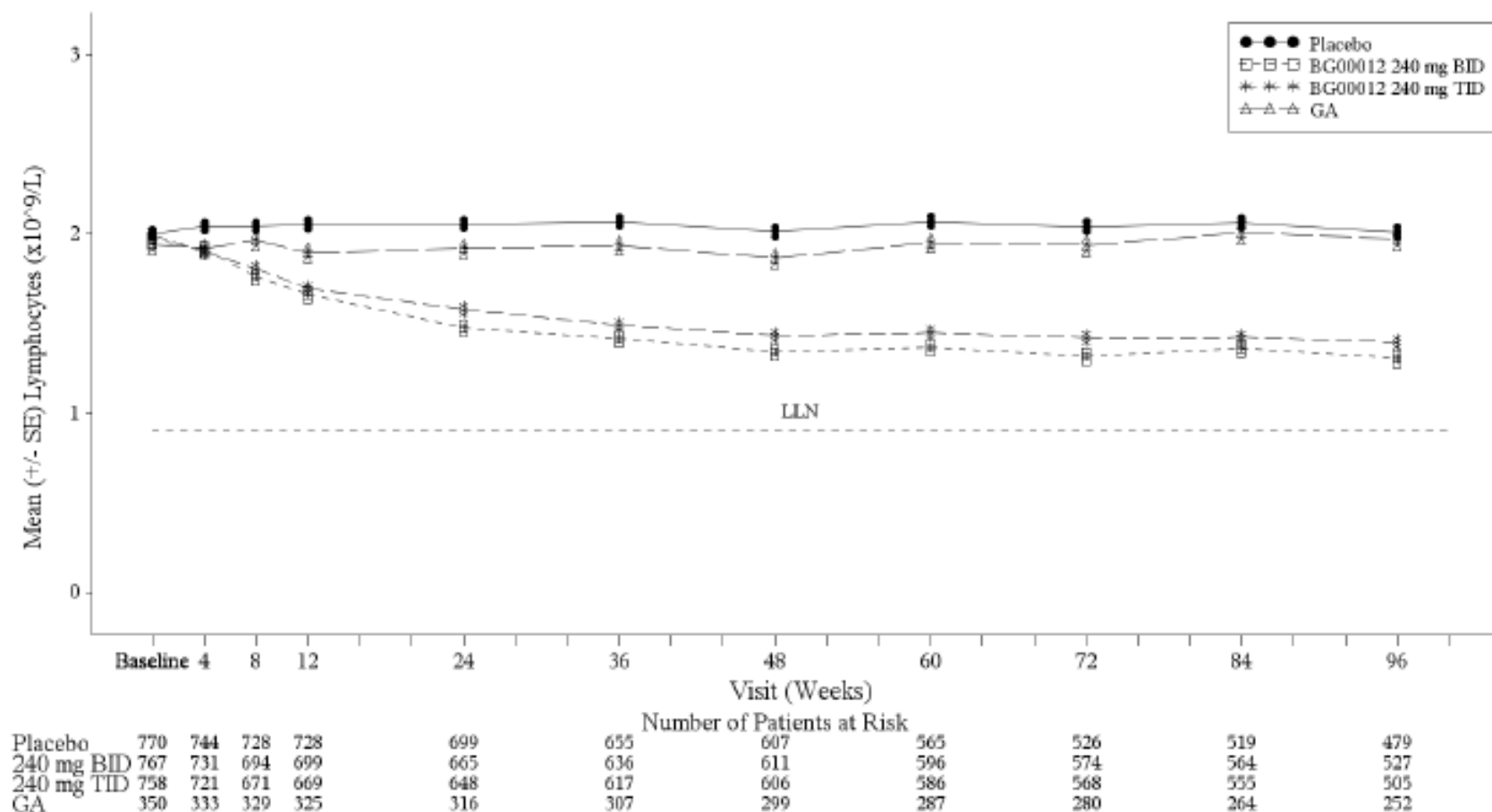


NOTE : LLN is lower limit in std unit. If there are multiple values of LLN for a given parameter, highest LLN is shown. SE-Standard Error.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/F-LB-WBC-LYM-A

DATE: 23OCT2015

図 2.7.4.3.1.2.1-1 血液学的パラメーター（WBC 数及びリンパ球数）の推移 - 平均値 ($\pm$ 標準誤差): 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (2 年間)



NOTE : LLN is lower limit in std unit. If there are multiple values of LLN for a given parameter, highest LLN is shown. SE=Standard Error.
SOURCE: BG12MS/JAPAN/F-LB-WBC-LYM-A

DATE: 22OCT2015

図 2.7.4.3.1.2.1-1 血液学的パラメーター（白血球数及びリンパ球数）の推移 - 平均値（±標準誤差）：109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データの BG00012 BID 群及び TID 群では、プラセボ群に比べ、WBC 数がベースライン時よりも低値にシフトした被験者の割合が高かった（24 週間：プラセボ群、BG00012 BID 群、及び BG00012 TID 群でそれぞれ 3%、10%、及び 8%、2 年間：それぞれ 7%、21%、及び 19%）。同様に、リンパ球数についても、BG00012 群ではプラセボ群に比べ、ベースライン時から低値にシフトした被験者の割合が高かった（24 週間：それぞれ 3%、18%、及び 14%、2 年間：それぞれ 4%、37%、及び 29%）（それぞれ表 2.7.4.3.1.2.1-1 及び [2.7.4.8 Appendix Table 226](#)）。BG00012 群ではプラセボ群に比べ、好中球数が低値にシフトした被験者の割合もわずかに高かった（24 週間：プラセボ群、BG00012 BID 群、及び BG00012 TID 群でそれぞれ 3%、6%、及び 5%、2 年間：それぞれ 7%、11%、及び 11%）が、BG00012 BID 群及び TID 群における好中球数のベースライン時からの平均減少数は小さかったため、臨床的に意義のある差とみなされなかった（[2.7.4.8 Appendix Table 230, Table 231](#)）。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間及び 2 年間）における WBC 数及びリンパ球数のベースライン時からベースライン後最小値までのシフトを、カテゴリー別に表 2.7.4.3.1.2.1-3、表 2.7.4.3.1.2.1-4、表 2.7.4.3.1.2.1-5、及び表 2.7.4.3.1.2.1-6 に示す。ベースライン時では、大半の被験者の WBC 数及びリンパ球数が基準値内であった。概して、ベースライン時の WBC 数及びリンパ球数が低値であった被験者の大半は、同じカテゴリー内に留まるか、1 カテゴリー上又は下にシフトする傾向があった。

BG00012 BID 群及び TID 群では、プラセボ群に比べ、好酸球数が高値にシフトした被験者の割合が高かった（24 週間：プラセボ群、BG00012 BID 群、及び BG00012 TID 群でそれぞれ 2%、12%、及び 9%、2 年間：それぞれ 3%、13%、及び 10%）（それぞれ表 2.7.4.3.1.2.1-1 及び [2.7.4.8 Appendix Table 226](#)）。GA 群における好酸球数の高値へのシフトの発現率（24 週間：7%、2 年間：9%）も、プラセボ群（それぞれ 2%及び 3%）に比べて高かった。

表 2.7.4.3.1.2.1-1 血液学的検査パラメーターのベースライン時からの推移の要約：109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）

Page 1 of 2

Laboratory Parameters	Placebo		BG000012 240 mg BID		BG000012 240 mg TID	
	Shift to Low (a)	Shift to High (b)	Shift to Low (a)	Shift to High (b)	Shift to Low (a)	Shift to High (b)
WBC	26/751 (3)	92/743 (12)	72/738 (10)	100/722 (14)	62/730 (8)	88/709 (12)
Lymphocytes	19/758 (3)	14/764 (2)	137/746 (18)	8/755 (1)	107/738 (14)	5/739 (<1)
Neutrophils	23/747 (3)	101/736 (14)	43/741 (6)	117/719 (16)	35/730 (5)	116/704 (16)
Monocytes	8/763 (1)	15/763 (2)	10/753 (1)	8/753 (1)	5/743 (<1)	8/739 (1)
Eosinophils		13/757 (2)		88/752 (12)		68/740 (9)
Basophils		13/762 (2)		10/751 (1)		6/739 (<1)
RBC	69/722 (10)	2/763 (<1)	94/718 (13)	2/754 (<1)	104/700 (15)	3/742 (<1)
Hemoglobin	47/722 (7)	5/761 (<1)	62/718 (9)	0/755	61/714 (9)	2/743 (<1)
Hematocrit	43/752 (6)	15/760 (2)	52/737 (7)	4/751 (<1)	51/728 (7)	8/739 (1)
Platelets	8/757 (1)	52/729 (7)	10/750 (1)	44/720 (6)	7/741 (<1)	60/710 (8)

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

2: Baseline is defined as the latest available value prior to or on the date of first exposure to study treatment.

3: Entries are number low (or high)/number at risk. Number at risk for shift to low (or high) is the number of subjects whose baseline value was not low (or high) and who had at least one post-baseline value. Numbers in parentheses are percentages based on number at risk.

(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.

(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-LB-HE-SHFT-A-24W.SAS

DATE: 16OCT2015

表 2.7.4.3.1.2.1-1 血液学的検査パラメーターのベースライン時からの推移の要約：109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）

Page 2 of 2

Laboratory Parameters	Total BG00012		GA	
	Shift to Low (a)	Shift to High (b)	Shift to Low (a)	Shift to High (b)
WBC	134/1468 (9)	188/1431 (13)	9/334 (3)	48/333 (14)
Lymphocytes	244/1484 (16)	13/1494 (<1)	10/342 (3)	2/346 (<1)
Neutrophils	78/1471 (5)	233/1423 (16)	7/338 (2)	57/327 (17)
Monocytes	15/1496 (1)	16/1492 (1)	2/343 (<1)	6/345 (2)
Eosinophils		156/1492 (10)		25/346 (7)
Basophils		16/1490 (1)		4/344 (1)
RBC	198/1418 (14)	5/1496 (<1)	35/326 (11)	1/344 (<1)
Hemoglobin	123/1432 (9)	2/1498 (<1)	21/328 (6)	0/346
Hematocrit	103/1465 (7)	12/1490 (<1)	24/342 (7)	3/346 (<1)
Platelets	17/1491 (1)	104/1430 (7)	3/341 (<1)	23/332 (7)

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

2: Baseline is defined as the latest available value prior to or on the date of first exposure to study treatment.

3: Entries are number low (or high)/number at risk. Number at risk for shift to low (or high) is the number of subjects whose baseline value was not low (or high) and who had at least one post-baseline value. Numbers in parentheses are percentages based on number at risk.

(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.

(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-LB-HE-SHFT-A-24W.SAS

DATE: 16OCT2015

109MS305 試験（パート 1）において、BG00012 群の平均 WBC 数は経時的に減少した（2.7.4.8 Appendix Figure 21, Table 229）。WBC 分画を調べたところ、減少は主にリンパ球数の減少によるものであった。投与 24 週目の BG00012 群の平均 WBC 数は、ベースライン時の $6.1 \times 10^9/L$ から $5.7 \times 10^9/L$ まで減少した。ベースライン時からの平均減少数は、 $0.307 \times 10^9/L$ であった（2.7.4.8 Appendix Table 229, Table 232, Figure 21, Figure 22）。BG00012 BID 群の平均値は、投与 4 週目以降、プラセボ群の平均値を下回ったが、全ての時点で基準値内であった（2.7.4.8 Appendix Figure 21）。日本人被験者集団における平均 WBC 数も同様に、経時的に減少した（2.7.4.8 Appendix Table 229）。

109MS305 試験（パート 1）では、リンパ球数について、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データと類似する結果が認められた。BG00012 群における平均リンパ球数は、投与 4 週目以降、投与 24 週目にかけてベースライン時から着実な減少傾向を示した。BG00012 BID 群における投与 24 週目の平均リンパ球数は、ベースライン時から約 16%減少した（2.7.4.8 Appendix Table 233）。平均リンパ球数は、ベースライン時の $1.72 \times 10^9/L$ から $-0.32 \times 10^9/L$ 変化し、投与 24 週目に $1.40 \times 10^9/L$ になった（5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 393, 2.7.4.8 Appendix Table 232, Figure 22）。BG00012 BID 群では、投与 24 週目の平均 WBC 数がベースライン値と比べて約 3%減少した（2.7.4.8 Appendix Table 233）。BG00012 群の平均リンパ球数は、ベースライン以降、プラセボ群の平均値を下回ったが、全ての時点で基準値内であった（2.7.4.8 Appendix Figure 22）。日本人被験者集団におけるリンパ球数の平均変化量は、同様のパターンに従い（2.7.4.8 Appendix Table 232 及び 5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 396）、BG00012 BID 群における平均リンパ球数はベースライン時（ $1.73 \times 10^9/L$ ）から投与 20 週目（ $1.42 \times 10^9/L$ ）まで徐々に減少したが、平均数は依然として基準値内であった。

109MS305 試験（パート 1）における総 WBC 数及びリンパ球数のベースライン時からのシフトを表 2.7.4.3.1.2.1-2 に示す。概して、プラセボ群及び BG00012 群の被験者における WBC 数は、基準値又は高値から低値にシフトした。WBC 数のこの低値へのシフトは、主にリンパ球数の低値へのシフトによるものであった。

109MS305 試験（パート 1）の BG00012 BID 群では、平均好酸球数がベースライン時（ $0.16 \times 10^9/L$ ）から投与 4 週目にかけて増加した（ $0.31 \times 10^9/L$ ）（2.7.4.8 Appendix Table 229, Figure 22）。このベースライン時からの増加は一過性で、投与 8 週目までにベースライン値まで戻り、プラセボ群の値と同程度になった（2.7.4.8 Appendix Figure 22）。

109MS305 試験（パート 2）では、BID/BID 群における WBC 数及びリンパ球数の減少がプラセボ/BID 群に比べて小さかった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 383）。109MS305 試験（パート 1）と同様に、プラセボ/BID 群では BG00012 の投与開始に伴い、平均リンパ球数が 109MS305 試験（パート 2）のベースラインである投与 24 週目から投与 72 週目にかけて約 23%減少したが、平均リンパ球数は基準値内で推移した（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 405）。日本人被験者集団における WBC 数及びリンパ球数の経時的な減少は、全被験者集団と同程度であった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 407）。

109MS305 試験（パート 2）の BID/BID 群において、リンパ球、好中球、赤血球、ヘモグロビン、及びヘマトクリットが低値にシフトした被験者の割合はそれぞれ 14%、15%、14%、7%、及び 8%だったのに対し、好中球が高値にシフト被験者の割合は 4%であった。その他のいずれの血液学的パラメーターにおいても、ベースライン時から高値又は低値にシフトした被験者の割合は低かった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 72）。

いずれの血液学的パラメーターにおいても、ベースライン時からのシフトに関して全被験者集団と日本人被験者集団の間に顕著な差は認められなかった (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 414)。

109MS305 試験 (パート 2) において、その他の白血球パラメーター (好酸球、好中球、単球、及び好塩基球) の平均値に重要な経時的変化はみられず、プラセボ/BID 群及び BID/BID 群のいずれにおいても平均値は基準値内であった (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 383 and Table 397)。

表 2.7.4.3.1.2.1-2 血液学的検査パラメーターのベースライン時からの推移の要約：109MS305 試験（パート 1）

Laboratory Parameters	Placebo		BG00012 240 mg BID	
	Shift to Low (a)	Shift to High (b)	Shift to Low (a)	Shift to High (b)
WBC	15/106 (14)	9/112 (8)	18/101 (18)	15/110 (14)
Lymphocytes	7/110 (6)	0/113	31/107 (29)	0/111
Neutrophils	12/107 (11)	12/112 (11)	20/104 (19)	24/110 (22)
Monocytes	4/112 (4)	0/113	4/110 (4)	1/111 (<1)
Eosinophils	0/113	2/113 (2)	0/111	13/109 (12)
Basophils	0/113	1/113 (<1)	0/111	1/111 (<1)
RBC	23/92 (25)	1/113 (<1)	26/95 (27)	0/111
Hemoglobin	9/100 (9)	0/113	13/104 (13)	0/111
Hematocrit	6/107 (6)	0/113	8/110 (7)	0/111
Platelets	2/113 (2)	4/112 (4)	3/110 (3)	6/110 (5)

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

2: Entries are number low (or high)/number at risk. Number at risk for shift to low (or high) is the number of subjects whose baseline value was not low (or high) and who had at least one post-baseline value.

Numbers in parentheses are percentages based on number at risk.

(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.

(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-LB-SHIFT-HM.SAS

DATE: 25SEP2015

長期継続投与試験である 109MS303 試験では、投与 48 週目以降 7 年間の投与期間中、WBC 数及びリンパ球数の平均値は基準値内で安定していたが、一部の被験者は中等度又は重度の持続性リンパ球減少症を伴ったまま BG00012 療法を継続した (5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 228)。

2.7.4.3.1.2.1.1 臨床的に意義のある可能性がある値の解析

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間及び 2 年間) では、BG00012 BID 群及び TID 群における臨床的に意義のある可能性がある WBC 数低値 ($3.0 \times 10^9/L$ 未満) の発現率 (24 週間: いずれも 2%、2 年間: それぞれ 7% 及び 5%) が、プラセボ群 (24 週間及び 2 年間でそれぞれ 1% 未満 及び 1%) に比べて高く、GA 群における発現率 (24 週間及び 2 年間でそれぞれ 1% 未満 及び 2%) はプラセボ群と同程度であった (それぞれ表 2.7.4.3.1.2.1-7 及び 2.7.4.8 Appendix Table 227)。

BG00012 BID 群及び TID 群では、プラセボ群に比べ、投与 24 週目に臨床的に意義のある可能性があるリンパ球数低値 ($0.8 \times 10^9/L$ 未満) が多くの被験者に認められた (それぞれ 12%、9%、及び 2%)。臨床的に意義のある可能性がある異常値 ($0.5 \times 10^9/L$ 未満) を示した被験者の割合は、全ての群で同程度であった (1% 未満 ~ 1%) (表 2.7.4.3.1.2.1-7)。GA 群におけるこれら 2 つのカテゴリー ($0.8 \times 10^9/L$ 未満 及び $0.5 \times 10^9/L$ 未満) の異常値の発現率は、プラセボ群と同程度であった (それぞれ 2% 及び 1% 未満)。

BG00012 BID 群及び TID 群では、プラセボ群に比べ、投与 2 年目に臨床的に意義のある可能性があるリンパ球数低値 ($0.8 \times 10^9/L$ 未満) が多くの被験者に認められ (それぞれ 28%、22%、及び 3%)、臨床的に意義のある可能性がある異常値 ($0.5 \times 10^9/L$ 未満) の値を示す被験者も多かった (それぞれ 6%、3%、及び 1% 未満) (2.7.4.8 Appendix Table 227)。GA 群におけるこれら 2 つのカテゴリー ($0.8 \times 10^9/L$ 未満 及び $0.5 \times 10^9/L$ 未満) の異常値の発現率は、プラセボ群と同程度であった (それぞれ 4% 及び 1% 未満)。

併合データ (24 週間又は 2 年間) において、プラセボ群、BG00012 BID 群、BG00012 TID 群、並びに GA 群で WBC 数及びリンパ球数がベースライン後に LLN を下回った大半の被験者におけるベースライン後の最小値は、CTC グレード 1 又はグレード 2 に分類された。プラセボ群、BG00012 BID 群、及び BG00012 TID 群において、WBC 数の最小値が CTC グレード 3 に分類された被験者の割合は低く (1% 未満)、CTC グレード 4 にあたる WBC 値を示した被験者の報告はなかった (2.7.4.8 Appendix Figure 39, Figure 40)。プラセボ群、BG00012 BID 群、及び BG00012 TID 群において、リンパ球数のベースライン後最も低い値が CTC グレード 3 に分類された被験者の割合は、それぞれ 1%、6%、及び 3% であった (2.7.4.8 Appendix Figure 41)。BG00012 BID 群 (109MS302 試験) の 1 例 (0.1%) で、投与 72 週目に CTC グレード 4 に分類されるリンパ球数 ($0.14 \times 10^9/L$) が認められたが、試験のプラセボ対照期終了までに $0.29 \times 10^9/L$ まで回復し、投与を継続したにもかかわらず、長期継続投与試験である 109MS303 試験の投与 12 週目までに $0.41 \times 10^9/L$ になった。これらの低いリンパ球数に付随する感染の報告はなかった。

WBC 数、リンパ球数、又は好中球数の値が CTC グレード 3 以上にシフトした被験者の一覧を、5.3.5.1-2 109MS301, Appendix 16.2.8, Table 4、5.3.5.1-3 109MS302, Appendix 16.2.8, Table 4、5.3.5.2-1 109MS303, Appendix 16.2.8, Table 4、及び 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 169 に示す。C-1900 試験において WBC 数又はリンパ球数の値がベースライン後に異常値 (それぞれ 1×基準値

上限[ULN]超及び $1 \times \text{LLN}$ 未満)にシフトした被験者の一覧を [5.3.5.1-1 C-1900, Section 14.3.3, Table 14.3-87](#) に示す。

試験来院ごとに、低リンパ球数のカテゴリー解析 (LLN 以上、 $0.8 \times 10^9/\text{L}$ 以上 LLN 未満、 $0.7 \times 10^9/\text{L}$ 以上 $0.8 \times 10^9/\text{L}$ 未満、 $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 以上 $0.7 \times 10^9/\text{L}$ 未満、 $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 未満のカテゴリーを使用) を実施したが、図に示すカテゴリーは LLN 以上 ([2.7.4.8 Appendix Figure 35](#) を除く)、 $0.8 \times 10^9/\text{L}$ 以上 LLN 未満、 $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 以上 $0.8 \times 10^9/\text{L}$ 未満、 $0.2 \times 10^9/\text{L}$ 以上 $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 未満、及び $0.2 \times 10^9/\text{L}$ 未満である。リンパ球数が LLN 未満の発現率は投与 24 週目あたりから高くなり始め、投与 96 週目まで高く、平均リンパ球数の全体的な経時変化パターンに一致した ([2.7.4.8 Appendix Figure 35](#))。

BG00012 投与を受け、ベースライン後にリンパ球数が 1 回以上 $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 未満になった被験者の部分集団を対象に、同様のカテゴリー解析を実施した。概して、リンパ球数 $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 未満の被験者の割合は、投与 48 週目頃から高くなり始め、投与 96 週目まで高かった ([2.7.4.8 Appendix Figure 36](#))。

表 2.7.4.3.1.2.1-3 ベースライン時からベースライン後最小値へのシフト - WBC (総数、 $\times 10^9/L$) : 併合データ (109MS301 試験及び 109MS302 試験) - 24 週間

Page 1 of 3

Baseline	Minimum post-baseline value					Unknown
	$\geq 1 \times LLN$	$< LLN - 3.0$	$< 3.0 - 2.0$	$< 2.0 - 1.0$	< 1.0	
Placebo						
$\geq 1 \times LLN$	723 (94)	23 (3)	2 (<1)	1 (<1)	0	6 (<1)
$< LLN - 3.0$	11 (1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	0
$< 3.0 - 2.0$	0	0	0	0	0	0
$< 2.0 - 1.0$	0	0	0	0	0	0
< 1.0	0	0	0	0	0	0
Unknown	2 (<1)	0	0	0	0	0
BG00012 240 mg BID						
$\geq 1 \times LLN$	666 (87)	60 (8)	10 (1)	0	0	12 (2)
$< LLN - 3.0$	9 (1)	6 (<1)	2 (<1)	0	0	0
$< 3.0 - 2.0$	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
$< 2.0 - 1.0$	0	0	0	0	0	0
< 1.0	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

2: Baseline is defined as the latest available value prior to or on the date of first exposure to study treatment.

3: LLN = lower limit of normal.

4: Numbers in parentheses are percentages based upon the numbers of subjects in safety population.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-LB-SHFT-WBC-A-24W.SAS

DATE: 16OCT2015

表 2.7.4.3.1.2.1-3 ベースライン時からベースライン後最小値へのシフト - WBC (総数、 $\times 10^9/L$) : 併合データ (109MS301 試験及び 109MS302 試験) - 24 週間

Page 2 of 3

Baseline	Minimum post-baseline value					Unknown
	$\geq 1 \times LLN$	$< LLN - 3.0$	$< 3.0 - 2.0$	$< 2.0 - 1.0$	< 1.0	
BG00012 240 mg TID						
$\geq 1 \times LLN$	667 (88)	51 (7)	10 (1)	0	0	15 (2)
$< LLN - 3.0$	5 (<1)	5 (<1)	4 (<1)	0	0	0
$< 3.0 - 2.0$	0	0	0	0	0	1 (<1)
$< 2.0 - 1.0$	0	0	0	0	0	0
< 1.0	0	0	0	0	0	0
Unknown	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
Total BG00012						
$\geq 1 \times LLN$	1333 (87)	111 (7)	20 (1)	0	0	27 (2)
$< LLN - 3.0$	14 (<1)	11 (<1)	6 (<1)	0	0	0
$< 3.0 - 2.0$	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
$< 2.0 - 1.0$	0	0	0	0	0	0
< 1.0	0	0	0	0	0	0
Unknown	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	0

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

2: Baseline is defined as the latest available value prior to or on the date of first exposure to study treatment.

3: LLN = lower limit of normal.

4: Numbers in parentheses are percentages based upon the numbers of subjects in safety population.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-LB-SHFT-WBC-A-24W.SAS

DATE: 16OCT2015

表 2.7.4.3.1.2.1-3 ベースライン時からベースライン後最小値へのシフト - WBC (総数、 $\times 10^9/L$) : 併合データ (109MS301 試験及び 109MS302 試験) - 24 週間

Page 3 of 3

Baseline	Minimum post-baseline value					Unknown
	$\geq 1 \times LLN$	$< LLN - 3.0$	$< 3.0 - 2.0$	$< 2.0 - 1.0$	< 1.0	
GA						
$\geq 1 \times LLN$	324 (92)	7 (2)	2 (<1)	0	0	4 (1)
$< LLN - 3.0$	8 (2)	3 (<1)	0	0	0	0
$< 3.0 - 2.0$	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
$< 2.0 - 1.0$	0	0	0	0	0	0
< 1.0	0	0	0	0	0	0
Unknown	1 (<1)	0	0	0	0	0

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

2: Baseline is defined as the latest available value prior to or on the date of first exposure to study treatment.

3: LLN = lower limit of normal.

4: Numbers in parentheses are percentages based upon the numbers of subjects in safety population.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-LB-SHFT-WBC-A-24W.SAS

DATE: 16OCT2015

表 2.7.4.3.1.2.1-4 ベースライン時からベースライン後最小値へのシフトの要約 - WBC (総数、 $\times 10^9/L$) : 併合データ (109MS301 試験及び
109MS302 試験) - 2 年間

Page 1 of 3

Baseline	Minimum post-baseline value					Unknown
	$\geq 1 \times LLN$	$< LLN - 3.0$	$< 3.0 - 2.0$	$< 2.0 - 1.0$	< 1.0	
Placebo						
$\geq 1 \times LLN$	696 (90)	46 (6)	7 (<1)	1 (<1)	0	6 (<1)
$< LLN - 3.0$	7 (<1)	6 (<1)	1 (<1)	0	0	0
$< 3.0 - 2.0$	0	0	0	0	0	0
$< 2.0 - 1.0$	0	0	0	0	0	0
< 1.0	0	0	0	0	0	0
Unknown	1 (<1)	0	0	0	0	0
BG00012 240 mg BID						
$\geq 1 \times LLN$	582 (76)	109 (14)	40 (5)	5 (<1)	0	12 (2)
$< LLN - 3.0$	6 (<1)	4 (<1)	7 (<1)	0	0	0
$< 3.0 - 2.0$	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
$< 2.0 - 1.0$	0	0	0	0	0	0
< 1.0	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	2 (<1)	0	0	0

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

2: Baseline is defined as the latest available value prior to or on the date of first exposure to study treatment.

3: LLN = lower limit of normal.

4: Numbers in parentheses are percentages based upon the numbers of subjects in safety population.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-LB-SHFT-WBC-A.SAS

DATE: 07OCT2015

表 2.7.4.3.1.2.1-4 ベースライン時からベースライン後最小値へのシフトの要約 - WBC (総数、 $\times 10^9/L$) : 併合データ (109MS301 試験及び 109MS302 試験) - 2 年間

Page 2 of 3

Baseline	Minimum post-baseline value					Unknown
	$\geq 1 \times LLN$	$< LLN - 3.0$	$< 3.0 - 2.0$	$< 2.0 - 1.0$	< 1.0	
BG00012 240 mg TID						
$\geq 1 \times LLN$	590 (78)	104 (14)	33 (4)	1 (<1)	0	15 (2)
$< LLN - 3.0$	2 (<1)	6 (<1)	6 (<1)	0	0	0
$< 3.0 - 2.0$	0	0	0	0	0	1 (<1)
$< 2.0 - 1.0$	0	0	0	0	0	0
< 1.0	0	0	0	0	0	0
Unknown	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
Total BG00012						
$\geq 1 \times LLN$	1172 (77)	213 (14)	73 (5)	6 (<1)	0	27 (2)
$< LLN - 3.0$	8 (<1)	10 (<1)	13 (<1)	0	0	0
$< 3.0 - 2.0$	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
$< 2.0 - 1.0$	0	0	0	0	0	0
< 1.0	0	0	0	0	0	0
Unknown	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

2: Baseline is defined as the latest available value prior to or on the date of first exposure to study treatment.

3: LLN = lower limit of normal.

4: Numbers in parentheses are percentages based upon the numbers of subjects in safety population.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-LB-SHFT-WBC-A.SAS

DATE: 07OCT2015

表 2.7.4.3.1.2.1-4 ベースライン時からベースライン後最小値へのシフトの要約 - WBC (総数、 $\times 10^9/L$) : 併合データ (109MS301 試験及び
109MS302 試験) - 2 年間

Page 3 of 3

Baseline	Minimum post-baseline value					Unknown
	$\geq 1 \times LLN$	$< LLN - 3.0$	$< 3.0 - 2.0$	$< 2.0 - 1.0$	< 1.0	
GA						
$\geq 1 \times LLN$	309 (88)	19 (5)	5 (1)	0	0	4 (1)
$< LLN - 3.0$	4 (1)	6 (2)	1 (<1)	0	0	0
$< 3.0 - 2.0$	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
$< 2.0 - 1.0$	0	0	0	0	0	0
< 1.0	0	0	0	0	0	0
Unknown	1 (<1)	0	0	0	0	0

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

2: Baseline is defined as the latest available value prior to or on the date of first exposure to study treatment.

3: LLN = lower limit of normal.

4: Numbers in parentheses are percentages based upon the numbers of subjects in safety population.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-LB-SHFT-WBC-A.SAS

DATE: 07OCT2015

表 2.7.4.3.1.2.1-5 ベースライン時からベースライン後最小値へのシフトの要約 - リンパ球 ($\times 10^9/L$) : 併合データ (109MS301 試験及び 109MS302 試験) - 2 年間

Page 1 of 3

Baseline	Minimum post-baseline value					Unknown
	$\geq 1 \times LLN$	$< LLN - 0.8$	$< 0.8 - 0.5$	$< 0.5 - 0.2$	< 0.2	
Placebo						
$\geq 1 \times LLN$	725 (94)	13 (2)	16 (2)	3 (<1)	0	6 (<1)
$< LLN - 0.8$	3 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
$< 0.8 - 0.5$	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0
$< 0.5 - 0.2$	0	0	0	0	0	0
< 0.2	0	0	0	0	0	0
Unknown	1 (<1)	0	0	0	0	0
BG00012 240 mg BID						
$\geq 1 \times LLN$	467 (61)	76 (10)	159 (21)	41 (5)	1 (<1)	12 (2)
$< LLN - 0.8$	1 (<1)	0	3 (<1)	0	0	0
$< 0.8 - 0.5$	3 (<1)	0	3 (<1)	0	0	0
$< 0.5 - 0.2$	0	0	0	1 (<1)	0	0
< 0.2	0	0	0	0	0	0
Unknown	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

2: Baseline is defined as the latest available value prior to or on the date of first exposure to study treatment.

3: LLN = lower limit of normal.

4: Numbers in parentheses are percentages based upon the numbers of subjects in safety population.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-LB-SHFT-LYM-A.SAS

DATE: 08OCT2015

表 2.7.4.3.1.2.1-5 ベースライン時からベースライン後最小値へのシフトの要約 - リンパ球 ($\times 10^9/L$) : 併合データ (109MS301 試験及び 109MS302 試験) - 2 年間

Page 2 of 3

Baseline	Minimum post-baseline value					Unknown
	$\geq 1 \times LLN$	$< LLN - 0.8$	$< 0.8 - 0.5$	$< 0.5 - 0.2$	< 0.2	
BG00012 240 mg TID						
$\geq 1 \times LLN$	525 (69)	57 (8)	131 (17)	23 (3)	0	15 (2)
$< LLN - 0.8$	0	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0
$< 0.8 - 0.5$	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
$< 0.5 - 0.2$	0	0	0	0	0	0
< 0.2	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	2 (<1)	0	0	0
Total BG00012						
$\geq 1 \times LLN$	992 (65)	133 (9)	290 (19)	64 (4)	1 (<1)	27 (2)
$< LLN - 0.8$	1 (<1)	0	5 (<1)	1 (<1)	0	0
$< 0.8 - 0.5$	5 (<1)	0	4 (<1)	0	0	1 (<1)
$< 0.5 - 0.2$	0	0	0	1 (<1)	0	0
< 0.2	0	0	0	0	0	0
Unknown	1 (<1)	0	3 (<1)	0	0	0

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

2: Baseline is defined as the latest available value prior to or on the date of first exposure to study treatment.

3: LLN = lower limit of normal.

4: Numbers in parentheses are percentages based upon the numbers of subjects in safety population.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-LB-SHFT-LYM-A.SAS

DATE: 08OCT2015

表 2.7.4.3.1.2.1-5 ベースライン時からベースライン後最小値へのシフトの要約 - リンパ球 ($\times 10^9/L$) : 併合データ (109MS301 試験及び 109MS302 試験) - 2 年間

Page 3 of 3

Baseline	Minimum post-baseline value					Unknown
	$\geq 1 \times LLN$	$< LLN - 0.8$	$< 0.8 - 0.5$	$< 0.5 - 0.2$	< 0.2	
GA						
$\geq 1 \times LLN$	325 (93)	6 (2)	9 (3)	1 (<1)	0	4 (1)
$< LLN - 0.8$	0	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
$< 0.8 - 0.5$	0	0	1 (<1)	0	0	0
$< 0.5 - 0.2$	0	0	0	0	0	0
< 0.2	0	0	0	0	0	0
Unknown	1 (<1)	0	0	0	0	0

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

2: Baseline is defined as the latest available value prior to or on the date of first exposure to study treatment.

3: LLN = lower limit of normal.

4: Numbers in parentheses are percentages based upon the numbers of subjects in safety population.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-LB-SHFT-LYM-A.SAS

DATE: 08OCT2015

表 2.7.4.3.1.2.1-6 ベースライン時からベースライン後最小値へのシフトの要約 - リンパ球 ($\times 10^9/L$) : 併合データ (109MS301 試験及び 109MS302 試験) - 24 週間

Page 1 of 3

Baseline	Minimum post-baseline value					Unknown
	$\geq 1 \times LLN$	$< LLN - 0.8$	$< 0.8 - 0.5$	$< 0.5 - 0.2$	< 0.2	
Placebo						
$\geq 1 \times LLN$	737 (96)	8 (1)	9 (1)	2 (<1)	0	6 (<1)
$< LLN - 0.8$	4 (<1)	0	0	0	0	0
$< 0.8 - 0.5$	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0
$< 0.5 - 0.2$	0	0	0	0	0	0
< 0.2	0	0	0	0	0	0
Unknown	2 (<1)	0	0	0	0	0
BG00012 240 mg BID						
$\geq 1 \times LLN$	608 (79)	47 (6)	80 (10)	9 (1)	0	12 (2)
$< LLN - 0.8$	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0
$< 0.8 - 0.5$	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0
$< 0.5 - 0.2$	0	0	0	1 (<1)	0	0
< 0.2	0	0	0	0	0	0
Unknown	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

2: Baseline is defined as the latest available value prior to or on the date of first exposure to study treatment.

3: LLN = lower limit of normal.

4: Numbers in parentheses are percentages based upon the numbers of subjects in safety population.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-LB-SHFT-LYM-A-24W.SAS

DATE: 16OCT2015

表 2.7.4.3.1.2.1-6 ベースライン時からベースライン後最小値へのシフトの要約 - リンパ球 ($\times 10^9/L$): 併合データ (109MS301 試験及び 109MS302 試験) - 24 週間

Page 2 of 3

Baseline	Minimum post-baseline value					Unknown
	$\geq 1 \times LLN$	$< LLN - 0.8$	$< 0.8 - 0.5$	$< 0.5 - 0.2$	< 0.2	
BG00012 240 mg TID						
$\geq 1 \times LLN$	630 (83)	40 (5)	58 (8)	8 (1)	0	15 (2)
$< LLN - 0.8$	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0	0
$< 0.8 - 0.5$	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
$< 0.5 - 0.2$	0	0	0	0	0	0
< 0.2	0	0	0	0	0	0
Unknown	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
Total BG00012						
$\geq 1 \times LLN$	1238 (81)	87 (6)	138 (9)	17 (1)	0	27 (2)
$< LLN - 0.8$	2 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	0	0	0
$< 0.8 - 0.5$	5 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	0	1 (<1)
$< 0.5 - 0.2$	0	0	0	1 (<1)	0	0
< 0.2	0	0	0	0	0	0
Unknown	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0	0

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

2: Baseline is defined as the latest available value prior to or on the date of first exposure to study treatment.

3: LLN = lower limit of normal.

4: Numbers in parentheses are percentages based upon the numbers of subjects in safety population.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-LB-SHFT-LYM-A-24W.SAS

DATE: 16OCT2015

表 2.7.4.3.1.2.1-6 ベースライン時からベースライン後最小値へのシフトの要約 - リンパ球 ($\times 10^9/L$) : 併合データ (109MS301 試験及び 109MS302 試験) - 24 週間

Page 3 of 3

Baseline	Minimum post-baseline value					Unknown
	$\geq 1 \times \text{LLN}$	$< \text{LLN} - 0.8$	$< 0.8 - 0.5$	$< 0.5 - 0.2$	< 0.2	
GA						
$\geq 1 \times \text{LLN}$	331 (94)	6 (2)	3 (<1)	1 (<1)	0	4 (1)
$< \text{LLN} - 0.8$	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0
$< 0.8 - 0.5$	0	0	1 (<1)	0	0	0
$< 0.5 - 0.2$	0	0	0	0	0	0
< 0.2	0	0	0	0	0	0
Unknown	1 (<1)	0	0	0	0	0

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

2: Baseline is defined as the latest available value prior to or on the date of first exposure to study treatment.

3: LLN = lower limit of normal.

4: Numbers in parentheses are percentages based upon the numbers of subjects in safety population.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-LB-SHFT-LYM-A-24W.SAS

DATE: 16OCT2015

表 2.7.4.3.1.2.1-7 臨床的に意義のある可能性がある血液学的検査値異常：併合データ（109MS301 試験及び 109MS302 試験） - 24 週間

Page 1 of 2

Laboratory Parameters	Criterion	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012	GA
WBC (total) (x10 ⁹ /L)	Total n	765	757	744	1501	347
	<3.0	4 (<1)	13 (2)	14 (2)	27 (2)	3 (<1)
	>=16	15 (2)	8 (1)	12 (2)	20 (1)	6 (2)
Lymphocytes (x10 ⁹ /L)	Total n	765	757	744	1501	347
	<0.8	13 (2)	94 (12)	69 (9)	163 (11)	7 (2)
	<0.5	3 (<1)	10 (1)	8 (1)	18 (1)	1 (<1)
	>12	0	0	0	0	0
Neutrophils (x10 ⁹ /L)	Total n	765	757	744	1501	347
	<=1	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	1 (<1)
	<1.5	3 (<1)	6 (<1)	9 (1)	15 (<1)	2 (<1)
	>=12	20 (3)	11 (1)	15 (2)	26 (2)	6 (2)

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

2: Total n is the number of subjects in the safety population with at least one post-baseline value.
Numbers in parentheses are percentages using Total n as the denominator.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-LB-HE-OUTLIER-A-24W.SAS

DATE: 16OCT2015

表 2.7.4.3.1.2.1-7 臨床的に意義のある可能性のある血液学的検査値異常：併合データ（109MS301 試験及び 109MS302 試験） - 24 週間

Page 2 of 2

Laboratory Parameters	Criterion	Placebo	BG000012 240 mg BID	BG000012 240 mg TID	Total BG000012	GA
RBC ($\times 10^{12}/L$)	Total n	765	757	744	1501	347
	≤ 3.3	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
	≥ 6.8	0	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)
Hemoglobin (g/L)	Total n	765	757	744	1501	347
	≤ 100	21 (3)	18 (2)	13 (2)	31 (2)	7 (2)
Platelet count ($\times 10^9/L$)	Total n	765	754	744	1498	345
	≤ 100	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
	≥ 600	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

2: Total n is the number of subjects in the safety population with at least one post-baseline value.

Numbers in parentheses are percentages using Total n as the denominator.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/ISS/T-LB-HE-OUTLIER-A-24W.SAS

DATE: 16OCT2015

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）においてリンパ球数 $0.5 \times 10^9/L$ 未満を示した被験者に重篤な感染は報告されなかった（2.7.4.8 Appendix Table 156）。

109MS305 試験（パート 1）の BG00012 群における臨床的に重大な可能性のある WBC 数低値（ $3.0 \times 10^9/L$ 未満）が認められた被験者の割合は、プラセボ群（2%）よりも BG00012 群（13%）の方が高かった（表 2.7.4.3.1.2.1-8）。

臨床的に重大な可能性のあるリンパ球の異常値（ $0.8 \times 10^9/L$ 未満）が認められた被験者の割合は、プラセボ群（3%）よりも BG00012 群（22%）の方が高かった。BG00012 群の被験者の 2%及びプラセボ群の被験者の 1%未満において、リンパ球数が $0.5 \times 10^9/L$ 未満であった（表 2.7.4.3.1.2.1-8）。日本人被験者集団における臨床的に意義のある可能性のある WBC 数 $3.0 \times 10^9/L$ 未満及びリンパ球数の発現率は、同様のパターンを示した（5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 384）。

109MS305 試験（パート 1）のプラセボ群及び BG00012 群でベースライン後の WBC 数又はリンパ球数が LLN 未満であった被験者の大半で、ベースライン後の最小値が CTC グレード 1 又は 2 に分類された。WBC 数に関しては、CTC グレード 3 及び CTC グレード 4 に分類された被験者の報告はなかった（2.7.4.8 Appendix Figure 37）。リンパ球に関しては、プラセボ群及び BG00012 群でベースライン後の最小値が CTC グレード 3 に分類された被験者の割合はそれぞれ 1%及び 2%であった（2.7.4.8 Appendix Figure 38）。BG00012 投与を受けて CTC グレード 4 に分類されるリンパ球数を示した被験者はいなかった。日本人被験者集団において、ベースライン後の最小値が CTC グレード 3 に分類されたのは、プラセボ群の被験者のみであった（2%）（5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Figure 56）。

109MS305 試験（パート 1）における臨床的に意義のある可能性のある好中球数 $1.5 \times 10^9/L$ 未満の発現率は低く、プラセボ群（4%）と BG00012 群（6%）とで同程度であった。プラセボ群の被験者の 2%及び BG00012 群の被験者の 1%未満において、好中球数が $12 \times 10^9/L$ 以上であった。臨床的に意義のある可能性のある好中球数 $1 \times 10^9/L$ 以下の報告はなかった（表 2.7.4.3.1.2.1-8）。日本人被験者集団の BG00012 群における臨床的に意義のある可能性のある好中球数 $1.5 \times 10^9/L$ 未満の発現率（9%）は、プラセボ群（3%）に比べてわずかに高かった以外、全被験者集団と同様のパターンを示した（5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 384）。

ベースライン時からのシフトの要約及び WBC 数、リンパ球数、又は好中球数の値が CTC グレード 3 以上にシフトした被験者の一覧を、表 2.7.4.3.1.2.1-2 及び 5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Appendix 16.2.8 に示す。

BG00012 投与を受けた被験者において、白血球数減少又はリンパ球数減少に対応する SAE の報告はなかった（表 2.7.4.2.1.4.1.4-1）。

109MS305 試験（パート 2）における WBC 数及びリンパ球数について、意義のある可能性のある血液学的検査結果の詳細を、5.3.5.2-2 109MS305 Part II, 12.3.1.2 項に記載する。

109MS305 試験（パート 2）において、BG00012 群の 9 例（9%）に臨床的に意義のある可能性のある白血球数減少（ $3.0 \times 10^9/L$ 未満）が 1 件以上発現した（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 70）。臨床的に意義のある可能性のある白血球パラメーター値が認められたいずれの被験者にも、重篤な感染症は発現しなかった。BG00012 投与を受けた被験者において、白血球数減少に伴う SAE 及び治験薬の投与中止に至った事象は報告されなかった。

109MS305 試験（パート 2）において、BG00012 群の 27%に LLN 未満、23%に $0.8 \times 10^9/L$ 未満、16%に $0.7 \times 10^9/L$ 未満、19%に $0.5 \times 10^9 \sim 0.8 \times 10^9/L$ 未満、4%に $0.5 \times 10^9/L$ 未満のリンパ球数減少が

各 1 件以上発現した (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 74 and Appendix 16.2.7.1)。BID/BID 群においてリンパ球数減少に伴う重篤な感染症、SAE、及び治験薬の投与中止に至った事象の報告はなく、プラセボ/BID 群で $0.5 \times 10^9/L$ 未満のリンパ球数減少が発現した 1 例において、慢性扁桃炎の SAE が 1 件報告された。

臨床的に意義のある可能性がある好中球異常値 ($1.5 \times 10^9/L$ 未満) の BID/BID 群における発現率は低かった (3 例 [3%]) (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, 12.3.1.2 項)。また、その他の白血球パラメーターにおいて、臨床的に意義のある可能性がある異常値の報告はなかった (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 70)。臨床的に意義のある可能性があるヘモグロビン値 (100 g/L 以下) が BID/BID 群の 3 例、臨床的に意義のある可能性がある赤血球数 ($3.3 \times 10^{12}/L$ 以下) が BID/BID 群の 1 例に認められた。BID/BID 群では、その他のいずれの赤血球パラメーターにおいても臨床的に意義のある可能性がある異常値の報告はなかった。

臨床的に意義のある可能性がある血液学的検査値異常の発現率に、全被験者集団と日本人被験者集団間で顕著な差はみられなかった (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, 12.3.1.2.2 項)。

長期継続投与試験である 109MS303 試験で BG00012 投与を継続した BG00012 BID/BID 群及び TID/TID 群の被験者において、臨床的に意義のある可能性がある異常な WBC 及びリンパ球の値の発現率の上昇はなかった。臨床的に意義のある可能性がある WBC 数 ($3.0 \times 10^9/L$ 未満) の発現率は、両方の BG00012 群で同様であった (両群とも 9%)。臨床的に意義のある可能性がある異常なリンパ球数 ($0.8 \times 10^9/L$ 未満) が BG00012 BID/BID 群及び TID/TID 群の被験者のそれぞれ 36% 及び 28% で認められ、リンパ球数 ($0.5 \times 10^9/L$ 未満) の値が BG00012 群被験者の 8~9% で認められた (5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 157)。

表 2.7.4.3.1.2.1-8 臨床的に意義のある可能性がある血液学的検査値異常の要約 - 109MS305 試験 (パート 1)

Page 1 of 2

Laboratory Parameters	Criterion	Placebo	BG00012 240 mg BID
Number of subjects in the safety population		113	111
WBC (total) (x10 ⁹ /L)	Total n	113 (100)	110 (100)
	<3.0	2 (2)	14 (13)
	>=16	0	1 (<1)
Lymphocyte (x10 ⁹ /L)	Total n	113 (100)	110 (100)
	<0.8	3 (3)	24 (22)
	<0.5	1 (<1)	2 (2)
	>12	0	0
Neutrophils (x10 ⁹ /L)	Total n	113 (100)	110 (100)
	<=1.0	0	0
	<1.5	5 (4)	7 (6)
	>=12	2 (2)	1 (<1)
RBC (x10 ¹² /L)	Total n	113 (100)	110 (100)
	<=3.3	2 (2)	0
	>=6.8	0	0
Hemoglobin(g/L)	Total n	113 (100)	110 (100)
	<=100	4 (4)	2 (2)

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

2: Total n is the number of subjects in the safety population with at least one post-baseline value.
This is the denominator for percentages in parentheses.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-LB-HM-ABNM.SAS

DATE: 25SEP2015

表 2.7.4.3.1.2.1-8 臨床的に意義のある可能性のある血液学的検査値異常の要約 - 109MS305 試験 (パート 1)

Page 2 of 2

Laboratory Parameters	Criterion	Placebo	BG00012 240 mg BID
Platelet count($\times 10^9/L$)	Total n	113 (100)	110 (100)
	≤ 100	1 (<1)	0
	≥ 600	0	0

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

2: Total n is the number of subjects in the safety population with at least one post-baseline value.
This is the denominator for percentages in parentheses.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-LB-HM-ABNM.SAS

DATE: 25SEP2015

WBC、リンパ球、又は好中球数が CTC グレード 3 以上に変動した被験者の一覧を 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 169 に示す。

109MS303 試験において、全般的に BG00012 長期投与に伴う感染リスク上昇のエビデンスはなかった。しかし、BG00012 の継続投与中に 3.5 年以上にわたる重度の持続性リンパ球減少症に関連して、日和見感染（進行性多病巣性白質脳症）の死亡例が 1 例報告された（被験者 354* : 5.3.5.2-1 109MS303, Section 14.3.3 ; 2.7.4.2.2.1.2 項参照）。

2.7.4.3.1.2.2 重大なリンパ球減少症がみられた被験者の併合解析

臨床試験では、BG00012 の投与によりリンパ球数減少が引き起こされることが一貫して示されている。リンパ球数減少の程度及び減少持続期間は被験者ごとに異なり、全体として、BG00012 投与によって重篤な感染のリスクが高まるというエビデンスはプラセボ対照試験からは得られなかった。しかし、BG00012 の継続投与中に 3.5 年以上にわたって重度のリンパ球減少症が持続した 1 例の被験者（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 169）における最初の進行性多病巣性白質脳症（被験者 354* : 5.3.5.2-1 109MS303, Section 14.3.3）の発現を受け、利用可能な最大規模の併合データ（C-1900 試験、109MS301、109MS302、及び 109MS303 試験）に由来するリンパ球データ（データカットオフ日：■■■年■■月■■日）をさらに解析し、PML 発現リスクが高い可能性がある被験者の部分集団を調査した。

重度の免疫不全であることに加え、その状態が比較的長期間続くことが PML 発現の条件であると認識されている。これは、PML がヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染患者における晩期合併症であることに基づいている⁹⁾。

BG00012 の投与に伴う追加的な PML 市販後症例及び Fumaderm[®]（フマル酸塩の混合物）で発現した症例の調査から、リンパ球数 $0.5 \times 10^9/L$ の長期持続は、PML 発現リスクを高める可能性があるリンパ球減少症に相当することが示唆された。

相当程度のリンパ球減少症が発現した被験者に由来するデータの併合解析を、以下に示す。表 2.7.4.3.1.2.2-1 は、BG00012 の投与を受けた被験者の 7%（BG00012 BID 群 9%、BG00012 TID 群 6%）において、 $0.5 \times 10^9/L$ 未満のリンパ球数が 1 回以上認められたことを示す。しかし、多くの場合、それらの値は一過性で、 $0.5 \times 10^9/L$ 未満のリンパ球減少症が 6 ヶ月以上持続した被験者はわずか 2% にすぎなかった（表 2.7.4.3.1.2.2-2）。BG00012 投与期間中、被験者の 9% において、 $0.5 \times 10^9/L$ 以上 $0.8 \times 10^9/L$ 未満のリンパ球数値が 6 ヶ月以上持続した（2.7.4.8 Appendix Table 159）。 $0.5 \times 10^9/L$ 未満のリンパ球数が持続したこの被験者部分集団は、BG00012 継続投与を受けていたことに注意する必要がある。この部分集団に属する被験者の多くでは、治療早期に、具体的には BG00012 の投与開始から 6～12 ヶ月以内に、リンパ球 $0.5 \times 10^9/L$ 未満のリンパ球減少症が発現する傾向があった（図 2.7.4.3.1.2.2-1）。この部分集団の被験者 47 例中 10 例（21%）で投与 24 週目までに、31 例（66%）で 48 週目までにリンパ球数が初めて $0.5 \times 10^9/L$ を下回った（表 2.7.4.3.1.2.2-3）。

表 2.7.4.3.1.2.2-1 ベースライン後にリンパ球数が $0.5 \times 10^9/L$ 未満になった被験者における検査結果の要約：比較対照及び非比較対照 MS 試験

Page 1 of 6

	BG00012 Lower Doses	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
Number of subjects in safety population	128	1136	1249	2513
Number of subjects with a post-baseline result $< 0.5 \times 10^9/L$ (a)	6/128 (5)	96/1119 (9)	71/1223 (6)	173/2470 (7)
Baseline ($\times 10^9/L$)				
n	6	96	70	172
Mean	1.500	1.651	1.706	1.668
SD	0.1918	0.4831	0.4594	0.4665
Median	1.480	1.625	1.695	1.640
Min, Max	1.28, 1.84	0.47, 3.37	0.88, 3.10	0.47, 3.37

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data from Studies 109MS301 and 109MS302 after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Baseline is defined as the latest available value prior to or on the date of first exposure to BG00012.

(a) Entries are number of subjects with a post-baseline result $< 0.5 \times 10^9/L$ divided by the number of subjects with any post-baseline result (percentage).

SOURCE: BG12MS/ISS/INTERIM5/T-LB-LYM-THR-SUM-B.SAS

DATE: 29OCT2014

表 2.7.4.3.1.2.2-1 ベースライン後にリンパ球数が $0.5 \times 10^9/L$ 未満になった被験者における検査結果の要約：比較対照及び非比較対照 MS 試験

Page 2 of 6

	BG00012 Lower Doses	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
<2.0	6 (100)	77 (80)	51 (73)	134 (78)
<1.5	3 (50)	40 (42)	22 (31)	65 (38)
<1.2	0	17 (18)	10 (14)	27 (16)
<LLN (0.91)	0	3 (3)	2 (3)	5 (3)
<0.8	0	1 (1)	0	1 (<1)
<0.5	0	1 (1)	0	1 (<1)
Time to first post-baseline result < $0.5 \times 10^9/L$ (weeks) (b)				
n	6	96	71	173
Mean	26.79	81.77	98.67	86.80
SD	12.752	58.170	73.228	65.222
Median	32.07	69.36	84.14	72.00
Min, Max	4.3, 40.0	4.3, 268.3	10.0, 289.1	4.3, 289.1

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data from Studies 109MS301 and 109MS302 after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Baseline is defined as the latest available value prior to or on the date of first exposure to BG00012.

(b) Time to first post-baseline result < $0.5 \times 10^9/L$ = date of first post-baseline result < $0.5 \times 10^9/L$ - date of first dose + 1.

SOURCE: BG12MS/ISS/INTERIM5/T-LB-LYM-THR-SUM-B.SAS

DATE: 29OCT2014

表 2.7.4.3.1.2.2-1 ベースライン後にリンパ球数が $0.5 \times 10^9/L$ 未満になった被験者における検査結果の要約：比較対照及び非比較対照 MS 試験

Page 3 of 6

	BG00012 Lower Doses	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
>0 - <12	1 (17)	2 (2)	1 (1)	4 (2)
12 - <24	1 (17)	7 (7)	5 (7)	13 (8)
24 - <48	4 (67)	18 (19)	14 (20)	36 (21)
48 - <72	0	23 (24)	10 (14)	33 (19)
72 - <96	0	16 (17)	10 (14)	26 (15)
96 - <120	0	10 (10)	11 (15)	21 (12)
120 - <144	0	6 (6)	5 (7)	11 (6)
144 - <168	0	3 (3)	3 (4)	6 (3)
168 - <192	0	3 (3)	0	3 (2)
192 - <216	0	4 (4)	3 (4)	7 (4)
216 - <240	0	1 (1)	5 (7)	6 (3)
240 - <264	0	2 (2)	1 (1)	3 (2)
264 - <288	0	1 (1)	2 (3)	3 (2)
288 - <312	0	0	1 (1)	1 (<1)
Lymphocyte follow-up available after first post-baseline result < $0.5 \times 10^9/L$				
Yes	6 (100)	95 (99)	68 (96)	169 (98)
No	0	1 (1)	3 (4)	4 (2)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data from Studies 109MS301 and 109MS302 after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Baseline is defined as the latest available value prior to or on the date of first exposure to BG00012.

SOURCE: BG12MS/ISS/INTERIM5/T-LB-LYM-THR-SUM-B.SAS

DATE: 29OCT2014

表 2.7.4.3.1.2.2-1 ベースライン後にリンパ球数が $0.5 \times 10^9/L$ 未満になった被験者における検査結果の要約：比較対照及び非比較対照 MS 試験

Page 4 of 6

	BG00012 Lower Doses	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
Lymphocyte follow-up after first post-baseline result < $0.5 \times 10^9/L$ (weeks) (c)				
n	6	95	68	169
Mean	26.10	116.35	122.13	115.47
SD	12.607	77.659	77.340	77.899
Median	21.93	108.14	108.00	107.57
Min, Max	12.1, 48.1	11.3, 317.9	13.0, 291.9	11.3, 317.9
Number of subjects with instances of a post-baseline result < $0.5 \times 10^9/L$ of				
1	5 (83)	37 (39)	33 (46)	75 (43)
>1	1 (17)	59 (61)	38 (54)	98 (57)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data from Studies 109MS301 and 109MS302 after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Baseline is defined as the latest available value prior to or on the date of first exposure to BG00012.

(c) Defined as date of last lymphocyte follow-up (regardless of whether subject was on study drug) - date of first post-baseline lymphocyte result < $0.5 \times 10^9/L$.

SOURCE: BG12MS/ISS/INTERIM5/T-LB-LYM-THR-SUM-B.SAS

DATE: 29OCT2014

表 2.7.4.3.1.2.2-1 ベースライン後にリンパ球数が $0.5 \times 10^9/L$ 未満になった被験者における検査結果の要約：比較対照及び非比較対照 MS 試験

Page 5 of 6

	BG00012 Lower Doses	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
Number of subjects with instances a subject has consecutive post-baseline results $< 0.5 \times 10^9/L$ (d)				
0	6 (100)	48 (50)	42 (59)	96 (55)
≥ 1	0	48 (50)	29 (41)	77 (45)
Recovery (e)				
Yes	3 (50)	41 (43)	38 (54)	82 (47)
No	3 (50)	54 (56)	30 (42)	87 (50)
Unknown (f)	0	1 (1)	3 (4)	4 (2)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data from Studies 109MS301 and 109MS302 after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Baseline is defined as the latest available value prior to or on the date of first exposure to BG00012.

(d) Only periods ≥ 3 weeks are included in this analysis.(e) Recovery is defined as a lymphocyte result $> 0.8 \times 10^9/L$ or $\geq 80\%$ of baseline after first post-baseline lymphocyte result $< 0.5 \times 10^9/L$.(f) Subjects with no lymphocyte follow-up after first post-baseline lymphocyte result $< 0.5 \times 10^9/L$.

SOURCE: BG12MS/ISS/INTERIM5/T-LB-LYM-THR-SUM-B.SAS

DATE: 29OCT2014

表 2.7.4.3.1.2.2-1 ベースライン後にリンパ球数が $0.5 \times 10^9/L$ 未満になった被験者における検査結果の要約：比較対照及び非比較対照 MS 試験

Page 6 of 6

	BG00012 Lower Doses	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
Maximum result after first post-baseline result < $0.5 \times 10^9/L$ (g)				
Number evaluable (h)	6 (100)	95 (100)	68 (100)	169 (100)
$\geq 0.5 \times 10^9/L$	6 (100)	92 (97)	65 (96)	163 (96)
$> 0.8 \times 10^9/L$	3 (50)	41 (43)	38 (56)	82 (49)
$\geq 80\%$ of baseline	0	12 (13)	15 (22)	27 (16)
$> 0.8 \times 10^9/L$ or $\geq 80\%$ of baseline	3 (50)	41 (43)	38 (56)	82 (49)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data from Studies 109MS301 and 109MS302 after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Baseline is defined as the latest available value prior to or on the date of first exposure to BG00012.

(g) Subjects can be counted in each of the four analyses.

(h) Subjects with lymphocyte follow-up after first post-baseline lymphocyte result < $0.5 \times 10^9/L$.

SOURCE: BG12MS/ISS/INTERIM5/T-LB-LYM-THR-SUM-B.SAS

DATE: 29OCT2014

表 2.7.4.3.1.2.2-2 ベースライン後にリンパ球数が6ヵ月以上 $0.5 \times 10^9/L$ 未満になった被験者における検査結果の要約：比較対照及び非対照 MS 試験

Page 1 of 7

	BG00012 Lower Doses	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
Number of subjects in the safety population	128	1136	1249	2513
Number of subjects in the safety population with at least one post-baseline lymphocyte count value	128 (100)	1119 (100)	1223 (100)	2470 (100)
Number of subjects with post-baseline lymphocyte count $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months	0	29 (3)	18 (1)	47 (2)
Duration on treatment (months)				
n		29	18	47
Mean		51.74	57.08	53.78
SD		16.614	18.122	17.213
Median		48.07	57.07	52.43
Min, Max		15.9, 81.1	24.2, 81.3	15.9, 81.3

Note: One month is equal to 4 weeks.

(a) For each subject, the denominator of the proportion is the number of on-treatment lymphocyte assessments after the first confirmation of consecutive post-baseline result $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months.

SOURCE: BG12MS/ISS/INTERIM5/T-LB-LYM-THR6M5-SUM-B.SAS

DATE: 28OCT2014

表 2.7.4.3.1.2.2-2 ベースライン後にリンパ球数が6ヵ月以上 $0.5 \times 10^9/L$ 未満になった被験者における検査結果の要約：比較対照及び非対照 MS 試験

Page 2 of 7

	BG00012 Lower Doses	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
Duration of lymphocyte follow-up while on treatment since the first confirmation of post-baseline lymphocyte count $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months (months)				
n	29	18	47	
Mean	27.02	29.92	28.13	
SD	17.519	16.892	17.156	
Median	24.25	25.61	24.25	
Min, Max	0.0, 55.2	6.0, 66.3	0.0, 66.3	
Number of on-treatment lymphocyte assessments after the first confirmation of consecutive post-baseline result $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months				
n	29	18	47	
Mean	10.7	10.1	10.4	
SD	7.51	5.60	6.78	
Median	9.0	9.0	9.0	
Min, Max	0, 28	2, 22	0, 28	

Note: One month is equal to 4 weeks.

(a) For each subject, the denominator of the proportion is the number of on-treatment lymphocyte assessments after the first confirmation of consecutive post-baseline result $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months.

SOURCE: BG12MS/ISS/INTERIM5/T-LB-LYM-THR6M5-SUM-B.SAS

DATE: 28OCT2014

表 2.7.4.3.1.2.2-2 ベースライン後にリンパ球数が6ヵ月以上 $0.5 \times 10^9/L$ 未満になった被験者における検査結果の要約：比較対照及び非対照 MS 試験

Page 3 of 7

	BG00012 Lower Doses	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
Percentage of on-treatment lymphocyte assessments $<0.5 \times 10^9/L$ after the first confirmation of consecutive post-baseline result $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months (%) (a)				
n	28	18	46	
Mean	73.58	71.90	72.92	
SD	24.329	33.512	27.930	
Median	78.68	83.77	82.84	
Min, Max	12.5, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	
Percentage of on-treatment lymphocyte assessments $<0.55 \times 10^9/L$ after the first confirmation of consecutive post-baseline result $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months (%) (a)				
n	28	18	46	
Mean	87.71	78.22	83.99	
SD	18.924	27.376	22.802	
Median	95.71	93.21	94.43	
Min, Max	12.5, 100.0	22.2, 100.0	12.5, 100.0	

Note: One month is equal to 4 weeks.

(a) For each subject, the denominator of the proportion is the number of on-treatment lymphocyte assessments after the first confirmation of consecutive post-baseline result $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months.

SOURCE: BG12MS/ISS/INTERIM5/T-LB-LYM-THR6M5-SUM-B.SAS

DATE: 28OCT2014

表 2.7.4.3.1.2.2-2 ベースライン後にリンパ球数が6ヵ月以上 $0.5 \times 10^9/L$ 未満になった被験者における検査結果の要約：比較対照及び非対照 MS 試験

Page 4 of 7

	BG00012 Lower Doses	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
Percentage of on-treatment lymphocyte assessments $<0.6 \times 10^9/L$ after the first confirmation of consecutive post-baseline result $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months (%) (a)				
n	28	18	46	
Mean	92.80	88.82	91.25	
SD	14.407	14.297	14.339	
Median	100.00	97.37	100.00	
Min, Max	37.5, 100.0	59.1, 100.0	37.5, 100.0	
Percentage of on-treatment lymphocyte assessments $<0.8 \times 10^9/L$ after the first confirmation of consecutive post-baseline result $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months (%) (a)				
n	28	18	46	
Mean	98.85	97.50	98.32	
SD	4.865	4.640	4.773	
Median	100.00	100.00	100.00	
Min, Max	75.0, 100.0	85.7, 100.0	75.0, 100.0	

Note: One month is equal to 4 weeks.

(a) For each subject, the denominator of the proportion is the number of on-treatment lymphocyte assessments after the first confirmation of consecutive post-baseline result $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months.

SOURCE: BG12MS/ISS/INTERIM5/T-LB-LYM-THR6M5-SUM-B.SAS

DATE: 28OCT2014

表 2.7.4.3.1.2.2-2 ベースライン後にリンパ球数が6ヵ月以上 $0.5 \times 10^9/L$ 未満になった被験者における検査結果の要約：比較対照及び非対照 MS

試験

Page 5 of 7

	BG00012 Lower Doses	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
Time to first post-baseline result < $0.5 \times 10^9/L$ (weeks)				
n		29	18	47
Mean		47.94	55.28	50.75
SD		23.562	34.206	27.988
Median		47.86	48.00	48.00
25th, 75th percentile		27.86, 60.29	36.00, 72.29	32.00, 60.43
Min, Max		11.9, 110.1	14.1, 156.0	11.9, 156.0
Time to first post-baseline result < $0.8 \times 10^9/L$ (weeks)				
n		29	18	47
Mean		23.09	22.58	22.89
SD		11.560	10.153	10.931
Median		24.00	23.93	24.00
25th, 75th percentile		12.00, 25.00	12.29, 24.43	12.00, 24.71
Min, Max		8.0, 48.7	7.9, 48.0	7.9, 48.7

Note: One month is equal to 4 weeks.

(a) For each subject, the denominator of the proportion is the number of on-treatment lymphocyte assessments after the first confirmation of consecutive post-baseline result $< 0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months.

SOURCE: BG12MS/ISS/INTERIM5/T-LB-LYM-THR6M5-SUM-B.SAS

DATE: 28OCT2014

表 2.7.4.3.1.2.2-2 ベースライン後にリンパ球数が6ヵ月以上 $0.5 \times 10^9/L$ 未満になった被験者における検査結果の要約：比較対照及び非対照 MS 試験

Page 6 of 7

	BG00012 Lower Doses	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
Time to first post-baseline result < LLN ($0.91 \times 10^9/L$) (weeks)				
n	29	18	47	
Mean	18.26	17.67	18.04	
SD	9.873	8.636	9.326	
Median	13.00	17.93	13.00	
25th, 75th percentile	11.86, 24.14	12.00, 24.00	11.86, 24.14	
Min, Max	3.9, 48.7	3.4, 36.0	3.4, 48.7	

Note: One month is equal to 4 weeks.

(a) For each subject, the denominator of the proportion is the number of on-treatment lymphocyte assessments after the first confirmation of consecutive post-baseline result $< 0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months.

SOURCE: BG12MS/ISS/INTERIM5/T-LB-LYM-THR6M5-SUM-B.SAS

DATE: 28OCT2014

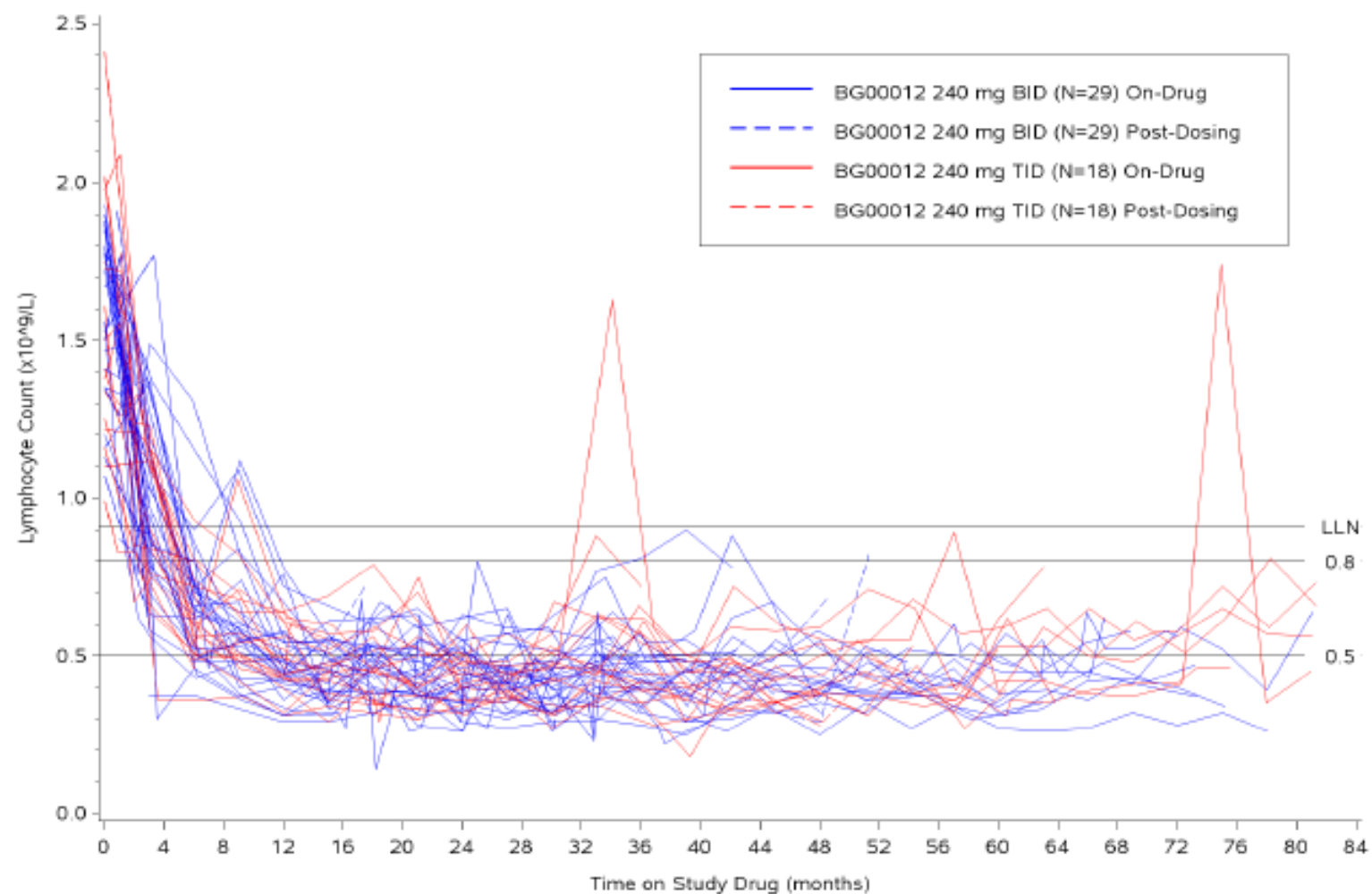
表 2.7.4.3.1.2.2-2 ベースライン後にリンパ球数が6ヵ月以上 $0.5 \times 10^9/L$ 未満になった被験者における検査結果の要約：比較対照及び非対照 MS 試験

Page 7 of 7

	BG00012 Lower Doses	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
Number of subjects with post-baseline lymphocyte count < $0.5 \times 10^9/L$ for ≥ 24 weeks (6 months) and with any lymphocyte results after end of the study treatment		6 (100)	3 (100)	9 (100)
On treatment last value				
n		6	3	9
Mean		0.410	0.387	0.402
SD		0.1024	0.0839	0.0919
Median		0.425	0.430	0.430
Min, Max		0.27, 0.54	0.29, 0.44	0.27, 0.54
Maximum post treatment value				
n		6	3	9
Mean		0.622	0.497	0.580
SD		0.1484	0.0651	0.1368
Median		0.620	0.500	0.550
Min, Max		0.43, 0.82	0.43, 0.56	0.43, 0.82
Number of subjects with increased lymphocyte count post treatment		6 (100)	2 (67)	8 (89)

Note: One month is equal to 4 weeks.

(a) For each subject, the denominator of the proportion is the number of on-treatment lymphocyte assessments after the first confirmation of consecutive post-baseline result $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months.



SOURCE: BG12MS/ISS/INTERIMS/F-LB-LYM-THR-LT0PT5-SPAGHETTI-B.SAS

DATE: 28OCT2014

図 2.7.4.3.1.2.2-1 BG00012 の安全性併合解析：リンパ球数の推移を示す「スパゲティプロット」 - 比較対照及び非対照 MS 試験においてベースライン後にリンパ球数 0.5×10^9 未満が 24 時間以上持続した被験者 - 安全性解析対象集団

表 2.7.4.3.1.2.2-3 リンパ球数の推移の要約 - リンパ球数カテゴリー別：比較対照及び非対照 MS 試験 - 2 年間

Page 1 of 6

	BG00012 Lower Doses	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
Number of subjects in safety population	128	1136	1249	2513
Number of subjects with any post-baseline lymphocyte count data	128 (100)	1119 (100)	1223 (100)	2470 (100)
Subjects with $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months (a)	0	29 (3)	18 (1)	47 (2)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data from Studies 109MS301 and 109MS302 after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: One month is equal to 4 weeks.

(a) $<0.5 \times 10^9/L$ for ≥ 6 months refers to the event occurred anytime in the study while on treatment.

(b) Denominator is the number of subjects with any post-baseline lymphocyte data.

(c) Denominator is the number of all subjects with lymphocyte count $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months.

SOURCE: BG12MS/ISS/INTERIM5/T-LB-LYM-LT0PT5-PROP-CATE-CUM-B.SAS

DATE: 27OCT2014

表 2.7.4.3.1.2.2-3 リンパ球数の推移の要約 - リンパ球数カテゴリー別：比較対照及び非対照 MS 試験 - 2 年間

Page 2 of 6

	BG00012 Lower Doses	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
Baseline				
Number of subjects $\geq$ LLN				
In all subjects with post-baseline lymphocyte data (b)	126 (98)	1102 (98)	1209 (99)	2437 (99)
In subjects with $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months (a) (c)	0	29 (100)	18 (100)	47 (100)
Number of subjects $<$ LLN				
In all subjects with post-baseline lymphocyte data (b)	2 (2)	15 (1)	10 (<1)	27 (1)
In subjects with $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months (a) (c)	0	0	0	0
Number of subjects <0.8				
In all subjects with post-baseline lymphocyte data (b)	1 (<1)	8 (<1)	3 (<1)	12 (<1)
In subjects with $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months (a) (c)	0	0	0	0
Number of subjects <0.5				
In all subjects with post-baseline lymphocyte data (b)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
In subjects with $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months (a) (c)	0	0	0	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data from Studies 109MS301 and 109MS302 after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: One month is equal to 4 weeks.

(a) $<0.5 \times 10^9/L$ for ≥ 6 months refers to the event occurred anytime in the study while on treatment.

(b) Denominator is the number of subjects with any post-baseline lymphocyte data.

(c) Denominator is the number of all subjects with lymphocyte count $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months.

SOURCE: BG12MS/ISS/INTERIMS/T-LB-LYM-LT0PT5-PROP-CATE-CUM-B.SAS

DATE: 27OCT2014

表 2.7.4.3.1.2.2-3 リンパ球数の推移の要約 - リンパ球数カテゴリー別：比較対照及び非対照 MS 試験 - 2 年間

Page 3 of 6

	BG00012 Lower Doses	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
Up to Week 24				
Number of subjects $\geq$ LLN				
In all subjects with post-baseline lymphocyte data (b)	103 (80)	932 (83)	1048 (86)	2083 (84)
In subjects with $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months (a) (c)	0	2 (7)	1 (6)	3 (6)
Number of subjects $<$ LLN				
In all subjects with post-baseline lymphocyte data (b)	25 (20)	187 (17)	175 (14)	387 (16)
In subjects with $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months (a) (c)	0	27 (93)	17 (94)	44 (94)
Number of subjects <0.8				
In all subjects with post-baseline lymphocyte data (b)	16 (13)	123 (11)	112 (9)	251 (10)
In subjects with $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months (a) (c)	0	23 (79)	15 (83)	38 (81)
Number of subjects <0.5				
In all subjects with post-baseline lymphocyte data (b)	1 (<1)	14 (1)	9 (<1)	24 (<1)
In subjects with $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months (a) (c)	0	7 (24)	3 (17)	10 (21)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data from Studies 109MS301 and 109MS302 after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: One month is equal to 4 weeks.

(a) $<0.5 \times 10^9/L$ for ≥ 6 months refers to the event occurred anytime in the study while on treatment.

(b) Denominator is the number of subjects with any post-baseline lymphocyte data.

(c) Denominator is the number of all subjects with lymphocyte count $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months.

SOURCE: BG12MS/ISS/INTERIMS/T-LB-LYM-LT0PT5-PROP-CATE-CUM-B.SAS

DATE: 27OCT2014

表 2.7.4.3.1.2.2-3 リンパ球数の推移の要約 - リンパ球数カテゴリー別：比較対照及び非対照 MS 試験 - 2 年間

Page 4 of 6

	BG00012 Lower Doses	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
Up to Week 48				
Number of subjects $\geq$ LLN				
In all subjects with post-baseline lymphocyte data (b)	85 (66)	823 (74)	968 (79)	1876 (76)
In subjects with $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months (a) (c)	0	0	0	0
Number of subjects $<$ LLN				
In all subjects with post-baseline lymphocyte data (b)	43 (34)	296 (26)	255 (21)	594 (24)
In subjects with $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months (a) (c)	0	29 (100)	18 (100)	47 (100)
Number of subjects <0.8				
In all subjects with post-baseline lymphocyte data (b)	29 (23)	208 (19)	183 (15)	420 (17)
In subjects with $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months (a) (c)	0	29 (100)	18 (100)	47 (100)
Number of subjects <0.5				
In all subjects with post-baseline lymphocyte data (b)	1 (<1)	38 (3)	22 (2)	61 (2)
In subjects with $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months (a) (c)	0	20 (69)	11 (61)	31 (66)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data from Studies 109MS301 and 109MS302 after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: One month is equal to 4 weeks.

(a) $<0.5 \times 10^9/L$ for ≥ 6 months refers to the event occurred anytime in the study while on treatment.

(b) Denominator is the number of subjects with any post-baseline lymphocyte data.

(c) Denominator is the number of all subjects with lymphocyte count $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months.

SOURCE: BG12MS/ISS/INTERIMS/T-LB-LYM-LT0PT5-PROP-CATE-CUM-B.SAS

DATE: 27OCT2014

表 2.7.4.3.1.2.2-3 リンパ球数の推移の要約 - リンパ球数カテゴリー別：比較対照及び非対照 MS 試験 - 2 年間

Page 5 of 6

	BG00012 Lower Doses	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
Up to Week 72				
Number of subjects $\geq$ LLN				
In all subjects with post-baseline lymphocyte data (b)	85 (66)	764 (68)	919 (75)	1768 (72)
In subjects with $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months (a) (c)	0	0	0	0
Number of subjects $<$ LLN				
In all subjects with post-baseline lymphocyte data (b)	43 (34)	355 (32)	304 (25)	702 (28)
In subjects with $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months (a) (c)	0	29 (100)	18 (100)	47 (100)
Number of subjects <0.8				
In all subjects with post-baseline lymphocyte data (b)	29 (23)	254 (23)	215 (18)	498 (20)
In subjects with $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months (a) (c)	0	29 (100)	18 (100)	47 (100)
Number of subjects <0.5				
In all subjects with post-baseline lymphocyte data (b)	1 (<1)	54 (5)	32 (3)	87 (4)
In subjects with $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months (a) (c)	0	25 (86)	15 (83)	40 (85)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data from Studies 109MS301 and 109MS302 after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: One month is equal to 4 weeks.

(a) $<0.5 \times 10^9/L$ for ≥ 6 months refers to the event occurred anytime in the study while on treatment.

(b) Denominator is the number of subjects with any post-baseline lymphocyte data.

(c) Denominator is the number of all subjects with lymphocyte count $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months.

SOURCE: BG12MS/ISS/INTERIM5/T-LB-LYM-LT0PT5-PROP-CATE-CUM-B.SAS

DATE: 27OCT2014

表 2.7.4.3.1.2.2-3 リンパ球数の推移の要約 - リンパ球数カテゴリー別：比較対照及び非対照 MS 試験 - 2 年間

Page 6 of 6

	BG00012 Lower Doses	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
Up to Week 96				
Number of subjects $\geq$ LLN				
In all subjects with post-baseline lymphocyte data (b)	85 (66)	729 (65)	886 (72)	1700 (69)
In subjects with $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months (a) (c)	0	0	0	0
Number of subjects $<$ LLN				
In all subjects with post-baseline lymphocyte data (b)	43 (34)	390 (35)	337 (28)	770 (31)
In subjects with $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months (a) (c)	0	29 (100)	18 (100)	47 (100)
Number of subjects <0.8				
In all subjects with post-baseline lymphocyte data (b)	29 (23)	287 (26)	247 (20)	563 (23)
In subjects with $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months (a) (c)	0	29 (100)	18 (100)	47 (100)
Number of subjects <0.5				
In all subjects with post-baseline lymphocyte data (b)	1 (<1)	67 (6)	40 (3)	108 (4)
In subjects with $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months (a) (c)	0	28 (97)	17 (94)	45 (96)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data from Studies 109MS301 and 109MS302 after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: One month is equal to 4 weeks.

(a) $<0.5 \times 10^9/L$ for ≥ 6 months refers to the event occurred anytime in the study while on treatment.

(b) Denominator is the number of subjects with any post-baseline lymphocyte data.

(c) Denominator is the number of all subjects with lymphocyte count $<0.5 \times 10^9/L$ for at least 6 months.

SOURCE: BG12MS/ISS/INTERIMS/T-LB-LYM-LT0PT5-PROP-CATE-CUM-B.SAS

DATE: 27OCT2014

2.7.4.3.1.2.3 リンパ球数の回復

BG00012 群で経時的に認められた平均リンパ球数の減少の全体的なパターン及びプラセボ群と比較してリンパ球数減少を示した被験者の割合が高かったことを考慮し、さらなる解析を実施して BG00012 投与中止後のリンパ球数の回復について評価した。本調査は、C-1900 試験（パート 1）、109MS301 試験、及び 109MS302 試験から構成された併合 A（米国での承認申請資料での解析）を元に行っている。

リンパ球数の回復を評価するため、第 II 相及び第 III 相プラセボ対照試験における 3 群の被験者から得られたデータを用いて、BG00012 の投与完了又は中止後のリンパ球数に関する 3 つの解析を実施した。データには限りがあったが、BG00012 の最終投与後 4 週目には 3 つ全ての解析で可逆性のエビデンスが認められた。

最初の解析では 109MS301 試験及び 109MS302 試験で 2 年間の投与を完了し、ベースライン時、投与期間中、及び最終投与後 4 週目にリンパ球数を測定した BG00012 群の被験者 133 例を対象とした。これらの被験者におけるリンパ球数の投与期間の最終測定値の平均減少率は 31% (2.7.4.8 Appendix Table 158, Table 160, Table 161) であり、C-1900 試験（パート 1）、109MS301 試験、及び 109MS302 試験から構成された併合 A で投与 96 週目に BG00012 群で認められたベースライン値からの平均減少率（30% [5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 162]）と一致している。最終投与後 4 週目のベースライン値からの平均減少率は 26% (2.7.4.8 Appendix Table 161) であり、投与期間の最終測定値と比較して 6%回復した。

2 番目の解析では C-1900 試験（パート 1 及びパート 2）で 1 年間の投与を完了し、ベースライン時、パート 2 の投与期間中、及びパート 2 の最終投与後 4 週目にリンパ球数を測定した BG00012 群の被験者 130 例を対象とした。なお、パート 1 及びパート 2 いずれにおいても、解析対象とした被験者 130 例中 89 例は低用量（120 mg QD 又は 120 mg TID）、41 例は 240 mg TID の投与を受けた。これらの被験者におけるリンパ球数の投与期間の最終測定値の平均減少率は 28% (5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 163, Table 164, Table 165) であり、C-1900 試験（パート 1）、109MS301 試験及び 109MS302 試験から構成された併合 A で投与 96 週目に BG00012 群で認められたベースライン値からの平均減少率（30% [5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 162]）と一致している。最終投与後 4 週目のベースライン値からの平均減少率は 18% (5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 165) であり、投与期間の最終測定値と比較して 10%回復した。

3 番目の解析は C-1900 試験（パート 1）、109MS301 試験、及び 109MS302 試験から構成された併合 A 全体で実施し、より不均一な集団を対象としている。この解析では、ベースライン時、投与期間中、及び最終投与後 2 週目以降にリンパ球数を測定し、2 年未満で投与を完了又は中止した BG00012 群の 299 例を対象とした。これらの被験者におけるリンパ球数の投与期間の最終測定値の平均減少率は 23% (5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 168) であった。最終投与後 4 週目のベースライン値からの平均減少率は 19% (5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 168) であり、投与期間の最終測定値と比較して 3%回復した。ほとんどの場合、最終投与後 4 週目以降の評価時点ではベースライン値からの平均変化率はより低下したが、被験者数が非常に少ないことからこれらの評価時点での結果には限りがある。これらの全ての解析で BG00012 最終投与後 4 週のリンパ球数が投与期間の最終値と比較して、いくらか改善がみられた。

データは限られるが、 $0.5 \times 10^9/L$ 未満のリンパ球数が 6 ヶ月以上持続した被験者の部分集団において、BG00012 投与完了又は中止後にリンパ球数が改善する予備的なエビデンスが存在する。 $0.5 \times 10^9/L$ 未満のリンパ球数が 6 ヶ月以上持続した 47 例中 9 例が本試験を中止又は完了した。こ

の 9 例中 8 例において、BG00012 最終投与から 1 ヶ月以上後にリンパ球数増加が認められた（表 2.7.4.3.1.2.2-2）。これらの結果は、上述した第 II 相及び第 III 相比較対照 MS 試験に由来するリンパ球数増加のエビデンスを示したデータに一致する。

2.7.4.3.1.3 血小板

C-1900 試験（パート 1 [24 週間]）では、BG00012 群において血小板の臨床的に明らかな経時的な変動はみられず、プラセボ群との臨床的に意義のある差は認められなかった（5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.3-1）。観察期間中のほとんどの評価時点で、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間及び 2 年間）で、BG00012 BID 群及び TID 群の血小板数の平均値はプラセボ群より若干低かったが、その差は小さく、平均値は全ての評価時点で基準値内であった（2.7.4.8 Appendix Table 225）。GA 群では、これらのパラメーターの平均値が変動し、概してプラセボ群より若干低いか同程度であった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間及び 2 年間）で血小板数が基準値からベースライン後に異常値にシフトした被験者は少なく、全ての群で同程度であった（24 週間：表 2.7.4.3.1.2.1-1、2 年間：2.7.4.8 Appendix Table 226）。

109MS305 試験（パート 1）において、血小板数に BG00012 投与に伴う臨床的に明らかな経時変化はなく、臨床的に意義のあるプラセボとの差は認められなかった。BG00012 群における血小板数の平均値は、観察期間中のほとんどの時点でプラセボ群の値よりわずかに低かったが、差は小さく、平均値は全ての時点で基準値内であった（2.7.4.8 Appendix Table 229, Figure 21）。BG00012 群における血小板数の低値へのシフトの発現率（3%）は、プラセボ群（2%）と同程度であった（表 2.7.4.3.1.2.1-2）。臨床的に意義のある可能性がある値の発現率は全般的に低く、全ての投与群間で同程度であった（表 2.7.4.3.1.2.1-8）。日本人被験者集団における血小板数平均値の経時変化、低値へのシフト、及び臨床的に意義のある可能性がある値の発現率（プラセボ群：2%、BG00012 群：0% [5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 384]）は、全被験者集団における結果と類似していた。

109MS305 試験（パート 1）と 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）における血小板数は同程度で、BG00012 投与に伴う臨床的に明らかな血小板数の経時変化はなく、臨床的に意義のあるプラセボとの差は認められなかった。

109MS303 試験の BG00012 BID/BID 群及び TID/TID 群の血小板の平均値の推移は類似していた（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 228）。

109MS305 試験（パート 1 及びパート 2）において、血小板数に臨床的に明らかな経時変化及びシフトはみられなかった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 73）。

2.7.4.3.2 血液化学的検査結果

プラセボ対照試験（C-1900 試験、109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験）のデータは、以下の血液化学的検査パラメーター／項目に臨床的に意義のあるプラセボ群との差がないことを示した：腎機能検査（腎機能に関する特殊検査 [B2M 及び微量アルブミン、2.7.4.3.3.1.2 項参照] を含む）、電解質、血清中脂質プロファイル、特殊な血液化学的検査（PTH 及びビタミン D）、及びその他の血液化学的検査（カルシウム、マグネシウム、リン、乳酸脱水素酵素（LDH）、グルコース、及び尿酸）。投与開始時に肝トランスアミナーゼ（ALT 及び AST）が一過性に増加したが、この増加はビリルビン値の上昇を伴わなかった。概して、長期継続投与データ（109MS303 試験及び 109MS305 試験 [パート 2]）の解析からは、プラセボ対照試験（C-1900 試験、109MS301

試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験 [パート 1]) の結果との顕著な差は示されなかった。

2.7.4.3.2.1 腎機能検査及び電解質

C-1900 試験 (パート 1 [24 週間]) において、クレアチニン及び BUN の値のベースライン後の最も悪い値にプラセボ群と BG00012 群とで明らかな差はなく、いずれの群においても、ほとんどの被験者で値が基準値内であった (5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-53)。これらの検査項目のいずれにおいても、高値又は低値へのシフトの解析で、用量依存性は認められなかった (5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.3-3)。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間及び 2 年間) の BG00012 BID 群及び TID 群における BUN 並びにクレアチニンの平均値に臨床的に重要な経時変化はなく、臨床的に意義のあるプラセボ群との差はみられなかった。GA 投与を受けた被験者における両パラメーターの平均値は、プラセボ群と同程度であった (2.7.4.8 Appendix Table 234 [BUN 及びクレアチニン])。4 投与群全てにおいて、平均値はいずれの時点でも基準値内であった (2.7.4.8 Appendix Table 234 及び図 2.7.4.3.2.2.1-3 [BUN 及びクレアチニン])。また、いずれの腎機能検査項目についても、ベースライン時から高値へのシフトの発現率に明らかな群間差はみられなかった (2.7.4.8 Appendix Table 235 及び Table 236 [BUN 及びクレアチニン])。高値へのシフトの発現率は、4 投与群全てにおいて BUN については 1~2% (24 週間) 及び 4~5% (2 年間)、クレアチニンについては 1%未満~2% (24 週間) 及び 2~5% (2 年間) であった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間及び 2 年間) の BG00012 BID 群及び TID 群における電解質 (カリウム、ナトリウム、クロール、及び重炭酸塩) の平均値に臨床的に意義のある経時変化はなく、プラセボ群並びに GA 群との間に臨床的に意義のある差はみられなかった (2.7.4.8 Appendix Table 234)。4 投与群全てにおいて、平均値はいずれの時点でも基準値内であった (図 2.7.4.3.2.2.1-3)。投与 24 週目及び 2 年目において、重炭酸塩が高値にシフトした被験者の割合は、BG00012 BID 群 (それぞれ 10%及び 16%) 及び BG00012 TID 群 (それぞれ 9%及び 16%) で、プラセボ群 (それぞれ 6%及び 10%) や GA 群 (それぞれ 6%及び 10%) よりも高かった (それぞれ 2.7.4.8 Appendix Table 235, Table 236) が、差は臨床的に重要ではないと考えられた。

109MS305 試験 (パート 1) の BG00012 群における BUN 及びクレアチニンの平均値に臨床的に重要な経時変化はなく、臨床的に意義のあるプラセボ群との差はみられなかった (2.7.4.8 Appendix Table 203 [BUN 及びクレアチニン])。投与群における平均値は、全ての時点で基準値内であった (2.7.4.8 Appendix Figure 24)。また、いずれの腎機能検査項目についても、ベースライン時から高値へのシフトの発現率に明らかな群間差はみられなかった (2.7.4.8 Appendix Table 237)。高値へのシフトの発現率は、BUN については 1%未満 (BG00012 群) ~2% (プラセボ群)、クレアチニンについては 0% (BG00012 群) ~1%未満 (プラセボ群) であった。日本人被験者集団における BUN 及びクレアチニンの平均値の経時変化及びベースライン時から高値へのシフトに関しても、全被験者集団と同様の観察結果 (BUN : 0% [BG00012 群] ~2% [プラセボ群]、クレアチニン : 0% [BG00012 群及びプラセボ群]) が得られた (5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 361, Table 409)。

BG00012 群における電解質の平均値に臨床的に重要な経時変化はなく、プラセボ群と臨床的に意義のある差はみられなかった (2.7.4.8 Appendix Table 203)。全ての投与群における平均値は、全ての時点で基準値内であった (2.7.4.8 Appendix Figure 24)。重炭酸塩を除くいずれの電解質についても、BG00012 BID 群で高値へのシフトはなく、1 例 (1%未満) において重炭酸塩の値が高

値にシフトした (2.7.4.8 Appendix Table 237)。

要約すると、109MS305 試験 (パート 1) と 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間) のいずれにおいても、電解質、BUN、及びクレアチニン値の平均値に重要な経時変化はなかった。また、腎機能検査項目のベースライン時から高値へのシフトの発現率にも、明らかな差はみられなかった。

長期継続投与試験である 109MS303 試験で BG00012 継続投与を受けた BG00012 BID/BID 群及び TID/TID 群の被験者において、BUN 及びクレアチニンの平均値に臨床的に重要な変化はなかった (5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 192)。BG00012 BID/BID 群及び TID/TID 群におけるクレアチニン及び BUN の平均値は、BG00012 投与継続中、安定して基準値内にあった。両群において、平均値はいずれの時点でも基準値内であった。また、いずれの腎機能検査項目についても、ベースライン時から高値へのシフトの発現率に重要な群間差はみられなかった。高値へのシフトの発現率は、BUN が 6～7%、クレアチニンが 3～4%であった (5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 193)。

109MS303 試験の BG00012 BID/BID 群及び TID/TID 群における電解質の平均値は、BG00012 投与継続中、安定して基準値内にあった (5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 192)。いずれの電解質についても、高値又は低値へのシフトの発現率に上昇は認められず、両群における重炭酸塩の高値へのシフトの発現率 (いずれも 2%) (5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 193) は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データにおける発現率 (9～16%) (2.7.4.8 Appendix Table 235, Table 236) よりも低かった。

109MS305 試験の本試験期間全体 (パート 1 及びパート 2) において、BUN 及び血清中クレアチニンの平均値、絶対値、及びベースラインからの変化量に意味のある経時的な変化はみられず、本試験期間中の全ての時点で両群における平均値は基準値内であった。来院ごとの変化量の解析から、変化のパターンはみられなかった (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 423, Table 496, Table 504, and Table 512)。

いずれの腎機能検査項目及び電解質パラメーターにおいても、ベースラインからのシフト及び経時的傾向に全被験者集団と日本人被験者集団間に意味のある差はみられなかった (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 498, Table 506, and Table 514)。

2.7.4.3.2.2 肝機能検査

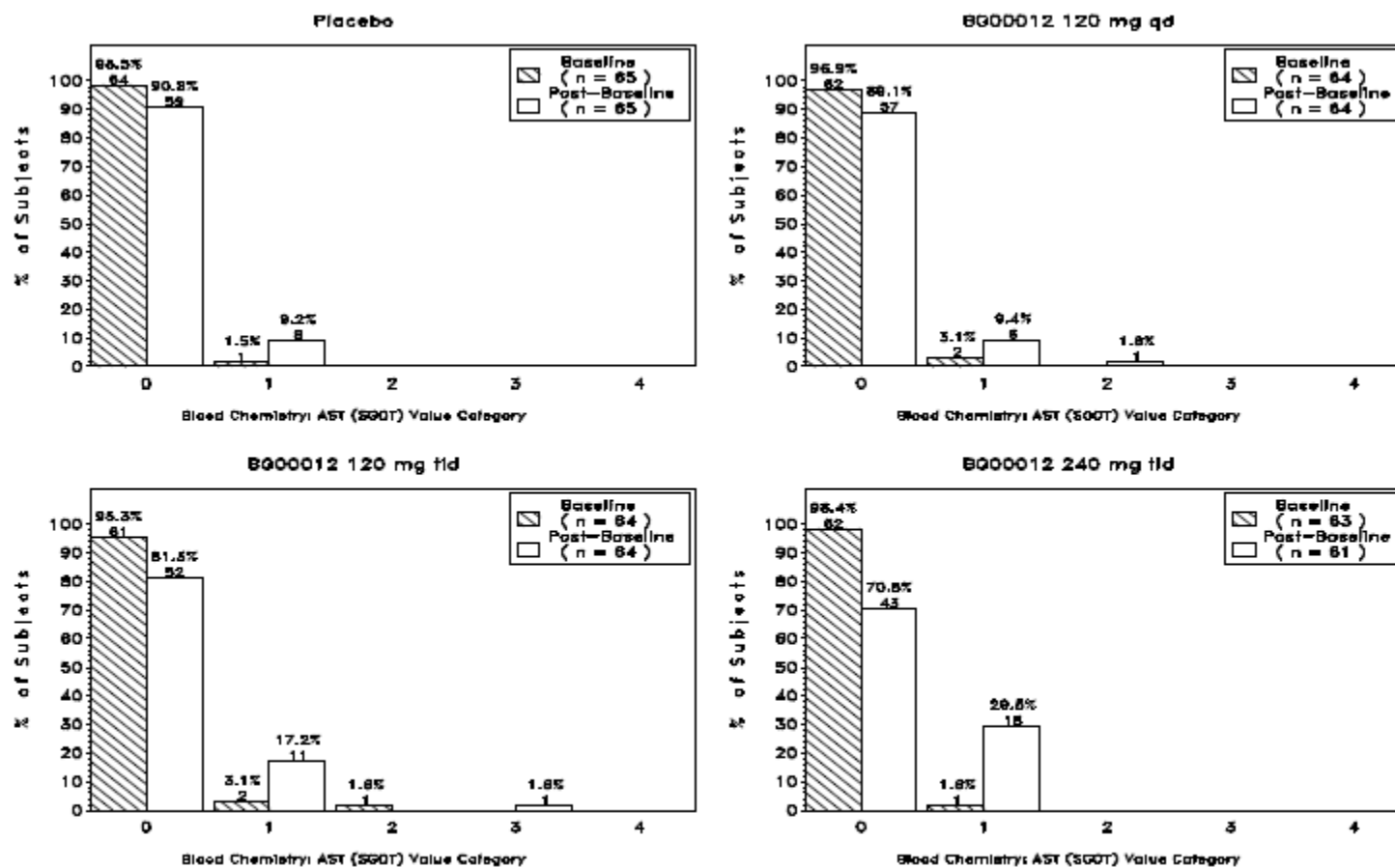
2.7.4.3.2.2.1 ALT 及び AST

2.7.4.3.2.2.1.1 ALT 及び AST の経時変化及びシフトの解析

C-1900 試験 (パート 1 [24 週間]) の BG00012 群における ALT 及び AST の高値へのシフトの発現率は、プラセボ群に比べて高かった。さらに、ALT 及び AST の高値へのシフトについては、用量依存性傾向が明らかであった (ALT:BG00012 120 mg QD 群、BG00012 120 mg TID 群、BG00012 240 mg TID 群、及びプラセボ群でそれぞれ 23%、32%、51%、及び 18%、AST:それぞれ 10%、16%、28%、及び 8%) (表 2.7.4.3.2.2.1.1-1 及び 5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.3-2)。ALT のベースライン時からのシフトのほとんどは、3×ULN 未満であった (5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-59)。これらのシフトは軽度で持続せず、BG00012 の継続投与にもかかわらず、ベースライン値に戻った (図 2.7.4.3.2.2.1.1-1 及び 5.3.5.1-1 C-1900, Figure 12.3-1; 図 2.7.4.3.2.2.1.1-2 及び 5.3.5.1-1 C-1900, Figure 12.3-2)。変化のほとんどがグレード 0 (ULN 以内) からグレード 1 (1～2.5×ULN) へのシフトで、グレード 2 (2.5 超～5.0×ULN) 又はグレード 3 (5 超～20×ULN) にシフトした被験者は

少数であった。意義のあるシフトのほとんどは、BG00012 の用量依存性を示さなかった (5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-59)。

BG00012 240 mg TID 群では、通常、ALT の 3×ULN 以上への上昇が早期に発現し、投与 4 週目の発現が非常に多かった。経時的な蓄積毒性のエビデンスは認められなかった。AST についての結果は、ALT にみられた変化に一致した。GGT 値の異常が、BG00012 投与開始後の特定の時点で発現することはほとんどないようであった。



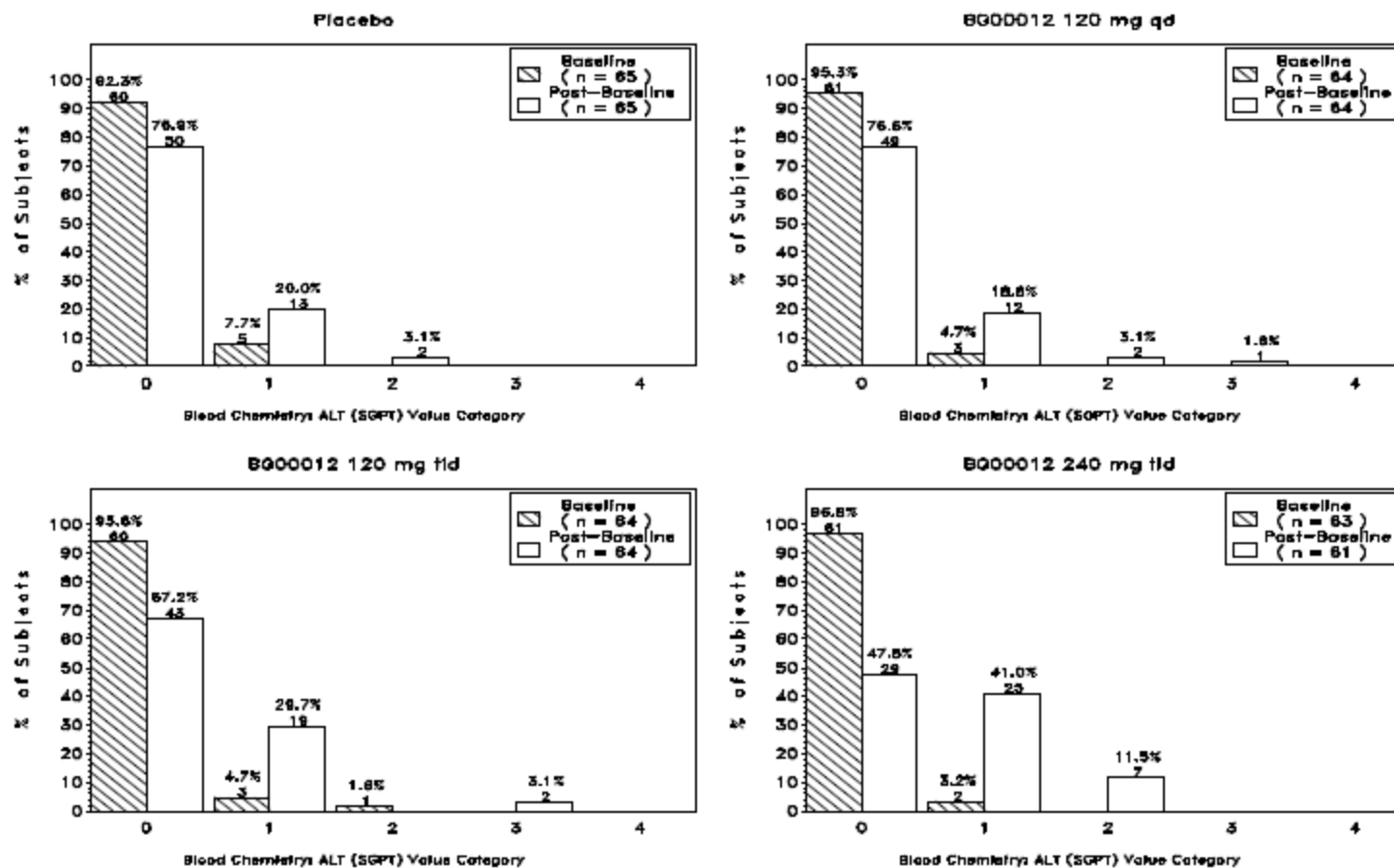
NOTE 1: Categories are defined in UKAT/L Units -- 0: WNL; 1: >1-2.5xULN; 2: >2.5-<5xULN; 3: >=5-20xULN; 4: >20xULN.

SOURCE: C-1900/CSR/F-WORSTAST-TP.SAS

DATE: 13MAY2008

図 2.7.4.3.2.2.1.1-1 AST のベースライン時及びベースライン後最小値の CTC グレード値の要約 : C1900 試験 (パート 1)

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Figure 12.3-1



NOTE 1: Categories are defined in UKAT/L Units -- 0: WNL; 1: >1-2.5xULN; 2: >2.5-<5xULN; 3: >=5-20xULN; 4: >20xULN.

SOURCE: C-1900/CSR/F-WORSTALT-TP.SAS

DATE: 13MAY2008

図 2.7.4.3.2.2.1.1-2 ALT のベースライン時及びベースライン後最小値の CTC グレード値の要約 : C-1900 試験 (パート 1)

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Figure 12.3-2

表 2.7.4.3.2.2.1.1-1 ベースライン時からのシフトの要約 - 血液化学的検査 : C-1900 試験 (パート 1)

	Placebo		120 mg qd		120 mg tid		240 mg tid	
	Shift to L	Shift to H	Shift to L	Shift to H	Shift to L	Shift to H	Shift to L	Shift to H
Alkaline phosphatase	1/65 (2)	4/64 (6)	2/64 (3)	1/64 (2)	1/64 (2)	0/62	1/61 (2)	0/59
ALT (SGPT)	0/65	11/60 (18)	1/63 (2)	14/61 (23)	0/64	19/60 (32)	2/61 (3)	30/59 (51)
AST (SGOT)	1/65 (2)	5/64 (8)	1/63 (2)	6/62 (10)	1/64 (2)	10/61 (16)	0/61	17/60 (28)
Bilirubin (total)	1/62 (2)	10/63 (16)	3/61 (5)	3/63 (5)	2/61 (3)	5/60 (8)	2/59 (3)	1/58 (2)
Chloride	1/65 (2)	5/65 (8)	0/64	2/64 (3)	0/64	3/64 (5)	0/61	1/61 (2)
Creatinine	0/65	1/65 (2)	0/64	1/64 (2)	0/64	2/63 (3)	0/61	1/61 (2)
Lactate dehydrogenase	0/65	1/65 (2)	0/64	1/64 (2)	0/64	1/64 (2)	0/61	1/60 (2)
Bicarbonate	0/64	0/65	1/64 (2)	0/64	1/64 (2)	1/64 (2)	1/61 (2)	1/61 (2)
GGT	4/63 (6)	6/65 (9)	1/64 (2)	5/63 (8)	1/63 (2)	2/62 (3)	1/61 (2)	3/61 (5)
Potassium	1/65 (2)	2/65 (3)	1/64 (2)	2/61 (3)	1/64 (2)	2/64 (3)	0/61	1/61 (2)
Sodium	1/65 (2)	4/61 (7)	1/64 (2)	4/62 (6)	0/64	3/64 (5)	0/61	3/59 (5)
Blood Urea Nitrogen	0/65	1/65 (2)	0/64	2/64 (3)	0/64	3/64 (5)	1/61 (2)	2/61 (3)

NOTE 1: Entries are numbers low (or high)/number at risk. Number at risk for shift to low (or high) is the number of subjects whose baseline value was not low (or high) and who had at least one post-baseline value. Numbers in parentheses are percentages based on the number at risk.

2: Shift to low includes normal to low, high to low and unknown to low.

3: Shift to high includes normal to high, low to high and unknown to high.

Abbreviations: L=Low H=High

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-BCSHIFT-TP.SAS

DATE: 10DEC2015

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.3-2

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間及び 2 年間) の BG00012 BID 群において、投与 4 週目の ALT の平均値にベースライン時からの上昇が認められた (図 2.7.4.3.2.2.1-3)。投与 4 週目以降、平均値は着実に低下して投与 32~40 週目あたりでベースライン値に戻り、残りの観察期間を通じ、一貫してプラセボ群と同程度であった。ベースライン時の平均値は約 21 U/L であった。BG00012 BID 群における平均値は、投与 4 週目に 32.8 U/L まで上昇した (2.7.4.8 Appendix Table 234, Table 239, Table 240, Figure 29)。BG00012 TID 群でも、平均値がベースライン時 (21.2 U/L) から投与 4 週目に基準値を超えて上昇 (36.4 U/L) したことを除き、同様のパターンが認められた。

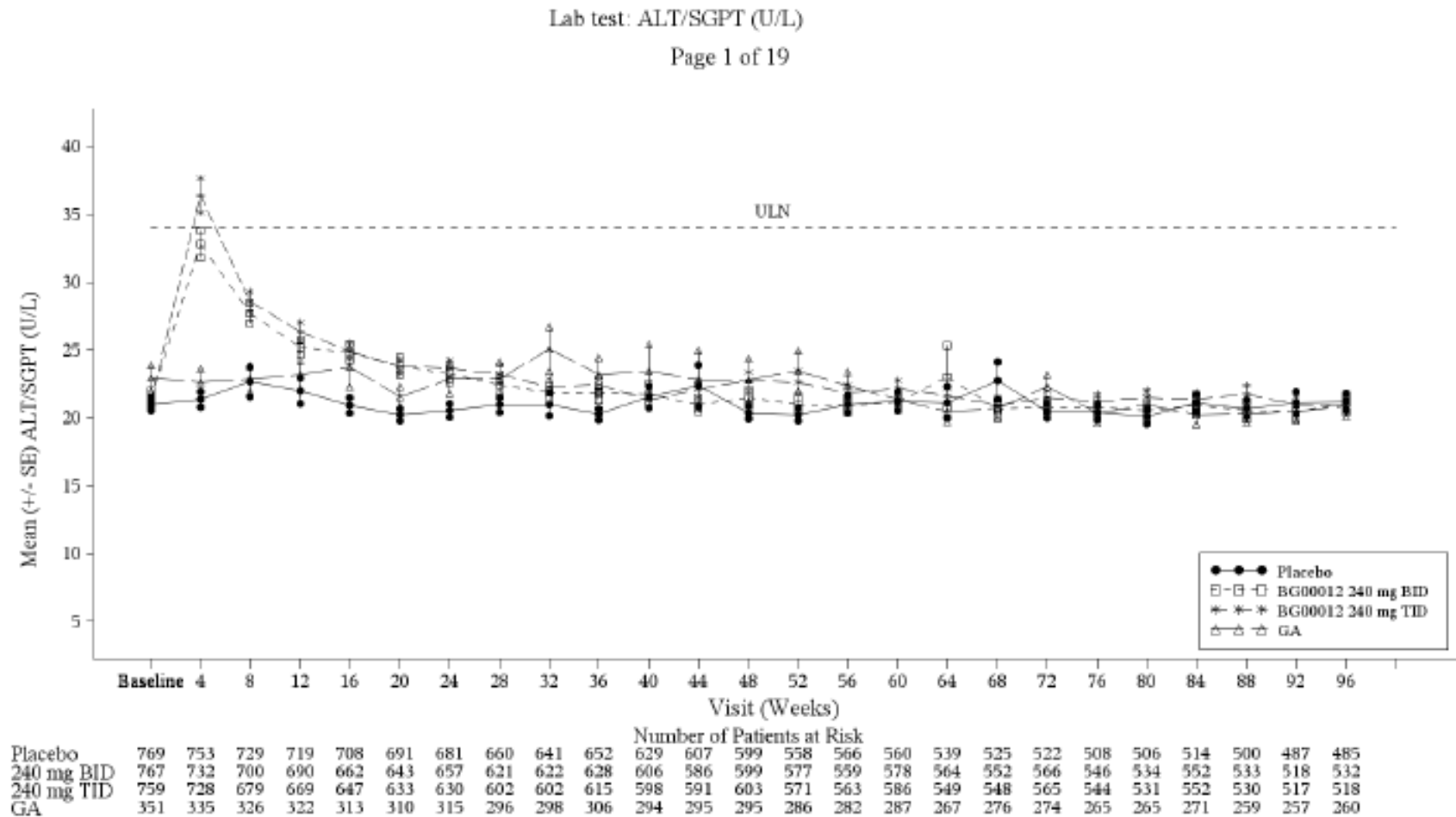
BG00012 BID 群及び TID 群では、AST についても BG00012 BID 群 (平均変化量: 4.77 U/L) 及び TID 群 (6.03 U/L) で同様の結果が得られたが、投与 4 週目の上昇幅は ALT に比べて小さかった (図 2.7.4.3.2.2.1-3)。GA 群における ALT の平均値は、投与 60 週目までの時点でプラセボ群よりわずかに高く、AST の平均値もほとんどの時点でプラセボ群より高かった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間及び 2 年間) では、平均値の結果から予想されるように、BG00012 BID 群及び TID 群における ALT 及び AST の高値へのシフトの発現率 (BG00012 BID 群: それぞれ 35% 及び 19% [24 週間]、それぞれ 45% 及び 25% [2 年間]; BG00012 TID 群: それぞれ 40% 及び 22% [24 週間]、それぞれ 50% 及び 30% [2 年間]) が、プラセボ群 (それぞれ 15% 及び 8% [24 週間]、それぞれ 32% 及び 21% [2 年間]) に比べて高かった (2.7.4.8 Appendix Table 235, Table 236)。他の肝機能検査項目のベースライン時からのシフトに、プラセボ群と BG00012 群との臨床的に明らかな差は認められなかった。

109MS305 試験 (パート 1) では、BG00012 の投与開始直後に、ALT 及び AST の平均値がベースライン時からプラセボ群と比較して一過性に上昇した。他の肝機能検査値 (総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、及び GGT) の平均値に関しては、プラセボ群及び BG00012 群間で臨床的に重要な経時的な差は認められなかった。総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、及び GGT の平均値についての観察結果は、日本人被験者集団と全被験者集団とで類似していた (2.7.4.8 Appendix Table 203 及び 5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 409)。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データと同様に、109MS305 試験 (パート 1) の BG00012 群において、投与 4 週目の ALT の平均値にベースライン時からの上昇が認められた (2.7.4.8 Appendix Table 203, Figure 24)。投与 4 週目以降、平均値は着実に低下して投与 16~24 週目あたりでベースライン値に戻り、残りの観察期間を通じ、プラセボ群よりわずかに高かった (図 2.7.4.3.2.2.1-3)。ベースライン時の平均値は、17.5 U/L (プラセボ群) 及び 22.9 U/L (BG00012 群) であった。BG00012 群における平均値は、投与 4 週目に 33.1 U/L まで上昇し、ULN をわずかに上回った (2.7.4.8 Appendix Table 203, Table 241, Figure 30)。

109MS305 試験 (パート 1) の BG00012 群における ALT 及び AST の高値へのシフトの発現率 (それぞれ 28% 及び 23%) は、プラセボ群 (それぞれ 12% 及び 9%) に比べて高かった (2.7.4.8 Appendix Table 237)。他の肝機能検査項目のベースライン時からのシフトに、プラセボ群と BG00012 群との臨床的に明らかな差は認められなかった。日本人被験者集団における ALT 及び AST の高値へのシフトの発現率は、全被験者集団に比べてわずかに高く、BG00012 群でそれぞれ 33% 及び 28%、プラセボ群でそれぞれ 14% 及び 12% であった (2.7.4.8 Appendix Table 237 及び 5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 361)。



NOTE : ULN is upper limit in std unit. If there are multiple values of ULN for a given parameter, lowest ULN is shown. SE=Standard Error.
SOURCE: BG12MS/JAPAN/F-LB-BC-A

DATE: 22OCT2015

図 2.7.4.3.2.2.1-3 血液化学的パラメーター平均値 ($\pm$ 標準誤差) の経時変化 : 109MS301 試験及び 109MS302 試験

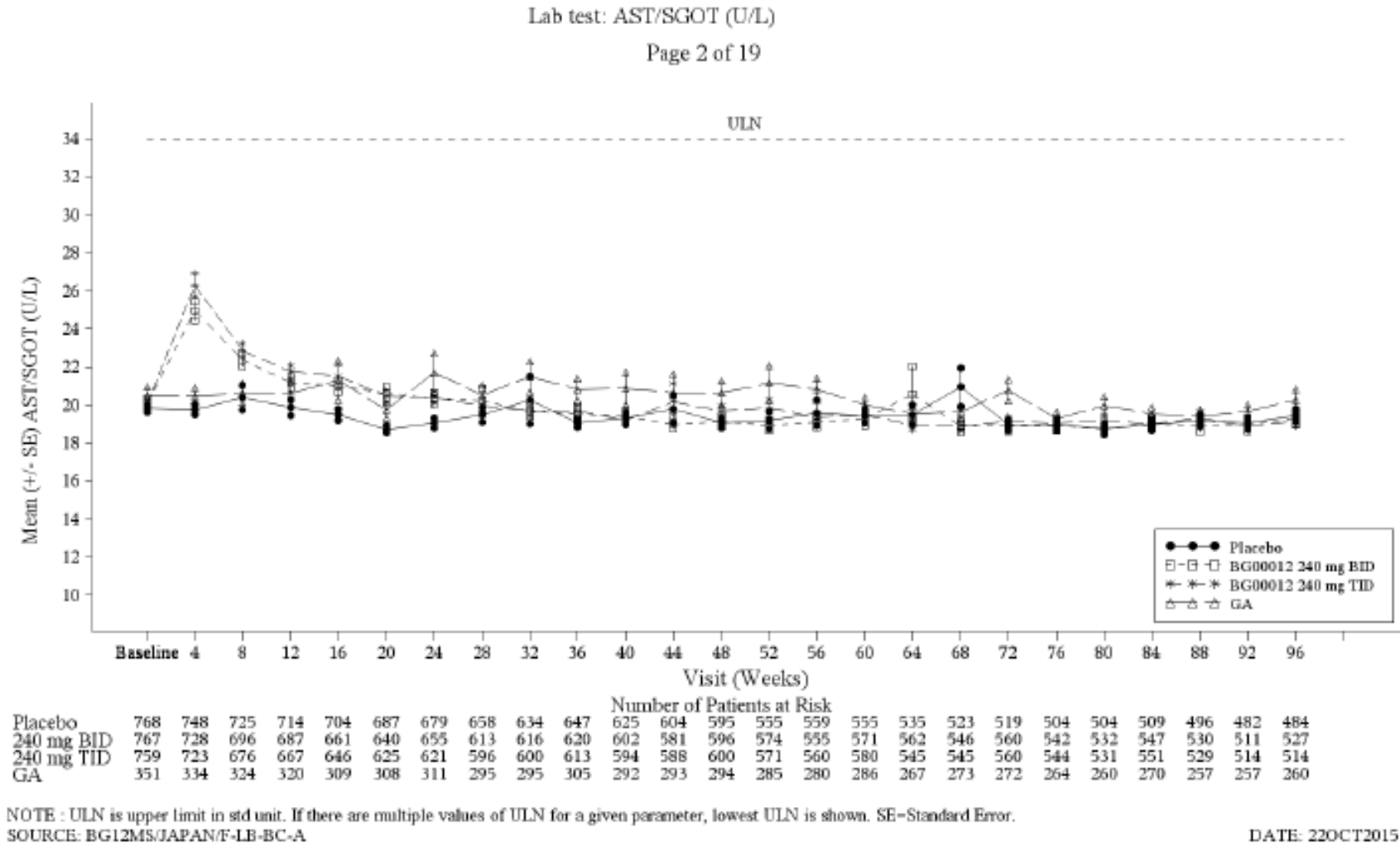
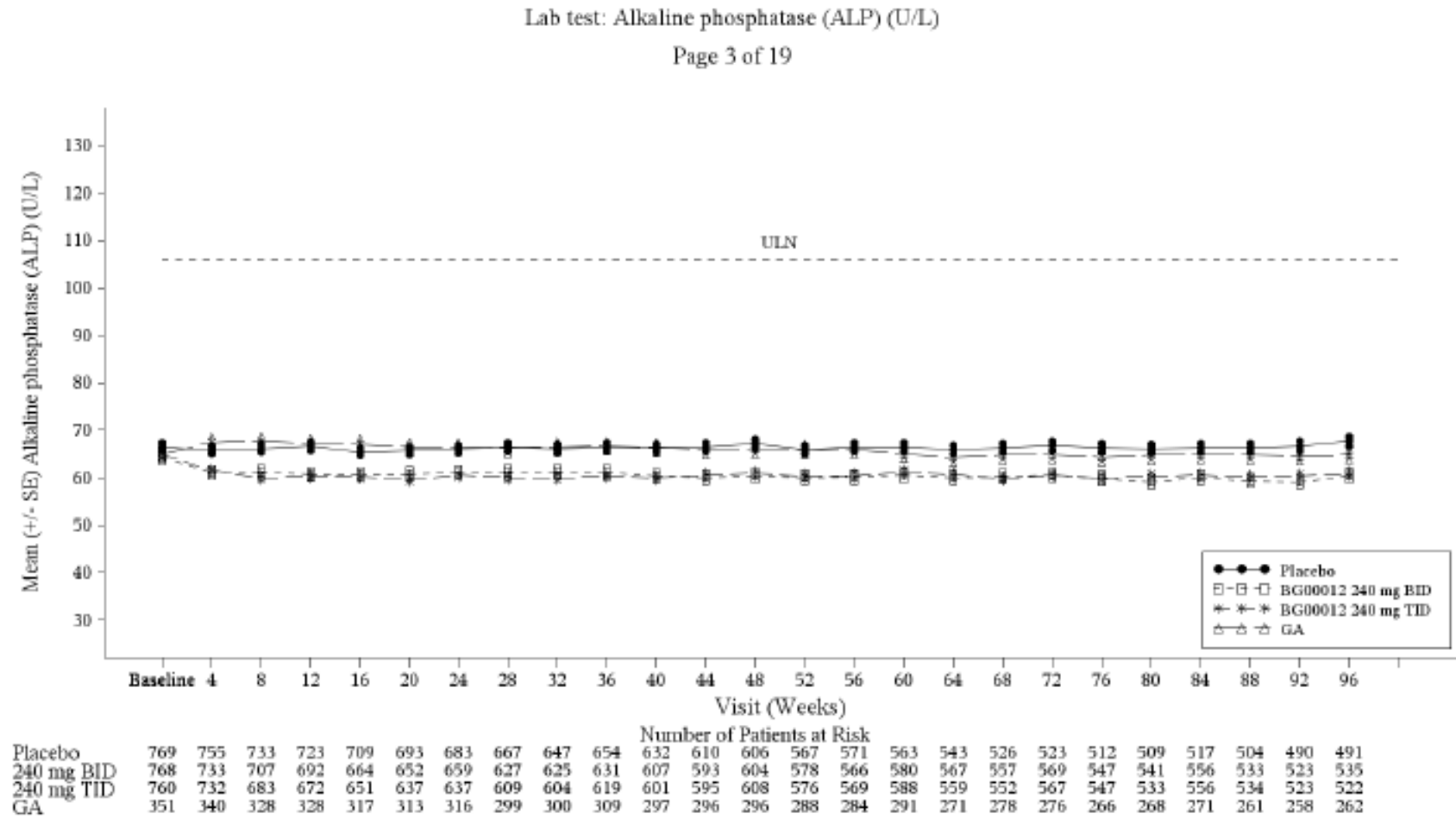


図 2.7.4.3.2.2.1-3 血液化学的パラメーター平均値 (±標準誤差) の経時変化 : 109MS301 試験及び 109MS302 試験



NOTE : ULN is upper limit in std unit. If there are multiple values of ULN for a given parameter, lowest ULN is shown. SE=Standard Error.
SOURCE: BG12MS/JAPAN/F-LB-BC-A

DATE: 22OCT2015

図 2.7.4.3.2.2.1-3 血液化学的パラメーター平均値 (±標準誤差) の経時変化 : 109MS301 試験及び 109MS302 試験

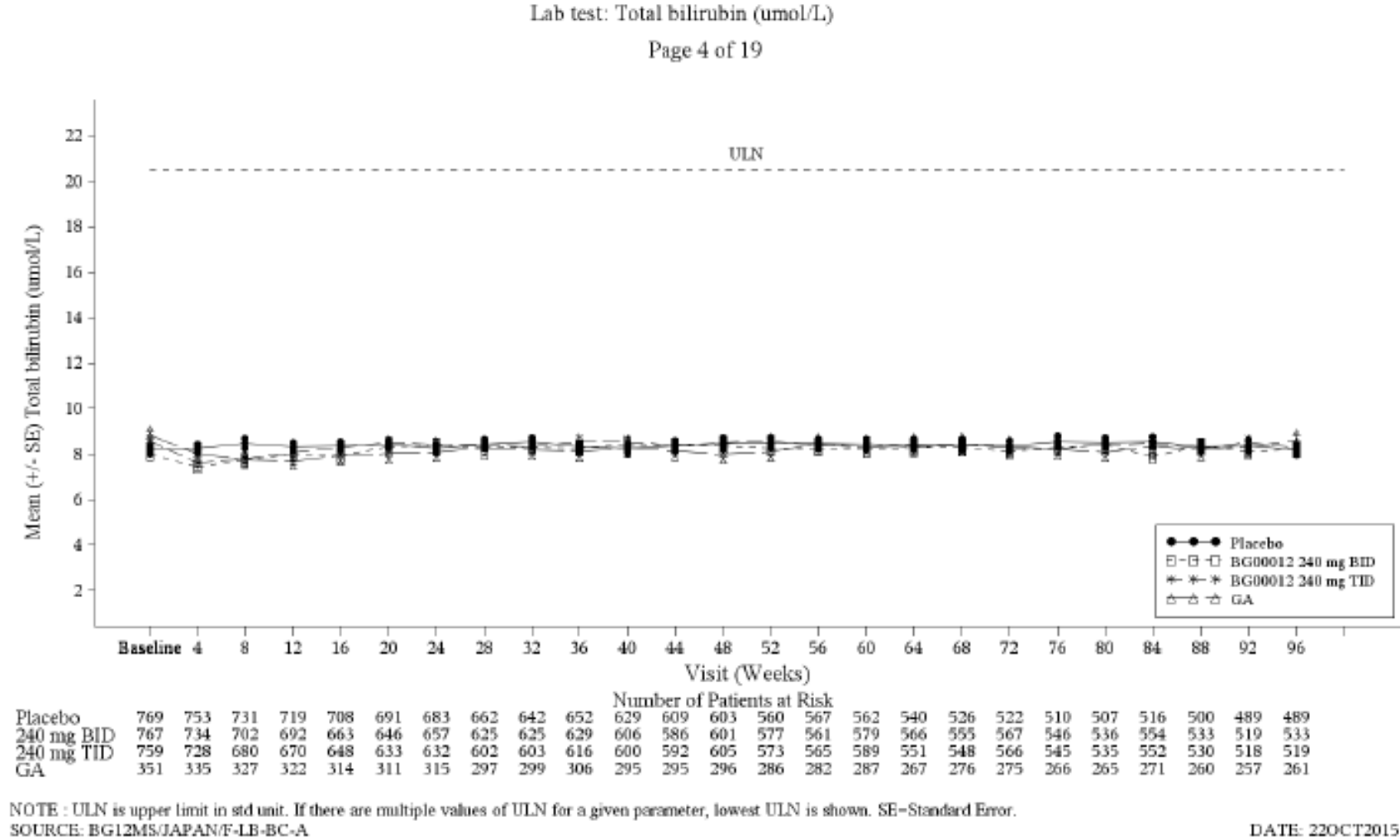


図 2.7.4.3.2.2.1-3 血液化学的パラメーター平均値 (±標準誤差) の経時変化 : 109MS301 試験及び 109MS302 試験

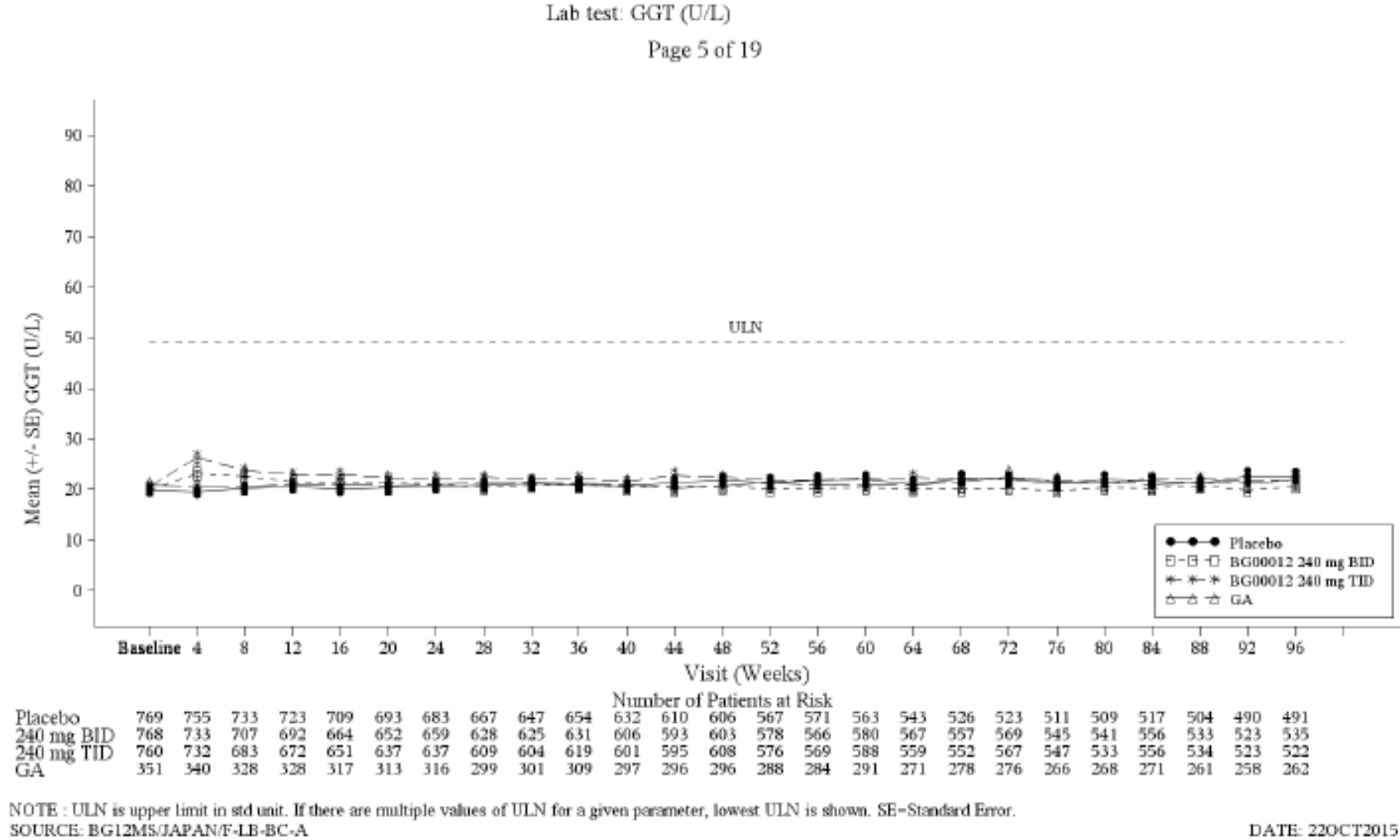


図 2.7.4.3.2.2.1-3 血液化学的パラメーター平均値 (±標準誤差) の経時変化 : 109MS301 試験及び 109MS302 試験

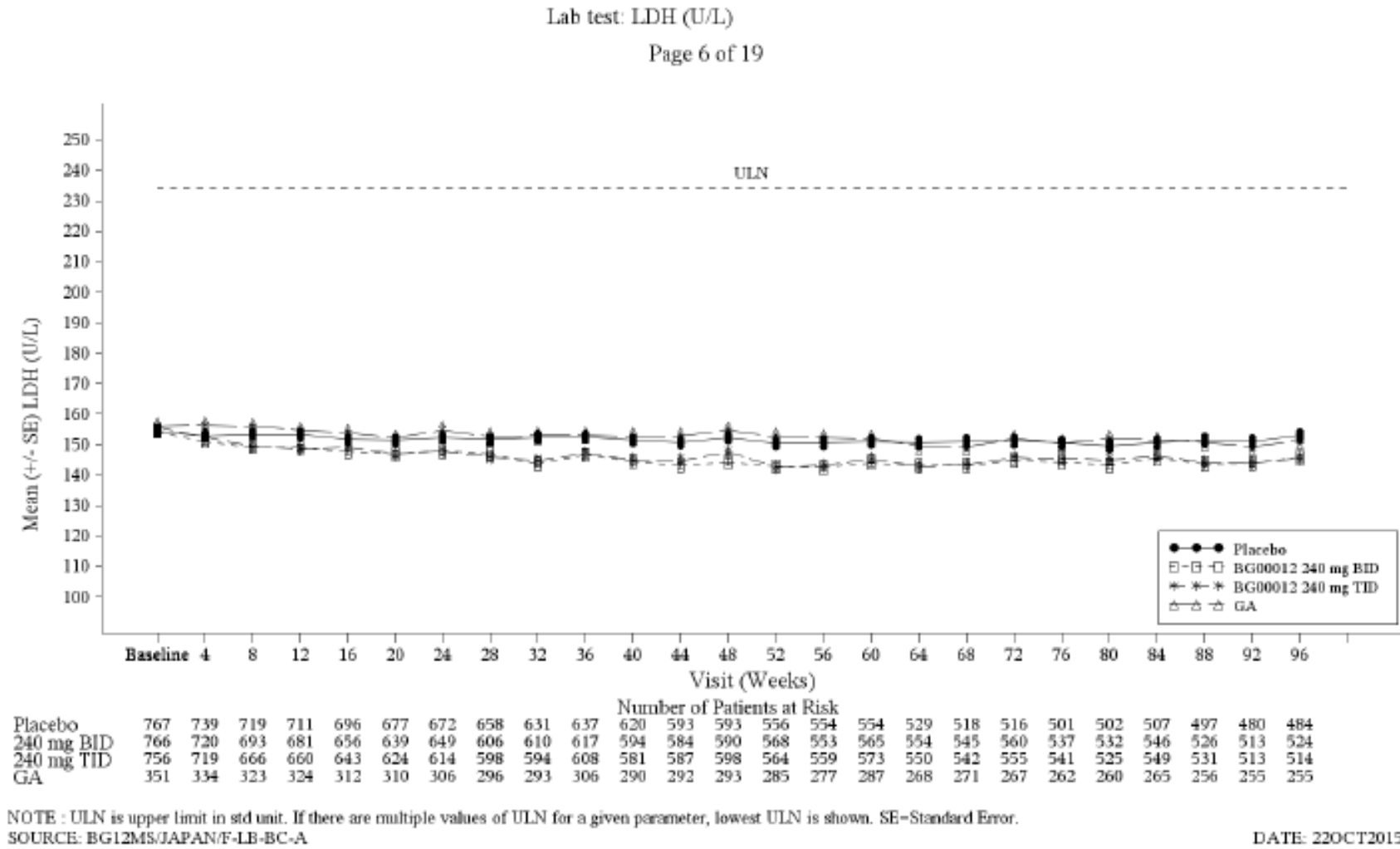
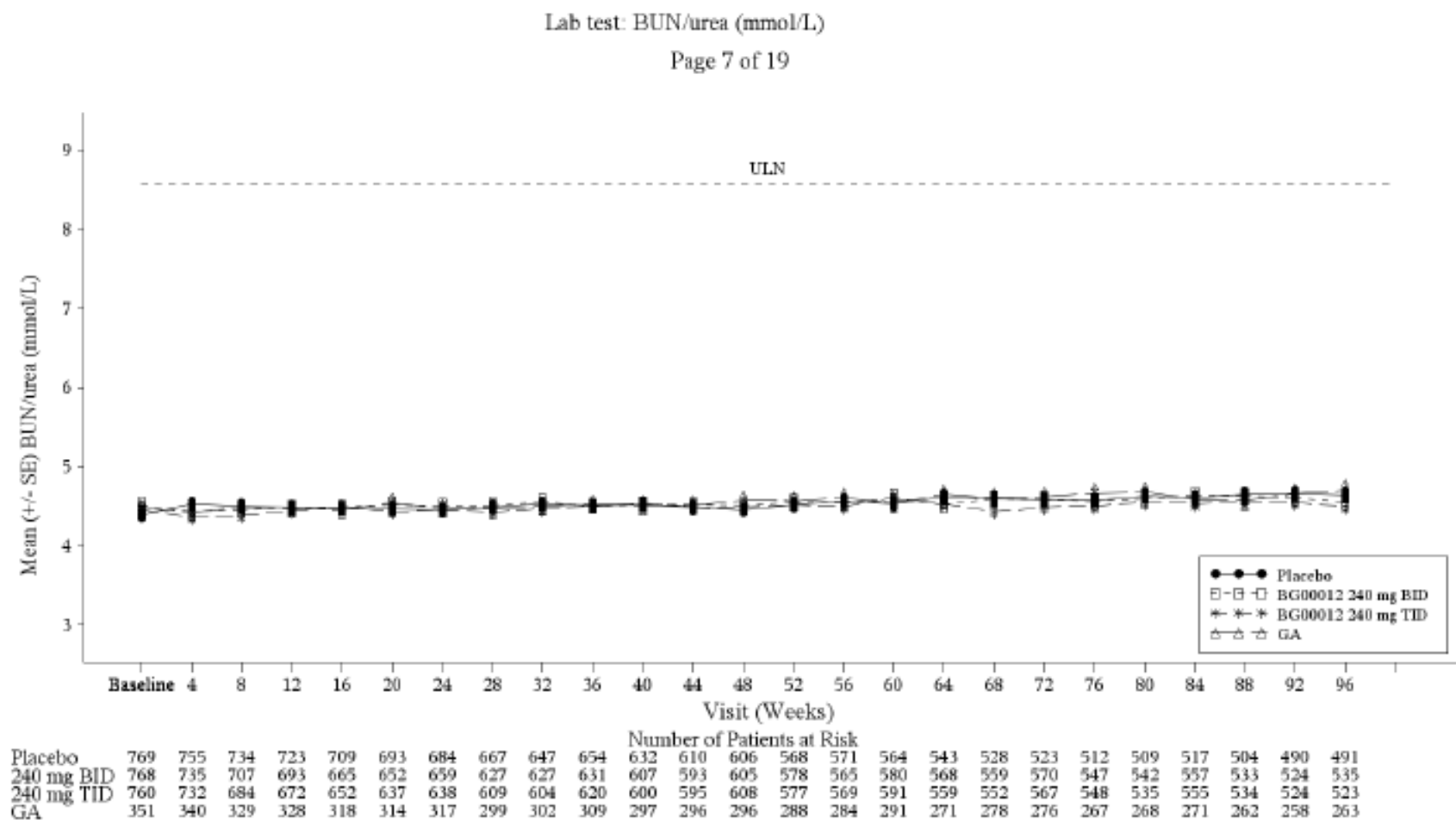


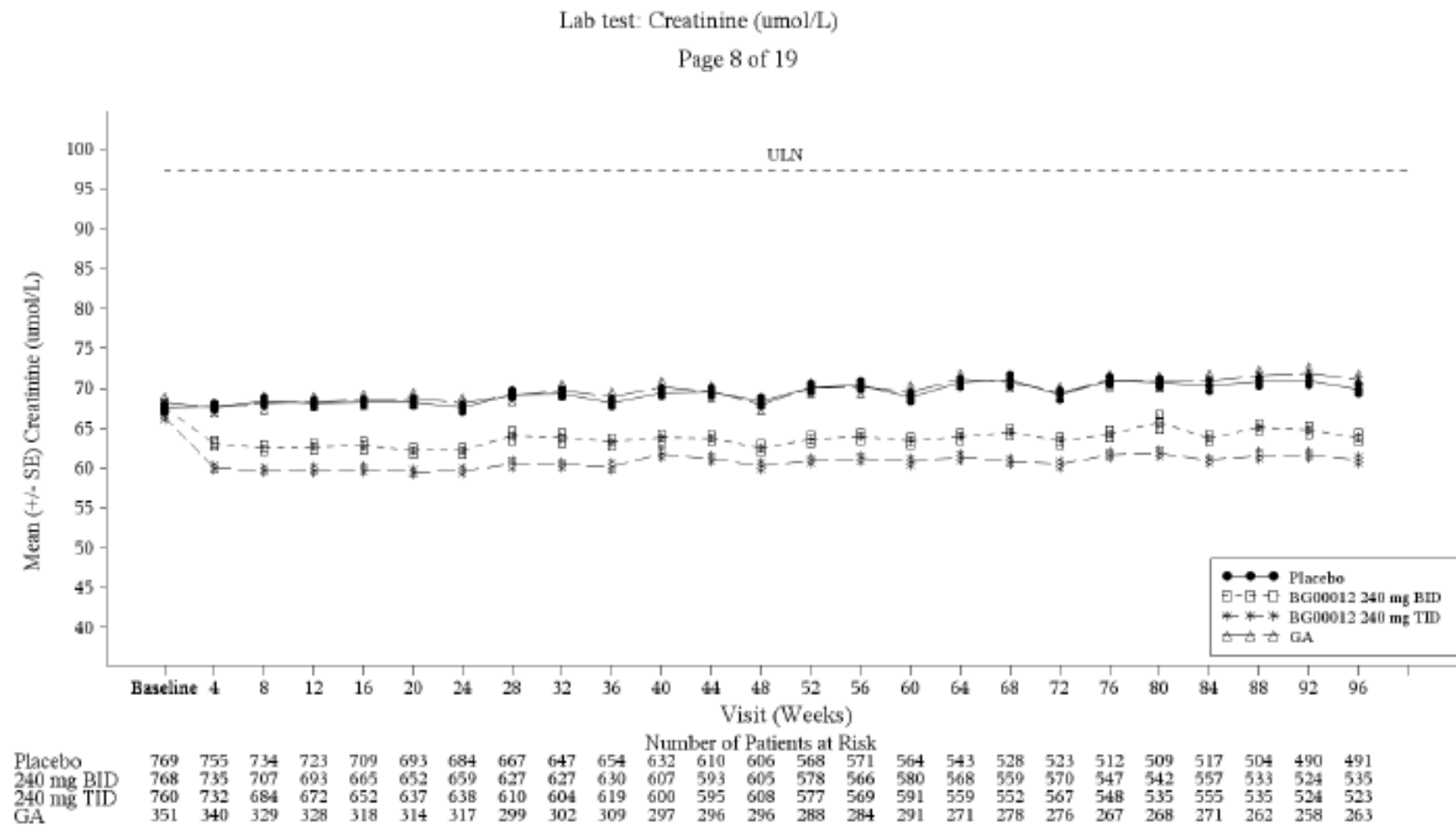
図 2.7.4.3.2.2.1-3 血液化学的パラメーター平均値 (±標準誤差) の経時変化 : 109MS301 試験及び 109MS302 試験



NOTE : ULN is upper limit in std unit. If there are multiple values of ULN for a given parameter, lowest ULN is shown. SE=Standard Error.
SOURCE: BG12MS/JAPAN/F-LB-BC-A

DATE: 22OCT2015

図 2.7.4.3.2.2.1-3 血液化学的パラメーター平均値 (±標準誤差) の経時変化 : 109MS301 試験及び 109MS302 試験



NOTE : ULN is upper limit in std unit. If there are multiple values of ULN for a given parameter, lowest ULN is shown. SE=Standard Error.
SOURCE: BG12MS/JAPAN/F-LB-BC-A

DATE: 22OCT2015

図 2.7.4.3.2.2.1-3 血液化学的パラメーター平均値 (±標準誤差) の経時変化 : 109MS301 試験及び 109MS302 試験

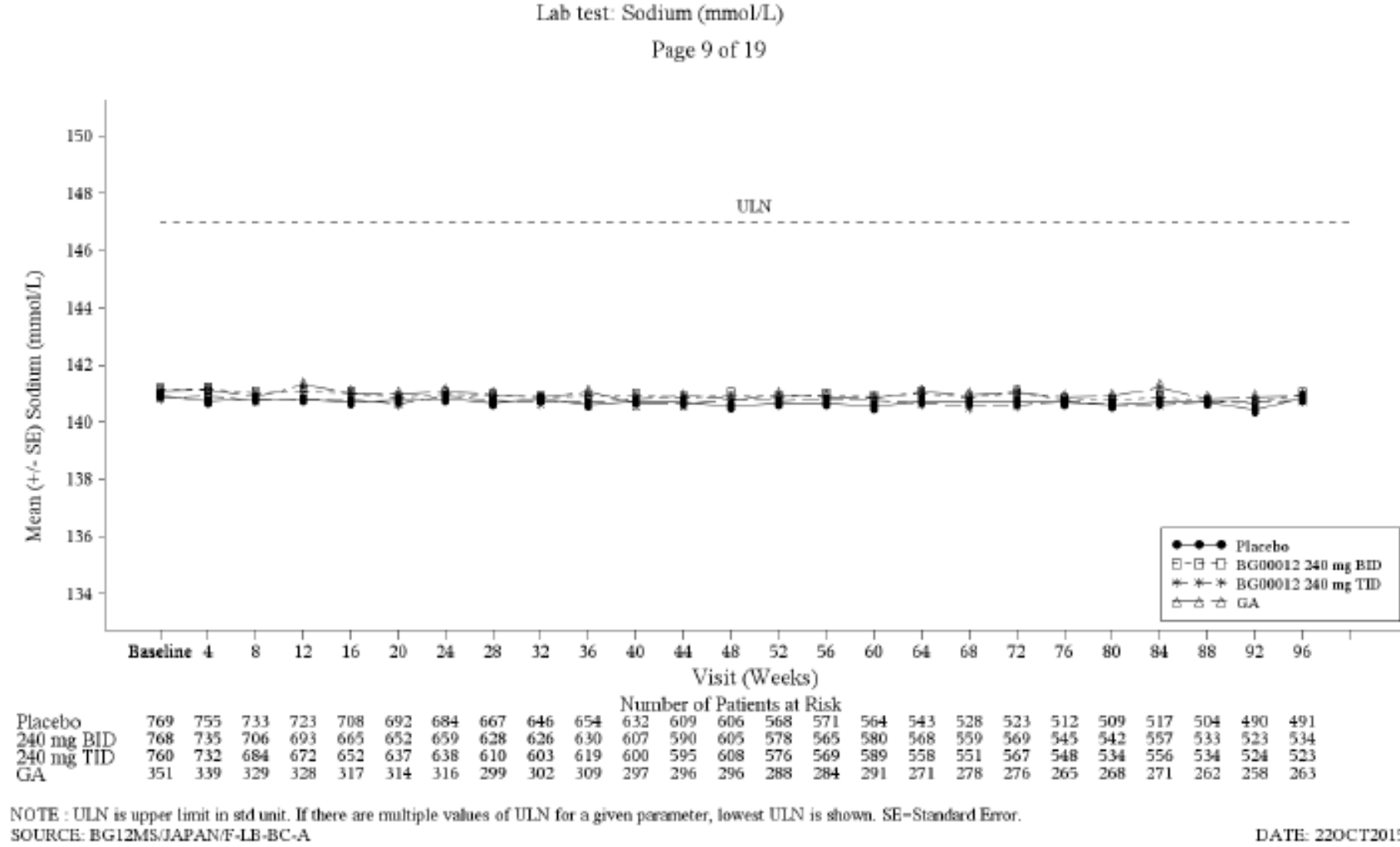


図 2.7.4.3.2.2.1-3 血液化学的パラメーター平均値 (±標準誤差) の経時変化 : 109MS301 試験及び 109MS302 試験

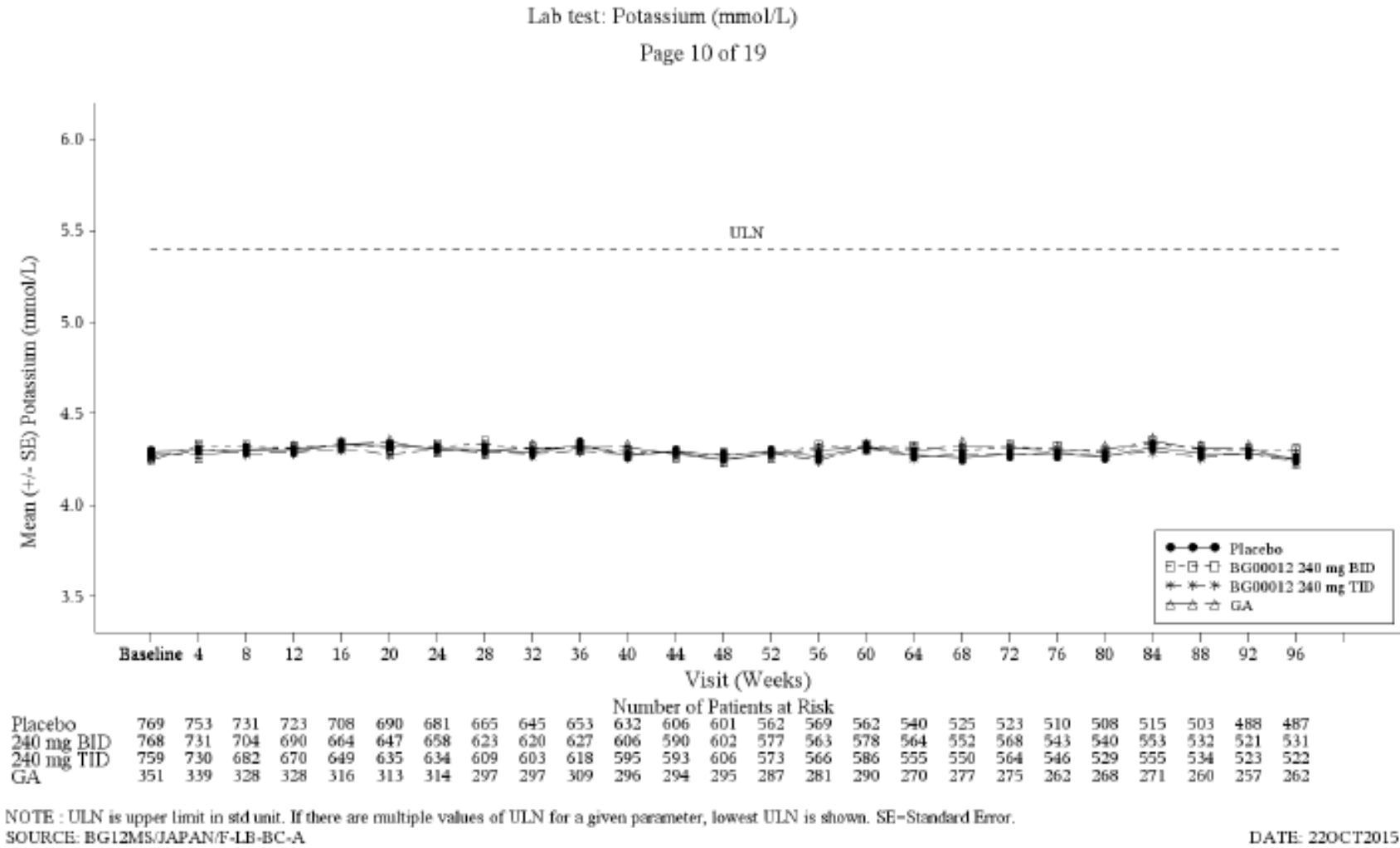
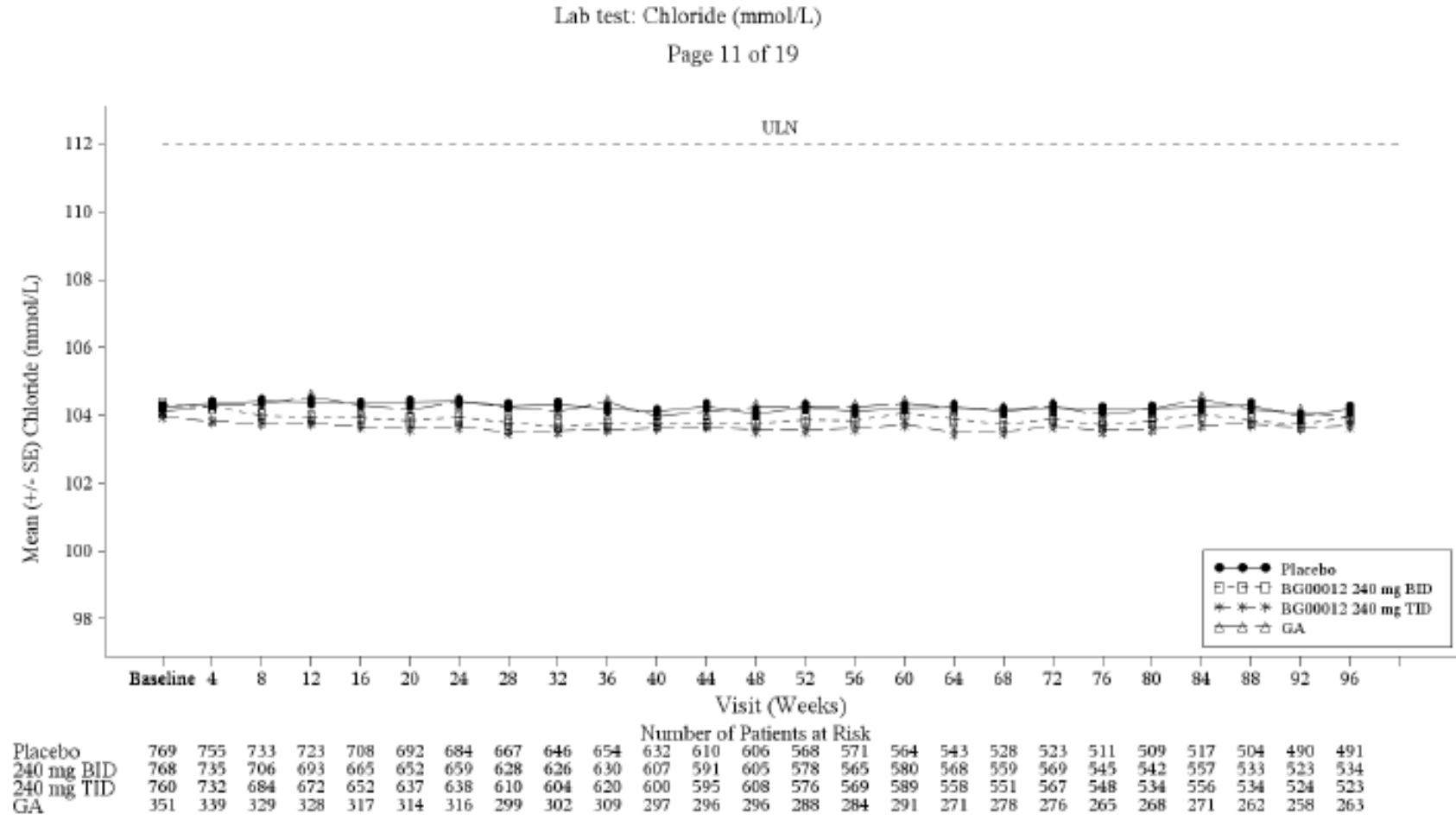
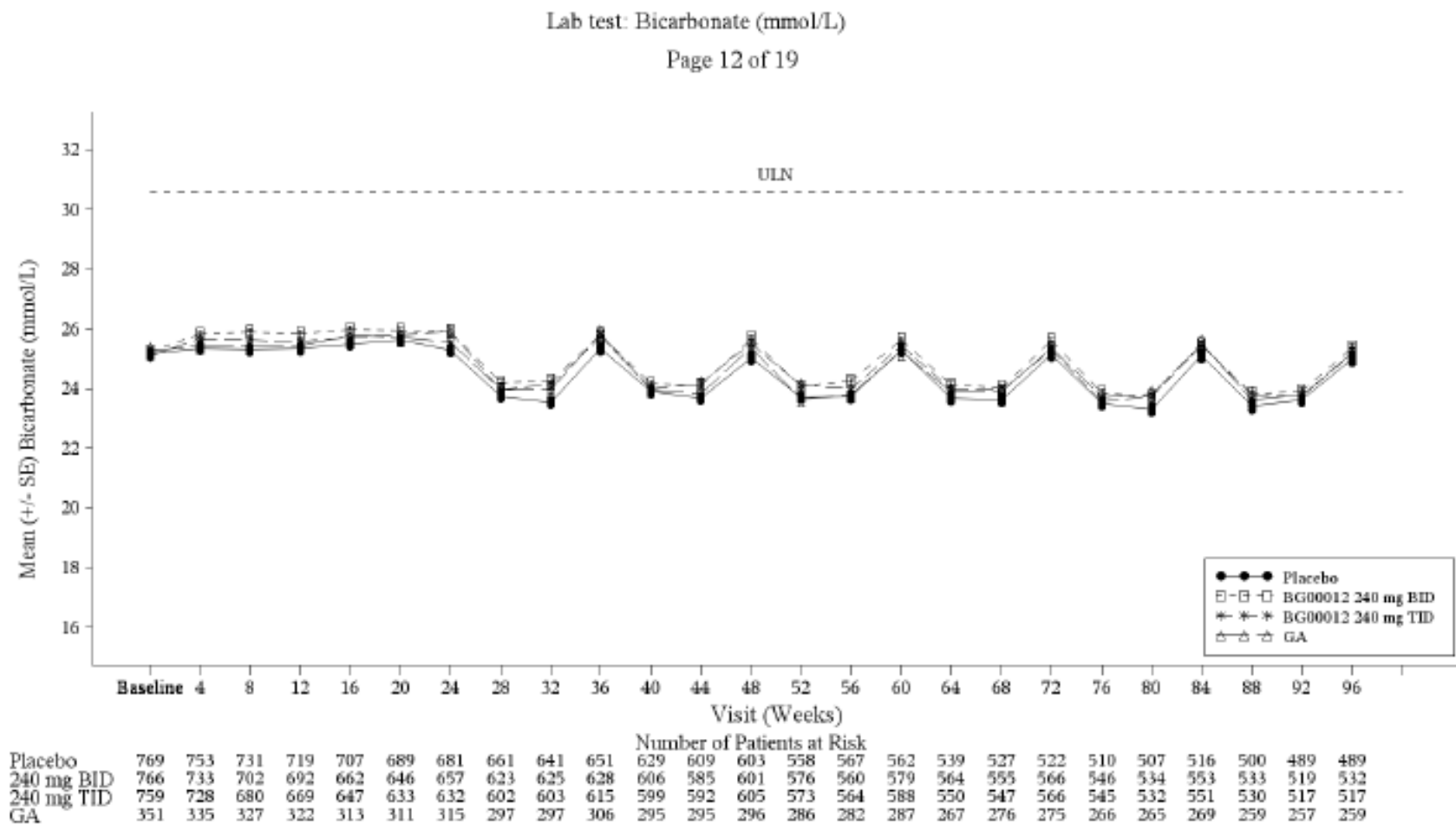


図 2.7.4.3.2.2.1-3 血液化学的パラメーター平均値 (±標準誤差) の経時変化 : 109MS301 試験及び 109MS302 試験



NOTE : ULN is upper limit in std unit. If there are multiple values of ULN for a given parameter, lowest ULN is shown. SE=Standard Error.
SOURCE: BG12MS/JAPAN/F-LB-BC-A
DATE: 22OCT2015

図 2.7.4.3.2.2.1-3 血液化学的パラメーター平均値 (±標準誤差) の経時変化 : 109MS301 試験及び 109MS302 試験



NOTE : ULN is upper limit in std unit. If there are multiple values of ULN for a given parameter, lowest ULN is shown. SE=Standard Error.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/F-LB-BC-A

DATE: 22OCT2015

図 2.7.4.3.2.2.1-3 血液化学的パラメーター平均値 (±標準誤差) の経時変化 : 109MS301 試験及び 109MS302 試験

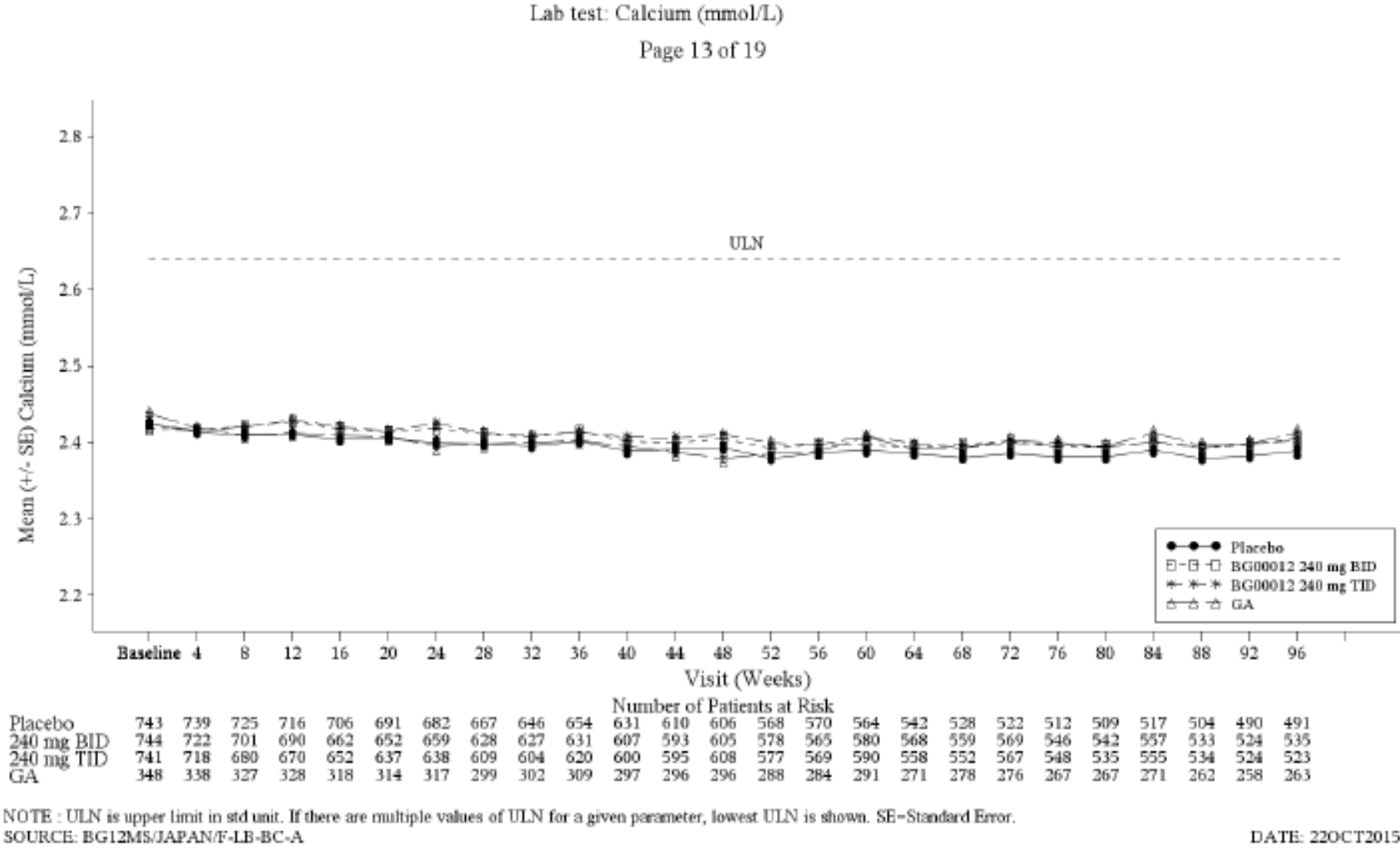
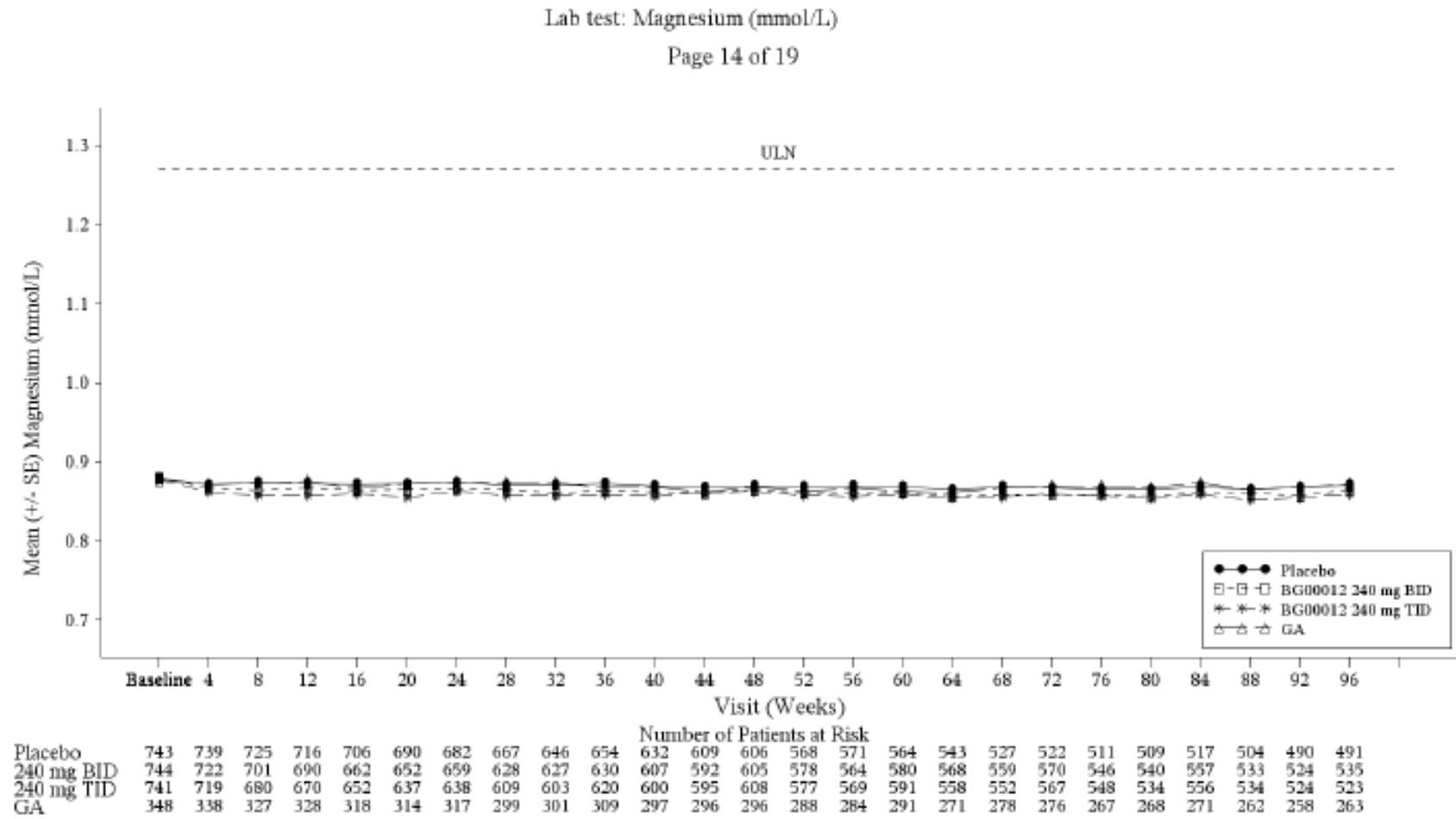


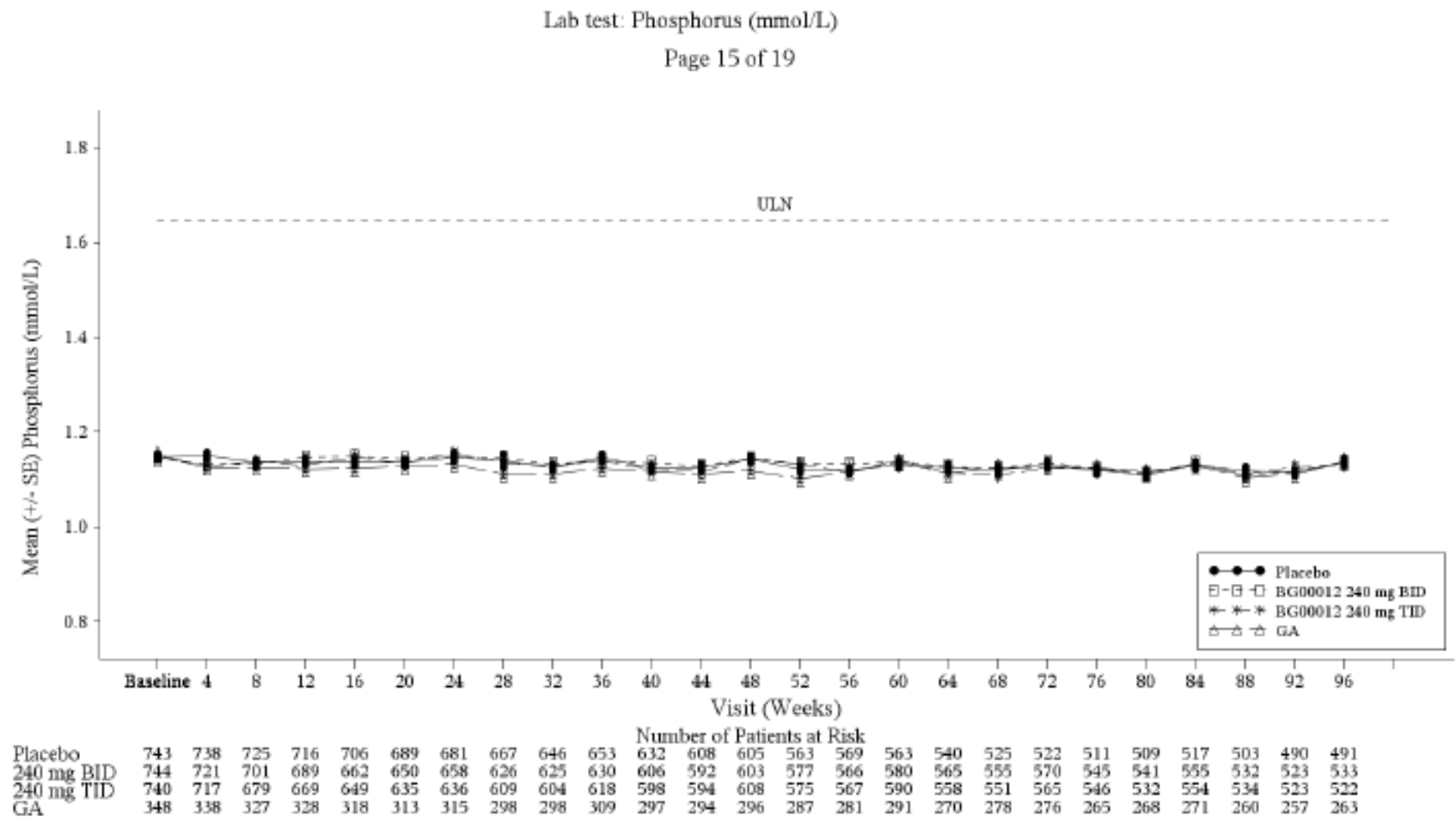
図 2.7.4.3.2.2.1-3 血液化学的パラメーター平均値 (±標準誤差) の経時変化 : 109MS301 試験及び 109MS302 試験



NOTE : ULN is upper limit in std unit. If there are multiple values of ULN for a given parameter, lowest ULN is shown. SE=Standard Error.
SOURCE: BG12MS/JAPAN/F-LB-BC-A

DATE: 22OCT2015

図 2.7.4.3.2.2.1-3 血液化学的パラメーター平均値 (±標準誤差) の経時変化 : 109MS301 試験及び 109MS302 試験



NOTE : ULN is upper limit in std unit. If there are multiple values of ULN for a given parameter, lowest ULN is shown. SE=Standard Error.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/F-LB-BC-A

DATE: 22OCT2015

図 2.7.4.3.2.2.1-3 血液化学的パラメーター平均値 (±標準誤差) の経時変化 : 109MS301 試験及び 109MS302 試験

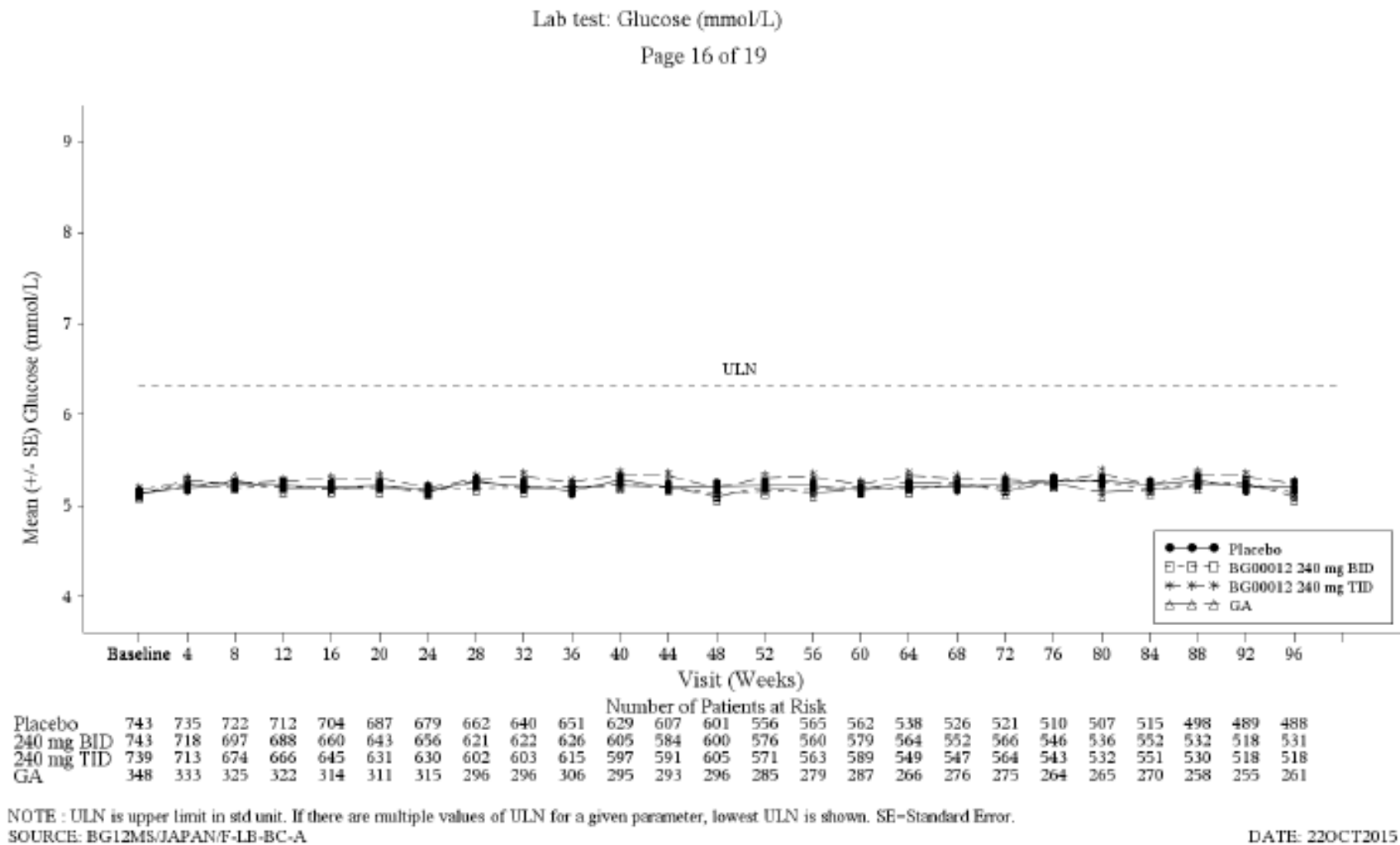
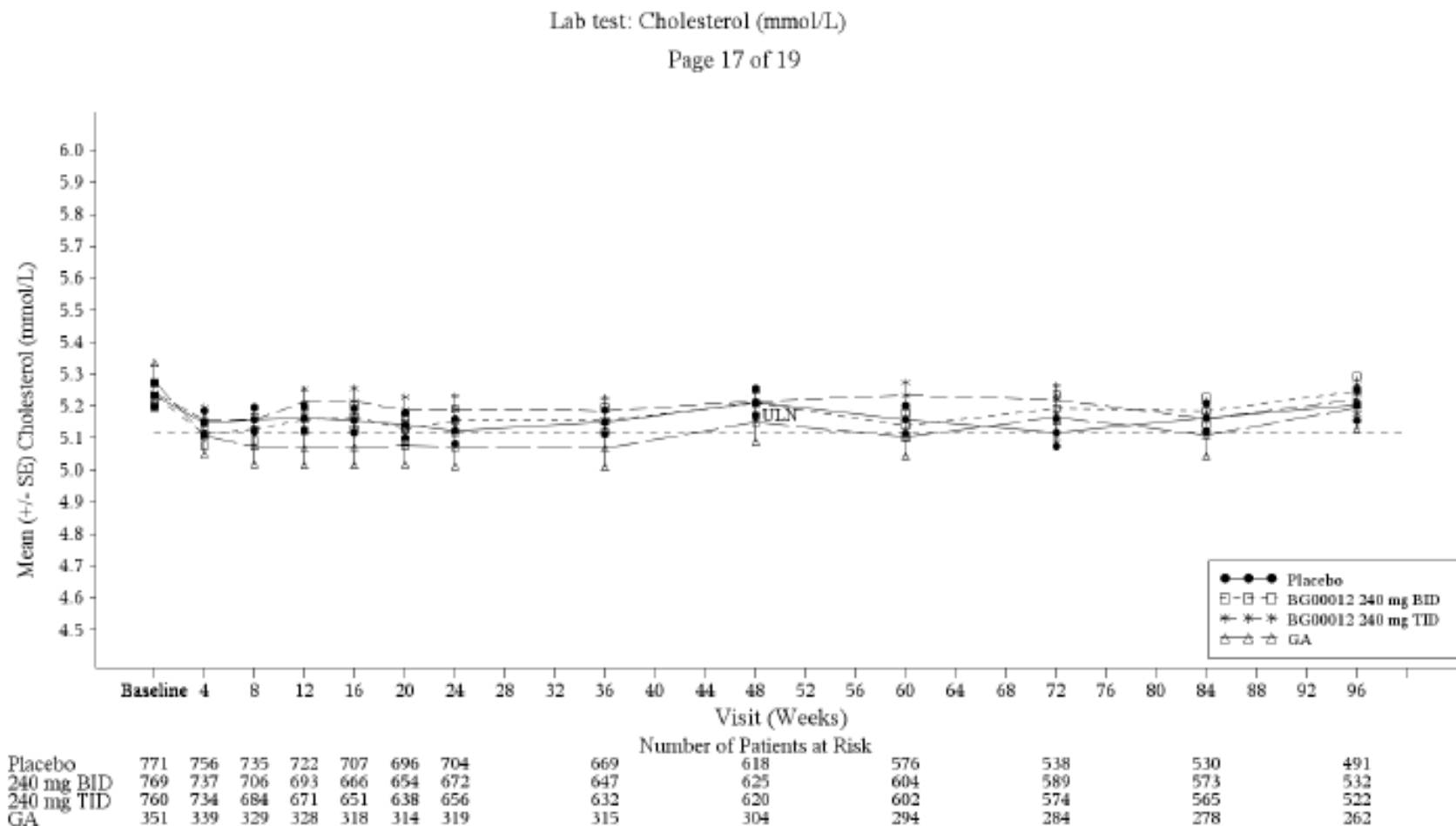


図 2.7.4.3.2.2.1-3 血液化学的パラメーター平均値 (±標準誤差) の経時変化 : 109MS301 試験及び 109MS302 試験



NOTE : ULN is upper limit in std unit. If there are multiple values of ULN for a given parameter, lowest ULN is shown. SE=Standard Error.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/F-LB-BC-A

DATE: 22OCT2015

図 2.7.4.3.2.2.1-3 血液化学的パラメーター平均値 (±標準誤差) の経時変化 : 109MS301 試験及び 109MS302 試験

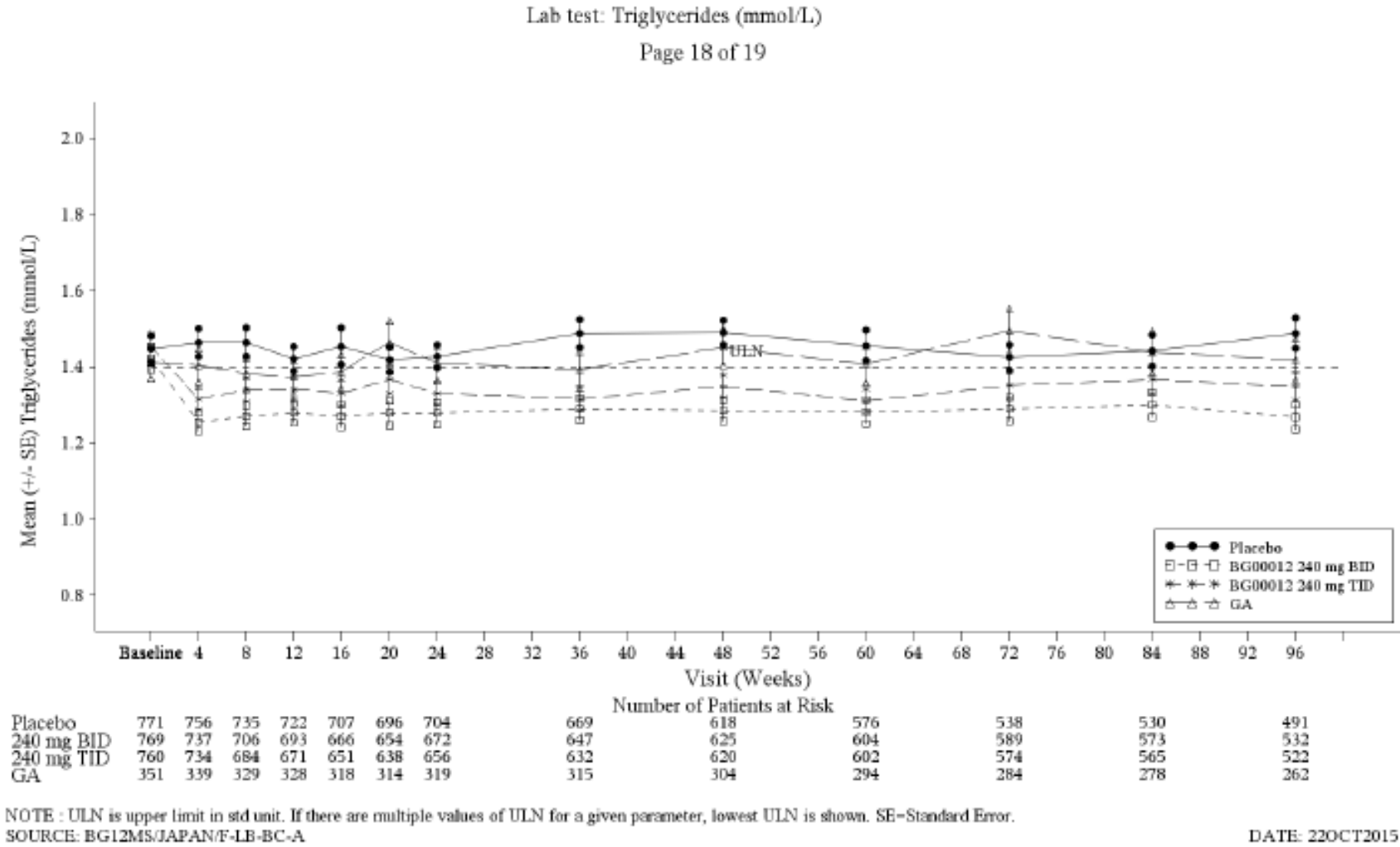
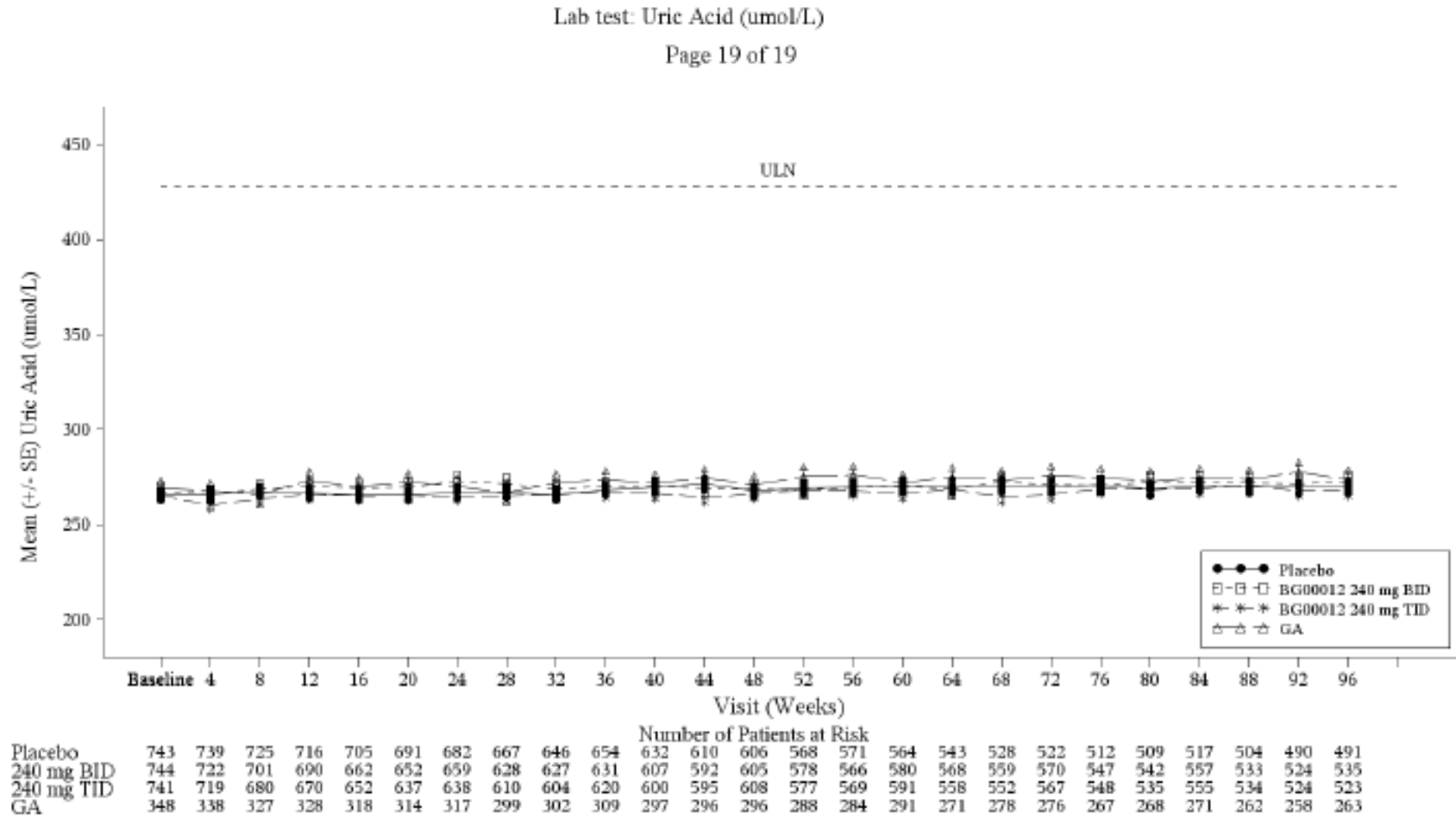


図 2.7.4.3.2.2.1-3 血液化学的パラメーター平均値 (±標準誤差) の経時変化 : 109MS301 試験及び 109MS302 試験



NOTE : ULN is upper limit in std unit. If there are multiple values of ULN for a given parameter, lowest ULN is shown. SE=Standard Error.
SOURCE: BG12MS/JAPAN/F-LB-BC-A

DATE: 22OCT2015

図 2.7.4.3.2.2.1-3 血液化学的パラメーター平均値 (±標準誤差) の経時変化 : 109MS301 試験及び 109MS302 試験

109MS305 試験（パート 2）の BID/BID 群における ALT 及び AST の平均値は、試験期間を通じてほぼ一定で推移したが、プラセボ/BID 群では BG00012 投与開始から最初の 4 週間に一過性の平均値の上昇がみられた（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 492）。日本人被験者集団における ALT 及び AST の平均値の傾向は、全被験者集団でみられた傾向と類似していた（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 487）。

アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、及び GGT のその他の肝機能検査項目の結果から治験薬との関連のある臨床的に重要な経時的傾向はみられず、試験期間中のいずれの時点においても平均値は基準値内であった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 492）。

本試験期間全体（パート 1 及びパート 2）において、BG00012 投与後の ALT 又は AST の高値へのシフトの発現率は、それぞれ 34%及び 23%であった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 423）。総ビリルビンの低値へのシフトの発現率は 18%であった。アルカリホスファターゼ及び LDH の低値又は高値へのシフトの発現率は低かった（2%以下）。いずれの血液化学的検査パラメーターにおいても、ベースラインからのシフトに関して全被験者集団と日本人被験者集団間に有意な差はみられなかった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 425）。

長期継続投与試験である 109MS303 試験の BG00012 BID/BID 群及び TID/TID 群でも、ALT 及び AST の平均値について 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データと同様の結果が得られ、平均値は BG00012 投与継続中も全般的に安定で基準値内にあった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 192）。

さらに、BG00012 BID/BID 群及び TID/TID 群における ALT 及び AST の高値へのシフトの発現率も同程度であった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 193）。BG00012 BID/BID 群又は TID/TID 群の被験者における ALT の高値へのシフトの発現率は 34～36%、AST の高値へのシフトの発現率はいずれも 19%であったが、これらは一過性で、ビリルビン上昇を伴わなかった。BG00012 BID/BID 群及び TID/TID 群で肝トランスアミナーゼが上昇した被験者のほとんどでは、ベースライン後の最大値が 3×ULN 未満で、ALT 又は AST の 3×ULN 以上の値の発現率（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 198）が 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データより上昇することはなかった（2.7.4.8 Appendix Table 195）。

両群における総ビリルビンの最大値は、ほとんどの被験者で基準値内にあり、1.5×ULN 超又は 2×ULN 超の値の発現率は低いままであった。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データの考察で述べたように、肝機能検査値が上昇した被験者の一部では、ベースライン値が ULN を上回っていた（2.7.4.8 Appendix Table 194, Table 195）。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）では、いずれの群においても、ALT 又は AST の 3×ULN 以上の上昇と同時に総ビリルビンが 2×ULN 超に上昇した被験者はみられなかった（2.7.4.8 Appendix Figure 31, Figure 32, Figure 33）。109MS303 試験の解析で、ALT、AST、及び ALT/AST の最大値に対応するビリルビン最大値の分布のプロットを 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Figure 34 に示す。また、いずれの BG00012 群においてもアルカリホスファターゼ（いずれも 5%）及び GGT（15%及び 16%）に高値へのシフトが認められたが、発現率は大きなものではなかった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 193）。

2.7.4.3.2.2.1.2 臨床的に意義のある可能性がある値の解析

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間及び 2 年間）では、肝トランスアミ

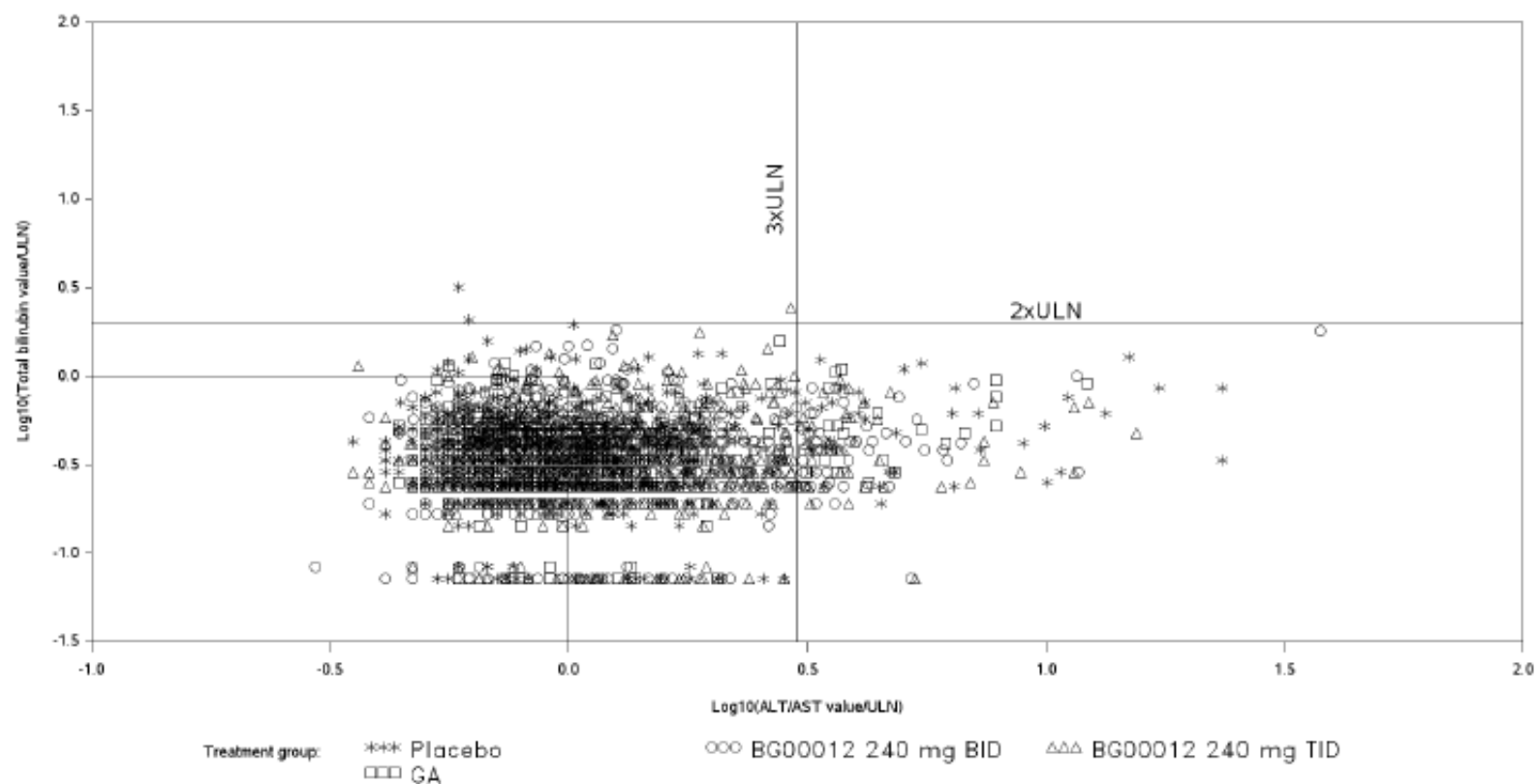
ナーゼ上昇が認められた BG00012 群の被験者の大半で、ベースライン後の最大値が $1 \times \text{ULN}$ 以下であった (2.7.4.8 Appendix Table 194, Table 195)。 $3 \times \text{ULN}$ 以上の ALT 及び AST が認められた被験者の割合は、プラセボ群 (2%及び 1%未満 [24 週間]、5%及び 2% [2 年間])、BG00012 BID 群 (4%及び 1%未満 [24 週間]、6%及び 2% [2 年間])、TID 群 (4%及び 1% [24 週間]、6%及び 2% [2 年間])、及び GA 群 (3%及び 1% [24 週間]、7%及び 4% [2 年間]) で同程度であった (2.7.4.8 Appendix Table 194, Table 195)。全ての投与群において、ALT 及び AST の最大値が $3 \times \text{ULN}$ 以上であった被験者の一部では、ベースライン値が ULN を上回っていた (2.7.4.8 Appendix Table 202)。

BG00012 BID 群及び TID 群、GA 群、並びにプラセボ群における $5 \times \text{ULN}$ 超の ALT 及び AST の発現率は、同程度であった (プラセボ群：いずれも 1%未満 [24 週間]、3%及び 1% [2 年間]、BG00012 BID 群及び TID 群：いずれの群も 1%及び 1%未満 [24 週間]、いずれの群も 2%及び 1%未満 [2 年間]、GA 群：1%及び 1%未満 [24 週間]、3%及び 2% [2 年間]) (それぞれ 2.7.4.8 Appendix Table 194, Table 195)。

総ビリルビンの $2 \times \text{ULN}$ 超の上昇と同時に ALT 又は AST が $3 \times \text{ULN}$ 以上に上昇した被験者はいずれの投与群 (24 週間及び 2 年間) でもみられなかった (2.7.4.8 Appendix Table 194, Table 195)。BG00012 群の 1 例 (被験者 141* : 5.3.5.1-2 109MS301, Section 14.3.3) で、総ビリルビンの $1.5 \times \text{ULN}$ 超の上昇と同時に ALT 又は AST が $3 \times \text{ULN}$ 以上に上昇したと報告された。Hy's Law の基準を満たした被験者はいなかった。2 年間のビリルビン最大値の分布を ALT (2.7.4.8 Appendix Figure 17)、AST (2.7.4.8 Appendix Figure 18)、及び ALT/AST (2.7.4.8 Appendix Figure 19) の最大値に対してプロットした。

被験者 141* (109MS301 試験の BG00012 BID 群) で、約 14 ヶ月の投与後に胆汁うっ滞性肝炎の SAE が報告された。本被験者では、高ビリルビン血症の既往歴があり、スクリーニング時に総ビリルビン高値 ($29.0 \mu\text{mol/L}$) (基準値： $3.42 \sim 20.52 \mu\text{mol/L}$) が認められた。ALT ($3 \sim 5 \times \text{ULN}$) 及び AST ($1 \times \text{ULN}$ 超 $\sim 3 \times \text{ULN}$ 未満) の上昇は、最初に投与 15 ヶ月目に認められ、投与 16 ヶ月目ですべて $20 \times \text{ULN}$ 超の最大値に達した。本有害事象発現の間、総ビリルビン値は一定であり、 $2 \times \text{ULN}$ 未満を維持した。A 型、B 型、及び C 型肝炎の検査結果は陰性であり、抗核抗体及び抗ミトコンドリア抗体の血清検査結果は正常であったことから、自己免疫による可能性は原因から除外された。その他の臨床検査結果から肝機能障害のその他の徴候は認められなかった。腹部超音波検査は正常であった (プロトロンビン時間、国際標準化比、総蛋白、及びアルブミン値は正常)。被験者はリン脂質及びビタミンによる治療を受けた。BG00012 投与を中止したところ、ALT 及び AST 値は基準値内に戻った。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間及び 2 年間) におけるプラセボ群、BG00012 BID 群及び TID 群、並びに GA 群の大半の被験者では、ベースライン後の総ビリルビンの最大値が基準値内であった (それぞれ、2.7.4.8 Appendix Figure 13, Figure 14)。ベースライン後の最大値が $1.5 \times \text{ULN}$ 超又は $2 \times \text{ULN}$ 超であった被験者の割合は低く (それぞれ 3%以下又は 1%以下)、4 つの投与群全体で同程度であった (図 2.7.4.3.2.2.2-1 及び 2.7.4.8 Appendix Table 194, Table 195)。全ての投与群において、最大値が $1.5 \times \text{ULN}$ 超であった被験者の一部では、ベースライン値が ULN を上回っていた (2.7.4.8 Appendix Table 196, Table 197)。



NOTE: For subjects without any ALT/AST elevations ≥ 3 xULN, the subject's total bilirubin at the time of maximum ALT/AST (relative to ULN) and the maximum ALT/AST value (relative to ULN) are plotted. For subjects with only 1 ALT/AST elevation ≥ 3 xULN, the total bilirubin and the ALT/AST value at the time of this ALT/AST elevation are plotted. For subjects with more than 1 ALT/AST elevation ≥ 3 xULN, the maximum total bilirubin among these ALT/AST elevations and the concurrent ALT/AST value are plotted. Values are plotted as $\log_{10}(\text{value/ULN})$.

SOURCE: bg12ms/japan/iss/f-lb-lbil-at-a.sas

DATE: 05OCT2015

図 2.7.4.3.2.2.2-4 総ビリルビンの分布（同時期の ALT/AST 別）：109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合

109MS305 試験（パート 1）の BG00012 群で肝トランスアミナーゼ上昇を示したほとんどの被験者において、ベースライン後の最大値は $3\times\text{ULN}$ 以下であった（表 2.7.4.3.2.2.2-1）。BG00012 群における $3\times\text{ULN}$ 以上の ALT 及び AST の発現率（それぞれ 5%及び 1%未満）は、プラセボ群（それぞれ 3%及び 1%未満）と同程度であった（表 2.7.4.3.2.2.2-1 及び 2.7.4.8 Appendix Figure 42, Figure 43）。いずれの群においても、ALT 及び AST の最大値が $3\times\text{ULN}$ 以上になった被験者の一部では、ベースライン値が ULN を超えていた（2.7.4.8 Appendix Table 238）。プラセボ群の被験者 371*（5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Appendix 16.2.9）で $5\times\text{ULN}$ を超える ALT の最大値、BG00012 BID 群の被験者 372*（5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Appendix 16.2.9）で $5\times\text{ULN}$ を超える ALT 及び AST の最大値が報告された。いずれの群においても、ALT 又は AST の $3\times\text{ULN}$ 以上の上昇と同時に総ビリルビンが $2\times\text{ULN}$ 超に上昇した被験者はいなかった。BG00012 群において、ALT 又は AST の $3\times\text{ULN}$ 以上の上昇と同時に総ビリルビンが $1.5\times\text{ULN}$ 超に上昇した被験者はみられなかった。Hy's Law の基準を満たす症例はいなかった。

プラセボ群及び BG00012 群とも、ほとんどの被験者における総ビリルビンのベースライン後の最大値は基準値内であった。BG00012 群に最大値が $1.5\times\text{ULN}$ 超又は $2\times\text{ULN}$ 超になった被験者はおらず、プラセボ群のごく一部にこれらの値が認められた（それぞれ 2%及び 1%未満）（表 2.7.4.3.2.2.2-1 及び図 2.7.4.3.2.2.2-2）。いずれの群においても、最大値が $1.5\times\text{ULN}$ 超になった被験者の一部では、ベースライン値が ULN を超えていた（2.7.4.8 Appendix Table 238）。

アルカリホスファターゼ及び GGT を含む他の肝機能検査値の高値への変動に関して、4 つの投与群全体で臨床的に意義のある差は認められなかった（2.7.4.8 Appendix Table 237）。

ALT 又は AST の値がベースライン後に $3\times\text{ULN}$ 以上にシフトした被験者の一覧を、2.7.4.8 Appendix Table 238 に示す。

表 2.7.4.3.2.2.2-2 ベースライン後最大値の要約 - 肝酵素（ALT、AST、GGT、及びビリルビン） - 109MS305 試験（パート 1）

Page 1 of 3

Parameters/Criterion	Placebo	BG00012 240 mg BID
Number of subjects in the safety population	113	111
ALT		
Total n	113 (100)	110 (100)
<=1 xULN	97 (86)	75 (68)
>1 xULN	16 (14)	35 (32)
>=3 xULN	3 (3)	5 (5)
>5 xULN	1 (<1)	1 (<1)
>10 xULN	0	1 (<1)
>20 xULN	0	1 (<1)
AST		
Total n	113 (100)	110 (100)
<=1 xULN	102 (90)	84 (76)
>1 xULN	11 (10)	26 (24)
>=3 xULN	1 (<1)	1 (<1)
>5 xULN	0	1 (<1)
>10 xULN	0	1 (<1)
>20 xULN	0	0

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

2: ULN = upper limit of normal.

3: Total n is the number of subjects in the safety population with at least one post-baseline value.
This is the denominator for percentages in parentheses.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-LB-MAXSUM4-LIVER.SAS

DATE: 25SEP2015

表 2.7.4.3.2.2.2-2 ベースライン後最大値の要約 - 肝酵素（ALT、AST、GGT、及びビリルビン） - 109MS305 試験（パート 1）

Page 2 of 3

Parameters/Criterion	Placebo	BG00012 240 mg BID
GGT		
Total n	113 (100)	110 (100)
≤1 xULN	104 (92)	96 (87)
>1 xULN	9 (8)	14 (13)
≥3 xULN	1 (<1)	1 (<1)
>5 xULN	0	1 (<1)
>10 xULN	0	0
>20 xULN	0	0
Total Bilirubin		
Total n	113 (100)	110 (100)
≤1 xULN	105 (93)	106 (96)
>1 xULN	8 (7)	4 (4)
>1.5 xULN	2 (2)	0
>2 xULN	1 (<1)	0
ALT/AST ≥3 xULN by concurrently elevated total bilirubin defined as		
Total n	113 (100)	110 (100)
>1.5 xULN	0	0

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

2: ULN = upper limit of normal.

3: Total n is the number of subjects in the safety population with at least one post-baseline value.
This is the denominator for percentages in parentheses.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-LB-MAXSUMM-LIVER.SAS

DATE: 25SEP2015

表 2.7.4.3.2.2.2-2 ベースライン後最大値の要約 - 肝酵素（ALT、AST、GGT、及びビリルビン） - 109MS305 試験（パート 1）

Page 3 of 3

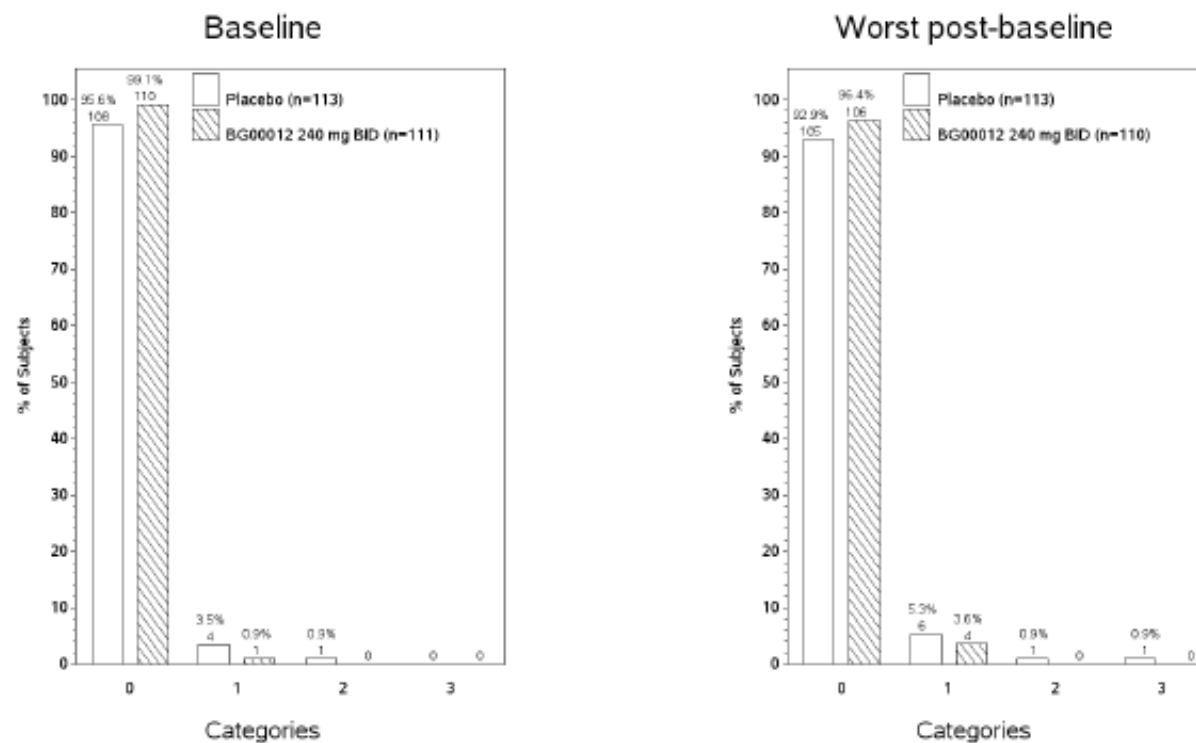
Parameters/Criterion	Placebo	BG00012 240 mg BID
>2 xULN	0	0

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
2: ULN = upper limit of normal.
3: Total n is the number of subjects in the safety population with at least one post-baseline value.
This is the denominator for percentages in parentheses.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-LB-MAXSUMM-LIVER.SAS

DATE: 25SEP2015

Source: [5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 52](#)



NOTE 1: Besides percentage, the number of subjects is also provided on the top of each bar.

2: Categories are in $\mu\text{mol/L}$ units: 0 : $\leq 1 \times \text{ULN}$, 1 : $> 1 - < 1.5 \times \text{ULN}$, 2 : $1.5 - 2.0 \times \text{ULN}$, 3 : $> 2.0 \times \text{ULN}$

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/F-LB-MAXSUM-TBL1.SAS

DATE: 25SEP2015

図 2.7.4.3.2.2-5 ビリルビンのベースライン時及びベースライン後最小値の要約 - 109MS305 試験 (パート 1)

Source: 5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Figure 41

要約すると、プラセボ対照試験において、肝トランスアミナーゼが一過性に上昇した。109MS305 試験（パート 1）並びに 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）では、肝トランスアミナーゼ上昇を示した BG00012 群のほとんどの被験者において、ベースライン後の最大値が 3×ULN 未満であった。また、いずれの試験においても、ALT 及び AST の最大値が 3×ULN 以上になった被験者の一部では、ベースライン値が ULN を超えていた。109MS305 試験（パート 1）で 24 週間の BG00012 投与後、ALT 又は AST の 3×ULN 以上の上昇と同時に総ビリルビンが 1.5×ULN 超に上昇した BG00012 群の被験者はみられず（表 2.7.4.3.2.2.2-1）、Hy's Law の基準を満たす被験者はいなかった。

被験者 141*（109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ、BG00012 BID 群：5.3.5.1-2 109MS301, Section 14.3.3）で、ALT 又は AST の 3×ULN 以上の上昇と同時に総ビリルビンの 1.5×ULN 超の上昇が認められた（2.7.4.8 Appendix Table 195）が、Hy's Law の基準を満たす被験者はいなかった。

109MS305 試験（パート 2）の BID/BID 群における 3×ULN 以上の ALT の発現率は 2%で、3×ULN 以上の AST が認められた被験者はいなかった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 76）。

本試験期間全体（パート 1 及びパート 2）における治験薬の投与中止に至った肝事象又は肝機能検査値上昇に対応する有害事象の発現率は低かった（1%未満）（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 38）。BG00012 投与を受けた被験者において、3×ULN 以上の ALT 又は AST と同時に 2×ULN 超の総ビリルビンが認められた被験者はいなかった。Hy's Law の基準を満たした被験者はいなかったが（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, 12.2.4.5.3 項）、109MS305 試験（パート 2）において、プラセボ/BID 群の日本人被験者 1 例（被験者 358*）が 10×ULN 超の ALT 及び 5×ULN 超の AST により治験薬の投与を中止した（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, 12.3.2.2.2 項）。

長期継続投与試験である 109MS303 試験の BG00012 群で肝トランスアミナーゼ上昇を示したほとんどの被験者において、ベースライン後の最大値は 3×ULN 未満であった。BG00012 BID/BID 群及び TID/TID 群における 3×ULN 以上の ALT の発現率（いずれも 3%）は、同程度であった。BG00012 BID/BID 群及び TID/TID 群における 3×ULN 以上の AST の発現率も同程度であった（それぞれ 2%及び 1%）。109MS303 試験で BG00012 の新規投与を受けた被験者の場合、3×ULN 以上の ALT の発現率は、プラセボ/BID 群及び GA/BID 群並びにプラセボ/TID 群及び GA/TID 群で同程度で（各 5～8%）、3×ULN 以上の AST の発現率は、プラセボ/BID 群及び GA/BID 群で 2～6%、プラセボ/TID 群及び GA/TID 群でいずれも 2%であった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 198）。

いずれの群においても、ALT 又は AST の最大値が 3×ULN 以上になった被験者の一部では、BG00012 BID/BID 群又は TID/TID 群のベースライン値が ULN を超えていた（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 198）。5×ULN を超える ALT 及び AST 最大値の発現率は低く（ALT：それぞれ 1%及び 1%未満、AST：両群とも 1%未満）、両群間で同程度であった。

BG00012 BID/BID 群及び TID/TID 群のほとんどの被験者において、総ビリルビンのベースライン後の最大値は、基準値内であった。1.5×ULN 超又は 2×ULN 超の最大値の発現率（いずれの群も 2%及びそれぞれ 1%未満～1%）は低く、投与群間で同程度であった。いずれの群でも、最大値が 1.5×ULN 超になった被験者の一部では、ベースライン値が ULN を超えていた（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 198）。

アルカリホスファターゼ及び GGT を含む他の肝機能検査項目について、高値へのシフトに 4

投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

両投与群において、数例の被験者に重篤な肝事象が発現した。BG00012 群の注目すべき重篤な肝事象は、パラセタモール過量投与に続発した肝不全（被験者 351* [2.7.4.2.2.1.2 項参照]）及び慢性肝炎（被験者 373* [下記参照]）であった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 205）。

被験者 373*（5.3.5.2-1 109MS303, Section 14.3.3）は、胆石症及び胆嚢切除の既往歴を有する 21 歳女性で、109MS303 試験で BG00012 BID の継続投与開始から 21 日後に ALT 及び AST の値がそれぞれ約 9×ULN 及び 8×ULN まで上昇した（PT：慢性肝炎）。本試験中の併用薬はなかった。本事象発現前日に BG00012 投与が中止された。肝機能検査値は、その後 4.5 ヶ月にわたり変動を続けた。本被験者のトランスアミナーゼ値は、109MS301 試験中も明確なパターンを示すことなく著明に変動しており、値の上昇は BG00012 との関連がない可能性を示唆していた。例えば、トランスアミナーゼが 5×ULN まで上昇したのち、BG00012 投与を継続していたにもかかわらず、基準値近くまで低下することが何度もあった。本被験者は、109MS301 試験完了後、109MS303 試験開始までの約 6 ヶ月間、BG00012 投与を受けていなかった。109MS303 試験開始時のベースライン肝機能検査結果では、ALT、AST、及び GGT がそれぞれ 110、72、及び 68 U/L と上昇しており、アルカリホスファターゼ及び総ビリルビンは正常であった。

いずれの併合解析でも、2 つの投与群において、治験薬の投与中止に至った肝事象（表 2.7.4.2.3.4.1.1-2）又は肝機能検査値上昇に相当する有害事象の発現率は低かった（各有害事象 1% 未満）（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 175）。

2.7.4.3.2.3 血清脂質プロファイル

第 II 相試験 C-1900 試験並びに第 III 相試験 109MS301 試験及び 109MS302 試験において、BG00012 に対する心臓に対するリスクのバイオマーカーの評価の一環として血清脂質濃度（非絶食下）を評価した。

概して、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間及び 2 年間）のプラセボ群、BG00012 BID 群及び TID 群、並びに GA 群間で、コレステロール又はトリグリセリドの平均値に明らかな差はみられなかった（2.7.4.8 Appendix Table 234）。

一部のパラメーターで平均値にベースライン時からのわずかな低下（トリグリセリドなど）が認められ、BG00012 群ではプラセボ群又は GA 群に比べ、より望ましい変化が生じた（2.7.4.8 Appendix Table 239, Table 240）。

概して、109MS305 試験（パート 1）のプラセボ群と BG00012 群とではコレステロール及びトリグリセリドの平均値に明らかな差はみられなかった（2.7.4.8 Appendix Table 203, Figure 24）。一部のパラメーターで平均値がベースライン時からわずかに上昇（コレステロール）及び低下（トリグリセリド）し、プラセボ群よりも BG00012 群でより良好であった（2.7.4.8 Appendix Table 241）。

ベースライン時からの変動に関する解析でも同様の傾向が認められた（2.7.4.8 Appendix Table 237）。同様に、トリグリセリド高値への変動が認められた被験者の割合は、プラセボ群（13%）より BG00012 群（9%）の方が少なく、トリグリセリド低値への変動が認められた被験者の割合は、プラセボ群（8%）より BG00012 群（14%）の方が高かった。

概して、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データと 109MS305 試験（パート 1）におけるトリグリセリド及びコレステロールに関する血清中の脂質プロファイルは、同程度であった。いずれの試験でも、プラセボ群と BG00012 BID 群とでコレステロール及びトリグリセリドの平均

値に明らかな差はみられなかった。いずれの試験においても、プラセボ群及び BG00012 群でトリグリセリド濃度がわずかに低下した。

2.7.4.3.2.4 特別な血液化学的検査

ラットを用いたがん原性試験において、(末期) 腎不全に続発した上皮小体の過形成が認められた。そのため、第 III 相 109MS301 試験及び 109MS302 試験では PTH 及びビタミン D を観察し、ベースライン時、投与 48 週目、及び投与 96 週目に測定した。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間及び 2 年間) における BG00012 BID 群及び TID 群では PTH 及びビタミン D の平均値でも臨床的に意義のある経時変化はみられず、プラセボ群や GA 群との臨床的に意義のある差は認められなかった (2.7.4.8 Appendix Table 292)。BG00012 BID 群及び TID 群ではプラセボ群と比較して、PTH の平均値はベースライン時から大幅に上昇し、ビタミン D の平均値は大幅に低下する傾向が経時的に認められた (2.7.4.8 Appendix Table 293, Table 294)。しかし、BG00012 BID 群及び TID 群のいずれのパラメーターの平均値も、全ての評価時点で基準値内であった。

PTH が高値にシフトした被験者の割合は、プラセボ群 (8%) よりも BG00012 BID 群及び TID 群 (19%及び 22%) の方が高く、GA 群 (17%) と同程度であった (2.7.4.8 Appendix Table 295)。ビタミン D が低値にシフトした被験者の割合も、プラセボ群 (5%) 及び GA 群 (4%) より BG00012 BID 群及び TID 群 (8%及び 10%) の方が若干高かった。

2.7.4.3.2.5 その他の血液化学的検査

C-1900 試験 (パート 1 [24 週間]) において、BG00012 群における LDH のベースライン時から高値又は低値へのシフトに明らかな群間差はなく、プラセボ群との臨床的に意義のある差はみられなかった (5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.3-2, Table 14.3-56)。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (投与 24 週目及び 2 年間) では、BG00012 BID 群及び TID 群において、他の血液化学的検査 (カルシウム、マグネシウム、リン、LDH、グルコース、及び尿酸) の平均値に関して臨床的に明らかな経時的な変動はみられず、プラセボ群又は GA 群との臨床的に意義のある差は認められなかった (2.7.4.8 Appendix Table 234)。4 つの全ての投与群において、平均値は全ての評価時点で基準値内であった (図 2.7.4.3.2.2.1-3)。上記のいずれのパラメーターでも、ベースライン時から高値又は低値への変動に関して投与群間で明らかな差は認められなかった (2.7.4.8 Appendix Table 236)。

同様に、109MS305 試験 (パート 1) の BG00012 群における他の血液化学的検査項目 (カルシウム、マグネシウム、リン、LDH、グルコース、及び尿酸) の平均値に臨床的に明らかな経時変化はなく、プラセボ群との臨床的に意義のある差はみられなかった (2.7.4.8 Appendix Table 203)。マグネシウムを除き、全ての投与群における平均値が、全ての評価時点で基準値内であった (2.7.4.8 Appendix Figure 24)。これらのいずれのパラメーターについても、ベースライン時から高値又は低値へのシフトに明らかな群間差はみられなかった (2.7.4.8 Appendix Table 237)。日本人被験者集団において、他の血液化学的検査項目 (カルシウム、マグネシウム、リン、LDH、グルコース、及び尿酸) の経時変化の平均値及びベースライン時からのシフトは、同様のパターンを示した (5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 361, Table 415)。

109MS305 試験 (パート 1) 並びに 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間)

における他の血液化学的検査の結果は、同様であった。いずれの試験においても、BG00012 群における他の血液化学的検査項目（カルシウム、マグネシウム、リン、LDH、グルコース、及び尿酸）の平均値に臨床的に明らかな経時変化はなかった。

長期継続投与試験である 109MS303 試験で BG00012 を継続投与した BG00012 BID/BID 群及び TID/TID 群において、BG00012 投与を継続した被験者並びに 109MS303 試験で BG00012 BID 及び TID の新規投与を受けた被験者とも、他の血液化学的検査項目（カルシウム、マグネシウム、リン、LDH、グルコース、及び尿酸）の平均値に臨床的に明らかな変化はなく、これらのパラメーターの平均値のパターンに変動はみられなかった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 192）。

109MS305 試験（パート 2）の BID/BID 群において、その他の血液化学的検査項目の値が高値又は低値にシフトした被験者の割合に注目すべき所見はなかった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, 12.3.2.5.1 項）。その他のいずれの血液化学的検査項目においても、意味のある経時的変化はみられなかった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 492）。

その他のいずれの血液化学的検査パラメーターにおいても、ベースラインからのシフト及び経時的傾向に全被験者集団と日本人被験者集団間に有意な差はみられなかった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 494）。

2.7.4.3.3 尿検査結果

尿色、尿潜血、尿糖、尿中ケトン体、尿 pH、尿蛋白、及び尿比重の尿検査項目について、評価を実施した。さらに、微量アルブミン測定によって腎損傷の徴候を、B2M 測定によって腎尿細管損傷の徴候を調べる特殊検査^{10), 11), 12), 13)}も実施した。被験者の安全を保証するため、2 回連続で血尿検査が陽性であった被験者には尿細胞診を実施し、何らかの陽性所見が得られた場合は、専門医による更なる臨床評価を受けさせた。

2.7.4.3.3.1 定期尿検査の結果

C-1900 試験における尿検査結果のレビューで唯一注目された変化は、BG00012 群で尿中ケトン体の高値へのシフトの発現率がプラセボ群に比べて高いことであった（プラセボ群 5%、BG00012 120 mg QD 群 10%、BG00012 120 mg TID 群 31%、BG00012 240 mg TID 群 33%）。しかし、尿中ケトン体陽性へのシフトの多くは一過性のわずかな上昇で、臨床的な意義はないと考えられた（5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.3-3）。

BG00012 240 mg TID 群における顕微鏡的血尿（検査紙を利用した尿潜血検査陽性）の発現率（31%）が、BG00012 120 mg QD 群（21%）、BG00012 120 mg TID 群（12%）、及びプラセボ群（21%）に比べて高かったが、用量との関係は認められなかった。

他の全ての尿検査パラメーターについては、高値／陽性又は低値へのシフトに明らかな群間差はみられなかった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データの BG00012 BID 群において、投与 24 週目の尿中蛋白の高値／陽性へのシフトの発現率（60%）にプラセボ群（60%）との差が認められなかったが、BG00012 TID 群（65%）にプラセボ群との差が認められた。差は小さく、臨床的に意義はないと考えられた。BG00012 BID 群及び TID 群における投与 2 年目の尿中蛋白の高値／陽性へのシフトの発現率（それぞれ 79%及び 82%）に、プラセボ群（80%）との差は認められなかった（2.7.4.8 Appendix Table 296, Table 260）。GA 群における尿中蛋白の高値／陽性へのシフトの発現率は、投

与 24 週目で 61%及び投与 2 年目で 82%であった。

BG00012 BID 群及び TID 群における尿中ケトン体の高値／陽性へのシフトの発現率は、投与 24 週目でそれぞれ 41%及び 48%、投与 2 年目でそれぞれ 63%及び 70%と、プラセボ群の投与 24 週目で 11%及び投与 2 年目で 27%に比べてそれぞれ高かった。GA 群における発現率は、投与 24 週目で 9%及び投与 2 年目で 32%であった (2.7.4.8 Appendix Table 296, Table 260)。

その他の全ての尿検査パラメーターについては、投与群全体で高値／陽性又は低値への変動に関する明らかな差は認められなかった。

109MS305 試験 (パート 1) の BG00012 群において、尿中蛋白の高値／陽性へのシフトの発現率 (70%) にプラセボ群 (61%) との差が認められたが、臨床的に意義はないと考えられた (2.7.4.8 Appendix Table 261)。日本人被験者集団における尿中蛋白の高値／陽性へのシフトは、全被験者集団と同様のパターンを示した (BG00012 群 : 69%、プラセボ群 64% [5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 366])。

全被験者集団の BG00012 群における尿中ケトン体の高値／陽性へのシフトの発現率は 53%で、プラセボ群における発現率は 13%であった (2.7.4.8 Appendix Table 261)。日本人被験者集団でも同様な結果であり、BG00012 群における高値／陽性へのシフトの発現率は 58%で、プラセボ群における発現率は 19%であった (5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 366)。

他の全ての尿検査パラメーターについては、高値／陽性又は低値へのシフトに明らかな群間差はみられなかった。

109MS305 試験 (パート 2) の BID/BID 群において、尿中蛋白及び尿中ケトン体の高値／陽性へのシフトが認められたが、いずれも臨床的に重要ではなかった (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 78)。その他のいずれの尿検査パラメーターにおいても、高値／陽性又は低値へのシフトに全被験者集団と日本人被験者集団間に顕著な差はなかった (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 428)。

2.7.4.3.3.1.1 臨床的に意義がある可能性がある値の解析

109MS301 試験及び 109MS302 試験 (24 週間及び 2 年間) では、2 回連続で尿蛋白が陽性であった率は、プラセボ群と BG00012 BID 群及び TID 群とで差はみられなかった (24 週間 : プラセボ群 32%、BG00012 BID 群 31%、及び BG00012 TID 群 33%、2 年間 : それぞれ 51%、51%、及び 57%) (2.7.4.8 Appendix Table 258, Table 259)。さらに、尿蛋白 3+又は 4+の尿検査所見の発現率にも、BG00012 群とプラセボ群とで差はみられなかった (ベースライン後最も悪い尿蛋白所見が 3+又は 4+であった割合は全ての群で 1%未満) (2.7.4.8 Appendix Table 256, Table 257) 尿検査時の尿蛋白 3+以上は、臨床的に意義のある蛋白尿検出のための尿検査の感度 (96%) 及び特異性 (87%) が最適になる範囲であるため、これは非常に重要な所見である¹⁾。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間) の BG00012 BID 群及び TID 群において、2 回以上連続で尿中ケトン体が陽性であった発現率 (それぞれ 11%及び 17%) は、プラセボ群 (2%) に比べて高く、GA 群における発現率 (1%) はプラセボ群と同程度であった (2.7.4.8 Appendix Table 258)。

109MS305 試験 (パート 1) において、2 回連続で尿蛋白が陽性であった率は、BG00012 群 33%、プラセボ群 35%と同程度であった (2.7.4.8 Appendix Table 262)。また、尿蛋白 3+又は 4+の尿検査所見の発現率にも、BG00012 群とプラセボ群とで差はみられなかった (ベースライン後最も悪い尿蛋白所見が 3+又は 4+であった割合は全ての群で 1%未満) (2.7.4.8 Appendix Table 263)。2 回以

上連続で尿中ケトン体が陽性であった率は、プラセボ群（1%未満）に比べて BG00012 群（18%）で高かった（2.7.4.8 Appendix Table 262）。

要約すると、プラセボ対照試験である 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）並びに 109MS305 試験（パート 1）の BG00012 群における尿蛋白の高値／陽性へのシフトの発現率はプラセボ群に比べて高かったが、差は小さく、臨床的に意義はないと考えられた。一方でプラセボ対照試験である 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ並びに 109MS305 試験（パート 1）における 2 回連続で尿蛋白が陽性であった率は、プラセボ群と BG00012 群とで同程度であった。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データと 109MS305 試験（パート 1）のいずれにおいても、BG00012 BID 群における尿中ケトン体の高値／陽性へのシフトの発現率は、プラセボ群に比べてかなり高かった。

109MS303 試験の BG00012 BID/BID 群及び TID/TID 群において、いずれかの尿検査パラメーターがベースライン後最小値となった被験者の割合に、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データとの明らかな差はみられなかった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 273）。

109MS305 試験（パート 2）の全被験者集団と日本人被験者集団との間に、臨床的に意義のある可能性がある尿検査値異常の発現率に差はみられなかった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, 12.3.3 項）。

2.7.4.3.3.1.2 特殊検査（B2M 及び微量アルブミン）

初期腎機能障害のマーカーである尿中の B2M 及び微量アルブミンについて、探索的解析を実施した。109MS301 試験及び 109MS302 試験並びに 109MS303 試験の被験者部分集団に基づいた併合データの解析では、BG00012 TID 群における B2M のベースライン時からの変化量が BG00012 BID 群よりも高かった以外、BG00012 BID 群及び TID 群における尿中 B2M 又は微量アルブミンの平均値に明らかな経時変化はみられなかった。プラセボ群又は GA 群との臨床的に意義のある差はみられなかった（2.7.4.8 Appendix Table 242, Table 243）。4 つの全投与群被験者の 96%以上で、ベースライン時及びその後全ての評価時点で、B2M は基準値内（0.29 mg/L 以下）であった（2.7.4.8 Appendix Table 244）。いずれの投与群でも、各パーセンタイルカテゴリーの被験者の割合に明らかな経時的な変動はみられず、観察期間中のいずれかの評価時点で 1.2 mg/L 超（90 パーセンタイル超の高値）の B2M 値を報告した被験者は少数（1%未満）であった（2.7.4.8 Appendix Table 244, Figure 25）。また、ベースライン後の評価時点で 2 回連続高値であった被験者では、いずれの投与群でも投与の継続に伴う B2M 値の経時的な悪化は認められなかった（2.7.4.8 Appendix Figure 26）。

微量アルブミンでも同様の結果がみられた。4 つの全投与群被験者の 86%以上で微量アルブミン値は全ての評価時点で基準値内（1.8 mg/dL 以下）であった（2.7.4.8 Appendix Table 244）。各パーセンタイルカテゴリーの被験者の割合は、各投与群でおおむね経時的に一貫しており、いずれかの評価時点で値が 10.4 mg/dL 超（90 パーセンタイル超の高値）であった被験者はごく少数（2%以下）であった（2.7.4.8 Appendix Table 244, Figure 27）。2 回連続で高値であった被験者で、投与の継続に伴う微量アルブミン値の経時的な悪化は認められなかった（2.7.4.8 Appendix Figure 28）。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データに基づくと、尿中 B2M の高値へのシフトの発現率は、BG00012 BID 群及び TID 群、GA 群、並びにプラセボ群間で同程度であった（各群 9～10%）。BG00012 BID 群及び TID 群における尿中微量アルブミンの高値へのシフトの発現率（それぞれ 36%及び 37%）は、プラセボ群（29%）に比べてわずかに高く、GA 群における発現率は 33%であった（2.7.4.8 Appendix Table 245）。

さらに、2 回連続した来院で蛋白尿（1+以上）、 β_2 ミクログロブリン尿、及びマイクロアルブミン尿が認められた被験者について、その異常が腎機能障害を示すものか試験とは独立した 1 名の腎臓専門医が盲検下でその異常が腎機能障害を示すものかどうか評価した。その結果、新規異常もしくは悪化した腎機能障害、又は薬物関連腎毒性が認められると判断された被験者はいなかった。これについては 2.7.4.2.3.6 項に詳述する。腎事象もこの項で論じる。独立した腎臓専門医によるレビューの一覧を 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 132 に示す。

109MS305 試験（パート 1）の BG00012 群における尿中 B2M 及び微量アルブミンの平均値に明らかな経時変化はなく、プラセボ群と臨床的に意義のある差はみられなかった（2.7.4.8 Appendix Table 264, Table 265）。

BG00012 BID 群における尿中 B2M の高値へのシフトの発現率は、プラセボ群に比べてわずかに高かった（それぞれ 9%及び 4%）（2.7.4.8 Appendix Table 266）。BG00012 BID 群における尿中微量アルブミンの高値へのシフトの発現率は、プラセボ群と同程度であった（それぞれ 12%及び 14%）。

要約すると、プラセボ対照試験である 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ並びに 109MS305 試験（パート 1）のいずれでも、BG00012 BID 群における尿中 B2M 及び微量アルブミンの平均値に明らかな経時変化はなく、プラセボ群と臨床的に意義のある差はみられなかった。

109MS303 試験で BG00012 の継続投与を受けた被験者において、尿中 β_2 ミクログロブリン及び微量アルブミンの平均値に明らかな経時変化は認められず、観察期間中のいずれの来院時でも、用量の異なる BG00012 群間で平均値の臨床的に意義のある差はみられなかった。B2M 値のある被験者の 91%以上で、ベースライン時及びその後の全ての時点における値が基準値内（0.29 mg/L 以下）であった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 267）。

いずれの投与群においても、異なるパーセンタイルカテゴリー内の被験者の割合に明らかな経時変化はなく、ベースライン時から投与 240 週目までのいずれかの時点で 1.05 mg/L（高値 90 パーセンタイル）超の B2M 値を示した被験者はわずかであった（2%以下）。

微量アルブミンでも同様の結果が認められ、全般的に BG00012 の継続投与を受けた被験者の 75%以上において、いずれの時点でも値は基準値内（1.8 mg/dL 以下）であった。各パーセンタイルカテゴリー内の被験者の割合は、全般的に各投与群で一貫しており、いずれかの時点で 10.6 mg/dL（高値 90 パーセンタイル）超の値を示した被験者は、ほとんどの群でわずかであった（0～5%）（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 267）。

概して、長期投与データの解析は、BG00012 BID 群及び TID 群における B2M 及び微量アルブミンの平均値のパターンに明らかな経時変化がないことを示した。

109MS303 試験で BG00012 の継続投与後又は BG00012 の新規投与後で各評価時点における各パーセンタイルカテゴリーの被験者の割合は類似していた。

109MS305 試験（パート 2）における尿中 B2M 及び微量アルブミンの平均値は、プラセボ/BID 群及び BID/BID 群のいずれにおいても経時的変動を示した（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 436）。BG00012 投与を受けた被験者における尿中 B2M 及び微量アルブミンの平均値に顕著な変化はみられなかった。尿中 B2M 及び微量アルブミンの平均値に関し、日本人被験者集団にみられた傾向は全被験者集団で認められた傾向と類似していた（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 438, Table 522, and Table 530）。

本試験期間全体（パート 1 及びパート 2）において、尿中 B2M 又は微量アルブミンに関し、ベ

ースラインから高値への顕著なシフトの報告はなかった (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 81)。

2.7.4.3.3.1.3 尿細胞診

109MS301 試験、109MS302 試験、109MS305 試験、及び 109MS303 試験では、連続する 2 回の来院時に原因不明の血尿が認められた被験者に対し、尿細胞診を実施した。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データの解析に基づき、プラセボ群では 8%、BG00012 BID 群及び TID 群ではそれぞれ 9%及び 13%、GA 群では 6%の被験者が尿細胞診による評価を受けた (2.7.4.8 Appendix Table 268)。尿細胞診で明らかになった悪性疾患の病理所見は認められなかった。

109MS305 試験 (パート 1) では、プラセボ群の被験者の 4%が尿細胞診による評価を受け、BG00012 群では尿細胞診による評価を受けた被験者はいなかった (2.7.4.8 Appendix Table 269)。109MS305 試験 (パート 2) では、BID/BID 群の 2 例が尿細胞診による評価を受けた (5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 82)。尿細胞診で明らかになった悪性疾患の病理所見は認められなかった。

要約すると、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間) では、プラセボ群及び BG00012 群のいずれにおいても、109MS305 試験 (パート 1) に比べて尿細胞診による評価を受けた被験者が多かった。しかし、いずれの試験においても、悪性疾患の病理所見は認められなかった。

109MS303 試験の BG00012 長期投与後に尿細胞診による評価を受けた被験者の全体的な割合は、短期投与の場合と変わらなかった。BG00012 BID/BID 群又は TID/TID 群において尿細胞診による評価を受けた被験者の割合は、それぞれ 14%及び 17%であった (5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 270)。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

データから、BG00012 がバイタルサイン（血圧又は体重）及び ECG に対し、臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された。

個々の試験において、臨床的に意義のあるバイタルサイン異常の判定に使用した基準を [5.3.5.1-1 C-1900, Table 9.7-1](#)、[5.3.5.1-2 109MS301, Table 9-12](#)、[5.3.5.1-3 109MS302, Table 17](#)、[5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 9](#)、[5.3.5.2-1 109MS303, Table 11](#)、及び [5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 10](#) に示す。

2.7.4.4.1 血圧

全体的に、C-1900 試験（パート 1 [24 週間]）では、プラセボ群と BG00012 群のバイタルサイン（体温、脈拍数、収縮期血圧、及び拡張期血圧）には、臨床的に意義のある経時的な平均値の差は認められなかった。

プラセボ群の 1 例が、あらかじめ規定された臨床的に意義のある収縮期血圧変化の基準（90 mmHg 未満かつベースライン時からの 30 mmHg 超の低下）を満たした一方、BG00012 群にこのあらかじめ規定された基準を満たした被験者はいなかった。さらに、試験来院別の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均変化量に、用量依存的な傾向は認められなかった（[5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-74](#)）。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間及び 2 年間）において、体温、脈拍数、収縮期血圧、並びに拡張期血圧のバイタルサインについて、プラセボ群と BG00012 群とで平均値の経時変化に臨床的に意義のある差はみられなかった。しかし、2 年間の投与期間全体で、BG00012 BID 群及び TID 群の両方ではプラセボ群に比べ、ベースライン後の脈拍数の平均値がわずかに増加し（平均変化量の範囲：プラセボ群 0.1～1.6 bpm、BG00012 BID 群 1.5～3.0 bpm、BG00012 TID 群 1.0～2.8 bpm）、ベースライン後の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値がわずかに低下した（収縮期血圧 [平均変化量の範囲]：それぞれ-0.6～-0.5、-2.3～-0.5、-3.4～-1.0 mmHg、拡張期血圧 [平均変化量の範囲]：それぞれ-0.4～0.8、-1.9～-0.5、-1.7～-0.5 mmHg）。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データのバイタルサインデータを [2.7.4.8 Appendix Table 271](#)（実測値）及び [2.7.4.8 Appendix Table 272](#)（ベースライン時からの変化量）に要約する。

109MS305 試験（パート 1）では、脈拍数、収縮期血圧、及び拡張期血圧のバイタルサインについて、プラセボ群と BG00012 群とで平均値の経時変化に臨床的に意義のある差はみられなかった。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）と同様に、BG00012 BID 群ではプラセボ群に比べ、ベースライン後の脈拍数の平均値がわずかに増加し（平均変化量の範囲：それぞれ 2.2～5.3 及び 0.2～3.7 bpm）、ベースライン後の収縮期血圧及び拡張期血圧平均値がわずかに低下した（収縮期血圧 [平均変化量の範囲]：それぞれ-4.3～-1.3 及び-1.9～-0.4 mmHg、拡張期血圧 [平均変化量の範囲]：それぞれ-2.1～-0.2 及び-1.5～-0.1 mmHg）。109MS305 試験（パート 1）のバイタルサインを [2.7.4.8 Appendix Table 248](#)（実測値）及び [2.7.4.8 Appendix Table 249](#)（ベースライン時からの変化量）に要約する。

本試験期間全体（パート 1 及びパート 2）を通じ、脈拍数、収縮期血圧、並びに拡張期血圧のバイタルサインの平均値に臨床的に意義のある変動はみられなかった（[5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 466](#)）。

2.7.4.4.1.1 臨床的に意義のある可能性があるバイタルサイン値の解析

C-1900 試験の二重盲検プラセボ対照投与期におけるバイタルサイン異常の発現率は低かった (5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-74)。プラセボ群の 1 例が、あらかじめ規定された臨床的に意義のある収縮期血圧変化の基準 (90 mmHg 未満かつベースライン時からの 30 mmHg 超の低下) を満たした一方、BG00012 群にはこのあらかじめ規定された基準を満たした被験者はいなかった。いずれの群の被験者も、あらかじめ規定された臨床的に意義のある脈拍数変化の基準 (120 bpm 超かつベースライン時からの 20 bpm 超の増加、及び 50 bpm 未満かつベースライン時からの 20 bpm 超の減少) を満たさなかった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ (24 週間及び 2 年間) では、各バイタルサイン異常の発現率は、全投与群間でほぼ同様であった (2.7.4.8 Appendix Table 246 [24 週間] 及び Table 247 [2 年間])。大半のバイタルサイン異常の発現率は 4%以下であったが、以下のバイタルサイン異常の発現率は 6%以上であった。

- ベースライン時の脈拍数から 20 bpm 超の増加は、BG00012 BID 群、BG00012 TID 群、及びプラセボ群において、24 週間でそれぞれ 14%、14%、及び 11%、2 年間でそれぞれ 26%、26%、及び 24%にみられた。
- ベースライン時の脈拍数から 20 bpm 超の減少は、BG00012 BID 群、BG00012 TID 群、及びプラセボ群において、24 週間でそれぞれ 3%、3%、及び 6%、2 年間でそれぞれ 8%、9%、及び 12%にみられた。
- ベースライン時の収縮期血圧から 30 mmHg 超の低下は、BG00012 BID 群、BG00012 TID 群、及びプラセボ群において、24 週間でそれぞれ 3%、4%、及び 3%、2 年間でそれぞれ 8%、10%、及び 6%にみられた。
- ベースライン時の拡張期血圧から 20 mmHg 超の低下は、BG00012 BID 群、BG00012 TID 群、及びプラセボ群において、24 週間でそれぞれ 5%、5%、及び 5%、2 年間でそれぞれ 13%、14%、及び 12%にみられた。

プラセボ群、BG00012 BID 群、及び BG00012 TID 群の各バイタルサイン異常 (脈拍数、収縮期血圧、及び拡張期血圧) の発現率は同様であった (2.7.4.8 Appendix Table 246, Table 247)。

109MS305 試験 (パート 1) では、全ての投与群間で各バイタルサイン異常の発現率が同程度で、例外は脈拍数でベースライン時から 20 bpm 超の減少がプラセボ群 (7%) で BG00012 群 (3%) よりもわずかに多く発現したことだけであった (2.7.4.8 Appendix Table 250)。他のほとんどのバイタルサイン異常の発現率は 4%以下であったが、以下のバイタルサイン異常の発現率は 6%以上であった。

- ベースライン時の脈拍数からの 20 bpm 超の増加は、プラセボ群及び BG00012 BID 群において、それぞれ 19%及び 20%にみられた。
- ベースライン時の脈拍数からの 20 bpm 超の減少は、プラセボ群及び BG00012 BID 群において、それぞれ 7%及び 3%にみられた。
- ベースライン時の拡張期血圧からの 20 mmHg 超の低下は、プラセボ群及び BG00012 BID 群において、それぞれ 9%及び 10%にみられた。

要約すると、プラセボ対照試験において、プラセボ群又は BG00012 群の被験者間で血圧及び脈拍数に BG00012 の臨床的に重要な影響は認められなかった。109MS305 試験 (パート 1) では、

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）に比べ、ベースライン時の脈拍数からの 20 bpm 超の増加、及びベースライン時の拡張期血圧からの 20 mmHg 超の低下のバイタルサイン異常の発現率が、プラセボ群及び BG00012 群の両方でわずかに高かった。他のバイタルサイン異常は、いずれも同程度であった。

109MS305 試験の本試験期間全体（パート 1 及びパート 2）において、プラセボ/BID 群及び BID/BID 群の各バイタルサイン異常（脈拍数、収縮期血圧、及び拡張期血圧）の発現率はプラセボ対照試験の BG00012 BID 群と同様であった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 85）。

本試験（パート 2）において、他のほとんどのバイタルサイン異常の発現率は、投与群を通じて 4%以下であったが、以下のバイタルサイン異常の発現率は 6%以上であった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 84）。

- ベースライン時の脈拍数からの 20 bpm 超の増加は、プラセボ/BID 群及び BID/BID 群において、それぞれ 26%及び 19%にみられた。
- ベースライン時の脈拍数からの 20 bpm 超の減少は、プラセボ/BID 群及び BID/BID 群において、それぞれ 7%及び 13%にみられた。
- ベースライン時の拡張期血圧からの 20 mmHg 超の低下は、プラセボ/BID 群及び BID/BID 群において、それぞれ 6%及び 9%にみられた。

長期継続投与試験である 109MS303 試験で BG00012 継続投与を受けた被験者の場合、長い観察期間を考慮すると、BG00012 BID/BID 群及び TID/TID 群における各バイタルサイン異常（脈拍数、収縮期血圧、及び拡張期血圧）の発現率は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データの BG00012 BID 群及び TID 群と同程度であった（5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 253）。

他のほとんどのバイタルサイン異常の発現率は投与群を通じて 4%以下であったが、以下のバイタルサイン異常の発現率は 6%以上であった。

- ベースライン時の脈拍数からの 20 bpm 超の増加は、BG00012 BID/BID 群及び BG00012 TID/TID 群において、それぞれ 30%及び 31%にみられた。
- ベースライン時の脈拍数からの 20 bpm 超の減少は、BG00012 BID/BID 群及び BG00012 TID/TID 群において、それぞれ 8%及び 9%にみられた。
- ベースライン時の収縮期血圧からの 30 mmHg 超の低下は、BG00012 BID/BID 群及び BG00012 TID/TID 群において、それぞれ 8%及び 12%にみられた。
- ベースライン時の拡張期血圧からの 20 mmHg 超の低下は、BG00012 BID/BID 群及び BG00012 TID/TID 群において、それぞれ 13%及び 16%にみられた。

2.7.4.4.2 体重

C-1900 試験（パート 1 [24 週間]、5.3.5.1-1 C-1900, 12.4.2 項）において、BG00012 の用量依存的な体重変化のエビデンスは得られなかった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）の解析から、BG00012 BID 群及び BG00012 TID 群では、体重の経時的な平均値にベースライン時からの明らかな変化は認められず、96 週間の観察期間中のいずれの時点でも、プラセボ群及び GA 群との明らかな差が認められないことが示された（2.7.4.8 Appendix Table 251, Table 252）。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）の結果と同様に、109MS305 試験（パート 1）のデータの解析は、BG00012 BID 群の体重の平均値にベースライン時からの明らかな経時変化はなく、24 週間の観察期間中、いずれの時点においてもプラセボ群との明らかな差はないことを示した（2.7.4.8 Appendix Table 254, Table 255）。

109MS305 試験（パート 2）において、全般的に臨床的に意義のある体重の変化は認められなかった（5.3.5.2-2 109MS305 Part II, Table 474 and Table 475）。

2.7.4.4.3 心電図

いずれの試験においても、薬物作用を示唆する大きな ECG の変化はなかった。BG00012 投与後に認められた臨床的に意義のあるベースライン時からの ECG 変化はなく、投与群を通じ、QTc 間隔及び他のいずれの ECG パラメーターにも臨床に意義のある変化はなかった。これらの結果は、長期継続投与試験である 109MS303 試験の先行試験との投与群の併合データによって支持された。しかし、109MS305 試験（パート 1）では以下のわずかな差（投与 12 週目及び 24 週目の BG00012 BID 群における平均脈拍数のプラセボ群と比べたわずかな増加、投与 12 週目及び 24 週目の BG00012 BID 群における平均 QTc 間隔 [Fredericia 補正法を用いて補正した QT 間隔] のプラセボ群よりわずかに大きい短縮、及び投与 12 週目及び 24 週目の BG00012 BID 群における平均 RR 間隔のプラセボ群より大きい短縮）が認められた。詳細な結果を各試験の CSR に示す（5.3.5.1-1 C-1900 12.4.3 項、5.3.5.1-2 109MS301 12.4.2 項、5.3.5.1-3 109MS302 12.4.2 項、及び 5.3.5.1-4 109MS305 Part I 12.4.2 項）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

本項では比較対照 MS 試験で年齢、性別、人種、体重、MS の治療歴、及び地域別に解析した特別な患者集団及び状況下における BG00012 の安全性について述べる。

2.7.4.5.1 内因性要因

以下の 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データにおける部分集団について有害事象及び SAE の発現率を評価した。評価した部分集団は、年齢（40 歳未満の被験者及び 40 歳以上の被験者 [2.7.4.8 Appendix Table 274, Table 275]）、性別（女性及び男性 [2.7.4.8 Appendix Table 276]）、人種（白人及びその他 [2.7.4.8 Appendix Table 277, Table 278]）、及び体重（2.7.4.8 Appendix Table 279, Table 280 [最軽量 10%、中量 80%、及び最重量 10%]、2.7.4.8 Appendix Table 281, Table 282 [四分位数]）である。体重（BG00012 曝露の間接的指標）による部分集団解析は、被験者集団の体重に対して 2 通りの方法を用いて実施した。その方法は、(1) 四分位数（59 kg 以下、59 kg 超 68 kg 以下、68 kg 超 81 kg 以下、81 kg 超）、(2) 最軽量（52 kg 以下）：被験者の 10%、中量（52 kg 超 95 kg 以下）：被験者の 80%、最重量（95 kg 超）：被験者の 10%である。

MS 患者を対象とした臨床試験には、18～55 歳の被験者を登録した。このため、小児被験者（18 歳未満）及び高齢被験者（65 歳以上）に関するデータは得られていない。有効性に関する部分集団解析で、40 歳未満の被験者カテゴリー及び 40 歳以上の被験者カテゴリーについて評価し、BG00012 のベネフィット・リスクプロファイルの理解を深めるために、安全性プロファイルもこの年齢の部分集団で評価した。

人種については、BG00012 群とプラセボ群の発現率の差が白人被験者集団で 22%以上であった有害事象は潮紅のみであった。白人被験者では、潮紅が報告された被験者の割合は BG00012 群（31～38%）がプラセボ群（5%）を上回っていた（2.7.4.8 Appendix Table 277）。また、その他の人種の被験者では、潮紅が報告された被験者の割合は BG00012 群（6～9%）がプラセボ群（2%）を上回っていたが、この差は白人被験者でみられた差よりも小さいものであった。BG00012 群とプラセボ群の人種の部分集団間にみられたこの潮紅の発現率の差は、臨床的に意義があるとは考えられなかった。体重については、BG00012 TID 群の最重量 10%の部分集団での SAE の発現率に大きな差が認められた（プラセボ群 10%、BG00012 TID 群 24%）が、プラセボ群と BG00012 BID 群との比較では、いずれのその他の体重の部分集団にも重要な差は認められなかった。さらに評価したところ、BG00012 TID 群の最重量 10%の部分集団にみられた大きな差は主に、多発性硬化症再発の差によるものであった（プラセボ群 2%、BG00012 TID 群 11%）（2.7.4.8 Appendix Table 280）。しかし、この差は、重篤な多発性硬化症再発がみられた少数の被験者（プラセボ群 1 例、BG00012 TID 群 8 例）に基づくものであり、四分位数の最重量の部分集団解析では認められなかった（2.7.4.8 Appendix Table 282）。このため、この観察所見から明確な結論を導き出すことはできず、慎重に解釈する必要がある。BG00012 BID 群の最重量 10%の部分集団の多発性硬化症再発にも、プラセボ群、BG00012 BID 群及び BG00012 TID 群のいずれのその他の体重の部分集団の多発性硬化症再発にも、大きな差は認められなかった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データの各内因性要因の部分集団内で報告された残る有害事象及び SAE については、有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合（2.7.4.8 Appendix Table 274 [年齢]、Appendix Table 277 [人種]、Appendix Table 279 [体重：最軽量 10%、中量 80%、及び最重量 10%]、及び Appendix Table 281 [体重：四分位数]）及び SAE が 1 件以上発現した被

験者の割合 (2.7.4.8 Appendix Table 275 [年齢]、Appendix Table 276 [性別]、Appendix Table 278 [人種]、Appendix Table 280 [体重：最軽量 10%、中量 80%、及び最重量 10%]、及び Appendix Table 282 ([体重：四分位数]) に、BG00012 群とプラセボ群との差は認められなかった。

BG00012 群とプラセボ群の各内因性要因の部分集団内に発現した有害事象の発現率及び種類は全般的に、対象集団全体と一致しており、いずれの部分集団にも、臨床的に意義のある問題は認められなかった。

109MS305 試験 (パート 1) に参加した異なる地域の部分集団間で、有害事象及び SAE の発現率に差はみられなかった。追加情報を 2.7.4.5.2 項に示す。

2.7.4.5.2 外因性要因

以下の 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データにおける部分集団について、有害事象及び SAE の発現率を評価した。評価した部分集団は、MS の治療歴 (あり／なし) (2.7.4.8 Appendix Table 283, Table 285)、地域 (地域 1、地域 2、地域 3) (5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 284, Table 286) である。地理的要因、各国の医療制度の種類、及び保健医療へのアクセス状況に基づいて定義した 3 つの地域は、地域 1 (米国及びプエルトリコ [109MS302 試験のみ])、地域 2 (西欧、オーストラリア [109MS301 試験のみ]、カナダ、コスタリカ [109MS302 試験のみ]、イスラエル、ニュージーランド、及び南アフリカ [109MS301 試験のみ])、及び地域 3 (東欧、グアテマラ [109MS301 試験のみ]、インド、及びメキシコ) であった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データにおける各外因性要因の部分集団内では、有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合 (2.7.4.8 Appendix Table 283 [MS の治療歴]、5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 284 [地域]) 及び SAE が 1 件以上発現した被験者の割合 (2.7.4.8 Appendix Table 285 [MS の治療歴]、及び 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 286 [地域]) に、BG00012 群とプラセボ群との差は認められなかった。

BG00012 群とプラセボ群の各外因性要因の部分集団内に発現した有害事象の発現率及び種類は全般的に、対象集団全体と一致しており、いずれの部分集団にも、臨床的に意義のある問題は認められなかった。

異なる地域の部分集団 (アジア地域 [本邦を含む] 及び他の国々) が存在する 109MS305 試験 (パート 1) において、有害事象、SAE、臨床検査パラメーター、バイタルサイン、及び ECG の結果の解析で日本人被験者集団、アジア人被験者集団、及び全被験者集団間に差はみられなかった。また、日本人被験者における潮紅及び消化管忍容性事象のパターンは、他のアジア人被験者及び東欧人被験者と同様のパターンを示し、投与開始から 1 ヶ月間の発現率が最も高かった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

BG00012 は DMF を含有しており、DMF は速やかに加水分解されて活性主要代謝物 MMF になる。DMF と MMF が薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。*In vitro* で実施したチトクローム P450 (CYP) 誘導試験及び CYP 阻害試験では、臨床的に意義のある濃度の DMF 及び MMF が CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害することではなく、MMF の誘導能は低かった。DMF 及び MMF のタンパク結合は比較的弱く (2.7.2 臨床薬理試験)、併用投与薬による置換によって血漿タンパク質から遊離して有害事象を引き起こす可能性も低い。DMF 及び MMF の代謝はトリカルボン酸回路を通じて代謝されることが示されており、主要排泄経路である呼気中の二酸化炭素

(CO₂) として排出される。このため、BG00012 の正式な薬物相互作用試験を数試験実施した。加えて、BG00012 と他のステロイド及び ASA との併用投与 (2.7.4.5.3.4 項) を検討した試験からデータが得られている。

2.7.4.5.3.1 健康被験者を対象として検討した併用薬 IFNβ-1a の影響

109HV103 試験 (試験デザインについては 2.7.4.8 Appendix Table 66 を参照) で BG00012 240 mg TID の 3 日間投与と IFNβ-1a の単回投与とを併用投与した健康被験者では、IFNβ-1a を併用投与しても BG00012 の PK に変化はみられず、新たな安全性シグナルも認められなかった。109HV103 試験では、BG00012 と IFNβ-1a との併用投与は忍容性が良好であり、肝トランスアミナーゼ上昇の発現率及び重症度が BG00012 の単独投与に比して高くなることはなかった。IFNβ-1a で予想されたように、BG00012 と IFNβ-1a との併用投与後に、インフルエンザ様症状が認められた。

2.7.4.5.3.2 健康被験者を対象として検討した併用薬 GA の影響

109HV104 試験 (試験デザインについては 2.7.4.8 Appendix Table 66 を参照) で BG00012 240 mg TID の 2 日間投与と GA の単回投与とを併用投与した健康被験者では、GA を併用投与しても BG00012 の PK に変化はみられず、新たな安全性シグナルも認められなかった。両治験薬で最も多くみられた有害事象は潮紅であった。これは、BG00012 又は GA の投与後に発現することが知られている予測可能な有害事象であった。

2.7.4.5.3.3 経口避妊薬

109HV113 試験の被験者で Ortho Cyclen® (OC) と BG00012 を併用した時の安全性プロファイルは、先行試験で知られている BG00012 の安全性プロファイルと一致した。BG00012 の併用は、ノルエルゲストロミンとエチニルエストラジオールの PK (又はプロゲステロンの PD) に影響を及ぼさなかった。最も多くみられた有害事象は潮紅で、これは BG00012 投与後に発現することが知られている。

2.7.4.5.3.4 健康被験者における潮紅の ASA による軽減

109HV106 試験 (試験デザインについては 2.7.4.8 Appendix Table 66 を参照) で ASA (325 mg) 併用下又は非併用下に BG00012 (総 1 日用量 480~720 mg) 又はプラセボの 4 日間反復投与を受けた健康被験者 56 例において、新たな安全性シグナル及び安全性の懸念は認められなかった。BG00012 投与前 30 分の ASA 前投薬は、BG00012 単独群に比べて潮紅症状の発現率及び重症度を低下させ、BG00012+ASA 群 (用量を問わない) 及び BG00012 単独群 (用量を問わない) における潮紅の発現率は、それぞれ 61%及び 94%であった。

2.7.4.5.3.5 MS 患者を対象とした IFNβ-1a 又は GA への上乗せ投与時の BG00012 の安全性

109MS201 試験は、RRMS 患者を対象に、IFNβ 又は GA への上乗せ療法としての BG00012 の安全性を評価する第 II 相多施設共同非盲検試験である。被験者は、試験開始から 8 週間、基礎療法として IFNβ-1a 又は GA の投与を受けたのち、24 週間にわたってその基礎療法と共に BG00012 240 mg TID を受けた。

上乗せ療法としての BG00012 の全般的安全性プロファイルは、BG00012 を単独投与した先行試験で認められた安全性プロファイルと一致した。IFN β -1a 又は GA と BG00012 上乗せ療法期間中に最も多くみられた有害事象は、潮紅、下痢、多発性硬化症再発、頭痛、腹痛、鼻咽頭炎、悪心、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、及び上気道感染であった(5.3.5.4-1 109MS201, Table 82)。被験者にみられた有害事象の大半は、軽度又は中等度と評価された。両投与群における重度と評価された有害事象の発現率は同程度で、BG00012/IFN 群で 14%、BG00012/GA 群で 15%であった(5.3.5.4-1 109MS201, Table 83)。3 例(3%)が報告した SAE は後遺症なく回復し、死亡は認められなかった(5.3.5.4-1 109MS201, 12.2.2 項)。有害事象により治験薬投与を中止し、その後試験を中止した被験者の割合は、いずれの併用療法群でも同程度であった(BG00012/IFN 群 14%、BG00012/GA 群 17%)(5.3.5.4-1 109MS201, Table 87)。臨床検査値における変化は BG00012 単独投与時の変化に一致し、リンパ球数の減少を含む総 WBC 数の同程度の減少、好酸球数の一過性増加、及び肝トランスアミナーゼの一過性増加が認められた。

2.7.4.5.3.5.1 有害事象

BG00012 投与開始日又はそれ以降に発現した事象、又は BG00012 投与開始後に悪化した事象を、上乗せ療法期間中の治療により発現した有害事象と定義した。

2.7.4.5.3.5.1.1 全体的な要約

上乗せ療法期間中に BG00012 群の 104 例中 101 例に 1 件以上の有害事象が発現し、そのうち 54 例が BG00012/IFN 群、47 例が BG00012/GA 群であった。有害事象の重症度は大半が軽度又は中等度で、BG00012/IFN 群及び BG00012/GA 群で重度と評価された有害事象の発現率は同程度であった(それぞれ 14%及び 15%)。BG00012/IFN 群では BG00012/GA 群に比べ、治験責任医師が BG00012 に「関連あり」と評価した有害事象が少なかった(それぞれ 74%及び 87%)。BG00012/IFN 群では BG00012/GA 群に比べ、SAE の発現率がわずかに高かった(それぞれ 4%及び 2%)。試験中止に至った有害事象の発現率は、BG00012/IFN 群及び BG00012/GA 群でそれぞれ 14%及び 17%であった(5.3.5.4-1 109MS201, Table 31)。本試験期間中、死亡は認められなかった(5.3.5.4-1 109MS201, 12.2.1 項)。

2.7.4.5.3.5.1.2 有害事象の解析

(1) BG00012/IFN

上乗せ療法期間中に BG00012/IFN 群で最も多くみられた有害事象(15%以上)は、潮紅(24 例 [42%])、下痢(18 例 [32%])、腹痛(12 例 [21%])、悪心(11 例 [19%])、多発性硬化症再発(10 例 [18%])、及び頭痛(9 例 [16%])であった(5.3.5.4-1 109MS201, Table 81, Table 82)。

(2) BG00012/GA

上乗せ療法期間中に BG00012/GA 群で最も多くみられた有害事象(15%以上)は、潮紅(25 例 [53%])、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加(7 例 [15%])、下痢(7 例 [15%])、頭痛(7 例 [15%])、多発性硬化症再発(7 例 [15%])、鼻咽頭炎(7 例 [15%])、及び尿路感染(7 例 [15%])であった(5.3.5.4-1 109MS201, Table 81, Table 82)。

2.7.4.5.3.5.1.2.1 重症度別の解析

(1) BG00012/IFN

上乗せ療法期間中に軽度と評価された有害事象が 13 例 (23%)、中等度と評価された有害事象が 33 例 (58%)、重度と評価された有害事象が 8 例 (14%) にみられた (5.3.5.4-1 109MS201, Table 83)。

最も多くみられた重度と評価された有害事象は、腹痛、上腹部痛、及び腹部膨満 (いずれも 2 例 [4%]) の消化管関連事象であった。他に 2 例 (4%) 以上の被験者で報告された重度と評価された有害事象はなかった (5.3.5.4-1 109MS201, Table 83)。

(2) BG00012/GA

上乗せ療法期間中に 14 例 (30%) が軽度と評価された有害事象を、26 例 (55%) が中等度と評価された有害事象を、7 例 (15%) が重度と評価された有害事象を報告した (5.3.5.4-1 109MS201, Table 83)。

主な重度と評価された有害事象は、潮紅 (4 例 [9%]) であった。他に 2 例 (4%) 以上の被験者で報告された重度と評価された有害事象はなかった (5.3.5.4-1 109MS201, Table 83)。

2.7.4.5.3.5.1.2.2 治験薬との関連性別の解析

(1) BG00012/IFN

BG00012/IFN 群の 54 例に有害事象が発現し、このうち 42 例 (74%) の有害事象が BG00012 との関連ありと判定された。BG00012/IFN 群で最も多くみられた治験薬との関連ありと判定された有害事象 (10%以上) は、潮紅 (23 例 [40%])、下痢 (15 例 [26%])、腹痛 (11 例 [19%])、悪心 (8 例 [14%])、上腹部痛及び腹部不快感 (いずれも 7 例 [12%]) であった (5.3.5.4-1 109MS201, Table 84)。

(2) BG00012/GA

BG00012/GA 群の 47 例に有害事象が発現し、このうち 41 例 (87%) の有害事象が BG00012 との関連ありと判定された。BG00012/GA 群で最も多くみられた治験薬との関連ありと判定された有害事象 (10%以上) は、潮紅 (25 例 [53%])、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (7 例 [15%])、並びに下痢、鼓腸、及び腹部膨満 (いずれも 5 例 [11%]) であった (5.3.5.4-1 109MS201, Table 84)。

2.7.4.5.3.5.1.3 死亡

本試験期間中、死亡は認められなかった (5.3.5.4-1 109MS201, Appendix 16.2.7, Table 5)。

2.7.4.5.3.5.1.4 SAE

上乗せ療法期間中、3 例 (3%) に SAE が発現した。BG00012/IFN 群の 2 例 (4%) が SAE を計 4 件 (糖尿病、上腹部痛、消化器痛、及び筋力低下)、BG00012/GA 群の 1 例 (2%) が SAE を 1 件 (クロストリジウム感染) 報告した (5.3.5.4-1 109MS201, Table 86, Appendix 16.2.7, Table 3)。BG00012/IFN 群の 1 例が報告した 2 件の SAE (上腹部痛及び消化器痛)、及び BG00012/GA 群の 1 件の SAE (クロストリジウム感染) が治験薬との関連ありと判定された。クロストリジウム感染の SAE を理由に治験薬の投与が中止され、被験者は試験を中止した。これらの SAE は、標準

的治療後、後遺症なしに回復した。これら 3 例の SAE に関する詳細な情報を、CSR に示す(5.3.5.4-1 109MS201 12.2.5 項)。SAE の一覧を 5.4-138 Module 2.7.4 Appendix [full] Table 302 に示す。

2.7.4.5.3.5.1.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、BG00012 の既知のプロファイルに一致した。

治験薬の投与中止に至った有害事象が、BG00012/IFN 群の 8 例 (14%) 及び BG00012/GA 群の 8 例 (17%) で報告された (5.3.5.4-1 109MS201, Table 87)。最も多くみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は、BG00012/IFN 群が上腹部痛及び腹痛 (いずれも 2 例 [4%])、BG00012/GA 群が潮紅 (3 例 [6%]) であった。治験薬の投与中止に至った他の事象は、いずれの群においても 1 例の被験者で報告された。

2.7.4.5.3.5.2 臨床検査結果

2.7.4.5.3.5.2.1 血液学的検査結果

上乗せ療法期間のベースライン時から投与 24 週目にかけて、WBC 数及びリンパ球数が減少した (5.3.5.4-1 109MS201, Figure 7)。試験期間を通じ、平均値は基準値内であった。6 例において $0.5 \times 10^9/L$ 未満のリンパ球数が 1 回以上認められ、そのうち 2 例で 1 回、4 例で 3 回以上認められた。1 例では、追跡調査／試験終了来院でのみ、 $0.5 \times 10^9/L$ 未満のリンパ球数が認められた。6 例中 4 例では、追跡調査／試験終了来院までにはリンパ球数は $0.5 \times 10^9/L$ 超であった (5.3.5.4-1 109MS201, Appendix 16.2.8, Table 1)。

2.7.4.5.3.5.2.1.1 実測値及び経時変化

上乗せ療法期間のベースライン時から投与 24 週目にかけて、BG00012/IFN 群の平均 WBC 数が $6.0 \times 10^9/L$ から $5.3 \times 10^9/L$ に、BG00012/GA 群の平均 WBC 数が $7.1 \times 10^9/L$ から $6.3 \times 10^9/L$ に減少した (5.3.5.4-1 109MS201, Table 105, Figure 6)。

ベースライン時を基準として、BG00012/IFN 群及び BG00012/GA 群における WBC 数は、試験終了後、それぞれ-6.7% (投与 24 週目) から 1.8% (投与 26 週目／追跡調査) まで、及び-6.7% (投与 24 週目) から-6.1% (投与 26 週目／追跡調査) まで回復した (5.3.5.4-1 109MS201, Table 107)。

上乗せ療法期間のベースライン時から投与 24 週目にかけて、BG00012/IFN 群の平均リンパ球数が $1.7 \times 10^9/L$ から $1.3 \times 10^9/L$ に、BG00012/GA 群の平均リンパ球数が $1.8 \times 10^9/L$ から $1.6 \times 10^9/L$ に減少した (5.3.5.4-1 109MS201, Table 105, Figure 6)。ベースライン時を基準として、BG00012/IFN 群及び BG00012/GA 群におけるリンパ球数は、試験終了後、それぞれ-22.0% (投与 24 週目) から-15% (投与 26 週目／追跡調査) まで、及び-7% (投与 24 週目) から-4% (投与 26 週目／追跡調査) まで回復した (5.3.5.4-1 109MS201, Table 107)。

上乗せ療法期間のベースライン時から投与 4 週目にかけて、平均好酸球数が一過性に増加した (BG00012/IFN 群で $0.196 \times 10^9/L$ 、BG00012/GA 群で $0.168 \times 10^9/L$)。値は投与 8 週目までにベースライン値付近に戻った (ベースライン時からの変化は BG00012/IFN 群で $0.039 \times 10^9/L$ 、BG00012/GA 群で $-0.003 \times 10^9/L$) (5.3.5.4-1 109MS201, Table 106)。好酸球数の一過性増加は、他の試験において BG00012 投与を受けた被験者にみられた増加に類似している。

2.7.4.5.3.5.2.1.2 臨床的に重大な可能性のある血液学的検査値異常

血液学的検査で臨床的に意義のある可能性のある値として用いた基準を [2.7.4.8 Appendix Table 69](#) に示す。

臨床的に意義のある可能性のある WBC 数 ($3.0 \times 10^9/L$ 未満) の発現率は、BG00012/IFN 群で 9% (5 例)、BG00012/GA 群で 2% (1 例) であった ([5.3.5.4-1 109MS201, Table 33](#))。

臨床的に意義のある可能性のあるリンパ球数 ($0.5 \times 10^9/L$ 未満) の発現率は、BG00012/IFN 群で 7% (4 例)、BG00012/GA 群で 4% (2 例) であった ([5.3.5.4-1 109MS201, Table 33](#))。

臨床的に意義のある可能性のある好中球数 ($1.5 \times 10^9/L$ 未満) の発現率は、BG00012/IFN 群で 13% (7 例)、BG00012/GA 群で 2% (1 例) であった ([5.3.5.4-1 109MS201, Table 33](#))。

リンパ球減少症、リンパ球数減少、白血球減少症、白血球数減少、好中球減少症、好中球数増加、及び好中球数減少の PT で捕捉された異常な WBC 数、リンパ球数、及び好中球数に関連する有害事象の発現率は、白血球数減少を除き、いずれの群においても 5%以下であった ([5.3.5.4-1 109MS201, Table 81](#))。BG00012/IFN 群において、白血球数減少の発現率が 9%であった。これらの有害事象は、いずれも重篤と評価されなかった ([5.3.5.4-1 109MS201, Table 86](#))。

2.7.4.5.3.5.2.2 血液化学的検査結果

2.7.4.5.3.5.2.2.1 肝機能検査

本試験では、BG00012/IFN 群及び BG00012/GA 群の両方で、投与初期に肝トランスアミナーゼ上昇の発現率が高かった。これらの上昇の多くは $3 \times ULN$ 未満であった。肝トランスアミナーゼの $3 \times ULN$ 以上の上昇と同時に総ビリルビンが $2 \times ULN$ 超に上昇することはない ([5.3.5.4-1 109MS201, Table 34](#))、肝不全もみられなかった。被験者 4 例 (BG00012/IFN 群 3 例 [5%] 及び BG00012/GA 群 1 例 [2%]) において $3 \times ULN$ 以上の ALT が、BG00012/IFN 群の 1 例において $5 \times ULN$ 超の ALT が報告された。BG00012/IFN 群の 1 例 (2%) において、 $3 \times ULN$ 以上の AST が報告された。BG00012/IFN 群の 1 例 (2%) がアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加を理由に治験薬の投与を中止し ([5.3.5.4-1 109MS201, Table 87](#))、試験を中止した ([5.3.5.4-1 109MS201, Table 88](#))。

(1) 実測値及び経時変化

ベースライン時における ALT の平均値は、基準値内であった (BG00012/IFN 群で 25 U/L、BG00012/GA 群で 21.6 U/L)。投与 4 週目における ALT の平均値は、BG00012/IFN 群で 38.4 U/L、BG00012/GA 群で 34.5 U/L であった。投与 24 週目までには ALT の平均値は、BG00012/IFN 群で 28.8 U/L、BG00012/GA 群で 28.4 U/L となった ([5.3.5.4-1 109MS201, Table 108](#))。

ベースライン時における AST の平均値は、基準値内であった (BG00012/IFN 群で 23.5 U/L、BG00012/GA 群で 21.4 U/L)。投与 4 週目における AST の平均値は、BG00012/IFN 群で 29.4 U/L、BG00012/GA 群で 27.0 U/L であった。投与 24 週目までには AST の平均値は、BG00012/IFN 群で 24.9 U/L、BG00012/GA 群で 24.1 U/L となった。他のアルカリホスファターゼ、総ビリルビン、GGT 及び LDH の肝機能検査項目についての結果から明らかになった経時変化に傾向はなく、試験中の平均値は基準値内であった ([5.3.5.4-1 109MS201, Table 108](#))。

(2) 臨床的に重大な可能性のある値の解析

上乗せ療法期間における肝酵素 (ALT、AST、GGT、及び総ビリルビン) のベースライン後の

最大値を要約する。

ALT 値が上昇した両群の被験者の大半において、ALT のベースライン後の最大値は $3 \times \text{ULN}$ 未満であった。ALT 又は AST の $3 \times \text{ULN}$ 以上の上昇と同時に総ビリルビンが増加 (1.5 又は $2 \times \text{ULN}$ 超) することはなかった (5.3.5.4-1 109MS201, Table 34)。

2.7.4.5.3.5.2.2 電解質の腎機能検査

BG00012/IFN 群の被験者において、平均クレアチニン値がベースライン時の $74.442 \mu\text{mol/L}$ から投与 24 週目の $67.645 \mu\text{mol/L}$ までわずかに低下した (5.3.5.4-1 109MS201, Table 108)。ベースライン時から投与 24 週目にかけての平均減少量及び平均減少率は、それぞれ $7.3 \mu\text{mol/L}$ 及び 9.0% であった (5.3.5.4-1 109MS201, Table 109, Table 110)。BG00012/GA 群の被験者において、平均クレアチニン値がベースライン時の $79.372 \mu\text{mol/L}$ から投与 24 週目の $73.440 \mu\text{mol/L}$ までわずかに低下した (5.3.5.4-1 109MS201, Table 108)。ベースライン時から投与 24 週目にかけての平均減少量及び平均減少率は、それぞれ $8.4 \mu\text{mol/L}$ 及び 9.8% であった (5.3.5.4-1 109MS201, Table 109, Table 110)。両群の BUN に意義のある経時変化はなかった。

2.7.4.5.3.5.2.3 他の血液化学的検査

グルコースを含む他の全ての血液化学的検査項目の実測値 (5.3.5.4-1 109MS201, Table 108)、ベースライン時からの変化量 (5.3.5.4-1 109MS201, Table 109)、及びベースライン時からの変化率 (5.3.5.4-1 109MS201, Table 110) は、BG00012 の全般的安全性プロファイルに一致し、意義のある経時変化は認められなかった。試験中の全ての時点において、両群における平均値は基準値内であった (5.3.5.4-1 109MS201, Table 108)。

2.7.4.5.3.5.2.3 尿検査の結果

両群の被験者の 40% 以上において、尿中ケトン体及び尿蛋白のベースライン時から高値へのシフトが発現した (5.3.5.4-1 109MS201, Table 115)。来院のたびに実測した尿検査項目 (B2M 及び微量アルブミンを含む) の結果は、値に明らかな経時変化のないことを示した。

さらに、初期腎機能障害のマーカーと推定される尿中 B2M 及び微量アルブミンに関する探索的な解析は、明らかな経時変化のないことを示した (5.3.5.4-1 109MS201, Table 116)。

2.7.4.5.3.5.2.4 尿細胞診

未知の血尿が最初に検出されてから 2 週間以内の尿再検査で原因不明の血尿が持続していた場合に、尿細胞診を実施した。尿細胞診陽性所見の報告はなかった。1 例 (被験者 374*) の尿細胞診において、異型細胞の存在が報告された (5.3.5.4-1 109MS201, Table 117)。しかし、再検査は陰性であった。

2.7.4.5.3.5.3 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.5.3.5.3.1 バイタルサイン

上乗せ療法期間中、バイタルサイン測定値に臨床的に意義のある変化はみられなかった。上乗せ療法期間中のバイタルサイン異常の発現率は低かった (5.3.5.4-1 109MS201, Table 118)。投与期

間中に有意な体重変化はみられなかった。

2.7.4.5.3.5.4 心電図

総合すると、臨床的に意義があると考えられる ECG 所見はなかった (5.3.5.4-1 109MS201, Appendix 16.2.8, Table 5)。1 例において、31 日目 (投与 4 週目) から異常値へのシフトが発現し (5.3.5.4-1 109MS201, Table 122)、徐脈の有害事象として報告された (BG00012/GA 群の被験者 375*)。治験責任医師は本事象を軽度と評価し、治験薬との関連ありと判定した (5.3.5.4-1 109MS201, Appendix 16.2.7, Table 1)。

2.7.4.5.3.5.5 要約

上乗せ療法としての BG00012 の本試験における全般的安全性プロファイルは、BG00012 単独投与を実施した先行試験で認められた全般的安全性プロファイルに一致した。しかし、WBC 数及びリンパ球数について臨床的に意義のある可能性がある低値を示した被験者数の BG00012/IFN 群と BG00012/GA 群との比較は、リンパ球数のわずかな減少を引き起こす IFN の既知の作用へのある程度の相加効果を示唆する。

2.7.4.5.3.6 MS 患者を対象に検討した静注ステロイド併用投与時の BG00012 の安全性

MS 患者を対象とした C-1900 試験、109MS301 試験、及び 109MS302 試験では、急性再発を呈した MS 患者に静注ステロイドを投与することが許容されていた。静注ステロイドの免疫抑制効果はよく知られている。静注ステロイドを併用投与した場合に BG00012 投与被験者のリスクが高くなる可能性を検討するために、静注ステロイド投与被験者と非投与被験者で有害事象の発現率を比較して、静注ステロイドの投与開始から 28 日以内に発現した有害事象の発現率を求めた。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データでは、プラセボ群の 41%、BG00012 群の 24～27%に静注ステロイドを投与した (2.7.4.8 Appendix Table 287)。全投与群では、静注ステロイド投与例の全例 (100%) (2.7.4.8 Appendix Table 287) 及び静注ステロイド非投与例の大半 (プラセボ群 89%、BG00012 BID 群 94%、BG00012 TID 群 92%) に有害事象が報告された (2.7.4.8 Appendix Table 288)。

BG00012 群とプラセボ群の 2 つのグループ (静注ステロイド投与例及び非投与例) に発現した有害事象の発現率及び種類は全般的に、安全性解析対象集団全体と一致しており、いずれのグループにも、臨床的に意義のある問題は認められなかった。なお、静注ステロイドの投与により BG00012 BID 群の潮紅の発現率が低下した可能性がある。静注ステロイド投与例では、プラセボ群の 8%、BG00012 BID 群の 27%に潮紅が報告された (2.7.4.8 Appendix Table 287) が、静注ステロイド非投与例では、プラセボ群の 2%、BG00012 BID 群の 37%に潮紅が報告された (2.7.4.8 Appendix Table 288)。

静注ステロイドの併用投与開始から 28 日以内に有害事象の発現を報告した被験者の割合に投与群間の差は認められず (プラセボ群 54%、BG00012 BID 群 56%、BG00012 TID 群 61%)、最も多くみられた有害事象は多発性硬化症再発 (28～31%) であり、その他の有害事象の発現率は、各投与群とも 4%以下であった (2.7.4.8 Appendix Table 289)。

以上を総合すると、静注ステロイドの併用投与による BG00012 の安全性シグナルは認められず、

結果は BG00012 の全般的安全性プロファイルと一致するものであった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.5.4.1 非臨床開発に関する概要

ラット及びウサギを用いて生殖毒性を評価した (2.6.6 毒性試験の概要文、2.6.6.6 項)。ラット及びウサギを用いた生殖試験で RHD の 11 倍及び 16 倍の曝露量の用量まで投与したところ、DMF による受胎能への影響及び催奇形性は認められなかった (2.6.6 毒性試験の概要文、2.6.6.6.2 項及び 2.6.6.6.3 項)。ラット又はウサギに投与したいずれの DMF の用量でも、胎児奇形は認められなかった (2.4 非臨床試験の概括評価、2.4.4.5.2 項)。器官形成期又は妊娠及び授乳中のラットに DMF を投与したところ、胎児体重の減少、骨化遅延 (中足骨及び後肢指骨)、出生児の体重減少が認められ、DMF 懸濁液に対する不耐性及びその結果生じた母動物体重の減少に基づき、母動物毒性による二次的な影響と考えられた (2.4 非臨床試験の概括評価、2.4.4.5.2 項及び 2.4.4.5.3 項)。同様に、器官形成期の妊娠ウサギに DMF を投与したとき、RHD の約 7 倍の曝露量で母動物の体重増加の抑制がみられ、RHD の約 11 倍の曝露量で流産率の増加が認められた (2.4 非臨床試験の概括評価、2.4.4.5.2 項)。

2.7.4.5.4.2 臨床開発に関する概要

ヒトにおける BG00012 曝露を伴う妊娠の転帰を 2.7.4.6.10 項で論じる。

2.7.4.5.5 過量投与

これまでに実施した臨床試験では、BG00012 の過量投与例は報告されていない。

臨床試験で投与した BG00012 の最高用量は、単回投与量 360 mg (IKP/ID33 試験、109HV101 試験)、1 日当たりの累積投与量では 720 mg である (109HV106 試験)。偶発的曝露時に最も生じる可能性が高い有害事象として、潮紅又はほてり、消化管忍容性と関連している可能性のある有害事象 (下痢、悪心、嘔吐、及び腹痛)、そう痒症、発疹、及び紅斑が考えられるが、これに限るものではない。

BG00012 の $t_{1/2}$ から推測すると、BG00012 のいずれの用量を誤飲しても、24 時間以内に体内から完全に排泄される可能性が高いと考えられる。BG00012 の大半は呼気中の CO_2 として排出され、残りは無毒化されて速やかに代謝されと考えられる (2.6.4 薬物動態試験の概要文、2.6.4.3.1.2 項、2.6.4.4 項、及び 2.6.4.5 項)。

BG00012 の過量投与についての勧告は、医学的必要性に応じて支持療法を遵守し、提供することである。BG00012 の排泄を促進する治療介入は知られておらず、既知の解毒薬もない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

BG00012 は、薬物乱用性を有さないフマル酸塩、フマル酸誘導体である。

DMF の薬物乱用試験 (*in vitro* 神経関連受容体結合試験、ラットを用いた自己投与試験、及びラットを用いた薬物弁別試験) では、BG00012 の乱用リスクが低いことが示唆された。

BG00012 の化学的特性、作用機序、非臨床データ、及び薬物乱用の可能性と関連している可能性がある有害事象に関する臨床試験の安全性データの評価に基づき、BG00012 が乱用される可能性は低いと考えられ、規制物質に該当しないと考える。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

有害事象の発現率に対する BG00012 投与中止の影響を評価するために、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データの被験者において、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率を評価した。これには、109MS301 試験及び 109MS302 試験で治験薬投与を中止して代替 MS 治療薬に切り替え、両試験で追跡調査していた被験者に発現した治験薬投与中止後の有害事象を含めた。プラセボ群、BG00012 BID 群、及び BG00012 TID 群で投与を中止した被験者全体で、投与中止後の試験参加期間の中央値は 4.9～9.9 週間であり、投与中止後の総試験参加期間は、各投与群で 91.4～125.0 人年であった (2.7.4.8 Appendix Table 290)。

治験薬投与中止後の有害事象の発現率に、BG00012 群とプラセボ群間に差は認められなかった。最も多くみられた有害事象は多発性硬化症再発であった (BG00012 群 11～12%、プラセボ群 17%)。次に多くみられた有害事象 (BG00012 BID 群での発現率が 3～4%、プラセボ群と BG00012 TID 群の発現率がほぼ同様) には、上気道感染、尿路感染、頭痛、うつ病、発疹、関節痛、及び疲労があった (2.7.4.8 Appendix Table 291)。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害について、BG00012 の影響を評価するための試験は計画していない。短期投与試験及び長期投与試験では、浮動性めまい、失神寸前の状態、失神、傾眠、及び低血糖症のような医学的概念のリスクが BG00012 群で高くなることはない。したがって、データは BG00012 が自動車運転及び機械操作に影響を及ぼすことはなく、精神機能を障害することもないことを示唆している。

2.7.4.6 市販後データ

Biogen 社は、規制要求事項に従い、市販後の製品について定期的な情報伝達活動を行っている。これらの情報伝達活動は、製品の中核リスク管理計画中で同定されている既知のリスク及び潜在的リスクに関する収集した安全性情報を評価するとともに、新しい未知のシグナルの同定を支援する。これらの情報伝達活動の結果を、更新したベネフィット-リスク評価と併せて PSUR 中で定期的に報告する。PSUR には、市販後の副作用疑い例の他に臨床試験から得られたデータの解析も示し、個々の既知のリスク及び潜在的リスクの評価に利用できる安全性データの完全な概要を提供する。BG00012 に関する PSUR 最新版は、2015 年 3 月 26 日をデータベースロック日として BG00012 の安全性評価を網羅している (PSUR 4)。この PSUR に基づく BG00012 の安全性プロファイルの要約を、以下に示す。5.3.6-4 PSUR 4 に、既知のリスク及び潜在的リスクの状態並びに定期的な評価の対象になっている他のシグナルについての詳細を記述する。

2.7.4.6.1 他のフマル酸製剤の安全性

BG00012 は有効成分として DMF を含有するフマル酸エステル製剤であるため、フマル酸及びフマル酸誘導体からなる大きなクラスに属する。DMF を単一の有効成分として含有している市販製剤はないが、Fumaderm[®]は DMF とともに様々なモノエチルフマル酸塩を含有した製剤であり、1994 年以降、中等度及び重度の乾癬の治療にドイツで認可されている。他の欧州諸国では、Fumaderm[®]もある程度限定的に使用されており、そうした国々の一部において、薬局で調剤されたフマル酸塩が乾癬患者に処方される。BG00012 も Fumaderm[®]も DMF を含有しているが、様々なフマル酸エステルを配合すると、単一化合物としての DMF とは異なる薬理学的特性及び PD 特性を示す点に注意することが重要である (Biogen 社、社内データ)。

乾癬の治療における Fumaderm[®]及びフマル酸の使用に関する医学文献は数多くあり、それらの文献では最も多くみられた副作用は、血管拡張作用 (潮紅及び頭痛) 及び消化管作用 (下痢、腹痛、及び放屁) に伴う有害事象で、その大半が投与初期に発現し、本質的に非重篤であり、継続投与によって減少することを示している。しかし、このような副作用に耐えられず、その後の投与を中止する患者もいる。Fumaderm[®]投与でよくみられる臨床検査所見はリンパ球数の減少であり、患者の最大 50%に発現すると報告されている。患者の約 10%に好中球の軽度な減少が発現することもあるが、通常、一過性であると報告されている。このほか、軽度な一過性の好酸球増加症の発現が、一部の患者に報告されている。

Fumaderm[®]の使用に伴う重度の持続性リンパ球減少症が、PML の複数の報告に関連づけられている。2015 年 4 月現在、乾癬治療を目的とした Fumaderm[®]の使用に伴い、進行性多巣性白質脳症が 9 例報告されていた¹⁴⁾。これらのうち 6 例には、進行性多巣性白質脳症の既知の危険因子が他にもあった (サルコイドーシス、全身性エリテマトーデス、骨髄異形成症候群、悪性疾患、efalizumab による前治療、及びメトトレキサートによる前治療)。これらの症例は、比較的長期 (2~9 年間) の Fumaderm[®]投与後に報告され、利用可能なデータがある症例から、Fumaderm[®]投与が持続性リンパ球減少症に関連づけられた。さらに、フマル酸塩配合剤を使用した患者 1 例において、進行性多巣性白質脳症が報告されている¹⁵⁾。Fumaderm[®]の製品情報には、副作用として持続性リンパ球減少症に付随する日和見感染が記載されている。Fumaderm[®]の添付文書には、それ以外の副作用として、肝酵素増加、蛋白尿、クレアチニン増加、汎血球減少症、及び腎不全が記載されている。

2.7.4.6.2 市販後の使用患者数

2.7.4.6.2.1 使用患者数の算出方法

患者 1 例が 1 ヶ月に 1 単位 (60 カプセル) の投与を受けると仮定し、月別販売データから、市販後の BG00012 使用患者数を算出した。出荷単位数に基づき、BG00012 使用を開始した患者数及び BG00012 を使用したことのある患者数を月別に推定した。毎月の使用中止率を 2% と推定し、患者数を評価した。市販の BG00012 を使用した患者の推定累積数を表 2.7.4.6.2.1-1 に示す。

表 2.7.4.6.2.1-1 販売データに基づく累積使用患者数

Source	Cumulative: IBD to 31 March 2015		
	Number of Patients	Units	Patient-Years
EEA Market Setting	45952	329968	27498
ROW Market Setting	9368	84121	7011
US Market Setting	90194	1147356	95613
Total Exposed	145514	1561445	130122

2.7.4.6.2.1.1 有害事象報告の概要

累積で (国際誕生日 [IBD] ~2015 年 3 月 26 日)、計 246239 件の有害事象 (96087 例) の報告を受領した。この 96087 例中 50050 例が自発報告、45381 例が依頼に基づく非自発的な情報源、656 例が製造販売後試験に由来する症例であった。IBD 以降に報告された事象及び症例の累積数を表 2.7.4.6.2.1-2 に示す。

表 2.7.4.6.2.1-2 IBD 以降に報告された事象及び症例の累積数 (年 月 日 ~ 年 月 日)

	Total		HCP Confirmed	
	Events (Serious)	Patients	Events (Serious)	Patients
Spontaneous Postmarketing	124051 (4,745)	50050	12996 (2096)	6108
MTP Tecfidera® (Solicited Postmarketing)	121295 (4,127)	45381	6337 (1215)	2799
Clinical Studies	893 (544)	656	893 (544)	656
Total	246239 (9416)	96087	20226 (3855)	9563

最も多くみられた有害事象は潮紅で、これに消化管忍容性と関連している可能性のある有害事象及びそう痒症が続いた (表 2.7.4.6.2.1-3)。

表 2.7.4.6.2.1-3 市販後（2013 年 3 月 27 日～2015 年 3 月 26 日）に最も多くみられた MedDRA
バージョン 17.0 PT 別の事象

Event preferred term	HCP-confirmed	Consumer	Total
潮紅	1136	27785	28921
悪心	900	11881	12781
下痢	845	11189	12034
上腹部痛	403	7977	8380
そう痒症	313	7096	7409

2.7.4.6.3 致死性転帰を伴う症例

BG00012 の使用に伴う特定されたリスク又は潜在的リスクについての新たな洞察が得られるか、新たな安全性シグナルが検出されるかを調べるため、致死性転帰を伴う事象を評価した。BG00012 使用中の患者に発現した致死性転帰を伴う事象ごとに、報告する医療専門家（HCP）に対し、死因、死亡をめぐる状況、BG00012 と死亡との関連性、剖検所見、及び死亡証明書情報（入手可能な場合）を提供するよう常に依頼している。この取り組みにもかかわらず、必ずしも十分な情報（HCP による正式な因果関係の判定を含む）は提供されとは限らない。

2013 年 3 月 27 日の IBD から 2015 年 3 月 26 日までに、致死性転帰を伴う計 235 件（HCP 確定事象 171 件及び消費者報告事象 64 件）が発現した 192 例の報告を受領した。消費者報告事象の多くは、死因が明らかでなく、情報が限られていた。これらの消費者報告例の医学的レビューで BG00012 の安全性プロファイルに関する新しい傾向は同定されなかった。

(1) 致死性転帰を伴う HCP 確定事象

患者 142 例における 171 件が、HCP によって確認された致死性確定事象であった。これらの事象を、頻度の高い順に表 2.7.4.6.3-1 に示す。一部の症例で致死性転帰を伴う事象が複数報告されたため、患者数より件数が多くなっていることに注意する。

表 2.7.4.6.3-1 致死性転帰を伴う事象：市販後に報告された致死性転帰を伴う HCP 確定事象の MedDRA バージョン 17.0 PT 別累積数（2013 年 3 月 27 日～2015 年 3 月 26 日）

MedDRA PT	Number of Events per PT
死亡 (NOS)	78
自殺既遂	8
心筋梗塞	7
多発性硬化症	6
心停止	5
敗血症、肺炎 ^a	4 events for each PT (8 total events)
転倒、過量投与	3 (6 total events)
心肺停止、感染、遠隔転移を伴う肺癌、肺塞栓症、各種物質毒性	2 events for each PT (10 total events)
急性肺水腫、不安、細菌性敗血症、脳死、脳浮腫、遠隔転移を伴う乳癌、心臓死、心障害、うっ血性心不全、心肺不全、脳梗塞、脳血管発作、痙攣、うつ病、播種性血管内凝固、肝不全、低酸素症、低酸素性虚血性脳症、企図的過量投与、腸管虚血、遠隔転移を伴う肺腺癌、肺新生物、肺の悪性新生物、記憶障害、精神状態変化、遠隔転移を伴う新生物、筋痙攣、過体重、妄想症、門脈血栓症、処置後合併症、発熱、腎不全、急性腎不全、呼吸不全、交通事故、敗血症性ショック、遠隔転移を伴う小細胞肺癌、心突然死、突然死、尿路感染、尿路性敗血症、ウエストナイルウイルス感染	1 event for each PT (43 total events)
Total	171

a 症例番号： 376* が肺炎及び進行性多巣性白質脳症を報告したが、肺炎のみが致死性転帰に至った。

表 2.7.4.6.3-2 に、市販後に報告された致死性転帰を伴う HCP 確定症例及び事象の詳細並びに患者情報を要約する。

表 2.7.4.6.3-2 市販後報告された致死性転帰を伴う HCP 確定症例及び事象の詳細並びに患者情報 (2013 年 3 月 27 日～2015 年 3 月 26 日)

起源国 (症例)	米国 (128 例) ; ドイツ (6 例) ; ベルギー (2 例) ; カナダ (2 例) ; ブルガリア、チェコ、フランス、及びオランダ (各 1 例)
患者性別 (症例)	142 例全例で患者の性別が報告され、58 例 (41%) が男性、84 例 (59%) が女性であった。
年齢情報 (症例)	112 例で患者年齢が報告され、範囲は 24～84 歳、平均年齢は 54 歳、中央値は 55 歳であった。
発現までの時間 (事象)	致死性転帰を伴う 51 件について、死亡までの BG00012 投与期間が報告され、範囲は 1 日～4.5 年であった (平均値 179 日、中央値 98 日)。これらの患者のうち 1 例における事象の発現は、BG00012 投与中止から 125 日後であった。
HCP による因果関係 の判定 (事象)	HCP により、2 例における 2 件が BG00012 と「関連あり」、2 例における 3 件が「関連あるかもしれない」、5 例における 5 件が「おそらく関連なし」、58 例における 65 件が「関連なし」と評価され、81 例における 96 件の因果関係が評価されなかった (因果関係の判定の異なる複数の事象が発現した患者を、重複してカウントした)。

IBD (2013 年 3 月 27 日) 以降に報告された致死例の多くは、情報が不十分で、因果関係の評価できなかった (剖検所見、既往歴、併用薬、診断的評価、及び／又は臨床経過の情報がないなど)。

IBD 以降に報告された致死性転帰を伴う HCP 確定事象 171 件のうち、4 例 (全て女性) における 5 件が、HCP によって BG00012 と「関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された。これらの事象は、脳死、心筋梗塞、心障害 (特定されない)、脳浮腫、及び肺炎であった。致死性事象発現までの BG00012 投与期間が 5 件中 2 件で報告された (17 日 [脳浮腫] 及び 73 日 [心筋梗塞])。

症例 ID 376* (肺炎) は、109MS303 試験 (ENDORSE 試験) に参加し、進行性多巣性白質脳症が確定事象として発現したドイツの 51 歳女性被験者であった。米国の一般集団における年間死亡率は、10 万人当たり 747 例、EU では 10 万人当たり 990 例と推定される^{16), 17)}。MS 患者集団に予想される全体的な死亡率は、この推定値の約 2.5 倍である。2015 年 3 月 26 日現在、因果関係を問わない全ての致死例についての累積リスク比は、130121 人年当たり 192 例、10 万人年当たりで 147.56 例 (95% CI : 127.43～169.95) である。報告された死因の種類は様々で、治療中の患者集団に予想される死因に一致し、背景発現率に矛盾しなかった。そして、進行性多巣性白質脳症を除き、個別症例レビューにおいて、BG00012 投与との明確な因果関係や未知のリスクは認められなかった。

2.7.4.6.4 WBC 数及びリンパ球数の減少

WBC 及びリンパ球の減少は、BG00012 投与に伴う既知のリスクである。これまでに、WBC 数及びリンパ球数の減少に関係する 1958 件 (HCP 確定事象 595 件、消費者報告事象 1363 件) が、患者計 1781 例で報告された。これらの症例は、市販後報告 (自発報告及び依頼に基づく非自発的報告) 及び臨床試験に由来する。1781 例中 47 例が HCP 確定重篤例であった (IBD 以降の臨床試験由来が 5 例、市販後の自発報告及び依頼に基づく非自発的報告が 42 例)。以後、これら 47 重篤例を集中的に解析する。

2.7.4.6.4.1 白血球数減少及びリンパ球数減少の重篤な HCP 確定事象並びに感染の重篤な HCP 確定事象

白血球数減少及びリンパ球数減少の重篤な HCP 確定事象 50 件が患者 47 例で報告され、うち 9 例において重篤な感染を併発していた。これら 9 例における重篤な感染事象は、気道感染（症例 ID []）、腎感染（症例 ID []）、進行性多巣性白質脳症（症例 ID 376*）、蜂巣炎及び尿路感染（症例 ID []）、蜂巣炎及び敗血症（症例 ID []）、肺炎（症例 ID [] 及び []）、限局性帯状疱疹（症例 ID []）、及びウイルス感染（症例 ID []）であった。進行性多巣性白質脳症を除いた残りの 8 例のリンパ球数減少を伴う重篤な感染は、いずれも非致死性で、生命を脅かすものではなかった。治療情報が提供された症例では、患者に標準的な治療が行われた。4 例の感染が回復し、2 例の感染が報告時点で回復しておらず、3 例の転帰が不明であった。これらの症例は、2.7.4.6.5 項「重篤な起こりうる日和見感染」の解析にも含まれている。

リンパ球減少症、BG00012 投与に伴う重要なリスクとして特定されている。臨床試験データ及び市販後データは、リンパ球減少症による全体的な重篤な感染のリスク上昇を示唆しないが、重度の持続性リンパ球減少症が PML の報告に関連づけられた。以後の項でこのリスクを詳しく論じる。

2.7.4.6.5 重篤な感染

2.7.4.6.5.1 重篤な感染

2013 年 3 月 27 日から 2015 年 3 月 26 日までに報告された感染（重篤な起こりうる日和見感染を含む）についての重篤な HCP 確定事象は、患者 308 例における計 352 件である。これらの症例は、市販後報告（自発報告及び依頼に基づく非自発的報告）及び臨床試験に由来する。総合すると、報告された重篤な感染の種類は、疾患のために感染リスクが高い RRMS 患者集団で予想されるものに一致した。最も多くみられたのは、尿路／腎感染、及び消化管感染であった。重篤な HCP 確定感染発現までの BG00012 の平均投与期間は、約 9.0 ヶ月であった。これらの症例の約 50%において、感染発現の危険因子（MS 以外）が報告された。また、HCP 報告か消費者報告かを問わず、市販後の全ての重篤な感染の報告率（1000 人年当たり 237 例 [95% CI : 211, 264]）は、BG00012 の臨床試験における報告率（1000 人年当たり 1121 例 [95% CI : 906, 1372]）に整合する。

2.7.4.6.5.2 重篤な起こりうる日和見感染／PML

2015 年 3 月 26 日までに受領した重篤な感染の報告には、起こりうる日和見感染の SAE 14 件を伴う 13 例の市販後報告が含まれていた。これら 14 件中 6 件で PML が疑われた。2 例で PML が排除され、1 例における PML の疑いは低いと判定された。PML が疑われた残りの 3 件は、最近タイサブリ®を中止して BG00012 を使い始めた患者に発現しており、タイサブリ®による PML はタイサブリ®中止からかなり月数が経っても発現することがあるため、タイサブリ®が被疑薬である。したがって、2015 年 3 月 26 日現在、市販後報告に由来する PML の確定例はない。

それ以外の起こりうる日和見感染の HCP 確定事象 8 件中 4 件がウイルス感染（サイトメガロウイルス感染 2 件、ヘルペスウイルス感染 2 件）、3 件が真菌感染（真菌性食道炎、食道カンジダ症、及び消化器カンジダ症）、1 件が細菌感染（結核）であった。8 件全てにおいて、交絡因子となる

患者危険因子がある、因果関係の判定に必要な症例情報が不十分であった。交絡因子は、報告された感染との関連性が知られている併用薬の使用、感染の既往歴又は現病歴、クリプトスポリジウム感染例における家族の同じ感染、髄膜脳炎事象における MS 増悪の起こりうる併発事象であった。これらのうち 6 例では、感染性因子についての確認検査は実施されていなかった。これらの症例では他に、既往歴、併用薬、事象発現までの時間、及び／又は事象をめぐる状況といった情報も欠如していた。PML 以外の日和見感染に関して、リスク上昇のエビデンスはない。

2015 年 3 月 26 日の PSUR カットオフ日以降、2015 年 11 月 6 日時点でさらに市販後報告として PML の確定例 3 例が報告されている。これらの症例の詳細を以下に示す。

症例 ID [] (市販後自発報告：米国)：6 歳男性が 23 ヶ月間 ([] 年 5 月～翌々年* 6 月 18 日) BG00012 投与を受けた。彼は 前年* に一次性進行型多発性硬化症 (PPMS) の診断を受けていた。PML の危険因子はなく、免疫抑制療法を受けたこともなかった。彼は 翌々年* 6 月 17 日に PML の疑いで入院した (PML の発現は、レトロスペクティブに 翌々年* 3 月と評価された)。

前年* 5 月のベースライン時の MRI 検査で脳室周囲病変が 2 ヶ所認められ、頸胸椎画像に異常は認められなかった。患者は 翌々年* 3 月に脊椎骨折を起こし、翌々年* 4 月 8 日に脊椎固定術を受けた。患者は、過去の手術のように「回復しない」(より疲労する)と訴えた。その後、回転性めまい及び頭部左側圧迫の症状が現れた。そこで MRI 検査を実施したところ、左前角に新たな非特異的病変が認められた (翌々年* 3 月 13 日)。症状は改善せず、翌々年* 5 月に再度実施した MRI 検査で、左前角病変の進行が明らかになった。

患者は 翌々年* 6 月 17 日に神経科医 (処方医) を受診し、当該医師は 翌々年* 3 月及び 5 月の MRI 画像から PML を疑った。患者は入院し、PML か CNS 悪性疾患かの鑑別診断を受けた。翌々年*

6 月 17 日の緊急脳 MRI 検査で、PML のような感染を示す可能性がある所見が明らかになった。その後の CSF の分析から、神経科医 (処方医) は PML の診断を確認した。CSF 検体の一部が ultraquant JC ウイルス (JCV) PCR 検査用に送られ、陽性所見が得られた。翌々年* 6 月 19 日に血清を使って行われた追加検査の結果は、インデックス値 1.31 の JCV 抗体陽性であった。翌々年* 6 月 24 日、血清中 JCV DNA PCR 検査で 96 コピー/mL の陽性所見が得られ、JCV 抗体再検査でインデックス値が 0.84 となった。HIV の再検査は陰性であった。

BG00012 投与開始直前及び投与開始から 8 ヶ月間のリンパ球数に関する利用可能なデータはなかった。BG00012 投与期間中、患者は少なくとも 1.5 年間 (記録のある 翌年* 1 月以降) にわたって重度リンパ球減少症の状態にあり、提供された検査結果の多くが $0.5 \times 10^9/L$ 未満、最小値が $0.3 \times 10^9/L$ であった。最新のリンパ球絶対数は、翌々年* 6 月 24 日の $0.36 \times 10^9/L$ であった。

翌々年* 8 月、患者は回復しつつあり、PML 関連の明らかな症状はないと報告された。翌々年* 8 月 26 日の MRI 画像で、PML 診断に使用した画像と比べて総合的な改善が認められた。最新の画像ではさらに改善が進んでおり、造影病巣は認められなかった。

症例 ID [] (市販後自発報告：ドイツ)：5 歳男性が [] 年 3 月から 翌年* 7 月 31 日まで約 16 ヶ月にわたって BG00012 投与を受け、翌年* 7 月 27 日に PML の疑いで入院した。本症例は 7 年前* 8 月に初めて MS と診断された。MS の前治療薬は Rebif® (IFNβ-1a 製剤) であった。タイサブリ®又は免疫抑制剤による前治療はなかった。多発性硬化症再発は 7 年前* 8 月の 1 回のみで、本症例に身体的障害はなかった。既往歴に、発作性心房細動の疑いがあった。心血管危険因子はニコチン乱用 (1 日 3～4 箱)、高血圧、及び高コレステロール血症であった。同年*

3月10日（BG00012投与開始時）のベースライン時のリンパ球数は $2.184 \times 10^9/L$ で、同年* 9月23日には $0.486 \times 10^9/L$ まで減少した。PMLが疑われた翌年* 7月27日におけるリンパ球数は、 $0.476 \times 10^9/L$ であった。PMLが疑われる前の7年前* 8月、6年前* 11月、及び2年前* 12月にMRI検査が行われ、所見に大きな変化はなかった。神経科医は、彼の知る限り、2年前* 12月から翌年* 7月30日にかけてMRI検査は実施していないと報告した。

入院の数週間前から患者に疲労、倦怠、無感情が現れ始め、翌年* 7月27日、検査のために入院した。同年7月30日、脱力を理由にMRI検査が実施され、両側側脳室前角及び左側下角に、FLAIR画像及びT2高信号画像で融合高信号領域が認められた。これらの領域の周囲は造影剤で強調され、拡散制限も認められた。脳炎が高度に疑われ、診断的腰椎穿刺が推奨された。

翌年* 7月31日のCSF検体を用いたJCVのPCR検査は陰性であった。翌年* 7月31日のCSF分析で髄液細胞増加症、乳酸増加、及びグルコース糖消費は認められなかった。免疫グロブリン（Ig）G及びIgMのインデックス値は高かった。血清中の抗JCV抗体はインデックス値3.15の陽性になった。

その後、患者の状態、とくに認知機能が悪化した。翌年* 8月11日に頭部MRIが実施され、右前頭白質脳症病変のわずかな進行をうかがわせると報告された。翌年* 8月20日、病院の神経科医が脳生検の実施を報告した。翌年* 9月1日に最終的な病理組織所見が提供され、PML診断が確定した。

症例ID [REDACTED]（市販後自発報告；米国）：6歳女性が約22ヵ月間BG00012投与を受けた。MS前治療薬はIFNβ-1a製剤（アボネックス®）及び静注用Igで、6年前* 3月にタイサブリ®に切り替えられた。タイサブリ®療法時のリンパ球絶対数は、3200ほどであった（単位及び参照範囲の報告なし）。抗JCV抗体のインデックス値が2.8と高かったため、[REDACTED]年11月にBG00012投与が開始された。彼女は翌々年* 8月下旬に左腕の脱力及び着衣失行で受診し、緊急MRI検査が実施された。MRI画像で、PMLを示唆すると考えられる右頭頂部の融合病変が明らかになった。脊椎穿刺が行われ、CSF検体をNational Institute of Healthに送って分析した結果、JCVのDNAが14コピー/mL検出された。BG00012投与期間中のリンパ球絶対数は、6ヵ月目（翌年* 3月）が $1.0 \times 10^9/L$ で、その後700（翌年* 10月）、600（翌々年* 3月）、及び $0.6 \times 10^9/L$ （翌々年* 4月）となった。翌々年* 10月8日時点の血清中の抗JCV抗体インデックス値は1.84であった。神経科医は、本症例におけるPMLの診断は間違いないと述べた。患者の状態は安定しており、本事象による入院はなかった。本患者に免疫抑制薬の薬歴はなかった。

臨床試験及び市販後データに由来する推定使用患者数175202人の曝露186602人年（翌々年* 9月30日現在）において、BG00012投与に付随するPMLは計4例であった。したがって、BG00012投与を受けた患者におけるPMLの最新の推定発現率は、患者10万人当たり2.14例（95% CI: 0.58, 5.49）である。

臨床試験又は市販後データに由来するPMLの確定例4例全てが、中等度又は重度の持続性リンパ球減少症を併発しており、この日和見感染の発現におけるリンパ球減少症の関与を確認した。重度の持続性リンパ球減少症は、HIV及び特発性CD4リンパ球減少症といった他の疾患に伴って認められるPMLの確立した危険因子で、BG00012以外のリンパ球減少症を引き起こす薬剤に関連づけられている^{18), 19), 20), 21), 22)}。重度の持続性リンパ球減少症は、乾癬治療におけるFumaderm®の使用に伴って報告されたPML例で認められている。

PMLは、中等度又は重度の持続性リンパ球減少症という状況下で重要な特定されたリスクと考

えられる。PML を既知のリスクとし、BG00012 投与開始前及び投与期間のリンパ球数モニタリングについてのガイダンスを提供するために、中核安全性情報及び製品情報を更新した。

2.7.4.6.6 悪性疾患

市販後、患者 126 例における計 132 の HCP 確定事象（SAE 127 件、非重篤な有害事象 5 件）が報告された。複数の患者に発現した MedDRA PT 別の HCP 確定事象を表 2.7.4.6.6-1 に示す。

表 2.7.4.6.6-1 悪性および詳細不明の腫瘍（SMQ）：市販後報告（2013 年 3 月 27 日～2015 年 3 月 26 日）に由来する複数の患者に発現した MedDRA バージョン 17.0 PT 別の HCP 確定事象

Event preferred term	Serious	Nonserious	Total
乳癌	19	0	19
浸潤性乳管癌	8	0	8
悪性黒色腫	5	0	5
肺の悪性新生物	6	0	6
扁平上皮癌	4	0	4
基底細胞癌	4	0	4
悪性新生物	4	0	4
脳新生物	3	0	3
転移性乳癌	3	0	3
肺腺癌	3	0	3
転移性悪性黒色腫	2	0	2
子宮癌	3	0	3
子宮頸部癌	2	0	2
結腸癌	2	0	2
結腸直腸癌	2	0	2
乳管内増殖性病変	2	0	2
転移性肺癌	2	0	2
原発巣不明の悪性新生物	1	0	1
非ホジキンリンパ腫	2	0	2
新生物	1	1	2
前立腺癌	2	0	2
腎癌	2	0	2
腎細胞癌	2	0	2
皮膚癌	2	0	2
転移性小細胞肺癌	2	0	2
脊髄新生物	1	1	2
甲状腺新生物	1	1	2

132 件の HCP 確定事象（患者 126 例で報告）の大半で、事象関連の可能性のある癌危険因子が

報告された。危険因子は、特定の種類の癌になりやすくなる固有の状態又は生活習慣（遺伝子突然変異、喫煙、併用薬、長時間の日光への曝露、ヒトパピローマウイルス感染、民族的背景／人種を含む）、病変が報告された臓器における悪性疾患の既往歴、前癌病変又は癌になりやすくする状態の既往歴、別の臓器における悪性疾患の既往歴、同じ／類似する癌の家族歴、免疫調節薬又は免疫抑制薬の薬歴、又は他の危険因子（異なる癌の家族歴、加齢、BMI 30 kg/m² 超）であった。

残りの症例では、癌危険因子に関する情報が提供されなかった。4 例において、報告者は癌危険因子がないと明言していた。これら 4 例で報告された悪性疾患は、小細胞癌、子宮頸部癌、6 歳女性におけるエプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫を伴う神経膠腫、及び前立腺癌であった。4 例で報告された原発性癌は異なっており、これらの患者間で共通する傾向は認められなかった。

最も多くみられた HCP 確定悪性疾患は、乳癌であった。MS は中年女性に多いため、MS 患者集団における乳癌は予想されたことであった。監視を継続する注目すべき他の悪性疾患は、腎細胞癌、悪性黒色腫、及び中枢神経系リンパ腫である。

腎細胞癌に関しては、市販製品で 5 例が報告された。4 例は自発報告であり（腎細胞癌 [2 例]、腎癌、及び腎細胞癌第 1 期）、1 例は非自発的報告であった（腎癌）。この 5 例のうち 3 例には交絡因子が認められた（腎臓の良性新生物の既往歴、数日間のみ BG00012 曝露、BG00012 治療の 2 年及び 6 年前に実施された腹部超音波検査の結果から診断未確定の腎癌であったと疑われる高輝度の腫瘍が認められた）。これらの事象のうち 5 例全てが報告した医療従事者により BG00012 との関連なしと評価された。BG00012 の市販後症例（5 例）における累積腎臓悪性疾患リスク比は、10 万人年当たり 3.84 件（95% CI : 1.25, 8.97）である。この発現率は米国国立癌研究所の米国 SEER プログラム（10 万人当たり年間 14.0 件 [95% CI : 14.3, 14.4]）から得られた腎臓悪性疾患の発現率（骨盤部を除く）と同程度である。BG00012 の投与を受けた患者における腎臓悪性疾患の累積評価から、これらの事象の発現リスク上昇のエビデンスは示されていない。

市販後に BG00012 投与を受けた患者で報告された悪性疾患の種類及び発現頻度は、BG00012 の臨床開発プログラム及び米国一般集団におけるデータに一致する。米国 SEER プログラムから得られた悪性疾患の発現率（基底細胞癌 [BCC] 及び扁平上皮癌 [SCC] を除く）は、10 万人当たり年間 454.1 件（95% CI : 453.1, 455.0）であった。完了した BG00012 の臨床試験及び長期継続投与試験（データカットオフ日： 年 月 日）から得られた悪性疾患の発現率（BCC 及び SCC を除く）は、10 万人年当たり 384.81 件（95% CI : 257.71, 552.65）であった。BG00012 の市販後症例（n=227）における累積悪性疾患の報告率（BCC 及び SCC を除く）は、10 万人年当たり 174.45 件（95% CI : 152.51, 198.66）であった。したがって、BG00012 使用に伴う悪性疾患報告率は、米国 SEER プログラムに由来する全体的な悪性疾患発現率と同程度か、それよりも低い。

2.7.4.6.7 腎損傷

2013 年 3 月 27 日から 2015 年 3 月 26 日までに重篤な HCP 確定腎関連事象は、患者 116 例に計 138 件報告された。4 例が致死性転帰を伴った。死因は、10 ヶ月間の BG00012 投与後の尿路性敗血症（症例 ID ）、代謝症候群を有する 6 歳患者における 4 ヶ月間の BG00012 投与後の腎不全を伴う腸管虚血（症例 ID ）、寝たきりの 5 歳患者における 10 ヶ月間の 投与後の肝及び腎不全（症例 ID 382* ）、及び気管支感染の疑いを伴う尿路感染後の心停止（症例 ID ）であった。いずれの致死例も、腎臓に対する一次性の薬物

作用は示唆されなかった。

最も多くみられた SAE は、尿路感染であった。MS 患者では、疾患が膀胱機能に影響するために尿路感染が多く、これは予測されたことであった。30 例から、急性腎損傷、腎不全、水腎症、又は急性腎前性腎不全として SAE が 31 件報告された。

これらの 30 例中 17 例の腎不全が、持続的脱水を併発していた。これら 17 例中 13 例における脱水の原因は嘔吐又は下痢と報告された。残りの 4 例では、考えられる原因として利尿薬、大腸炎、及びその他の治療薬があった。腎損傷の 30 例において報告された腎損傷／腎不全の事象は、症例 ID [REDACTED] を除き、明確な腎尿細管損傷を伴わなかった。例外の症例は 3 歳女性で、約 4 週間 BG00012 投与を受けた後に、尿細管壊死を伴う急性腎不全が発現した。腎生検では、薬物性間質性腎炎に一致する好酸球性びまん性炎症が間質に認められた。報告医は、本事象を teriflunomide と関連あり、BG00012 とは関連なしと判断した。

残る 13 例中 7 例の腎不全又は同様の事象には、臨床検査値による裏付けがなかった。致死性転帰を伴う 1 例を含むそれ以外の 6 例については、報告された情報が腎不全診断を支持するのに不十分であるか、併用薬や他の危険因子といった交絡因子があった。

これまでに得られた最新データを総合すると、BG00012 と直接的な腎毒性との関連性を示すエビデンスは得られていない。

2.7.4.6.8 肝損傷

肝障害の HCP 確定事象について、関連する全ての市販後報告を特定するために 2013 年 3 月 27 日から 2016 年 3 月 26 日までの BG00012 の安全性データベースの累積検索を実施し、肝関連の HCP 確定事象計 634 件（重篤 166 件、非重篤 468 件）を特定した。

最もよく報告された肝事象（臨床検査異常及び肝機能検査異常を除く）は、肝障害、薬物性肝障害、肝炎、黄疸、及び肝細胞損傷であった。2 件（肝不全及び亜急性肝不全）は致死性転帰を伴った。1 件目は、死亡の 1～2 週間前に発現した肝不全及び腎不全（382*）であった。詳細な情報は提供されなかった。2 件目は、BG00012 投与中止から 3 ヶ月後（BG00012 投与期間は 3 ヶ月間）に入院した 4 歳女性における亜急性肝不全（[REDACTED]）であった。本症例はうつ病の既往歴があり、IFN による前治療を受けていた。肝機能検査値は提供されなかった。いずれの症例においても、事象と BG00012 の因果関係を示唆する情報は不十分であった。ちなみに、肝不全は IFN の副作用としてリストされている。

最もよく報告された SAE（臨床検査異常及び肝機能検査異常を除く）は、薬物性肝障害、肝炎、及び肝障害であった。市販後データに基づく「肝損傷」の事象について、シグナル評価を実施した。

集計解析により、薬物性肝障害の HCP 確定事象の SAE は 34 件（患者 33 例）であった。これらの患者のうち 20 例においては、危険因子／交絡因子が 1 つ以上あるか、情報が不足しているか、又はトランスアミナーゼ値上昇に関連する事象のみが報告されていた。残りの 13 例中 7 例からは薬物性肝障害が報告された。BG00012 の投与に関連した薬物性肝障害による死亡、急性肝不全、及び臓器損傷／臓器移植の報告はなかった。

残りの 13 例中 4 例における臨床記述は、肝酵素上昇（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は、BG00012 の副作用として特定されている）のみであった。これらの症例において臨床症状の報告はなく、肝機能障害を示すその他の所見は

認められなかった。1 例において、自己免疫性肝炎の可能性が示唆されたが、これを裏付ける検査結果は得られなかった。6 例においては、評価するための十分なデータが得られ、BG00012 との因果関係が否定できなかった。しかし、これらの事象に対する説得力のある別の説明として、肝毒性に関連する既往歴又は現病歴と併用薬が挙げられた。残りの 2 例については、本事象に別の原因があることを示すエビデンスが得られなかった。いずれの症例にも BG00012 投与に関連した時間的關係があり、BG00012 の投与中断又は減量後の有害事象の発現率の低下が報告された。いずれの症例も事象から回復し、肝不全は発現しなかった。これらの事象の検討から、BG00012 の投与を受けた患者から肝機能検査異常が報告されていたことが示され、肝機能検査異常が報告された患者の特徴として、発現までの期間が短かったこと、トランスアミナーゼ及びビリルビン値が同時に上昇したこと、患者の担当医が早期に異常を認識したこと、及び BG00012 の投与中止によって回復したことが判明した。肝不全、肝移植、又は死亡に至った症例はいなかった。

市販後データに基づく肝障害のシグナル評価より、高ビリルビン血症を伴うトランスアミナーゼ上昇がみられたことから、BG00012 と可逆性の肝機能異常の発現との間に合理的な因果関係がある可能性が示唆された。そのため、肝機能異常（高ビリルビン血症を伴うトランスアミナーゼ上昇）を市販後に特定された BG00012 の副作用として評価した。これらの肝機能異常は、概ね BG00012 の投与中止によって回復可能と考えられる。

本シグナル評価の検討に基づいて中核データシート（CDS）を改訂し、肝機能異常を市販後に認められた副作用として記載した。現在、BG00012 の製造販売が承認されている国／地域（米国及び EU を含む）において、製品情報に同等の改訂を実施中である。

2.7.4.6.9 過敏症

2013 年 3 月 27 日から 2015 年 3 月 26 日までに報告された過敏症の HCP 確定事象は、患者 347 例（重篤 39 例、非重篤 308 例）における計 399 事象（重篤 44 事象、非重篤 355 事象）である。HCP 確定重篤例 39 例中 2 例が臨床試験、37 例が市販後自発報告又は市販後の依頼に基づく非自発的報告に由来した。

HCP 確定例 347 例の 74 事象について、過敏症事象発現までの投与期間が報告され、範囲は 15 分（薬剤に対するアナフィラキシー反応）から 26.5 ヶ月（薬物過敏症）であった（平均 44 日、中央値 16.5 日）。致死性転帰を伴う過敏症事象はなかった。

表 2.7.4.6.9-1 に、MedDRA SMQ「過敏症」（狭域検索）でこれまでに同定された HCP 確定事象のうち、複数報告された事象を示す。

表 2.7.4.6.9-1 過敏症（SMQ 狭域検索）：市販後報告（2013 年 3 月 27 日～2014 年 3 月 26 日）
に由来する複数の患者に発現した MedDRA バージョン 16.1 PT 別の HCP 確定事象

Preferred Term	Total Number of Events (Serious Events)
発疹	109 (3)
過敏症	86 (10)
蕁麻疹	63 (2)
そう痒性皮膚疹	18 (1)
全身性皮膚疹	15 (0)
アナフィラキシー反応	10 (10)

Preferred Term	Total Number of Events (Serious Events)
アレルギー性皮膚炎	10 (0)
顔面腫脹	10 (0)
口唇腫脹	9 (1)
血管浮腫	8 (7)
紅斑性皮疹	8 (0)
舌腫脹	8 (1)
斑状皮疹	7 (0)
アナフィラキシーショック	5 (5)
薬物過敏症	4 (1)
眼部腫脹	4 (0)
湿疹	3 (0)
アナフィラキシー様反応	2 (2)
ざ瘡様皮膚炎	2 (0)
水疱性皮膚炎	2 (0)
薬疹	2 (0)
咽頭浮腫	2 (0)

BG00012ではなく併用薬への過敏症反応である(約2年間のBG00012投与後のbrivudine投与)、又はBG00012投与が中止された後であった(8日前のBG00012投与中止後のGA投与)ことを理由に、HCP確定重篤例39例中2例を以下の解析から除外した。

残るHCP確定重篤例37例中28例には、適切な因果関係の判定ができるだけの十分な情報がなかった(事象及び/又は発現までの時間、関連する既往歴、及び/又は併用薬の適切な記述がないなど)。それ以外のHCP確定重篤例9例には、因果関係の判定ができる十分な情報があり、それらを以下で考察する。

これら9例は、女性7例、男性2例で、年齢は17～70歳(平均41歳)であった。9例中8例において発現までの時間がわかっており、15分～6ヵ月の範囲であった。6例における発現が初回投与から21日以内で、2例における発現は54日及び168日の域外値であった。また、発現が21日以内であった症例中2例における発現は、BG00012用量の120 mgから240 mgへの増量時であった。

HCP確定重篤例9例における局所反応は、蕁麻疹、そう痒症、浮腫、舌腫脹、口唇腫脹、及び顔面腫脹であった。3例に呼吸困難の症状があった。いずれの症例にも血行動態悪化所見はなかった。9例全例が、標準的治療(ジフェンヒドラミン、コルチコステロイド、エピネフリンなど)を受けて後遺症なしに回復した。

これら9例における交絡因子として、最近の併用薬投与開始(2例)が報告され、未確定の好酸球増加と全身症状を伴う薬疹(DRESS)症候群の1例では、病気にかかった家族との最近の接触、DRESS症候群を引き起こすとされている併用薬(ガバペンチン)の服用が報告された。この症例を以下に詳しく記述する。

症例ID [REDACTED] は、高度の交絡がある症例で、BG00012投与開始から7～17日に様々な症状を報告した患者である。BG00012の既知の安全性プロファイルに一致する、皮膚症状、初期

トランスアミナーゼ上昇、好酸球増加症、腹痛、及び嘔吐が報告された。さらに、妥当な代替的な理由として感染（病人との最近の接触による）、及び DRESS 症候群との関連性が既知であるガバペンチンやカルバマゼピンといった複数の薬物の併用が報告された。製造販売承認取得者は、これらの交絡因子を考慮し、この症例が BG00012 による DRESS 症候群とは考えにくく、BG00012 投与との関連性が既知である様々な症状及び／又は病人との最近の接触による偶発的な事象であろうと判断した。

9 例中 2 例が再投与による同一反応を示し、これらを以下に記述する。

症例 ID [REDACTED] は、米国で報告された 4 歳女性患者で、BG00012 投与開始から約 3 週間後に顔面浮腫が発現した（事象発現時の BG00012 用量は 240 mg で、この用量の投与期間は不明であった）。患者は BG00012 服用を中断し、ジフェンヒドラミン（Benadryl®）の自己治療で回復した。その約 3 週間後、かかりつけの HCP による再投与試験で BG00012（240 mg）が 1 回投与された。1 時間後、顔面及び口唇の血管浮腫、息切れ、及び咽喉腫脹感の症状が患者に発現した。本事象がアナフィラキシー様反応として報告された。BG00012 投与は中止された。Epi Pen®（エピネフリン）が投与され、患者は回復した。

症例 ID [REDACTED] は、米国で報告されたナタリズマブアレルギーの既往歴を持つ 1 歳の女性患者で、BG00012 240 mg の初回服用後、痙攣、発疹、皮疹、及び蕁麻疹で入院した。神経科医は、痙攣の事象を「MS の最初の発作」と確認した。発疹、皮疹、及び蕁麻疹は、BG00012 に対する薬物アレルギーと診断された。患者は BG00012 服用を中断し、ジフェンヒドラミン（Benadryl®）及びコルチコステロイド静注液の投与から 8 日後に回復した。BG00012 服用を再開したところ、咽喉絞扼感が発現した（HCP はアナフィラキシーと評価）。症状は静注及び経口ステロイド療法から 6 日のうちに回復した。適応外使用も報告された（18 歳未満の患者に BG00012 が投与された）。

非重篤 HCP 確定例 308 例のレビューにより、全身状態の悪化所見を伴わない限局性の徴候及び症状が各種明らかになった（蕁麻疹、血管浮腫、及びそう痒症など）。アレルギー反応が疑われた症例の多くでは、評価に必要な情報の提供が限定的であった。

製造販売承認申請時点で、臨床試験において過敏症の明確なシグナルは認められなかった。しかし、MedDRA SMQ「過敏症」（狭域検索）を利用した市販後及び臨床試験の累積データのレビューから、蕁麻疹、血管浮腫、又は呼吸困難を特徴とする重篤な HCP 確定過敏症事象がまれに発現することが示された。評価に必要なデータが十分にある症例の場合、これらの事象には標準的治療が奏効し、後遺症なしに回復した。これまでのところ、アナフィラキシーの客観的なエビデンスを伴う報告はなく、致死性転帰を伴う過敏症の報告もない。

総合すると、市販後の過敏症の累積症例の解析から、CDS 及び他の参照安全性情報（治験薬概要書及び説明同意文書）に過敏症を含める必要性を示す十分なエビデンスが得られた。Biogen 社は、過敏症という安全性上のシグナルを BG00012 の投与に伴う副作用と確認した。CDS を更新し、過敏症反応を「禁忌」及び「市販後の使用経験」の項に含めた。CDS には、市販後の使用経験において、BG00012 投与後に蕁麻疹、血管浮腫、及び呼吸困難などの過敏症反応が報告されているという記述がある。

2.7.4.6.10 妊娠

2013 年 3 月 27 日から 2015 年 3 月 26 日までに、妊娠中に BG00012 を服用した患者に関する 529

例（父親の服用 22 例を含む）、計 590 事象（臨床試験由来 311 事象、消費者報告由来 279 事象）の報告を受領した。そのうち 400 事象が BG00012 服用中の妊娠に関する（妊娠が事前にわかっていた）プロスペクティブな報告で、残りが（BG00012 服用開始後に妊娠が報告された）レトロスペクティブな報告であった。344 例で患者年齢が報告され、範囲は 18～54 歳、平均及び中央値は 31 歳であった。母親が妊娠中に服用した症例及び妊娠転帰の累積レビュー結果を表 2.7.4.6.10-1 に示す。

表 2.7.4.6.10-1 母体曝露：累積期間（■■■■年■■月■■日～■■■■年■■月■■日）中の市販後報告、妊娠登録及び臨床試験における妊娠転機

Cumulative Tecfidera® Exposed Pregnancy Cases												
	Postmarketing						Pregnancy Registry ^a		Clinical Studies			Total Number of Pregnancies
	Solicited			Spontaneous								
	Pro	Retro	NE	Pro	Retro	NE	Pro	Retro	Pro	Retro	NE	
Total Number of Pregnancy Cases	119	46	1	191	42	2	26	0	64 ^b	12	4	507
Lost to Follow-up/Unknown	0	4	1	1	6	2	0	0	2	0	1	17
Pregnancy Ongoing/Outcome Pending	85	1	0	164	2	0	22	0	12	1	0	287
Pregnancy Outcome	n = 34	n = 41	n = 0	n = 26	n = 34	n = 0	n = 4	n = 0	n = 50	n = 11	n = 3	n = 203
Live Birth (Excluding Preterm)	20	21	0	8	16	0	3	0	31	2	0	101
Live Birth With Defect	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3
Preterm Birth (<37 Weeks Gestation)	4	3	0	0	0	0	0	0	5	1	0	13
Elective Termination With Fetal Defect	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	3
Elective Termination Without Fetal Defect	2	0	0	6	2	0	0	0	8	5	3	26
Spontaneous Abortion	4	10	0	9	15	0	1	0	4	3	0	46
Ectopic Pregnancy	1	5	0	0	1	0	0	0	0	0	0	7
Stillbirth	0	0	0	2 ^c	0	0	0	0	0	0	0	2

a The Tecfidera® Pregnancy Exposure Registry is Study 109MS402.

b Case IDs ■■■■ and ■■■■ represent the same subject; 1 case is counted.

c Case ID ■■■■ was reported as a stillbirth with fetal defects.

Note: Two spontaneously reported cases, 1 solicited postmarketing case, and 4 cases reported from clinical studies did not have a case status entered but did contain additional information.

Prospective pregnancy cases are those where data on pregnancy exposure were reported prior to the knowledge of the pregnancy outcome or prior to the detection of a congenital abnormality.

Retrospective pregnancy cases are those that are reported after the outcome of the pregnancy is known or after the detection

of a congenital abnormality.
Source: 5.3.6-4 PSUR 4, Table 48

妊娠転帰が計 203 件で報告された。そのうち 114 件が、報告バイアスのかからない前向き試験報告に由来する転帰の報告であった。これらの前向き試験報告の中で、18 例における転帰が自然流産であった。これを発現率で表すと 16%になり、一般集団における自然流産の報告率 12~22%^{23), 24)}の範囲内である。転帰情報のある全 203 例（前向き及び後ろ向き試験報告）中、7 例で先天性欠損が報告された（障害を伴う出産 3 例、障害を伴う死産 1 例、致死性欠損を伴う人工中絶 3 例）。先天性欠損の内容は様々で、薬物効果を示す特異的な欠損は示唆されなかった。先天性欠損の発現率は 2~3%で、一般集団で報告されている 3%と近似する^{25), 26)}。

臨床試験及び市販後使用経験データに基づき、これまでのところ、BG00012 が妊娠転帰に悪影響を及ぼすエビデンスはないが、確認するためには更にデータが必要である。

2.7.4.6.11 要約

海外製造販売承認後に収集された市販後データは、全般的に、臨床試験中に認められた BG00012 の安全性プロファイルと同様のプロファイルを反映する。市販後に最も多くみられた有害事象は、臨床試験で最も多くみられた有害事象と同様であった。市販前データに基づいて潜在的风险と同定され、リスク管理計画に組み入れられた事象が、市販後に使用した症例でも報告されている。しかし、交絡因子があり、これらの事象には一定の背景発現率が存在するという事実から、累積的なエビデンスは BG00012 投与との因果関係を明確に裏付けるに至っておらず、これらの事象は依然として潜在的风险にとどまっている。一方、海外製造販売承認時点で臨床試験では認められなかった 2 つのリスクが同定された。BG00012 投与期間中の中等度／重度の持続性リンパ球減少症の状態で認められた進行性多巣性白質脳症が、過敏症の発現と同様に、重要な特定されたリスクと判定された。これら両方のリスクが CDS に追加され、リンパ球減少症による PML のリスクの軽減に関するガイダンスが海外添付文書に組み入れられた。BG00012 服用に伴う妊娠転帰が比較的数多く報告されており、最新データによると、BG00012 は妊娠転帰に悪影響を及ぼさないが、このことを確認するにはより多くのデータが必要である。

2.7.4.7 全般的な考察及び結論

臨床試験から得られている安全性データベースは、投与を受けた患者数及び投与期間いずれの点でも大規模である。これまでに 8000 曝露人年に相当する 2750 例を超える MS 患者が臨床試験で BG00012 の投与を受けている。このうち、1000 例を超える患者が BG00012 の投与を 2 年以上受けている。この大規模な臨床試験からの実績は、市販後の BG00012 投与によって強化されている。2013 年 3 月の初回製造販売承認から 2015 年 8 月までに、170000 例を超える MS 患者が BG00012 の処方を受けたと推定される。RRMS の治療における BG00012 の安全性プロファイルを明確にするには、この規模の安全性データベースがあれば十分である。市販後の曝露の規模が大きくなれば、発現率が極めて低いまれな副作用の特定が可能になる。

109MS305 試験は、アジア地域（本邦を含む）及び他の国々の被験者を対象とした試験である。109MS305 試験（パート 1）の最初の 24 週間及び非対照試験期間である 109MS305 試験（パート 2）の投与 48 週目までの中間報告から得られたデータを本申請に組み入れ、日本人被験者及び外国人被験者における BG00012 の安全性プロファイルを比較できるようにした。臨床開発プログラムから得られた安全性データは、BG00012 が許容可能な安全性プロファイルを有し、外国人及び日本人被験者を含む様々な MS 患者への使用に適していることを示している。主な特定された忍容性の問題は潮紅及び消化管忍容性と関連している可能性のある有害事象であり、主な特定されたリスクは WBC 数及びリンパ球数の減少並びに PML である。

第 III 相プラセボ対照試験（109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験 [パート 1]）では、BG00012 BID 群に最も多くみられた発現率の高い副作用は、潮紅及び消化管忍容性事象（下痢及び悪心）であった。これらの事象の BG00012 の安全性プロファイルは、日本人被験者及び外国人被験者間で類似していると考えられる。これらの試験では、潮紅及び消化管忍容性事象は重篤かつ重要なリスクというよりも忍容性の問題であった。このような有害事象が発現した被験者の大半では、潮紅及び消化管忍容性事象は軽度又は中等度であると判断される本質的に非重篤なものであり、このような有害事象の発現率は、投与 1 ヶ月目以降は大幅に低下した。BG00012 群での重篤な潮紅又は消化管事象の発現率は低く、標準治療及び投与中止又は投与中断によって完全に回復した。BG00012 BID 群では、潮紅又は消化管忍容性事象による治験薬の投与中止の発現率は低かった。

プラセボ対照試験（C-1900 試験 [パート 1]、109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験 [パート 1]）の場合、血液学的検査パラメーターの主な臨床検査所見は WBC 数及びリンパ球数の減少並びに一過性の好酸球数の増加であった。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）における外国人被験者では、BG00012 BID 投与で、平均 WBC 数及びリンパ球数はそれぞれ約 8%及び 22%、及び 109MS305 試験 [パート 1] の全被験者ではそれぞれ約 3%及び 16%、日本人被験者ではそれぞれ約 1%及び 14%減少した。海外の第 III 相比較対照試験の場合、平均 WBC 数及びリンパ球数は最初の 1 年間で継続して減少し（1 年時でそれぞれ 11%及び 30%）、その後安定して推移した。海外の比較対照試験及び非対照安全性長期継続投与試験（109MS303 試験）の場合、1 年後でも、より長い約 7 年間の観察期間中でも、平均 WBC 数及びリンパ球数は安定して推移した。比較対照試験のみの場合、WBC 数及びリンパ球数の減少は外国人被験者でも日本人被験者でも感染症又は重篤な感染症の全般的リスク上昇と関連しなかった。ところが、109MS303 試験で BG00012 の長期投与を受けた被験者の少数に $0.5 \times 10^9/L$ 未満のリンパ球数が発現し、投与継続とともに 6 ヶ月以上持続した。BG00012 の投与を 4.5 年受け、 $0.5 \times 10^9/L$ 未満のリ

ンパ球数が持続した（BG00012 投与の 1 年後に発現し 3.5 年間持続した）海外の患者 1 例に進行性多巣性白質脳症が発現した。市販後に BG00012 の投与を受けた患者 3 例に投与中に 1 年以上持続する中等度から重度のリンパ球減少症を背景として PML が発現している。

BG00012 投与中止後、リンパ球数は改善し始めると考えられる。BG00012 投与を完了又は中止した少数の外国人被験者の場合、リンパ球数は最終投与から 4 週間後に改善の徴候を示し始めた。6 ヶ月以上持続する重度のリンパ球減少症の患者でも、同様にリンパ球数の改善が認められた。現在、BG00012 投与中止後のリンパ球数改善に関する情報は日本人被験者から得られていない。

BG00012 投与と関連した中等度から重度の持続性リンパ球減少症は、PML 発現リスクであると考えられる。このリスクの軽減は、リンパ球数の測定について適切に添付文書に記載すること、及び特に 6 ヶ月以上持続する重度のリンパ球減少症の患者では投与中断を考慮することで可能である。

好酸球数を増加させる BG00012 投与の影響は長くは続かず、投与の最初の 1 ヶ月中に発現し、その後好酸球数は正常化した。このような好酸球に対する影響は、臨床症状と関連せず、臨床的な意義のない孤立した臨床検査所見と考えられる。

外国人被験者と日本人被験者における臨床検査評価から得られている別の所見は、肝トランスアミナーゼの平均値がプラセボ投与被験者に比べ BG00012 投与被験者においてわずかに増加したことであった。この肝トランスアミナーゼ増加は、投与の最初の 6 ヶ月以内に生じた差によるものであり、それ以降は BG00012 投与の継続にもかかわらず数値は正常化した。肝トランスアミナーゼ上昇を発現した被験者の大半では、ALT 値又は AST 値が ULN の 3 倍未満であった。ALT 及び AST の ULN の 3 倍以上の増加と共に総ビリルビンが ULN の 2 倍超に増加した被験者はいなかった。重篤な肝事象の発現率は、海外の 2 年間比較対照試験で 1%未満、109MS305 試験（パート 1）で 0%であった。Hy's Law の基準を満たした被験者はなく、BG00012 による肝不全例もなかった。したがって、現時点では、臨床的に重大な肝病変の増加と関連しない、肝トランスアミナーゼのプラセボ群に対する十分に特徴付けられた一過性の上昇であると考えられる。

腎臓は、非臨床試験で複数の動物種の腎皮質尿細管に認められた変化から、BG00012 毒性の標的臓器であることが確認されているため、試験期間中は腎機能マーカーの綿密なモニタリングを行った。非臨床試験での所見にもかかわらず、臨床試験で BG00012 を投与した被験者は、腎事象及び泌尿器事象のリスクが高くなるとは考えられなかった。重篤な腎および尿路障害の有害事象の発現率は低く、海外の 2 年間比較対照試験では BG00012 群及びプラセボ群間で同程度で（1%未満）、109MS303 試験ではいずれの群でも 0%であり、臨床試験では腎不全の SAE はなかった。外国人及び日本人被験者のいずれも、蛋白尿のわずかな増加が数例に認められたが、臨床的に意義のある増加ではないと考えられた。臨床検査評価では、外国人及び日本人被験者のいずれも、BUN、クレアチニン、電解質、又は尿酸に臨床的に意義のある変化は認められなかった。両被験者集団ではまた、重大な腎機能障害の潜在的な指標である蛋白尿陽性又は尿蛋白 3+又は 4+の所見はいずれも、2 回連続して認められなかった。また、感度及び特異度の高い腎尿細管機能障害マーカー候補である B2M 及び微量アルブミンの濃度には、長期継続投与試験（109MS303 試験）の観察期間を 7 年まで延長しても、経時的な変化は認められなかった。以上、BG00012 は海外及び日本人被験者を対象とした臨床試験でも腎事象又は尿路事象のリスク上昇と関連しなかった。

動物を用いた 2 年間がん原性試験で、ラット及びマウスに低発生率の腎尿細管腺腫及び癌が認められた。しかし、これはげっ歯類特異的な加齢性腎症の増悪による二次的なものであり、ヒト

との関連性は低いと考えられる。海外プラセボ対照試験では、悪性疾患の発現率はプラセボ群及び BG00012 群間で同程度であり、109MS305 試験（パート 1）では、プラセボ群の 1 例のみに悪性疾患が報告された。全体として、観察された悪性疾患の種類及び発現率は想定された背景発現率の範囲内であった。背景にリスク因子を有する外国人被験者に報告された腎細胞腫瘍の発現率は背景発現率の範囲内であった。市販後使用から報告された腎癌の発現率は、正常集団に報告された発現率の範囲内であった。

全体的にみると、BG00012 試験中に報告された心血管系事象データの分析結果は良好なものであり、BG00012 投与中に心臓の安全性上の懸念を示すシグナルは特定されなかった。

BG00012 の臨床開発及び市販後使用中、BG00012 に曝露した妊娠転帰は 203 件から得られ、このうち 114 件は前向き試験で報告された妊娠であった。今のところデータは少ないが、BG00012 への妊娠中の曝露に関連する胎児異常又は有害な妊娠転帰のリスク上昇のエビデンスはない。

市販後経験からの安全性データの収集から得られた安全性プロファイルは概ね臨床試験で観察されたものと類似していた。ただし、BG00012 投与との因果関係のエビデンスがある過敏症反応が報告されているため、添付文書に副作用として過敏症事象を追記している。

全体として、臨床試験及び市販後使用における BG00012 の忍容性は RRMS の外国人被験者及び日本人被験者のいずれも良好であり、安全性プロファイルは許容されるものであった。109MS305 試験（パート 2）の投与 48 週目までに最も多くみられた有害事象、特に注目すべき有害事象、及び臨床検査変数の変化に関する安全性プロファイルは、海外の患者を対象とした 24 週間の試験で示されたものと基本的に同様であった。中等度から重度の持続性リンパ球減少症の結果としての PML の重要な特定されたリスクは極めてまれであり、このリスクを最小限に抑えることは適切なリンパ球数モニタリングを通して可能である。

参考文献

- 1) Agarwal R, Panesar A, Lewis RR. Dipstick proteinuria: can it guide hypertension management? *Am J Kidney Dis.* 2002;39(6):1190-5. [\[M5.4-1\]](#)
- 2) Arnett PA, Strober LB. Cognitive and neurobehavioral features in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2011;11(3):411-24. [\[M5.4-3\]](#)
- 3) Dahl OP, Stordal E, Lydersen S, et al. Anxiety and depression in multiple sclerosis. A comparative population-based study in Nord-Trøndelag County, Norway. *Mult Scler.* 2009;15(12):1495-501. [\[M5.4-31\]](#)
- 4) Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler.* 2011;17(11):1276-81. [\[M5.4-37\]](#)
- 5) Patten SB, Beck CA, Williams JV, et al. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology.* 2003;61(11):1524-7. [\[M5.4-87\]](#)
- 6) Brønnum-Hansen H, Stenager E, Hansen T, et al. Survival and mortality rates among Danes with MS. *Int MS J.* 2006;13(2):66-71. [\[M5.4-15\]](#)
- 7) Sadovnick AD, Eisen K, Ebers GC, et al. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology.* 1991;41(8):1193-6. [\[M5.4-98\]](#)
- 8) Stenager EN, Stenager E, Koch-Henriksen N, et al. Suicide and multiple sclerosis: an epidemiological investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55(7):542-5. [\[M5.4-111\]](#)
- 9) Gheuens S, Wüthrich C, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy: why gray and white matter. *Annu Rev Pathol.* 2013;8:189-215. [\[M5.4-45\]](#)
- 10) Glasscock RJ. Is the presence of microalbuminuria a relevant marker of kidney disease? *Curr Hypertens Rep.* 2010;12(5):364-8. [\[M5.4-48\]](#)
- 11) Khan E, Batuman V, Lertora JJ. Emergence of biomarkers in nephropharmacology. *Biomark Med.* 2010;4(6):805-14. [\[M5.4-60\]](#)
- 12) Peterson PA, Evrin PE, Berggård I. Differentiation of glomerular, tubular, and normal proteinuria: determinations of urinary excretion of beta-2-macroglobulin, albumin, and total protein. *J Clin Invest.* 1969;48(7):1189-98. [\[M5.4-89\]](#)
- 13) Waring WS, Moonie A. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney

- injury. Clin Toxicol (Phila). 2011;49(8):720-8. [M5.4-124]
- 14) BfArM. BfArM Risk Information. Federal Institute for Drugs and Medical Devices. Published 2015 [Accessed 08 Jan 2016]. Available from:
www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/EN/RI/2015/RIdimethylfumarat.html[M5.4-11]
- 15) Nieuwkamp DJ, Murk JL, van Oosten BW, et al. PML in a patient without severe lymphocytopenia receiving dimethyl fumarate. N Engl J Med. 2015;372(15):1474-6. [M5.4-83]
- 16) Control CfD. Vital Statistics Report. Centers for Disease Control and Prevention. Published 2013 [Accessed 20 Feb 2015]. [M5.4-28]
- 17) Eurostat. Eurostat Statistics Explained: Mortality and Life Expectancy Statistics. Published 2012 [Accessed 20 May 2015]. Available from:
http://ec.europa.eu/eurostat/statistics_explained/index.php/Mortality_and_life_expectancy_statistics#Main_statistical_findings[M5.4-36]
- 18) Brass D, McKay P, Scott F. Investigating an incidental finding of lymphopenia. BMJ. 2014;348:g1721. [M5.4-14]
- 19) Castelino DJ, McNair P, Kay TW. Lymphocytopenia in a hospital population--what does it signify? Aust N Z J Med. 1997;27(2):170-4. [M5.4-19]
- 20) Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. Arthritis Rheum. 2012;64(9):3043-51. [M5.4-80]
- 21) Zonios D, Sheikh V, Sereti I. Idiopathic CD4 lymphocytopenia: a case of missing, wandering or ineffective T cells. Arthritis Res Ther. 2012;14(4):222. [M5.4-134]
- 22) Zonios DI, Falloon J, Bennett JE, et al. Idiopathic CD4+ lymphocytopenia: natural history and prognostic factors. Blood. 2008;112(2):287-94. [M5.4-133]
- 23) Ammon Avalos L, Galindo C, Li DK. A systematic review to calculate background miscarriage rates using life table analysis. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2012;94(6):417-23. [M5.4-2]
- 24) Garcia-Enguidanos A, Calle ME, Valero J, et al. Risk factors in miscarriage: a review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002;102(2):111-19. [M5.4-44]

- 25) CDC. Update on overall prevalence of major birth defects--Atlanta, Georgia, 1978-2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008;57(1):1-5. [\[M5.4-20\]](#)
- 26) Springett A, Budd J, Draper ES, et al. Congenital Anomaly Statistics 2012 England and Wales. London: British Isles Network of Congenital Anomaly Registers; 2014. [\[M5.4-110\]](#)