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
2.7.6 個々の試験のまとめ

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

2.7.6 見出し番号	試験番号	第 5 部目次番号
2.7.6.1 生物薬剤学試験		
2.7.6.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験		
2.7.6.1.1.1	109HV105 試験	5.3.1.1-1
2.7.6.1.1.2	C-1903 試験	5.3.1.1-2
2.7.6.1.1.3	FAG-201-FG-PK-02/02 試験	5.3.1.1-3
2.7.6.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性試験		
2.7.6.1.2.1	109HV107 試験	5.3.1.2-1
2.7.6.1.2.2	109HV109 試験	5.3.1.2-2
2.7.6.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態（PK）関連の試験		
2.7.6.3 臨床 PK 試験		
2.7.6.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験		
2.7.6.3.1.1	IKP/ID32 試験	5.3.3.1-1
2.7.6.3.1.2	FAG-201-FG-PK-03/04 試験	5.3.3.1-2
2.7.6.3.1.3	109HV106 試験	5.3.3.1-3
2.7.6.3.1.4	109HV102 試験	5.3.3.1-4
2.7.6.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験		
2.7.6.3.2.1	109MS101 試験	5.3.3.2-1
2.7.6.3.3 内因性要因を検討した PK 試験		
2.7.6.3.3.1	109HV108 試験	5.3.3.3-1
2.7.6.3.4 外因性要因を検討した PK 試験		
2.7.6.3.4.1	109HV103 試験	5.3.3.4-1
2.7.6.3.4.2	109HV104 試験	5.3.3.4-2
2.7.6.3.4.3	109HV113 試験	5.3.3.4-3
2.7.6.4 臨床薬力学（PD）試験		
2.7.6.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験		
2.7.6.4.1.1	IKP/ID33 試験	5.3.4.1-1
2.7.6.4.1.2	109HV101 試験	5.3.4.1-2
2.7.6.5 有効性及び安全性試験		
2.7.6.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験		
2.7.6.5.1.1	C-1900 試験	5.3.5.1-1
2.7.6.5.1.2	109MS301 試験	5.3.5.1-2
2.7.6.5.1.3	109MS302 試験	5.3.5.1-3
2.7.6.5.1.4	109MS305 試験（パート 1）	5.3.5.1-4
2.7.6.5.2 非対照試験		
2.7.6.5.2.1	109MS303 試験	5.3.5.2-1
2.7.6.5.2.2	109MS305 試験（パート 2）	5.3.5.2-2
2.7.6.5.4 その他の臨床試験		

2.7.6 見出し番号	試験番号	第 5 部目次番号
2.7.6.5.4.1	109MS201 試験	5.3.5.4-1
2.7.6.5.4.2	FAG-201-BG-PK-01/02 試験	5.3.5.4-2
2.7.6.5.4.3	109RA201 試験	5.3.5.4-3

2.7.6.1 生物薬剤学試験

2.7.6.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験

2.7.6.1.1.1 109HV105 試験

記載箇所：[5.3.1.1-1]

2.7.6.1.1.1.1 試験方法の要約

表 2.7.6.1.1.1.1-1 試験方法の要約

項目	内容
治験の標題	A Pharmacokinetics Profile Determination of BG00012 Standard Formulation and the BG00012 Active Pharmaceutical Ingredient (API) After a Single Oral Dose Administered to Healthy Male Volunteers
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： 健康被験者における BG00012 の現行の標準製剤及び原薬含有製剤（以下、API 製剤）の PK プロファイルを検討する。 主要な PK パラメーターは、投与開始から無限大時間までの濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）とした。 副次目的： BG00012 の現行の経口投与用標準製剤及び原薬をカプセルに充填した経口投与用 API 製剤の安全性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	本試験は、第 I 相単施設無作為化非盲検 2 剤 2 期クロスオーバーPK プロファイル試験である。 約 14 例の被験者を本試験に組み入れることとした。各被験者を 2 つの投与順序のいずれかに無作為化することとした。いずれの投与順序も同時に組み入れることとした。 投与順序 1： ● 第 1 期：約 7 例の被験者に BG00012 240 mg の経口投与用標準製剤を投与することとした。 ● 第 2 期：8 日以内の休薬期間後、被験者は実施医療機関へ戻り、BG00012 240 mg の経口投与用 API 製剤を投与することとした。 投与順序 2： ● 第 1 期：約 7 例の被験者に BG00012 240 mg の経口投与用 API 製剤を投与することとした。 ● 第 2 期：8 日以内の休薬期間後、被験者は実施医療機関へ戻り、BG00012 240 mg の経口投与用標準製剤を投与することとした。 全ての被験者は治験薬投与前の一晩及び投与後 4 時間を絶食とした。

項目	内容
治験の対象	健康成人男性
全ての選択基準	本試験への参加適格者は、第 1 期投与前日の無作為化時に以下の選択基準を満たすこととした。 (1) 試験の目的やリスクを理解することができ、同意文書に署名及び日付を記載でき、保護法で規定されている保健情報（PHI：protected health information）の開示と使用を承諾した者 (2) 同意取得時の年齢が 18～55 歳の男性 (3) 体重 50～110 kg の者 (4) 体格指数（BMI）が 19～30 kg/m^2 の者 (5) 試験期間中適切な避妊法を用いることができ、治験薬の最終投与後 30 日間避妊を継続できる者 (6) 非喫煙者であり、投与前日までの 6 ヵ月以内にタバコ及び噛みタバコを使用していない者 (7) スクリーニング時の身体検査及び心電図（ECG）で臨床的に重要な異常（治験責任医師による判断）がみられていない者
全ての除外基準	第 1 期投与前日の無作為化時に以下の除外基準に該当する者は、組入れから除外することとした。 (1) 悪性疾患の既往歴を有する者（基底細胞癌のある者で、試験登録前に完全に癌が切除された者は適格とした）。 (2) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の既往歴を有する者又は HIV 検査陽性の者 (3) 重度のアレルギー又はアナフィラキシー反応の既往歴を有する者 (4) 臨床的に重大な心疾患、内分泌疾患、血液疾患、肝疾患、免疫疾患、代謝疾患、泌尿器疾患、肺疾患、神経疾患、皮膚疾患、精神疾患、及び腎疾患、又はその他の重大な疾患の既往歴を有すると治験責任医師により判断された者 (5) 臨床的に重要な血液学的又は血液化学的臨床検査値異常と治験責任医師により判断された者、又はスクリーニング時のアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、ビリルビン、若しくはクレアチニンが高値、血小板若しくはヘモグロビンが低値、白血球（WBC）数が基準範囲外の者 (6) C 型肝炎ウイルス（HCV、HCV 抗体）、及び／又は B 型肝炎ウイルス（HBV、HBV 表面抗原及び／又は HBV コア抗体）検査で陽性歴のある者又は陽性である者 (7) スクリーニング時の尿検査において、蛋白尿 1+超、原因不明の血尿、又は糖尿が認められた者 (8) スクリーニング時、治験薬投与前日、又は治験薬投与前の収縮期血圧が持続して 150 mmHg 超又は 90 mmHg 未満である者 (9) 治験薬投与前日までの 2 週間以内に重篤な感染症（肺炎、敗血症など）が

項目	内容
	認められた者 (10) 治験薬投与前日までの 2 週間以内に症候性ウイルス感染又は細菌感染（上気道感染など）が認められた者 (11) 治験薬投与前日までの 3 ヵ月以内に手術（簡単な美容外科手術、軽微な口腔外科手術、又は治験責任医師により臨床的に重要と判断されないその他の処置を除く）を受けた者 (12) 過去に BG00012 の投与を受けた者 (13) 治験薬投与前日までの 30 日以内（又は当該薬剤の消失半減期［$t_{1/2}$］の 5 倍以上の期間）に、他の治験薬による治療又は研究目的の使用として承認された治療を受けた者 (14) 治験薬投与前日までの 2 週間以内に処方薬を服用した者 (15) 治験薬投与前日までの 7 日前以内に非処方薬（漢方製剤を含むがアセトアミノフェンは除く）を服用した者 (16) 現在、他の薬剤、生物製剤、又は医療機器の治験に参加している者 (17) 薬物又はアルコール乱用歴のある者（治験責任医師による判断)、スクリーニング時又は投与前日の薬物スクリーニング尿検査で陽性、若しくは投与前日の呼気アルコール検査で陽性の者 (18) 治験薬投与前日までの 1 ヵ月以内に献血（500 mL 以上）をした者 (19) 治験薬投与前日までの 48 時間以内に飲酒した者 (20) 治験薬投与前日までの 60 日以内に刺青又はボディピアス（イアリングを含む）の施術を受けた者 (21) 治験薬投与前日までの 48 時間以内に激しい運動(治験責任医師による判断)を行った者 (22) 計画どおり来院できない何らかの（身体的、精神的、又は社会的）状態を含めて、本治験実施計画書の要件を遵守する意思がないか又はできない者 (23) 治験責任医師及び／又は治験依頼者より、その他の理由により本試験参加に適さないと判断された者
目標症例数及び解析対象例数	目標症例数：14 例 ［目標症例数の設定根拠］ 正式な検出力に基づく症例数の決定は行わなかった。Biogen 社の先行試験のデータから、BG00012 240 mg 単回投与における $AUC_{0-\infty}$の平均値は 3.371 µg•hr/mL であり、標準偏差は 1.01 µg•hr/mL であった。本試験における症例数 14 例に基づき、現行の BG00012 240 mg 標準製剤に対する 95%信頼区間（CI）は 2.84～3.90 µg•hr/mL と予測された。API 製剤が標準製剤と差がなければ、AUC 及び 95% CI の推定値はほぼ同等であると予測された。 組入れ例数：14 例（投与順序 1［標準製剤、API 製剤の順］: 7 例、投与順序 2［API 製剤、標準製剤の順］: 7 例） 総投与症例数：14 例（投与順序 1［標準製剤、API 製剤の順］: 7 例、投与順序 2

項目	内容
	［API 製剤、標準製剤の順］: 7 例） PK 解析対象集団（2 種類の治験薬のどちらかを 1 回以上投与され、MMF の測定値が 1 つ以上得られた全ての被験者：13 例（標準製剤群：13 例、API 製剤群：13 例） 安全性解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者：13 例（標準製剤群：13 例、API 製剤群：13 例）
被験薬/ロット番号	標準製剤：BG00012 は、腸溶コーティングマイクロ錠を青色と白色のゼラチン硬カプセルに充填した経口製剤である。1 カプセルあたりフマル酸ジメチル 120 mg を含む。本試験に用いられた製剤は、BG00012 120 mg カプセル剤を含むキットとして実施医療機関へ出荷された。 ロット番号：[redacted] 投与方法：単回経口投与
対照薬/ロット番号	API 製剤：BG00012 の原薬バルクは白色から灰白色の結晶性の粉末である。BG00012 原薬は実施医療機関へ粉末の状態で供給され、経口投与用のゼラチン硬カプセルに充填したものを API 製剤とした。カプセルは、実施医療機関において現行の米国薬局方の調剤ガイドラインに従って準備された。 ロット番号：原薬のロット番号は [redacted] であった。充填に使用したカプセルは、サイズ 1 の透明なカプセルであり、ロット番号は [redacted] であった。実施医療機関で用意されたカプセルのロット番号は [redacted] であった。 投与方法：単回経口投与
投与期間	投与期間： 初回投与日の 28 日以内にスクリーニング来院を実施することとした。初回投与日の前日に適格被験者は実施医療機関に入院することとし、これを最初の入院期間（第 1 期）とした。被験者は投与日に投与を受け、投与後 24 時間以上（投与翌日）は入院することとした。被験者は次の入院来院（第 2 期）のために、第 1 期の開始 7 日後（必要であれば 8 日まで）に実施医療機関に戻ることとした。被験者は第 2 期の初回投与前日にチェックされ、投与日に投与を受け、投与後 24 時間以上（投与翌日）入院することとした。 追跡調査期間： 被験者は第 2 期の投与 4 日目に電話による安全性追跡調査を受けることとした。本試験への合計参加期間は、スクリーニング、投与、及び追跡調査期間を含めて 40 日までとした。
評価項目	PK 評価項目： BG00012 の濃度評価 両製剤における BG00012（BG00012 の主要代謝物である MMF として測定）の PK を評価するために、以下の血液検体採取を行うこととした： ● MMF 血中濃度測定用の PK 血液検体を、両製剤の投与 15 分前に採取することとした。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 時間に採取するこ

項目	内容
	ととした。 PK パラメーターの決定 各製剤について、以下の PK について決定することとした。 ● $AUC_{0-\infty}$ ● $t_{1/2}$ ● 最高血漿中濃度（C_{max}） ● 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}） ● ラグタイム（t_{lag}） ● 投与後 12 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-12}） 標準的な生物学的同等性の判定を実施することとしたが、生物学的同等性が本試験の目的ではなかった。本分析は、標準製剤及び API 製剤の PK プロファイルの差を特徴づけるために実施することとした。 薬力学的（PD）評価項目： 遺伝子系の発現をモニターすること及び PD マーカー候補を探すための、メッセンジャーリボ核酸（mRNA）の潜在的分析のため、全血検体及び末梢血の単核細胞検体を採取することとした。他のタンパク質ベースのバイオマーカー候補の評価についても、血清で実施した。 安全性評価項目： 臨床評価： BG00012 の安全性プロファイルを評価するため、以下の臨床評価を実施することとした。 ● 身体検査 ● バイタルサイン（心拍数、血圧、及び体温） ● 有害事象 臨床検査： BG00012 の安全性プロファイルを評価するために、以下の臨床検査を実施することとした。 ● 血液学的検査：ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、WBC 数（WBC 百分率）、及び血小板 ● 血液化学的検査：ナトリウム、カリウム、塩素、総ビリルビン、アルカリフォスファターゼ、ALT、AST、乳酸脱水素酵素、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、血中尿素窒素、クレアチニン、重炭酸塩、カルシウム、マグネシウム、リン酸、尿酸、及びブドウ糖 ● 尿検査：色、比重、pH、尿蛋白、尿糖、尿潜血、尿ケトン体、及び顕微鏡

項目	内容
	検査
解析方法	人口統計学的特性及び安全性： 被験者の人口統計学的特性及び背景情報は、要約統計量の要約表で示し、頻度分布も併せて示した。安全性評価では有害事象、臨床検査値評価、バイタルサイン、ECG、及び身体検査に焦点を当てた。有害事象の発現率は、重症度別／治験薬との因果関係別に、器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に表にまとめた。臨床検査値は推移表（高値／低値）に要約し、身体検査及びバイタルサインの異常所見の発現率を算出した。ベースライン時からの変化量は、治験責任医師が臨床的に重要であると判断した場合に記録した。 PK： 2 つの各投与期中、血漿中 BG00012 濃度（MMF 濃度として測定）の経時的推移データを収集した。それぞれの製剤に関して以下の PK 測定を行った。 ● $AUC_{0-\infty}$ ● $t_{1/2}$ ● C_{max} ● t_{max} ● t_{lag} ● AUC_{0-12} それぞれの製剤に関して上記の PK パラメーターについて要約統計量を示した。2 種類の BG00012 製剤の投与における $AUC_{0-\infty}$値の幾何平均の比に対する 90% CI を算出した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
公表論文	なし
試験期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の登録被験者の投与開始日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）
試験進行状況	完了（報告日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

2.7.6.1.1.1.2 被験者の内訳

14 例の被験者を本試験に組み入れた。各投与順序において 7 例が第 1 期を完了した。2 例（各投与順序のそれぞれ 1 例）が第 1 期完了後の休薬期間中に試験を中止した（理由：同意の撤回、その他）。残りの 12 例（各投与順序のそれぞれ 6 例）は第 2 期で投与を受け、試験を完了した。製剤別では、13 例が標準製剤、13 例が API 製剤の投与を受けた。

2.7.6.1.1.1.3 被験者の背景

2.7.6.1.1.1.3.1 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.1.1.1.3.1-1 に示す。

試験集団は、主に中年の白人男性であった。平均年齢は 38.6 歳（中央値：39.0 歳）であり、そ

の範囲は 18～55 歳であった。人種の内訳は、白人 11 例（79%）、黒人 2 例（14%）、及びアジア人 1 例（7%）であった。平均体重は 82.19 kg（中央値 : 83.25 kg）であり、その範囲は 69.5～96.6 kg であった。平均 BMI は 25.64 kg/m^2（中央値 : 24.90 kg/m^2）であり、その範囲は 22.5～29.6 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.1.1.1.3.1-1　人口統計学的特性

Page 1 of 3

	BG00012 Standard Formulation followed by BG00012 API	BG00012 API followed by BG00012 Standard Formulation	Total
Number of subjects dosed	7 (100)	7 (100)	14 (100)
Age (yrs)			
<20	1 (14)	1 (14)	2 (14)
20-29	0	1 (14)	1 (7)
30-39	2 (29)	3 (43)	5 (36)
40-49	2 (29)	0	2 (14)
50-59	2 (29)	2 (29)	4 (29)
n	7	7	14
Mean	41.4	35.9	38.6
SD	13.30	14.33	13.60
Median	48.0	34.0	39.0
Min, Max	18, 55	19, 55	18, 55
Sex			
Male	7 (100)	7 (100)	14 (100)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: /BG12HV/109HV105/CSR/T-DEMOG.SAS　　DATE: 16JUN2010

表 2.7.6.1.1.1.3.1-1　人口統計学的特性

Page 2 of 3

	BG00012 Standard Formulation followed by BG00012 API	BG00012 API followed by BG00012 Standard Formulation	Total
Race			
White	6 (86)	5 (71)	11 (79)
Black or African American	1 (14)	1 (14)	2 (14)
Asian	0	1 (14)	1 (7)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
Height (cm)			
n	7	7	14
Mean	177.1	180.9	179.0
SD	4.91	9.06	7.26
Median	180.0	179.0	179.5
Min, Max	172, 183	172, 200	172, 200
Weight (kg)			
n	7	7	14
Mean	81.91	82.47	82.19
SD	8.833	10.576	9.366
Median	82.60	86.30	83.25
Min, Max	70.2, 96.6	69.5, 95.6	69.5, 96.6

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: /BG12HV/109HV105/CSR/T-DEMOG.SAS　　DATE: 16JUN2010

表 2.7.6.1.1.1.3.1-1　人口統計学的特性

Page 3 of 3

	BG00012 Standard Formulation followed by BG00012 API	BG00012 API followed by BG00012 Standard Formulation	Total
BMI (kg/m^2)			
n	7	7	14
Mean	26.09	25.19	25.64
SD	2.171	2.733	2.417
Median	25.30	23.90	24.90
Min, Max	23.9, 29.6	22.5, 29.4	22.5, 29.6

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: /BG12HV/109HV105/CSR/T-DEMOG.SAS　　DATE: 16JUN2010

Source: 5.3.1.1-1 109HV105, Table 14-5

2.7.6.1.1.1.3.2 ベースラインの疾患特性

最もよくみられた既往歴は、HEENT（頭、眼、耳、鼻、喉）及び皮膚に関する疾患であり、いずれの疾患についても、投与順序 1（標準製剤、API 製剤の順）で 100%、投与順序 2（API 製剤、標準製剤の順）で 86%の被験者でみられた。

2.7.6.1.1.1.3.3 併用薬

試験期間中、併用薬を使用した被験者はいなかった。

2.7.6.1.1.1.4 治験実施計画書からの重要な逸脱

本試験の全体的な品質及び整合性に影響を及ぼすような治験実施計画書からの重要な逸脱は認められなかった。

2.7.6.1.1.1.5 投与状況

14 例全例が第 1 期を完了し、12 例が割り付けられた治療の第 2 期を完了した。12 例が両方の投与期を完了し、休薬期間をはさんで標準製剤及び API 製剤により BG00012 240 mg の投与を受け、合計 BG00012 480 mg を投与された。治験薬の投与に関する過誤はなかった。

2.7.6.1.1.1.6 PK

MMF のノンコンパートメント解析により得られた PK パラメーターの要約統計量を表 2.7.6.1.1.1.6-1 に、標準製剤及び API 製剤の両方を投与された 12 例における $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の統計学的比較の要約を表 2.7.6.1.1.1.6-2 に示す。

- 2 製剤の PK プロファイルは、腸溶コーティングマイクロ錠をカプセルに充填したもの（標準製剤）及び非腸溶コーティングの原薬をカプセルに充填したもの（API 製剤）に対して推定されたものであった。
- API 製剤の血漿中濃度 - 時間プロファイルは、標準製剤に比べて時間軸に沿って左にシフトし（t_{lag} が短く、t_{max} が早い）、C_{max} が低かった。観察されたシフトは、標準製剤のマイクロ錠の腸溶コーティングによるものと考えられた。
- AUC からわかるとおり、2 製剤で同様な総曝露量（相対的 BA）が得られた。$t_{1/2}$ についても同様であった。
- 過去に報告された健康被験者のデータと一致するように、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変動がみられた。

表 2.7.6.1.1.1.6-1　ノンコンパートメント解析により得られた PK パラメーターの要約

	BG00012 Standard Formulation	BG00012 API
AUC(0-inf) (h*ng/mL)		
n	13	13
Mean	3050.7	3021.7
SD	775.95	687.89
Median	3009.0	2874.0
Min, Max	2005, 4938	2132, 4336
T1/2 (h)		
n	13	13
Mean	0.92200	1.02132
SD	0.860956	0.469724
Median	0.60550	0.85730
Min, Max	0.4221, 3.5860	0.6044, 2.3050
Cmax (ng/mL)		
n	13	13
Mean	1747.7	1410.0
SD	335.71	969.31
Median	1770.0	1100.0
Min, Max	1230, 2250	647, 4350

NOTE: 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.
Abbreviations: inf=infinity.

SOURCE: /BG12HV/109HV105/CSR/T-PKALL.SAS　　DATE: 21MAY2010

表 2.7.6.1.1.1.6-1　ノンコンパートメント解析により得られた PK パラメーターの要約

Page 2 of 2

	BG00012 Standard Formulation	BG00012 API
Tmax (h)		
n	13	13
Mean	2.66	1.92
SD	1.079	1.222
Median	3.00	2.00
Min, Max	1.0, 5.0	0.5, 5.0
Tlag (h)		
n	13	13
Mean	0.73	0.00
SD	0.780	0.000
Median	0.50	0.00
Min, Max	0.0, 3.0	0.0, 0.0
Partial AUC(0-12) (h*ng/mL)		
n	13	13
Mean	3031.9	3004.0
SD	745.30	678.83
Median	2980.0	2870.0
Min, Max	1996, 4771	2123, 4255

NOTE: 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.
Abbreviations: inf=infinity.

SOURCE: /BG12HV/109HV105/CSR/T-PKALL.SAS　　DATE: 21MAY2010

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

表 2.7.6.1.1.1.6-2　$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の統計学的比較の要約

	Arithmetic Mean	SD	CV	Mean of Logs	SD of Logs	CV of Logs	Geometric Mean (a)	Geometric Mean Ratio (b)	90% CI of Geometric Mean Ratio (c)
AUC (0-inf) (h*ng/mL)									
BG00012 Standard Formulation	3137.8	741.04	23.6	8.03	0.219	2.73	3066.40	97.4%	(84.8%, 112.0%)
BG00012 API	3060.1	703.78	23.0	8.00	0.228	2.85	2987.87		
Cmax (ng/mL)									
BG00012 Standard Formulation	1790.0	312.35	17.4	7.48	0.182	2.44	1763.77	70.2%	(51.9%, 94.8%)
BG00012 API	1435.8	1007.72	70.2	7.12	0.523	7.34	1237.50		

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: /BG12HV/109HV105/CSR/T-PKANAL.SAS　　DATE: 21MAY2010

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

2.7.6.1.1.1.7 PD

潜在的なバイオマーカーの PD 評価には、末梢血細胞及び全血細胞中の還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸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）遺伝子の mRNA 発現の分析が含まれた。末梢血単核細胞は、RNA 分析の前に全血から分離された。定量的ポリメラーゼ連鎖反応法を用いて NQO-1 及び HO-1 の mRNA 発現分析を行った。NQO-1 及び HO-1 を分析した末梢血単核細胞及び全血 RNA 検体のデータより結果を導くことはできなかったが、これは治療期間が短く、被験者数が少なかったためである可能性が高いと考えられた。

2.7.6.1.1.1.8 安全性

2.7.6.1.1.1.8.1 有害事象

本試験でみられた全ての有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 9.1 を用いてコード化した。

有害事象の発現率の要約を表 2.7.6.1.1.1.8.1-1 に示す。

BG00012 の標準製剤の投与を受けた 13 例（標準製剤群）及び API 製剤の投与を受けた 13 例（API 製剤群）において、有害事象が報告された被験者数はそれぞれ 11 例（85%）及び 8 例（62%）であった。両製剤群のいずれの有害事象も軽度であり、中等度及び重度の有害事象はみられなかった。最もよくみられた有害事象（20%以上）の主な SOC は、「血管障害」が標準製剤群及び API 製剤群でそれぞれ 6 例（46%）及び 7 例（54%）、「全身障害および投与局所様態」がそれぞれ 7 例（54%）及び 4 例（31%）に発現した。最もよくみられた有害事象の PT は、潮紅が標準製剤群及び API 製剤群でそれぞれ 6 例（46%）及び 7 例（54%）、熱感がそれぞれ 6 例（46%）及び 3 例（23%）に発現した。治験薬と関連ありと判定された有害事象は、標準製剤群及び API 製剤群のそれぞれ 9 例（69%）及び 8 例（62%）で報告された。治験薬と関連ありと判定された有害事象は 2 製剤群間で同様であった。

表 2.7.6.1.1.1.8.1-1　有害事象の発現率の要約

	BG00012 Standard Formulation	BG00012 API
Number of subjects dosed	13 (100)	13 (100)
Number of subjects with an event	11 (85)	8 (62)
Number of subjects with a moderate or severe event	0	0
Number of subjects with a severe event	0	0
Number of subjects with a related event	9 (69)	8 (62)
Number of subjects with a serious event	0	0
Number of subjects discontinuing treatment due to an event	0	0
Number of subjects withdrawing from study due to an event	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: /BG12HV/109HV105/CSR/T-AESUMMARY.SAS　　DATE: 28APR2010

Source: 5.3.1.1-1 109HV105, Table 14-16

2.7.6.1.1.1.8.2 死亡

本試験期間中、死亡は認められなかった。

2.7.6.1.1.1.8.3 その他の重篤な有害事象

本試験期間中、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.1.1.8.4 その他の重要な有害事象

本試験期間中、投与中止又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.1.1.8.5 臨床検査値及びバイタルサイン

安全性評価により、ベースライン時からの変化が臨床的に重要又は有害事象として報告された臨床検査値、バイタルサイン、又は身体的所見は、いずれの製剤群においてもみられなかった。

2.7.6.1.1.1.9 結論

- 標準製剤又は API 製剤による BG00012 240 mg 単回投与の忍容性は、健康被験者に対して良好であった。
- 全ての有害事象の重症度は軽度であり、最もよくみられた有害事象はいずれの製剤群においても潮紅及び熱感であった。その他の安全性パラメーターの分析より、臨床的に重要又は有害事象として報告された臨床検査、バイタルサイン、又は身体検査の異常値はなかった。
- PK 所見は、腸溶コーティングを施した標準製剤の徐放性をもとに予測したとおりであり、健康被験者を対象とした試験での既知の PK データと一致していた。

2.7.6.1.1.2 C-1903 試験

記載箇所：[5.3.1.1-2]

2.7.6.1.1.2.1 試験方法の要約

表 2.7.6.1.1.2.1-1 試験方法の要約

項目	内容
治験の標題	A Single-Center, Randomized, Crossover Study to Investigate Possible Food Effects on BG00012, When Administered as Single Oral Doses in Healthy Volunteers
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： 有効性を定量化するために標準的な薬物動態（PK）パラメーターを用いた BG00012 由来フマル酸ジメチル（DMF）の吸収における食事の影響を検討する。 副次目的： BG00012 の最高血漿中濃度（C_{max}）を測定する（フマル酸モノメチル［MMF］により測定）。また、BG00012 の安全性及び忍容性を評価する。
治験方法	本試験は単施設無作為化 2 期クロスオーバー試験である。治療群への割付けは、性別によって層別化した。 被験者は 2 つの治療群のうち、どちらか一方に無作為割付けされた。 投与順序 1 約 18 例が I 期の空腹時に BG00012 240 mg（120 mg カプセル剤を 2 個）の投与を受けることとした。投与後 6～10 日の II 期では、食後に BG00012 の投与を受けることとした。 投与順序 2 約 18 例が I 期の食後に BG00012 240 mg の投与を受けることとした。投与後 6～10 日の II 期では、空腹時に BG00012 の投与を受けることとした。 男性及び女性被験者における高カロリー、高脂肪食（800～1000 カロリーで、全カロリーの約 50%が脂肪由来）の影響を検討するため、本試験を実施することとした。
治験の対象	健康成人被験者
全ての選択基準	候補者は試験登録来院時に本試験の以下の選択基準を満たすこととした。 (1) 書面で同意文書が得られる者 (2) 同意取得時の年齢が 18～55 歳の者 (3) 女性被験者は閉経後 12 ヵ月以上、避妊手術を受けている、又は避妊法（バリア避妊法と殺精子剤、子宮内器具とバリア避妊法又は殺精子剤、経口避妊薬とバリア避妊法又は殺精子剤）に明記されている方法

項目	内容
	のうち2つを試験期間中に実施する者。また、スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性で、投与前日の尿妊娠検査が陰性の者 (4) 体格指数が 18.0～30.0 kg/m^2 の者
全ての除外基準	候補者は試験登録来院時に以下の除外基準に抵触する場合は、本試験の登録から除外することとした。 既往歴 (1) 悪性疾患、治験責任医師の判定により臨床的に重大なアレルギー、心疾患（重大な心電図［ECG］異常所見を含む）、内分泌疾患、血液疾患、肝疾患、免疫疾患、代謝疾患、泌尿器疾患、肺疾患、神経疾患、皮膚疾患、精神疾患、腎疾患、及び／又はその他の重大な疾患の既往歴を有する者 (2) フマル酸、フマル酸誘導体、又は治験薬の賦形剤に対する過敏症を有する者 (3) 治験責任医師の判定により重大な不法薬物乱用歴又はアルコール乱用歴を有し、及び／又はスクリーニング時の尿検査で陽性の者 (4) 胃腸出血又は潰瘍の既往歴を有する者 (5) 3ヵ月以内に手術（簡単な美容外科手術又は軽微な口腔外科手術を除く）を受けた者 (6) 治験薬投与前2週間以内に 38°C を超える発熱を呈する者又は症候性ウイルス感染若しくは細菌感染が認められた者 (7) スクリーニング前1ヵ月以内に重篤な限局性感染症（蜂巣炎、膿瘍など）又は全身性感染症（肺炎、敗血症など）が認められた者 (8) ヘマトクリット、ヘモグロビン、白血球数、及び血小板などの臨床的に重大な血液学的検査値異常を有すると治験責任医師により判定された者 (9) 臨床的に重大な血液化学的検査値異常を有すると治験責任医師により判定された者 (10) アラニン･アミノトランスフェラーゼ／血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準値を外れる者 (11) スクリーニング時に C 型肝炎抗体、B 型肝炎表面抗原、又はヒト免疫不全ウイルス抗体検査が陽性であった者 治療歴 (12) FUMADERM®の試験に過去に参加したことがある又は BG00012 若しくは DMF の治療歴がある者 (13) 治験薬投与前 3 ヵ月以内に他の治験薬又は研究目的の使用として承認された治療を受けた者 (14) 治験薬投与前1ヵ月以内に予防接種／ワクチン接種をした者

項目	内容
	(15) 治験薬投与前 48 時間以内に処方薬及び／又は一般用医薬品（ビタミン、ミネラルサプリメントを含む）による治療を受けた者 その他 (16) 試験期間中にバリア避妊法を用いる意思がない男性 (17) 試験期間中に授乳中、妊娠中、又は妊娠を検討している女性 (18) スクリーニング前 1 ヵ月以内に献血（1 単位以上）をした者 (19) 治験薬投与前 48 時間以内に激しい運動（治験責任医師により判断）をした者 (20) 治験薬投与前 48 時間以内に飲酒した者 (21) 現在、他の薬剤又は医療機器の治験に参加している者 (22) 追跡調査期間の来院／計画どおりの投薬に影響を及ぼす可能性がある何らかの（身体的、精神的、又は社会的）状態を含めて、本治験実施計画書の要件を遵守する意思がないか又はできない者 (23) 治験責任医師又は治験依頼者より、その他の理由により本試験参加に適さないと判断された者
目標症例数及び解析対象例数	目標症例数：36 例（どちらか一方の性別が 22 例［60%］を超えないこと） ［目標症例数の設定根拠］ 特記しない限り、解析は[redacted]（[redacted]）（[redacted]、[redacted]、[redacted]）を用いて実施することとした。 空腹時投与した BG00012 240 mg と食後投与した BG00012 240 mg の生物学的同等性を示すため、評価項目として $AUC_{0-\infty}$を用いることとした。BG00012 の食事の影響に関する過去の生物学的同等性試験における$AUC_{0-\infty}$の解析から、240 mg 単回投与後の対数値の標準偏差は 0.18 であることが示された。本試験でも同等の標準偏差が認められたと仮定して、症例数 30 例（各投与群 15 例）により幾何平均値の比に対する 90%信頼区間（CI）が生物学的同等性の許容域である 80～125%の範囲に完全に収まることを検出する 90%の検出力が得られると考えられた。脱落率及び欠測値を有する被験者の割合を 20%と仮定して、評価可能症例 30 例を得るための総症例数として 36 例を登録することとした。 組入れ例数：36 例（無作為割付けされた被験者） 投与順序 1：19 例 ・I 期：BG00012 240 mg を空腹時投与し、6～10 日間の休薬期間を設けた。 ・II 期：BG00012 240 mg を食後投与した。 投与順序 2：17 例 ・I 期：BG00012 240 mg を食後投与し、6～10 日間の休薬期間を設けた。 ・II 期：BG00012 240 mg を空腹時投与した。 総投与症例数：36 例（無作為割付けされ、BG00012 240 mg の投与を 1 回

項目	内容
	以上受けた被験者） 生物学的同等性解析対象集団：33 例（無作為割付けされ、空腹時及び食後に BG00012 240 mg の投与を受け、重大な治験実施計画書からの逸脱がなく、評価可能な PK プロファイルが得られている被験者） 安全性解析対象集団：36 例（治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者）
被験薬/ロット番号	本試験で被験者は BG00012 240 mg の投与を計 2 回受けた。各被験者は 2 つの投与期間（空腹時、食後）でそれぞれ BG00012 240 mg（120 mg を 2 個）の単回投与を受けた。 ロット番号：[redacted]
対照薬/ロット番号	該当なし
投与期間	各被験者に 2 つの投与期間があり、投与期間の間に 6～10 日の休薬期間を設け、全体の期間は約 2 週間であった。
評価項目	PK 評価項目： BG00012（MMF［DMF の主要代謝物］により測定）の PK 特性を評価するために以下の項目を測定した。 ● C_{max} ● 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}） ● 無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$） ● 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_{last}） ● 消失半減期（$t_{1/2}$） ● 見かけの分布容積（V_z/F） ● 見かけの全身クリアランス（CL/F） 薬力学的（PD）評価項目： 将来的な解析のために以下の PD 用検体を採取した： ● 血清のプロテオーム解析 ● 全血から得たメッセンジャーリボ核酸のマイクロアレイ解析 安全性評価項目： BG00012 の安全性を評価するため、以下の項目を測定した ● 身体検査（バイタルサイン［体温、心拍数、仰臥位血圧］など） ● 12 誘導 ECG ● 有害事象 ● 血液化学的検査 ● 血液学的検査 ● 尿検査 また、DMF の代謝物であるギ酸及びメタノール濃度を血液検体から測定した。

項目	内容
解析方法	BG00012 の空腹時投与と食後投与における $AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比に対する 90% CI を求めることにより、2 つの片側仮説を有意水準 α=0.05 で検定した。対数変換データに対する生物学的同等性の基準として標準的な 80～125%を用いた。データは自然対数変換し、投与順序、同一投与順序の被験者、投与期、及び食事の有無を因子とする分散分析モデルを用いて対数変換データを解析した。投与順序の影響は個体間変動を用いて検討し、投与期又は食事の有無による差を分散モデル解析から推定した個体内変動を用いて比較した。CI は従来の（最短の）CI アプローチによって求めた。この方法は、生物学的同等性に関する Schuirmann の 2 つの片側検定手順と同等である（Chow and Liu, 1992）。得られた CI を元の尺度に逆変換することにより、比に対する 90% CI を求めた。
治験責任医師	[redacted], [redacted], [redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
公表論文	なし
試験期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の完了日）
試験進行状況	完了（報告日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

2.7.6.1.1.2.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1.1.2.2-1 に示す。

36 例の被験者が本試験に登録され、空腹時及び食後投与の異なる投与順序に無作為割付けされた。

19 例が投与順序 1 に、17 例が投与順序 2 に無作為割付けされた。無作為割付けされた 36 例のうち、34 例（94%）が、BG00012 の空腹時及び食後投与を行った。2 例が空腹時投与のみ行った。したがって、36 例が BG00012 の空腹時投与を行い、34 例が食後投与を行った。2 例（6%）が試験から脱落した。また、1 例（被験者 377* ）において明らかな消失相が認められなかったため、I 期における PK パラメーターが得られなかったことより、本症例も生物学的同等性解析から除外した。

表 2.7.6.1.1.2.2-1 被験者の内訳

Page 1 of 2
Part 1: Overall and Treatment Period 1

	BG00012 Fasting Diet then BG00012 Fed Diet	BG00012 Fed Diet then BG00012 Fasting Diet	Total
Number of subjects randomized	19 (100)	17 (100)	36 (100)
Total number of subjects withdrawn	2 (11)	0	2 (6)
Adverse event	1 (5)	0	1 (3)
Lost to follow-up	0	0	0
Consent withdrawn	1 (5)	0	1 (3)
Investigator decision	0	0	0
Subject non-compliance	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	0	0
Number of subjects dosed in Treatment Period 1	19 (100)	17 (100)	36 (100)
Number of subjects withdrawn during Treatment Period 1	0	0	0
Adverse event	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0
Investigator decision	0	0	0
Subject non-compliance	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	0	0
Number of subjects withdrawn during washout prior to Treatment Period 2	2 (11)	0	2 (6)
Adverse event	1 (5)	0	1 (3)
Lost to follow-up	0	0	0
Consent withdrawn	1 (5)	0	1 (3)
Investigator decision	0	0	0
Subject non-compliance	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/C-1903/CSR/T-DISC-SEQ.SAS DATE: 23MAR2006

表 2.7.6.1.1.2.2-1 被験者の内訳

Withdrawals by Sequence
Page 2 of 2
Part 2: Treatment Period 2

	BG00012 Fasting Diet then BG00012 Fed Diet	BG00012 Fed Diet then BG00012 Fasting Diet	Total
Number of subjects dosed in Treatment Period 2	17 (89)	17 (100)	34 (94)
Number of subjects withdrawn during Treatment Period 2	0	0	0
Adverse event	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0
Investigator decision	0	0	0
Subject non-compliance	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/C-1903/CSR/T-DISC-SEQ.SAS DATE: 23MAR2006

Source: 5.3.1.1-2 C-1903, Table 10.1-1

2.7.6.1.1.2.3 登録中止の内訳

本試験において、2 例（6%）が試験から脱落した。

- 被験者 378* は、BG00012 の空腹時投与後、II 期の前の休薬期間中に同意の撤回により試験から脱落した。
- 被験者 379* は、BG00012 の空腹時投与後、II 期の前の休薬期間中に有害事象により試験から脱落した。

2.7.6.1.1.2.4 被験者の背景

2.7.6.1.1.2.4.1 人口統計学的特性

本試験に登録された被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.1.1.2.4.1-1 に示す。

本試験の被験者 36 例のうち、男性は 21 例（58%）、女性は 15 例（42%）であった。34 例（94%）が白人、1 例（3%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人であり、1 例（3%）はその他に分類された。年齢の中央値は 36 歳（範囲：20～55 歳）であり、体重の中央値は 71.8 kg（範囲：56.4～91.5 kg）であった。人口統計学的特性は投与順序 1 及び 2 における被験者間で同様であった。

したがって、本試験における PK 解析に影響を及ぼすようなベースライン時の人口統計学的特性に不均衡は認められなかった。

表 2.7.6.1.1.2.4.1-1　人口統計学的特性

	BG00012 Fasting Diet then BG00012 Fed Diet	BG00012 Fed Diet then BG00012 Fasting Diet	Total
Number of subjects dosed	19 (100)	17 (100)	36 (100)
Age (yrs)			
<20	0	0	0
20-29	4 (21)	7 (41)	11 (31)
30-39	7 (37)	5 (29)	12 (33)
40-49	6 (32)	5 (29)	11 (31)
>49	2 (11)	0	2 (6)
n	19	17	36
Mean	37.8	33.4	35.7
SD	9.75	9.19	9.63
Median	37.0	34.0	36.0
Min, Max	20, 55	21, 48	20, 55
Sex			
Male	11 (58)	10 (59)	21 (58)
Female	8 (42)	7 (41)	15 (42)
Race			
White	18 (95)	16 (94)	34 (94)
Black or African American	1 (5)	0	1 (3)
Other	0	1 (6)	1 (3)
Asian	0	0	0
Weight (kg)			
n	19	17	36
Mean	75.01	72.56	73.85
SD	10.166	11.334	10.649
Median	76.60	71.10	71.80
Min, Max	56.4, 91.5	57.3, 91.3	56.4, 91.5

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/C-1903/CSR/T-DEMOG.SAS DATE: 23MAR2006

Source: 5.3.1.1-2 C-1903, Table 10.2-1

2.7.6.1.1.2.4.2　併用薬及び併用療法

本試験期間中に 9 例（25%）の被験者で併用療法が報告された。最も多く用いられた併用療法

はパラセタモールであり、4 例（11%）で報告された。この他に 2 例以上で報告された併用療法はなかった。また、何らかの非薬物併用療法を報告した症例はなかった。

2.7.6.1.1.2.5 治験実施計画書からの重要な逸脱

PK 解析結果に有意な影響を及ぼすような治験実施計画書からの逸脱はみられなかった。

2.7.6.1.1.2.6 PK 評価

生物学的同等性解析対象集団の 33 例の被験者における空腹時及び食後投与による平均血漿中 MMF 濃度の経時的推移を図 2.7.6.1.1.2.6-1 に示す。

下図より、食後投与時に比べ空腹時投与における t_{max} は短く、C_{max} は高かった。

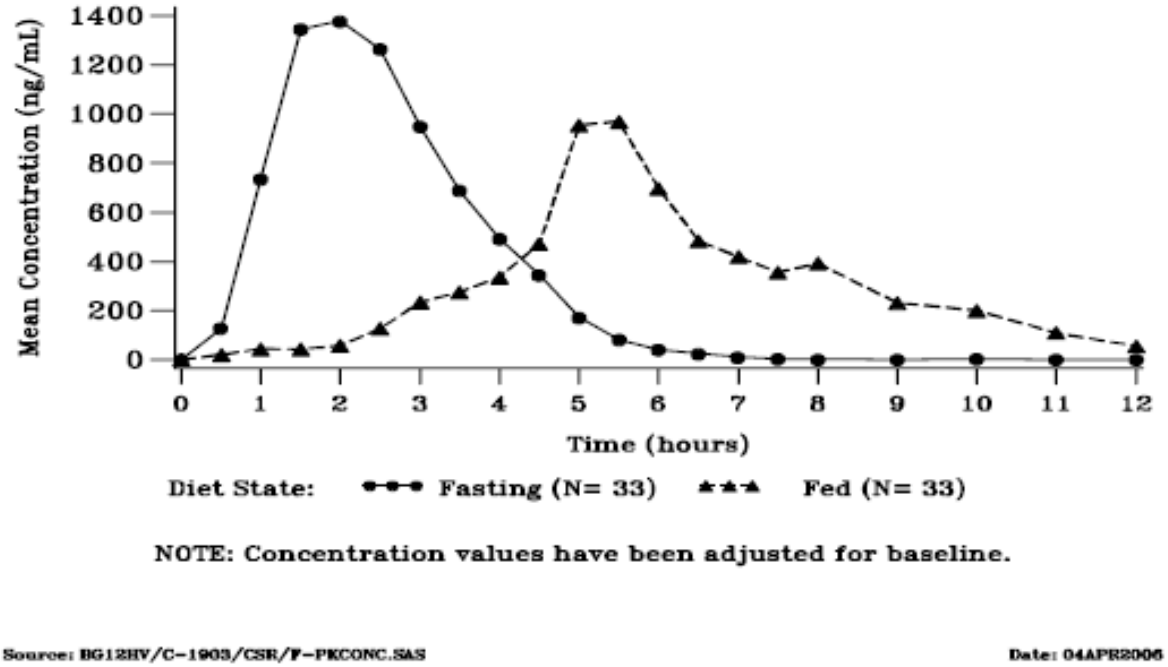


図 2.7.6.1.1.2.6-1 平均血漿中 MMF 濃度の経時的推移
（生物学的同等性解析対象集団）

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

$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、及び AUC_{last} の生物学的同等性解析結果を表 2.7.6.1.1.2.6-1 に示す。

ANOVA モデルに基づく空腹時投与の食後投与に対する $AUC_{0-\infty}$の最小二乗平均の比は 103%（90% CI：96～110%）であり、AUC_{last} の最小二乗平均の比は 108%（90% CI：102～114%）であった。$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{last} のいずれも生物学的に同等とみなされる許容範囲である 80～125%の範囲内にあった。

ANOVA モデルに基づく空腹時投与の食後投与に対する C_{max} の最小二乗平均の比は 160%（90% CI：141～182%）であり、生物学的に同等とみなされる許容範囲である 80～125%の範囲を外れていた。

1 例（被験者 380* ）では食後投与後に特殊な PK プロファイルを示した。実施医療機関からは投与における過誤が発生したというような報告はなかった。PK プロファイルの消失相が平坦であったことにより、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ が非常に大きい値となった。$AUC_{0-\infty}$の高値が CI の幅を増大

させた。このことから、被験者　380*　を除外して再解析を行い、90% CI を求めた。その結果を表 2.7.6.1.1.2.6-2 に示す。被験者　380*　を除外した際の空腹時投与の食後投与に対する $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗平均の比は 105%（90% CI：100～111%）であった。

また、追加的調査で被験者　380*　を含めたノンパラメトリック解析を実施したところ、空腹時投与の食後投与に対する $AUC_{0-\infty}$ の比に対するノンパラメトリック解析から得られた Hodges-Lehmann 推定値は 105%（90% CI：99～111%）であった。

表 2.7.6.1.1.2.6-1　生物学的同等性解析

Population (n= 33)	Arithmetic Mean	SD	CV	Geometric Mean (a)	Mean of Logs	SD of Logs	CV for Logs	Bioequivalence Estimate (b)	Bioequivalence 90% CI (c)
AUCinf (h*ug/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		
Cmax (ug/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		
AUClast (h*ug/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 Cmax were transformed back from the logarithmic scale based on least square estimates from the analysis of variance adjusting for subjects and periods.
(c) Values were based on the classical (shortest) interval approach.

SOURCE: BG12HV/C-1903/CSR/PK-BIOEQ.SAS　　DATE: 03APR2006

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

表 2.7.6.1.1.2.6-2　生物学的同等性解析（被験者 380*　を除外した再解析）

Population (n= 32)	Arithmetic Mean	SD	CV	Geometric Mean (a)	Mean of Logs	SD of Logs	CV for Logs	Bioequivalence Estimate (b)	Bioequivalence 90% CI (c)
AUCinf (h*ug/mL)									
BG00012 Fasting State	3.9	1.2	30.5	3.8	1.3	0.3	21.8	105	100 - 111
BG00012 Fed State	3.7	0.9	24.1	3.6	1.3	0.2	17.5		
Cmax (ug/mL)									
BG00012 Fasting State	2.2	0.7	32.8	2.1	0.8	0.3	44.5	158	139 - 180
BG00012 Fed State	1.4	0.5	37.3	1.3	0.3	0.4	148.3		
AUClast (h*ug/mL)									
BG00012 Fasting State	3.9	1.2	30.6	3.8	1.3	0.3	21.9	109	103 - 115
BG00012 Fed State	3.6	0.9	24.6	3.5	1.2	0.2	18.5		

(a) Antilog of LS mean estimate from crossover analysis of variance model.
(b) Values for AUC and Cmax were transformed back from the logarithmic scale based on least square estimates from the analysis of variance adjusting for subjects and periods.
(c) Values were based on the classical (shortest) interval approach.

SOURCE: BG12HV/C-1903/CSR/PK-BIOEQE1.SAS　　DATE: 03APR2006

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

＊新薬承認情報提供時に置換えた

概して、食後と比較して空腹時の方が t_{max} が短く、C_{max} が高かった。その他の点では、食事条件とその他の PK パラメーターの間に顕著な差はみられなかった。

食事条件間の PK パラメーターにおいて、性別に特異的な顕著な差はみられなかった。性別による比較から、食事条件に関係なく女性で曝露量がわずかに高いことが示された。

投与前後でメタノールは検出されなかった。投与前から投与後まで、ギ酸の平均濃度に顕著な変化はみられなかった。

2.7.6.1.1.2.7 PD

PD は将来的な解析のために検体を採取したため、本 CSR では解析していない。

2.7.6.1.1.2.8 安全性

2.7.6.1.1.2.8.1 有害事象

本試験でみられた全ての有害事象は、MedDRA バージョン 7.1 を用いてコード化した。

有害事象の発現率の要約を表 2.7.6.1.1.2.8.1-1 に示す。

本試験で 36 例（100%）に 1 件以上の有害事象が発現し、36 例中 34 例（94%）が空腹時投与後に、34 例中 25 例（74%）が食後投与後に有害事象が発現した。

最もよくみられた有害事象は、潮紅（空腹時投与 : 94%、食後投与 : 68%）、錯感覚（22%、9%）、そう痒症（17%、12%）、頭痛（14%、6%）、浮動性めまい（11%、6%）、及び悪心（8%、6%）であった。潮紅と錯感覚は空腹時投与と食後投与間で顕著な違いが認められた。本試験期間中に重度の有害事象はみられなかった。

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象は、空腹時投与で 33 例（92%）に、食後投与で 22 例（65%）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定されたのは潮紅のみであった。

表 2.7.6.1.1.2.8.1-1 有害事象の発現率の要約

	BG00012 Fasting State	BG00012 Fed State	Total
Number of subjects dosed	36 (100)	34 (100)	36 (100)
Number of subjects with an adverse event	34 (94)	25 (74)	36 (100)
Number of subjects with a moderate or severe event	5 (14)	4 (12)	9 (25)
Number of subjects with a severe event	0	0	0
Number of subjects with a unlikely, likely or definitely related event	34 (94)	25 (74)	36 (100)
Number of subjects with a likely or definitely related event	34 (94)	24 (71)	35 (97)
Number of subjects with a definitely related event	33 (92)	22 (65)	35 (97)
Number of subjects with a serious event	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/C-1903/CSR/AE-SUM.SAS DATE: 23MAR2006

Source: 5.3.1.1-2 C-1903, Table 12.1-1

2.7.6.1.1.2.8.2 死亡

本試験期間中、死亡は認められなかった。

2.7.6.1.1.2.8.3 その他の重篤な有害事象

本試験期間中、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.1.2.8.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.1.1.2.8.4.1 投与中止に至った有害事象

1 例の被験者（被験者 381* ）が有害事象のために試験を中止した。本被験者は 3[redacted] 歳の女性で、単純ヘルペスにより試験を中止した。既往歴には口唇ヘルペス（[redacted] 年に診断）と時折の腰痛があった。本事象の発現時に併用薬は使用していなかった。

[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日に本被験者は空腹時にのみ BG00012 の投与を受けた。[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日に被験者は下唇に口唇ヘルペスができたと症状を訴えた。全血算値及び肝機能検査値に異常は認められなかった。[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日に本被験者はアシクロビル軟膏の治療を開始した。治験責任医師は本事象を中等度と評価し、治験薬と「おそらく関連あり」と判定した。被験者は [redacted]年 [redacted] 月

[redacted]日の休薬期間中に試験を中止した。実施医療機関は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本事象より回復したと報告した。

2.7.6.1.1.2.8.5 臨床検査値及びバイタルサイン

2.7.6.1.1.2.8.5.1 臨床検査

本試験期間中に空腹時投与の 30 例中 11 例（37%）及び食後投与の 33 例中 6 例（18%）に乳酸脱水素酵素で低値への推移がみられた。また、空腹時投与の 24 例中 12 例（50%）及び食後投与の 20 例中 7 例（35%）に重炭酸塩で低値への推移がみられた。

本試験期間中に空腹時投与の 34 例中 9 例（26%）及び食後投与の 31 例中 6 例（19%）にケトン体で陽性への変化がみられた。また、空腹時投与の 32 例中 7 例（22%）及び食後投与の 32 例中 5 例（16%）にたん白質で陽性への変化がみられた。

これらの変化は臨床的に重大ではないと判定された。

2.7.6.1.1.2.8.5.2 バイタルサイン、身体的所見及び体重

本試験期間中に空腹時投与及び食後投与の被験者に ECG における臨床的に重大な異常値への変化は認められなかった。

バイタルサインは、体温（38°C 超及びベースライン時から 1°C 以上上昇）に異常値は認められなかったが、脈拍数の増加（120 bpm 超及びベースライン時から 30 bpm 超増加）、脈拍数の減少（50 bpm 未満及びベースライン時から 20 bpm 超減少）、拡張期血圧（50 mmHg 未満及びベースライン時から 20 mmHg 超低下）の副次基準を用いたときにも異常値は認められなかった。

本試験期間中に空腹時投与の被験者のみに身体検査においてベースライン時からの変化がみられ、ヘルペスが 3 例及び発疹が 1 例であった。空腹時投与の 33 例中 4 例（12%）でベースライン時からの変化がみられたが、食後投与の被験者ではベースライン時からの変化はみられなかった。

2.7.6.1.1.2.9 結論

BG00012 を健康被験者に空腹時又は食後に単回経口投与したときの好ましい安全性プロファイルと良好な忍容性が示された。空腹時及び食後に BG00012 を投与したときの $AUC_{0-\infty}$及び AUC_{last} に関しては生物学的同等性が示されたが、C_{max} に関しては示されなかった。概して、食後投与と比較すると空腹時投与の t_{max} は短く、C_{max} は高かった。それ以外にはその他の PK パラメーターに食事条件における顕著な差はみられなかった。また、食事条件における PK パラメーターに性別特異的な差はみられなかったが、女性ではおおむね曝露量が高かった。

2.7.6.1.1.3 FAG-201-FG-PK-02/02 試験

記載箇所：[5.3.1.1-3]

2.7.6.1.1.3.1 試験方法の要約

表 2.7.6.1.1.3.1-1 試験方法の要約

項目	内容
治験の標題	A Phase I, Open-Label, Randomised, Two-Period Cross-Over Trial To Investigate the Possible Food Interaction Of FAG-201, Administered As Single Oral Dose In Healthy, Male, Caucasian Subjects
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： 血漿中濃度から薬物動態（PK）パラメーター（主要パラメーター：ベースラインから最終測定可能濃度までの AUC［AUC_{0-t}］、無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積［$AUC_{0-\infty}$］、及び最高血漿中濃度［C_{max}］、副次パラメーター：最高血漿中濃度到達時間［t_{max}］、血漿中濃度の見かけの最終消失速度定数［λ_z］、及び消失半減期［$t_{1/2}$］）を推測することにより、フマル酸ジメチル（DMF）の主要代謝物（フマル酸モノメチル［MMF］及びフマル酸）の PK を測定する。 副次目的： バイタルサイン（血圧、脈拍数、及び体温）の測定、試験期間内であらかじめ規定された時点での臨床検査値の測定、並びに試験期間中にみられた有害事象により、安全性及び忍容性を評価する。
治験方法	本試験は、1 カプセルあたりフマル酸ジメチル（DMF）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剤（BG00012）2 個を単回経口投与したときの DMF に及ぼす食事の影響を検討する第 I 相無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験である。BG00012 は空腹時又は約 700 kcal の朝食（標準食）摂取後に投与した。 スクリーニング検査： 被験者は投与前日までの 21 日以内に適格性のスクリーニングを受けた。スクリーニングの実施内容は、同意書への署名、選択基準及び除外基準の確認、人口統計学的特性、身体検査、既往歴（喫煙、アルコール、キサンチン、及び薬剤の摂取量など）、12 誘導心電図（ECG）、血圧、脈拍数、体温、臨床検査パラメーター（血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、B 型肝炎表面抗原［HBsAg］、C 型肝炎ウイルス［HCV］、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1 及び HIV-2 抗体検査、薬物スクリーニング尿検査、呼気アルコール検査）、並びに合併症、前治療、及び併用治療の記録作成であった。

項目	内容
	試験手順（第 1 期及び第 2 期）： 各投与期において、外来被験者は投与前日（投与前約 22 時間）に絶食で実施医療機関に入院し、臨床検査値を測定した。 入院被験者は、投与前日の夜に実施医療機関に入院し、薬物スクリーニング尿検査及び呼気アルコール検査を行った。 被験者は一晩中（投与前日から投与日）絶食とした。被験者は、投与日の空腹時又は軽い軽食を摂取後に 200 mL の水道水とともに BG00012 の単回経口投与を受けた。朝食（標準食）は治験薬投与前 30 分に提供された。投与後 5 時間まで 1 時間おきに 100 mL の水道水を摂取した。空腹時投与の被験者は投与後 5 時間まで食事は許可されなかった。PK パラメーター測定用の血液検体は、投与前及び治験実施計画書で規定された時点で採取した。バイタルサイン（血圧、脈拍数、及び体温）及び臨床検査パラメーターは治験実施計画書で規定された時点で測定した。有害事象は試験期間を通じて観察した。 追跡調査期間： 被験者は第 2 期の最終投与後 7 日間以上入院したままで追跡調査を行った。追跡調査では、身体検査、バイタルサイン（血圧、脈拍数、及び体温）、体重、12 誘導 ECG、臨床検査（血液学的検査、血液化学的検査、及び尿検査）の測定を実施した。
治験の対象	白人健康成人男性
全ての選択基準	以下の基準を全て満たす者： (1) 試験の情報並びに試験参加について考える十分な時間及び機会が与えられ、文書により同意が得られた者 (2) 年齢が 18～45 歳の白人男性 (3) 体格指数（BMI）が 18～28 kg/m^2 の者 (4) 非喫煙者又は 1 日 10 本以下（又は同等）の喫煙者 (5) 呼気アルコール検査及び薬物スクリーニング尿検査で陰性の者 (6) HBsAg、HCV、並びに HIV-1 及び HIV-2 抗体検査で陰性の者 (7) 既往歴、身体検査、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、及び脈拍数）、12 誘導 ECG、並びに臨床検査パラメーター（血液学的検査、血液化学的検査、及び尿検査）により測定された一般的な健康状態が治験責任医師により良好と判断された者。基準値範囲外の臨床検査値の軽微な逸脱は、治験責任医師により臨床的に重要でないと判断された場合は許容された。 (8) 試験の全ての要件を遵守する意志があり、遵守できる者
全ての除外基準	以下の基準のいずれかに該当する者： (1) 身体検査、バイタルサイン、12 誘導 ECG、又は臨床検査パラメーターに臨床的に重大な異常（治験責任医師による判断）が認められる者

項目	内容
	(2) 臨床的に重大な神経疾患、胃腸疾患、腎疾患、肝疾患、心疾患、精神疾患、肺疾患、代謝疾患、内分泌疾患、血液疾患、又はその他の重大な疾患を有する者若しくは既往歴を有する者 (3) スクリーニング時に安静にしてから 3 分後の仰臥位血圧が 150/90 mmHg 超又は 100/60 mmHg 未満の者 (4) スクリーニング時に安静にしてから 3 分後の仰臥位脈拍数が 40～90 bpm の範囲外にある者 (5) 治験薬投与前 2 ヵ月以内に献血（約 500 mL）又は同等の出血をした者 (6) 薬剤アレルギーの既往歴又は治験薬に化学的に関連する薬剤に対するアレルギーを有する者 (7) 治験薬投与前 4 週間以内に臨床的に重大な疾患を有する者 (8) 治験薬投与前 6 ヵ月以内にアルコール常用歴（エタノールとして 35 g／日以上）又は薬物乱用歴のある者、若しくはスクリーニング時の臨床検査値によりそのような乱用が示唆される者 (9) キサンチンの摂取が過剰（1 日にコーヒー5 杯以上）な者 (10) 治験薬投与前 2 週間以内に処方薬又は一般用医薬品による治療を受けている若しくは実施医療機関の入院時に治験薬以外の治療を受けている者（ただし、パラセタモール 1000 mg 以下を除く） (11) 治験薬投与前 1 ヵ月以内に何らかの治験薬の投与を受けた者 (12) 治験薬投与前 30 日以内に主要臓器又は器官に影響を与えると知られているバルビツール酸塩、フェノチアジン、シメチジンなどの治療を受けた者
目標症例数及び解析対象例数	目標症例数：12 例 ［目標症例数の設定根拠］ 本試験は探索的試験であるため、正式な症例数の算定を実施しなかった。選択した 12 例の目標症例数は、FDA が推奨するデザイン（FDA Draft Guideline: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies, October 2001［以下、ガイドライン］）に従って設定した。 組入れ例数：12 例 総投与症例数：12 例 PK 解析対象集団（[redacted] の PK 解析担当者により、試験中止例又は欠測値がある被験者を PK 評価に含めるか否かについて判定された被験者）：12 例 安全性解析対象集団（試験治療完了の有無にかかわらず、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者）：12 例
被験薬/ロット番号	フマル酸ジメチル（BG00012）：120 mg／カプセル 投与方法：各被験者はクロスオーバーデザインとして、空腹時又は約

項目	内容
	700 kcal の朝食（標準食）摂取後に DMF 120 mg を含有する BG00012（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剤）2 個を単回経口投与した。 ロット番号：[redacted]
対照薬/ロット番号	該当なし
投与期間	両投与期は各 2 日間とした。
評価項目	PK 評価項目： DMF の主要代謝物（MMF 及びフマル酸）の血漿中濃度から PK パラメーター（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、t_{max}、C_{max}、λ_z、及び $t_{1/2}$）を算出した。 主要パラメーター：AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} 副次パラメーター：t_{max}、λ_z、及び $t_{1/2}$ 安全性評価項目： 有害事象、バイタルサイン、ECG、体温、臨床検査（血液学的検査、血液化学的検査、尿検査）
解析方法	カテゴリー変数については、被験者数、絶対度数、及び相対度数を示し、連続変数については、被験者数、算術平均値、SD、変動係数（適切な場合）、中央値、最小値、及び最大値を示した。 PK に関して、幾何平均値及び幾何標準偏差を算出した。測定された全ての変数及び算出されたパラメーターは個々に一覧を示し、要約統計量を要約した。 PK パラメーターは[redacted]（[redacted]）を用いて算出した。統計解析は、[redacted] コンピュータプログラム（[redacted] System for [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）を用いて実施した。 PK 解析及び安全性解析は、[redacted]（[redacted]、[redacted]）によって実施された。 有害事象は、WHO Adverse Reaction Terminology（WHOART）を用いて基本語（PT）別及び器官別大分類（SOC）別にコード化した。 臨床検査パラメーターは、被験者ごとに一覧表を作成した。基準値外の値は注記し、別表に示した。 ECG 記録の所見は、被験者ごとに一覧表を作成した。 バイタルサイン（血圧及び脈拍数）は一覧表を作成し、要約表（平均値、中央値、SD、最小値、最大値、及び被験者数）を作成した。 その他の変数に関する統計解析：人口統計学的データ（年齢、体重、身長、及び BMI など）については一覧表を作成し、要約表（平均値、中央値、SD、最小値、最大値、及び被験者数）を作成した。他のベースライン変数（既往歴及び身体検査など）について、被験者ごとに一覧表を作成した。

項目	内容
	また、喫煙歴、アルコール、キサンチン、及び薬剤の使用量について、被験者ごとに一覧表を作成した。 併用薬は、WHO Drug dictionary 及び原薬の国際一般名（INN）を用いてコード化した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
公表論文	なし
試験期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の登録被験者のスクリーニング実施日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終追跡調査日）
試験進行状況	完了（報告日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

2.7.6.1.1.3.2 被験者の内訳

本試験全体で 12 例の白人健康成人男性が登録し、治験薬の投与を受けた。全ての被験者が治験実施計画書に従って試験を完了した。

2.7.6.1.1.3.3 被験者の背景

2.7.6.1.1.3.3.1 人口統計学的特性

本試験に登録された被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.1.1.3.3.1-1 に示す。

本試験の解析対象集団の年齢の範囲が 18～45 歳（平均値：30.6 歳）、身長の範囲が 173～190 cm（平均値：180.7 cm）、体重の範囲が 59.9～95.3 kg（平均値：77.48 kg）、BMI の範囲が 19.6～27.2 kg/m^2（平均値：23.72 kg/m^2）であった。

12 例中 7 例が 10 本以下／日の喫煙者で、12 例中 9 例がエタノールとして 35 g／日以下の飲酒をし、12 例中 11 例がキサンチン含有飲料を 5 杯以下／日を摂取していた。

表 2.7.6.1.1.3.3.1-1 人口統計学的特性

Variable [N=12]	Unit	Mean	SD	Range (minimum / maximum)
Age	years	30.6	8.73	18 to 45
Body height	cm	180.7	5.88	173 to 190
Body weight	kg	77.48	9.13	59.9 to 95.3
BMI	kg / m^2	23.72	2.25	19.6 to 27.2

Reference: Section 14.1 and Appendix 16.2.4.1.

Source: 5.3.1.1-3 FAG-201-FG-PK-02/02, Table 4

2.7.6.1.1.3.3.2 前治療及び併用療法

スクリーニングの 11 日前に 1 例が治療を受けた。

被験者 a* は有害事象として報告された pharyngitis のため、N-アセチルシステインの投与（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から同年 [redacted] 月 [redacted] 日まで 100 mg／日）を受けた。

2.7.6.1.1.3.4 治験実施計画書からの重要な逸脱

本試験で重大な逸脱はみられなかった。また、プロトコール違反もみられなかった。

2.7.6.1.1.3.5 投与状況

本試験で治験薬の投与を受けたのは 12 例であった。

本試験全体で BG00012（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剤）48 個が被験者に投与された。各被験者は 2 回の単回経口投与を受け、各投与期に 2 個（DMF 120 mg ／個含有）のカプセル剤が投与された。

2.7.6.1.1.3.6 有効性

本試験において、有効性評価は行わなかった。

2.7.6.1.1.3.7 PK

MMF の PK パラメーターの要約を表 2.7.6.1.1.3.7-1 に、MMF の PK パラメーターの推定値及び 90%信頼区間（CI）を表 2.7.6.1.1.3.7-2 に示す。また、血漿中 MMF 濃度を図 2.7.6.1.1.3.7-1 に示す。

744 検体（= 2 × 12 × 31）中 310 検体（42%）で MMF が定量可能であった（定量限界：0.10 μg/mL）。フマル酸が定量可能な検体はなかった（定量限界：0.27 μg/mL）。このため、MMF の PK 結果のみを以下に示す。

ガイドラインで定義された統計基準に基づいて評価した結果、BG00012 の総曝露量は食事の影響を受けなかった。MMF の総曝露量は、朝食（標準食）摂取後に BG00012 を投与したときよりも空腹時に BG00012 を投与したときの方がわずかに高かった。AUC_{last} に基づく AUC 比は 1.04 であった。$AUC_{0-\infty}$の AUC 比は 1.03 であった。

MMF の C_{max} の平均値は、食後投与時の方が空腹時投与と比較して約 5%高かった。みられた差は統計学的に有意ではなかったが、C_{max} の 90% CI は 86～128%で、あらかじめ規定された許容範囲の 80～125%をわずかに外れた。

食後投与時の t_{max} の平均値は、空腹時投与後の 2.3 時間から 4.3 時間に延長した。さらに、t_{max} の範囲は、2.0 時間から 2.8 時間に延長した。

空腹時投与後の見かけの $t_{1/2}$ は、食後投与時と比較して約 0.25 時間延長した。これは少量の MMF が全身循環にしばらく経ってから到達することによって引き起こされることが示唆された。その結果、空腹時投与後の AUC の外挿部分の方がやや大きかった。このことは、外挿した AUC に対する AUC 比が若干小さくなることが示された。

以上の結果より、低脂肪食（標準食）を摂取した被験者において、BG00012 の C_{max} に関する 90% CI はあらかじめ規定された許容範囲（90% CI：80～125%）をわずかに外れるものの、曝露量には食事の影響がないことが示唆された。

表 2.7.6.1.1.3.7-1 MMF の PK パラメーターの要約

Treatments	Parameter	Unit	Mean[1]	SD[1]	Minimum	Median	Maximum
Treatment A (fasted)	$AUC_{(0-\infty)}$	[mg*h/l]	2.84	1.30	2.07	2.63	4.38
	$AUC_{(0-t)}$	[mg*h/l]	2.71	1.32	1.93	2.41	4.26
	C_{max}	[mg/l]	1.71	1.49	0.82	1.85	2.94
	$t_{½}$	[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)	$AUC_{(0-\infty)}$	[mg*h/l]	2.92	1.19	2.09	2.89	3.82
	$AUC_{(0-t)}$	[mg*h/l]	2.82	1.20	2.02	2.81	3.72
	C_{max}	[mg/l]	1.80	1.17	1.37	1.72	2.45
	$t_{½}$	[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

[1] Geometric mean and SD for $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$ and C_{max}
Reference: Section 14.2.3

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

表 2.7.6.1.1.3.7-2 MMF の PK パラメーターの推定値及び 90% CI の要約

Parameter	Unit	Lower 90% CL	Point Estimater	Upper 90% CL	Std. Error	p-Value
$AUC_{(0-\infty)}$	[mg*h/l]	0.9500	1.0259	1.1079	0.04243	0.5603
$AUC_{(0-t)}$	[mg*h/l]	0.9600	1.0427	1.1325	0.04558	0.3804
C_{max}	[mg/l]	0.8569	1.0487	1.2834	0.1114	0.6788
$t_{½}$	[h]	0.3286	0.6492	0.9698	0.1253	0.0755
λ_z	[1/h]	1.1773	1.3434	1.5095	0.1089	0.0038
t_{max}	[h]	1.6616	1.8818	2.1020	0.2784	<.0001

Reference: Appendix 16.2.10.3

Source: 5.3.1.1-3 FAG-201-FG-PK-02/02, Table 6

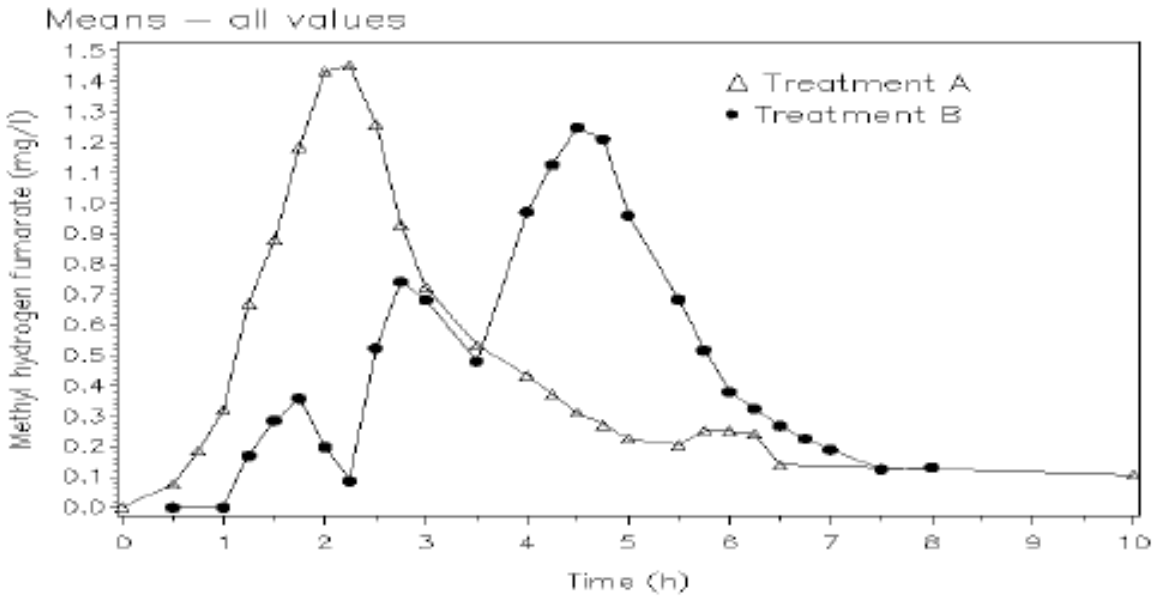


図 2.7.6.1.1.3.7-1　血漿中 MMF 濃度（算術平均）の推移

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

2.7.6.1.1.3.8　安全性

2.7.6.1.1.3.8.1　有害事象

本試験でみられた全ての有害事象は、WHOART を用いてコード化されていたため、CSR どおり記載した。

有害事象の発現率の要約を表 2.7.6.1.1.3.8.1-1 に示す。

BG00012 を空腹時投与した被験者では、8 例に 10 件の有害事象が発現した。1 件（被験者 a* の flushing）の有害事象を除いて、有害事象は全て軽度であった。全ての有害事象は治験責任医師に治験薬との因果関係が関連あるかもしれないと判定された。空腹時投与した被験者において、flushing の発現は BG00012 投与後 20 分から 3 時間 1 分の間にみられた。

朝食（標準食）を摂取後に BG00012 を投与した被験者では、11 例に 13 件の有害事象が発現した。1 件（被験者 a* の中等度の flushing）の有害事象を除いて、有害事象は全て軽度であった。また、被験者 b* の upper respiratory tract infection 及び被験者 c* の tachycardia を除いて、全ての有害事象は治験責任医師により治験薬との因果関係が関連あるかもしれないと判定された。これらの upper respiratory tract infection 及び tachycardia は、治験薬との因果関係が「おそらく関連なし」と判定された。朝食（標準食）を摂取した被験者において、flushing の発現は BG00012 投与後 2 時間 15 分から 4 時間 23 分の間にみられた。

最もよくみられた治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」と判定された有害事象は flushing で、空腹時投与した 8 例と朝食（標準食）摂取後投与した 10 例に発現した。治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」と判定されたその他の有害事象は、headache 及び dizziness であった。

1 件の tachycardia の転帰について、被験者に何度も連絡を試みたが追跡調査不能となり、試験終了まで不明であった。その他の有害事象は、試験終了までに消失した。

本試験期間中に消化管関連の有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.1.1.3.8.1-1 有害事象の発現率の要約

	Treatment A FAG-201 (240 mg dimethyl fumarate to fasting subjects)		Treatment B FAG-201 (240 mg dimethyl fumarate after intake of a continental breakfast)		No Treatment		All
Subjects evaluated	N=12		N=12				
Number of Subjects with Adverse Events	8 (38.1%)		11 (52.4%)		2 (9.5%)		21
Number of Adverse Events	10 (38.5%)		13 (50%)		3 (11.5%)		26
Organ Class* Preferred Term	N	Intensity	N	Intensity	N	Intensity	
Vascular (Extracardiac) Disorders							
Flushing	7 (70.0%)	mild	9 (69.2%)	mild			16
	1 (10.0%)	moderate	1 (7.7%)	moderate			2
Centr. & Periph. Nervous System Disorders							
Dizziness	1 (10.0%)	mild			1 (33.3%)	mild	2
Headache	1 (10.0%)	mild	1 (7.7%)	mild	1 (33.3%)	mild	3
Heart Rate & Rhythm Disorders							
Tachycardia			1 (7.7%)	mild			1
Respiratory System Disorders							
Upper Respiratory Tract Infection			1 (7.7%)	mild	1 (33.3%)	mild	2

* All adverse events were coded acccording to WHOART
Reference: Sections 14.3.1.1, 14.3.1.2 and Appendix 16.2.7

Source: 5.3.1.1-3 FAG-201-FG-PK-02/02, Table 8

2.7.6.1.1.3.8.2 死亡

本試験期間中、死亡は認められなかった。

2.7.6.1.1.3.8.3 その他の重篤な有害事象

本試験期間中、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.1.3.8.4 中止に至った有害事象

本試験において、投与中止又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.1.3.8.5 臨床検査値及びバイタルサイン

2.7.6.1.1.3.8.5.1 臨床検査

臨床検査値で特筆すべき事項があった検査項目はなかった。

2.7.6.1.1.3.8.5.2 バイタルサイン、身体的所見及び体重

本試験との因果関係が全くない色素性母斑の切除後（第 2 期の後に実施）の状態であった 1 例を除き、スクリーニング時の所見と比較して、追跡調査期間の身体検査で変化はみられなかった。

ECG で最もよくみられた異常所見は、洞性徐脈及び不完全右脚ブロックであった。さらに、ボーダーラインの QTc 間隔延長、QTc 間隔延長、第一度房室ブロック、及び洞性頻脈がみられた。全ての ECG の異常所見は、治験責任医師により臨床的な意義はないと判断された。

2.7.6.1.1.3.9 結論

BG00012 投与後の MMF の総曝露量に対する食事の影響はみられなかった。C_{max} の 90% CI は 86～128%で、許容範囲の 80～125%の範囲からわずかに外れた。食後投与時の C_{max} の平均値は、空腹時投与後に比べて約 5%高かった。食後投与時の t_{max} は、空腹時投与後に比べて顕著に延長した。

一晩絶食で過ごした後に BG00012 を投与したときの PK プロファイルは、朝食（標準食）摂取後に BG00012 を投与したときと比較して、より早く出現する t_{max} についてより均一であった。

最もよくみられた治験薬との因果関係が関連あるかもしれないと判定された有害事象は、先行して実施された BG00012 の第 I 相試験でもみられた flushing であった。臨床検査値又は心血管パラメーターにおいて、BG00012 の臨床的に重大な影響は認められなかった。

結論として、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剤 2 個（各カプセル剤に DMF 120 mg 含有）を空腹時又は朝食（標準食）摂取後に白人健康成人男性に対して単回経口投与したとき、BG00012 は安全でかつ忍容性は良好であると評価された。

2.7.6.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性試験

2.7.6.1.2.1 109HV107 試験

記載箇所：[5.3.1.2-1]

2.7.6.1.2.1.1 試験方法の要約

表 2.7.6.1.2.1-1 試験方法の要約

項目	内容
治験の標題	A Randomized, Two-Period Crossover Study in Healthy Volunteers to Establish the Bioequivalence of BG00012 Given as a Single Capsule and Given as Two Capsules
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ● 健康被験者における薬物動態（PK）プロファイルの比較による対照製剤（BG00012 の 120 mg カプセル剤 2 個）と被験製剤（BG00012 の 240 mg カプセル剤 1 個）の生物学的同等性を確立する。 副次目的： ● 健康被験者において、対照製剤の安全性及び忍容性を検討し、被験製剤と比較する。 ● 対照製剤及び被験製剤の副次 PK パラメーターを評価する。
治験方法	本試験は、第 I 相単施設非盲検 2 剤 2 期クロスオーバーPK 試験である。約 80 例の被験者を 2 つの投与順序のうちいずれかに 1 : 1 の比で無作為割付けした。どちらかの性別の被験者が 60%（約 48 例）を超えないこととした。2 つの投与群は同時に登録した。2 投与期間の間に 3～7 日間の休薬期間を設定した。 投与順序 1： ● 第 1 期：対照製剤 ● 第 2 期：被験製剤 投与順序 2： ● 第 1 期：被験製剤 ● 第 2 期：対照製剤 全ての被験者は、治験薬投与前の一晩及び投与後 4 時間にわたり絶食とした。各投与前 12～24 時間は食事及び水分摂取を可能とした。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。
治験の対象	健康成人
全ての選択基準	以下の基準を全て満たす者： (1) 試験の目的やリスクを理解することができ、同意文書に署名及び日付を記載でき、保護法で規定されている保健情報（PHI : protected health

項目	内容
	information）の開示と使用を承諾した者 (2) 同意取得時の年齢が 18～55 歳の者 (3) 体格指数（BMI）が 19～30 kg/m^2 の者 (4) 試験期間中、適切な避妊法を用いることができ、治験薬最終投与後 30 日間避妊を継続できる者。 (5) 非喫煙者であり、投与前日までの 6 ヵ月以内に噛みタバコ又はニコチン製品を使用していない者 (6) スクリーニング時の身体検査及び心電図（ECG）に臨床的に重要な異常（治験責任医師による判断）がみられていない者
全ての除外基準	以下の基準のいずれかに該当する者： (1) 悪性疾患の既往歴を有する者（基底細胞癌のある者で、試験登録前に完全に癌が切除された者は適格とした） (2) ヒト免疫不全ウイルスに対する検査で陽性歴がある者又は陽性である者 (3) 重度のアレルギー反応又はアナフィラキシー反応の既往歴を有する者 (4) 臨床的に重大な心疾患、内分泌疾患、血液疾患、肝疾患、免疫疾患、代謝疾患、泌尿器疾患、肺疾患、神経疾患、皮膚疾患、精神疾患、腎疾患、又はその他の重大な疾患の既往歴を有すると治験責任医師により判断された者 (5) 臨床的に重大な血液学的検査値又は血液化学的検査値異常と治験責任医師により判断された者、又はスクリーニング時のアラニン・アミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸トランスフェラーゼ、総ビリルビン、若しくはクレアチニンのいずれかが基準値上限を超える者、スクリーニング時の血小板数、ヘモグロビンのいずれかが基準値下限未満、又はスクリーニングの白血球数が基準値外の者 (6) C 型肝炎ウイルス又は B 型肝炎ウイルス（HBV、HBV 表面抗原及び／又は HBV コア抗体）に対する検査で陽性歴のある者又はスクリーニング時の抗体検査で陽性である者 (7) スクリーニング時の尿検査において、蛋白尿が 1+超、原因不明の血尿、又は糖尿が認められる者 (8) スクリーニング時、治験薬投与前日、又は治験薬投与前の収縮期血圧が持続して 150 mmHg 超又は 90 mmHg 未満である者 (9) 治験薬投与前日までの 2 ヵ月以内に重篤な感染（肺炎、敗血症など）が認められた者 (10) 治験薬投与前日までの 14 日以内に症候性ウイルス感染又は細菌感染（上気道感染など）が認められた者 (11) 治験薬投与前日までの 3 ヵ月以内に手術（簡単な美容外科手術、軽微な口腔外科手術、又は治験責任医師により臨床的に重要と判断されな

項目	内容
	いその他の処置を除く）を受けた者 (12) 試験期間中に妊娠中、授乳中、又は妊娠を検討している女性 (13) 過去に本治験薬の投与を受けた者 (14) 治験薬投与前日までの 30 日以内（又は当該薬剤の消失半減期［$t_{1/2}$］の 5 倍以上の期間）に、他の治験薬による治療若しくは研究目的の使用として承認された治療を受けた者 (15) 治験薬投与前日までの 14 日以内に処方薬による治療を受けた者。ただし、治験薬投与前 28 日間にわたって処方薬のホルモン避妊薬の用法用量が安定している者は適格とした。 (16) 治験薬投与前日までの 7 日以内に非処方薬（漢方製剤を含むがアセトアミノフェンを除く）を服用した者 (17) 薬物又はアルコール乱用歴（治験責任医師による判断）のある者、スクリーニング又は投与前日の薬物スクリーニング尿検査の結果が陽性、若しくは治験薬投与前日の呼気アルコール検査の結果が陽性の者 (18) 治験薬投与前日までの 30 日以内に献血（500 mL 以上）をした者 (19) 治験薬投与前日までの 48 時間以内に飲酒した者 (20) 治験薬投与前 7 日以内にグレープフルーツ又はグレープフルーツを含む食品を摂取した者 (21) 治験薬投与前日までの 60 日以内に刺青又はボディピアス（イアリングを含む）の施術を受けた者 (22) 治験薬投与前日までの 48 時間以内に激しい運動（治験責任医師による判断）を行った者 (23) 計画どおり来院できない何らかの（身体的、精神的、又は社会的）状態を含めて、本治験実施計画書の要件を遵守する意思がないか又はできない者 (24) 治験責任医師又は治験依頼者より、その他の理由により本試験参加に適さないと判断された者 (25) 現在、他の薬剤、生物製剤、又は医療機器の臨床試験に現在参加している者
目標症例数及び解析対象例数	目標症例数：80 例 ［目標症例数の設定根拠］ 目標症例数は、自然対数変換した AUC データを用いるクロスオーバーデザインに対する Schuirmann の 2 つの片側 t 検定を用いて算出した。2 つの有効成分含量間における対数変換した C_{max} の差の標準偏差（SD）は 0.53 と仮定した。この情報に基づき、1 つの投与順序あたり評価可能症例 32 例により、片側有意水準 0.05 で、2 製剤の C_{max} 値の予測される比が 1 であると仮定して、C_{max} に関して 80～125%の範囲で 2 製剤が生物学的に同等であることを確認できる 90%の検出力が得られるものと考えられた。 対応する対数変換された AUC の測定値の差に対して推定される SD が

項目	内容
	C_{max} 値の差の SD よりも低いと仮定すると、AUC の評価項目に関して、本症例数により得られる検出力は 90%を超えると考えられる。被験者の 20%が本試験の 2 投与期間を完了する前に脱落するか、又は PK パラメーターに欠測値があると仮定して、評価可能例 64 例を得るために健康被験者 80 例を本試験に登録することとした。 組入れ例数：81 例 投与順序 1（第 1 期：対照製剤［BG00012 120 mg × 2］＋第 2 期： 被験製剤［BG00012 240 mg × 1］）：41 例 投与順序 2（第 1 期：被験製剤［BG00012 240 mg × 1］＋第 2 期：対照製剤［BG00012 120 mg × 2］）：40 例 総投与症例数（治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者）：81 例（第 1 期：対照製剤　41 例、被験製剤　40 例）、77 例（第 2 期：被験製剤　41 例、対照製剤　36 例） 治験薬の投与を受けた被験者数：77 例 PK 解析対象集団（被験製剤又は対照製剤の投与を 1 回以上受け、測定可能な MMF 濃度データを 1 つ以上得られた被験者）：被験製剤又は対照製剤の投与を受けた 81 例（対照製剤　41 例、被験製剤　40 例）、被験製剤及び対照製剤の投与を受けた 77 例（被験製剤　41 例、対照製剤　36 例） 安全性解析対象集団（治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者）：81 例（投与順序 1：41 例、投与順序 2：40 例）
被験薬/ロット番号	BG00012 製剤：フマル酸ジメチル 240 mg 含有 投与方法：被験製剤 1 個を 1 回、経口投与する。 ロット番号：[redacted]
対照薬/ロット番号	BG00012 製剤：フマル酸ジメチル 120 mg 含有 投与方法：対照製剤 2 個を 1 回、経口投与する。 ロット番号：[redacted]
投与期間	試験期間の範囲は、各被験者で 10～35 日間とした。
評価項目	PK 評価項目： BG00012 の薬理学的活性代謝物であるフマル酸モノメチル（MMF）濃度の測定のため、各投与期中に試料を採取した。以下の PK パラメーターを BG00012（MMF 濃度により測定）の PK 特性を評価するために推定した。 $AUC_{0-\infty}$、C_{max}、AUC_{0-12}、CL/F、t_{max}、t_{lag} 安全性評価項目： バイタルサイン、身体検査、12 誘導心電図（ECG）、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、併用療法及び処置の記録、並びに有害事象により安全性を評価した。
解析方法	PK：

項目	内容
	対照製剤と被験製剤の PK に関する同等性を示すため、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} を主要評価項目として用いた。被験製剤の対照製剤に対する幾何平均値の比の 90%信頼区間（CI）を算出して、有意水準 α=0.05 で 2 つの片側仮説を検定した。標準的な同等性の基準である 80～125%を生物学的同等性の許容範囲として用いた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
公表論文	なし
試験期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の登録被験者の投与開始日）～[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）
試験進行状況	完了（報告日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

2.7.6.1.2.1.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1.2.1.2-1 に示す。

本試験において、1 施設で 81 例を登録した。被験者は 2 つの投与順序のうちいずれかに無作為割付けされ、投与順序 1（対照製剤、被験製剤の順）は 41 例、投与順序 2（被験製剤、対照製剤の順）は 40 例であった。登録した 81 例全例が無作為化されて第 1 期に参加し、このうちの 77 例が第 2 期で投与を受け、試験を完了した。41 例が投与順序 1 を完了した。投与順序 2 の 4 例が第 1 期の後の休薬期間中に試験を中止し、2 例が有害事象、1 例が同意の撤回、もう 1 例は治験責任医師の判断により中止した。81 例が被験製剤の投与を受け、77 例が対照製剤の投与を受けた。したがって、77 例が対照製剤と被験製剤の両製剤の投与を受けた。

表 2.7.6.1.2.1.2-1　被験者の内訳

Page 1 of 3

	Two 120 mg BG00012 capsules followed by One 240 mg BG00012 capsule	One 240 mg BG00012 capsule followed by Two 120 mg BG00012 capsules	Total
Number of subjects randomized	41 (100)	40 (100)	81 (100)
Number of subjects who withdrew prior to dosing in Period 1	0	0	0
Number of subjects who completed study	41 (100)	36 (90)	77 (95)
Number of subjects who withdrew from study	0	4 (10)	4 (5)
Adverse event	0	2 (5)	2 (2)
Lost to follow-up	0	0	0
Consent withdrawn	0	1 (3)	1 (1)
Investigator decision	0	1 (3)	1 (1)
Death	0	0	0
Other	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV107/CSR/T-BL-ACCSUB-SEQ.SAS　　DATE: 01DEC2011

表 2.7.6.1.2.1.2-1　被験者の内訳

Page 2 of 3

	Two 120 mg BG00012 capsules followed by One 240 mg BG00012 capsule	One 240 mg BG00012 capsule followed by Two 120 mg BG00012 capsules	Total
Number of subjects dosed in Period 1	41 (100)	40 (100)	81 (100)
Number of subjects who withdrew from study during Period 1	0	0	0
Adverse event	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0
Investigator decision	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	0	0
Number of subjects who withdrew from study during washout prior to Period 2	0	4 (10)	4 (5)
Adverse event	0	2 (5)	2 (2)
Lost to follow-up	0	0	0
Consent withdrawn	0	1 (3)	1 (1)
Investigator decision	0	1 (3)	1 (1)
Death	0	0	0
Other	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV107/CSR/T-BL-ACCSUB-SEQ.SAS　　DATE: 01DEC2011

表 2.7.6.1.2.1.2-1　被験者の内訳

Page 3 of 3

	Two 120 mg BG00012 capsules followed by One 240 mg BG00012 capsule	One 240 mg BG00012 capsule followed by Two 120 mg BG00012 capsules	Total
Number of subjects dosed in Period 2	41 (100)	36 (90)	77 (95)
Number of subjects who withdrew from study during Period 2	0	0	0
Adverse event	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0
Investigator decision	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV107/CSR/T-BL-ACCSUB-SEQ.SAS　　DATE: 01DEC2011

Source: 5.3.1.2-1 109HV107, Table 9

2.7.6.1.2.1.3 登録中止の内訳

投与順序 2 の 4 例が第 1 期の後の休薬期間中に試験を中止し、2 例が有害事象、1 例が同意の撤回、もう 1 例は治験責任医師の判断により中止した。

2.7.6.1.2.1.4 被験者の背景

2.7.6.1.2.1.4.1 人口統計学的特性

本試験に登録された被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.1.2.1.4.1-1 に示す。

2 つの投与順序は人口統計学的特性を反映し、不均衡はみられなかった。試験集団は若年成人で構成され、男性は 46 例（57%）、女性は 35 例（43%）であった。被験者の 69 例（85%）が白人で大半を占めていた。被験者の年齢の範囲は 19～56 歳で、中央値は 28.0 歳であった。体重の範囲は 48.8～96.5 kg で、中央値は 73.60 kg であった。

表 2.7.6.1.2.1.4.1-1　人口統計学的特性

Page 1 of 3

	Two 120 mg BG00012 capsules followed by One 240 mg BG00012 capsule	One 240 mg BG00012 capsule followed by Two 120 mg BG00012 capsules	Total
Number of subjects dosed	41 (100)	40 (100)	81 (100)
Age (years)			
<20	0	1 (3)	1 (1)
20-29	20 (49)	24 (60)	44 (54)
30-39	6 (15)	5 (13)	11 (14)
40-49	10 (24)	5 (13)	15 (19)
>=50	5 (12)	5 (13)	10 (12)
n	41	40	81
Mean	33.5	31.7	32.6
SD	11.46	11.09	11.24
Median	30.0	26.0	28.0
Min, Max	20, 56	19, 55	19, 56
Sex			
Male	23 (56)	23 (58)	46 (57)
Female	18 (44)	17 (43)	35 (43)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV107/CSR/T-BL-DEMOG.SAS　　DATE: 01DEC2011

表 2.7.6.1.2.1.4.1-1　人口統計学的特性

Page 2 of 3

	Two 120 mg BG00012 capsules followed by One 240 mg BG00012 capsule	One 240 mg BG00012 capsule followed by Two 120 mg BG00012 capsules	Total
Race			
White	34 (83)	35 (88)	69 (85)
Black or African American	4 (10)	5 (13)	9 (11)
Asian	1 (2)	0	1 (1)
American Indian or Alaska Native	1 (2)	0	1 (1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Other	1 (2)	0	1 (1)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	2 (5)	1 (3)	3 (4)
Not Hispanic or Latino	39 (95)	39 (98)	78 (96)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV107/CSR/T-BL-DEMOG.SAS　　DATE: 01DEC2011

表 2.7.6.1.2.1.4.1-1　人口統計学的特性

Page 3 of 3

	Two 120 mg BG00012 capsules followed by One 240 mg BG00012 capsule	One 240 mg BG00012 capsule followed by Two 120 mg BG00012 capsules	Total
Height (cm)			
n	41	40	81
Mean	172.20	172.13	172.16
SD	8.439	7.613	7.991
Median	173.00	174.50	174.00
Min, Max	155.0, 190.0	157.0, 186.0	155.0, 190.0
Weight (kg)			
n	41	40	81
Mean	72.73	75.70	74.20
SD	11.293	10.833	11.100
Median	72.10	74.75	73.60
Min, Max	48.8, 94.4	50.6, 96.5	48.8, 96.5
BMI (kg/m^2)			
n	41	40	81
Mean	24.43	25.48	24.95
SD	2.753	2.724	2.772
Median	24.30	25.50	25.10
Min, Max	19.4, 29.3	19.2, 30.0	19.2, 30.0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV107/CSR/T-BL-DEMOG.SAS　　DATE: 01DEC2011

Source: 5.3.1.2-1 109HV107, Table 13

2.7.6.1.2.1.4.2 前治療及び併用療法

本試験の被験者で使用された併用治療薬を表 2.7.6.1.2.1.4.2-1 に、併用療法を表 2.7.6.1.2.1.4.2-2 に示す。

本試験期間中に 22 例（27%）が併用治療を受けた。最も頻繁に使用された併用薬は、パラセタモール及びホルモン避妊薬で、対照製剤及び被験製剤の投与を受けた被験者で同程度であった。温熱療法は、被験者 [redacted]（被験製剤）が腹痛のために受け、被験者 [redacted]（対照製剤）が月経困難症のために受けた。

表 2.7.6.1.2.1.4.2-1　併用治療薬

	Two 120 mg BG00012 capsules	One 240 mg BG00012 capsule	Overall
Number of subjects dosed	77 (100)	81 (100)	81 (100)
Number of subjects taking any concomitant medication	19 (25)	19 (23)	22 (27)
PARACETAMOL	8 (10)	7 (9)	11 (14)
CILEST	4 (5)	4 (5)	4 (5)
NUVARING	4 (5)	4 (5)	4 (5)
LEVONORGESTREL	2 (3)	2 (2)	2 (2)
EUGYNON /00022701/	0	1 (1)	1 (1)
GENERAL NUTRIENTS	0	1 (1)	1 (1)
LOTEPREDNOL ETABONATE	0	1 (1)	1 (1)
MEDROXYPROGESTERONE	1 (1)	1 (1)	1 (1)
NORETHISTERONE	1 (1)	1 (1)	1 (1)
NORMENSAL	1 (1)	1 (1)	1 (1)
PROGESTOGENS AND ESTROGENS, FIXED COMBINATION	1 (1)	0	1 (1)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV107/CSR/T-BL-CONMEDS.SAS　　DATE: 01DEC2011

Source: 5.3.1.2-1 109HV107, Table 15

表 2.7.6.1.2.1.4.2-2　併用療法

	Two 120 mg BG00012 capsules	One 240 mg BG00012 capsule	Overall
Number of subjects dosed	77 (100)	81 (100)	81 (100)
Number of subjects taking any concomitant non-drug therapy	1 (1)	1 (1)	2 (2)
HEAT THERAPY	1 (1)	1 (1)	2 (2)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV107/CSR/T-BL-NONDRUG.SAS　　DATE: 01DEC2011

Source: 5.3.1.2-1 109HV107, Table 16

2.7.6.1.2.1.5 治験実施計画書からの重要な逸脱

本試験で重大な逸脱はみられなかった。最も多くみられたのは PK 試料に関連するものであったが、PK 解析に影響を与えるものではなかった。また、本試験の実施及び解析に影響を与える逸脱はみられなかった。

2.7.6.1.2.1.6 投与状況

本試験で被験製剤の投与を受けたのは 81 例、対照製剤の投与を受けたのは 77 例であった。したがって、77 例が対照製剤と被験製剤の両製剤の投与を受けた。

2.7.6.1.2.1.7 有効性

本試験において、有効性評価は行わなかった。

2.7.6.1.2.1.8 PK

ノンコンパートメント解析法を用いた血漿中 PK パラメーターの概要を表 2.7.6.1.2.1.8-1 に、被験製剤及び対照製剤投与時の血漿中 MMF 濃度（平均値 ± 標準誤差［SE］）の推移を図 2.7.6.1.2.1.8-1 に示す。

対照製剤及び被験製剤の経口投与後、MMF 濃度 - 時間プロファイルは短い 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 µg/mL、被験製剤で 2.42 µg/mL）。AUC_{0-12} の算出値も極めて近く（平均値はそれぞれ 3.85 µg•h/mL 及び 3.93 µg•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 µg•h/mL 及び 3.98 µg•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 2.7.6.1.2.1.8-1　血漿中 PK パラメーターの概要

Page 1 of 4

	Two 120 mg BG00012 capsules	One 240 mg BG00012 capsule
Number of subjects dosed	77	81
AUC(inf) (h*ug/L)		
n	77	81
Mean	3866.2	3975.8
SD	1235.75	1153.37
Median	3633.0	3839.0
Min, Max	2031, 7968	1815, 7720
Geometric mean	3701.9	3823.2
CV (%)	32	29
Cmax (ug/L)		
n	77	81
Mean	2339.9	2421.2
SD	1125.01	950.44
Median	2050.0	2210.0
Min, Max	633, 6270	814, 5000
Geometric mean	2101.0	2241.2
CV (%)	48	39

NOTE: Geometric mean was not calculated for Tlag due to presence of zero values.

SOURCE: BG12HV/109HV107/CSR/T-PK-PARAM-SUM.SAS　　DATE: 01DEC2011

表 2.7.6.1.2.1.8-1　血漿中 PK パラメーターの概要

Page 2 of 4

	Two 120 mg BG00012 capsules	One 240 mg BG00012 capsule
AUC(0-12) (h*ug/L)		
n	77	81
Mean	3851.8	3926.2
SD	1238.56	1127.91
Median	3636.0	3826.0
Min, Max	2035, 7960	1809, 7716
Geometric mean	3685.8	3779.6
CV (%)	32	29
CL/F (L/h)		
n	77	81
Mean	67.37	65.21
SD	18.048	18.219
Median	66.10	62.50
Min, Max	30.1, 118.0	31.1, 132.0
Geometric mean	64.82	62.78
CV (%)	27	28

NOTE: Geometric mean was not calculated for Tlag due to presence of zero values.

SOURCE: BG12HV/109HV107/CSR/T-PK-PARAM-SUM.SAS　　DATE: 01DEC2011

表 2.7.6.1.2.1.8-1　血漿中 PK パラメーターの概要

Page 3 of 4

	Two 120 mg BG00012 capsules	One 240 mg BG00012 capsule
Tmax (h)		
n	77	81
Mean	2.41	2.48
SD	1.149	1.075
Median	2.00	2.00
Min, Max	0.5, 6.0	0.5, 5.0
Geometric mean	2.16	2.24
CV (%)	48	43
Lag Time (h)		
n	77	81
Mean	0.48	0.45
SD	0.615	0.610
Median	0.50	0.00
Min, Max	0.0, 3.0	0.0, 3.0
CV (%)	128	135

NOTE: Geometric mean was not calculated for Tlag due to presence of zero values.

SOURCE: BG12HV/109HV107/CSR/T-PK-PARAM-SUM.SAS　　DATE: 01DEC2011

表 2.7.6.1.2.1.8-1　血漿中 PK パラメーターの概要

Page 4 of 4

	Two 120 mg BG00012 capsules	One 240 mg BG00012 capsule
T 1/2 (h)		
n	77	81
Mean	0.73	1.10
SD	0.272	2.148
Median	0.65	0.70
Min, Max	0.5, 1.8	0.4, 19.3
Geometric mean	0.70	0.79
CV (%)	37	196

NOTE: Geometric mean was not calculated for Tlag due to presence of zero values.

SOURCE: BG12HV/109HV107/CSR/T-PK-PARAM-SUM.SAS　　DATE: 01DEC2011

Source: 5.3.1.2-1 109HV107, Table 6

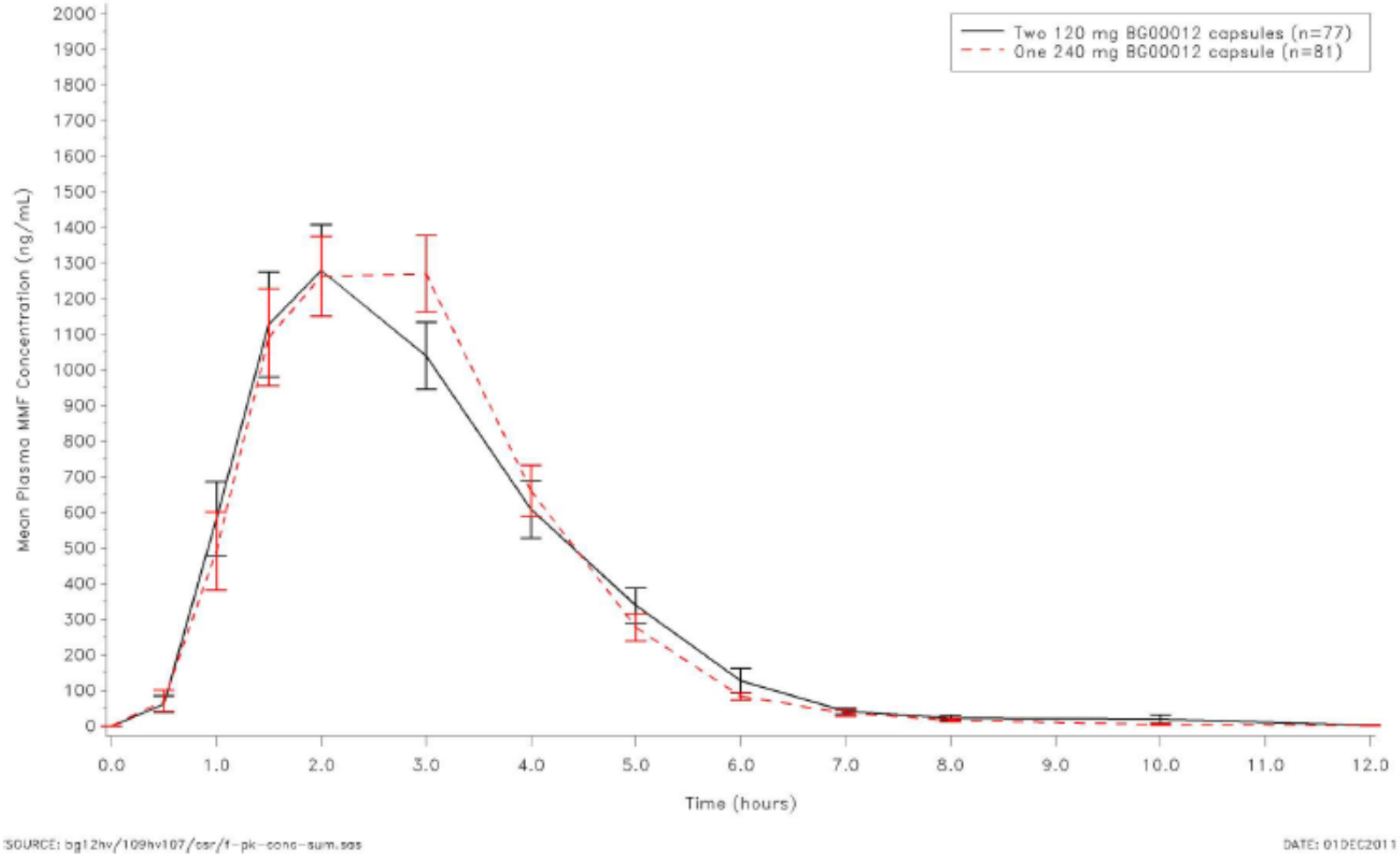


図 2.7.6.1.2.1.8-1　血漿中 MMF 濃度（平均値 ± SE）の推移

Source: 5.3.1.2-1 109HV107, Figure 2

ノンコンパートメント解析法を用いた性別による血漿中 PK パラメーターの概要を表 2.7.6.1.2.1.8-2 に、性別による被験製剤及び対照製剤投与時の血漿中 MMF 濃度（平均値 ± SE）の推移を図 2.7.6.1.2.1.8-2 に示す。

これより、健康被験者において、被験製剤及び対照製剤投与時の性別による PK への影響は認められなかった。

表 2.7.6.1.2.1.8-2　血漿中 PK パラメーターの概要（性別）

Page 1 of 4

	Male		Female	
	Two 120 mg BG00012 capsules	One 240 mg BG00012 capsule	Two 120 mg BG00012 capsules	One 240 mg BG00012 capsule
Number of subjects dosed	44	46	33	35
AUC(inf) (h*ug/L)				
n	44	46	33	35
Mean	3597.8	3751.3	4224.1	4270.8
SD	1102.63	1171.96	1327.36	1074.45
Median	3453.0	3507.0	3926.0	3948.0
Min, Max	2031, 7968	1815, 7720	2374, 6867	2686, 6412
Geometric mean	3469.8	3596.2	4035.6	4143.5
CV (%)	31	31	31	25
Cmax (ug/L)				
n	44	46	33	35
Mean	2145.4	2271.2	2599.2	2618.3
SD	1126.21	938.30	1086.39	943.29
Median	1890.0	2145.0	2330.0	2670.0
Min, Max	633, 6270	814, 4950	862, 5110	1280, 5000
Geometric mean	1915.9	2090.7	2375.9	2455.7
CV (%)	52	41	42	36

NOTE: Geometric mean was not calculated for Tlag due to presence of zero values.

SOURCE: BG12HV/109HV107/CSR/T-PK-PARAM-SEX.SAS　　DATE: 01DEC2011

表 2.7.6.1.2.1.8-2　血漿中 PK パラメーターの概要（性別）

Page 2 of 4

	Male		Female	
	Two 120 mg BG00012 capsules	One 240 mg BG00012 capsule	Two 120 mg BG00012 capsules	One 240 mg BG00012 capsule
AUC(0-12) (h*ug/L)				
n	44	46	33	35
Mean	3582.7	3680.5	4210.6	4249.1
SD	1108.17	1117.27	1326.94	1073.42
Median	3452.0	3493.5	3851.0	3945.0
Min, Max	2035, 7960	1809, 7716	2362, 6860	2685, 6413
Geometric mean	3452.5	3538.5	4021.5	4121.6
CV (%)	31	30	32	25
CL/F (L/h)				
n	44	46	33	35
Mean	71.32	69.42	62.11	59.68
SD	17.044	19.605	18.256	14.726
Median	69.50	68.40	61.10	60.80
Min, Max	30.1, 118.0	31.1, 132.0	34.9, 101.0	37.4, 89.3
Geometric mean	69.16	66.74	59.46	57.93
CV (%)	24	28	29	25

NOTE: Geometric mean was not calculated for Tlag due to presence of zero values.

SOURCE: BG12HV/109HV107/CSR/T-PK-PARAM-SEX.SAS　　DATE: 01DEC2011

表 2.7.6.1.2.1.8-2　血漿中 PK パラメーターの概要（性別）

Page 3 of 4

	Male		Female	
	Two 120 mg BG00012 capsules	One 240 mg BG00012 capsule	Two 120 mg BG00012 capsules	One 240 mg BG00012 capsule
Tmax (h)				
n	44	46	33	35
Mean	2.28	2.40	2.58	2.57
SD	1.163	1.181	1.126	0.925
Median	2.00	2.00	2.00	3.00
Min, Max	0.5, 5.0	0.5, 5.0	1.0, 6.0	1.0, 5.0
Geometric mean	2.01	2.12	2.37	2.41
CV (%)	51	49	44	36
Lag Time (h)				
n	44	46	33	35
Mean	0.49	0.47	0.47	0.43
SD	0.642	0.662	0.585	0.544
Median	0.50	0.00	0.50	0.00
Min, Max	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 2.0	0.0, 2.0
CV (%)	131	142	125	127

NOTE: Geometric mean was not calculated for Tlag due to presence of zero values.

SOURCE: BG12HV/109HV107/CSR/T-PK-PARAM-SEX.SAS　　DATE: 01DEC2011

表 2.7.6.1.2.1.8-2　血漿中 PK パラメーターの概要（性別）

Page 4 of 4

	Male		Female	
	Two 120 mg BG00012 capsules	One 240 mg BG00012 capsule	Two 120 mg BG00012 capsules	One 240 mg BG00012 capsule
T 1/2 (h)				
n	44	46	33	35
Mean	0.75	1.21	0.71	0.95
SD	0.276	2.741	0.270	0.933
Median	0.66	0.74	0.62	0.64
Min, Max	0.5, 1.8	0.5, 19.3	0.5, 1.6	0.4, 4.4
Geometric mean	0.71	0.82	0.68	0.75
CV (%)	37	227	38	98

NOTE: Geometric mean was not calculated for Tlag due to presence of zero values.

SOURCE: BG12HV/109HV107/CSR/T-PK-PARAM-SEX.SAS　　DATE: 01DEC2011

Source: 5.3.1.2-1 109HV107, Table 7

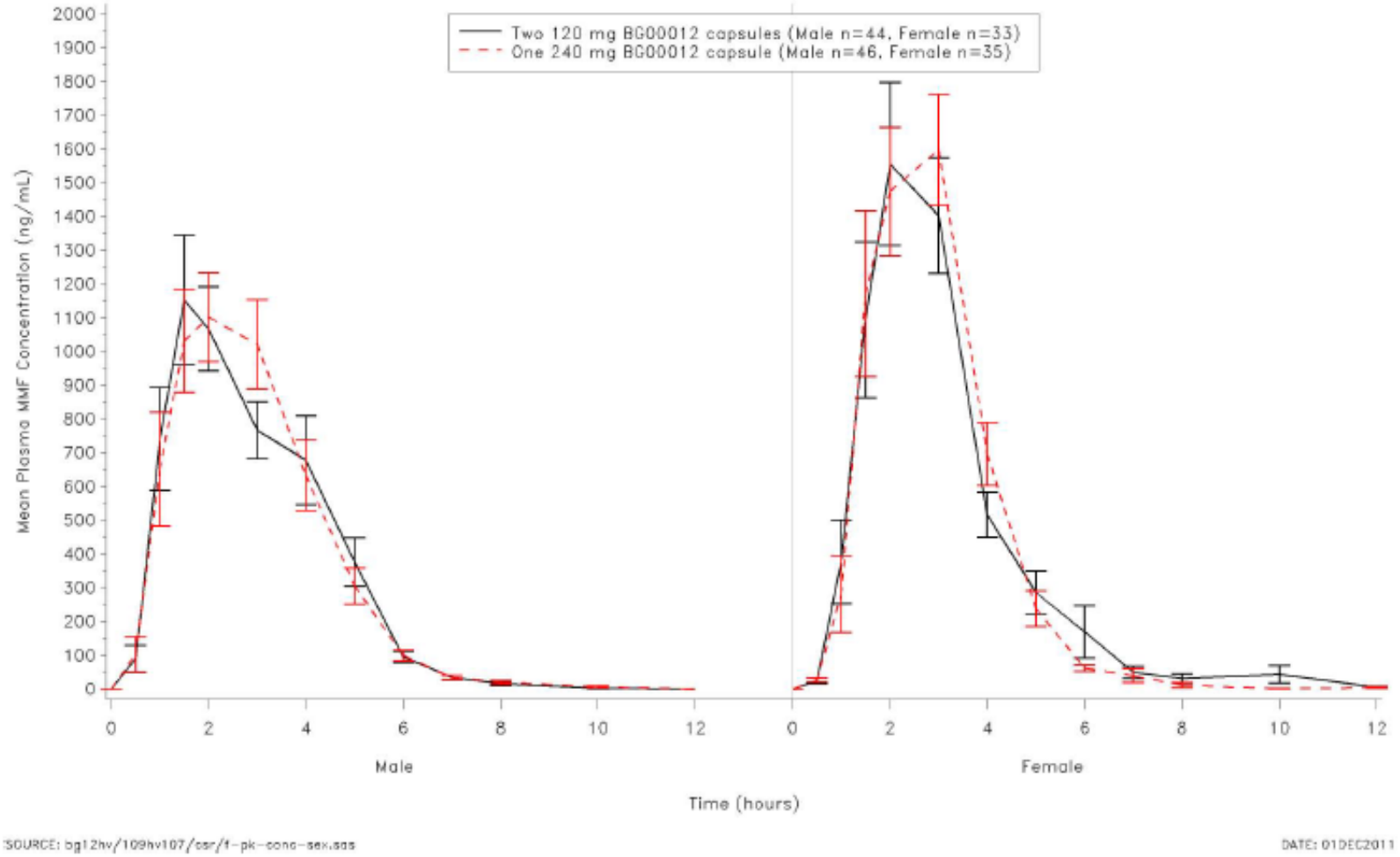


図 2.7.6.1.2.1.8-2　被験製剤及び対照製剤投与時の血漿中 MMF 濃度（平均値 ± SE）の推移（性別）

Source: 5.3.1.2-1 109HV107, Figure 5

また、血漿中 PK パラメーターの生物学的同等性解析の概要を表 2.7.6.1.2.1.8-3 に示す。

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。同様に 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。

表 2.7.6.1.2.1.8-3　血漿中 PK パラメーターの生物学的同等性解析の概要（PK 解析対象集団）

Bioequivalence analysis (n=77)	Arithmetic Mean	Arithmetic SD	Arithmetic CV	Log-Transformed Mean	Log-Transformed SD	Log-Transformed CV	Geometric Mean (a)	Mean Ratio (b)	90% CI of Mean Ratio (c)
AUC(inf) (h*ug/L)									
Two 120 mg BG00012 capsules	3866.21	1235.75	31.96	8.22	0.29	3.51	3689.90	1.03	(0.99, 1.07)
One 240 mg BG00012 capsule	3949.04	1146.33	29.03	8.24	0.28	3.37	3793.47		
Cmax (ug/L)									
Two 120 mg BG00012 capsules	2339.88	1125.01	48.08	7.65	0.47	6.14	2099.78	1.06	(0.96, 1.16)
One 240 mg BG00012 capsule	2401.90	958.48	39.91	7.71	0.41	5.27	2222.68		

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: BG12HV/109HV107/CSR/T-PK-PARAM-BIO.SAS　　DATE: 01DEC2011

Source: 5.3.1.2-1 109HV107, Table 8

2.7.6.1.2.1.9 安全性

2.7.6.1.2.1.9.1 有害事象

本試験でみられた全ての有害事象は、MedDRA バージョン 13.1 を用いてコード化した。

有害事象の発現率の要約を表 2.7.6.1.2.1.9.1-1 に示す。

有害事象が 1 件以上発現した被検者数は、対照製剤で 69 例（90%）、被験製剤で 73 例（90%）と同様であった。全ての有害事象は軽度又は中等度であった。治験薬に因果関係ありと判定された有害事象は、対照製剤で 68 例（88%）、被験製剤で 72 例（89%）であった。

表 2.7.6.1.2.1.9.1-1　有害事象の発現率の要約

	Two 120 mg BG00012 capsules	One 240 mg BG00012 capsule	Overall
Number of subjects dosed	77 (100)	81 (100)	81 (100)
Number of subjects with an event	69 (90)	73 (90)	77 (95)
Number of subjects with a moderate or severe event	7 (9)	6 (7)	13 (16)
Number of subjects with a severe event	0	0	0
Number of subjects with a related event	68 (88)	72 (89)	75 (93)
Number of subjects with a serious event	0	0	0
Number of subjects discontinuing treatment due to an event	0	2 (2)	2 (2)
Number of subjects withdrawing from study due to an event	0	2 (2)	2 (2)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV107/CSR/T-AE-SUM.SAS　　DATE: 01DEC2011

Source: 5.3.1.2-1 109HV107, Table 19

最もよくみられた有害事象（5%以上）は、潮紅（対照製剤：65 例［84%］、被験製剤：70 例［86%］）、頭痛（12 例［16%］、6 例［7%］）、浮動性めまい（4 例［5%］、3 例［4%］）、及び悪心（0 例［0%］、6 例［7%］）であった。ほとんどの有害事象は軽度で、治験責任医師により治験薬に因果関係ありと判定された。

潮紅のほとんどは軽度であった。重度と判定された事象はみられなかった。

中等度の事象は対照製剤の 7 例（9%）及び被験製剤の 6 例（7%）にみられ、その内訳は、潮紅（対照製剤：1 例［1%］、被験製剤：2 例［2%］）、頭痛（1 例［1%］、1 例［1%］）、浮動性めまい（1 例［1%］、1 例［1%］）、失神寸前の状態（1 例［1%］、0 例［0%］）、失神（1 例［1%］、0 例［0%］）、低血圧（1 例［1%］、0 例［0%］）、背部痛（1 例［1%］、0 例［0%］）、月経困難症（1 例［1%］、0 例［0%］）、悪心（0 例［0%］、1 例［1%］）、腹痛（0 例［0%］、2 例［2%］）、及び上腹部痛（0 例［0%］、1 例［1%］）であった。

最もよくみられた治験薬に因果関係ありと判定された有害事象は潮紅で、対照製剤の 65 例（84%）及び被験製剤の 70 例（86%）にみられた。この他に 5%以上の被験者でみられた治験薬に因果関係ありと判定された有害事象は、頭痛（対照製剤：11 例［14%］、被験製剤：5 例［6%］）、浮動性めまい（4 例［5%］、3 例［4%］）、及び悪心（0 例［0%］、6 例［7%］）であった。

2.7.6.1.2.1.9.2 死亡

本試験期間中、死亡は認められなかった。

2.7.6.1.2.1.9.3 その他の重篤な有害事象

本試験期間中、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.2.1.9.4 中止に至った有害事象

被験製剤（BG00012 の 240 mg カプセル剤 1 個）の投与を受けた 2 例に治験薬の投与中止に至った有害事象がみられた。1 例（被験者 [redacted]）は角膜浮腫により投与を中止し、もう 1 例（被験者 [redacted]）はインフルエンザ様疾患により投与を中止した。この 2 例の有害事象は、休薬期間に発現した。治験責任医師は両事象を軽度と評価し、いずれも治験薬と関連なしと判定した。

なお、治験薬の投与中止に至った有害事象の叙述については 5.3.1.2-1 109HV107, 12.2.4 項に示す。

2.7.6.1.2.1.9.5 臨床検査値及びバイタルサイン

2.7.6.1.2.1.9.5.1 臨床検査

被験製剤及び対照製剤に臨床検査値で特筆すべき事項があった検査項目はなかった。

2.7.6.1.2.1.9.5.2 バイタルサイン、身体的所見及び体重

バイタルサイン、身体的所見において、特記すべき傾向はみられなかった。

被験製剤及び対照製剤でも投与後に ECG における臨床的に重要な異常はみられなかった。

2.7.6.1.2.1.10 結論

対照製剤と被験製剤間の生物学的同等性が示された。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。また、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した。

安全性の解析より、対照製剤と被験製剤の良好な忍容性と健康成人で実施した先行試験の結果と一致することが示された。対照製剤と被験製剤の安全性プロファイルに臨床的に意義のある差はみられず、同様であった。

2.7.6.1.2.2 109HV109 試験

記載箇所：[5.3.1.2-2]

2.7.6.1.2.2.1 試験方法の要約

表 2.7.6.1.2.2-1 試験方法の要約

項目	内容
治験の標題	A Randomized, Single-Blind, Two-Period Crossover Study in Healthy Volunteers to Establish the Bioequivalence of BG00012 Supplied by 2 Different Commercial Manufacturers ([redacted] and [redacted])
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ● 健康被験者における薬物動態（PK）プロファイルの比較による被験製剤及び対照製剤の生物学的同等性を証明する。 副次目的： ● 被験製剤の安全性及び忍容性を対照製剤と比較検討する。 ● 被験製剤及び対照製剤の副次 PK パラメーターを評価する。
治験方法	本試験は、2 ヵ所の異なる市販用製剤の製造所より供給された BG00012 の 240 mg カプセル剤 1 個を単回投与したときの生物学的同等性を評価した第 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る。本試験は米国の 1 施設で健康成人を対象にして実施した。試験を完了した評価可能な 64 例以上の被験者を得るために約 80 例の被験者を組み入れた。被験者を 2 つの投与順序のうちいずれかに 1:1 の比で無作為割付けし、[redacted]（[redacted] 社、以下、[redacted] 社：対照製剤）の 240 mg カプセル剤の単回投与後に [redacted]（[redacted] 社の子会社、以下、[redacted] 社：被験製剤）の 240 mg カプセル剤の単回投与を受ける又は逆の投与順序で投与を受けた。2 つの投与期間の間に 3～7 日の休薬期間を設定した。2 つの投与順序に同時に登録した。どちらかの性別の被験者が 60%（約 48 例）を超えないこととした。 投与順序 1： ● 第 1 期：約 40 例に対照製剤を投与することとした。 ● 第 2 期：休薬期間 3～7 日後に被験者は被験製剤の投与を受けるために実施医療機関に戻った。 投与順序 2： ● 第 1 期：約 40 例に被験製剤を投与することとした。 ● 第 2 期：休薬期間 3～7 日後に被験者は対照製剤の投与を受けるために実施医療機関に戻った。 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

項目	内容
	範囲内で同じ時刻に行った。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。飲食は各投与前 12～24 時間とした。 第 1 期と第 2 期において、血漿中 MMF 濃度を測定するための血液試料は、投与前 15 分、投与後 30、60、及び 90 分、並びに投与後 2、3、4、5、6、7、8、10、及び 12 時間に採取した。
治験の対象	健康成人
主な選択基準	以下の基準を全て満たす者： (1) 同意取得時の年齢が 18～55 歳の者 (2) 体格指数（BMI）が 19.0～30.0 kg/m^2 の者 (3) 非喫煙者であり、投与前日までの 6 ヵ月以内に噛みタバコ又はニコチン製品を使用していない者
主な除外基準	以下の基準のいずれかに該当する者： (1) 固形腫瘍及び血液学的悪性疾患などの悪性疾患の既往歴を有する者（基底細胞癌及び皮膚有棘細胞癌のある者で、試験登録前に完全に癌が切除された者は適格とした） (2) 重度のアレルギー反応又はアナフィラキシー反応の既往歴を有する者 (3) 臨床的に重大な心疾患、内分泌疾患、胃腸疾患、血液疾患、肝疾患、免疫疾患、代謝疾患、泌尿器疾患、肺疾患、神経疾患、皮膚疾患、精神疾患、腎疾患、又はその他の重大な疾患の既往歴を有すると治験責任医師により判断された者 (4) 臨床的に重大な血液学的検査値又は血液化学的検査値異常と治験責任医師により判断された者、若しくはスクリーニング時のアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、総ビリルビン、又はクレアチニンのいずれかが基準値上限を超える、スクリーニング時の血小板数、ヘモグロビンのいずれかが基準値下限未満、又はスクリーニング時の白血球数（WBC）が基準値外の者 (5) C 型肝炎ウイルス又は B 型肝炎ウイルス（HBV、HBV 表面抗原又は HBV コア抗体）に対するスクリーニング検査で陽性歴のある者若しくは陽性である者 (6) 治験薬投与前日までの 2 ヵ月以内に重篤な感染症（肺炎、敗血症など）が認められた者 (7) 治験薬投与前日までの 14 日以内に症候性ウイルス感染又は細菌感染（上気道感染など）がみられた者 (8) 試験期間中に妊娠中、授乳中、又は妊娠を検討している女性
目標症例数及び解析対象例数	目標症例数：80 例 ［目標症例数の設定根拠］

項目	内容
	目標症例数は、自然対数変換した AUC 及び C_{max} データを用いるクロスオーバーデザインに対する Schuirmann の 2 つの片側 t 検定を用いて算出した。C_{max} の変動は AUC の変動よりも大きいため、開始時の目標症例数は C_{max} のデータに基づいている。被験製剤及び対照製剤における対数変換した C_{max} の差の SD は 0.53 と仮定した。この情報に基づき、1 つの投与順序あたり評価可能症例 32 例により、片側有意水準 0.05 で、被験製剤及び対照製剤の C_{max} 値の予測される比が 1 であると仮定して、C_{max} に関して 80.00～125.00%の範囲で 2 製剤が生物学的に同等であることを確認できる 90%の検出力が得られるものと考えられた。 対応する対数変換された AUC の測定値の差に対して推定される標準偏差が C_{max} 値の差の標準偏差よりも低いと仮定すると、AUC の評価項目に関して、本症例数により得られる検出力は 90%を超えると考えられる。被験者の 20%が本試験の 2 つの投与期間を完了する前に脱落するか、又は PK パラメーターに欠測値があると仮定して、評価可能例 64 例を得るために健康被験者 80 例を本試験に登録することとした。 組入れ例数：80 例 投与順序 1（第 1 期：対照製剤 + 第 2 期：被験製剤）：40 例 投与順序 2（第 1 期：被験製剤 + 第 2 期：対照製剤）：40 例 総投与症例数（治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者）：80 例（第 1 期：対照製剤　40 例、被験製剤　40 例）、76 例（第 2 期：被験製剤　39 例、対照製剤　37 例） 被験製剤及び対照製剤の両方の投与を受けた被験者数：76 例 PK 解析対象集団（被験製剤又は対照製剤の投与を 1 回以上受け、測定可能な MMF 濃度データを 1 つ以上得られた被験者）：被験製剤又は対照製剤の投与を受けた 80 例（被験製剤　40 例、対照製剤　40 例）、被験製剤及び対照製剤の投与を受けた 76 例（被験製剤　39 例、対照製剤　37 例） 安全性解析対象集団（治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者）：80 例（投与順序 1：40 例、投与順序 2：40 例）
被験薬/ロット番号	BG00012 製剤：フマル酸ジメチル 240 mg 含有（[redacted] 社） BG00012 は、有効成分であるフマル酸ジメチル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経口製剤である。本試験の被験薬にはフマル酸ジメチル 240 mg 含有する。被験薬は 1 個のゼラチン硬カプセル（ボディー：緑色、キャップ：緑色）あたり約 46 個の腸溶コーティングマイクロ錠を含有する。 投与方法：被験薬 1 個を 1 回、経口投与する。 ロット番号：[redacted]
対照薬/ロット番号	BG00012 製剤：本薬 240 mg 含有（[redacted] 社） BG00012 は、有効成分であるフマル酸ジメチルを含有する腸溶コーティン

項目	内容
	グマイクロ錠をゼラチン硬カプセルに充填した経口製剤である。本試験の対照薬にはフマル酸ジメチル 240 mg 含有する。対照薬は 1 個のゼラチン硬カプセル（ボディー：緑色、キャップ：緑色）あたり約 46 個の腸溶コーティングマイクロ錠を含有する。 投与方法：対照薬 1 個を 1 回、経口投与する。 ロット番号：[redacted]
投与期間	試験期間の範囲は、各被験者で 12～36 日間とした。被験者の試験参加期間は、スクリーニング来院から実施医療機関への入院までの期間による。試験期間中に被験者は各投与期でそれぞれ 24 時間以上にわたって入院した。適格被験者は最初の入院期間（第 1 期）の投与前日に実施医療機関に入院した。第 1 期で被験者は 1 日目に投与を受け、投与後 24 時間以上実施医療機関に入院した（2 日目）。被験者は第 1 期の 3～7 日後に 2 回目の入院期間（第 2 期）のために実施医療機関に再来院した。被験者は第 2 期の投与前日に再び入院し、1 日目に投与を受け、投与後 24 時間以上実施医療機関に入院した（2 日目）。被験者は第 2 期の 4 日目（退院から 2 日後）に電話による追跡調査を受け、各被験者の試験終了とした。
評価項目	PK 評価項目： 血液試料は、各投与順序の第 1 期と第 2 期の期間中に血漿中フマル酸モノメチル（MMF：BG00012 の薬理学的な活性代謝物）濃度を測定するために採取した。BG00012 の濃度 - 時間データ（MMF により測定）を得るため、2 つの投与期間中に試料を採取した。各製造所の製剤に対し、以下の PK パラメーターを求めた。：$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、AUC_{0-12}、t_{max}、$t_{1/2}$、t_{lag}、CL/F 安全性評価項目： バイタルサイン、身体検査、12 誘導 ECG、臨床検査（血液学的検査、血液化学的検査、及び尿検査）、併用療法及び処置の記録、並びに有害事象により安全性を評価した。
解析方法	PK： BG000012 の対照製剤と被験製剤の PK に関する同等性を示すため、$AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} を主要評価項目として用いた。生物学的同等性試験は、対象製剤及び被験製剤で注目した関連する PK パラメーターを有する被験者で実施した。投与順序、投与順序内の被験者数、及び製剤を因子とした分散分析（ANOVA）モデルは、対数変換したデータを用いた。対象製剤と被験製剤の差は、ANOVA モデルから推定した個体内変動を用いて比較した。被験製剤（[redacted] 社で製造された BG00012 の 240 mg カプセル剤 1 個）の対照製剤（[redacted]社で製造された BG00012 の 240 mg カプセル剤 1 個）に対する幾何平均値の比の 90%信頼区間（CI）を算出して、有意水準 $\alpha = 0.05$ で 2 つの片側仮説を検定した。標準的な同等性の基準である 80.00～125.00%を生物学的同等性の許容範囲として用いた。

項目	内容
	安全性： 有害事象、臨床検査パラメーターのベースライン時からの推移及び要約統計量、バイタルサインの推移、ECG 及び身体所見の変化を要約した。
治験責任医師	[redacted], [redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（[redacted]）
公表論文	なし
試験期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の登録被験者の投与開始日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験終了日）
試験進行状況	完了（報告日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

2.7.6.1.2.2.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1.2.2.2-1 に示す。

本試験において、1 施設で 80 例を登録した。被験者は 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。

本試験に登録した 80 例全例が無作為化されて第 1 期に参加し、79 例が投与を受けて第 1 期を完了した。このうち、39 例が投与順序 1 を完了したが、1 例は第 2 期の前の休薬期間中に同意の撤回により、試験を中止した。一方、37 例が投与順序 2 を完了し、1 例は第 1 期の間に同意の撤回により試験を中止し、2 例（1 例はその他［治験依頼者の判断］、もう 1 例は有害事象）が第 2 期の前の休薬期間中に試験を中止した。

表 2.7.6.1.2.2.2-1　被験者の内訳

Page 1 of 3

	[redacted] followed by [redacted]	[redacted] followed by [redacted]	Total
Number of subjects randomized	40 (100)	40 (100)	80 (100)
Number of subjects who withdrew prior to dosing in Period 1	0	0	0
Number of subjects who completed study	39 (98)	37 (93)	76 (95)
Number of subjects who withdrew from study	1 (3)	3 (8)	4 (5)
Adverse event	0	1 (3)	1 (1)
Lost to follow-up	0	0	0
Consent withdrawn	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Investigator decision	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	1 (3)	1 (1)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: [redacted] = Single Capsule 240 mg BG00012 manufactured by [redacted]
[redacted] = Single Capsule 240 mg BG00012 manufactured by [redacted]

SOURCE: BG12HV/109HV109/CSR/T-BL-ACCSUB-SEQ.SAS　　DATE: 15NOV2012

表 2.7.6.1.2.2.2-1 被験者の内訳

	[redacted] followed by [redacted]	[redacted] followed by [redacted]	Total
Number of subjects dosed in Period 1	40 (100)	40 (100)	80 (100)
Number of subjects who withdrew from study during Period 1	0	1 (3)	1 (1)
Adverse event	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Consent withdrawn	0	1 (3)	1 (1)
Investigator decision	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	0	0
Number of subjects who withdrew from study during washout prior to Period 2	1 (3)	2 (5)	3 (4)
Adverse event	0	1 (3)	1 (1)
Lost to follow-up	0	0	0
Consent withdrawn	1 (3)	0	1 (1)
Investigator decision	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	1 (3)	1 (1)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: [redacted] = Single Capsule 240 mg BG00012 manufactured by [redacted]
[redacted] = Single Capsule 240 mg BG00012 manufactured by [redacted]

SOURCE: BG12HV/109HV109/CSR/T-BL-ACCSUB-SEQ.SAS DATE: 15NOV2012

表 2.7.6.1.2.2.2-1　被験者の内訳

Page 3 of 3

	[redacted] followed by [redacted]	[redacted] followed by [redacted]	Total
Number of subjects dosed in Period 2	39 (98)	37 (93)	76 (95)
Number of subjects who withdrew from study during Period 2	0	0	0
Adverse event	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0
Investigator decision	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	0	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: [redacted] = Single Capsule 240 mg BG00012 manufactured by [redacted]
[redacted] = Single Capsule 240 mg BG00012 manufactured by [redacted]

SOURCE: BG12HV/109HV109/CSR/T-BL-ACCSUB-SEQ.SAS　　DATE: 15NOV2012

Source: 5.3.1.2-2 109HV109, Table 10

2.7.6.1.2.2.3 登録中止の内訳

投与順序 1 の 1 例が第 2 期の前の休薬期間中に同意の撤回により試験を中止した。また、投与順序 2 の 1 例が第 1 期の間に同意の撤回により試験を中止し、2 例（1 例はその他［治験依頼者の判断］、もう 1 例は有害事象）が第 2 期の前の休薬期間中に試験を中止した。

2.7.6.1.2.2.4 被験者の背景

2.7.6.1.2.2.4.1 人口統計学的特性

本試験に登録された被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.1.2.2.4.1-1 に示す。

各投与順序においては、人種を除き、人口統計学的特性に関して比較的均衡がとれていた。本試験の解析対象集団は主に若年成人で、男性被験者（49%）及び女性被験者（51%）で不均衡は認められなかった。全被験者の年齢の中央値は 25.5 歳で、範囲は 18～54 歳であった。また、被験者の大半が白人（74%）であった。黒人／アフリカ系アメリカ人は投与順序 1（5%）と比較して投与順序 2（25%）の方が多かったが、本試験はクロスオーバー試験であることから、この差は臨床的に重要な差ではなかった。全被験者の身長の中央値は 173.50 cm、体重の中央値は 72.30 kg、BMI の中央値は 24.20 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.1.2.2.4.1-1　人口統計学的特性

Page 1 of 3

	[redacted] followed by [redacted]	[redacted] followed by [redacted]	Total
Number of subjects dosed	40 (100)	40 (100)	80 (100)
Age (years)			
<20	2 (5)	3 (8)	5 (6)
20-29	23 (58)	21 (53)	44 (55)
30-39	4 (10)	11 (28)	15 (19)
40-49	3 (8)	4 (10)	7 (9)
>=50	8 (20)	1 (3)	9 (11)
n	40	40	80
Mean	32.0	28.7	30.3
SD	12.65	8.79	10.95
Median	26.5	24.5	25.5
Min, Max	18, 54	19, 50	18, 54
Sex			
Male	19 (48)	20 (50)	39 (49)
Female	21 (53)	20 (50)	41 (51)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV109/CSR/T-BL-DEMOG.SAS　　DATE: 15NOV2012

表 2.7.6.1.2.2.4.1-1　人口統計学的特性

Page 2 of 3

	[redacted] followed by [redacted]	[redacted] followed by [redacted]	Total
Race			
White	34 (85)	25 (63)	59 (74)
Black or African American	2 (5)	10 (25)	12 (15)
Asian	1 (3)	2 (5)	3 (4)
American Indian or Alaska Native	2 (5)	0	2 (3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Other	1 (3)	3 (8)	4 (5)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	1 (3)	3 (8)	4 (5)
Not Hispanic or Latino	39 (98)	37 (93)	76 (95)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV109/CSR/T-BL-DEMOG.SAS　　DATE: 15NOV2012

表 2.7.6.1.2.2.4.1-1　人口統計学的特性

Page 3 of 3

	[redacted] followed by [redacted]	[redacted] followed by [redacted]	Total
Height (cm)			
n	40	40	80
Mean	173.63	172.15	172.89
SD	8.764	11.421	10.142
Median	173.50	172.50	173.50
Min, Max	158.0, 196.0	151.0, 192.0	151.0, 196.0
Weight (kg)			
n	40	40	80
Mean	74.04	72.83	73.43
SD	12.122	13.745	12.891
Median	74.55	72.10	72.30
Min, Max	51.3, 97.2	46.7, 100.7	46.7, 100.7
BMI (kg/m^2)			
n	40	40	80
Mean	24.46	24.41	24.44
SD	2.720	2.711	2.698
Median	24.10	24.45	24.20
Min, Max	19.4, 29.2	19.6, 30.0	19.4, 30.0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV109/CSR/T-BL-DEMOG.SAS　　DATE: 15NOV2012

Source: 5.3.1.2-2 109HV109, Table 14

2.7.6.1.2.2.4.2 前治療及び併用療法

本試験の被験者で使用された併用治療薬を表 2.7.6.1.2.2.4.2-1 に示す。

本試験において、22 例（28%）が併用薬を使用した。最も頻繁に使用された併用薬は、パラセタモール及びホルモン避妊薬であり、被験製剤及び対照製剤の投与を受けた被験者で不均衡は認められなかった。本試験において、非薬物併用療法を使用した被験者はみられなかった。2 例がアセトアミノフェン 650 mg の投与を 1 日 2 回受けたが、1 日の許容量は 650 mg/日であった。

表 2.7.6.1.2.2.4.2-1　併用治療薬

	[redacted]	[redacted]	Overall
Number of subjects dosed	77 (100)	79 (100)	80 (100)
Number of subjects taking any concomitant medication	18 (23)	20 (25)	22 (28)
PARACETAMOL	5 (6)	5 (6)	9 (11)
LEVONORGESTREL	3 (4)	3 (4)	3 (4)
INTRAUTERINE CONTRACEPTIVE DEVICE	2 (3)	2 (3)	2 (3)
NUVARING	2 (3)	2 (3)	2 (3)
ANTIHEMORRHOIDALS FOR TOPICAL USE	0	1 (1)	1 (1)
CILEST	1 (1)	1 (1)	1 (1)
CLINDAMYCIN	0	1 (1)	1 (1)
DOCUSATE SODIUM	1 (1)	0	1 (1)
DROSPIRENONE W/ETHINYLESTRADIOL	1 (1)	1 (1)	1 (1)
ETONOGESTREL	1 (1)	1 (1)	1 (1)
EUGYNON /00022701/	0	1 (1)	1 (1)
EVRA	1 (1)	1 (1)	1 (1)
IBUPROFEN	0	1 (1)	1 (1)
MARVELON	1 (1)	1 (1)	1 (1)
MEDROXYPROGESTERONE	1 (1)	1 (1)	1 (1)
NEOTRACIN /00038301/	0	1 (1)	1 (1)
NITROFURANTOIN	0	1 (1)	1 (1)
NORETHISTERONE	1 (1)	1 (1)	1 (1)
SULFACETAMIDE SODIUM	0	1 (1)	1 (1)
TRETINOIN	0	1 (1)	1 (1)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV109/CSR/T-BL-CONMEDS.SAS　　DATE: 15NOV2012

Source: 5.3.1.2-2 109HV109, Table 16

2.7.6.1.2.2.5 治験実施計画書からの重要な逸脱

投与順序 2 の 1 例（被験者 [redacted]）に治験実施計画書からの重大な逸脱がみられ、第 1 期で被験製剤投与後にスケジュールよりも 1 時間早く昼食をとっていた。そのため、投与後 4 時間の時点で採取した PK 試料は、治験実施計画書で規定された空腹条件化で採取されたものではなかった。本被験者は、治験依頼者の判断により試験を中止した。その他の逸脱は軽微なものであり、その大半は PK 試料又は評価が治験実施計画書で規定された許容範囲外に採取又は評価が実施されたものであった。

2.7.6.1.2.2.6 投与状況

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それぞれ受け、76 例が対照製剤及び被験製剤の両方の投与を受けた。

2.7.6.1.2.2.7 有効性

本試験において、有効性評価は行わなかった。

2.7.6.1.2.2.8 PK

ノンコンパートメント解析により得られた血漿中 PK パラメーターの要約を表 2.7.6.1.2.2.8-1、性別による血漿中 PK パラメーターの要約を表 2.7.6.1.2.2.8-2 に、被験製剤（[redacted] 社）及び対照製剤（[redacted] 社）投与時の血漿中 MMF 濃度（平均値 ± 標準誤差［SE］）推移を図 2.7.6.1.2.2.8-1 に示す。

対照製剤及び被験製剤の経口投与後、MMF 濃度 - 時間プロファイルは、短い t_{lag} を示し、平均値はそれぞれ 0.55 及び 0.80 時間であった。いずれの製剤においても平均約 2.6 時間の時点（t_{max}）で C_{max} に達した。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 µg/mL 及び 2.12 µg/mL）。算出された AUC_{0-12} の平均値（3.61 µg•h/mL 及び 3.50 µg•h/mL）は $AUC_{0-\infty}$（3.65 µg•h/mL 及び 3.57 µg•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。C_{max}、AUC_{0-12}、$AUC_{0-\infty}$、CL/F、t_{max}、t_{lag}、及び $t_{1/2}$ の全ての PK パラメーターは、対照製剤と被験製剤で同様であった。本試験で算出された全ての PK パラメーターは、同量の BG00012 を単回投与した他の PK 試験でみられた結果と一致した。

BG00012 によくみられるように、濃度 - 時間プロファイル及び算出された PK パラメーターの個体間変動は大きかった（表 2.7.6.1.2.2.8-1 の変動係数［CV］の算出値を参照）。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 $t_{1/2}$ など）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。

BG00012 の曝露量に関する性差の評価を 2 製剤で性別による要約統計により評価した。ノンコンパートメントモデルによる PK パラメーター（表 2.7.6.1.2.2.8-2）及び濃度 - 時間プロファイル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。

表 2.7.6.1.2.2.8-1　ノンコンパートメント解析により得られた血漿中 PK パラメーターの要約

Page 1 of 4

	[redacted]	[redacted]
Number of subjects dosed	77	79
AUC(inf) (h*ug/L)		
n	74	75
Mean	3652.3	3572.4
SD	998.42	1125.48
Median	3499.0	3454.0
Min, Max	2027, 7377	1307, 7564
Geometric mean	3530.0	3400.6
CV (%)	27	32
Cmax (ug/L)		
n	77	79
Mean	2259.8	2121.2
SD	899.39	1001.90
Median	2080.0	1900.0
Min, Max	911, 4880	801, 5350
Geometric mean	2096.0	1902.8
CV (%)	40	47

NOTE: Geometric mean was not calculated for Tlag due to presence of zero values.

SOURCE: BG12HV/109HV109/CSR/T-PK-PARAM-SUM.SAS　　DATE: 15NOV2012

表 2.7.6.1.2.2.8-1　ノンコンパートメント解析により得られた血漿中 PK パラメーターの要約

Page 2 of 4

	[redacted]	[redacted]
AUC(0-12) (h*ug/L)		
n	77	78
Mean	3608.1	3504.6
SD	975.87	1116.31
Median	3491.0	3358.0
Min, Max	2022, 7368	1306, 7567
Geometric mean	3489.9	3334.0
CV (%)	27	32
CL/F (L/h)		
n	74	75
Mean	70.238	74.415
SD	17.8814	26.0979
Median	68.590	69.490
Min, Max	32.53, 118.38	31.73, 183.60
Geometric mean	67.990	70.576
CV (%)	25	35

NOTE: Geometric mean was not calculated for Tlag due to presence of zero values.

SOURCE: BG12HV/109HV109/CSR/T-PK-PARAM-SUM.SAS　　DATE: 15NOV2012

表 2.7.6.1.2.2.8-1　ノンコンパートメント解析により得られた血漿中 PK パラメーターの要約

Page 3 of 4

	[redacted]	[redacted]
Tmax (h)		
n	77	79
Mean	2.61	2.61
SD	1.441	1.171
Median	2.00	2.00
Min, Max	1.0, 10.0	1.0, 6.0
Geometric mean	2.34	2.37
CV (%)	55	45
Lag Time (h)		
n	77	79
Mean	0.55	0.80
SD	0.744	0.826
Median	0.00	0.50
Min, Max	0.0, 3.0	0.0, 4.0
CV (%)	136	103

NOTE: Geometric mean was not calculated for Tlag due to presence of zero values.

SOURCE: BG12HV/109HV109/CSR/T-PK-PARAM-SUM.SAS　　DATE: 15NOV2012

表 2.7.6.1.2.2.8-1　ノンコンパートメント解析により得られた血漿中 PK パラメーターの要約

Page 4 of 4

	[redacted]	[redacted]
T 1/2 (h)		
n	74	75
Mean	0.831	0.860
SD	0.5870	0.8971
Median	0.617	0.607
Min, Max	0.45, 3.67	0.39, 6.46
Geometric mean	0.725	0.698
CV (%)	71	104

NOTE: Geometric mean was not calculated for Tlag due to presence of zero values.

SOURCE: BG12HV/109HV109/CSR/T-PK-PARAM-SUM.SAS　　DATE: 15NOV2012

Source: 5.3.1.2-2 109HV109, Table 7

表 2.7.6.1.2.2.8-2　血漿中 PK パラメーターの要約（性別）

Page 1 of 4

	Male	[redacted]	Female	[redacted]
Number of subjects dosed	37	38	40	41
AUC(inf) (h*ug/L)				
n	36	35	38	40
Mean	3150.0	2994.4	4128.2	4078.2
SD	665.78	876.26	1034.13	1082.52
Median	3167.0	2909.0	3831.5	3921.5
Min, Max	2027, 4804	1307, 4839	2391, 7377	2057, 7564
Geometric mean	3082.1	2867.8	4014.1	3947.4
CV (%)	21	29	25	27
Cmax (ug/L)				
n	37	38	40	41
Mean	1931.9	1567.8	2563.2	2634.1
SD	559.87	824.16	1044.31	876.67
Median	1830.0	1340.0	2455.0	2620.0
Min, Max	1100, 3080	801, 5350	911, 4880	1180, 4380
Geometric mean	1854.5	1434.5	2347.3	2472.3
CV (%)	29	53	41	33

NOTE: Geometric mean was not calculated for Tlag due to presence of zero values.

SOURCE: BG12HV/109HV109/CSR/T-PK-PARAM-SEX.SAS　　DATE: 15NOV2012

表 2.7.6.1.2.2.8-2　血漿中 PK パラメーターの要約（性別）

Page 2 of 4

	Male		Female	
	[redacted]		[redacted]	
AUC(0-12) (h*ug/L)				
n	37	38	40	40
Mean	3120.7	2955.3	4058.9	4026.6
SD	670.93	878.58	1003.24	1074.51
Median	3141.0	2832.0	3782.5	3912.5
Min, Max	2022, 4799	1306, 4834	2388, 7368	2045, 7567
Geometric mean	3051.5	2828.2	3951.4	3897.9
CV (%)	21	30	25	27
CL/F (L/h)				
n	36	35	38	40
Mean	79.593	87.665	61.376	62.821
SD	16.9392	28.6823	13.9140	16.7244
Median	75.785	82.490	62.645	61.200
Min, Max	49.96, 118.38	49.60, 183.60	32.53, 100.36	31.73, 116.65
Geometric mean	77.868	83.688	59.790	60.800
CV (%)	21	33	23	27

NOTE: Geometric mean was not calculated for Tlag due to presence of zero values.

SOURCE: BG12HV/109HV109/CSR/T-PK-PARAM-SEX.SAS　　DATE: 15NOV2012

表 2.7.6.1.2.2.8-2　血漿中 PK パラメーターの要約（性別）

Page 3 of 4

	Male	[redacted]	Female	[redacted]
Tmax (h)				
n	37	38	40	41
Mean	2.41	2.71	2.80	2.52
SD	0.857	1.088	1.814	1.250
Median	2.00	3.00	2.00	2.00
Min, Max	1.5, 4.0	1.0, 5.0	1.0, 10.0	1.0, 6.0
Geometric mean	2.27	2.48	2.41	2.27
CV (%)	36	40	65	50
Lag Time (h)				
n	37	38	40	41
Mean	0.59	0.79	0.50	0.82
SD	0.789	0.674	0.707	0.954
Median	0.50	0.50	0.00	0.50
Min, Max	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 4.0
CV (%)	133	85	141	117

NOTE: Geometric mean was not calculated for Tlag due to presence of zero values.

SOURCE: BG12HV/109HV109/CSR/T-PK-PARAM-SEX.SAS　　DATE: 15NOV2012

表 2.7.6.1.2.2.8-2　血漿中 PK パラメーターの要約（性別）

Page 4 of 4

	Male		Female	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
T 1/2 (h)				
n	36	35	38	40
Mean	0.757	0.691	0.900	1.008
SD	0.4464	0.5077	0.6936	1.1200
Median	0.617	0.561	0.611	0.644
Min, Max	0.45, 2.99	0.39, 3.24	0.46, 3.67	0.39, 6.46
Geometric mean	0.689	0.613	0.759	0.781
CV (%)	59	73	77	111

NOTE: Geometric mean was not calculated for Tlag due to presence of zero values.

SOURCE: BG12HV/109HV109/CSR/T-PK-PARAM-SEX.SAS　　DATE: 15NOV2012

Source: 5.3.1.2-2 109HV109, Table 8

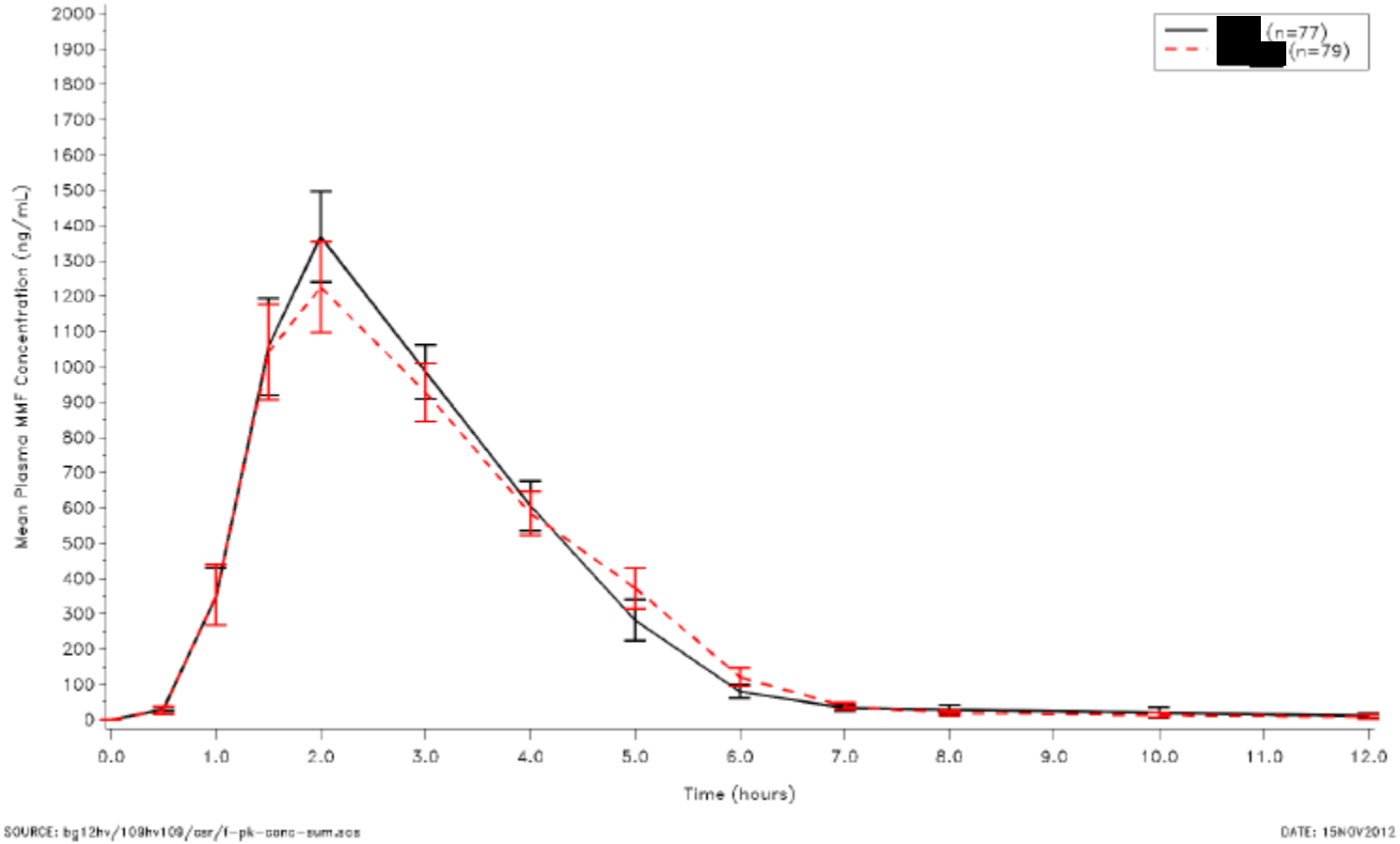


図 2.7.6.1.2.2.8-1　投与群別の平均血漿中 MMF 濃度（± SE）推移 - 均等目盛

Source: 5.3.1.2-2 109HV109, Figure 2

また、血漿中 PK パラメーターの生物学的同等性解析の要約を表 2.7.6.1.2.2.8-3 に示す。

対照製剤と被験製剤の生物学的同等性が証明された。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 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 2.7.6.1.2.2.8-3　血漿中 PK パラメーターの生物学的同等性解析の要約（PK 解析対象集団）

Bioequivalence analysis	Arithmetic Mean	Arithmetic SD	Arithmetic CV	Log-Transformed Mean	Log-Transformed SD	Log-Transformed CV	Geometric Mean (a)	Geometric Mean Ratio (b)	Geometric 90% CI of Mean Ratio (c)
AUC(inf) (h*ug/L) (n=73)									
[redacted]	3666.00	998.31	27.23	8.17	0.26	3.17	3555.37	0.9559	(0.9126, 1.0011)
	3591.41	1133.90	31.57	8.14	0.32	3.98	3398.48		
Cmax (ug/L) (n=76)									
[redacted]	2274.30	896.30	39.41	7.66	0.39	5.06	2113.31	0.8994	(0.8183, 0.9885)
	2128.13	1020.15	47.94	7.55	0.48	6.36	1900.69		

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: BG12HV/109HV109/CSR/T-PK-PARAM-BIO.SAS　　DATE: 28FEB2013

Source: 5.3.1.2-2 109HV109, Table 9

2.7.6.1.2.2.9 安全性

2.7.6.1.2.2.9.1 有害事象

本試験でみられた全ての有害事象は、MedDRA バージョン 13.1 を用いてコード化した。

有害事象の発現率の要約を表 2.7.6.1.2.2.9.1-1 に示す。

全ての有害事象の発現率は、対照製剤と被験製剤で同程度（91%）であった。最もよくみられた有害事象（対照製剤又は被験製剤のいずれかで 5%以上の発現率）は、潮紅（対照製剤：86%、被験製剤：84%）、頭痛（14%、19%）、悪心（13%、15%）、悪寒（9%、6%）、下痢（3%、11%）、血管穿刺部位出血（10%、0%）、腹痛（6%、4%）、及び浮動性めまい（0%、5%）であった。

有害事象の大半の重症度は治験責任医師により軽度又は中等度と評価され、治験薬と関連ありと判定された。

重症度別の全ての有害事象の発現率は、対照製剤と被験製剤で同程度であった。全体で 3 例が重度と評価され、1 例（被験者 [redacted]）は対照製剤の投与後に重度の潮紅が発現し、1 例（被験者 [redacted]）は被験製剤の投与後に重度の好中球減少症が発現し、残りの 1 例は（被験者 [redacted]）は被験製剤の投与後に重度の非心臓性胸痛が発現した。

治験薬と関連ありと判定された全ての有害事象の発現率は、対照製剤（88%）と被験製剤（90%）で同程度であった。対照製剤又は被験製剤の投与後に 5 例以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判定された有害事象は、潮紅（対照製剤：86%、被験製剤：84%）、頭痛（14%、18%）、悪心（13%、15%）、悪寒（9%、6%）、腹痛（6%、4%）、及び下痢（3%、11%）であった。

対照製剤と被験製剤において、最もよくみられた有害事象は潮紅及び胃腸関連の事象であり、その全てが治験責任医師により治験薬と関連ありと判定され、その大半が軽度と評価された。

対照製剤と被験製剤の両方で健康成人において良好な忍容性が示され、同様の安全性プロファイルが示された。

表 2.7.6.1.2.2.9.1-1　有害事象の発現率の要約

	[redacted]	[redacted]	Overall
Number of subjects dosed	77 (100)	79 (100)	80 (100)
Number of subjects with an event	70 (91)	72 (91)	77 (96)
Number of subjects with a moderate or severe event	21 (27)	23 (29)	36 (45)
Number of subjects with a severe event	1 (1)	2 (3)	3 (4)
Number of subjects with a related event	68 (88)	71 (90)	76 (95)
Number of subjects with a serious event	0	0	0
Number of subjects discontinuing treatment due to an event	0	1 (1)	1 (1)
Number of subjects withdrawing from study due to an event	0	1 (1)	1 (1)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV109/CSR/T-AE-SUM.SAS　　DATE: 15NOV2012

Source: 5.3.1.2-2 109HV109, Table 20

2.7.6.1.2.2.9.2 死亡

本試験期間中、死亡は認められなかった。

2.7.6.1.2.2.9.3 その他の重篤な有害事象

本試験期間中、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.2.2.9.4 中止に至った有害事象

被験製剤の投与を受けた 1 例（被験者 [redacted]）が重度の有害事象（好中球減少症）により治験薬の投与を中断し、休薬期間中に試験を中止した。本被験者は、スクリーニング時及びベースラインの来院時に好中球減少症がみられた。

なお、治験薬の投与中止に至った有害事象の叙述については 5.3.1.2-2 109HV109, 12.2.4 項に示す。

2.7.6.1.2.2.9.5 臨床検査値及びバイタルサイン

2.7.6.1.2.2.9.5.1 臨床検査

対照製剤及び被験製剤の血液学的検査、血液化学的検査、及び尿検査パラメーターに、臨床的に重要な差はみられなかった。

2.7.6.1.2.2.9.5.2 バイタルサイン、身体的所見及び体重

バイタルサインの評価より、異常値のパターン及び対照製剤と被験製剤の差はみられなかった。異常値で有害事象として報告されたものはなかった。

本試験期間中の身体検査において、臨床的に重要な変化はみられなかった。

対照製剤及び被験製剤の ECG において、臨床的に重要な差はみられなかった。

2.7.6.1.2.2.10 結論

対照製剤と被験製剤の生物学的同等性は、参照したガイダンスにおいて提供された基準ごとに証明された。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。

対照製剤及び被験製剤は良好な忍容性を示し、健康被験者を対象とした BG00012 の先行試験でみられた安全性プロファイルと一致した。対照製剤と被験製剤の安全性プロファイルは同様であり、臨床的に重要な差はみられなかった。

2.7.6.3 臨床 PK 試験

2.7.6.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験

2.7.6.3.1.1 IKP/ID32 試験

記載箇所：[5.3.3.1-1]

2.7.6.3.1.1.1 試験方法の要約

表 2.7.6.3.1.1.1-1 試験方法の要約

項目	内容
治験の標題	A double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel study with increasing multiple doses to investigate the tolerability of FAG-201 microtablets in healthy male subjects
開発の相	第 I 相
目的	本試験の目的は、腸溶コーティングマイクロ錠をカプセルに充塡した FAG-201 としてフマル酸ジメチル（DMF）を 1 日あたり 120～240 mg で用量漸増反復投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。
治験デザイン	本試験は、FAG-201（以下、BG00012）の忍容性を検討するためにデザインされた第I相単施設無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増反復投与試験である。本試験は 24 例の健康男性被験者を対象に実施し、3 つのコホートに各 8 例を割り付けた（6 例は BG00012 腸溶コーティングマイクロ錠を充塡したカプセル剤、2 例はプラセボを投与した）。各コホートの試験期間は 8 日間とした。
治験の対象	健康白人男性
全ての選択基準	以下の基準に合致する健康白人男性被験者を、投与期間に含めることとした。 (1) 年齢が 18～40 歳の健康白人男性 (2) 体格指数が 18～28 kg/m^2 の者 (3) 仰臥位で 10 分安静後に測定した組入れ時の血圧が正常の者（収縮期血圧 110 mmHg 以上、140 mmHg 以下；拡張期血圧が 70 mnHg 超、95 mmHg 以下） (4) 組入れ時の心電図（ECG）検査結果に異常のない者 (5) 心拍数が 50 bpm 超、90 bpm 以下の者 (6) 治験薬投与前 7 日以内に発熱性疾患が認められない者 (7) 治験薬投与前 24 時間以内に実施した臨床検査値異常が認められない者 (8) 治験薬投与前 48 時間以内にキサンチン含有食品及び飲料、並びにグレープフルーツジュースを摂取していない者 (9) 治験薬投与前 48 時間以内に飲酒していない者（呼気アルコール検査で確認） (10) 試験中の指示を十分に理解でき、従うことができる者 (11) 同意文書が得られる者

項目	内容
全ての除外基準	被験者が健康又は同等の状態であることを保証するために、以下の除外基準を適応した。 (1) ヒト免疫不全ウイルス抗体検査で陽性の者 (2) B 型肝炎表面抗原検査で陽性の者 (3) 抗 C 型肝炎ウイルス抗体検査で陽性の者 (4) 2 ヵ月以内の通常の喫煙歴が、1 日あたり 10 本超の者 (5) バルビツール酸塩、アンフェタミン、又は麻薬の乱用歴若しくは乱用の疑いのある者（[redacted]及び[redacted]で確認） (6) アルコール摂取が中等度以上の者（通常の消費量として、1 日あたりエタノール換算で 35 g 超） (7) キサンチンの摂取が過剰（1 日あたりコーヒー5 杯以上）な者 (8) 組入れ前 2 週間又は 1 週間以内（若しくは当該薬剤の生物学的半減期の 10 倍以上の期間）に処方薬又は一般用医薬品を服用した者 (9) 治験薬投与前 4 週間以内に大衆薬又は処方薬を服用した者 (10) 薬物過敏症、喘息、蕁麻疹の既往歴、又はその他のアレルギー体質を有する者 (11) 白血球数が 4.5/nL 未満の者 (12) 薬剤の吸収を妨げる可能性のある何らかの疾患（胆嚢切除など）を有する者 (13) 急性又は慢性の活動性身体疾患がみられる者 (14) 心血管系疾患の既往歴を有する者 (15) 代謝疾患、腎疾患、又は肝疾患の既往歴、及び出血傾向のある者 (16) 慢性胃炎、胃十二指腸潰瘍、炎症性腸疾患の既往歴を有する者 (17) 組入れ前 30 日以内（又はその治験薬の半減期の 10 倍以内の期間）に、他の臨床試験に参加していた者 (18) 組入れ前 30 日以内に献血をした者
目標症例数及び解析対象例数	目標症例数：24 例 ［目標症例数の設定根拠］ 本試験の特性に基づき、32 例の症例を各 8 例（6 例に BG00012 を投与し、2 例にプラセボを投与）からなる 4 つのコホートに分割するのが本試験の目的とする評価のために適切であると判断した。治験実施計画書の Amendment 2 に従いコホート数が 3 つに減ったため、本試験は 24 例で実施することとした。 組入れ例数：8 例（BG00012 群：6 例、プラセボ群：2 例） 総投与症例数：8 例（BG00012 群：6 例、プラセボ群：2 例） 解析対象集団（治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者）：8 例（BG00012 群：6 例、プラセボ群：2 例）

項目	内容
被験薬/ロット番号	BG00012 カプセル剤は DMF 120 mg（腸溶コーティングマイクロ錠）を含む。 投与：120～240 mg の反復漸増経口投与 投与方法：非炭酸水 200 mL とともに食後に経口投与 本試験で計画された総投与量： コホート 1 : 720 mg DMF、コホート 2 : 1080 mg DMF、コホート 3 : 1440 mg ロット番号：[redacted]
対照薬/ロット番号	BG00012 プラセボカプセル（腸溶コーティングマイクロ錠） 投与：該当せず 投与方法：非炭酸水 200 mL とともに食後に経口投与 ロット番号：[redacted]
投与期間	各コホートは、投与 1～6 日目に治験薬を投与し、試験期間を 8 日間とした。
評価項目	血液化学的検査、血液学的検査、尿検査、血圧、脈拍、ECG、腎機能（糸球体ろ過及び近位尿細管機能）、及び特に胃腸障害を中心とした有害事象
解析方法	要約統計量の要約表は、カテゴリー変数の症例数、絶対度数及び相対度数、連続変数の症例数、算術平均値、標準偏差、変動係数、中央値、最小値、並びに最大値を示す要約表を示した。必要に応じて、用量別及び来院別に要約した。 測定された全ての変数及び算出されたパラメーターは個々に一覧表を作成し、要約統計量を示した。 全ての有害事象について、発現日、持続期間、発現頻度、重症度、重篤度、治験薬投与との因果関係、転帰、及び取られた処置に関する情報を併せて一覧を示した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
公表論文	なし
試験期間	[redacted]
試験進行状況	早期試験中止日：[redacted]

2.7.6.3.1.1.2 被験者の内訳

健康白人男性 8 例が、コホート 1 として本試験の投与期間に参加した。

被験者 [redacted] は、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に有害事象のため試験を中止した。本被験者は、最終検査まで安全性評価に参加し続けた。治験実施計画書に従い、本被験者の代替被験者を新たに組み入れなかった。

コホート 1 終了後、用量漸増会議において ECG、バイタルサイン、臨床検査値、及び有害事象を含む全ての安全性パラメーターについて、[redacted] の専門家集団が検討した結果、BG00012 を 1 日 120 mg 6 日間経口投与したと

きの全体的な安全性及び忍容性について、健康被験者に対する忍容性がないと評価された。N アセチル-β-D グルコサミニダーゼ（NAG）の重要性を確認するために、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の用量漸増会議で被験者 e* 、f* 、g* 、及び h* の盲検化が解除された。本試験を継続の是非を決定するにあたり盲検下の解除が医学的に必要であったと考えられたため、治験依頼者の承認を仮定し、盲検化の開錠前に治験依頼者と連絡を取らなかった。

本会議をもって、[redacted] の専門家集団により本試験を継続しないことを決定した。

2.7.6.3.1.1.3 被験者の背景

2.7.6.3.1.1.3.1 人口統計学的特性

本試験の投与期間に参加した健康白人男性 8 例の人口統計学的特性データの要約統計を表 2.7.6.3.1.1.3.1-1 に示す。

表 2.7.6.3.1.1.3.1-1 人口統計学的特性

Treatment	Age [years]	Body height [cm]	Body weight [kg]	BMI [kg/m^2]
FAG-201 (n=6)	27.0 (2.5) 24/30	174.7 (5.4) 168/181	75.8 (7.6) 67.0/89.7	24.9 (2.3) 22.3/28.6
Placebo (n=2)	29.5 (3.5) 27/32	181.5 (0.7) 181/182	80.6 (3.0) 78.5/82.7	24.5 (1.1) 23.7/25.2

Source: 5.3.3.1-1 IKP/ID32, Table 11.2-1

2.7.6.3.1.1.4 治験実施計画書からの重要な逸脱

本試験期間中、治験実施計画書からの軽微な逸脱のみがみられた。

3 例の被験者が全ての組入れ基準には該当していなかったが、本試験の投与期間に組み入れられた。組入れ基準違反は安全性に影響しないとみなされたため、これらは軽微な逸脱とみなされた。

2.7.6.3.1.1.5 投与状況

5 例の被験者が 8 日間の試験期間に参加し、試験スケジュールに従って投与 1～6 日目に治験薬投与を受けた。被験者 f* も治験薬投与を受けたが、5 回目の投与後に有害事象により試験を中止した。プラセボ投与を受けた 2 例は、治験実施計画書に従い 8 日間の試験期間を完了した。

1 日あたり及び合計の BG00012 の投与量を以下の表 2.7.6.3.1.1.5-1 に示す。

表 2.7.6.3.1.1.5-1 試験期間中の BG00012 の 1 日あたりの投与量及び総投与量

Subject No.	Daily dose of FAG-201	Total dose of FAG-201
a*,g* (Placebo)	0	0
f*	120 mg	600 mg
b*,i*,e*,j*,h*	120 mg	720 mg

Source: 5.3.3.1-1 IKP/ID32, Table 12.1-1

2.7.6.3.1.1.6 安全性

2.7.6.3.1.1.6.1 有害事象

本試験でみられた全ての有害事象は、WHO Adverse Reaction Terminology (WHOART)を用いてコード化されていたため、CSR どおり記載した。

全体として、試験期間中に有害事象が 30 件発現した。全部で flushing が 15 件及び pruritus が 9 件、diarrhea が 3 件、headache、dizziness、及び alopecia が各 1 件みられた。BG00012 の試験治療下に発現した、alopecia を除く全ての有害事象は治験薬と関連性ありと判定された。プラセボ投与を受けた被験者では有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.3.1.1.6.1-1 に示す通り、試験の経過とともに flushing 及び pruritus の有害事象の重症度は上昇した。

表 2.7.6.3.1.1.6.1-1 flush 又は pruritus の有害事象を発現した被験者の発現日及び重症度

Study day	Flush			Pruritus		
	mild	moderate	severe	mild	moderate	severe
1	b*, i* e*, j*		f*	e*, j*	f*	
2	e*, f*			e*		
3	e*, f*			e*		
4	b*		f*		f*	
5	-		f*	j*	f*	
6	-	i*, j*	e*	j*		

Source: 5.3.3.1-1 IKP/ID32, Table 12.2-2

2.7.6.3.1.1.6.2 死亡

本試験期間中、死亡は認められなかった。

2.7.6.3.1.1.6.3 その他の重篤な有害事象

本試験期間中、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.3.1.1.6.4 その他の重要な有害事象

1 例の被験者が有害事象（重度の flush 及び pruritus）により試験を中止した。

2.7.6.3.1.1.6.5 臨床検査値及びバイタルサイン

安全性臨床検査、バイタルサイン測定、及び ECG 評価において、臨床的に重要な変化を示した被験者はいなかった。観察された結果は、通常第 I 相臨床試験でみられる範囲であった。腎機能検査結果では、腎機能に対する BG00012 の影響は明らかではなかった。NAG 排泄量の増加が BG00012 投与被験者でみられ、プラセボ投与被験者の 1 例でも同様にみられた。

身体検査では、安全性に関連する所見はみられなかった。

2.7.6.3.1.1.7 結論

本試験中最もよくみられた有害事象は、flushing 及び pruritus であり、これらはフマル酸投与時にみられる既知のものであった。その他の治験薬と関連ありと判定された有害事象として、gastrointestinal disturbances、headache、及び dizziness が試験中に観察又は報告され、これらについてもフマル酸関連物質投与下でみられる既知のものであった。

flushing 及び pruritus の重症度は、試験の経過とともに上昇した。このため、[redacted] の専門家集団は、BG00012 の反復投与は健康被験者に対する忍容性がないと結論づけ、コホート 2 に進まず、本試験を中止することを決定した。安全性臨床検査パラメーター、バイタルサイン、及び ECG 検査結果について、BG00012 の安全性に関連する影響はみられなかった。

2.7.6.3.1.2 FAG-201-FG-PK-03/04 試験

記載箇所：[5.3.3.1-2]

2.7.6.3.1.2.1 試験方法の要約

表 2.7.6.3.1.2.1-1 試験方法の要約

項目	内容
治験の標題	A phase I, open-label, two-period trial to investigate the pharmacokinetic characteristics of FAG-201 after multiple oral dosing in healthy, male, Caucasian subjects
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ● 血漿中濃度から薬物動態（PK）パラメーターの推定により、フマル酸モノメチル（MMF、フマル酸ジメチル［DMF］の主要代謝物）及びフマル酸の PK を測定する。各投与期及び投与日における MMF 及びフマル酸（可能であれば）の PK パラメーター（血漿中濃度 - 時間曲線下面積［AUC］、最高血漿中濃度［C_{max}］、最高血漿中濃度到達時間［t_{max}］、最低血漿中濃度［C_{min}］、最低血漿中濃度到達時間［t_{min}］、血漿中濃度の見かけの最終消失速度定数［λ_z、］及び消失半減期［$t_{1/2}$］）をノンコンパートメント PK 解析法により算出する。 副次目的： ● バイタルサイン（血圧、脈拍数、及び体温）の測定、試験期間内であらかじめ規定された時点での臨床検査値の測定、並びに試験期間中にみられた有害事象により、安全性及び忍容性を評価する。
治験方法	本試験は、FAG-201（DMF、以下 BG00012）の PK 特性における反復経口投与の効果を検討した第 I 相非盲検 2 期用量漸増試験である。被験者は第 1 期の投与 1 日目と 2 日目に BG00012 120 mg カプセル剤を 1 回 1 個、1 日 3 回（TID）（8、12、及び 18 時）の投与（治療 A）を受け、第 2 期の投与 1 日目と 2 日目に BG00012 120 mg カプセル剤を 1 回 2 個、TID の投与（治療 B）を受けた。第 1 期と第 2 期の間に 7 日間以上の休薬期間を設けた。 試験手順（第 1 期及び第 2 期）： 外来被験者は絶食で臨床検査プロファイルの測定を行うため、各投与期の投与開始前日（治験薬投与前約 22 時間）に入院した。入院被験者は投与開始前夜に、薬物スクリーニング尿検査及び呼気アルコール検査を再度実施した。被験者は一晩（投与開始前日から投与 1 日目）絶食することとした。被験者は後日（投与 1 日目と 2 日目）に治療 A 又は治療 B のいずれかの投与を受けた。PK パラメーター算出用の血液検体は、投与 1 日目と投与 2 日目の投与前と投与 2 日目の初回投与の 24 時間後まで治験実施計画書で規定された時間に採取した。安全性の観点から、バイタルサイン（血

項目	内容
	圧、脈拍数、及び体温）を投与 1 日目と 2 日目の投与前に測定し、臨床検査プロファイルは各投与期の投与開始前日と投与 3 日目（退院前）に測定した。
治験の対象	白人健康成人男性
全ての選択基準	以下の基準を全て満たす者： (1) 試験の情報並びに試験参加について考える十分な時間及び機会が与えられ、文書により同意が得られた者 (2) 年齢が 18～45 歳の白人男性 (3) 体格指数（BMI）が 18～28 kg/m^2 の者 (4) 非喫煙者又は 1 日 10 本以下（又は同等）の喫煙者 (5) 呼気アルコール検査及び薬物スクリーニング尿検査で陰性の者 (6) B 型肝炎ウイルス表面抗原、C 型肝炎ウイルス、並びにヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1 及び HIV-2 抗体検査で陰性の者 (7) 既往歴、身体検査、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、及び脈拍数）、12 誘導心電図（ECG）、並びに臨床検査パラメーター（血液学的検査、血清化学的検査、及び尿検査）により測定された一般的な健康状態が治験責任医師により良好と判断された者。基準値範囲外の臨床検査値の軽微な逸脱は、治験責任医師により臨床的に重要でないと判断された場合は許容された。 (8) 試験の全ての要件を遵守する意思があり、遵守できる者
全ての除外基準	以下の基準のいずれかに該当する者： (1) 身体検査、バイタルサイン、12 誘導 ECG、又は臨床検査パラメーターに臨床的に重大な異常（治験責任医師による判断）が認められる者 (2) 臨床的に重大な神経疾患、胃腸疾患、腎疾患、肝疾患、心疾患、精神疾患、肺疾患、代謝疾患、内分泌疾患、血液疾患、又はその他の重大な疾患を有する者若しくは既往歴を有する者 (3) スクリーニング時に安静にしてから 3 分後の仰臥位血圧が 150/90 mmHg 超又は 100/60 mmHg 未満の者 (4) スクリーニング時に安静にしてから 3 分後の仰臥位脈拍数が 40～90 bpm の範囲外にある者 (5) 治験薬投与前 2 ヵ月以内に献血（約 500 mL）又は同等の失血をした者 (6) 薬剤アレルギーの既往歴又は治験薬に化学的に関連する薬剤に対するアレルギーを有する者 (7) 治験薬投与前 4 週間以内に臨床的に重大な疾患を有する者 (8) 治験薬投与前 6 ヵ月以内にアルコール常用歴（エタノールとして 35 g／日以上）又は薬物乱用歴のある者、若しくはスクリーニング時の臨床検査値によりそのような乱用が示唆される者 (9) キサンチンの摂取量が過剰（1 日にコーヒー5 杯以上）な者

項目	内容
	(10) 治験薬投与前 2 週間以内に処方薬又は一般用医薬品による治療を受けている若しくは実施医療機関の入院時に治験薬以外の治療を受けている者（ただし、パラセタモール又はイブプロフェン 1000 mg 以下を除く） (11) 治験薬投与前 1 ヵ月以内に何らかの治験薬の投与を受けた者 (12) 治験薬投与前 30 日以内に主要臓器又は器官に影響を与えると知られているバルビツール酸塩、フェノチアジン、シメチジンなどの治療を受けた者
目標症例数及び解析対象例数	目標症例数：18 例 ［目標症例数の設定根拠］ 本試験は探索的試験であるため、正式な症例数の算定を実施しなかった。 組入れ例数：18 例 総投与症例数：18 例 PK 解析対象集団（[redacted] の PK 解析担当者により、試験中止例又は欠測データがある被験者を PK 評価に含めるか否かについて判定された被験者）：18 例 安全性解析対象集団（治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者）：18 例
被験薬/ロット番号	DMF（BG00012）：DMF 120 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剤に充填した経口製剤である。 投与方法： 第 1 期（各被験者は以下の治療 A を受けた）： BG00012 を 1 回 1 個 TID で 2 日間（DMF の総曝露量は 720 mg）投与した。 第 2 期（各被験者は以下の治療 B を受けた）： BG00012 を 1 回 2 個 TID で 2 日間（DMF の総曝露量は 1440 mg）投与した。 ロット番号：[redacted]
対照薬/ロット番号	該当なし
投与期間	両投与期は各 3 日間とし、そのうち治験薬を 2 日間投与した。
評価項目	PK 評価項目 各投与期及び投与日における MMF 及びフマル酸（可能であれば）の PK パラメーター（AUC、C_{max}、t_{max}、C_{min}、t_{min}、λ_z、及び $t_{1/2}$）をノンコンパートメント PK 解析法により算出した。 安全性評価項目：有害事象、バイタルサイン、ECG、身体検査、臨床検査（血液学的検査、血清化学的検査、尿検査）
解析方法	PK： 全ての投与について、各時点における MMF の個々の血漿中濃度を示し、要約統計量による評価を実施した。全ての投与について、血漿中濃度の被

項目	内容
	験者ごと及び平均値の推移を線形並びに片対数プロットにより図示した。 定量下限未満の血漿中濃度は、PK 評価から除外した。 PK パラメーターは個々に示し、要約統計量による評価を実施した。 異なる投与及び投与日に関して、MMF の PK 結果を検討した。 安全性： 有害事象は、WHO Adverse Reaction Terminology（WHOART）を用いて基本語（PT）別及び器官別大分類（SOC）別にコード化した。 臨床検査パラメーターは、被験者ごとに一覧表を作成した。基準値外の値は注記し、別表に示した。 バイタルサイン（血圧及び脈拍数）は一覧表を作成し、要約表（平均値、中央値、標準偏差［SD］、最小値、最大値、及び被験者数）を作成した。 ECG 検査の所見は、被験者ごとに一覧表を作成した。 その他の変数に関する統計解析：人口統計学的データ（年齢、体重、身長、及び BMI など）については一覧表を作成し、要約表（平均値、中央値、SD、最小値、最大値、及び被験者数）を作成した。他のベースライン変数（既往歴及び身体検査など）について、被験者ごとに一覧表を作成した。 また、喫煙歴、アルコール、キサンチン、及び薬剤の使用量について、被験者ごとに一覧表を作成した。 併用薬は、WHO Drug Dictionary 及び原薬の国際一般名（INN）を用いてコード化した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
公表論文	なし
試験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の登録被験者のスクリーニング実施日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）
試験進行状況	完了（報告日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.6.3.1.2.2 被験者の内訳

本試験全体で 18 例の白人健康成人男性が登録し、治験薬の投与を受けた。全ての被験者が治験実施計画書に従って試験を完了した。

2.7.6.3.1.2.3 被験者の背景

2.7.6.3.1.2.3.1 人口統計学的特性

本試験に登録された被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.3.1.2.3.1-1 に示す。

本試験の解析対象集団の年齢の平均値は 34.3 歳（範囲：22～45 歳）、身長の平均値は 181.0 cm（範囲：167～193 cm）、体重の平均値は 79.22 kg（範囲：65.8～96.0 kg）、BMI の平均値は 24.13 kg/m^2（範囲：21.4～27.2 kg/m^2）であった。

表 2.7.6.3.1.2.3.1-1 人口統計学的特性

Variable [N=18]	Unit	Mean	SD	Range (minimum / maximum)
Age	years	34.3	8.95	(22 / 45)
Body height	cm	181.0	7.47	(167 / 193)
Body weight	kg	79.22	8.99	(65.8 / 96.0)
BMI	kg / m^2	24.13	1.63	(21.4 / 27.2)

Reference: Section 14.1 and Appendix 16.2.4.1.

Source: 5.3.3.1-2 FAG-201-FG-PK-03/04, Table 4

2.7.6.3.1.2.3.2 前治療及び併用療法

スクリーニング前に 1 例が前治療を受けた。

被験者 f* は合併症と報告された onychomycosis のため、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までラミシール®1/2 錠（テルビナフィン塩酸塩 250 mg／錠）の投与を毎日受けた。

2.7.6.3.1.2.4 治験実施計画書からの重要な逸脱

本試験で重大な逸脱はみられなかった。また、プロトコール違反もみられなかった。

2.7.6.3.1.2.5 投与状況

被験者の投与状況を表 2.7.6.3.1.2.5-1 に示す。

本試験で治験薬の投与を受けたのは 18 例であった。

本試験全体で、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剤の BG00012 が 324 個投与された。各被験者は、第 1 期に BG00012 120 mg カプセル剤を 1 回 1 個 TID で 2 日間の投与を受け、第 2 期に BG00012 120 mg カプセル剤を 1 回 2 個 TID で 2 日間の投与を受けた。

表 2.7.6.3.1.2.5-1 被験者の投与状況

Subject No.	Drug Intake Treatment Period A 3 x 1 capsule FAG-201 on Day 1 and Day 2 [mg dimethyl fumarate]	Drug Intake Treatment Period B 3 x 2 capsules FAG-201 ıy 1 and Day 2 [mg dimethyl fumarate]	Total Extent of Exposure 18 capsules of FAG-201 [mg dimethyl fumarate]
a*	720	1440	2160
b*	720	1440	2160
c*	720	1440	2160
d*	720	1440	2160
e*	720	1440	2160
f*	720	1440	2160
g*	720	1440	2160
h*	720	1440	2160
i*	720	1440	2160
j*	720	1440	2160
k*	720	1440	2160
l*	720	1440	2160
m*	720	1440	2160
n*	720	1440	2160
o*	720	1440	2160
p*	720	1440	2160
q*	720	1440	2160
r*	720	1440	2160

Reference: Appendix 16.2.5.5.

Source: 5.3.3.1-2 FAG-201-FG-PK-03/04, Table 7

2.7.6.3.1.2.6 有効性

本試験において、有効性評価は行わなかった。

2.7.6.3.1.2.7 PK

MMF の PK パラメーターの要約について、第 1 期を表 2.7.6.3.1.2.7-1 に、第 2 期を表 2.7.6.3.1.2.7-2 に示す。また、MMF の血漿中濃度について、第 1 期を図 2.7.6.3.1.2.7-1 に、第 2 期を図 2.7.6.3.1.2.7-2 に示す。

- 2205 検体中 1400 検体のみから定量できる結果が得られた。
- 各投与日の最終時点の濃度は、全て定量限界未満であった。
- いずれの投与期においても、投与 2 日目の MMF の濃度プロファイルは投与 1 日目と同等であった。
- BG00012 120 mg 又は 240 mg を投与した 2 日間で MMF の蓄積は認められなかった。
- BG00012 240 mg 投与後の MMF 濃度は、BG00012 120 mg 投与後の MMF 濃度の約 2 倍高かった。
- 投与 1 日目及び 2 日目の BG00012 120 mg（240 mg）の初回投与において、MMF 最高濃度の平均値は約 0.6 mg/mL（1.2 mg/mL）であった。
- いずれの投与期の投与 1 日目及び 2 日目の MMF 最高濃度も、初回投与から 3 回目の投与で減少した。
- 各投与日の初回投与後の MMF 最高濃度は、投与から約 3.5 時間後にみられた。
- いくつかのプロファイルで、1 番高い濃度が 2 回目の投与後にみられ、同時に／又は 2 番目に高い濃度が 3 回目の投与後にみられた。そのため、異なる投与間隔での C_{max} 及び t_{max} の平均値の算出には限界があった。
- 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。
- フマル酸の PK データは、血漿中濃度が定量限界未満であったため評価しなかった。

表 2.7.6.3.1.2.7-1 第 1 期（治療 A）における MMF の PK パラメーターの要約

	Parameter [Unit]	Mean[1] SD [1] (minimum/maximum)	Mean[1] SD [1] (minimum/maximum)	Mean[1] SD [1] (minimum/maximum)	Mean[1] SD [1] (minimum/maximum)
Treatment A - Day 1		**Day 1 Administration 1 (t = 0 minutes)**	**Day 1 Administration 2 (t = + 4 hours)**	**Day 1 Administration 3 (t = + 10 hours)**	---
	$AUC_{(0-t)}$ [mg*h/L]	0.200 8.543 (0.000/1.202)	1.506 1.712 (0.309/3.258)	1.766 2.460 (0.063/3.750)	---
	C_{max} [mg/L]	0.524 2.970 (0.000/2.129)	0.970 1.455 (0.477/1.932)	0.614 1.733 (0.126/1.558)	---
	C_{min} [mg/L]	-- -- (0.000/0.000)	0.116 -- (0.000/0.116)	-- -- (0.000/0.000)	---
	t_{max} [h]	3.709 0.490 (2.500/4.000)	6.129 2.327 (4.000/9.910)	13.112 2.413 (10.000/18.020)	---
	$t_{max-admin}$ [h]	3.709 0.490 (2.500/4.000)	2.129 2.327 (0.000/5.910)	3.112 2.413 (0.000/8.020)	---
	t_{min} [h]	-- -- (0.000/0.000)	6.301 1.359 (4.500/9.910)	12.639 2.969 (11.000/24.000)	---
	$t_{min-admin}$ [h]	-- -- (0.000/0.000)	2.301 1.359 (0.500/5.910)	2.639 2.969 (1.000/14.000)	---
Treatment A - Day 2		**Day 2 Administration 4 (t = 0 minutes)**	**Day 2 Administration 5 (t = + 4 hours)**	**Day 2 Administration 6 (t = + 10 hours)**	**Day 1+2 Administration 1-6**
	$AUC_{(0-t)}$ [mg*h/L]	0.355 5.117 (0.006/2.403)	1.775 1.365 (0.896/2.666)	1.787 1.398 (1.054/3.765)	8.549 1.249 (5.656/12.621)
	C_{max} [mg/L]	0.693 2.135 (0.129/2.022)	0.989 1.421 (0.451/1.489)	0.781 1.507 (0.300/1.383)	1.293 1.310 (0.711/2.129)
	C_{min} [mg/L]	-- -- (0.000/0.000)	0.140 1.477 (0.000/0.184)	-- -- (0.000/0.000)	-- -- (0.000/0.000)
	t_{max} [h]	27.682 0.581 (26.000/28.000)	30.404 2.370 (28.000/33.910)	36.722 1.849 (34.000/40.000)	16.359 13.220 (3.500/38.000)
	$t_{max-admin}$ [h]	3.682 0.581 (2.000/4.000)	2.404 2.370 (0.000/5.910)	2.722 1.849 (0.000/6.000)	---
	t_{min} [h]	24.000 -- (24.000/24.000)	30.162 1.410 (28.500/33.910)	36.472 2.226 (35.000/42.000)	-- -- (0.000/0.000)
	$t_{min-admin}$ [h]	-- -- (0.000/0.000)	2.162 1.410 (0.500/5.910)	2.472 2.226 (1.000/8.000)	---

[1] Geometric mean and SD for $AUC_{(0-t)}$, C_{max}, C_{min}
Reference: Section 14.2.6

Source: 5.3.3.1-2 FAG-201-FG-PK-03/04, Table 5

表 2.7.6.3.1.2.7-2 第 2 期（治療 B）における MMF の PK パラメーターの要約

	Parameter [Unit]	Mean[1] SD[1] (minimum/maximum)	Mean[1] SD[1] (minimum/maximum)	Mean[1] SD[1] (minimum/maximum)	Mean[1] SD[1] (minimum/maximum)
Treatment B - Day 1		**Day 1 Administration 1 (t = 0 minutes)**	**Day 1 Administration 2 (t = + 4 hours)**	**Day 1 Administration 3 (t = + 10 hours)**	
	$AUC_{[0-t]}$ [mg*h/L]	0.509 4.263 (0.007/2.124)	3.186 1.845 (0.323/5.268)	4.448 1.276 (3.224/7.368)	---
	C_{max} [mg/L]	1.084 2.288 (0.157/3.375)	1.836 1.521 (0.642/3.129)	1.313 1.333 (0.741/2.383)	---
	C_{min} [mg/L]	-- -- (0.000/0.000)	0.210 1.741 (0.000/0.445)	-- -- (0.000/0.000)	----
	t_{max} [h]	3.669 0.585 (2.000/4.000)	6.180 2.522 (4.000/10.000)	13.333 2.931 (10.000/18.000)	---
	$t_{max-admin}$ [h]	3.669 0.585 (2.000/4.000)	2.180 2.522 (0.000/6.000)	3.333 2.931 (0.000/8.000)	---
	t_{min} [h]	-- -- (0.000/0.000)	6.833 1.125 (4.500/9.000)	14.000 3.926 (11.000/24.000)	---
	$t_{min-admin}$ [h]	-- -- (0.000/0.000)	2.833 1.125 (0.500/5.000)	4.000 3.926 (1.000/14.000)	---
Treatment B - Day 2		**Day 2 Administration 4 (t = 0 minutes)**	**Day 2 Administration 5 (t = + 4 hours)**	**Day 2 Administration 6 (t = + 10 hours)**	**Day 1+2 Administration 1-6**
	$AUC_{[0-t]}$ [mg*h/L]	0.947 2.216 (0.084/3.511)	3.373 1.482 (1.185/5.537)	3.897 1.346 (2.069/7.289)	17.650 1.181 (13.872/23.073)
	C_{max} [mg/L]	1.163 2.025 (0.211/3.231)	1.764 1.340 (1.022/3.014)	1.458 1.342 (0.759/2.053)	2.263 1.362 (1.187/3.375)
	C_{min} [mg/L]	-- -- (0.000/0.000)	0.189 1.269 (0.000/0.247)	-- -- (0.000/0.000)	-- -- (0.000/0.000)
	t_{max} [h]	27.521 0.683 (26.000/28.000)	31.286 2.563 (28.000/33.910)	37.500 2.022 (34.000/41.000)	18.322 12.580 (3.910/37.000)
	$t_{max-admin}$ [h]	3.521 0.683 (2.000/4.000)	3.286 2.563 (0.000/5.910)	3.500 2.022 (0.000/7.000)	---
	t_{min} [h]	24.000 -- (24.000/24.000)	30.862 1.160 (28.500/32.500)	36.890 3.118 (35.000/48.020)	-- -- (0.000/0.000)
	$t_{min-admin}$ [h]	-- -- (0.000/0.000)	2.862 1.160 (0.500/4.500)	2.890 3.118 (1.000/14.020)	---

[1] Geometric mean and SD for $AUC_{[0-t]}$, C_{max}, C_{min}
Reference: Section 14.2.6

Source: 5.3.3.1-2 FAG-201-FG-PK-03/04, Table 6

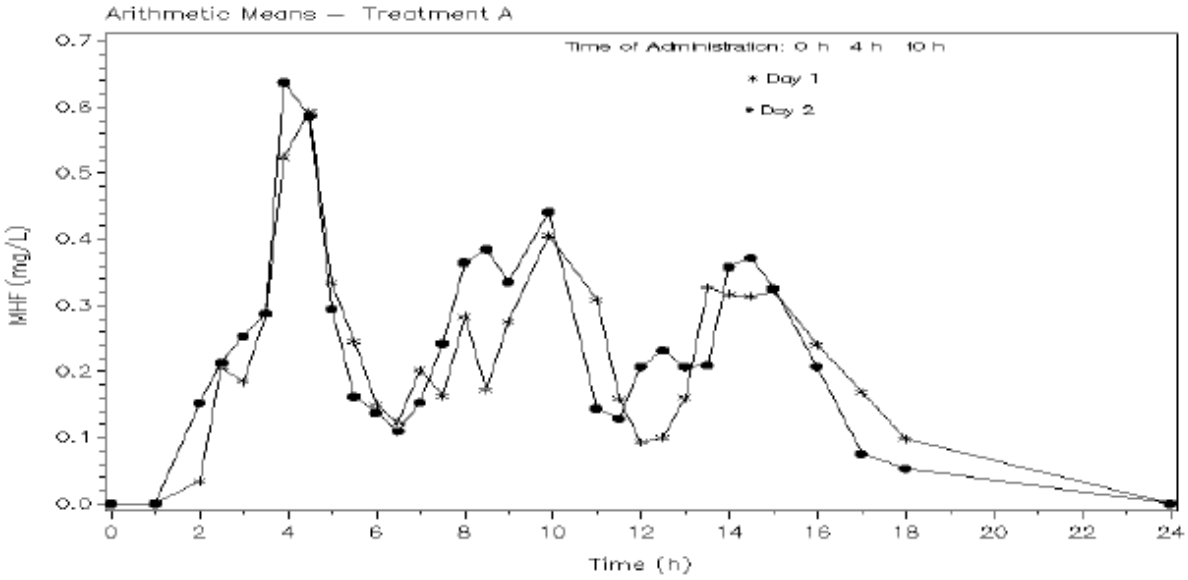


図 2.7.6.3.1.2.7-1 第 1 期（治療 A）における血漿中 MMF 濃度（算術平均）の推移
Source: 5.3.3.1-2 FAG-201-FG-PK-03/04, Figure 1

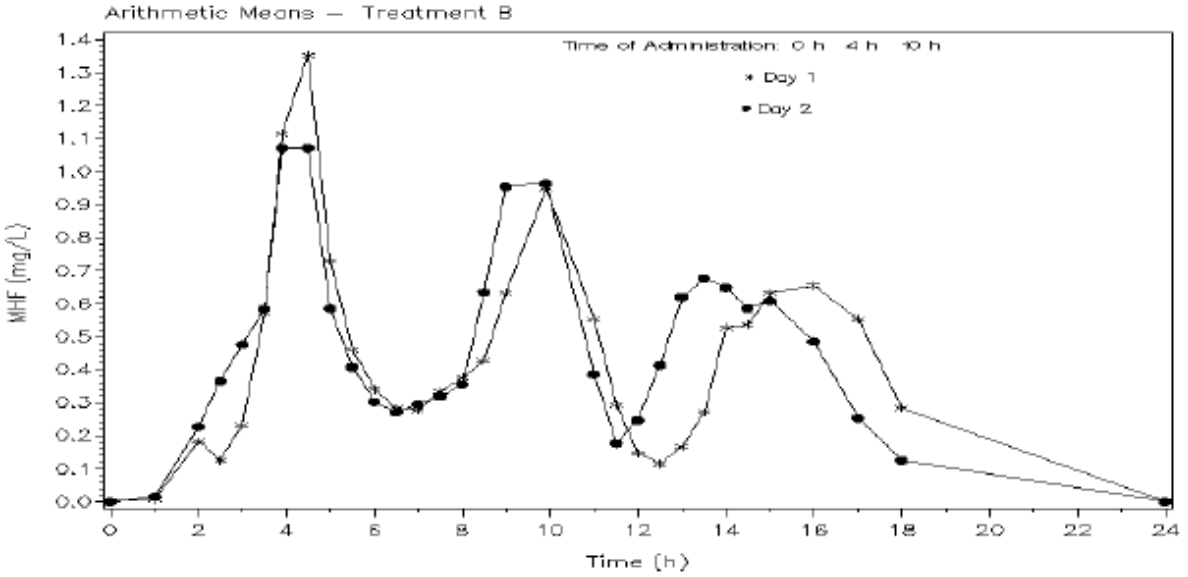


図 2.7.6.3.1.2.7-2 第 2 期（治療 B）における血漿中 MMF 濃度（算術平均）の推移
Source: 5.3.3.1-2 FAG-201-FG-PK-03/04, Figure 2

2.7.6.3.1.2.8 安全性

2.7.6.3.1.2.8.1 有害事象

本試験でみられた全ての有害事象は、WHOART を用いてコード化されていたため、CSR どおり記載した。

有害事象の発現率の要約を表 2.7.6.3.1.2.8.1-1 に示す。

本試験期間中に 43 件の非重篤な有害事象がみられた。3 件の有害事象は、治験薬との因果関係が「関連なし」と判定された。このうち、2 件の有害事象は治験薬の投与前に発現し、1 件の有害

事象（injury）は第 2 期と試験終了後の検査の間に発現した。残りの 40 件の有害事象は治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連なし」と判定された。

治験薬との因果関係が否定できない全ての有害事象は軽度であり、追加治療なしで試験終了までに回復した。

第 1 期では 8 例に 11 件の有害事象が発現し、全ての有害事象は軽度で試験期間内に回復した。最もよくみられた有害事象は軽度の flushing で、7 件（6 件は投与 1 日目、1 件は投与 2 日目に発現）発現した。軽度の headache が 2 件、軽度の diarrhoea 及び pruritus の各 1 件が投与 1 日目に発現した。

第 2 期では 18 例に 29 件の有害事象が発現し、全ての有害事象は軽度で試験期間内に回復した。最もよくみられた有害事象は軽度の flushing で、21 件（18 件は投与 1 日目、3 件は投与 2 日目に発現）発現した。abdominal pain、pruritus、及び photosensitivity は投与 1 日目又は 2 日目にそれぞれ 2 件発現し、fatigue 及び nausea は投与 1 日目にそれぞれ 1 件発現した。

表 2.7.6.3.1.2.8.1-1　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 別）

Subjects evaluated	Treatment A N=18	Treatment B N=18	All N = 18
Number of Subjects with Adverse Events	8	18	18
Number of Adverse Events	11 (27.5%)	29 (72.5%)	40 (100%)
Organ Class*			
Preferred Term			
Vascular (Extracardiac) Disorders			
Flushing	7	21	28
Skin and Appendages Disorders			
Photosensitivity reaction	--	2	2
Pruritus	1	2	3
Gastro-intestinal System Disorders			
Abdomial Pain	--	2	2
Diarrhoea	1	--	1
Nausea	--	1	1
Centr. & Periph. Nervous System Disorders			
Headache	2	--	2
Body as a Whole – General Disorders			
Fatigue	--	1	1

* All adverse events were coded according to WHOART
Reference: Sections 14.3.1.1, 14.3.1.2 and Appendix 16.2.7

Source: 5.3.3.1-2 FAG-201-FG-PK-03/04, Table 8

2.7.6.3.1.2.8.2　死亡

本試験期間中、死亡は認められなかった。

2.7.6.3.1.2.8.3　その他の重篤な有害事象

本試験期間中、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.3.1.2.8.4 中止に至った有害事象

本試験において中止例は認められなかった。

2.7.6.3.1.2.8.5 臨床検査値及びバイタルサイン

2.7.6.3.1.2.8.5.1 臨床検査

臨床検査値で特筆すべき検査項目はなかった。

2.7.6.3.1.2.8.5.2 バイタルサイン、身体的所見及び体重

被験者番号 n* において、治験後の観察前に損傷による中等度の左足関節腫脹が認められ、治験薬とは「ほとんど関連なし」と判定されたが、それ以外では、バイタルサイン、身体的所見、及び ECG において、特記すべき傾向はみられなかった。

2.7.6.3.1.2.9 結論

BG00012 の反復投与（治療 A：BG00012 120 mg カプセル剤を 1 回 1 個、TID で 2 日間投与、治療 B：BG00012 120 mg カプセル剤を 1 回 2 個、TID で 2 日間投与）した際の MMF 濃の PK をノンコンパートメント PK 解析法により評価した。PK パラメーターには大きな変動がみられた。BG00012 240 mg 投与後の血漿中 MMF 濃度は、120 mg 用量と比べて全般的に 2 倍高かった。蓄積性は認められなかった。投与 1 日目の最終時点（投与開始後 24 時間）での血漿中 MMF 濃度は全て定量限界未満であった。いずれの用量においても、両日ともに初回投与後に C_{max} がみられ、120 mg 投与で 0.6 µg/mL、240 mg 投与で 1.2 µg/mL であった。t_{max} は投与後 3.5 時間にみられた。何例かにおいては、初回投与後の C_{max} は 2 回目投与後に認められた。このような結晶中濃度の重なりのため、t_{max} 及び C_{max} の正確な算出には限界があった。

最もよくみられ、かつ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は潮紅であり、このことはこれまでに BG00012 を用いて実施された先行の第 I 相試験において既に認められている有害事象のパターンを裏付けるものであった。

結論として、治験実施計画書に従って白人健康成人男性に BG00012 を 1 回 1 個 TID で 2 日間及び 1 回 2 個 TID で 2 日間投与したときの安全性及び良好な忍容性が示された。

2.7.6.3.1.3 109HV106 試験

記載箇所：[5.3.3.1-3]

2.7.6.3.1.3.1 試験方法の要約

表 2.7.6.3.1.3.1-1 試験方法の要約

項目	内容
治験の標題	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BG00012 Administered With and Without 325 mg Aspirin in Healthy Adult Volunteers
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： 異なる用法・用量での BG00012 をアセチルサリチル酸（ASA）併用下・非併用下で投与したときの安全性、忍容性、及び PK を、プラセボ投与時と比較して評価する。 副次目的： BG00012 を異なる用法・用量で投与したときの以下の影響を評価する。 ● 潮紅（BG00012 単独投与時及び ASA 前投与時） ● 消化管の忍容性 ● プロスタグランジン（PG）D_2、その血漿中及び／又は尿中代謝物、並びにその他の PG 類の濃度に対する影響、同様に BG00012 に誘発される副作用の原因を理解するのに役立つ血漿中及び／又は尿中の他のバイオマーカー（例：セロトニン及びヒスタミン）の検討を含む、BG00012 に誘発される潮紅及び消化管症状の潜在的な原因 探索的目的： ● BG00012 曝露量と潮紅や消化管症状といった有害事象との関連を評価する。 ● レーザードップラー血流画像を用いて、BG00012 投与後にみられる潮紅を評価する。 ● 同じ臨床スケール（全般的潮紅重症度尺度［GFSS］）を用いて BG00012 投与後にみられる潮紅をナイアシン製剤と関連する背景値と比較して調査する。
治験デザイン	本試験は、健康成人被験者を対象とした第 I 相単施設無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験であった。計 56 例の被験者を以下の投与群に無作為化した。 ● BG00012 240 mg 1 日 2 回（BID）（6 例）、BG00012 240 mg 1 日 3 回（TID）（6 例）、BG00012 360 mg BID（6 例）、又はプラセボ（6 例）を ASA 非併用下で投与する群（以上の群をまとめて「BG00012 単剤群」） ● BG00012 240 mg BID（6 例）、BG00012 240 mg TID（6 例）、BG00012

項目	内容
	360 mg BID（6 例）、又はプラセボ（6 例）を ASA 併用下で投与する群（以上の群をまとめて「BG00012+ASA 群」） ● BG00012（6 例）又はプラセボ（2 例）を ASA 非併用下で変更した投与方法（BG00012 120 mg を朝及び夜にそれぞれ、1 時間ごとに 3 回投与）で投与する群（以下、「修正投与レジメン群」）
治験の対象	健康成人
全ての選択基準	特に定めのない限り、本試験への参加適格者は投与開始前日又は各選択基準に規定された時点に以下の基準を満たした。 (1) 試験の目的やリスクを理解することができ、同意文書に署名及び日付を記載でき、保護法で規定されている保健情報（PHI：protected health information）の開示と使用を承諾した者 (2) 同意取得時の年齢が 18～55 歳の者 (3) 既往歴及びスクリーニング評価（下記の具体的な除外基準参照）をもとに治験責任医師が健康であると判断した者 (4) 体格指数が 18～34 kg/m^2 の者 (5) 妊娠可能な者のうち、試験期間中に適切な避妊法を用いることができ、治験薬最終投与後 30 日間避妊を継続できる者
全ての除外基準	特に定めのない限り、初回投与前日又は各除外基準に規定された時点に以下の除外基準に該当する者は組入れから除外した： (1) 臨床的に重大な心疾患、内分泌疾患、消化器疾患、血液疾患、肝疾患、免疫疾患、代謝疾患、泌尿器疾患、肺疾患、神経疾患、皮膚疾患、精神疾患、及び腎疾患、又はその他の重大な疾患の既往歴を有すると治験責任医師により判断された者 (2) 固形腫瘍及び血液学的悪性疾患などの悪性疾患の既往歴を有する者（完全に切除し、治癒した基底細胞癌及び皮膚有棘細胞癌を除く） (3) 活性細菌、ウイルス、真菌、マイコバクテリア、又はその他の感染（結核又は非定型マイコバクテリア疾患を含むが、真菌性爪床感染は除く）若しくは入院又は抗生剤の静脈内投与を要する重大な感染エピソードが治験薬投与前 28 日以内にみられた者 (4) 治験薬投与前 3 ヵ月以内に治験責任医師により重篤と判断された感染症（肺炎、敗血症など）が認められた者 (5) 重度のアレルギー反応又はアナフィラキシー反応の既往歴を有する者。また、ASA 又は非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）に対して不耐容歴のある被験者も除くこととした。 (6) 試験期間中に妊娠中、授乳中、又は妊娠を検討している女性 (7) 治験薬投与前 28 日以内に、下痢、便秘、腹痛、潮紅、又は悪心がみられた者 治療歴：

項目	内容
	(8) 治験薬投与前 3 ヵ月以内に手術（簡単な美容外科手術、軽微な口腔外科手術、又は治験責任医師により重要と判断されないその他の処置を除く）を受けた者、又は追跡調査来院時までの本試験期間中に待機治療／手術を受ける予定のある者 (9) 過去に BG00012 又は Fumaderm®の投与を受けた者 (10) 治験薬投与前 28 日以内に処方薬を服用した者（治験薬投与前 28 日以内の経口避妊薬の投与は、用法・用量が変わらない場合は許容する） (11) 治験薬投与前 14 日以内に、NSAIDs 及び／又は消化管、アレルギー、感冒症状の緩和に必要な薬剤、若しくは漢方薬を含む一般用医薬品を服用した者、並びに／又はその他の健康食品を摂取した者及び処置を受けた者 (12) 現在、他の薬剤、生物製剤、医療機器の臨床試験に参加している者、又は治験薬投与前 30 日以内（又は当該薬剤の消失半減期［$t_{1/2}$］の 5 倍以上の期間）に、他の治験薬による治療又は研究目的の使用として承認された治療を受けた者 (13) 治験薬投与前 30 日以内に生又は弱毒化予防接種／ワクチンを接種した者、又は試験期間中に接種する予定のある者 (14) 治験薬投与前 60 日以内に血液（1 単位以上）又は血漿を献血した者 臨床検査： (15) 治験責任医師によって臨床的に重大な臨床検査異常値があると判断された者、又はスクリーニング時のアラニン・アミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ビリルビン若しくはクレアチニンが基準値上限超、血小板若しくはヘモグロビンが基準値下限未満、白血球数が基準範囲外の者 (16) スクリーニング時の妊娠検査（血清）で陽性であった女性 (17) ヒト免疫不全ウイルスに対する検査で陽性歴のある者 (18) C 型肝炎ウイルス（HCV、HCV 抗体）、又は B 型肝炎ウイルス（HBV、HBV 表面抗原及び／又は HBV コア抗体）に対する検査で陽性歴のある者 (19) スクリーニング時の尿検査において、蛋白尿、原因不明の血尿、又は糖尿の異常が繰り返し認められた者 その他： (20) アルコール又は薬物乱用歴のある者（治験責任医師による判断）、スクリーニング時の薬物／アルコール尿検査の結果が陽性、若しくは治験薬投与前 48 時間以内にアルコールを摂取した者 (21) 試験要件を遵守できない者 (22) 治験薬投与前 48 時間以内に激しい運動（治験責任医師による判断）を

項目	内容
	した者 (23) 治験薬投与前 3 ヵ月以内に定期的に喫煙していた者 (24) 治験薬投与前 14 日以内に刺青又はボディピアス（耳を含む）の施術を受けた者 (25) 治験薬投与前 7 日以内にグレープフルーツ又はグレープフルーツを含む製品を摂取した者 (26) 治験責任医師又は治験依頼者より、その他の理由により本試験参加に適さないと判断された者 (27) 治験薬投与前 5 日以内に外国へ旅行した者
目標症例数及び解析対象例数	目標症例数：56 例 ［目標症例数の設定根拠］ 本試験は BG00012 反復投与の安全性、忍容性、及び PK 評価を行い、BG00012 に関連する潮紅症状の低減に対する ASA の有効性に関する臨床的評価も併せて行うために計画された。症例数は統計的考慮に基づくものではなかった。GFSS における標準偏差を 3.0 と仮定して、各投与群 6 例の症例数により 80%信頼区間（CI）の半値幅として約 1.57 が得られると予測された。 組入れ例数：56 例（BG00012 単剤群：BG00012 240 mg BID、BG00012 240 mg TID、BG00012 360 mg BID、及びプラセボ各 6 例、BG00012+ASA 群：BG00012 240 mg BID、BG00012 240 mg TID、BG00012 360 mg BID、及びプラセボ各 6 例、修正投与レジメン群：BG00012 6 例及びプラセボ 2 例） 総投与症例数：56 例（BG00012 単剤群：BG00012 240 mg BID、BG00012 240 mg TID、BG00012 360 mg BID、及びプラセボ各 6 例、BG00012+ASA 群：BG00012 240 mg BID、BG00012 240 mg TID、BG00012 360 mg BID、及びプラセボ各 6 例、修正投与レジメン群：BG00012 6 例及びプラセボ 2 例） PK 解析対象集団（治験薬の投与を 1 回以上受け、フマル酸モノメチル［MMF］濃度の測定値がある全ての被験者）：42 例（BG00012 単剤群：BG00012 240 mg BID、BG00012 240 mg TID、及び BG00012 360 mg BID 各 6 例、BG00012+ASA 群：BG00012 240 mg BID、BG00012 240 mg TID、及び BG00012 360 mg BID、各 6 例、修正投与レジメン群：BG00012 6 例） 薬力学的（PD）解析対象集団（治験薬の投与を 1 回以上受け、ベースライン及びベースライン後のバイオマーカー測定値がある全ての被験者）：56 例（BG00012 単剤群：BG00012 240 mg BID、BG00012 240 mg TID、BG00012 360 mg BID、及びプラセボ各 6 例、BG00012+ASA 群：BG00012 240 mg BID、BG00012 240 mg TID、BG00012 360 mg BID、及びプラセボ各 6 例、修正投与レジメン群：BG00012　6 例及びプラセボ 2 例）

項目	内容
	安全性解析対象集団（治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者）：56 例（BG00012 単剤群 : BG00012 240 mg BID、BG00012 240 mg TID、BG00012 360 mg BID、及びプラセボ各 6 例、BG00012+ASA 群 : BG00012 240 mg BID、BG00012 240 mg TID、BG00012 360 mg BID、及びプラセボ各 6 例、修正投与レジメン群：BG00012 6 例及びプラセボ 2 例）
被験薬/ロット番号	BG00012 は、腸溶コーティングマイクロ錠を青色と白色のゼラチン硬カプセルに充填した経口製剤である。1 カプセルあたりフマル酸ジメチル 120 mg を含む。本試験に用いられた製剤は、BG00012 120 mg を含むカプセル剤のキットとして実施医療機関に出荷された。 ロット番号：[redacted]
対照薬/ロット番号	BG00012 プラセボ：本試験で用いられた BG00012 に対応するプラセボは、腸溶コーティングマイクロ錠を青色と白色のゼラチン硬カプセルに充填した経口製剤であり（BG00012 0 mg）、Biogen 社によって製造された。本試験で用いられた BG00012 に対応するプラセボは、キットとして実施医療機関へ出荷された。 ロット番号：[redacted] ASA／ASA プラセボ：本試験で用いられた ASA 及び ASA に対応するプラセボはフィルムコート錠であり、[redacted] 社によって製造された。ASA は片面に刻印があり、対応するプラセボにはなかったが、それ以外においてはいずれの製剤も同一であった。
投与期間	本試験の総試験期間は、スクリーニング期間、入院投与期間、及び追跡調査期間を含めて、約 6 週間であった。 スクリーニング及び投与期間： スクリーニング来院は、初回投与前日に実施する試験組入れの 28 日以内に行うこととした。適格被験者は、初回投与前日の入院投与期間に実施医療機関へ入院することとした。投与 1 日目のベースライン評価後、被験者は無作為化手順で定められた通り、投与 1～4 日目に治験薬の投与を受けることとした。被験者は投与終了翌日の全ての評価が完了するまで実施医療機関に留まることとした。試験を中止した被験者は、投与終了翌日に実施予定の全ての検査を完了することとした。 追跡調査期間： 割り当てられた入院投与期間を完了した被験者は、初回投与から 11 日目（又は最終治験薬投与の 24 時間前後から 7 日後）に最終追跡調査来院のため実施医療機関へ戻ることとした。
評価項目	BG00012 濃度の測定： BG00012（MMF として測定）の PK 特性を評価するために、以下のパラメーターを推定した：

項目	内容
	● 血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC） ● 最高血漿中濃度（C_{max}） ● 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}） ● $t_{1/2}$ ● ラグタイム（t_{lag}） PD 評価： 以下の PD 評価項目について評価した： ● 潮紅スコア（GFSS 及び潮紅重症度尺度［FSS］） ● 消化管忍容性評価（全般的消化管症状評価尺度［OGISS］、急性消化管症状評価尺度［AGIS］、及び排便に関する質問票［BMQ］） ● 血漿及び尿中の PGD_2 代謝物濃度 ● セロトニン濃度 ● ヒスタミン濃度 探索的 PD 評価は以下の通りであった： ● レーザードップラー血流画像 BG00012 の PD 活性の潜在的な Nuclear factor (erythroid-derived 2) related factor 2 経路マーカーの将来的な解析のために、全血のリボ核酸検体を入手することとした。 安全性評価項目： 有害事象及び重篤な有害事象（SAE）、身体検査及び体重、バイタルサイン測定、臨床検査分析（血液学的、血液化学的、凝集［プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間］、尿検査、β2 ミクログロブリン、微量アルブミン）、12 誘導心電図（ECG）
解析方法	被験者の内訳及び人口統計学的特性： 被験者の内訳の解析には無作為割付けされた全被験者を含めた。人口統計学的特性及び安全性の解析には治験薬の投与を受けた全被験者を含めた。被験者の内訳、人口統計学的特性、服薬率、及び併用薬／併用療法のデータは、各投与群について連続変数には被験者数（n）、平均値、標準偏差、中央値、最小値、及び最大値などの要約統計量を用い、カテゴリーパラメーターは頻度及び百分率を用いて要約した。 PK： 全ての PK 解析は、PK 解析対象集団を対象として実施することとした。BG00012 の血漿中濃度（MMF 濃度として測定）に関する PK パラメーターを被験者別、投与群別、及び評価時点別に表にまとめた。PK データの要約には、要約統計量、グラフ表示、及び分散分析を用いた。

項目	内容
	PD： 全ての PD 解析は、PD 解析対象集団を対象として実施することとした。データの要約には、各評価時点で各投与群について、要約統計量、グラフ表示、及び必要に応じて CI を用いた。 FSS において 5（中等度）以上のスコアが記録された被験者の割合の推移を項目別及び投与群別に要約した。AGIS、GFSS、及び OGISS についても FSS に関して記述したように各項目について要約し、解析した。 評価時点を通じて GFSS スコアの平均値及び最大値を 80% CI と併せて投与群別に要約した。レーザードップラー法による測定結果と潮紅との関係について探索的に検討した。各評価時点における PGD_2 の代謝物の血漿及び尿中濃度、並びにセロトニン及びヒスタミンの血漿中濃度を投与群別に要約した。 安全性： 全ての安全性及び忍容性評価は、安全性解析対象集団を対象として実施した。安全性評価では有害事象、臨床検査評価、バイタルサイン、ECG、及び身体検査に焦点を当てた。本試験でみられた（治験薬と関連のある、又は関連のない）全ての有害事象及び SAE の発現率は、各投与群について器官別大分類別及び基本語別に要約した。臨床検査値及び ECG 所見は推移表（高値／低値）に要約した。投与群別に各評価時点におけるバイタルサインに関する要約統計量を求めた。ベースライン後の身体検査における異常所見の発現率を投与群別に要約した。ベースラインからの変化量は、治験責任医師が臨床的に重要であると判断した場合に記録した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
公表論文	なし
試験期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の登録被験者の投与開始日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）
試験進行状況	完了（報告日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

2.7.6.3.1.3.2 被験者の内訳

56 例の被験者が本試験に組み入れられ、治験薬を投与され、試験を完了した。いずれの被験者も、計画されたカプセル剤及び錠剤数を投与スケジュールに従って投与された。

2.7.6.3.1.3.3 被験者の背景

2.7.6.3.1.3.3.1 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.3.1.3.3.1-1 に示す。

人口統計学的特性は全体的に投与群間で均衡が取れていた。試験集団は、主に白人（82%）で、男性（73%）であった。年齢の平均値は 31.5 歳で、その範囲は 19～50 歳であった。体重の平均値は 77.4 kg で、その範囲は 53.5～112.0 kg であった。

表 2.7.6.3.1.3.3.1-1　人口統計学的特性

Page 1 of 9

	BID or TID dosing regimen without concomitant ASA			
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	BG00012 360 mg BID
Number of subjects dosed	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
Age (years)				
<20	0	0	1 (17)	0
20-29	3 (50)	2 (33)	4 (67)	5 (83)
30-39	2 (33)	2 (33)	0	0
40-49	1 (17)	1 (17)	1 (17)	1 (17)
>=50	0	1 (17)	0	0
n	6	6	6	6
Mean	32.0	34.8	25.7	27.7
SD	9.67	9.77	9.07	7.99
Median	32.5	30.5	22.0	26.0
Min, Max	21, 47	26, 50	19, 43	21, 43
Sex				
Male	6 (100)	5 (83)	3 (50)	5 (83)
Female	0	1 (17)	3 (50)	1 (17)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV106/CSR/T-DEMOG.SAS　　DATE: 02AUG2011

表 2.7.6.3.1.3.3.1-1　人口統計学的特性

Page 2 of 9

	BID or TID dosing regimen without concomitant ASA			
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	BG00012 360 mg BID
Race				
White	5 (83)	4 (67)	6 (100)	5 (83)
Black or African American	1 (17)	2 (33)	0	0
Asian	0	0	0	1 (17)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
Other	0	0	0	0
Ethnicity				
Not Hispanic or Latino	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
Hispanic or Latino	0	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV106/CSR/T-DEMOG.SAS　　DATE: 02AUG2011

表 2.7.6.3.1.3.3.1-1　人口統計学的特性

Page 3 of 9

	BID or TID dosing regimen without concomitant ASA			
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	BG00012 360 mg BID
Height (cm)				
n	6	6	6	6
Mean	179.50	176.17	171.83	172.17
SD	7.609	10.265	13.819	9.600
Median	179.50	174.50	175.00	171.50
Min, Max	170.0, 189.0	164.0, 195.0	154.0, 190.0	158.0, 188.0
Weight (kg)				
n	6	6	6	6
Mean	76.02	79.23	74.93	72.05
SD	8.957	12.575	22.215	11.483
Median	74.30	81.40	68.50	74.05
Min, Max	67.3, 93.2	63.0, 95.1	53.5, 112.0	57.8, 86.8
Body mass index (kg/m^2)				
n	6	6	6	6
Mean	23.83	25.72	25.02	24.27
SD	3.866	3.612	3.719	2.202
Median	22.65	24.85	23.60	24.65
Min, Max	20.3, 30.2	22.1, 30.8	21.1, 31.4	20.5, 27.0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV106/CSR/T-DEMOG.SAS　　DATE: 02AUG2011

表 2.7.6.3.1.3.3.1-1　人口統計学的特性

Page 4 of 9

	BID or TID dosing regimen with concomitant ASA				
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	BG00012 360 mg BID	BID or TID dosing regimen total (a)
Number of subjects dosed	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	48 (100)
Age (years)					
<20	0	0	0	0	1 (2)
20-29	4 (67)	2 (33)	5 (83)	1 (17)	26 (54)
30-39	0	2 (33)	1 (17)	3 (50)	10 (21)
40-49	1 (17)	2 (33)	0	2 (33)	9 (19)
>=50	1 (17)	0	0	0	2 (4)
n	6	6	6	6	48
Mean	31.2	33.2	23.3	37.8	30.7
SD	12.54	7.55	4.46	5.95	9.24
Median	25.0	33.0	21.0	38.0	28.0
Min, Max	20, 50	23, 43	20, 30	29, 46	19, 50
Sex					
Male	5 (83)	3 (50)	3 (50)	5 (83)	35 (73)
Female	1 (17)	3 (50)	3 (50)	1 (17)	13 (27)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) BID or TID dosing regimen total for with and without concomitant ASA.
(b) 3 consecutive hours in the morning and in the evening.

SOURCE: BG12HV/109HV106/CSR/T-DEMOG.SAS　　DATE: 02AUG2011

表 2.7.6.3.1.3.3.1-1　人口統計学的特性

Page 5 of 9

	BID or TID dosing regimen with concomitant ASA				
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	BG00012 360 mg BID	BID or TID dosing regimen total (a)
Race					
White	4 (67)	4 (67)	6 (100)	5 (83)	39 (81)
Black or African American	2 (33)	2 (33)	0	1 (17)	8 (17)
Asian	0	0	0	0	1 (2)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
Ethnicity					
Not Hispanic or Latino	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	48 (100)
Hispanic or Latino	0	0	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) BID or TID dosing regimen total for with and without concomitant ASA.
(b) 3 consecutive hours in the morning and in the evening.

SOURCE: BG12HV/109HV106/CSR/T-DEMOG.SAS　　DATE: 02AUG2011

表 2.7.6.3.1.3.3.1-1　人口統計学的特性

	BID or TID dosing regimen with concomitant ASA				
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	BG00012 360 mg BID	BID or TID dosing regimen total (a)
Height (cm)					
n	6	6	6	6	48
Mean	173.00	174.00	173.50	175.33	174.44
SD	6.387	8.222	7.450	6.772	8.688
Median	173.50	174.00	172.00	175.00	174.50
Min, Max	163.0, 182.0	165.0, 187.0	165.0, 184.0	168.0, 186.0	154.0, 195.0
Weight (kg)					
n	6	6	6	6	48
Mean	71.95	78.98	78.67	83.28	76.89
SD	9.095	8.793	10.567	15.607	12.660
Median	74.35	78.60	80.35	81.15	75.35
Min, Max	59.8, 80.7	69.1, 90.1	63.5, 95.1	63.4, 106.6	53.5, 112.0
Body mass index (kg/m^2)					
n	6	6	6	6	48
Mean	24.17	26.42	25.88	27.02	25.29
SD	2.411	3.700	2.159	4.152	3.249
Median	24.45	26.25	25.35	26.55	24.85
Min, Max	20.7, 27.7	22.4, 30.8	23.0, 28.7	22.1, 33.2	20.3, 33.2

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) BID or TID dosing regimen total for with and without concomitant ASA.
(b) 3 consecutive hours in the morning and in the evening.

SOURCE: BG12HV/109HV106/CSR/T-DEMOG.SAS　　DATE: 02AUG2011

表 2.7.6.3.1.3.3.1-1　人口統計学的特性

Page 7 of 9

	Modified dosing regimen (b)			
	Placebo	BG00012 120 mg	Total	Study Total
Number of subjects dosed	2 (100)	6 (100)	8 (100)	56 (100)
Age (years)				
<20	0	0	0	1 (2)
20-29	1 (50)	1 (17)	2 (25)	28 (50)
30-39	1 (50)	2 (33)	3 (38)	13 (23)
40-49	0	3 (50)	3 (38)	12 (21)
>=50	0	0	0	2 (4)
n	2	6	8	56
Mean	30.5	37.8	36.0	31.5
SD	6.36	11.16	10.31	9.48
Median	30.5	39.5	35.5	29.0
Min, Max	26, 35	20, 49	20, 49	19, 50
Sex				
Male	2 (100)	4 (67)	6 (75)	41 (73)
Female	0	2 (33)	2 (25)	15 (27)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) BID or TID dosing regimen total for with and without concomitant ASA.
(b) 3 consecutive hours in the morning and in the evening.

SOURCE: BG12HV/109HV106/CSR/T-DEMOG.SAS　　DATE: 02AUG2011

表 2.7.6.3.1.3.3.1-1　人口統計学的特性

Page 8 of 9

	Modified dosing regimen (b)			
	Placebo	BG00012 120 mg	Total	Study Total
Race				
White	1 (50)	6 (100)	7 (88)	46 (82)
Black or African American	1 (50)	0	1 (13)	9 (16)
Asian	0	0	0	1 (2)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
Other	0	0	0	0
Ethnicity				
Not Hispanic or Latino	2 (100)	6 (100)	8 (100)	56 (100)
Hispanic or Latino	0	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) BID or TID dosing regimen total for with and without concomitant ASA.
(b) 3 consecutive hours in the morning and in the evening.

SOURCE: BG12HV/109HV106/CSR/T-DEMOG.SAS　　DATE: 02AUG2011

表 2.7.6.3.1.3.3.1-1　人口統計学的特性

Page 9 of 9

	Modified dosing regimen (b)			
	BG00012			
	Placebo	120 mg	Total	Study Total
Height (cm)				
n	2	6	8	56
Mean	185.50	175.17	177.75	174.91
SD	7.778	9.642	9.896	8.851
Median	185.50	174.00	177.50	175.00
Min, Max	180.0, 191.0	163.0, 191.0	163.0, 191.0	154.0, 195.0
Weight (kg)				
n	2	6	8	56
Mean	92.50	76.20	80.28	77.37
SD	4.525	16.504	15.951	13.068
Median	92.50	78.15	88.55	76.15
Min, Max	89.3, 95.7	57.0, 94.9	57.0, 95.7	53.5, 112.0
Body mass index (kg/m^2)				
n	2	6	8	56
Mean	27.20	24.82	25.41	25.31
SD	3.394	3.975	3.761	3.290
Median	27.20	23.95	24.80	24.80
Min, Max	24.8, 29.6	21.2, 31.5	21.2, 31.5	20.3, 33.2

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) BID or TID dosing regimen total for with and without concomitant ASA.
(b) 3 consecutive hours in the morning and in the evening.

SOURCE: BG12HV/109HV106/CSR/T-DEMOG.SAS　　DATE: 02AUG2011

Source: 5.3.3.1-3 109HV106, Table 11

2.7.6.3.1.3.3.2 ベースラインの疾患特性

被験者の既往歴について、臨床上重大と思われるものはなく、投与群間で同様であった。

2.7.6.3.1.3.4 治験実施計画書からの重要な逸脱

本試験の全体的な品質及び整合性に影響を及ぼすような治験実施計画書からの重要な逸脱は認められなかった。

1 件の重大な治験実施計画書からの逸脱が 1 例（被験者 [redacted]）にみられ、除外基準 18)に抵触するスクリーニング時の HBV コア抗体検査において陽性結果が得られたが、組み入れられた。しかし、本逸脱は被験者の安全性を脅かすものではなく、データの完全性又は安全性の結論に影響を与えなかった。

2.7.6.3.1.3.5 投与状況

全ての被験者が、計画されたカプセル剤又は錠剤数を投与され、治験実施計画書を遵守して各投与群で定められた投与を完了した。BG00012 の曝露は、全ての BG00012 BID 群又は TID 群で、1 日あたり 480～720 mg の範囲で 4 日間の曝露であった。ASA の曝露は、ASA 前投与を受けた BG00012 及びプラセボ投与被験者で、325 mg TID であった。

2.7.6.3.1.3.6 PK

血漿中 MMF 濃度の PK パラメーターを表 2.7.6.3.1.3.6-1 に示す。

修正投与レジメン群を除く全投与群において、投与 4 日目の投与前に測定した血漿中 MMF 濃度は、各投与群あたり 1～2 例を除き定量下限（LLOQ）未満であり、それらは非常に低い値であった。修正投与レジメン群では、4 日目の投与前値が 1 件を除き全て LLOQ を上回っていた。ただし、修正投与レジメン群において、投与 4 日目の投与前値と投与 4 日目におけるその後の C_{max} 値の比（中央値：0.0208）は非常に低かった。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。

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 $AUC_{0\text{-}10}$ の中央値を比較することにより確認した。BG00012 の 4 日間反復投与により、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}10}$ のいずれにも規則的な増加は認められなかった。さらに、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。

ばらつきが大きいものの、ノンコンパートメント解析により求めた $AUC_{0\text{-}10}$ 及び C_{max} の推定値はおおむね用量比例性を示し、BG00012 240 mg BID 及び TID 投与を行った先行試験で得られた値と一致した。

ASA の投与は、BG00012 の PK パラメーターに影響を与えなかった。120 mg カプセル剤を 1 時間間隔 3 回で投与する方法で BG00012 360 mg を投与した時の C_{max} は、120 mg カプセル剤を 3 個同時に投与する方法で BG00012 360 mg を投与した時と比較して高かった。

表 2.7.6.3.1.3.6-1　血漿中 MMF 濃度の PK パラメーター

			Median				
ASA	Dose Group	Day	Lag Time hours	Tmax hours	Cmax mg/L	AUC(0-10) h*mg/L	t 1/2 hours
Without	240 mg BID	1	0.50	4.0	1.335	2.800	0.81
		4	0.25	3.0	1.730	2.865	0.63
Without	360 mg BID	1	0.50	4.0	1.565	4.350	0.54
		4	0.00	2.8	2.050	4.895	0.76
Without	240 mg TID	1	0.50	6.0	1.935	5.075	0.85
		4	1.00	5.5	2.050	5.815	1.05
With	240 mg BID	1	0.25	2.8	1.625	3.020	0.59
		4	0.25	3.5	1.135	2.590	0.56
With	360 mg BID	1	0.00	4.0	2.780	5.180	0.75
		4	0.50	4.5	1.730	4.055	0.94
With	240 mg TID	1	1.75	5.0	1.970	5.875	0.81
		4	1.00	3.5	1.995	5.885	0.88
Modified(a)	3x120 mg BID	1	0.75	5.0	3.295	4.420	1.01
		4	0.00	5.0	3.495	4.770	0.82

(a) Modified dosing regimen with 3 consecutive hours in the morning and in the evening.

SOURCE: BG12HV/109HV106/CSR/T-PK-PARAM-SUM2.SAS　　DATE: 11OCT2011

Source: 5.3.3.1-3 109HV106, Table 9

2.7.6.3.1.3.7 PD

2.7.6.3.1.3.8 GFSS

GFSS スコアの平均値は、試験を通していずれの投与群においても軽度であった。GFSS スコアは、いずれの投与群においても投与 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。BG00012 単剤群では、投与 2、3、4 日目に BG00012 240 mg を TID で投与したときに、最も高い平均 GFSS スコア（1.7～3.5）が認められた。BG00012+ASA 群では、投与 2 日目に BG00012 240 mg を BID で、360 mg を BID で投与したときに、最も高い GFSS スコアの平均値（1.0）が認められた。

修正投与レジメン群では、3.5（軽度）が最も高い GFSS スコアの平均値であり、投与 2 日目に認められた。修正投与レジメン群の GFSS スコアも時間経過とともに低下した。

2.7.6.3.1.3.8.1 FSS

全ての投与群のいずれの総合的な FSS スコアも軽度であり、投与 1 日目が最も高く、時間経過とともに低下した。BG00012 単剤群の最も高い FSS スコアの平均値は、240 mg TID 群の投与 1 日目の 2.7 であった。BG00012+ASA 群では、360 mg BID 群の投与 1 日目の 1.2 が最も高いスコアの平均値であった。

本試験の全投与群における最も高い総合的な FSS スコアの平均値は、投与 1 日目の修正投与レジメン群でみられた 5.3（中等度と考えられる）であった。

2.7.6.3.1.3.8.2 レーザードップラー血流画像

レーザードップラー血流画像では、全ての被験者でベースラインからの変化の中央値にばらつきがみられた。BG00012 投与群の個々の被験者では、投与 1 日目あたりで最大血流単位は大きくなる傾向がみられたが、プラセボ投与群ではそのような傾向はみられず、時間経過とともに減少した。

2.7.6.3.1.3.8.3 OGISS 及び AGIS

いずれの投与群においても、4 日間の投与期間で報告された消化管の有害事象は少数であった。平均 OGISS 及び AGIS スコアは軽度であった。ASA は消化管の有害事象に対して有害な影響を与えなかった。

2.7.6.3.1.3.8.4 BMQ

BMQ スコアは全ての投与群間で同様であり、投与に関連する影響は認められなかった。

2.7.6.3.1.3.8.5 PGD_2 代謝物

BG00012 単剤群の各被験者の血漿中 9α, 11β-$PGF_{2\alpha}$ 濃度は、投与 1 日目が最も高く、投与 4 日目で低下したが、一方で BG00012+ASA 群やプラセボ群ではそのような上昇はみられなかった。PGD_2 代謝物濃度の上昇については、主な尿中代謝物である 9α, 11β-$PGF_{2\alpha}$ が BG00012 単剤投与群の数例でみられたが、BG00012+ASA 群のいずれの被験者でも PGD_2 代謝物濃度の上昇はみられなかった。

2.7.6.3.1.3.8.6 セロトニン及びヒスタミン

各被験者の血漿中セロトニン濃度にはばらつきがあり、潮紅と消化管の有害事象の関連を明らかにすることはできなかった。

血漿中ヒスタミン濃度の中央値はばらついており、濃度の上昇はみられなかった。LLOQ 未満の測定結果が多かった。BG00012 投与群及びプラセボ投与群間で違いはみられなかった。

2.7.6.3.1.3.9 探索的 PK/PD 解析

PK パラメーター及び潮紅評価の関係を検討するため、各被験者の投与 1 日目及び投与 4 日目の血漿中 MMF 濃度及び総合的な FSS スコアを、投与群ごとに対データ収集時間でプロットした（図 2.7.6.3.1.3.9-1）。図中の各 MMF 濃度プロットの上に記載された数値は、その時点の FSS スコアを示している。

潮紅の強さは、各被験者の FSS スコアと血漿 MMF 濃度を比較することで評価した。MMF 濃度は投与 4 日目で高かったが、FSS スコアは投与 1 日目よりも投与 4 日目の方が低かった。これは、潮紅の発現頻度及び重症度が MMF 曝露に伴い減少した過去の試験と一致しており、タキフィラキシーを示唆していた。

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。

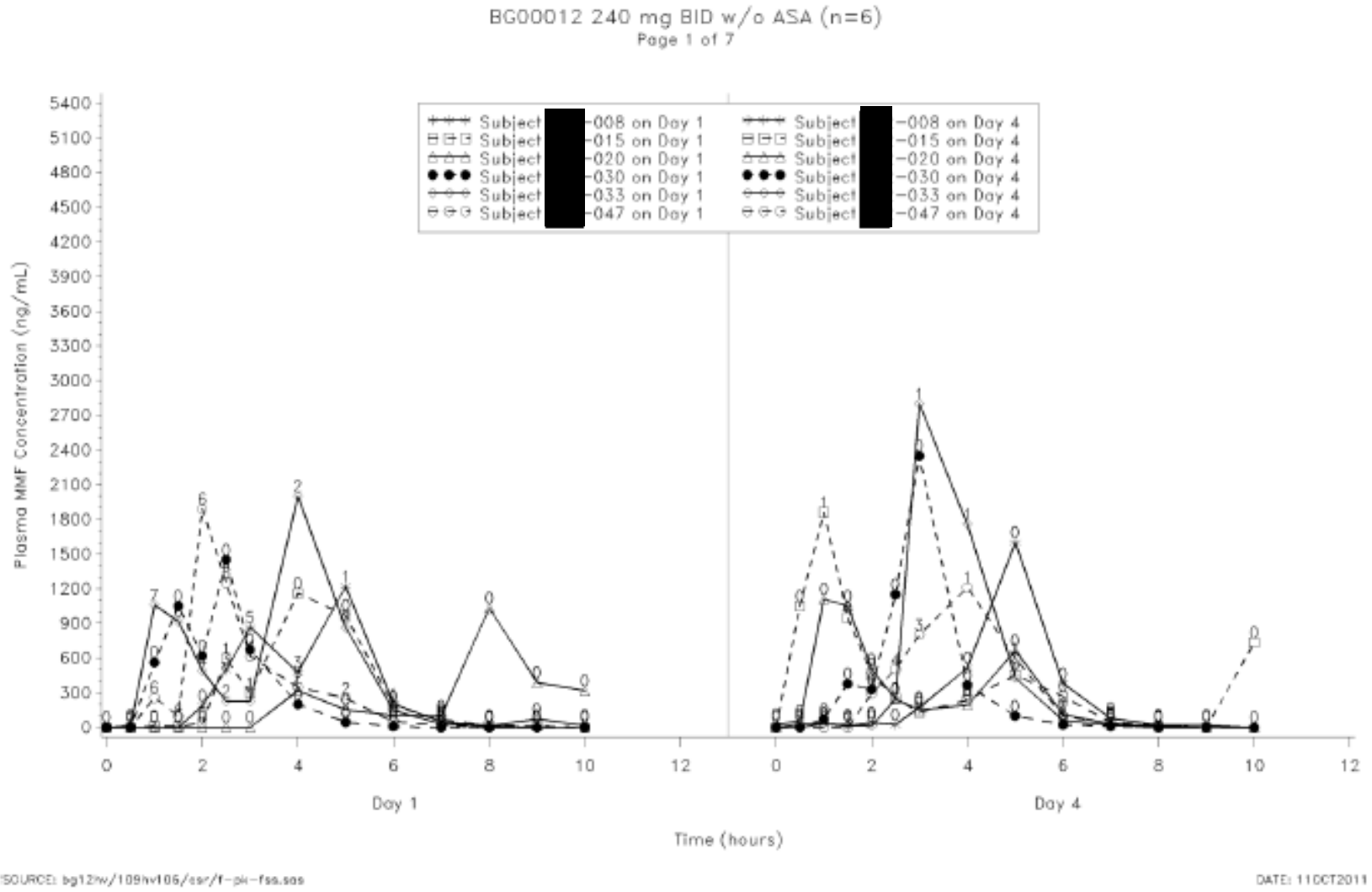


図 2.7.6.3.1.3.9-1　MMF 濃度及び総合的な FSS スコアの相関図

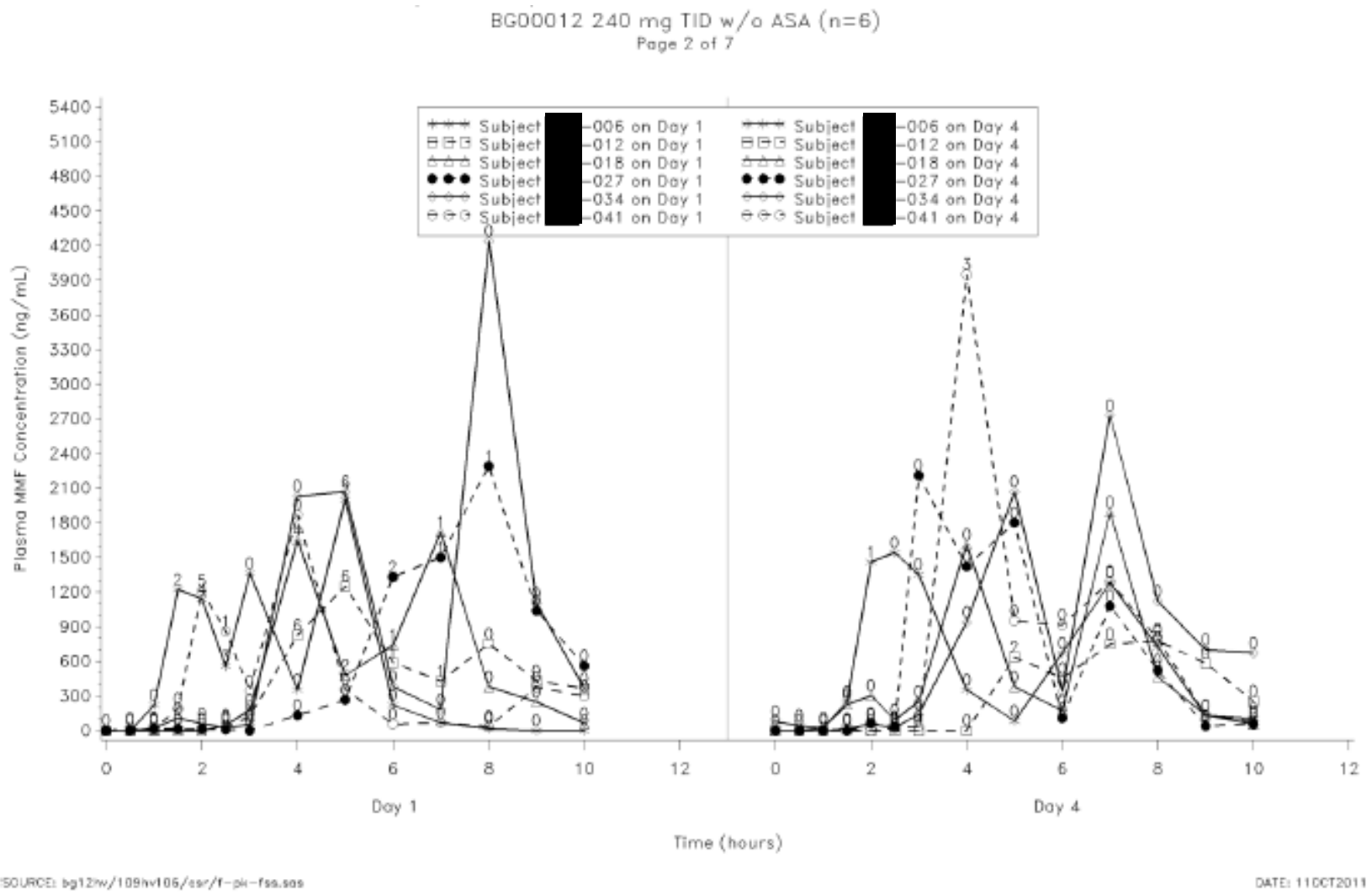


図 2.7.6.3.1.3.9-1　MMF 濃度及び総合的な FSS スコアの相関図

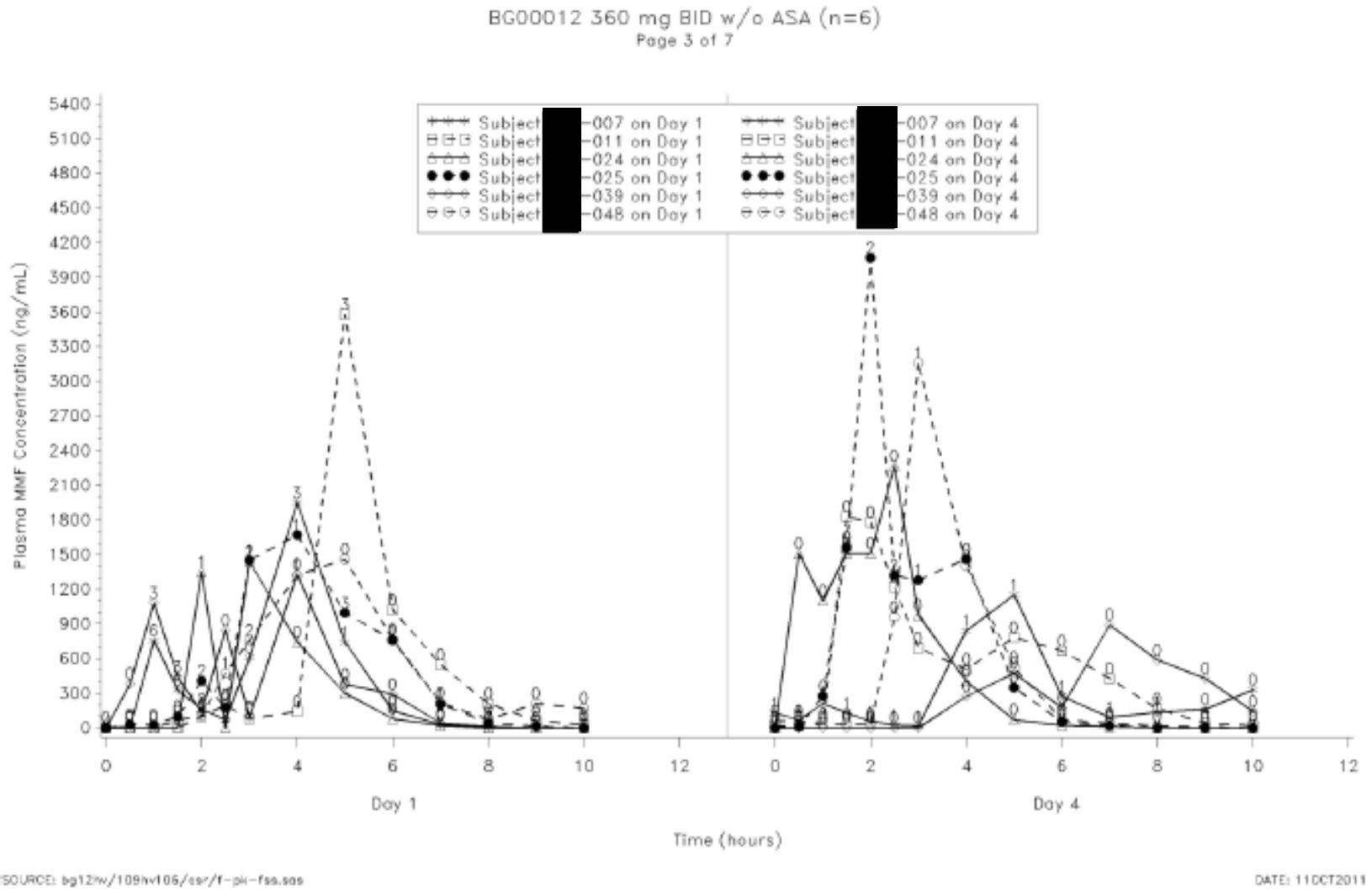


図 2.7.6.3.1.3.9-1　MMF 濃度及び総合的な FSS スコアの相関図

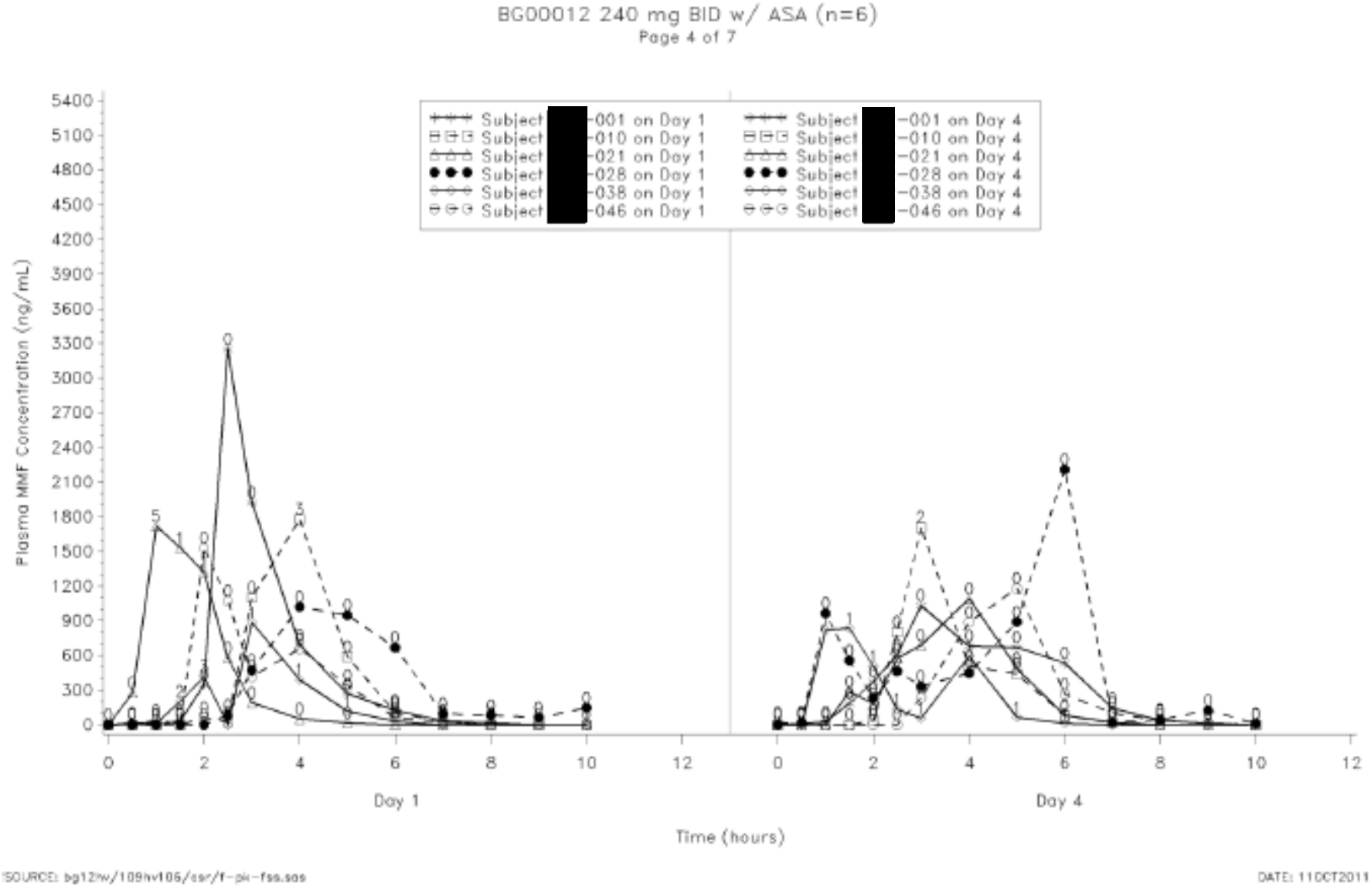


図 2.7.6.3.1.3.9-1　MMF 濃度及び総合的な FSS スコアの相関図

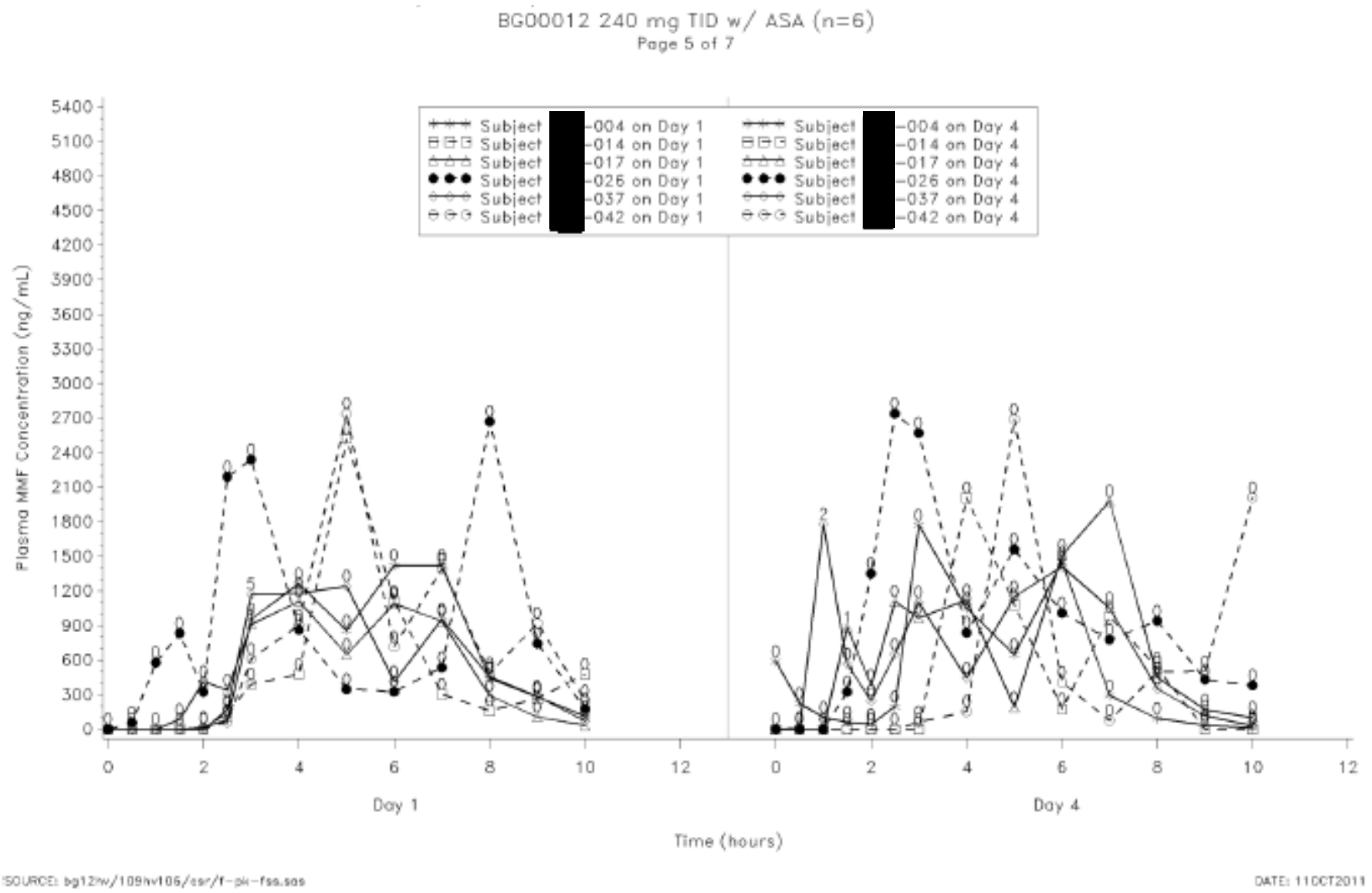


図 2.7.6.3.1.3.9-1　MMF 濃度及び総合的な FSS スコアの相関図

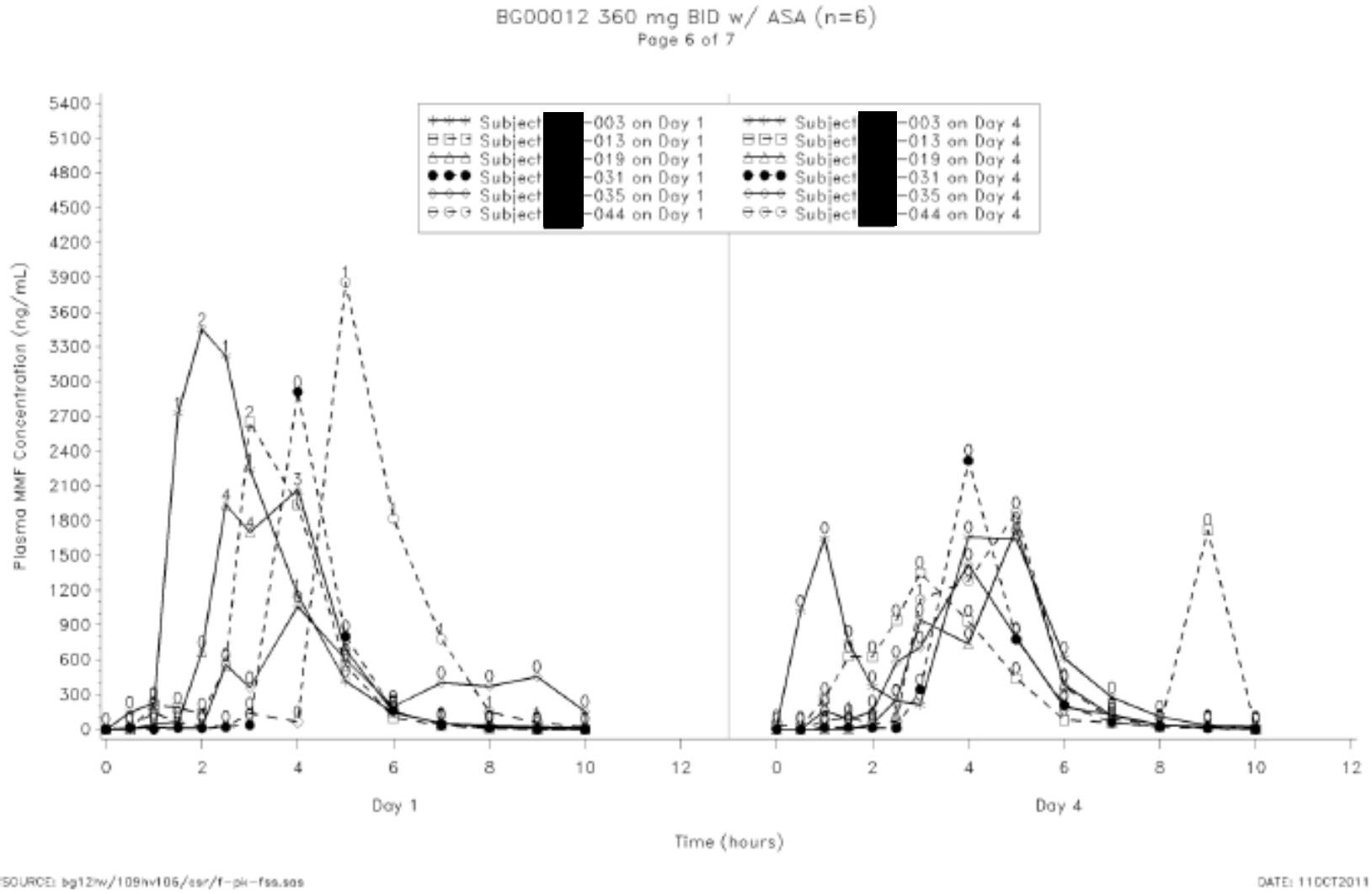


図 2.7.6.3.1.3.9-1　MMF 濃度及び総合的な FSS スコアの相関図

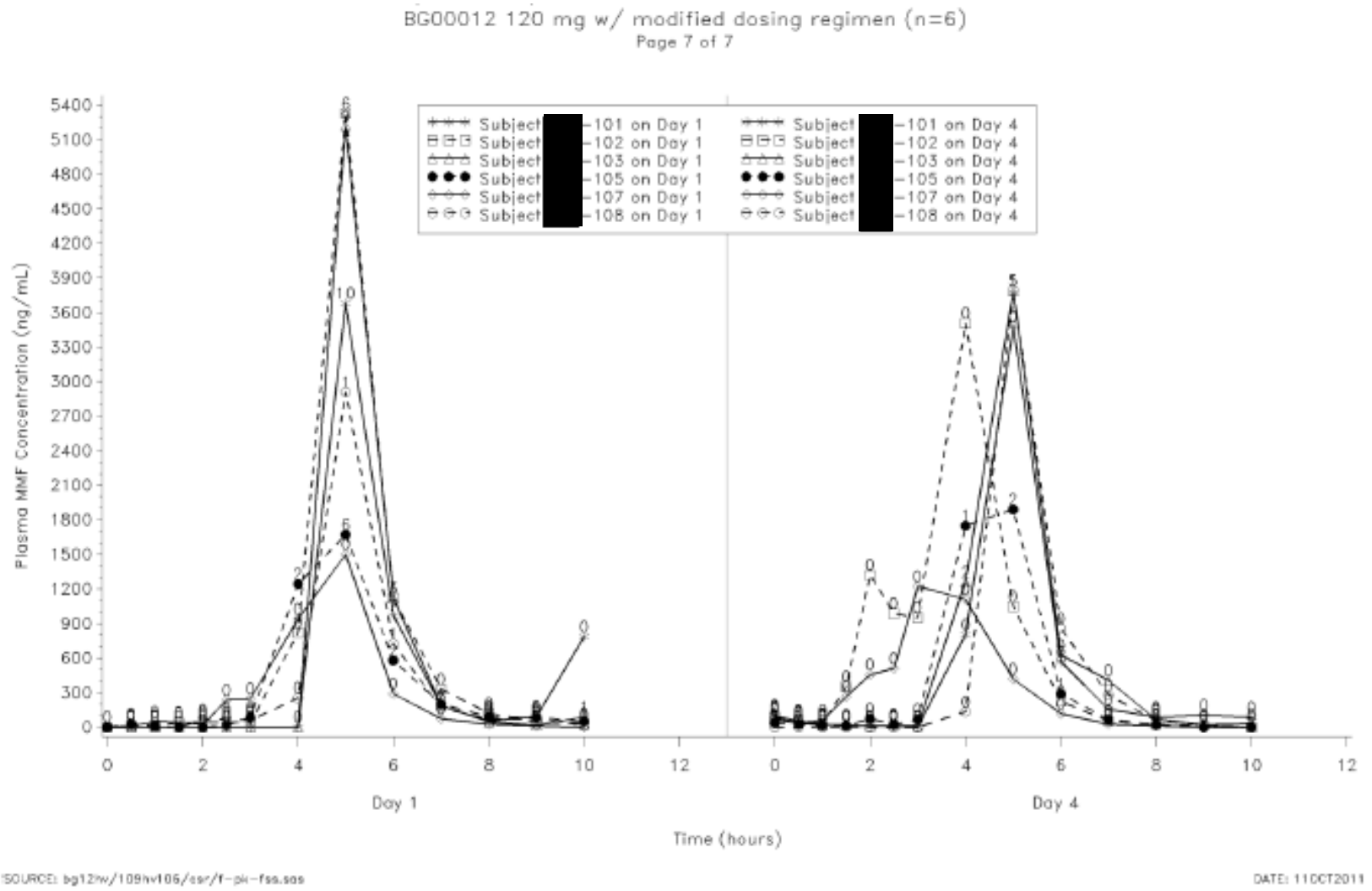


図 2.7.6.3.1.3.9-1　MMF 濃度及び総合的な FSS スコアの相関図

Source: 5.3.3.1-3 109HV106, Figure 17

2.7.6.3.1.3.10 安全性

2.7.6.3.1.3.10.1 有害事象

本試験でみられた全ての有害事象は、MedDRA バージョン 13.1 を用いてコード化した。

有害事象の発現率の要約を表 2.7.6.3.1.3.10.1-1 に示す。

表 2.7.6.3.1.3.10.1-1　有害事象の発現率の要約

Page 1 of 3

	BID or TID dosing regimen without concomitant ASA				
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	BG00012 360 mg BID	Total BG00012
Number of subjects dosed	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)
Number of subjects with an event	4 (67)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)
Number of subjects with a moderate or severe event	0	3 (50)	5 (83)	3 (50)	11 (61)
Number of subjects with a severe event	0	0	1 (17)	0	1 (6)
Number of subjects with a related event	3 (50)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)
Number of subjects with a serious event	0	0	0	0	0
Number of subjects discontinuing treatment due to an event	0	0	0	0	0
Number of subjects withdrawing from study due to an event	0	0	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV106/CSR/T-AE-SUMM.SAS　　DATE: 02AUG2011

表 2.7.6.3.1.3.10.1-1　有害事象の発現率の要約

Page 2 of 3

	BID or TID dosing regimen with concomitant ASA				
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	BG00012 360 mg BID	Total BG00012
Number of subjects dosed	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)
Number of subjects with an event	2 (33)	4 (67)	4 (67)	6 (100)	14 (78)
Number of subjects with a moderate or severe event	0	0	1 (17)	2 (33)	3 (17)
Number of subjects with a severe event	0	0	0	2 (33)	2 (11)
Number of subjects with a related event	2 (33)	4 (67)	4 (67)	5 (83)	13 (72)
Number of subjects with a serious event	0	0	0	0	0
Number of subjects discontinuing treatment due to an event	0	0	0	0	0
Number of subjects withdrawing from study due to an event	0	0	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV106/CSR/T-AE-SUMM.SAS　　DATE: 02AUG2011

表 2.7.6.3.1.3.10.1-1　有害事象の発現率の要約

Page 3 of 3

	Modified dosing regimen (a)	
	Placebo	BG00012 120 mg
Number of subjects dosed	2 (100)	6 (100)
Number of subjects with an event	0	6 (100)
Number of subjects with a moderate or severe event	0	3 (50)
Number of subjects with a severe event	0	0
Number of subjects with a related event	0	6 (100)
Number of subjects with a serious event	0	0
Number of subjects discontinuing treatment due to an event	0	0
Number of subjects withdrawing from study due to an event	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) 3 consecutive hours in the morning and in the evening

SOURCE: BG12HV/109HV106/CSR/T-AE-SUMM.SAS　　DATE: 02AUG2011

Source: 5.3.3.1-3 109HV106, Table 32

全体的に、BG00012 の忍容性は全ての投与群において良好であり、安全性プロファイルは健康被験者を対象とした先行試験と一致するものであった。

有害事象の発現率はプラセボ投与と比較して BG00012 の投与を受けた被験者で高かったが、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。

ASA を前投与したとき、BG00012 の全体の安全性プロファイルは変わらなかった。

BG00012 を投与された被験者で、最もよくみられた有害事象は潮紅であった。潮紅の発現率は、BG00012 単剤群と比較して BG00012+ASA 群の方が低かった。BG00012+ASA 群の 11 例（61%）で潮紅が報告されたのに対し、BG00012 単剤群では 17 例（94%）であった。BG00012 単剤群の 17 例のうち 11 例に、中等度の潮紅が 1 件以上みられた。これに対して、BG00012+ASA 群で潮紅がみられた 11 例の潮紅の重症度は軽度のみであった。これは、ASA が潮紅の重症度を軽減させる可能性を示している。いずれの群においても重度の潮紅は報告されなかった。

ASA 前投与は、潮紅の症状を適度に弱めると考えられた。潮紅の発現率は 4 日間の投与期間にわたって低下した。

4 日間の投与期間を通して、消化管の有害事象の発現はまれであり、患者報告評価尺度（OGISS、AGIS）及び治験責任医師の評価による重症度は軽度であった。消化管の有害事象に対する ASA の効果はみられなかった。

2.7.6.3.1.3.10.2 死亡

本試験期間中、死亡は認められなかった。

2.7.6.3.1.3.10.3 その他の重篤な有害事象

本試験期間中、SAE は認められなかった。

2.7.6.3.1.3.10.4 その他の重要な有害事象

本試験において中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.3.1.3.10.5 臨床検査値及びバイタルサイン

安全性評価により、身体検査に関する特記すべき異常はみられず、臨床検査値、バイタルサイン、又は ECG について臨床的に重要なベースラインからの推移はみられなかった。

2.7.6.3.1.3.11 結論

本試験の所見は、BG00012 臨床開発プログラムの他の試験のものと一致しており、以下の結論を支持するものであった。

- 再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした BG00012 の第 III 相臨床試験で用いられた投与量を含む検討したいずれの投与群においても、BG00012 の反復投与（4 日間）による BG00012 の曝露は認められなかった。
- ノンコンパートメント解析により得られた BG00012 の $AUC_{0\text{-}10}$ 及び C_{max} 推定値は、一般的に用量比例性を示し、BG00012 240 mg BID 又は TID の投与法を用いた他の試験の値と一致していた。
- ASA は BG00012 の PK パラメーターに影響を与えなかった。
- 潮紅は MMF 曝露と関連していたが、潮紅の重症度と血漿中 MMF 濃度との間には明らかな

相関は認められなかった。

- 全ての投与群にわたって、BG00012 の忍容性は良好であった。最もよくみられた有害事象は潮紅であった。潮紅の発現率はプラセボ群で低かった。全ての有害事象は軽度から中等度と評価された。
- BG00012 の投与を受けた被験者の潮紅の発現率及び重症度は、時間とともに低下する傾向がみられ、潮紅に対するある程度の耐性がみられた。
- ASA の前投与により、BG00012 投与群の潮紅の発現率及び重症度が低下した。
- ASA の前投与により、患者報告評価尺度又は有害事象から判断される消化管症状の発現率又は重症度が上昇することはなかった。
- BG00012 と ASA を併用投与された健康被験者において、新たな安全性シグナル又は安全性の問題は検出されなかった。
- 血漿中 9α, 11β-$PGF_{2\alpha}$濃度は BG00012 単剤群の数例で投与 1 日目に上昇したが、プラセボ群又は BG00012+ASA 群では上昇しなかった。また、これらの上昇は投与 4 日目には認められなかった。これは、BG00012 が関連している潮紅に PGD_2 が何らかの役割を果たしている可能性を示唆しており、この反応はシクロオキシゲナーゼ阻害剤である ASA により適切に改善される反応である。
- セロトニンと潮紅又は消化管の有害事象との明らかな相関は認められなかった。ヒスタミン濃度は上昇せず、これは BG00012 が関連している潮紅がアレルギー反応ではないことを示唆している。

2.7.6.3.1.4 109HV102 試験

記載箇所：[5.3.3.1-4]

2.7.6.3.1.4.1 試験方法の要約

表 2.7.6.3.1.4.1-1 試験方法の要約

項目	内容
治験の標題	An Open-Label Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of Single Oral Doses of ^{14}C-BG00012 in Healthy Male Subjects
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： 経口投与後の健康成人男性被験者における ^{14}C 標識 BG00012 のマスバランス及び排泄を検討する。 副次目的： ● ^{14}C 標識 BG00012 経口投与後の血液及び血漿中の総放射能並びに血漿中の BG00012 の分布特性を決定する。 ● ^{14}C 標識 BG00012 の経口投与の結果、ヒトで産生される主要代謝物の特徴を確認し、同定する。
治験方法	本試験は、健康成人男性被験者における ^{14}C 標識 BG00012 の吸収、代謝、及び排泄特性を明らかにするための第 I 相単施設非盲検試験である。最大 8 例の被験者に ^{14}C 標識 BG00012（^{14}C 標識 BG00012 原薬 240 mg 及び目標放射能 100 μCi）のカプセル剤を空腹時に単回経口投与することとした。被験者はスクリーニング期間（投与開始までの期間は 28 日を超えなかった）を含めて最長 5 週間試験に参加することとした。 本試験への被験者の適格性は、投与前 28 日以内（スクリーニング期間）に決定した。適格被験者は、^{14}C 標識 BG00012 の単回投与を受ける前の 24 時間以内であるベースライン日（投与前日）に入院した。被験者は実施医療機関に最長 7 日間入院した。被験者は、呼気、血液、血漿、尿、及び糞便検体より 2 回連続して放射能が検出限界以下（例：バックグラウンドレベルから見分けられない）であるか、または総投与放射能の 90%以上が呼気、尿、及び糞便から回収できた場合、投与後 7 日以内に退院することができた。
治験の対象	健康成人男性
全ての選択基準	特に規定のない限り、本試験への参加適格者は組入れ時に以下の基準を満たすこととした。 (1) 書面で同意文書が得られる者、及び条例で規定されている保険情報（PHI：protected health information）の開示と使用を承諾した者 (2) 同意取得時の年齢が 18～50 歳の男性 (3) 体重 60～110 kg の者 (4) 体格指数（BMI）が 19～30 kg/m^2 の者 (5) 24 時間に 1～3 回の規則的な排便がある者

項目	内容
	(6) 6 ヵ月間以上喫煙していない者 (7) 身体検査及び心電図（ECG）結果に臨床的に重要な異常（治験責任医師により判断）がない者 (8) 試験期間中有効な避妊法を実施することができ、治験薬最終投与後 3 ヵ月間避妊を継続できる者
全ての除外基準	特に規定のない限り、組入れ時に以下の除外基準に該当する者は組入れから除外することとした。 既往歴 (1) 治験責任医師及び Biogen 社の医学専門家により承諾された例外を除き、アナフィラキシー反応の既往歴を有する者 (2) フマル酸エステルを含む化合物に対するアレルギー反応歴がある者 (3) 臨床的に重大な心疾患、内分泌疾患、血液疾患、肝疾患、免疫疾患、代謝疾患、泌尿器疾患、腎疾患、肺疾患、消化管疾患、皮膚疾患、精神疾患、神経疾患、及び／又は臨床試験への参加を妨げるその他の重大な疾患の既往歴を有する者 (4) スクリーニング時、ベースライン時、又は投与前の収縮期血圧が持続して 150 mmHg 超又は 90 mmHg 未満の者 (5) Biogen 社の医学専門家により承諾された例外を除き、悪性疾患の既往歴を有する者（基底細胞癌のある者で、試験登録前に完全に癌が切除された者は適格とした） (6) ヒト免疫不全ウイルス、C 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス（HBV、HBV 表面抗原又は HBV コア抗体）に対する検査で陽性歴がある者 (7) 治験責任医師によって臨床的に重大な血液学的又は血液化学的臨床検査値異常があると判断された者、又はスクリーニング時のアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ビリルビン又はクレアチニンが高値、血小板又はヘモグロビンが低値、白血球数が基準範囲外の者 (8) スクリーニング時の尿検査において、蛋白尿 1+超、原因不明の血尿、又は糖尿が認められた者 (9) 治験薬投与前 6 ヵ月以内に薬物又はアルコール乱用歴がある者、又は治験薬投与前の薬物スクリーニング検査で陽性の者 (10) 治験薬投与前 2 週間以内に発熱、症候性ウイルス感染、又は細菌感染（上気道感染を含む）が認められた者 (11) 治験薬投与前 3 ヵ月以内に手術（簡単な美容外科手術又は軽微な口腔外科手術を除く）を受けた者 治療歴 (12) 治験薬投与前 30 日以内（又は当該薬剤の消失半減期［$t_{1/2}$］の 5 倍以上の期間）に、他の治験薬による治療又は研究目的の使用として承認された治療を受けた

項目	内容
	者 (13) 治験薬投与前2週間以内に処方薬及び／又は治験薬投与前7日以内にビタミン剤、漢方又はミネラルサプリメントを含む一般用医薬品を、Biogen 社の医学専門家の許可なく服用した者 その他 (14) 試験期間中及び治験薬投与後 3 ヵ月間避妊法を継続することができない者 (15) 治験薬投与前 56 日以内に献血（1 単位以上）をした者 (16) 治験薬投与前 72 時間以内に激しい運動（治験責任医師による判断）をした者 (17) 治験薬投与前 48 時間以内に飲酒した者 (18) 現在、他の薬剤、生物製剤、又は医療機器の治験に参加している者 (19) 過去に放射性標識薬剤試験（許容濃度を超えない曝露）に参加したことがある者、又は過去 1 年以内に他の方法により放射能への重大な曝露をした者 (20) 治験責任医師及び／又は治験依頼者より、その他の理由により本試験参加に適さないと判断された者
目標症例数及び解析対象例数	目標症例数：8 例 ［目標症例数の設定根拠］ 本試験への登録症例数として計 8 例を選択した。これは、吸収、代謝、及び排泄を検討するために計画された ^{14}C 標識体投与試験における標準的な症例数である。 組入れ例数：8 例 総投与例数：8 例 PK 解析対象集団（組み入れられた被験者のうち、治験薬を投与され、解析された PK パラメーターのデータがある者）：8 例 安全性の解析対象集団（組み入れられた被験者のうち、治験薬を投与された者）：8 例
被験薬/ロット番号	^{14}C 標識 BG00012：原薬 ^{14}C 標識 BG00012 は、[redacted]（[redacted]、[redacted]）で製造され、その散剤のうちロット番号 [redacted] が実施医療機関（[redacted]社、[redacted]、[redacted]）へ 1 回出荷された。実施医療機関において、^{14}C 標識体の原薬をゼラチン硬カプセルに充填した（^{14}C 標識 BG00012 240 mg［目標用量］及び放射能 100 μCi）。本治験薬は、経口投与用のもう一つのゼラチン硬カプセルの中にオーバーカプセル化したものであった。 投与方法：空腹時に単回経口投与した。 ロット番号：[redacted]
対照薬/ロット番号	該当なし
投与期間	試験期間はスクリーニング期、投与前 24 時間以内のベースライン日（投与前日）、治験薬単回投与日の投与期間（投与 1 日目）、及び被験者から得られた検体から検

項目	内容
	出される放射能レベルにより最長投与 7 日目までとする投与後期間から構成された。検出される放射能レベルや投与された放射能の回収率によらず、最短入院期間は 4 日間（投与 3 日後まで）とした。
評価項目	総放射能並びに BG00012 及びフマル酸モノメチル（MMF）の濃度 総放射能測定のため、投与前及び投与後の血液、血漿、尿、呼気、並びに糞便検体を採取した。また、BG00012 及び MMF 濃度測定のため、投与前及び投与後の血漿検体を採取した。 BG00012 の排泄特性 BG00012 の排泄特性を特徴づけるために、総放射能の以下のパラメーターについて推定した。 ● 呼気（二酸化炭素［CO_2］5 mmol/min/体表面積(m^2)及び CO_2 産生量 900 g/日を基準値とする）、尿、及び糞便中の投与量の回収率 ● 呼気、尿、及び糞便中の投与量の累積回収率 ● 呼気、尿、及び糞便中の投与量の平均累積回収率 PK 評価： マスバランスの測定のため、投与前及び投与後の尿、糞便、並びに呼気検体を採取した。代謝物の特性決定及び同定のため、投与前及び投与後の血漿、尿、並びに糞便検体を採取した。以下の PK パラメーターを算出した： ● C_{max} - 観察された最高血漿中（血中）濃度 ● t_{max} - 最高血漿中（血中）濃度到達時間 ● $AUC_{0-\infty}$ - 無限大時間までの血漿中（血中）濃度 - 時間曲線下面積 ● $t_{1/2}$ - 消失半減期 ● V_d/F - 見かけの分布容積 ● Cl/F - 見かけのクリアランス 安全性：^{14}C 標識 BG00012 の安全性特性を評価するために、以下の臨床評価及び臨床検査を実施した。 ● 身体検査 ● バイタルサイン ● 体重 ● 12 誘導 ECG ● 有害事象 ● 併用療法 ● 血液学的検査 ● 血液化学的検査 ● 尿検査
解析方法	人口統計学的特性及び安全性／忍容性：

項目	内容
	安全性及び PK データに対する推計統計解析は計画／実施しなかった。人口統計学的及び背景情報は、要約統計量の要約表で示し、頻度分布も併せて示した。安全性評価では有害事象、臨床検査、バイタルサイン、ECG、及び身体検査を中心に行った。有害事象の発現率は、重症度別／治験薬との因果関係別に、器官別大分類／基本語別に一覧表に示した。各カテゴリー（血液学的検査、血液化学的検査、尿検査）の各パラメーターの臨床検査値、及び ECG 所見は推移表（高値／低値）を用いて要約した。ベースライン時からの変化量は、治験責任医師が臨床的に重要であると判断した場合に記録した。身体検査及びバイタルサインのデータは表形式で示し、評価した被験者数に基づき異常所見の発現率（%）を記録した。 PK： 総放射能及び MMF 濃度について算出することとした全ての PK パラメーターに関して要約統計量を示した。^{14}C 標識 BG00012 に関して、評価期間を通じて呼気中（5 mmol CO_2/m^2/分及び CO_2 産生量 900 g/日）、尿中、及び糞便中の投与量の回収率（%）として総放射能の累積排泄量を図示し、血漿中 MMF 濃度、並びに ^{14}C 標識 BG00012（血中及び血漿中）及び MMF（血漿中）に関して評価期間における総放射能濃度の推移を示した。また、同じデータを表形式で要約表に示したが、この表では ^{14}C 標識 BG00012（血中及び血漿中）及び MMF（血漿中）の総放射能に関する PK パラメーターについても追加情報として示した。
治験責任医師	[redacted], [redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（[redacted]）
公表論文	該当なし
試験期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の投与日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データベース固定日）
試験進行状況	完了（報告日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

2.7.6.3.1.4.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.1.4.2-1 に示す。

8 例の被験者が組み入れられ、各被験者が ^{14}C 標識 BG00012 の単回投与を受け、全例が試験を完了した。安全性及び PK 解析は全ての被験者のデータを含む。

表 2.7.6.3.1.4.2-1 被験者の内訳

	Oral 14C-BG00012
Number of subjects enrolled	8
Number of subjects dosed	8 (100)
Number of subjects who completed treatment (a)	8 (100)
Number of subjects who completed study (b)	8 (100)
Number of subjects who discontinued study drug	0
Number of subjects who withdrew from study	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Defined as having completed the single dose administration.
(b) Defined as Day 7 or discharge from inpatient unit.

SOURCE: BG12HV/109HV102/CSR/T-ACCTSUBJ.SAS DATE: 23SEP2008

Source: 5.3.3.1-4 109HV102, Table 14-1

2.7.6.3.1.4.3 被験者の背景

2.7.6.3.1.4.3.1 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.3.1.4.3.1-1 に示す。

本試験には、19～42 歳（中央値：22.0 歳）の健康な白人男性 8 例が組み入れられた。身長、体重、及び BMI はよく一致していた。

表 2.7.6.3.1.4.3.1-1 人口統計学的特性

	Oral 14C-BG00012
Number of subjects dosed	8 (100)
Age	
<20	2 (25)
20-35	5 (63)
36-50	1 (13)
n	8
Mean	24.1
s.d.	7.49
Median	22.0
Min., Max.	19, 42
Sex	
Male	8 (100)
Female	0
Race	
American Indian or Alaska Native	0
Asian	0
Black or African American	0
Native Hawaiian or Other Pacific-Islander	0
White	8 (100)
Other	0
Height (cm)	
n	8
Mean	178.0
s.d.	4.41
Median	176.5
Min., Max.	173, 184
Weight (kg)	
n	8
Mean	75.31
s.d.	7.341
Median	75.70
Min., Max.	67.0, 84.8

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV102/CSR/T-DEMOG.SAS DATE: 26FEB2009

表 2.7.6.3.1.4.3.1-1 人口統計学的特性

Page 2 of 2

	Oral 14C-BG00012
Body mass index (kg/m^2)	
n	8
Mean	23.81
s.d.	2.429
Median	22.90
Min., Max.	21.1, 27.8
Body surface area (m^2)	
n	8
Mean	1.93
n* s.d.	0.116
Median	1.95
Min., Max.	1.8, 2.1

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV102/CSR/T-DEMOG.SAS DATE: 26FEB2009

Source: 5.3.3.1-4 109HV102, Table 14-2

2.7.6.3.1.4.4 治験実施計画書からの重要な逸脱

治験実施計画書からの逸脱は、計 21 件報告された。8 例の被験者にそれぞれ 1 件以上の逸脱が報告された。各逸脱に対しては適切な是正処置がなされた。重大な逸脱はみられなかった。軽微な逸脱には、治験実施計画書で規定された採取期間外での検体採取又は手順の実施、若しくは偶発的な検体採取ミスが含まれた。これらの逸脱は試験の実施に影響を与えなかった。

2.7.6.3.1.4.5 投与状況

各被験者は、ゼラチン硬カプセルに充填された ^{14}C 標識 BG00012（^{14}C 標識 BG00012 240 mg 及び目標放射能 100 μCi）の単回経口投与を受けた。治験薬投与における過誤又は単回投与の保留はなかった。

2.7.6.3.1.4.6 PK

2.7.6.3.1.4.6.1 マスバランス

尿、糞便、及び呼気（基準値としてそれぞれ CO_2 産生量 900 g/日及び CO_2 5 mmol/min/m^2）中の総放射能の累積回収率を図 2.7.6.3.1.4.6.1-1 及び図 2.7.6.3.1.4.6.1-2 に示す。呼気は投与後 4 日間（96 時間）まで、尿及び糞便は投与後 1 週間までモニターされた。これらの図は総排泄量についても示し、投与後約 1～2 時間に嘔吐した被験者 400* のデータを含んでいる。^{14}C 標識体が嘔吐物内に存在しており、測定したところ投与量の約 18.7%と推定された。当該被験者は試験に残り、その他の全ての検体採取が行われた。その他の経路（特に呼気）による消失の推定値は、この「投与量」中の合計減少量の影響を受けた。モニターした全ての経路による排泄は、投与後 24～48 時間までにほぼ完了したものと考えられた。主要排泄経路は呼気であると考えられた。1 日

＊新薬承認情報提供時に置換えた

の CO_2 産生量について 2 つの基準値を用いた際に差がみられたが、いずれの基準値を用いて推定した場合も主要排泄経路は同様であった。回収率は、基準値として CO_2 5 mmol/min/m^2 を用いた場合と比較して CO_2 産生量 900 g/日を用いた方が約 19%高かった。これらのデータは表 2.7.6.3.1.4.6.1-1 にも要約されている。

これらの分析により、呼気中の CO_2 が総 ^{14}C 標識体の主要排泄経路であり、腎及び糞便中排泄が第 2 及び第 3 の排泄経路であることが明らかとなった。また、その回収率は不完全であり、投与量の 57.8～76.8%が 4 日間で回収された。4 日間の採取期間で、最高又はほぼ最高の回収率が得られたものと思われる。

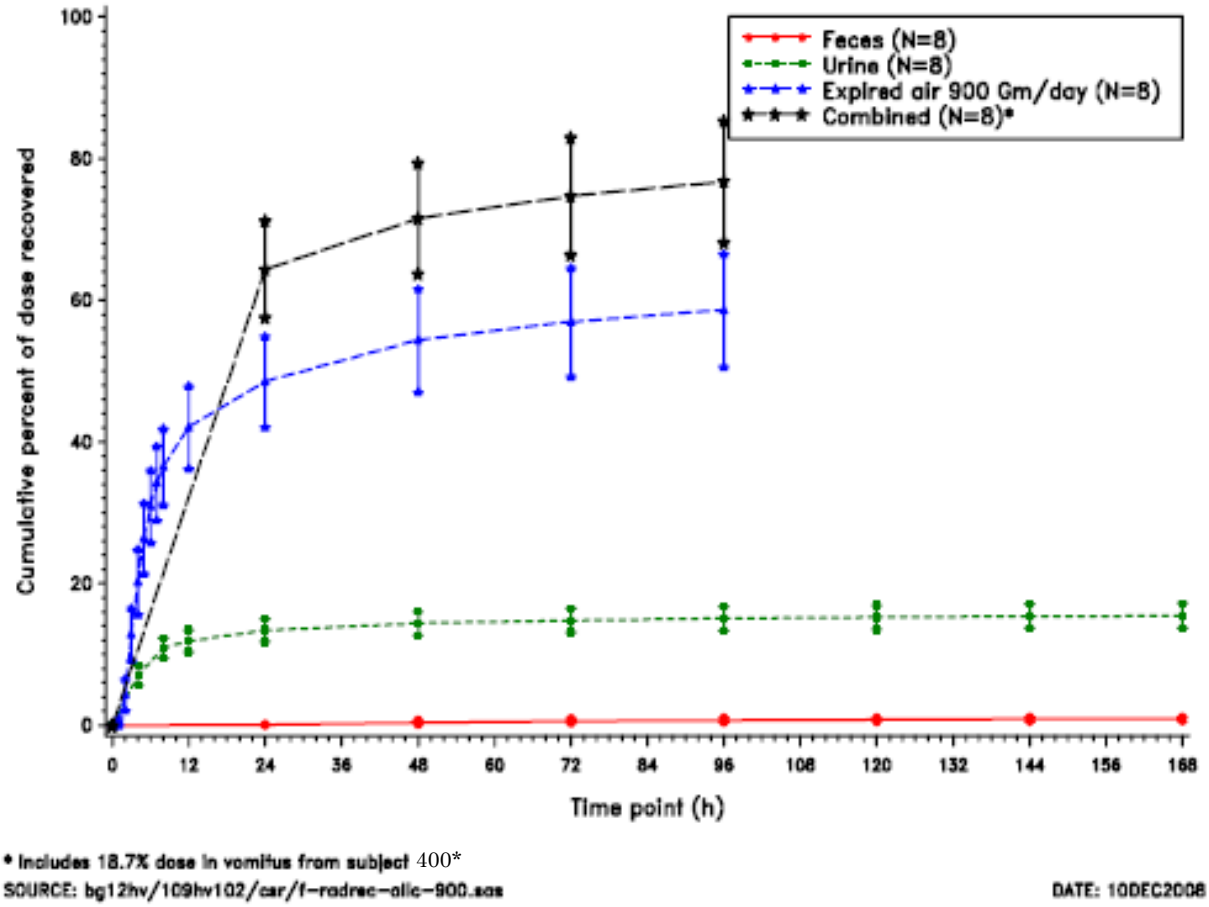


図 2.7.6.3.1.4.6.1-1 ^{14}C 標識 BG00012 単回経口投与後の尿、糞便、呼気（CO_2 産生量 900 g/日）中、及びそれらの全経路での総放射能の累積回収率

投与量に対する累積回収率%（平均±標準偏差［SD］）
Source: 5.3.3.1-4 109HV102, Figure 11-1

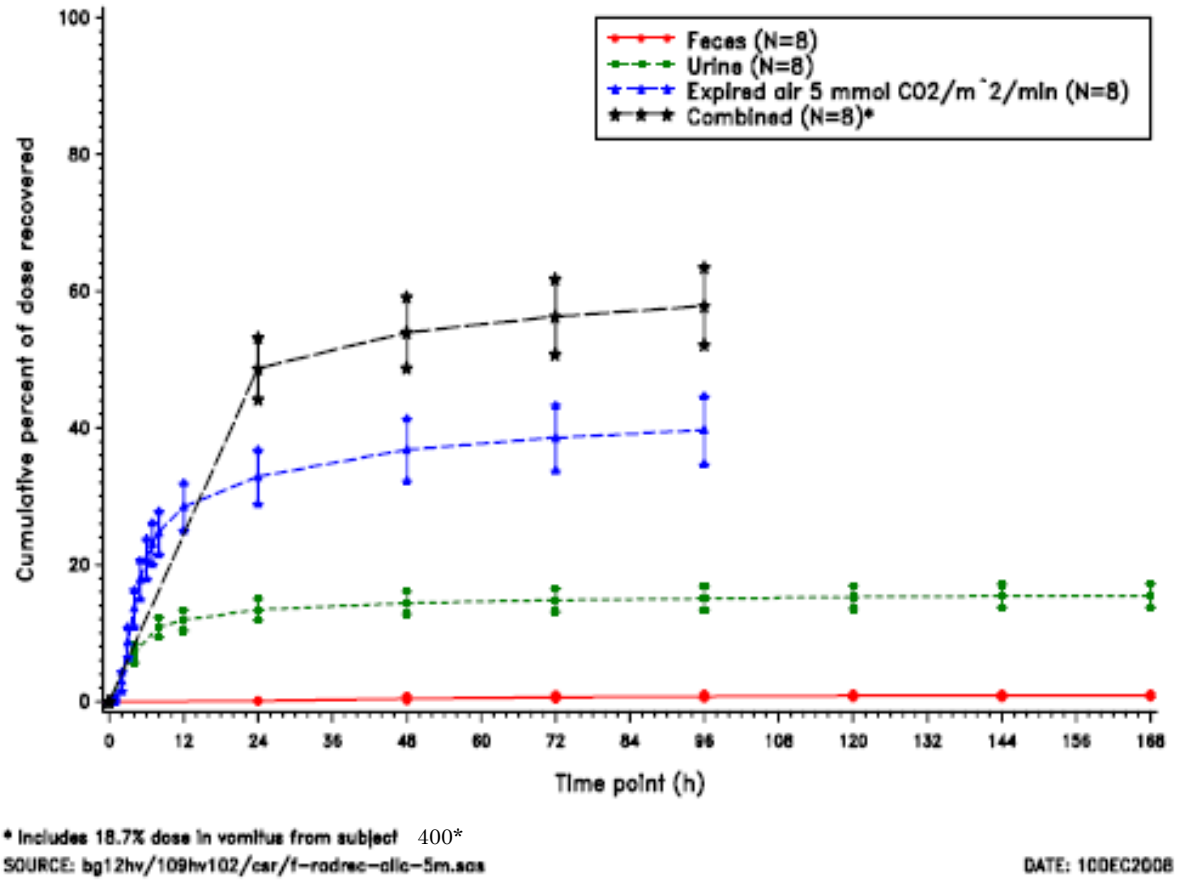


図 2.7.6.3.1.4.6.1-2 ^{14}C 標識 BG00012 単回経口投与後の尿、糞便、呼気（CO_2 5 mmol/min/m^2）中、及びそれらの全経路での総放射能の累積回収率

投与量に対する累積回収率%（平均±SD）
Source: 5.3.3.1-4 109HV102, Figure 11-2

表 2.7.6.3.1.4.6.1-1　モニターした全ての経路の総放射能回収率

Expired Air Reference	Excretion Route	N	Collection Period (hour)	Mean +/- SD Recovery (% dose)
900 Gm/day	Expired Air	8	96	58.6 +/- 7.97
5 mmol/m2/min	Expired Air	8	96	39.7 +/- 4.97
	Urine	8	168	15.5 +/- 1.74
	Feces	8	168	0.9 +/- 0.30
900 Gm/day	Total (a)	8	96	76.8 +/- 3.17
5 mmol/m2/min	Total (a)	8	96	57.8 +/- 2.31

(a) Includes 18.7% dose in vomitus from subject 400*

SOURCE: BG12HV/109HV102/CSR/T-RADREC-ALL.SAS　　DATE: 04DEC2008

投与量に対する回収率%（平均±SD）
Source: 5.3.3.1-4 109HV102, Table 11-1

＊新薬承認情報提供時に置換えた

2.7.6.3.1.4.6.2 血液及び血漿中の総放射能

血液及び血漿中の総放射能及び血漿中の MMF の推移を図 2.7.6.3.1.4.6.2-1 に示す。

- 血液及び血漿中の総放射能のモニタリングにより、C_{max} への速やかな到達、及びその後長い消失相が示された。
- 血漿中の MMF 濃度より、速やかな上昇、及びそれに続く投与後 8 時間までに定量下限未満（BLQ）に達する速やかな低下が示された。

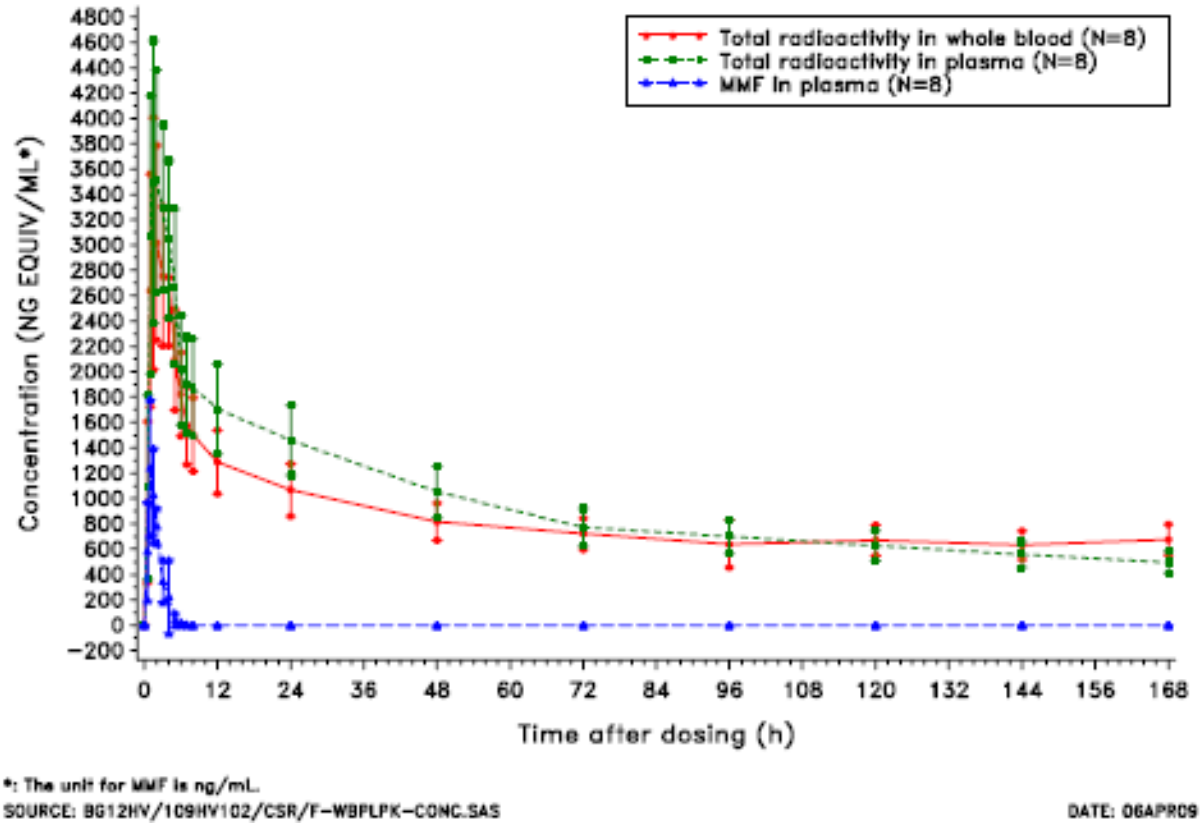


図 2.7.6.3.1.4.6.2-1 ^{14}C 標識 BG00012 単回経口投与後の血液及び血漿中の総放射能並びに血漿中の MMF

濃度（平均±SD）
Source: 5.3.3.1-4 109HV102, Figure 11-3

その他の PK パラメーターを、対応する中央値とともに表 2.7.6.3.1.4.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.3.1.4.6.2-1 血液及び血漿中総放射能並びに血漿中 MMF 濃度の PK パラメーター（中央値）

PK Parameter	^{14}C-Radioactivity (Blood)	^{14}C-Radioactivity (Plasma)	MMF (Plasma)
t_{max} (h)	2.5	2.25	1.0
C_{max} (µg eq./mL)	3.45	3.995	1.01[a]
$AUC_{0-\infty}$ (µg eq.•h/mL)	644.0[b]	280.5	2.52[a]
$t_{1/2}$ (h)	613.0[b]	148.0	0.5
Vd/F (L)	305.0	194.5	65.3
Cl/F (L/h)	0.373	0.856	95.3

a C_{max} is expressed as µg/mL and $AUC_{0-\infty}$ for MMF is µg•h/mL.
b N=7
Source: 5.3.3.1-4 109HV102, Table 14-9, Table 14-10, Table 14-11

2.7.6.3.1.4.6.3 BG00012 の代謝物

ヒト血漿及び尿中の BG00012 の未変化体及び代謝物の分布を表 2.7.6.3.1.4.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3.1.4.6.3-1 ヒト血漿及び尿中の BG00012 の未変化体及び代謝物の分布

Metabolite Entity		Plasma[a]	Urine(%Dose)[b]
BG00012	Unchanged	ND	0.06
M1+M5	Fumaric acid + Citric acid	27.5	ND
M2	Monomethyl fumarate	4.93	0.23
M6a	N-acetylcysteine conjugates of monomethyl succinate	ND	1.77
M6b		ND	0.17
M6c		ND	0.16
M7a	N-acetylcysteine conjugates of dimethyl succinate	ND	1.40
M7b		ND	0.62
M8	Glucose	60.5	ND
M9a + M9b	Cysteine conjugates of monomethyl succinate	ND	4.64
M9c		ND	0.91

[a] % of the total extractable radioactivity (AUC_{0-24hr} of BG00012 equivalent) in plasma samples.
[b] Mean percent of dose.
ND = not detected.
Source: 5.3.3.1-4 109HV102, Section 16.1.10.2 Table 10

2.7.6.3.1.4.6.3.1 血漿中で同定された代謝物

MMF、フマル酸、クエン酸、及びブドウ糖の 4 つの代謝物が同定された。最も少ない割合で同定されたのは MMF、主要代謝物はブドウ糖であり、その割合は血漿から抽出された総放射能のそれぞれ 5%未満及び 60.5%であった。フマル酸及びクエン酸は合わせて抽出放射能の 27.5%の割合を占めた。投与後 24 時間以降に検体は採取しなかったが、放射能の長期滞留により恐らく説明できるとおり、ブトウ糖が主要代謝物であった。

2.7.6.3.1.4.6.3.2 尿中で同定された代謝物

48 時間にわたり、投与量の平均 14.4%が尿中より回収された。BG00012 の未変化体が尿中で同定されたが、その割合は 48 時間で投与量のわずか 0.06%であった。MMF も、投与量のわずか 0.23%

の割合で非常に少量であった。

尿中に認められる代謝物は、血漿中で同定されるものと異なっていた。主要代謝物は、システイン抱合体及び N-アセチルシステイン抱合体であった。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の割合は、それぞれ投与量の 5.55%、2.10%、及び 2.02%であった。乾癬治療薬 Fumaderm®（フマル酸ジメチル［DMF］及び 3 種類のフマル酸モノエチル塩）を投与した患者から同じ抱合体が最近検出され（Rostami-Yazdi et al, 2009）、長期使用に伴う腎毒性の発現はなかったことから、DMF 又は MMF のシステイン抱合体からの反応中間体の産生は比較的低リスクであることを支持している。

BG00012 の代謝経路を図 2.7.6.3.1.4.6.3-1 に示す。

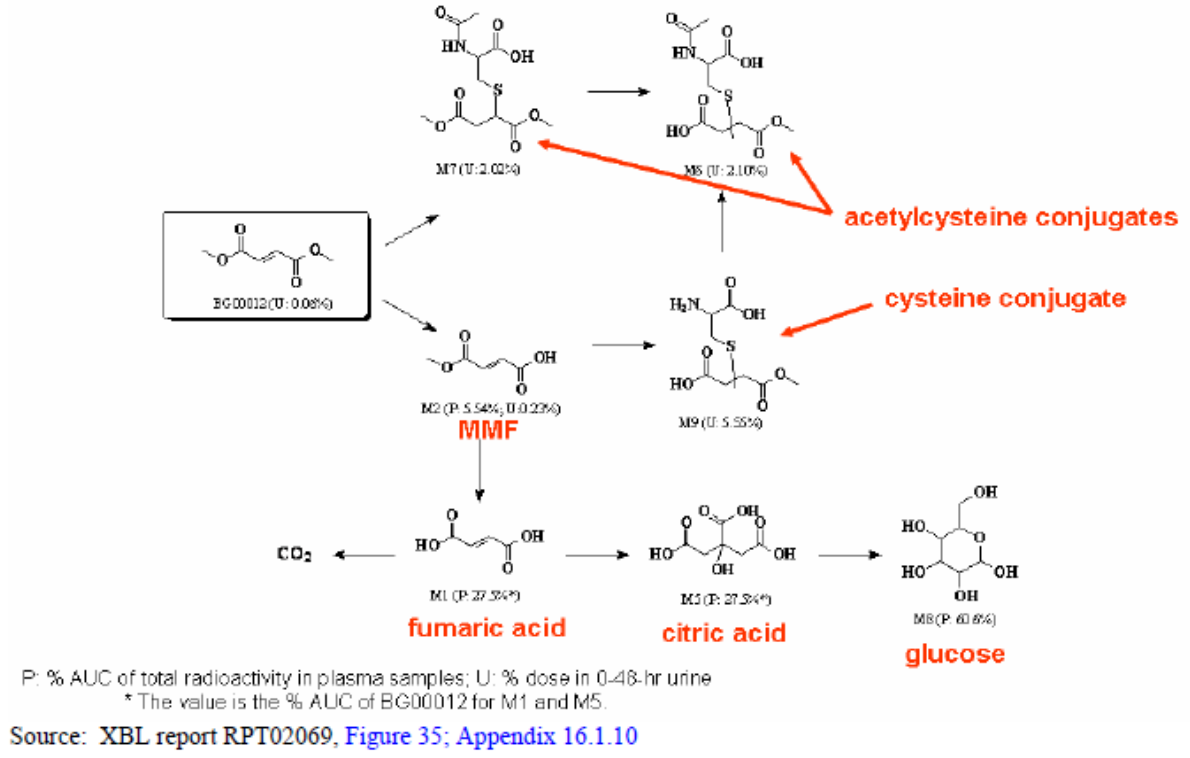


図 2.7.6.3.1.4.6.3-1 BG00012 の推定代謝経路

Source: 5.3.3.1-4 109HV102, Figure 11-5

2.7.6.3.1.4.6.4 MMF、総放射能、及びマスバランスの関係

MMF は ^{14}C 標識体の総曝露のごく一部にすぎない（$AUC_{0\text{-}8}$ 値の比より、MMF は治験薬関連の血漿曝露全体の約 11%であることが示されている）。^{14}C 標識 BG00012 放射能全体の C_{max} も同様に、MMF よりも約 3 倍以上高かった。血漿中にみられる治験薬に関連する放射能の大部分は MMF の呼吸代謝物であると考えられている。フマル酸はトリカルボン酸（TCA）回路の一部から自然に発生するため、DMF 及び MMF はフマル酸の位置から TCA 回路に入ると考えられている（図 2.7.6.3.1.4.6.4-1）。呼気中の ^{14}C 標識体は、TCA 回路を介して行われた CO_2 の産生によるものである。一部の分子が TCA 回路を介して再利用されたため、他の解糖系における糖の形で長期間 ^{14}C 標識体が滞留していることが示唆される。これらの呼吸の糖は細胞内で再利用され、体内に滞留すると考えられる。ただし、これは解糖系における糖としては比較的短い滞留であることが予測

される。しかし、糖が分解され、^{14}C 標識体がタンパク質へ、又は ^{14}C 標識された糖の抱合体がタンパク質へ取り込まれる可能性が存在する。これらの産生物は、さらに長い間体内に滞留する。血漿及び血液中の総放射能の長い $t_{1/2}$ はこの可能性と一致し、マスバランスより薬剤の不完全な回収につながっていると考えられる。

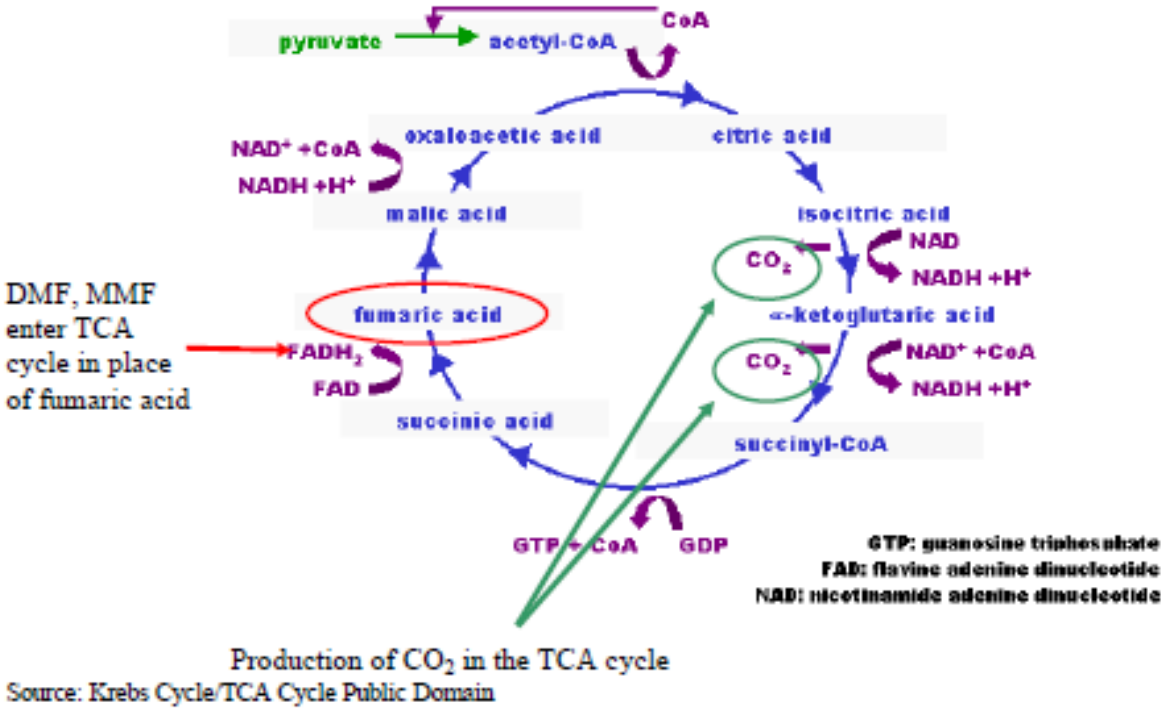


図 2.7.6.3.1.4.6.4-1 DMF 及び MMF の TCA 回路への取込み並びに CO_2 の産生

Source: 5.3.3.1-4 109HV102, Figure 11-6

2.7.6.3.1.4.7 安全性

2.7.6.3.1.4.7.1 有害事象

本試験でみられた全ての有害事象は、MedDRA バージョン 9.1 を用いてコード化した。

有害事象の発現率の要約を表 2.7.6.3.1.4.7.1-1 に示す。

全 8 例で有害事象が発現した。最もよくみられた有害事象は潮紅であり 8 例中 7 例（88%）、熱感が 3 例（38%）で報告された。1 例は悪心が発現し、嘔吐した。その他の有害事象は、そう痒症、頭痛、傾眠、血便排泄、及び血管迷走神経性失神であった。全ての有害事象の重症度は軽度であった。

表 2.7.6.3.1.4.7.1-1 有害事象の発現率の要約

	Oral 14C-BG00012
Number of subjects dosed	8 (100)
Number of subjects with an event	8 (100)
Number of subjects with a moderate to severe event	0
Number of subjects with a severe event	0
Number of subjects with an unlikely, possibly, or related event	8 (100)
Number of subjects with a possibly or related event	8 (100)
Number of subjects with a related event	7 (88)
Number of subjects with a serious event	0
Number of subjects discontinuing treatment due to an event	0
Number of subjects withdrawing from study due to an event	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV102/CSR/T-AESUM.SAS DATE: 23SEP2008

Source: 5.3.3.1-4 109HV102, Table 14-23

2.7.6.3.1.4.7.2 死亡

本試験期間中、死亡は認められなかった。

2.7.6.3.1.4.7.3 その他の重篤な有害事象

本試験期間中、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.3.1.4.7.4 その他の重要な有害事象

本試験において、中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.3.1.4.7.5 臨床検査値及びバイタルサイン

2.7.6.3.1.4.7.5.1 臨床検査

唯一みられた臨床検査値異常は、1 例でみられた ALT のベースライン値からの軽微な増加であり、その後回復して治験責任医師より臨床的に重要とは判断されなかった。上記を除いて、臨床検査の全てのパラメーターの測定結果で、8 例のいずれの被験者においてもベースラインからのシフト（高値又は低値）はみられなかった。

2.7.6.3.1.4.7.5.2 バイタルサイン、身体的所見及び体重

バイタルサイン、身体検査、及び ECG に関して、ベースラインからの変動に臨床的に重要な差はみられなかった。

2.7.6.3.1.4.8 結論

健康成人男性に対する ^{14}C 標識 BG00012 の単回投与により、主要排泄経路は呼気中の CO_2（続いて尿中及び糞便中）であることが明らかになった。回収率は低かったが、投与後 96 時間までで最高又はほぼ最高であった。血液及び血漿中の総放射能より、C_{max} への速やかな到達とそれに続く長い消失相が示された。

代謝物である MMF により、血漿中濃度の速やかな上昇と、その後投与後 8 時間までに BLQ に達する速やかな低下が示された。血漿中代謝物として同定されたものは、主なものからブトウ糖、フマル酸、クエン酸、及び MMF であった。尿中の主要代謝物は血漿で認められたものと異なっていた。尿中で最も多くみられた代謝物は、コハク酸モノメチルのシステイン抱合体及びコハク酸モノメチル及び／又は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。

^{14}C 標識 BG00012 を投与したとき、安全性及び忍容性に関しては重大な問題はみられなかった。^{14}C 標識 BG00012 の単回経口投与と一貫して関連があると判断された有害事象は、軽度の潮紅のみであった。

2.7.6.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験

2.7.6.3.2.1 109MS101 試験

記載箇所：[5.3.3.2-1]

2.7.6.3.2.1.1 試験方法の要約

表 2.7.6.3.2.1.1-1 試験方法の要約

項目	内容
治験の標題	A 24-Hour Pharmacokinetic Determination of BG00012 after Single-Day Oral Administration in Subjects with Multiple Sclerosis
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： 再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者に対して BG00012 を投与したときの 24 時間のフマル酸モノメチル（MMF）の PK プロファイルを確立する。 副次目的： ベースライン時の人口統計学的特性の差及び BG00012 の体内動態における投与因子の関係を探索する。
治験方法	本試験は、2 用量の BG00012 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。 本試験に RRMS 患者 48 例を登録し、以下の 2 つの投与群のいずれかに無作為に割り付けた。 ● 第 1 群：BG00012 240 mg を 8 及び 18 時頃に 1 日 2 回（BID）投与 ● 第 2 群：BG00012 240 mg を 8、12、及び 18 時頃に 1 日 3 回（TID）投与 治験薬は、食後に経口投与することとした。2 つの投与群を、同時に登録することとした。 4～8 例を各投与群の低体重のカテゴリー及び高体重のカテゴリーに分けて登録された。低体重のカテゴリーは 59 kg 以下、高体重のカテゴリーは 90 kg 以上の被験者とした。 各群の 8 例がアルコール 1 単位（アルコールの体積濃度で標準化したワイン 125 mL）を夜の投与（18 時頃）とともに摂取させることとした。8 例の性別は、男女均等にした（男性 4 例、女性 4 例）。被験者の選定には体重群の制約を設けなかった。
治験の対象	RRMS 患者
全ての選択基準	組入れ時（投与前日）の 28 日以内に以下の基準を全て満たす者： (1) 試験の目的やリスクを理解することができ、同意文書に署名及び日付を記載でき、保護法で規定されている保健情報（PHI : protected health information）の使用と開示を承諾した者 (2) 同意取得時の年齢が 18～55 歳の者 (3) McDonald の診断基準改訂版の 1～4（Polman et. al., 2005）に該当する

項目	内容
	RRMS と確定診断された者 (4) 歩行可能な者 (5) 試験期間中、有効な避妊法を使用し、治験薬最終投与後 30 日間避妊を継続できる者
全ての除外基準	組入れ時（投与前日）に、以下の基準のいずれかに該当する者： (1) Lublin と Reingold の臨床的分類（Lublin and Reingold, 1996）により、一次性進行型 MS、二次性進行型 MS、又は進行性再発型 MS と診断された者 (2) 悪性疾患の既往歴を有する者（基底細胞癌のある者で、試験登録前に完全に癌が切除された者は適格とした） (3) 重度のアレルギー反応又はアナフィラキシー反応の既往歴を有する者 (4) 臨床的に重大な心疾患、内分泌疾患、血液疾患、肝疾患、免疫疾患、代謝疾患、泌尿器疾患、肺疾患、胃腸疾患、神経疾患（多発性硬化症［MS］を除く）、皮膚疾患、精神疾患、腎疾患、又はその他の重大な疾患の既往歴を有すると治験責任医師により判断された者 (5) 薬物又はアルコール乱用歴を有する者（治験責任医師による判断）、スクリーニング時又は治験薬投与前日の薬物スクリーニング尿検査の結果が陽性、若しくは治験薬投与前日の呼気アルコール検査の結果が陽性の者 (6) 治験薬投与前 2 週間以内に経口避妊薬を除く処方薬の治療を受けた者。治験薬投与前 7 日以内にアセトアミノフェン又はパラセタモールを除く一般用医薬品（ビタミン、ミネラル、漢方製剤、及びセイヨウオトギリソウを含む）の治療を受けた者 (7) 治験薬投与前 30 日以内に全身コルチコステロイド療法（静脈内［IV］又は経口）を受けた者 (8) スクリーニング、治験薬投与前日、投与 1 日目の収縮期血圧が持続して 150 mmHg 超又は 90 mmHg 未満である者 (9) 治験薬投与前 3 ヵ月以内に外科的処置（簡単な美容整形及び軽微な歯科手術を除く）をした者 (10) 臨床的に重要な血液学的検査値又は血液化学的検査値異常と治験責任医師により判断された者、若しくはスクリーニング時のアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、ビリルビン、クレアチニンのいずれかが基準値上限（ULN）を超える（ALT 及び AST が ULN の 3 倍超並びにクレアチニンが基準値上限の 1.2 倍超）、血小板数又はヘモグロビンが基準値下限未満、若しくは白血球数が 2000/mm^3 未満の者 (11) スクリーニング時の尿検査で蛋白尿が 1+を超える者、若しくは原因不明の血尿又は糖尿が認められる者

項目	内容
	(12) C 型肝炎ウイルス（HCV、HCV 抗体）又は B 型肝炎ウイルス（HBV、HBV 表面抗原及び／又は HBV コア抗体）に対する検査で陽性歴のある者若しくは陽性である者 (13) ヒト免疫不全ウイルス検査で陽性歴がある者又は陽性である者 (14) 治験薬投与前 6 ヵ月以内（又は当該薬剤の消失半減期［$t_{1/2}$］の 5 倍の期間）に他の治験薬若しくは研究目的の使用として承認された治療を受けた者 (15) 治験薬投与前 2 ヵ月以内に重篤な感染症（肺炎、敗血症など）が認められた者 (16) 現在妊娠中又は授乳中の女性 (17) 治験薬投与前 1 ヵ月以内に献血（1 単位以上）をした者 (18) 治験薬投与前 48 時間以内に激しい運動（治験責任医師により判断）を行った者 (19) 治験薬投与前 48 時間以内に飲酒した者 (20) 治験薬投与前 7 日以内にグレープフルーツ又はグレープフルーツを含む食品を摂取した者 (21) 現在、他の薬剤、生物製剤、又は医療機器の治験に参加している者 (22) 計画通りに来院できない何らかの（身体的、精神的、又は社会的）状態を含めて、本治験実施計画書の要件を遵守する意思がないか又はできない者 (23) 無作為化前 3 ヵ月以内に免疫抑制剤（ミトキサントロン、シクロホスファミド、シクロスポリン、アザチオプリン、メトトレキサート、及びミコフェノール酸モフェチルなど）又はナタリズマブの投与を受けた者 (24) 治験責任医師又は治験依頼者より、その他の理由により本試験参加に適さないと判断された者
目標症例数及び解析対象例数	目標症例数：約 48 例（各投与群約 24 例） ［目標症例数の設定根拠］ 本試験では、試験の検出力の正式な計算に基づいて目標症例数を決定するのではなく、PK 試験に用いられる一般的な目標症例数で、人口統計学的カテゴリー（年齢、体重、及び性別など）の差及び投与因子を反映する妥当な症例数に基づいている。 組入れ例数：48 例 総投与症例数：48 例（BG00012 BID 群：22 例、BG00012 TID 群：26 例） PK 解析対象集団（治験薬の投与を 1 回以上受け、意味のある PK パラメーターを算出するための十分な濃度測定データが得られた被験者）：48 例 BG00012 BID 群：22 例 BG00012 TID 群：26 例

項目	内容
	薬力学的（PD）解析対象集団：別報にて報告予定 安全性解析対象集団（無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者）：48 例（BG00012 BID 群：22 例、BG00012 TID 群：26 例）
被験薬/ロット番号	BG00012：フマル酸ジメチル 120 mg 含有 投与方法 : BG00012 BID 群は、投与 1 日目の 8 及び 18 時頃に投与された。BG00012 TID 群は、8、12、及び 18 時頃に投与された。治験薬は食後に経口投与した。 ロット番号：[redacted]
対照薬/ロット番号	該当なし
投与期間	投与期間：適格被験者は治験薬投与前 24 時間以内（投与前日）にベースライン入院期間として実施医療機関に入院した。被験者は投与 1 日目に治験薬の投与を受け、PK、PD、及び安全性評価のため翌日も実施医療機関に留まることとした。 追跡調査期間：電話による安全性評価を実施医療機関退院後 48 時間以内に実施することとした（4 日目）。
評価項目	PK 評価項目： BG00012 濃度評価 MMF 測定により BG00012 の PK 評価を行うために以下の時点で血液検体を採取した。 ● BG00012 の初回投与前 15 分の時点でベースライン時の PK 血液検体を採取した。 ● 血中 MMF 濃度測定のための PK 血液検体を初回投与から投与後 16 時間まで 1 時間ごとに採取し、その後は投与後 18、20、及び 24 時間の時点で採取した。 PK パラメーターの算出 以下の BG000012（MMF として測定）の PK パラメーターを算出した： ● 投与後 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-24}） ● $t_{1/2}$ ● 最高血漿中濃度（C_{max}） ● 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}） ● 見かけの分布容積（V_d/F） ● 見かけの全身クリアランス（Cl/F） C_{max} 及び t_{max} は、各群の各投与別と 24 時間全体について算出した。 PD 評価項目： BG00012 の薬理活性の潜在的なバイオマーカーとして、以下の Nuclear factor (erythroid-derived 2) related factor 2 経路の測定を実施することとした。

項目	内容
	● 還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸デヒドロゲナーゼキノン-1 ● ヘムオキシゲナーゼ 1 採取した検体を用いて、BG00012 の PD 又は MS 疾患活動性に関連すると考えられるバイオマーカー候補の血清分析を実施することとした。加えて、遺伝子発現のパターンを測定し、PD マーカーの候補を探索するために、メッセンジャーリボ核酸の潜在的なマイクロアレイ解析用全血検体を採取することとした。 PD 解析結果を別報にて報告予定である。 安全性評価項目： BG00012 の安全性プロファイルを評価するために以下の臨床評価を実施した： ● 身体検査 ● バイタルサイン（心拍数、血圧、体温、及び呼吸数［座位による安静状態で 5 分後に測定］） ● 心電図（ECG）はスクリーニング時、投与前日、及び治験責任医師が必要とした時点で測定した。 ● 有害事象 ● 併用薬 臨床検査は血液学的検査、血液化学的検査、及び尿検査（微量アルブミン及び β2 ミクログロブリン測定を含む）を実施した。
解析方法	人口統計学的特性及び安全性： 被験者の人口統計学的特性及び背景情報は、頻度分布と合わせて要約統計量の要約表を作成した。安全性評価は有害事象、臨床検査、バイタルサイン、ECG、及び身体検査を中心に実施した。有害事象の発現率は、重症度別／治験薬との因果関係別に、器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に要約した。臨床検査値はシフト表（高値／低値）に要約し、身体検査及びバイタルサインの異常値の発現率を算出した。ベースライン時からの変化量は、治験責任医師が臨床的に重要であると判断した場合に記載した。 PK： 無作為割付けされ、治験薬の投与を受け、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、MMF の評価可能な濃度データが 1 回以上得られている全ての被験者のデータをノンコンパートメント解析により解析した。MMF 濃度として測定した BG00012 血漿中濃度に関する PK パラメーターを被験者別、投与群別、及び評価時点別に要約した。C_{max} 及び t_{max} は、投与別（投

項目	内容
	与 1、2、又は 3 回目及び全体）に要約した。様々な人口統計学的要因（性別、年齢、体重、及び性別と体重の同時評価）の曝露に及ぼす影響について、ノンコンパートメント解析より算出した PK パラメーターの要約統計量により評価した。ノンコンパートメント解析より算出した PK パラメーターである C_{max} 及び t_{max} の要約統計量も、用量別又はアルコール摂取の有無別に要約した。 様々な人口統計学的要因の PK に及ぼす影響についてさらに探索的に検討するために、全般的な AUC_{0-24} 及び C_{max}（体重を連続変数とした AUC_{0-24} 及び C_{max}、夕方の投与のみに対する C_{max} 及び t_{max}、体重を連続変数とした夕方の投与に対する C_{max} 及び t_{max}）に関して分散分析（ANOVA）を実施した。
治験責任医師	[redacted], [redacted] 他、計 2 名
治験実施医療機関	[redacted]（[redacted]）他、計 2 施設
公表論文	なし
試験期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の登録被験者の投与開始日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）
試験進行状況	完了（報告日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

2.7.6.3.2.1.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.2.1.2-1 に示す。

RRMS と診断された 48 例が本試験に登録された。48 例中 22 例が BG00012 BID 投与を受け、残りの 26 例が BG00012 TID 投与を受けた。全例が試験を完了した。

表 2.7.6.3.2.1.2-1 被験者の内訳

	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Number of subjects enrolled	22	26	48
Number of subjects dosed	22 (100)	26 (100)	48 (100)
Number of subjects who completed treatment	22 (100)	26 (100)	48 (100)
Number of subjects who completed study	22 (100)	26 (100)	48 (100)
Number of subjects who discontinued study drug	0	0	0
Number of subjects who withdrew from study	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS101/CSR/T-ACCTSUBJ.SAS DATE: 25JAN2010

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

2.7.6.3.2.1.3 被験者の背景

2.7.6.3.2.1.3.1 人口統計学的特性

本試験に登録された被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.3.2.1.3.1-1 に示す。

本試験の被験者集団は主に白人中年女性が多く、MS 患者集団を代表するものであった。平均年齢は 38.4 歳（中央値：40 歳）で、年齢の範囲は 21～51 歳であった。全ての被験者が白人であった。17 例（35%）が男性、31 例（65%）が女性であった。10 例は低体重（59 kg 以下）で、29 例は中体重（59 kg 超～90 kg 未満）、9 例は高体重（90 kg 以上）であった。体格指数の平均値は 24.75 kg/m^2（中央値：23.45 kg/m^2）で、範囲は 17.6～40.1 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.3.2.1.3.1-1 人口統計学的特性

Page 1 of 2

	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Number of subjects dosed	22 (100)	26 (100)	48 (100)
Age			
20-29	4 (18)	7 (27)	11 (23)
30-39	4 (18)	8 (31)	12 (25)
40-49	12 (55)	8 (31)	20 (42)
50-60	2 (9)	3 (12)	5 (10)
n	22	26	48
Mean	40.5	36.6	38.4
s.d.	8.62	9.39	9.16
Median	44.5	35.0	40.0
Min., Max.	21, 51	22, 51	21, 51
Sex			
Male	7 (32)	10 (38)	17 (35)
Female	15 (68)	16 (62)	31 (65)
Race			
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	0	0	0
Black or African American	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific-Islander	0	0	0
White	22 (100)	26 (100)	48 (100)
Other	0	0	0
Height (cm)			
n	22	26	48
Mean	171.5	173.3	172.5
s.d.	10.46	8.32	9.30
Median	169.0	173.5	170.0
Min., Max.	154, 197	160, 187	154, 197
Weight (kg)			
n	22	26	48
Mean	75.98	71.87	73.75
s.d.	17.456	16.150	16.707
Median	78.10	65.80	69.65
Min., Max.	45.3, 112.4	49.7, 113.9	45.3, 113.9

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS101/CSR/T-DEMOG.SAS DATE: 05MAR2010

表 2.7.6.3.2.1.3.1-1 人口統計学的特性

Page 2 of 2

	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Low weight group (<=59 kg)			
Weight (kg)			
n	4	6	10
Mean	52.85	55.93	54.70
s.d.	5.622	3.322	4.382
Median	53.75	57.15	55.70
Min., Max.	45.3, 58.6	49.7, 58.6	45.3, 58.6
Medium weight group (>59-<90 kg)			
Weight (kg)			
n	14	15	29
Mean	75.33	69.43	72.28
s.d.	10.050	8.130	9.430
Median	78.10	66.60	71.30
Min., Max.	60.8, 89.0	60.7, 85.6	60.7, 89.0
High weight group (>=90 kg)			
Weight (kg)			
n	4	5	9
Mean	101.38	98.32	99.68
s.d.	9.404	10.353	9.452
Median	100.50	92.60	95.20
Min., Max.	92.1, 112.4	90.2, 113.9	90.2, 113.9
Body mass index (kg/m^2)			
n	22	26	48
Mean	25.69	23.96	24.75
s.d.	4.815	4.872	4.872
Median	23.65	23.20	23.45
Min., Max.	19.6, 38.4	17.6, 40.1	17.6, 40.1

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS101/CSR/T-DEMOG.SAS DATE: 05MAR2010

Source: 5.3.3.2-1 109MS101, Table 14-2

2.7.6.3.2.1.3.2 ベースラインの疾患特性

各投与群（BG00012 BID 群及び BG00012 TID 群）の既往歴を表 2.7.6.3.2.1.3.2-1 に示す。

両投与群において、最もよくみられた既往歴は神経疾患（各群 100%）で、続いて筋骨格疾患（BG00012 BID 群：55%、BG00012 TID 群：38%）であった。両投与群の 3 例以上でみられた他のカテゴリーの既往歴は、消化管疾患、アレルギー疾患、泌尿生殖器疾患、HEENT（頭、耳、眼、鼻、喉）、及び皮膚疾患であった。

表 2.7.6.3.2.1.3.2-1　既往歴

	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects dosed	22 (100)	26 (100)
Medical History		
NEUROLOGICAL	22 (100)	26 (100)
MUSCULOSKELETAL	12 (55)	10 (38)
GASTROINTESTINAL	4 (18)	7 (27)
ALLERGY	8 (36)	5 (19)
GENITOURINARY	3 (14)	5 (19)
ENDOCRINE/METABOLIC	2 (9)	4 (15)
HEENT	7 (32)	4 (15)
DERMATOLOGICAL	4 (18)	3 (12)
RESPIRATORY	0	3 (12)
CARDIOVASCULAR	4 (18)	2 (8)
OTHER	4 (18)	2 (8)
PSYCHIATRIC/PSYCHOSOCIAL	3 (14)	2 (8)
HEPATIC	1 (5)	1 (4)
HEMATOPOIETIC/LYMPHATIC	1 (5)	0
INFECTIOUS DISEASE	1 (5)	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS101/CSR/T-MEDHIST.SAS　　DATE: 27JAN2010

Source: 5.3.3.2-1 109MS101, Table 14-4

2.7.6.3.2.1.3.3 前治療及び併用療法

本試験の被験者で使用された併用薬の要約を投与群別に表 2.7.6.3.2.1.3.3-1 に示す。

治験実施計画書では、弱い痛みに対してアセトアミノフェンの使用が許可されていた。MS 症状の治療法としてのみ、大麻使用が許可されており、7 例に使用された。頭痛によりアセトアミノフェンを使用した被験者は、BG00012 BID 群の 3 例（14%）、BG00012 TID 群の 5 例（19%）であった。その他の併用薬は全て避妊薬であった。

表 2.7.6.3.2.1.3.3-1　本試験の被験者で使用された併用薬（投与群別）

	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects dosed	22 (100)	26 (100)
Number of subjects taking any concomitant medication	8 (36)	11 (42)
CANNABIS SATIVA	2 (9)	5 (19)
PARACETAMOL	3 (14)	5 (19)
CERTOSTAT	2 (9)	2 (8)
DROSPIRENONE W/ETHINYLESTRADIOL	0	2 (8)
MARVELON	0	1 (4)
DESOGESTREL	1 (5)	0
EUGYNON /00022701/	1 (5)	0
MEDROXYPROGESTERONE ACETATE	1 (5)	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS101/CSR/T-CONMED.SAS　　DATE: 27JAN2010

Source: 5.3.3.2-1 109MS101, Table 14-5

2.7.6.3.2.1.4 治験実施計画書からの重要な逸脱

試験実施に影響を与える治験実施計画書からの逸脱はなく、重大な逸脱もみられなかった。2例（被験者 [redacted] 及び [redacted]）は BG00012 BID 群に割り付けられたが、実際には BG00012 の TID 投与を受けた。そのため、この 2 例については全ての解析で BG00012 TID 群に含めた。

2.7.6.3.2.1.5 投与状況

BG00012 の 1 日用量として、22 例が 480 mg（240 mg BID）及び 26 例が 720 mg（240 mg TID）の投与を受けた。全ての被験者が試験を完了し、治験薬の投与に関する重大な過誤はなかった。

2.7.6.3.2.1.6 有効性

本試験において、有効性評価は実施しなかった。

2.7.6.3.2.1.7 PK

MMF のノンコンパートメント解析による PK パラメーターの要約を表 2.7.6.3.2.1.7-1 に、投与群ごとの MMF 濃度（平均値 ± 標準偏差［SD］）の推移を図 2.7.6.3.2.1.7-1 に示す。

BG00012 BID 群及び BG00012 TID 群の投与後の BG00012 の PK プロファイルは、ノンコンパートメント解析結果より PK パラメーターの変動係数（CV）が大きいことから、大きな個体内変動が示された。ラグタイム及び $t_{1/2}$ は両群で同様であったが、t_{max} の中央値は BG00012 TID 群（7.5 時間）の方が BG00012 BID 群（5.0 時間）よりも長かった。t_{max} の結果は BG00012 TID 群の 2 回目の投与後に若干の曝露の蓄積がみられたことに起因しており、BG00012 BID 群ではみられなかった。累積 $AUC_{0\text{-}24}$ は 24 時間以内の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 BID 群における 2 回目投与後の C_{max} は、1 回目投与後の C_{max} よりも低かった。

表 2.7.6.3.2.1.7-1　MMF の PK パラメーターの要約（ノンコンパートメント解析）

	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
AUC(0-24) (h*mg/L)		
N	22	26
Mean	8.205	12.443
SD	3.4637	3.0659
Median	8.015	12.250
Min, Max	1.24, 17.20	7.02, 17.60
Cmax (mg/L)		
N	22	26
Mean	1.8676	2.4601
SD	1.25027	1.43104
Median	1.7150	1.9250
Min, Max	0.529, 6.130	0.802, 6.560
Tmax (h)		
N	22	26
Mean	7.9	8.6
SD	6.15	3.96
Median	5.0	7.5
Min, Max	1, 20	2, 18

SOURCE: BG12MS/109MS101/CSR/T-PKSUM.SAS　　DATE: 16FEB2010

表 2.7.6.3.2.1.7-1　MMF の PK パラメーターの要約（ノンコンパートメント解析）

	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
T1/2 (h)		
N	10	12
Mean	1.2980	1.3915
SD	0.80485	0.95913
Median	1.0650	1.0700
Min, Max	0.554, 2.980	0.527, 3.840
Apparent volume of distribution (L)		
N	10	12
Mean	134.58	117.02
SD	103.171	81.151
Median	93.80	88.05
Min, Max	35.4, 333.0	48.8, 302.0
Apparent clearance (L/h)		
N	10	12
Mean	68.48	59.84
SD	27.322	16.096
Median	57.20	54.70
Min, Max	34.7, 118.0	41.1, 88.5

SOURCE: BG12MS/109MS101/CSR/T-PKSUM.SAS　　DATE: 16FEB2010

表 2.7.6.3.2.1.7-1　MMF の PK パラメーターの要約（ノンコンパートメント解析）

Page 3 of 3

	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Lag Time (h)		
N	22	26
Mean	1.0	0.9
SD	1.15	1.14
Median	1.0	0.5
Min, Max	0, 4	0, 4

SOURCE: BG12MS/109MS101/CSR/T-PKSUM.SAS　　DATE: 16FEB2010

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

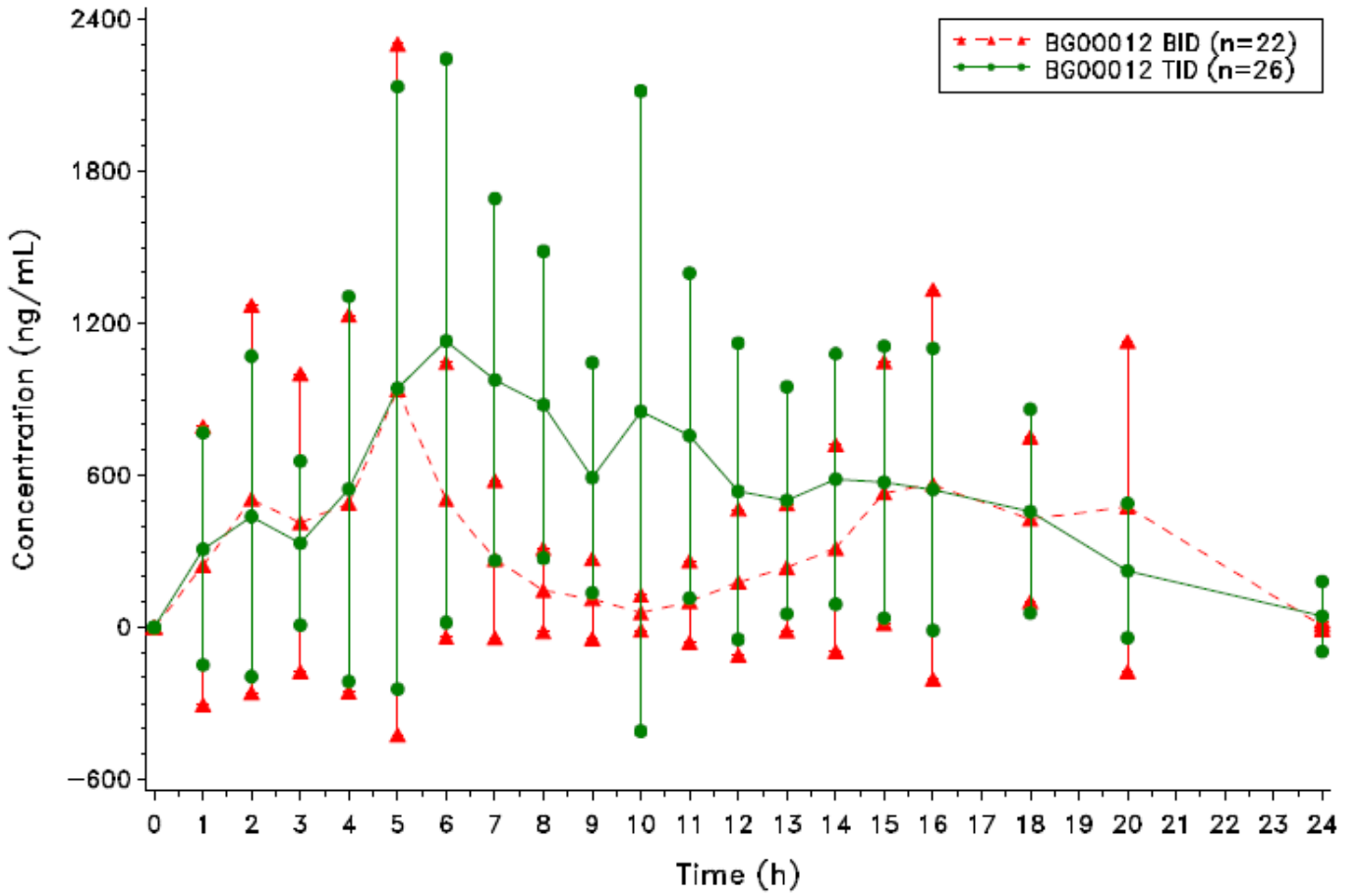


図 2.7.6.3.2.1.7-1　投与群ごとの MMF 濃度（平均値 ± SD）の推移

Source: 5.3.3.2-1 109MS101, Figure 14-18

体重を連続型変数とした AUC_{0-24} 及び C_{max} の ANOVA を表 2.7.6.3.2.1.7-2 に示す。

ANOVA の結果から、AUC_{0-24} 及び C_{max} で統計学的に有意な体重の影響が認められた（それぞれ、$p<0.01$）。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。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。いずれの投与レジメンにおいても、夜のアルコール摂取は C_{max}、t_{max}、又は AUC_{0-24} に影響を及ぼすとは思われなかった。

体重が ANOVA モデルのカテゴリー変数として含まれている場合、結果は AUC と一致した。C_{max} において、体重は統計学的に有意な因子ではなく、性別と年齢は軽微な影響を及ぼすに過ぎなかった（それぞれ、$p=0.055$ 及び $p=0.074$）。

表 2.7.6.3.2.1.7-2　体重を連続変数とした AUC_{0-24} 及び C_{max} の ANOVA

PK Parameter: AUC(0-24) (h*mg/L)
Weight as a continuous variable
Page 1 of 2

Subgroup Factors		Adjusted Values Mean	Adjusted Values 95% CI	p-value from ANOVA including all factors
Treatment group	240 mg BID	7.82	(6.84, 8.94)	< 0.01
	240 mg TID	12.05	(10.67, 13.61)	
Sex	Female	9.15	(8.12, 10.31)	0.259
	Male	10.30	(8.79, 12.06)	
Age group	<=40 yrs	9.03	(7.94, 10.28)	0.126
	>40 yrs	10.43	(9.12, 11.92)	
Weight (a)		0.9802 (regression coefficient)(b)	(0.9742, 0.9862)	< 0.01
Alcohol use	No	9.57	(8.55, 10.71)	0.759
	Yes	9.84	(8.50, 11.40)	

NOTE: Log of the AUC or Cmax 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) Baseline weight is included as a continuous variable in the model.
(b) Represents the ratio of the AUC or Cmax values per 1 kg increase in weight.
SOURCE: BG12MS/109MS101/CSR/T-PKANOVA-AUC-WGTCONT.SAS DATE: 29JUN2010

表 2.7.6.3.2.1.7-2　体重を連続変数とした AUC_{0-24} 及び C_{max} の ANOVA

PK Parameter: Cmax (mg/L)
Weight as a continuous variable
Page 2 of 2

Subgroup Factors		Adjusted Values Mean	95% CI	p-value from ANOVA including all factors
Treatment group	240 mg BID	1.6102	(1.3041, 1.9883)	0.069
	240 mg TID	2.0793	(1.7172, 2.5177)	
Sex	Female	2.0387	(1.6892, 2.4606)	0.191
	Male	1.6423	(1.2813, 2.1049)	
Age group	<=40 yrs	1.9959	(1.6289, 2.4455)	0.235
	>40 yrs	1.6775	(1.3597, 2.0697)	
Weight (a)		0.9858 (regression coefficient)(b)	(0.9764, 0.9953)	< 0.01
Alcohol use	No	1.6714	(1.3995, 1.9962)	0.213
	Yes	2.0031	(1.5906, 2.5226)	

NOTE: Log of the AUC or Cmax 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) Baseline weight is included as a continuous variable in the model.
(b) Represents the ratio of the AUC or Cmax values per 1 kg increase in weight.
SOURCE: BG12MS/109MS101/CSR/T-PKANOVA-AUC-WGTCONT.SAS DATE: 29JUN2010

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

2.7.6.3.2.1.8 PD

PD の結果については別報にて報告予定。

2.7.6.3.2.1.9 安全性

2.7.6.3.2.1.9.1 有害事象

本試験でみられた全ての有害事象は、MedDRA バージョン 9.1 を用いてコード化した。

有害事象の発現率の要約を表 2.7.6.3.2.1.9.1-1 に示す。

BG00012 BID 群の 22 例中 15 例（68%）及び BG00012 TID 群の 26 例中 22 例（85%）に 1 件以上の有害事象が発現した。

いずれかの群で最も多く認められた有害事象（2 例以上）の主な SOC は、血管障害（BG00012 BID 群 : 13 例［59%］、BG00012 TID 群 : 17 例［65%］）、神経系障害（9 例［41%］及び 11 例［42%］）、胃腸障害（0 例［0%］及び 4 例［15%］）、及び全身障害および投与局所様態（0 例［0%］及び 2 例［8%］）であった。

いずれかの群で 2 例以上に認められた PT 別の有害事象は、潮紅（BG00012 BID 群 : 13 例［59%］、BG00012 TID 群 : 17 例［65%］）及び頭痛（9 例［41%］及び 10 例［38%］）であった。この他に BG00012 TID 群では嘔吐が 4 例（15%）及び悪心が 2 例（8%）で発現した。

各群のほとんどの有害事象が軽度であり、重度の有害事象はみられなかった。中等度の有害事象は BG00012 BID 群の 5 例（23%）及び BG00012 TID 群の 6 例（23%）にみられた。

中等度の有害事象は BG00012 BID 群と BG00012 TID 群で同程度にみられ、その内訳は潮紅（それぞれ、1 例及び 3 例）及び頭痛（それぞれ 4 例）であった。

BG00012 BID 群において、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判定された有害事象を発現した被験者は 15 例（68%）であった。13 例に潮紅が発現し、そのうちの 5 例に頭痛も発現した（5 例中 1 例が浮動性めまい及び背部痛も発現）。また、潮紅が発現した 13 例のうち、紅斑が 1 例にみられたが、この紅斑は BG00012 の投与前から発現していた。BG00012 TID 群において、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判定された有害事象を発現した被験者は 19 例（73%）であった。これらの事象は主に潮紅及び／又は頭痛（18 例）で、BG00012 BID 群でみられた有害事象と同様であった。潮紅及び／又は頭痛がみられたこれらの被験者のうち 3 例に嘔吐、末梢性浮腫、又は悪心もみられた。また、治験薬との因果関係が否定できないと判定された残りの 1 例では紅斑も報告された。

表 2.7.6.3.2.1.9.1-1 有害事象の発現率の要約

	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects dosed	22 (100)	26 (100)
Number of subjects with an event	15 (68)	22 (85)
Number of subjects with a moderate to severe event	5 (23)	6 (23)
Number of subjects with a severe event	0	0
Number of subjects with an unlikely, possibly, or related event	15 (68)	19 (73)
Number of subjects with a possibly or related event	15 (68)	19 (73)
Number of subjects with a related event	15 (68)	18 (69)
Number of subjects with a serious event	0	0
Number of subjects discontinuing treatment due to an event	0	0
Number of subjects withdrawing from study due to an event	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS101/CSR/T-AESUM.SAS DATE: 25JAN2010

Source: 5.3.3.2-1 109MS101, Table 14-24

2.7.6.3.2.1.9.2 死亡

本試験期間中、死亡は認められなかった。

2.7.6.3.2.1.9.3 その他の重篤な有害事象

本試験期間中、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.3.2.1.9.4 中止に至った有害事象

治験薬の投与中止及び試験中止に至った有害事象はみられなかった。

2.7.6.3.2.1.9.5 臨床検査値及びバイタルサイン

2.7.6.3.2.1.9.5.1 臨床検査

血液学的検査結果の評価から、いくつかのパラメーターでベースライン時から低値にシフトしたことが示された。治験責任医師はこれらのシフトを臨床的に有意ではないと判定し、有害事象

として報告しなかった。2 例以上に低値へのシフトがみられたのはヘモグロビン及びヘマトクリットで、ヘモグロビンで低値へのシフトがみられた被験者の割合は BG00012 群で 0%、BG00012 TID 群で 29%、ヘマトクリットではそれぞれ 21%及び 29%であった。

血液化学的検査結果の評価から、いくつかのパラメーターでベースライン時から低値にシフトしたことが示された。治験責任医師はこれらのシフトを臨床的に有意ではないとみなし、有害事象として報告しなかった。1 例以上に低値へのシフトがみられたのは血清ナトリウムで、被験者の割合は BG00012 BID 群で 0%、BG00012 TID 群で 8%であった。一方、高値へのシフトがみられたのはクロールで、それぞれ 29%及び 8%であった。

尿検査結果の評価から、いくつかのパラメーターで高値にシフトしたことが示された。治験責任医師はこれらのシフトを臨床的に有意ではないとみなし、有害事象として報告しなかった。高値へのシフトがみられたのは尿中赤血球数で、BG00012 BID 群で 1 例（7%）、BG00012 TID 群で 2 例（9%）であった。尿中白血球数の高値へのシフトが BG00012 BID 群の 4 例（22%）（そのうちの 2 例はスクリーニング時の値が高かった）、BG00012 TID 群で 2 例（8%）であった。また、尿中ケトン体が高値にシフトしたのはそれぞれ 27%及び 19%であった。

2.7.6.3.2.1.9.5.2 バイタルサイン、身体的所見及び体重

バイタルサインにおいては、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

BG00012 BID 群及び BG00012 TID 群で投与後のバイタルサインにおいて、いくつかの変動がみられたが、いずれも軽度であり、一時的なものであった。変動がみられたのは体温の上昇（BG00012 BID 群で 22 例中 3 例及び BG00012 TID 群で 26 例中 1 例）、脈拍数の増加（22 例中 0 例及び 26 例中 1 例）、脈拍数の減少（22 例中 0 例及び 26 例中 2 例）であった。これらの変動に有害事象として報告されたものはなく、治験責任医師により臨床的に重大ではないと判定された。

身体検査では両群にベースライン時からの異常変動はみられなかった。

2.7.6.3.2.1.10 結論

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示された。累積 $AUC_{0\text{-}24}$ 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、若干の曝露の蓄積が認められた。ANOVA の結果から、両群において体重が BG00012 の PK プロファイルに重大な影響を与えることが示された。また、両群においてアルコール摂取は BG00012 の PK プロファイルに影響を与えないことが確認された。

RRMS 患者に BG00012 の 240 mg カプセル剤を BID 又は TID で 1 日間投与したときに良好な忍容性が示された。本試験でみられた有害事象のほとんどは軽度であり、両群でよくみられた有害事象は、潮紅及び頭痛であった。その他の安全性パラメーターの解析より、BG00012 の 240 mg カプセル剤を BID 又は TID 投与後の身体検査、バイタルサイン、又は臨床検査値に著しい異常はみられなかった。

2.7.6.3.3 内因性要因を検討した PK 試験

2.7.6.3.3.1 109HV108 試験

記載箇所：[5.3.3.3-1]

2.7.6.3.3.1.1 試験方法の要約

表 2.7.6.3.3.1.1-1 試験方法の要約

項目	内容
治験の標題	An Open-Label, Parallel-Group, Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of BG00012 in Chinese, Japanese, and Caucasian Adult Healthy Volunteers
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ● 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 1 日 2 回［BID］及び 240 mg BID）を投与したときの 24 時間における薬物動態（PK）プロファイルを評価する。 副次目的： ● 中国人及び日本人の健康成人被験者に BG00012 を 120 mg BID 及び 240 mg BID で投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 追加／探索的目的： ● BG00012 投与に反応する nuclear-factor (erythroid derived 2) related factor 2（Nrf2）経路マーカーのようなバイオマーカーの発現を評価する。
治験方法	本試験は中国人、日本人、及び白人の健康成人被験者を対象に、2 用量の BG00012（120 mg BID 及び 240 mg BID）を食後に経口投与し、BG00012 の PK、安全性、及び忍容性を 24 時間評価した第 I 相非盲検並行群間比較試験である。適切な被験者集団が居住する地域で 2 施設を選択し、被験者約 72 例（中国人、日本人、及び白人被験者各 24 例）を登録した。被験者は、24 時間で BG00012 の投与を 2 回受けることとした。 BG00012 120 mg BID 群及び BG00012 240 mg BID 群の各用量群が民族ごとに 1：1 になるように、1 民族あたり約 12 例を各用量群に割り付けた。 各用量群とも男女別に層別割付けを行い、各用量の投与を受ける被験者が男女各 7 例以下になるよう設定した。各被験者の性別及び体重に関して、白人及び中国人被験者が（1：1 の比で）日本人被験者と差がないように設定した。 被検者は投与前日の夜に実施医療機関に入院することとした。投与初日に被験者は BG00012 の投与を受け（120 mg BID 又は 240 mg BID）、投与 2 日目の安全性、PK、及び PD の評価完了まで BG00012 の初回投与後 24 時間以上入院することとした。投与 4 日目に電話による追跡調査を実施する

項目	内容
	こととした。 安全性評価は試験期間を通じて、有害事象、バイタルサイン、身体検査、12 誘導心電図（ECG）、及び臨床検査を観察することとした。 BG00012 を投与したときの 24 時間の PK プロファイルの評価は、BG00012 の主要代謝物であるフマル酸モノメチル（MMF）濃度データから PK パラメーターを推測するために血液検体を頻回採取した。PK パラメーターを推測するための血液検体は、投与初日（投与前 15 分、投与後 1、2、3、4、5、6、8、10、11、12、13、14、15、16、18、及び 20 時間）及び投与 2 日目（投与後 24 時間）に採取した。 全血検体も PD 評価のために投与前日、投与初日（投与前 15 分、投与後 2、8、及び 12 時間）、及び投与 2 日目（投与後 24 時間）の時点で採取した。
治験の対象	中国人、日本人、及び白人の健康成人
主な選択基準	以下の基準を全て満たす者： (1) 中国人又は日本人（母方及び父方の祖父母がいずれも中国人又は日本人）、若しくは白人。中国人及び日本人の被験者はそれぞれ中国又は日本の国外での居住期間を 5 年以下とする。中国人及び日本人被験者の食生活がそれぞれの母国を離れてから大きく変わっていないなど、食事に関して大きな変化がないこととする。 (2) 同意取得時の年齢が 18～55 歳の者 (3) 体格指数（BMI）が 18～25 kg/m^2 の者 (4) 入院前の 24 時間及び入院期間中にタバコ及びタバコ含有製品を使用しない者 (5) 試験期間中に適切な避妊法を用いることができ、治験薬最終投与後 4 週間避妊する意思があり、継続できる者
主な除外基準	以下の基準のいずれかに該当する者： (1) ヒト免疫不全ウイルス抗体検査結果が陽性である者 (2) C 型肝炎ウイルス感染の既往歴又は抗体検査結果が陽性である、若しくは B 型肝炎ウイルス（HBV）に感染している者。ただし、予防接種により HBV に対する免疫を獲得した者又は過去の自然感染により HBV に対する免疫を獲得した者は本試験に登録可能とした。 (3) 結核（TB）の既往歴又はクォンティフェロン®TB ゴールドによる検査結果が陽性の者。または、精製ツベルクリン（PPD）検査陽性（マントー法で硬結径が 10 mm 以上［赤みではなく、隆起したしこりの大きさ］と定義）の者は本試験から除外する。PPD 検査での硬結径が 5 mm 以上、10 mm 未満であった場合、胸部 X 線検査結果で結核を否定でき、過去に予防接種をしていることを文書で証明できる者のみを組み入れた。 (4) 上皮内癌及び悪性疾患の既往歴を有する者（基底細胞癌のある物で、試験登録 5 年以上前に完全に癌が切除された者は適格とした）

項目	内容
	(5) 臨床的に重大な重度のアレルギー反応又はアナフィラキシー反応の既往歴を有する者 (6) 臨床的に重大な心疾患、内分泌疾患、血液疾患、肝疾患、免疫疾患、代謝疾患、泌尿器疾患、肺疾患、神経疾患、皮膚疾患、精神疾患、腎疾患、又はその他の重大な疾患の既往歴を有する者 (7) 臨床的に重要な臨床検査値異常と治験責任医師により判断された者、若しくはスクリーニング時のアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST)、又はクレアチニンのいずれかが基準値上限を超える者、血小板数又はヘモグロビンのいずれかが基準値下限未満の者、白血球数、血清ナトリウム、又は血清カリウムのいずれかが基準値範囲外の者 (8) スクリーニング前の 2 ヵ月以内に重篤な感染症（肺炎、敗血症など）が認められた者 (9) スクリーニング前の 6 ヵ月以内に薬物乱用歴又はアルコール乱用歴がある者（治験責任医師による判断）及び／又は薬物スクリーニング尿検査の結果が陽性（医学的な論理的根拠が示されていない)、若しくは治験薬投与前日の呼気アルコール検査の結果が陽性の者 (10) 治験薬投与前 48 時間以内に 38°C を超える発熱を呈する者又はウイルス感染若しくは細菌感染が認められた者 (11) 試験期間中に妊娠中、授乳中、又は妊娠を検討している女性 (12) BG00012 の曝露歴がある者 (13) 治験薬投与前の 1 ヵ月以内に全血献血（1 単位以上）をした者又は入院前の 7 日以内に血漿成分献血した者
目標症例数及び解析対象例数	目標症例数：各民族群あたり 24 例（民族群 1 群で各用量あたり 12 例)、計約 72 例（男性及び女性） ［目標症例数の設定根拠］ 本試験では正式な目標症例数を算出しなかった。各民族群あたり 24 例（各用量あたり 12 例）の症例数で、各民族群における PK プロファイルを明らかにするのに十分であると考えられた。 先行試験に基づき、1 民族群あたり各用量群 12 例における C_{max} に対する標準誤差（SE）は平均値の 11%未満と予測され、AUC_{0-24} に対する SE は平均値の約 7%であると予測された。 性別及び体重に関して、日本人被験者に対応させた中国人被験者及び白人被験者は、曝露量の変動が低いと予測された。 組入れ例数：71 例（無作為化された被験者） 日本人：24 例 中国人：23 例 白人：24 例

項目	内容
	総投与症例数：71 例（無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者） 日本人被験者 : 24 例（BG00012 120 mg BID 群 : 12 例、BG00012 240 mg BID 群：12 例） 中国人被験者 : 23 例（BG00012 120 mg BID 群 : 12 例、BG00012 240 mg BID 群：11 例） 白人被験者：24 例（BG00012 120 mg BID 群：12 例、BG00012 240 mg BID 群：12 例） PK 解析対象集団（治験薬の投与を 1 回以上受け、治験薬投与後に定量可能な MMF 濃度データを 1 回以上得られた被験者）：71 例 日本人被験者 : 24 例（BG00012 120 mg BID 群 : 12 例、BG00012 240 mg BID 群：12 例） 中国人被験者 : 23 例（BG00012 120 mg BID 群 : 12 例、BG00012 240 mg BID 群：11 例） 白人被験者：24 例（BG00012 120 mg BID 群：12 例、BG00012 240 mg BID 群：12 例） 薬力学的（PD）解析対象集団（治験薬の投与を 1 回以上受け、治験薬投与後に PD 解析用メッセンジャーリボ核酸（mRNA）の検体を 1 検体以上得られた被験者）：71 例 日本人被験者 : 24 例（BG00012 120 mg BID 群 : 12 例、BG00012 240 mg BID 群：12 例） 中国人被験者 : 23 例（BG00012 120 mg BID 群 : 12 例、BG00012 240 mg BID 群：11 例） 白人被験者：24 例（BG00012 120 mg BID 群：12 例、BG00012 240 mg BID 群：12 例） 安全性解析対象集団（治験薬の投与を 1 回以上受け、安全性パラメーターの要約が投与後の 1 測定時点以上で得られた被験者）：71 例 日本人被験者 : 24 例（BG00012 120 mg BID 群 : 12 例、BG00012 240 mg BID 群：12 例） 中国人被験者 : 23 例（BG00012 120 mg BID 群 : 12 例、BG00012 240 mg BID 群：11 例） 白人被験者：24 例（BG00012 120 mg BID 群：12 例、BG00012 240 mg BID 群：12 例）
被験薬/ロット番号	BG00012 は、腸溶コーティングマイクロ錠を青色と白色のゼラチン硬カプセルに充填した経口製剤である。1 カプセルあたりフマル酸ジメチル 120 mg を含む。

項目	内容
	BG00012 カプセルのバッチ番号：[redacted] 包装／製造ロット番号：[redacted]
対照薬/ロット番号	該当なし
投与期間	治療期間： 被験者は治験薬の初回投与後 24 時間以上（治験薬投与後 24 時間の PK 検体の採取完了まで）にわたって治験薬の投与及び評価のために実施医療機関に入院した。 治療後期間： 被験者は投与 4 日目に電話による追跡調査を受け、その時点で各被験者の試験終了となった。
評価項目	MMF 濃度測定の評価項目： 投与前及び投与後の血漿中 MMF 濃度を測定し、以下の PK パラメーターを推定した:投与後 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-24}）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、吸収ラグタイム（t_{lag}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、及び見かけの全身クリアランス（Cl/F）。 PD 評価項目： 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）の様な Nrf2 経路バイオマーカーを含めたバイオマーカーは、時間推移及び治験薬の投与ごとに測定した。 安全性評価項目： 安全性は以下の項目を評価した：既往歴、身体検査、バイタルサイン、身長、体重、ECG、併用治療及び併用療法の記録、有害事象、重篤な有害事象（SAE）、血液化学的検査（総タンパク質、アルブミン、クレアチニン、クレアチニンクリアランス、BUN、尿酸、総ビリルビン、直接ビリルビン、アルカリホスファターゼ、ALT、AST、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、グルコース、カルシウム、リン、重炭酸塩、塩化物、ナトリウム、及びカリウム）、血液学的検査（白血球百分率及び血小板数を含む全血球計算）、並びに尿検査
解析方法	PK： 血漿中 MMF 濃度は、要約統計量（平均値、標準偏差［SD］、中央値、最小値、及び最大値）を用いて要約し、各民族群に対し平均値（SD）の推移を用量別に線形及び対数プロットにより図示した。血漿中 MMF 濃度は、ノンコンパートメント法により PK パラメーター（AUC_{0-24}、C_{max}、t_{max}、t_{lag}、$t_{1/2}$、及び Cl/F）を算出するために用いた。これらの PK パラメーターを要約統計量を用いて用量別に要約した。

項目	内容
	PD： Nrf2 経路の活性マーカーである NQO-1 及び HO-1 を測定した。mRNA レベルにおける NQO-1 及び HO-1 のベースラインからの変化率を算出して各民族群に対し推移を用量別に要約し、中央値の推移を図示した。活性マーカーに対して正式な統計解析は実施しなかった。 安全性： 各民族群に対する試験治療下の有害事象の発現率を用量別に要約した。 各民族群に対するバイタルサイン、臨床検査パラメーター、及び ECG は用量別に異常値の発現率を評価した。バイタルサイン及び臨床検査パラメーターの変化量も要約統計量を用いて要約した。
治験責任医師	[redacted], [redacted] 他
治験実施医療機関	[redacted] 他、計 2 施設
公表論文	なし
試験期間	[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日（最初の登録被験者の投与日）～[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日（最終データ収集日）
試験進行状況	完了（報告日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

2.7.6.3.3.1.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.3.1.2-1 に示す。

本試験では、オーストラリアと香港の実施医療機関に計 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 又は 240 mg のいずれかを BID 投与する群に割り付けられ、投与を受けた。

本試験ではオーストラリアの 1 施設に 48 例、香港の 1 施設に 23 例が登録され、オーストラリアの実施医療機関の 48 例（68%）、香港の実施医療機関の 23 例（32%）に治験薬が投与された。本試験では 71 例（100%）に治験薬が投与され、全ての被験者が試験を完了した。

表 2.7.6.3.3.1.2-1　被験者の内訳

	BG00012 120 mg BID			BG00012 240 mg BID			
	Caucasian	Chinese	Japanese	Caucasian	Chinese	Japanese	Total
Number of subjects enrolled	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	11 (100)	12 (100)	71 (100)
Number of subjects dosed	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	11 (100)	12 (100)	71 (100)
Number of subjects who completed study	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	11 (100)	12 (100)	71 (100)
Number of subjects who discontinued study drug	0	0	0	0	0	0	0
Number of subjects who withdrew from study	0	0	0	0	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages based on enrolled subjects.

SOURCE: BG12HV/109HV108/CSR/T-DS-ACCTSUBJ.SAS　　DATE: 12JUN2012

Source: 5.3.3.3-1 109HV108, Table 4

2.7.6.3.3.1.3 登録中止の内訳

2 例（被験者 [redacted] 及び被験者 [redacted]、いずれも日本人）は用量群に割り付けられていたが、同意の撤回のため治験薬の投与を受けなかった。この 2 例は他の被験者に置き換えられ、解析に含めなかった。

試験完了前に早期に治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.3.3.1.4 被験者の背景

2.7.6.3.3.1.4.1 人口統計学的特性

本試験に登録された被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.3.3.1.4.1-1 に示す。

各民族群の被験者の約半数以上（白人被験者で 58%、中国人被験者で 57%、日本人被験者で 58%）が女性であった。平均年齢は用量群間で同様であった。BG00012 120 mg BID 群の年齢の平均値（範囲）は、白人被験者で 22 歳（19～27 歳）、中国人被験者で 25 歳（18～49 歳）、日本人被験者で 27 歳（22～33 歳）であった。BG00012 240 mg BID 群の年齢の平均値（範囲）は、白人被験者で 23 歳（18～29 歳）、中国人被験者で 29 歳（20～45 歳）、日本人被験者で 27 歳（21～39 歳）であった。

全体的に、中国人被験者の体重の平均値は日本人及び白人被験者よりもわずかに軽かった。白人被験者と中国人被験者の体重の平均値の差は BG00012 120 mg BID 群で約 5.9 kg、BG00012 240 mg BID 群で約 4.8 kg であった。体重に基づいた有効性に差はみられなかったにもかかわらず、体重は BG00012 による MMF の曝露量に影響を与えることが示された。そのため、C_{max} 及び AUC_{0-24} といった PK パラメーターは投与量／体重で標準化した。

BMI の平均値（範囲）は用量群間で同等であった。BG00012 120 mg BID 群の BMI の平均値（範囲）は、白人被験者で 20.8 kg/m^2（18.0～22.6 kg/m^2）、中国人被験者で 21.3 kg/m^2（18.7～24.1 kg/m^2）、日本人被験者で 20.6 kg/m^2（18.0～23.8 kg/m^2）であった。BG00012 240 mg BID 群の BMI の平均値（範囲）は、白人被験者 21.4 kg/m^2（19.3～24.2 kg/m^2）、中国人被験者で 21.3 kg/m^2（18.6～24.8 kg/m^2）、日本人被験者で 22.3 kg/m^2（20.0～24.6 kg/m^2）であった。

表 2.7.6.3.3.1.4.1-1　人口統計学的特性

Page 1 of 2

	BG00012 120 mg BID			BG00012 240 mg BID			
	Caucasian	Chinese	Japanese	Caucasian	Chinese	Japanese	Total
Number of subjects dosed	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	11 (100)	12 (100)	71 (100)
Age (yrs)							
n	12	12	12	12	11	12	71
Mean	21.8	24.9	27.3	23.0	28.5	26.9	25.4
SD	2.66	10.16	4.18	3.36	7.85	5.23	6.37
Median	22.0	21.0	27.5	23.0	27.0	26.5	23.0
Min, Max	19, 27	18, 49	22, 33	18, 29	20, 45	21, 39	18, 49
Sex							
Female	7 (58)	7 (58)	7 (58)	7 (58)	6 (55)	7 (58)	41 (58)
Male	5 (42)	5 (42)	5 (42)	5 (42)	5 (45)	5 (42)	30 (42)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV108/CSR/T-DM-DEMOG.SAS　　DATE: 12JUN2012

表 2.7.6.3.3.1.4.1-1　人口統計学的特性

Page 2 of 2

	BG00012 120 mg BID			BG00012 240 mg BID			
	Caucasian	Chinese	Japanese	Caucasian	Chinese	Japanese	Total
Height (cm)							
n	12	12	12	12	11	12	71
Mean	170.3	160.1	166.3	170.2	164.3	162.4	165.6
SD	4.74	6.39	7.39	8.41	7.40	9.26	8.10
Median	172.0	159.0	165.5	167.5	163.0	160.5	165.0
Min, Max	160, 175	150, 172	151, 177	161, 186	147, 174	147, 178	147, 186
Weight (kg)							
n	12	12	12	12	11	12	71
Mean	60.31	54.42	56.95	62.30	57.55	58.94	58.42
SD	5.392	4.404	5.537	8.616	8.864	8.413	7.275
Median	61.20	54.70	58.30	61.65	55.50	57.45	58.10
Min, Max	46.0, 66.2	44.4, 60.9	44.5, 65.5	52.1, 83.7	48.7, 73.9	49.5, 77.8	44.4, 83.7
Body mass index (kg/m^2)							
n	12	12	12	12	11	12	71
Mean	20.77	21.27	20.60	21.44	21.27	22.26	21.27
SD	1.472	1.790	1.820	1.637	2.474	1.502	1.819
Median	21.07	21.42	20.24	21.22	20.06	22.64	21.08
Min, Max	18.0, 22.6	18.7, 24.1	18.0, 23.8	19.3, 24.2	18.6, 24.8	20.0, 24.6	18.0, 24.8

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV108/CSR/T-DM-DEMOG.SAS　　DATE: 12JUN2012

Source: 5.3.3.3-1 109HV108, Table 9

2.7.6.3.3.1.4.2 ベースラインの疾患特性

本試験に登録された被験者の既往歴を器官分類別及び民族別に表 2.7.6.3.3.1.4.2-1 に示す。

ベースライン時の既往歴は 3 民族群で同様であり、健康被験者の代表的なものであった。中国人被験者の既往歴は、日本人及び白人被験者と比較して詳細に報告されていた。

治験責任医師により臨床的に重大と判断された既往歴はなかった。最もよくみられた既往歴は、皮膚科領域及び泌尿生殖器に分類されるものであった。

表 2.7.6.3.3.1.4.2-1　既往歴

	BG00012 120 mg BID			BG00012 240 mg BID		
	Caucasian	Chinese	Japanese	Caucasian	Chinese	Japanese
Number of subjects dosed	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	11 (100)	12 (100)
Medical history:						
ALLERGY	0	0	1 (8)	2 (17)	0	0
CARDIOVASCULAR	0	0	0	1 (8)	0	0
DERMATOLOGICAL	1 (8)	6 (50)	0	0	2 (18)	0
GASTROINTESTINAL	0	0	0	1 (8)	2 (18)	0
GENITOURINARY	2 (17)	3 (25)	0	0	1 (9)	0
HEENT	1 (8)	1 (8)	0	2 (17)	2 (18)	0
INFECTIOUS DISEASE	0	1 (8)	0	0	0	0
MUSCULOSKELETAL	0	1 (8)	1 (8)	0	2 (18)	1 (8)
NEUROLOGICAL	1 (8)	0	0	1 (8)	0	0
PSYCHOSOCIAL	0	1 (8)	0	1 (8)	0	0
OTHER	2 (17)	1 (8)	0	0	1 (9)	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV108/CSR/T-MH-MEDHIST.SAS　　DATE: 12JUN2012

Source: 5.3.3.3-1 109HV108, Table 11

2.7.6.3.3.1.4.3 前治療及び併用療法

本試験の被験者で使用された併用薬の要約を表 2.7.6.3.3.1.4.3-1 に示す。

12 例（17%）が試験期間中に併用薬の投与を受けた。最もよくみられた併用薬はパラセタモールで、その他の併用薬は避妊薬であった。

表 2.7.6.3.3.1.4.3-1　本試験の被験者で使用された併用薬

	BG00012 120 mg BID			BG00012 240 mg BID		
	Caucasian	Chinese	Japanese	Caucasian	Chinese	Japanese
Number of subjects dosed	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	11 (100)	12 (100)
Number of subjects taking any concomitant medication	3 (25)	1 (8)	2 (17)	4 (33)	0	2 (17)
EUGYNON	2 (17)	0	1 (8)	0	0	1 (8)
HORMONAL CONTRACEPTIVES FOR SYSTEMIC USE	0	0	0	0	0	1 (8)
DIANE	1 (8)	0	0	1 (8)	0	0
DROSPIRENONE W/ETHINYLESTRADIOL	0	0	0	2 (17)	0	0
MARVELON	0	0	1 (8)	0	0	0
PARACETAMOL	0	0	1 (8)	2 (17)	0	0
TREVINA	0	1 (8)	0	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV108/CSR/T-CM-CONMED.SAS　　DATE: 12JUN2012

Source: 5.3.3.3-1 109HV108, Table 12

2.7.6.3.3.1.5 治験実施計画書からの重要な逸脱

本試験において重大な逸脱はみられなかった。試験データの完全性又は被験者の安全性に影響を与える治験実施計画書からの逸脱はみられなかった。

2.7.6.3.3.1.6 投与状況

本試験で被験者全例（71 例）が BG00012 120 mg 又は 240 mg の投与を受けた。

2.7.6.3.3.1.7 有効性

本試験において、有効性評価は行わなかった。

2.7.6.3.3.1.8 PK

BG00012 120 mg BID 投与及び BG00012 240 mg BID 投与における平均血漿中 MMF 濃度の推移をそれぞれ図 2.7.6.3.3.1.8-1 及び図 2.7.6.3.3.1.8-2 に、各民族の PK パラメーターを表 2.7.6.3.3.1.8-1 に示す。

濃度測定データが 1 時点以上で得られた被験者全例（71 例）を PK 解析に含めた。

t_{max} 及び t_{lag} は民族間で同等で一貫しており、健康成人を対象とした他の試験結果と一致した。濃度 - 時間曲線の形状が不規則であることから $t_{1/2}$ パラメーターの解釈は困難ではあるが、BG00012 の消失が迅速であるため、全民族群の 2 用量とも $t_{1/2}$ の平均値は 1 時間未満であった。この結果は健康成人を対象とした先行試験の結果と一致した。大半の被験者における濃度 - 時間曲線は、2 用量とも 24 時間以内に定量下限（LLOQ）を下回っていたことから、BID 投与法による先行試験と同様に本試験における用量･用法で反復投与による蓄積性はないものと考えられた。

各用量群における個体曝露量（C_{max}、AUC_{0-24}）は 3 民族群で有意に重なりがみられた。白人被験者と日本人被験者の平均曝露量は非常に近似していたが、それに比べて中国人被験者の平均曝露量はやや高いようであった。これは AUC_{0-24} よりも C_{max} で顕著であった。この差は、白人被験者と中国人被験者間の体重の差（BG00012 120 mg BID 群：約 5.9 kg、BG00012 240 mg BID 群：約 4.8 kg）が 1 つの原因であった。第 III 相の試験結果より、体重は安全性及び有効性に影響を与えないことが示されているが、先行試験における PK 試験結果から、体重は MMF 曝露量の重要な共変量であることが判明した。109MS101 試験における共分散分析モデル解析の結果から、体重が 1 kg 増加するごとに C_{max} が約 1.4%、AUC_{0-24} が約 2%低下すると推測された。体重が PK パラメーターに与えるこの影響を解消するために、用量及び体重で標準化した（名目用量を 1 mg/kg とする）C_{max} 及び AUC_{0-24} の値を算出したところ、上記の差異は 3 民族群で縮小した。

本試験の 2 用量において、3 民族群の平均曝露量はほぼ用量に比例していた。本試験より得られた C_{max} 及び AUC_{0-24} の値は、先行の試験結果と一致した。

全般的に白人、中国人、及び日本人の健康被験者における BG00012 120 mg BID 及び 240 mg BID 投与後の PK 評価から、3 民族群の PK パラメーターの類似性が示された。PK パラメーターの個別推定値の範囲には有意な重複がみられた。PK パラメーターの推定値及びその挙動は、先行試験の結果と一致した。PK パラメーターの平均値に差がある場合は、BG00012 に典型的にみられる各被験者における濃度 - 時間推移の大きな個体間変動と不規則な形状に起因する。被験者の曝露量の間に有意な重複が認められることから、C_{max} 及び AUC_{0-24} における平均値の差に意義はないと考えられた。

表 2.7.6.3.3.1.8-1　PK パラメーターの要約

Page 1 of 4

	BG00012 120 mg BID			BG00012 240 mg BID		
	Caucasian	Chinese	Japanese	Caucasian	Chinese	Japanese
Number of subjects dosed	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	11 (100)	12 (100)
AUC (0-24 hr) [h*ng/mL]						
n	12	12	12	12	11	12
Mean	4219.7	5573.2	4914.9	9287.7	10632.2	8235.0
SD	1081.12	1105.07	981.01	1788.68	2563.33	2910.66
Geometric Mean	4103.9	5466.3	4813.3	9137.6	10353.1	7810.2
CV (%)	25	21	22	19	25	34
Median	4007.5	5687.0	4979.5	9183.5	10681.0	6980.0
Min, Max	2914, 6453	3656, 7109	2910, 6329	6995, 12964	6930, 15787	5559, 13727
Cmax [ng/mL]						
n	12	12	12	12	11	12
Mean	1236.8	1654.3	1347.3	2394.2	3234.5	2366.1
SD	588.70	676.81	638.03	683.10	1660.57	1353.08
Geometric Mean	1124.0	1531.8	1188.9	2310.8	2920.2	2042.7
CV (%)	48	43	61	28	49	61
Median	1155.0	1495.0	1225.0	2145.0	3040.0	1765.0
Min, Max	488, 2700	762, 3000	338, 2350	1470, 3650	1720, 7260	923, 4520

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV108/CSR/T-PK-DER.SAS　　DATE: 03JUL2012

表 2.7.6.3.3.1.8-1　PK パラメーターの要約

Page 2 of 4

	BG00012 120 mg BID			BG00012 240 mg BID		
	Caucasian	Chinese	Japanese	Caucasian	Chinese	Japanese
Tmax [h]						
n	12	12	12	12	11	12
Median	4.500	3.930	4.000	5.000	3.930	5.000
Min, Max	2.00, 8.00	3.00, 5.00	1.00, 6.00	2.00, 5.17	3.00, 5.00	3.00, 10.00
T 1/2 [h]						
n	12	12	12	12	11	12
Mean	0.9328	0.6047	0.8605	0.8148	0.5862	0.6602
SD	0.41864	0.14381	0.85035	0.59481	0.18478	0.22431
Geometric Mean	0.8533	0.5895	0.6967	0.6948	0.5644	0.6301
CV (%)	46	24	61	58	28	32
Median	0.8285	0.5840	0.5635	0.6120	0.5290	0.5475
Min, Max	0.392, 1.730	0.392, 0.900	0.464, 3.510	0.408, 2.500	0.414, 1.050	0.462, 1.120

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV108/CSR/T-PK-DER.SAS　　DATE: 03JUL2012

表 2.7.6.3.3.1.8-1　PK パラメーターの要約

Page 3 of 4

	BG00012 120 mg BID			BG00012 240 mg BID		
	Caucasian	Chinese	Japanese	Caucasian	Chinese	Japanese
Cl/F [ng/mL]						
n	12	12	12	12	11	12
Mean	0.0604	0.0454	0.0514	0.0544	0.0484	0.0650
SD	0.01391	0.01031	0.01176	0.01049	0.01198	0.01955
Geometric Mean	0.0588	0.0444	0.0503	0.0534	0.0471	0.0620
CV (%)	24	22	21	20	25	34
Median	0.0602	0.0425	0.0489	0.0525	0.0465	0.0683
Min, Max	0.038, 0.087	0.034, 0.066	0.039, 0.083	0.037, 0.072	0.031, 0.071	0.035, 0.087
Lagtime [h]						
n	12	12	12	12	11	12
Median	1.960	2.500	2.500	1.500	2.000	1.000
Min, Max	0.00, 4.00	0.00, 3.93	1.00, 4.00	0.00, 4.00	0.00, 3.00	0.00, 3.00

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV108/CSR/T-PK-DER.SAS　　DATE: 03JUL2012

表 2.7.6.3.3.1.8-1　PK パラメーターの要約

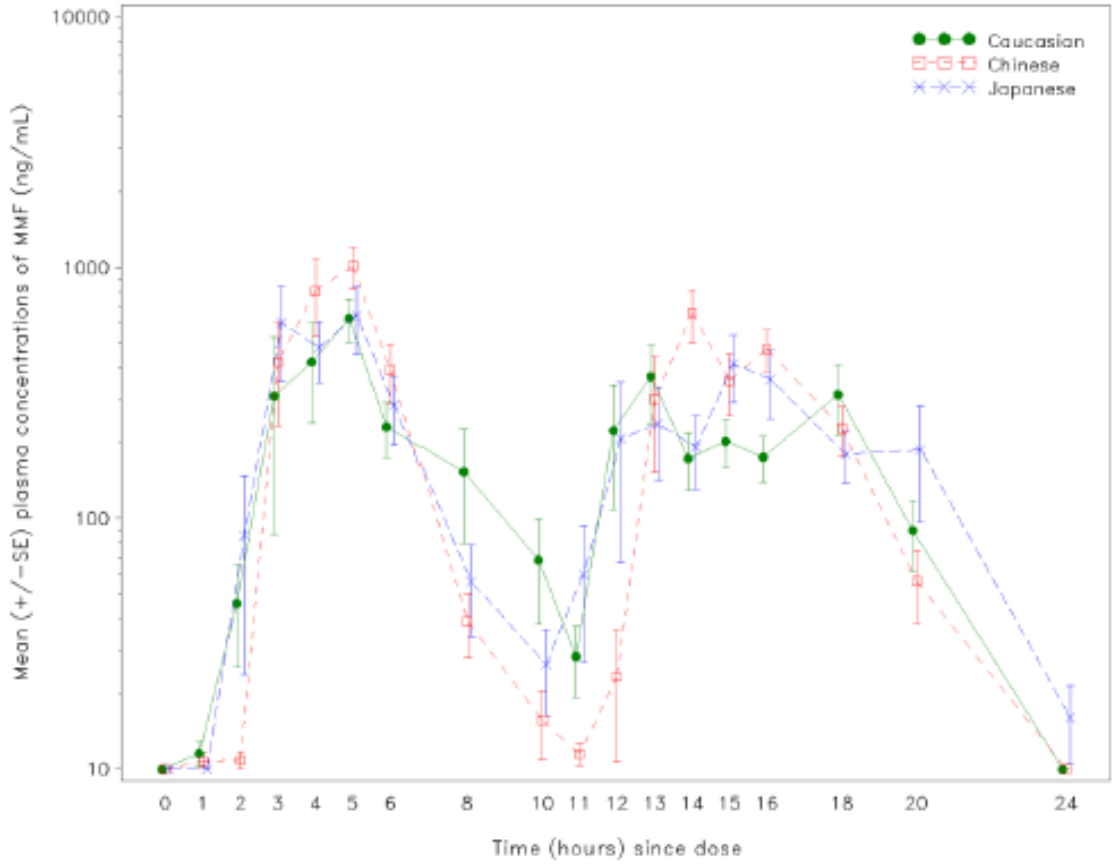
Page 4 of 4

	BG00012 120 mg BID			BG00012 240 mg BID		
	Caucasian	Chinese	Japanese	Caucasian	Chinese	Japanese
Dose and weight normalized Cmax [ng/mL]						
n	12	12	12	12	11	12
Mean	606.9	750.1	642.3	617.1	744.0	555.8
SD	241.80	314.10	311.20	175.86	305.97	272.91
Geometric Mean	562.7	692.6	561.8	595.1	693.1	497.2
CV (%)	43	44	64	29	41	53
Median	589.0	643.5	572.5	569.5	773.0	458.0
Min, Max	269, 1035	369, 1345	147, 1181	422, 928	381, 1485	238, 1057
Dose and weight normalized AUC24 [h*ng/mL]						
n	12	12	12	12	11	12
Mean	1042.1	1257.4	1166.1	1189.2	1244.1	989.2
SD	186.41	238.85	260.80	173.92	210.71	293.89
Geometric Mean	1027.2	1235.5	1137.0	1176.4	1228.5	950.7
CV (%)	18	20	24	16	17	30
Median	1005.5	1300.5	1205.5	1187.0	1157.0	908.0
Min, Max	804, 1370	859, 1665	734, 1590	812, 1407	950, 1615	611, 1447

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV108/CSR/T-PK-DER.SAS　　DATE: 03JUL2012

Source: 5.3.3.3-1 109HV108, Table 5



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 2.7.6.3.3.1.8-1　BG00012 120 mg BID 投与したときの平均血漿中 MMF 濃度（± SE）の推移（対数目盛）

Source: 5.3.3.3-1 109HV108, Figure 1

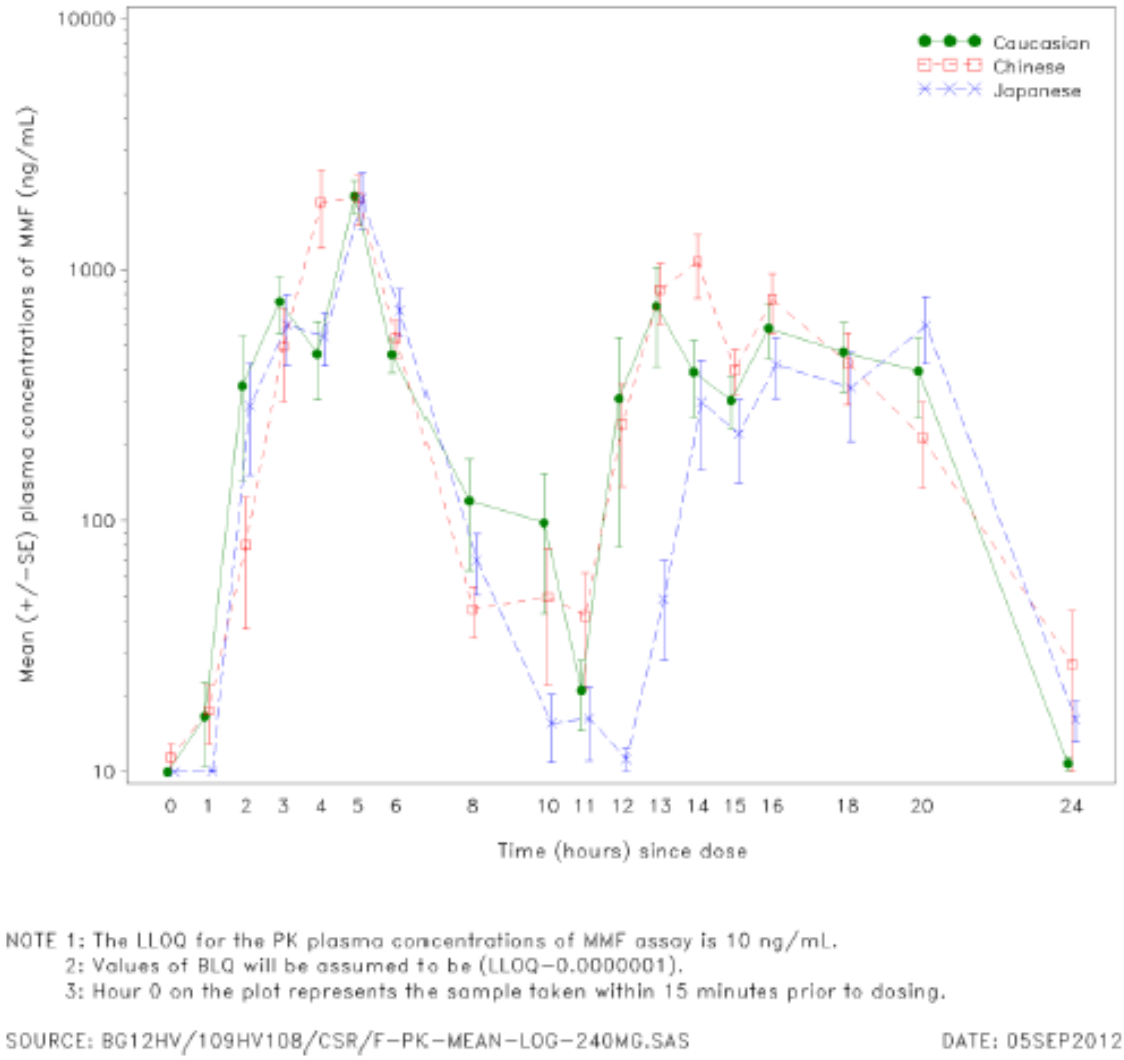


図 2.7.6.3.3.1.8-2 BG00012 240 mg BID 投与したときの平均血漿中 MMF 濃度（± SE）の推移（対数目盛）

Source: 5.3.3.3-1 109HV108, Figure 2

白人、中国人、及び日本人被検者に BG00012 120 mg BID 又は BG00012 240 mg BID 投与後の PK パラメーターを図 2.7.6.3.3.1.8-3 に示す。

2 用量で評価された白人、中国人、及び日本人被験者の PK パラメーターの全評価に基づいて、3 民族群は同様の PK 挙動を示し、様々な民族で同じ BID 投与後に認められた先行試験の結果と一致していた。曝露量は用量依存的であり、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 の曝露量に対する体重の影響により判別できなくなっているが、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。

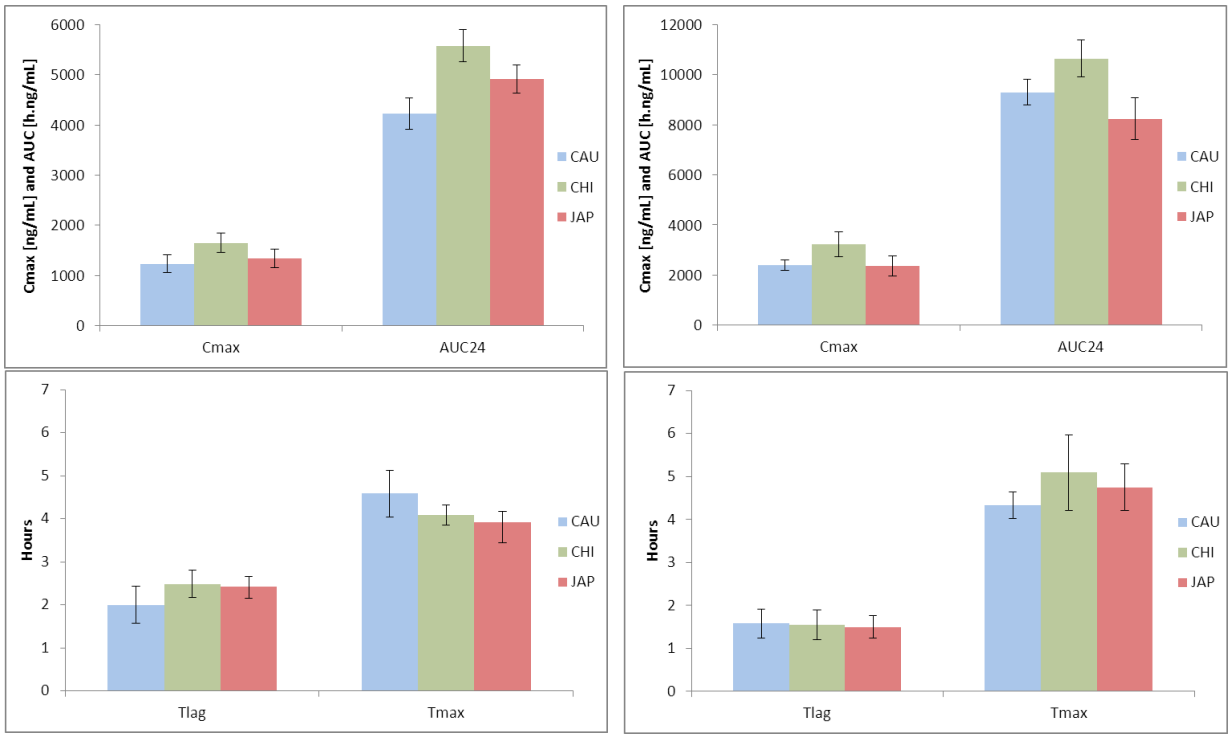


図 2.7.6.3.3.1.8-3　BG00012 120 mg BID（左図）及び BG00012 240 mg BID（右図）投与したときの PK パラメーターの平均値（± SE）

CAU = Caucasian; CHI = Chinese; JAP = Japanese.
Source: 5.3.3.3-1 109HV108, 16.1.10.2 Figure 3, Figure 4 より改変

2.7.6.3.3.1.9　　PD

用量別及び測定時点別における HO-1 及び NQO-1 発現量の変化率の要約を表 2.7.6.3.3.1.9-1 及び表 2.7.6.3.3.1.9-2 に示す。

HO-1 マーカーのベースライン時からの変化率（中央値）について、BG00012 120 mg BID 群を図 2.7.6.3.3.1.9-1 に、BG00012 240 mg BID 群を図 2.7.6.3.3.1.9-2 に示す。同様に、NQO-1 マーカーのベースライン時からの変化率（中央値）について、BG00012 120 mg BID 群を図 2.7.6.3.3.1.9-3 に、BG00012 240 mg BID 群を図 2.7.6.3.3.1.9-4 に示す。

いずれの投与群においても Nrf2 経路の活性マーカーの測定で顕著な差はみられなかった。症例数が少ないこと及び HO-1 の発現の大きな変動は、本試験における中国人被験者集団での HO-1 の高い発現を示す一因と考えられた。HO-1 発現の変動は、BG00012 の先行試験でみられた結果と同様であった。NQO-1 マーカーの発現は、用量別の民族群を通じて一貫していた。

表 2.7.6.3.3.1.9-1　HO-1 発現量の変化率（用量別及び測定時点別）

Page 1 of 2

	BG00012 120 mg BID			BG00012 240 mg BID		
	Caucasian	Chinese	Japanese	Caucasian	Chinese	Japanese
Number of subjects dosed	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	11 (100)	12 (100)
2 hours post-dose						
n	12	12	12	12	11	12
Mean	1.88	81.00	15.58	22.61	89.27	22.88
SD	28.216	121.521	69.067	46.478	139.231	84.226
Median	-2.62	54.57	-0.41	16.41	51.13	2.05
Min, Max	-35.5, 61.7	-21.4, 438.1	-66.2, 177.2	-50.8, 81.4	0.2, 477.0	-77.2, 224.2
8 hours post-dose						
n	12	12	12	12	11	12
Mean	40.36	96.92	30.35	56.19	86.24	44.06
SD	74.388	136.584	61.389	62.802	112.843	80.735
Median	29.57	67.01	12.19	67.13	79.83	21.98
Min, Max	-59.5, 207.5	-43.8, 447.6	-69.8, 147.1	-29.5, 171.3	-26.4, 325.6	-43.3, 187.9

SOURCE: BG12HV/109HV108/CSR/T-PD-RNA-HO1-UNADJ.SAS　　DATE: 25JUL2012

表 2.7.6.3.3.1.9-1　HO-1 発現量の変化率（用量別及び測定時点別）

Page 2 of 2

	BG00012 120 mg BID			BG00012 240 mg BID		
	Caucasian	Chinese	Japanese	Caucasian	Chinese	Japanese
12 hours post-dose						
n	12	12	12	12	11	12
Mean	13.42	132.43	29.31	8.15	121.90	32.91
SD	60.035	194.430	63.278	41.339	84.259	72.453
Median	-0.10	73.95	23.52	-6.53	95.40	10.05
Min, Max	-48.0, 128.8	-28.1, 623.6	-66.6, 169.2	-43.6, 83.4	-2.9, 254.1	-53.4, 168.0
24 hours post-dose						
n	12	12	12	12	11	12
Mean	-5.66	52.70	-11.10	14.66	62.10	4.55
SD	48.240	63.751	57.546	39.860	70.099	53.184
Median	-16.14	41.02	-28.86	0.39	48.85	1.46
Min, Max	-64.3, 91.3	-56.5, 184.8	-58.6, 159.6	-27.7, 82.8	-30.1, 243.2	-60.8, 139.3

SOURCE: BG12HV/109HV108/CSR/T-PD-RNA-HO1-UNADJ.SAS　　DATE: 25JUL2012

Source: 5.3.3.3-1 109HV108, Table 14

表 2.7.6.3.3.1.9-2　NQO-1 発現量の変化率（用量別及び測定時点別）

Page 1 of 2

	BG00012 120 mg BID			BG00012 240 mg BID		
	Caucasian	Chinese	Japanese	Caucasian	Chinese	Japanese
Number of subjects dosed	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	11 (100)	12 (100)
2 hours post-dose						
n	12	12	12	12	11	12
Mean	-9.67	-7.69	3.17	24.79	12.53	-6.10
SD	22.904	14.756	22.456	41.143	41.458	24.631
Median	-10.85	-11.18	3.16	16.15	4.66	-9.16
Min, Max	-48.6, 33.5	-27.8, 23.9	-30.8, 46.0	-21.2, 117.0	-52.4, 100.0	-54.1, 38.3
8 hours post-dose						
n	12	12	12	12	11	12
Mean	-6.96	1.99	3.73	26.62	1.52	-5.67
SD	27.889	35.151	27.166	51.419	38.466	28.146
Median	-8.99	5.13	-0.98	10.64	3.61	-2.56
Min, Max	-56.7, 53.1	-76.1, 63.1	-31.6, 58.6	-57.2, 139.6	-63.2, 88.6	-47.6, 41.9

SOURCE: BG12HV/109HV108/CSR/T-PD-RNA-NQO1-UNADJ.SAS　　DATE: 25JUL2012

表 2.7.6.3.3.1.9-2　NQO-1 発現量の変化率（用量別及び測定時点別）

Page 2 of 2

	BG00012 120 mg BID			BG00012 240 mg BID		
	Caucasian	Chinese	Japanese	Caucasian	Chinese	Japanese
12 hours post-dose						
n	12	12	12	12	11	12
Mean	-3.26	35.43	20.69	1.30	14.13	20.43
SD	27.360	75.096	44.594	36.965	27.362	51.765
Median	-5.49	12.80	12.99	-5.30	22.03	9.62
Min, Max	-39.7, 38.1	-21.3, 240.5	-43.9, 116.4	-47.0, 76.9	-53.8, 42.7	-41.5, 128.3
24 hours post-dose						
n	12	12	12	12	11	12
Mean	3.93	28.67	31.05	44.19	41.12	17.19
SD	32.751	49.343	37.127	81.640	57.518	36.038
Median	-5.87	13.52	38.50	13.62	28.16	19.76
Min, Max	-37.4, 62.6	-11.6, 172.5	-31.8, 94.0	-26.7, 266.3	-45.5, 166.0	-40.7, 65.9

SOURCE: BG12HV/109HV108/CSR/T-PD-RNA-NQO1-UNADJ.SAS　　DATE: 25JUL2012

Source: 5.3.3.3-1 109HV108, Table 15

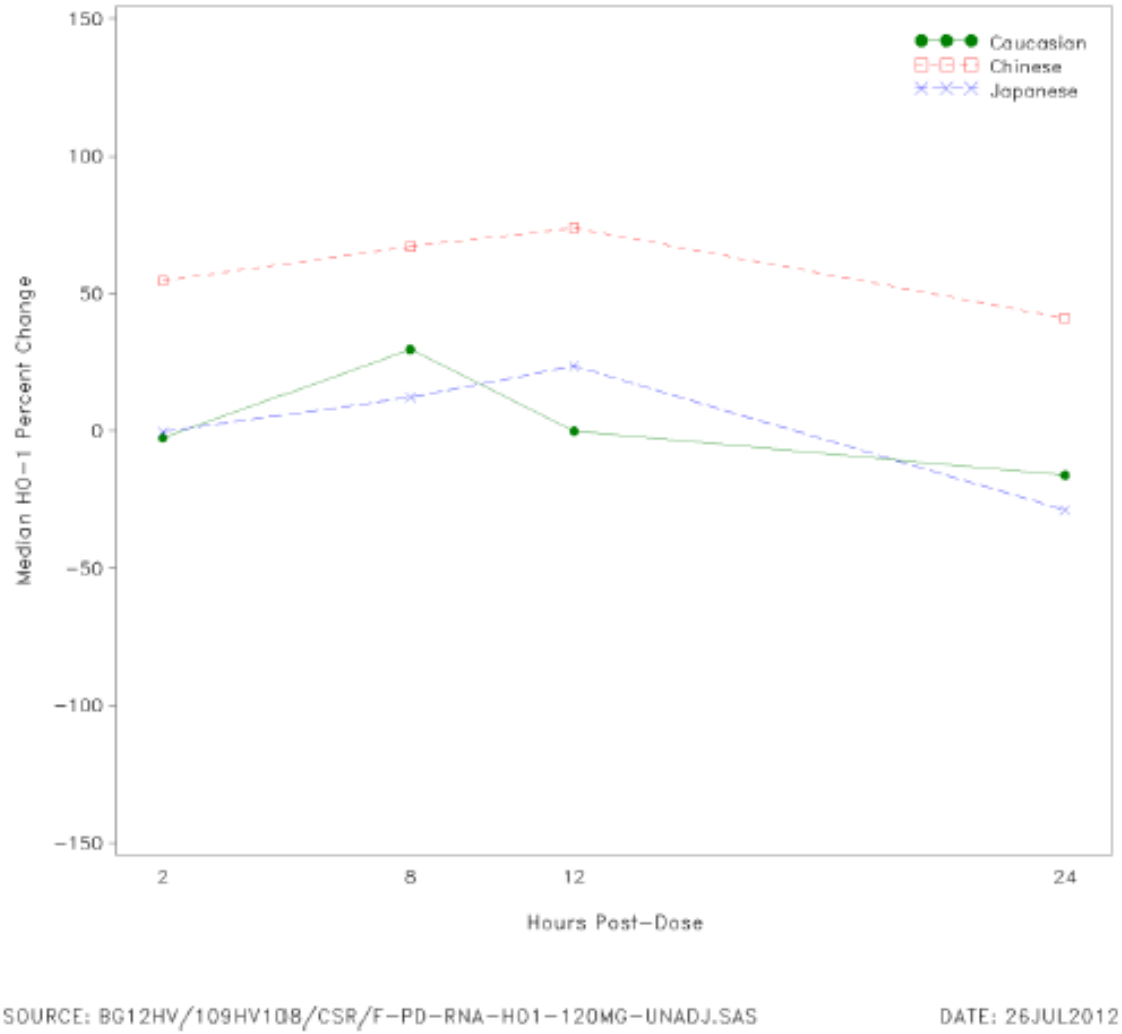


図 2.7.6.3.3.1.9-1　BG00012 120 mg BID 群における HO-1 マーカーのベースライン時からの変化率（中央値）

Source: 5.3.3.3-1 109HV108, Figure 3

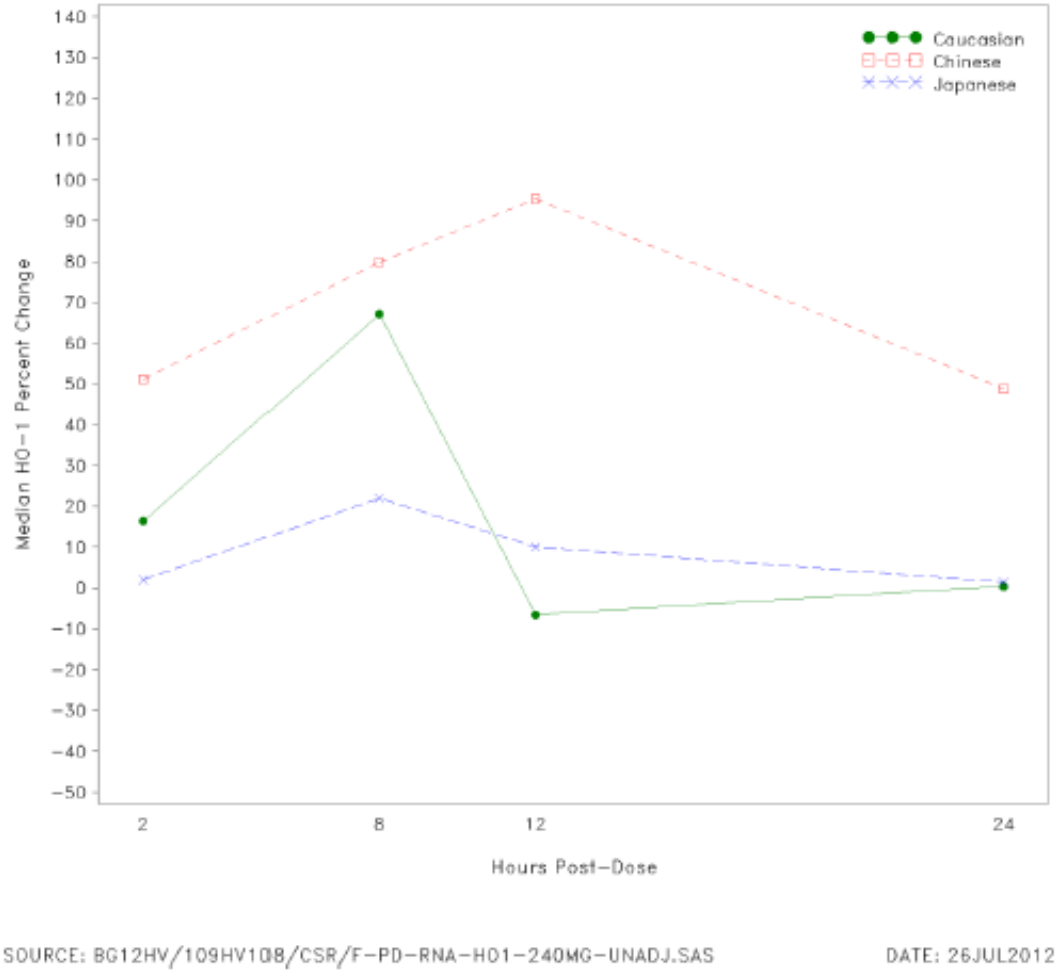


図 2.7.6.3.3.1.9-2　BG00012 240 mg BID 群における HO-1 マーカーのベースライン時からの変化率（中央値）

Source: 5.3.3.3-1 109HV108, Figure 4

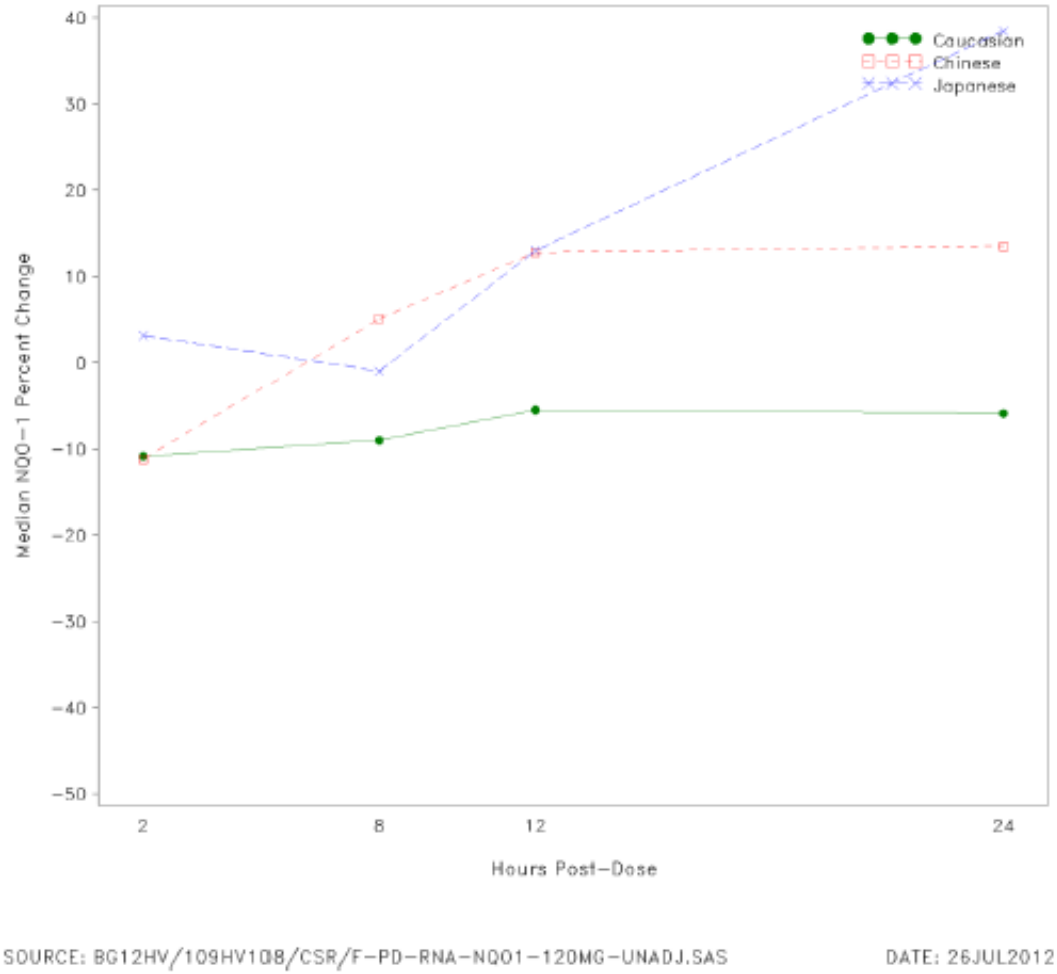


図 2.7.6.3.3.1.9-3　BG00012 120 mg BID 群における NQO-1 マーカーのベースライン時からの変化率（中央値）

Source: 5.3.3.3-1 109HV108, Figure 5

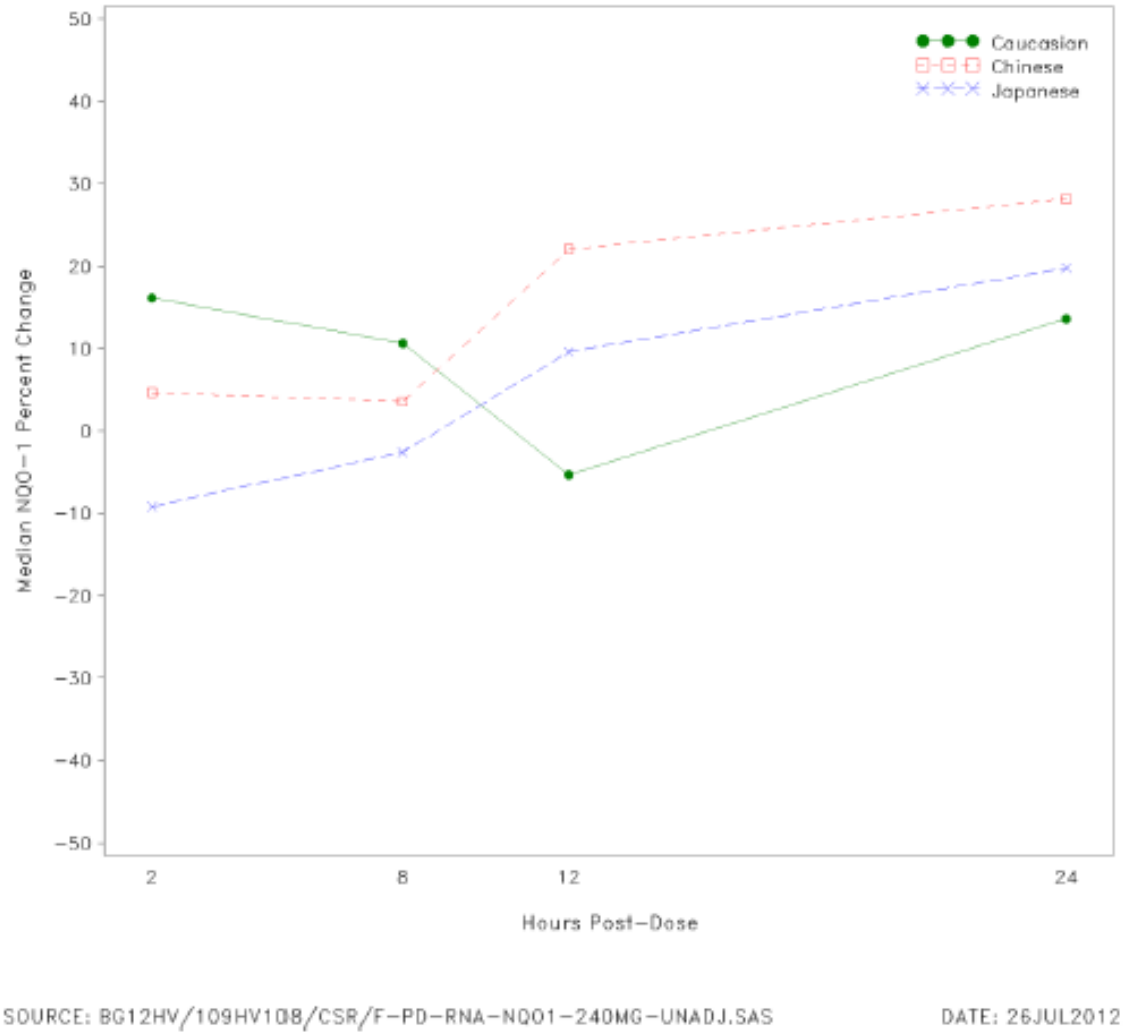


図 2.7.6.3.3.1.9-4　BG00012 240 mg BID 群における NQO-1 マーカーのベースライン時からの変化率（中央値）

Source: 5.3.3.3-1 109HV108, Figure 6

2.7.6.3.3.1.10 安全性

2.7.6.3.3.1.10.1 有害事象

本試験でみられた全ての有害事象は、MedDRA バージョン 14.1 を用いてコード化した。

有害事象の発現率の要約を表 2.7.6.3.3.1.10.1-1 に示す。

BG00012 120 mg BID 群の 36 例中 23 例（64%）に 1 件以上の有害事象が発現した。その内訳は白人被験者の 12 例中 8 例（67%）、中国人被験者の 12 例中 10 例（83%）、及び日本人被験者の 12 例中 5 例（42%）であった。BG00012 240 mg BID 群の 35 例中 28 例（80%）に 1 件以上の有害事象が発現した。その内訳は白人被験者の 12 例中 12 例（100%）、中国人被験者の 11 例中 10 例（91%）、及び日本人被験者の 12 例中 6 例（50%）であった。

全ての有害事象の重症度は治験責任医師により軽度及び中等度と評価され、重度と評価された有害事象はみられなかった。BG00012 120 mg BID 群で中等度と評価された有害事象はなかった。BG00012 240 mg BID 群では、中等度の有害事象として白人被験者の 2 例（17%）に頭痛、中国人被験者の 1 例（9%）に潮紅が発現し、日本人被験者に中等度の有害事象はみられなかった。

BG00012 120 mg BID 群では、白人被験者の 8 例（67%）、中国人被験者の 10 例（83%）、及び日本人被験者の 4 例（33%）に治験責任医師が治験薬との関連ありと判定した有害事象が 1 件以上発現した。BG00012 240 mg BID 群では、白人被験者の 12 例（100%）、中国人被験者の 9 例（82%）、及び日本人被験者の 5 例（42%）に治験責任医師が治験薬との関連ありと判定した有害事象が 1 件以上発現した。

表 2.7.6.3.3.1.10.1-1　有害事象の発現率の要約

	BG00012 120 mg BID	BG00012 240 mg BID
Number of subjects dosed	36 (100)	35 (100)
Number of subjects with an event	23 (64)	28 (80)
Number of subjects with a moderate or severe event	0	3 (9)
Number of subjects with a severe event	0	0
Number of subjects with a related event	22 (61)	26 (74)
Number of subjects with a serious event	0	0
Number of subjects discontinuing treatment due to an event	0	0
Number of subjects withdrawing from study due to an event	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV108/CSR/T-AE-SUMMARY-OVERALL.SAS　　DATE: 18JUL2012

Source: 5.3.3.3-1 109HV108, Table 16

各用量群内で最もよくみられた有害事象(用量別及び民族群別でいずれか 2 例以上に発現)は、潮紅、頭痛、そう痒症、傾眠、錯感覚、悪心、浮動性めまい、及び腹痛であった。

用量別及び民族群別潮紅では BG00012 120 mg BID 群の白人被験者 6 例（50%)、中国人被験者 8 例(67%)、及び日本人被験者 1 例(8%)、並びに BG00012 240 mg BID 群の白人被験者 11 例(92%)、中国人被験者 9 例（82%)、及び日本人被験者 3 例（25%）に発現した。

全体的に日本人被験者の有害事象の発現率が低かったが、各用量群における有害事象のプロファイルは、日本人被験者で発現率が低かった潮紅を除いて白人、中国人、日本人の各民族群間で同様であった。

治験薬との関連ありと判定された有害事象のうち、よくみられた有害事象（用量別及び民族群別でいずれか 3 例以上に発現）は、BG00012 120 mg BID 群では潮紅（白人被験者の 50%、中国人被験者の 67%)、頭痛（日本人被験者の 25%)、及び傾眠（日本人被験者の 25%）であり、BG00012 240 mg BID 群では潮紅（白人被験者の 92%、中国人被験者の 82%、及び日本人被験者の 25%)、悪心（中国人被験者の 36%)、傾眠（日本人被験者の 33%)、及びそう痒症（中国人被験者の 27%）であった。

2.7.6.3.3.1.10.2 死亡

本試験期間中、死亡は認められなかった。

2.7.6.3.3.1.10.3 その他の重篤な有害事象

本試験期間中、SAE は認められなかった。

2.7.6.3.3.1.10.4 中止に至った有害事象

本試験において、投与中止又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.3.3.1.10.5 臨床検査値及びバイタルサイン

2.7.6.3.3.1.10.5.1 臨床検査

血液学的検査のパラメーターのほとんどで高値又は低値への推移はみられなかった。各被験者のパラメーターで 2 段階以上高値又は低値に推移したものはなく、臨床的に重大と判定されたものはなかった。

肝機能、腎機能、電解質、又は他の血液化学的パラメーターに臨床的に重要な変化はみられなかった。ALT 又は AST の値が基準値上限以上に上昇することはなかった。

尿検査で臨床的に重要な変化はみられなかった。尿検査パラメーターで散発的及び一時的な変動が報告されたが、これらは臨床的に重要であるとはみなされず、治験責任医師により有害事象と判定されたものはなかった。

2.7.6.3.3.1.10.5.2 バイタルサイン、身体的所見及び体重

バイタルサインの評価で、臨床的に重要な異常値はみられなかった。

身体検査で異常値はみられなかった。

また、ECG で臨床的に重要な異常値はみられなかった。ベースライン後の異常値で、有害事象として報告されたものはなかった。

2.7.6.3.3.1.11 結論

- 白人、中国人、及び日本人の健康被験者における 2 用量の PK パラメーターの全般的評価結果から、3 民族群の PK の挙動は類似していた。これは様々な民族に同様の BID 投与を行った先行試験の結果と一致した。
- 本試験の 3 民族群において、個別の MMF 濃度の測定値の範囲は、先行試験で得られた曝露量の範囲内であった。
- BG00012 の安全性及び忍容性は白人、中国人、及び日本人被験者間で同様であった。
  本試験で得られた BG00012 の安全性プロファイルは、先行試験の安全性プロファイルと一致した。
- 投与中止に至った有害事象の発現はみられなかった。治験責任医師に重度と評価された有害事象はみられなかった。本試験期間中に死亡及び SAE は認められなかった。
- 各用量群における有害事象プロファイルは潮紅を除き、白人、中国人、及び日本人被験者間で類似していた。全体で白人被験者の 17 例（71%）、中国人被験者の 17 例（74%）、及び日本人被験者の 4 例（17%）に潮紅が発現した。
  これらの有害事象の重症度は全て軽度又は中等度と評価され、BG00012 の投与中断又は投与中止することなく消失した。
- 臨床検査パラメーター、バイタルサイン、身体検査、及び ECG において、臨床的に重要な所見はみられなかった。
- 各用量群において、Nrf2 経路マーカーの測定結果に重要な差はみられなかった。HO-1 発現の変動は、先行試験でみられた結果と一致した。

2.7.6.3.4 外因性要因を検討した PK 試験

2.7.6.3.4.1 109HV103 試験

記載箇所：[5.3.3.4-1]

2.7.6.3.4.1.1 試験方法の要約

表 2.7.6.3.4.1.1-1 試験方法の要約

項目	内容
治験の標題	A Single-Center, Open-Label Study to Compare the Pharmacokinetic Effects of BG00012 TID Administered Alone to BG00012 TID Co-administered with a Single Dose of Avonex® (Interferon β-1a) in Healthy Volunteers
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ● BG00012 240 mg の 1 日 3 回（TID）投与時にアボネックス® 30 µg の筋肉内（IM）注射を併用投与したときの相互作用の可能性を評価する。評価は BG00012 240 mg TID 単剤投与時とアボネックス®との併用投与時の PK プロファイルを比較して行う。主要な PK パラメーターは、投与 2 日目の投与後 20 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}20}$）とした。 副次目的： ● 健康被験者において BG00012 240 mg TID 単剤経口投与時と比較したアボネックス® 30 µg との併用投与時の安全性及び忍容性を評価する。評価項目は、試験治療下で発現した有害事象及び臨床検査とした。 追加／探索的目的： ● BG00012 活性の潜在的なバイオマーカーである Nuclear factor (erythroid-derived 2) related factor 2（Nrf2）経路の活性を測定し、BG00012 の活性に対するアボネックス®の影響を評価する。 ● BG00012 に対するアボネックス®の薬力学的（PD）作用（ネオプテリン）の相互作用を検討する。評価項目はネオプテリン濃度とした。
治験方法	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。約 26 例の被験者を 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。いずれの投与順序においても、各投与期の投与開始日の間隔は約 7 日間とした。 投与順序 1（BG00012 単剤投与後に BG00012 とアボネックス®の併用投与） 第 1 期：約 13 例に BG00012 240 mg を TID、3 日間経口投与 第 2 期：BG00012 240 mg を TID、3 日間経口投与し、第 2 期の投与 2 日目にアボネックス® 30 µg を単回 IM 注射 投与順序 2（BG00012 とアボネックス®の併用投与後に BG00012 単剤投与）

項目	内容
	第 1 期：約 13 例に BG00012 240 mg を TID、3 日間経口投与し、第 1 期の投与 2 日目にアボネックス® 30 μg を単回 IM 注射 第 2 期：BG00012 240 mg を TID、3 日間経口投与
治験の対象	健康成人
全ての選択基準	以下の基準を全て満たす者： (1) 試験の目的やリスクを理解することができ、同意文書に署名及び日付を記載でき、保護法で規定されている保健情報（PHI : protected health information）の開示と使用を承諾した者 (2) 同意取得時の年齢が 18～60 歳の者 (3) 体重が 50～110 kg の者 (4) 体格指数（BMI）が 19～30 kg/m^2 の者 (5) 試験期間中、適切な避妊法を用いることができ、治験薬の最終投与後 30 日間避妊を継続できる、男性及び妊娠可能な女性 (6) 非喫煙者であり、治験薬投与前日までの 6 ヵ月以内に噛みタバコ又はニコチン製品を使用していない者 (7) 身体検査及び心電図（ECG）に臨床的に重要な異常（治験責任医師による評価）がみられない者
全ての除外基準	以下の基準のいずれかに該当する者： (1) 悪性疾患の既往歴を有する者（基底細胞癌のある者で、試験登録前に完全に癌が切除された者は適格とした） (2) ヒト免疫不全ウイルス感染の既往歴がある者又は抗体検査で陽性であった者 (3) C 型肝炎ウイルス（HCV、HCV 抗体）又は B 型肝炎ウイルス（HBV、HBV 表面抗原又は HBV コア抗体）感染の既往歴がある者若しくは抗体検査で陽性であった者 (4) スクリーニング時、投与前日、又は治験薬投与前の収縮期血圧が持続的に 150 mmHg 超又は 90 mmHg 未満である者 (5) スクリーニング時の尿検査において、蛋白尿が 1+超、原因不明の血尿、又は糖尿が認められた者 (6) 臨床的に重大な心疾患、内分泌疾患、血液疾患、肝疾患、免疫疾患、代謝疾患、泌尿器疾患、肺疾患、神経疾患、皮膚疾患、精神疾患、腎疾患、又はその他の重大な疾患の既往歴を有すると治験責任医師により判断された者 (7) 臨床的に重要な血液学的又は血液化学的検査値異常と治験責任医師により判断された者、若しくはスクリーニング時のアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、ビリルビン、クレアチニンのいずれかが基準値上限を超える、スクリーニング時の血小板数、ヘモグロビンのいずれかが基準値下限未満、又はスクリーニング時の白血球数が基準値外の者

項目	内容
	(8) 重度のアレルギー反応又はアナフィラキシー反応の既往歴を有する者 (9) 治験薬投与前日までの 2 ヵ月以内に重篤な感染症（肺炎、敗血症など）が認められた者 (10) 治験薬投与前日までの 3 ヵ月以内に手術（簡単な美容外科手術及び軽微な口腔外科手術を除く）を受けた者 (11) 薬物又はアルコール乱用歴（治験責任医師による判断）がある者、スクリーニング時又は治験薬投与前日の尿薬物検査で陽性、若しくは治験薬投与前日の呼気アルコール検査で陽性の者 (12) 試験期間中に妊娠中、授乳中、又は妊娠を検討している女性 (13) 治験薬投与前日までの 30 日以内（又は当該薬剤の消失半減期［$t_{1/2}$］の 5 倍以上の期間）に他の治験薬若しくは研究目的の使用として承認された治療を受けた者 (14) 治験薬投与前日までの 2 週間以内に処方薬による治療を受けた者 (15) 治験薬投与前日までの 7 日以内に一般用医薬品（アセトアミノフェンを除く）による治療を受けた者 (16) 過去に本試験に参加したことがある者又は BG00012 の投与を受けたことがある者 (17) 過去にアボネックス®の投与を受けたことがある者 (18) 現在、他の薬剤、生物製剤、又は医療機器の治験に参加している者 (19) 治験薬投与前日までの 48 時間以内に飲酒した者 (20) 治験薬投与前日までの 7 日以内にグレープフルーツ又はグレープフルーツを含む食品を摂取した者 (21) 治験薬投与前日までの 1 ヵ月以内に献血（1 単位以上）をした者 (22) 計画通り来院できない何らかの（身体的、精神的、又は社会的）状態を含めて、本治験実施計画書の要件を遵守する意思がないか又はできない者 (23) 治験責任医師又は治験依頼者より、その他の理由により本試験参加に適さないと判断された者 (24) 治験薬投与前日までの 48 時間以内に（治験責任医師により判断された）激しい運動をした者
目標症例数及び解析対象例数	目標症例数：約 26 例 ［目標症例数の設定根拠］ 目標症例数は、先行試験（FAG-201-FG-PK-03/04 試験）の AUC_{0-24} データに基づいて算出した。同試験における BG00012 240 mg TID 投与の投与 2 日目に観察された AUC の対数変換値の標準偏差（SD）は 0.193 であった。これより、BG00012 240 mg TID 単剤投与と BG00012 とアボネックス®の併用投与における対数変換した AUC の差の推定 SD は 0.273 であった。BG00012 240 mg TID 単剤投与時と BG00012 とアボネックス®の併用投与

項目	内容
	時の AUC データは独立であると仮定した。また、BG00012 単剤投与時と BG00012 とアボネックス®の併用投与時との AUC の真の比は、95～105%の範囲内であると仮定した。 上記の仮定及び推定値に基づき、各投与順序で 10 例、計 20 例を評価することとし、欠測値のない AUC データを解析に用いたとすると、BG00012 単剤投与時と BG00012 とアボネックス®の併用投与時の間の AUC の比の 90%信頼区間（CI）は、77～130%であると考えられる。脱落率及び／又は欠測値を有する被験者の割合を 23%として調整することにより、目標症例数を 26 例と設定した。 組入れ例数：26 例 投与順序 1（第 1 期：BG00012 240 mg TID、第 2 期：BG00012 240 mg TID + アボネックス® 30 µg IM）：13 例 投与順序 2（第 1 期：BG00012 240 mg TID + アボネックス® 30 µg IM、第 2 期：BG00012 240 mg TID）：13 例 総投与症例数（治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者）：26 例 第 1 期：26 例（BG00012 単剤：13 例、BG00012 + アボネックス®：13 例） 第 2 期：24 例（BG00012 + アボネックス®：13 例、BG00012 単剤：11 例） 両剤の投与を受けた被験者数：26 例 PK 解析対象集団（無作為化され、治験薬の投与を両投与期で受け、重大な治験実施計画書違反がなく、測定可能なフマル酸モノメチル［MMF］濃度データが 1 回以上得られた被験者）：BG00012 単剤群 24 例、BG00012 + アボネックス®群 26 例 PD 解析対象集団（ヘムオキシゲナーゼ 1［HO-1］及び還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸デヒドロゲナーゼ［NQO-1］の解析用の検体が 1 検体以上得られた被験者、又はいずれかの投与期において治験薬を投与され、測定可能なネオプテリン濃度が 1 つ以上得られた被験者）：BG00012 単剤群 24 例、BG00012 + アボネックス®群 26 例 安全性解析対象集団（治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者）：BG00012 単剤群 24 例、BG00012 + アボネックス®群 26 例
被験薬/ロット番号	BG00012 製剤：フマル酸ジメチル 120 mg／カプセル 投与方法：被験者は両投与期に BG00012 240 mg TID で 3 日間の投与を受けた。 ロット番号：[redacted]
対照薬/ロット番号	アボネックス®：30 µg 投与方法：被験者はいずれか一方の投与期でアボネックス® 30 µg の単回 IM 注射を受けた。 ロット番号：[redacted]

項目	内容
投与期間	各投与順序に 2 つの投与期を設定し、各投与期の構成は 3 日間の入院後に 3 日間の外来とした。各投与期の投与開始日の間隔は約 7 日間とした。 各被験者の治験薬への曝露期間は両投与期合わせて 6 日間とした。試験を完了した場合の投与回数は、BG00012 240 mg が 18 回、アボネックス® 30 µg が 1 回であった。
評価項目	PK 評価項目： BG00012（MMF として測定）の PK 特性を評価するために以下のパラメーターを推定した。 ● 投与後 20 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-20}） ● $t_{1/2}$ ● 最高血漿中濃度（C_{max}） ● 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}） 各投与期の投与 2 日目の BG00012 の各 3 回の投与における C_{max} 及び t_{max}、並びに 20 時間にわたる期間で C_{max} 及び t_{max} をそれぞれ報告した。要約統計量はこれらのパラメーターについて、投与群（BG00012 単剤群、BG00012 + アボネックス®群）ごとに示した。AUC_{0-20} 及び C_{max} の幾何平均比（BG00012 単剤投与時及び BG00012 とアボネックス®の併用投与時の両投与期から得られた値の割合）の 90% CI は、試験治療の相互作用の有無を評価するために算出した。 PD 評価項目： Nrf2 経路に対する活性測定結果として、HO-1 及び NQO-1 を BG00012 の潜在的な動的マーカーとして探索することとした。ネオプテリンの測定は、BG00012 をアボネックス®と併用投与した時の潜在的な PD 作用を評価するために実施した。 安全性評価項目： BG00012 の単剤投与時及び BG00012 とアボネックス®の併用投与時の安全性プロファイルを評価するために、以下の臨床評価及び臨床検査を実施した。 ● 身体検査 ● バイタルサイン ● 12 誘導 ECG ● 有害事象 ● 併用治療 ● 血液学的検査 ● 血液化学的検査 ● 尿検査

項目	内容
解析方法	人口統計学的特性及び安全性：被験者の人口統計学的特性及び背景情報は、要約統計量を頻度分布と併せて示した。安全性評価では、有害事象、臨床検査評価、バイタルサイン、ECG、及び身体検査を中心に行った。有害事象の発現率は、重症度別／治験薬との因果関係別、及び器官別大分類（SOC）／基本語（PT）別に一覧表を作成した。臨床検査値及び ECG 所見は、推移表（高値／低値）に要約した。ベースライン時からの変化量は、治験責任医師が臨床的に重要であると判断した場合に記録した。 PK：血漿中 BG00012 濃度（MMF 濃度として測定）に関する PK パラメーターを被験者別、投与群別、及び評価時点別に要約した。C_{max} 及び t_{max} は用量別並びに投与群別に要約した。PK 解析では、BG00012 単剤投与時又は BG00012 と アボネックス®の併用投与時の $AUC_{0\text{-}20}$ 及び C_{max} に関して、幾何平均値、幾何平均値の比、並びに測定値の比に対する 90% CI を算出した。両投与群について、BG00012 濃度の推移図を作成した。 PD：ネオプテリン、HO-1、及び NQO-1 の時間経過に伴う濃度推移を表及び図に要約した。ネオプテリンのデータは、両投与群（BG00012 単剤群、BG00012 + アボネックス®群）に関して示した。両投与群を比較した時間経過に伴うネオプテリン濃度の推移図を作成した。各被験者のネオプテリン濃度曲線に関して、投与後 0 時間から 120 時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}120}$）、ネオプテリン最高血清中濃度（R_{max}）、及び R_{max} 到達時間の PD パラメーターを推定した。
治験責任医師	[redacted], [redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
公表論文	なし
試験期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の登録被験者の投与開始日）～[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）
試験進行状況	完了（報告日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

2.7.6.3.4.1.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.4.1.2-1 に示す。

本試験に 26 例を登録した。本試験には 2 つの投与順序があり、各投与順序は 2 つの投与期で構成されていた（投与順序 1：BG00012 単剤投与後に BG00012 とアボネックス®の併用投与、投与順序 2：BG00012 とアボネックス®の併用投与後に BG00012 単剤投与）。26 例が投与順序 1 と投与順序 2 に均等に割り付けられた。投与順序 1 の両投与期を 13 例が完了した。投与順序 2 では 13 例中 2 例（15%）が第 2 期（BG00012 単剤投与）の開始前の BG00012 とアボネックス®の併用投与完了後に試験を中止した。投与順序 2 に割り付けられた残りの 11 例は、第 2 期を完了した。これより、24 例が BG00012 の単剤投与を受け、26 例が BG00012 とアボネックス®の併用投与を受けた。

表 2.7.6.3.4.1.2-1 被験者の内訳

Page 1 of 2

	BG00012 followed by BG00012 +Avonex	BG00012 +Avonex followed by BG00012	Total
Number of Subjects Randomized	13 (100)	13 (100)	26 (100)
Number of Subjects Withdrawn (overall)	0	2 (15)	2 (8)
Adverse Event	0	1 (8)	1 (4)
Lost to follow-up	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0
Investigator decision	0	1 (8)	1 (4)
Death	0	0	0
Other	0	0	0
Number of Subjects Dosed in Period 1	13 (100)	13 (100)	26 (100)
Number of Subjects Withdrawn during Period 1	0	0	0
Adverse Event	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0
Investigator decision	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	0	0
Number of Subjects Withdrawn during Washout Prior to Period 2	0	2 (15)	2 (8)
Adverse Event	0	1 (8)	1 (4)
Lost to follow-up	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0
Investigator decision	0	1 (8)	1 (4)
Death	0	0	0
Other	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV103/CSR/T-ACCSUB.SAS DATE: 04FEB2009

表 2.7.6.3.4.1.2-1 被験者の内訳

Page 2 of 2

	BG00012 followed by BG00012 +Avonex	BG00012 +Avonex followed by BG00012	Total
Number of Subjects Dosed in Period 2	13 (100)	11 (85)	24 (92)
Number of Subjects Withdrawn during Period 2	0	0	0
Adverse Event	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0
Investigator decision	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV103/CSR/T-ACCSUB.SAS DATE: 04FEB2009

Source: 5.3.3.4-1 109HV103, Table 14-1

2.7.6.3.4.1.3 被験者の背景

2.7.6.3.4.1.3.1 人口統計学的特性

本試験に登録された被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.3.4.1.3.1-1 に示す。

試験集団は主に白人の若い男性であった。本試験に登録した 26 例の年齢の平均値は 30.4 歳（中央値：27.5 歳）で、年齢の範囲は 19～57 歳であった。26 例中 20 例（77%）が男性で、6 例（23%）が女性であった。人種については 5 例（19%）が黒人、19 例（73%）が白人、2 例（8%）がその他であった。体重の平均値は 77.37 kg（中央値：76.25 kg）で、範囲は 56.8～99.8 kg であった。BMI は 25.26 kg/m^2（中央値：25.05 kg/m^2）で、範囲は 20.7～29.8 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.3.4.1.3.1-1 人口統計学的特性

Page 1 of 2

	BG00012 followed by BG00012 +Avonex	BG00012 +Avonex followed by BG00012	Total
Number of Subjects Dosed	13 (100)	13 (100)	26 (100)
AGE (yrs)			
<20	3 (23)	3 (23)	6 (23)
20-29	5 (38)	6 (46)	11 (42)
30-39	2 (15)	1 (8)	3 (12)
40-49	0	3 (23)	3 (12)
50-60	3 (23)	0	3 (12)
n	13	13	26
Mean	32.5	28.3	30.4
s.d.	13.70	11.53	12.59
Median	29.0	22.0	27.5
Min., Max.	19, 57	19, 49	19, 57
GENDER			
Male	11 (85)	9 (69)	20 (77)
Female	2 (15)	4 (31)	6 (23)
RACE			
Black	2 (15)	3 (23)	5 (19)
White	10 (77)	9 (69)	19 (73)
Asian	0	0	0
Hispanic	0	0	0
Other	1 (8)	1 (8)	2 (8)
HEIGHT (cm)			
n	13	13	26
Mean	177.15	172.62	174.88
s.d.	5.970	9.386	8.046
Median	177.00	172.00	173.50
Min., Max.	170.0,192.0	158.0,191.0	158.0,192.0
WEIGHT (kg)			
n	13	13	26
Mean	79.59	75.15	77.37
s.d.	7.885	12.778	10.646
Median	79.00	73.00	76.25
Min., Max.	69.5, 95.9	56.8, 99.8	56.8, 99.8

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
SOURCE: BG12HV/109HV103/CSR/T-DEMOG.SAS DATE: 03FEB2009

表 2.7.6.3.4.1.3.1-1 人口統計学的特性

Page 2 of 2

	BG00012 followed by BG00012 +Avonex	BG00012 +Avonex followed by BG00012	Total
BMI (kg/m²)			
n	13	13	26
Mean	25.37	25.15	25.26
s.d.	2.024	2.741	2.363
Median	25.30	24.80	25.05
Min., Max.	21.5, 28.1	20.7, 29.8	20.7, 29.8

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV103/CSR/T-DEMOG.SAS DATE: 03FEB2009

Source: 5.3.3.4-1 109HV103, Table 14-2

2.7.6.3.4.1.3.2 前治療及び併用療法

本試験の被験者で使用された併用治療薬を表 2.7.6.3.4.1.3.2-1 に、併用療法を表 2.7.6.3.4.1.3.2-2 に示す。

治験実施計画書で弱い痛みに対して、アセトアミノフェンの使用が許可されていた。BG00012 を単剤投与した 3 例（頭痛 2 例、月経困難症 1 例）がアセトアミノフェンを使用した。BG00012 とアボネックス®を併用投与した 19 例（73%）がインフルエンザ様疾患、頭痛、及び月経困難症のため、アセトアミノフェンを使用した。その他の併用治療薬として、BG00012 とアボネックス®を併用投与した 1 例（被験者 [redacted]）が単純ヘルペスのために Neosporin®及びリジン塩酸塩を使用し、頭痛のためにイブプロフェンを使用した。

BG00012 を単剤投与した 2 例（8%）が、頭痛又は潮紅のために寒冷加圧療法を実施し、これらの被験者は右橈骨静脈腫脹又は腋窩のため、温熱療法も必要とした。BG00012 とアボネックス®を併用投与した 3 例（12%）がインフルエンザ様疾患の軽減のため寒冷加圧療法を、2 例が右橈骨静脈腫脹又はインフルエンザ様疾患の軽減のため、温熱療法を実施した。

表 2.7.6.3.4.1.3.2-1　併用治療薬

	BG00012	BG00012+Avonex
Number of subjects dosed	24 (100)	26 (100)
Number of subjects taking any concomitant medication	3 (13)	19 (73)
PARACETAMOL	3 (13)	19 (73)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	0	1 (4)
IBUPROFEN	0	1 (4)
OTHER ANTIBIOTICS FOR TOPICAL USE	0	1 (4)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Medications are presented in decreasing order of total incidence.

SOURCE: BG12HV/109HV103/CSR/T-CONMED.SAS　　DATE: 20MAR2009

Source: 5.3.3.4-1 109HV103, Table 14-7

表 2.7.6.3.4.1.3.2-2　併用療法

	BG00012	BG00012+Avonex
Number of subjects dosed	24 (100)	26 (100)
Number of subjects taking any non-drug therapy	2 (8)	4 (15)
COLD COMPRESS THERAPY	2 (8)	3 (12)
HEAT THERAPY	2 (8)	2 (8)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Medications are presented in decreasing order of total incidence.

SOURCE: BG12HV/109HV103/CSR/T-COCNTH.SAS　　DATE: 20MAR2009

Source: 5.3.3.4-1 109HV103, Table 14-8

2.7.6.3.4.1.4 治験実施計画書からの重要な逸脱

試験の実施に影響を与える治験実施計画書からの逸脱はみられなかった。最もよくみられた治験実施計画書からの逸脱は、臨床検査検体採取の遅れ又は治験実施計画書で規定した採取時間の許容範囲外での検体採取の実施であった。

2.7.6.3.4.1.5 投与状況

24 例が BG00012 240 mg TID 3 日間の単剤投与を受けた。2 例が BG00012 とアボネックス®の併用投与のみを受けて試験を中止した。治験薬の投与又は投与回数に問題はみられなかった。

2.7.6.3.4.1.6 有効性

本試験において、有効性評価は行わなかった。

2.7.6.3.4.1.7 PK

治療別の PK パラメーターの要約を表 2.7.6.3.4.1.7-1 に、$AUC_{0\text{-}20}$ 及び C_{max} の統計学的比較の要約を表 2.7.6.3.4.1.7-2 に、BG00012 単剤投与及び BG00012 とアボネックス®の併用投与における血漿中 MMF 濃度（平均値 ± SD）の推移を図 2.7.6.3.4.1.7-1 に示す。

図 2.7.6.3.4.1.7-1 より、BG00012 単剤投与後及び BG00012 とアボネックス®の併用投与後の MMF 濃度にばらつきがみられたが、各 3 回の BG00012 投与に顕著な差は認められなかった。

BG00012 単剤投与時及び BG00012 とアボネックス®の併用投与時の MMF の PK パラメーター（C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}20}$、AUC_{last}、及び t_{last}）の要約統計量に顕著な差は認められなかった。BG00012 単剤投与時及び BG00012 とアボネックス®の併用投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}20}$ の値を比較した分散分析では、$AUC_{0\text{-}20}$ の幾何平均値の比は 92.3%、90% 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%であったことから、C_{max} と $AUC_{0\text{-}20}$ の幾何平均値の比の 90% CI が 80～125%の範囲内にあり、差がないことが確認された。以上の結果から、アボネックス®は BG00012 の PK に重大な影響を与えないことが示唆された。

表 2.7.6.3.4.1.7-1 PK パラメーターの要約

	BG00012	BG00012 + Avonex
Cmax (ug/mL)		
n	24	26
mean	2.24	2.27
sd	1.018	0.998
median	1.94	1.97
min, max	0.95, 4.74	0.92, 4.71
Tmax (h)		
n	24	26
mean	6.07	6.82
sd	3.480	4.613
median	6.00	6.50
min, max	0.00, 14.00	1.00, 18.00
AUC(0-20) (h*ug/mL)		
n	22	26
mean	10.00	9.49
sd	3.038	2.835
median	8.73	8.51
min, max	5.96, 18.41	5.61, 16.00
T1/2 (h)		
n	22	26
mean	2.05	2.47
sd	1.377	2.671
median	1.60	1.23
min, max	0.58, 5.54	0.38, 9.33
AUC(last) (h*ug/mL)		
n	24	26
mean	9.69	9.11
sd	2.972	2.712
median	8.54	8.43
min, max	5.88, 17.90	5.15, 16.00
Tlast (h)		
n	24	26
mean	19.83	19.85
sd	0.565	0.543
median	20.00	20.00
min, max	18.00, 20.00	18.00, 20.00

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

SOURCE: BG12HV/109HV103/CSR/T-PKALL.SAS DATE: 20MAR2009

Source: 5.3.3.4-1 109HV103, Table 14-15

表 2.7.6.3.4.1.7-2　AUC_{0-20} 及び C_{max} の統計学的比較の要約

	n	Arithmetic Mean	SD	CV	Mean of Logs	SD of Logs	CV of Logs	Geometric Mean (a)	Geometric Mean Ratio	90% CI of Geometric Mean Ratio (b)
AUC 0-20 (h*ug/mL)										
BG00012	22	9.998	3.0378	30.385	2.263	0.2829	12.505	9.595	92.308%	(83.761%,101.743%)
BG00012+ Avonex	22	9.187	2.6188	28.505	2.181	0.2762	12.663	8.857		
Cmax(ug/mL)										
BG00012	24	2.242	1.0184	45.427	0.713	0.4404	61.736	2.060	98.981%	(81.346%,120.379%)
BG00012+ Avonex	24	2.182	0.9071	41.563	0.701	0.4087	58.334	2.039		

NOTE: The analyses are based on the subjects having values in both periods.
(a) Antilog of LS mean estimate from crossover analysis of variance model.
(b) The confidence interval was constructed via the classical (shortest) confidence interval approach.

SOURCE: BG12HV/109HV103/CSR/T-PKANAL.SAS　　DATE: 08OCT2009

Source: 5.3.3.4-1 109HV103, Table 14-18

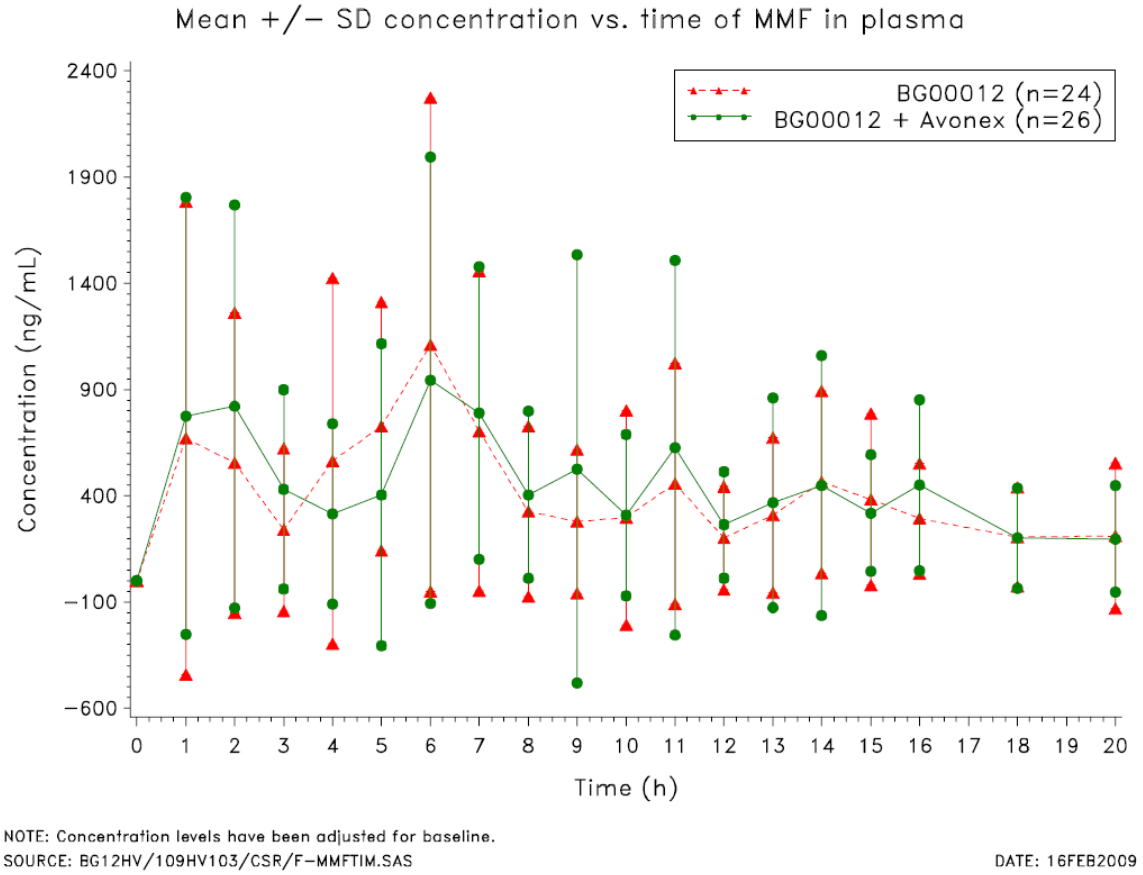


図 2.7.6.3.4.1.7-1　血漿中 MMF 濃度（平均値 ± SD）の推移

Source: 5.3.3.4-1 109HV103, Figure 14-1

2.7.6.3.4.1.8 PD

2.7.6.3.4.1.8.1 Nrf2 マーカー（HO-1 及び NQO-1）

治療、時間別における HO-1 及び NQO-1 濃度（平均値 ± SD）の要約を表 2.7.6.3.4.1.8.1-1 及び表 2.7.6.3.4.1.8.1-2 に示す。また、治療ごとの HO-1 及び NQO-1 濃度（平均値 ± SD）の推移を図 2.7.6.3.4.1.8.1-1 及び図 2.7.6.3.4.1.8.1-2 に示す。

図表において、定量限界未満（BLQ）の値を 0 と設定した。HO-1 について、BG00012 を単剤投与した 24 例中 13 例及び BG00012 とアボネックス®を併用投与した 26 例中 9 例の値が全て BLQ（3.125 ng/mL 未満）であった。一方、NQO-1 について BG00012 単剤投与時及び BG00012 とアボネックス®の併用投与時における全ての被験者の値が BLQ（0.266 ng/mL 未満）であった。BG00012 単剤投与時及び BG00012 とアボネックス®の併用投与時でそれぞれ 4 例の追加検体を採取したが、採取した検体の 50%（12 検体中 6 検体）が BLQ であった。残りの検体の多くについても定量限界下限よりそれほど大きいものはなかった。

HO-1 及び NQO-1 の測定から得られた明らかに低い濃度は分析感度によるものであり、Nrf2 活性の定量的な評価を行うことはできなかった。

表 2.7.6.3.4.1.8.1-1　HO-1 濃度

	BG00012					BG00012+Avonex				
	n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
Hour 0	24	0.00	0.000	0.00	0.0, 0.0	26	0.00	0.000	0.00	0.0, 0.0
Hour 6	24	0.05	0.138	0.00	0.0, 0.6	26	0.61	1.374	0.00	0.0, 5.3
Hour 12	24	0.32	0.766	0.00	0.0, 3.5	26	1.28	1.805	0.06	0.0, 5.5
Hour 24	24	0.32	0.777	0.00	0.0, 3.4	26	1.19	1.806	0.00	0.0, 5.7
Hour 30	24	0.08	0.258	0.00	0.0, 0.9	26	0.91	1.636	0.00	0.0, 5.7
Hour 36	24	0.43	0.988	0.00	0.0, 3.4	26	1.01	1.613	0.00	0.0, 5.4
Hour 48	24	0.20	0.711	0.00	0.0, 3.4	26	0.95	2.029	0.00	0.0, 7.3
Hour 54	24	0.71	1.704	0.00	0.0, 6.5	26	1.64	1.923	1.13	0.0, 6.5
Hour 60	24	0.35	0.944	0.00	0.0, 3.8	26	1.77	2.196	0.57	0.0, 6.1
Hour 72	24	0.35	0.914	0.00	0.0, 3.9	26	1.70	2.137	0.50	0.0, 6.3
Hour 96	24	0.33	0.963	0.00	0.0, 4.2	26	1.86	2.189	0.99	0.0, 6.3
Hour 120	24	0.06	0.222	0.00	0.0, 1.0	26	1.42	1.897	0.00	0.0, 5.5
Hour 147 (a)						1	0.00		0.00	0.0, 0.0
Hour 456 (a)						1	0.00		0.00	0.0, 0.0
Hour 458 (a)						1	0.00		0.00	0.0, 0.0

NOTE: Concentration values are adjusted for baseline.
(a) Premature withdrawal visits. Hour is calculated from the baseline of that period.

SOURCE: BG12HV/109HV103/CSR/T-HO1TIM.SAS　　DATE: 19FEB2009

HO-1 濃度：ng/mL
Source: 5.3.3.4-1 109HV103, Table 14-23

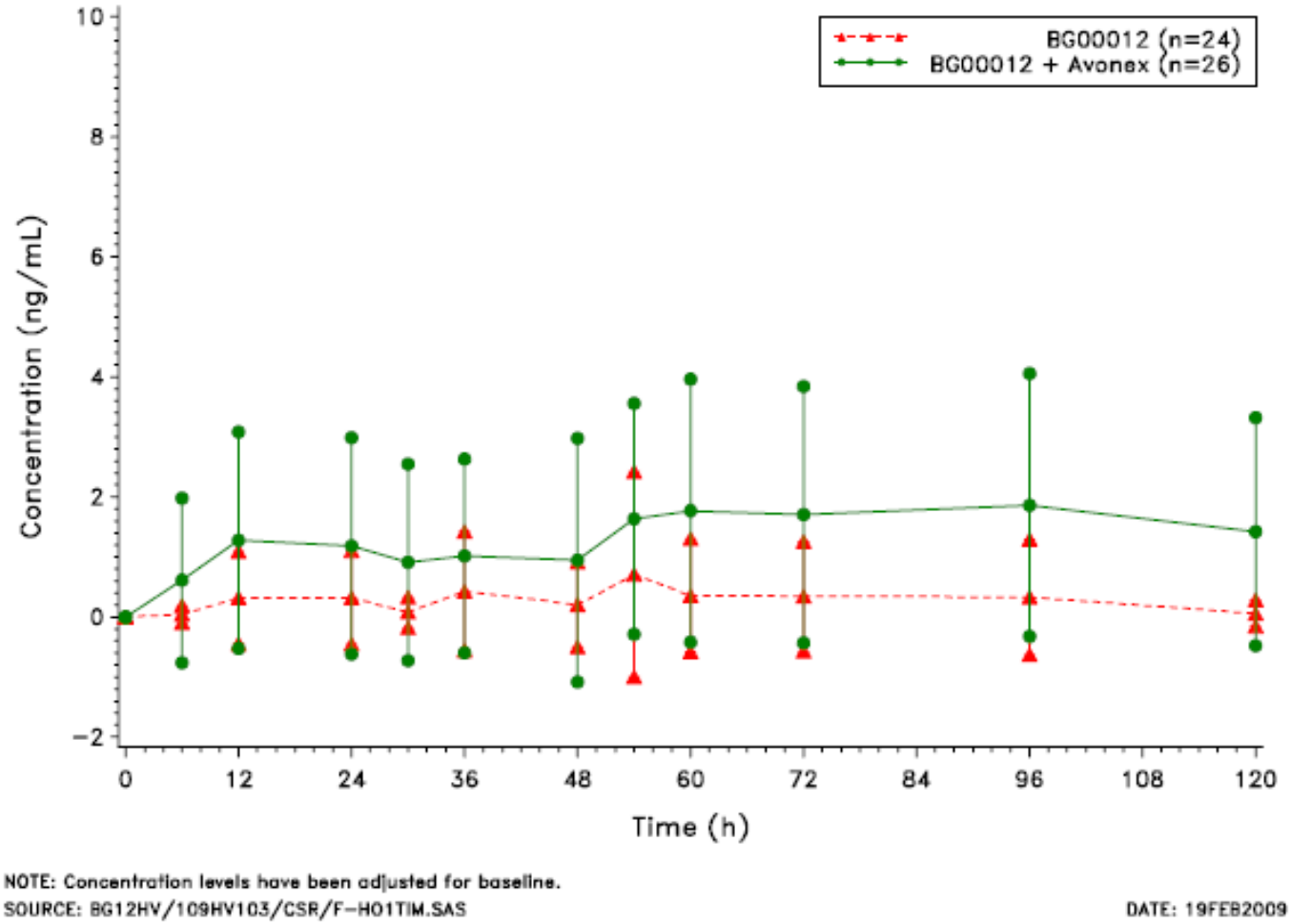


図 2.7.6.3.4.1.8.1-1　HO-1 濃度（平均値 ± SD）の推移

Source: 5.3.3.4-1 109HV103, Figure 14-4

表 2.7.6.3.4.1.8.1-2　NQO-1 濃度

	BG00012					BG00012+Avonex				
	n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
Hour 0	24	0.00	0.000	0.00	0.0, 0.0	26	0.00	0.000	0.00	0.0, 0.0
Hour 6	24	0.00	0.000	0.00	0.0, 0.0	26	0.00	0.000	0.00	0.0, 0.0
Hour 12	24	0.00	0.000	0.00	0.0, 0.0	26	0.00	0.000	0.00	0.0, 0.0
Hour 24	24	0.00	0.000	0.00	0.0, 0.0	26	0.00	0.000	0.00	0.0, 0.0
Hour 30	24	0.00	0.000	0.00	0.0, 0.0	26	0.00	0.000	0.00	0.0, 0.0
Hour 36	24	0.00	0.000	0.00	0.0, 0.0	26	0.00	0.000	0.00	0.0, 0.0
Hour 48	24	0.00	0.000	0.00	0.0, 0.0	26	0.00	0.000	0.00	0.0, 0.0
Hour 54	24	0.00	0.000	0.00	0.0, 0.0	26	0.00	0.000	0.00	0.0, 0.0
Hour 60	24	0.00	0.000	0.00	0.0, 0.0	26	0.00	0.000	0.00	0.0, 0.0
Hour 72	24	0.00	0.000	0.00	0.0, 0.0	26	0.00	0.000	0.00	0.0, 0.0
Hour 96	24	0.00	0.000	0.00	0.0, 0.0	26	0.00	0.000	0.00	0.0, 0.0
Hour 120	24	0.00	0.000	0.00	0.0, 0.0	26	0.00	0.000	0.00	0.0, 0.0
Hour 147 (a)						1	0.00		0.00	0.0, 0.0
Hour 456 (a)						1	0.00		0.00	0.0, 0.0
Hour 458 (a)						1	0.00		0.00	0.0, 0.0

NOTE: Concentration values are adjusted for baseline.
(a) Premature withdrawal visits. Hour is calculated from the baseline of that period.

SOURCE: BG12HV/109HV103/CSR/T-QO1TIM.SAS　　DATE: 19FEB2009

HO-1 濃度：ng/mL
Source: 5.3.3.4-1 109HV103, Table 14-22

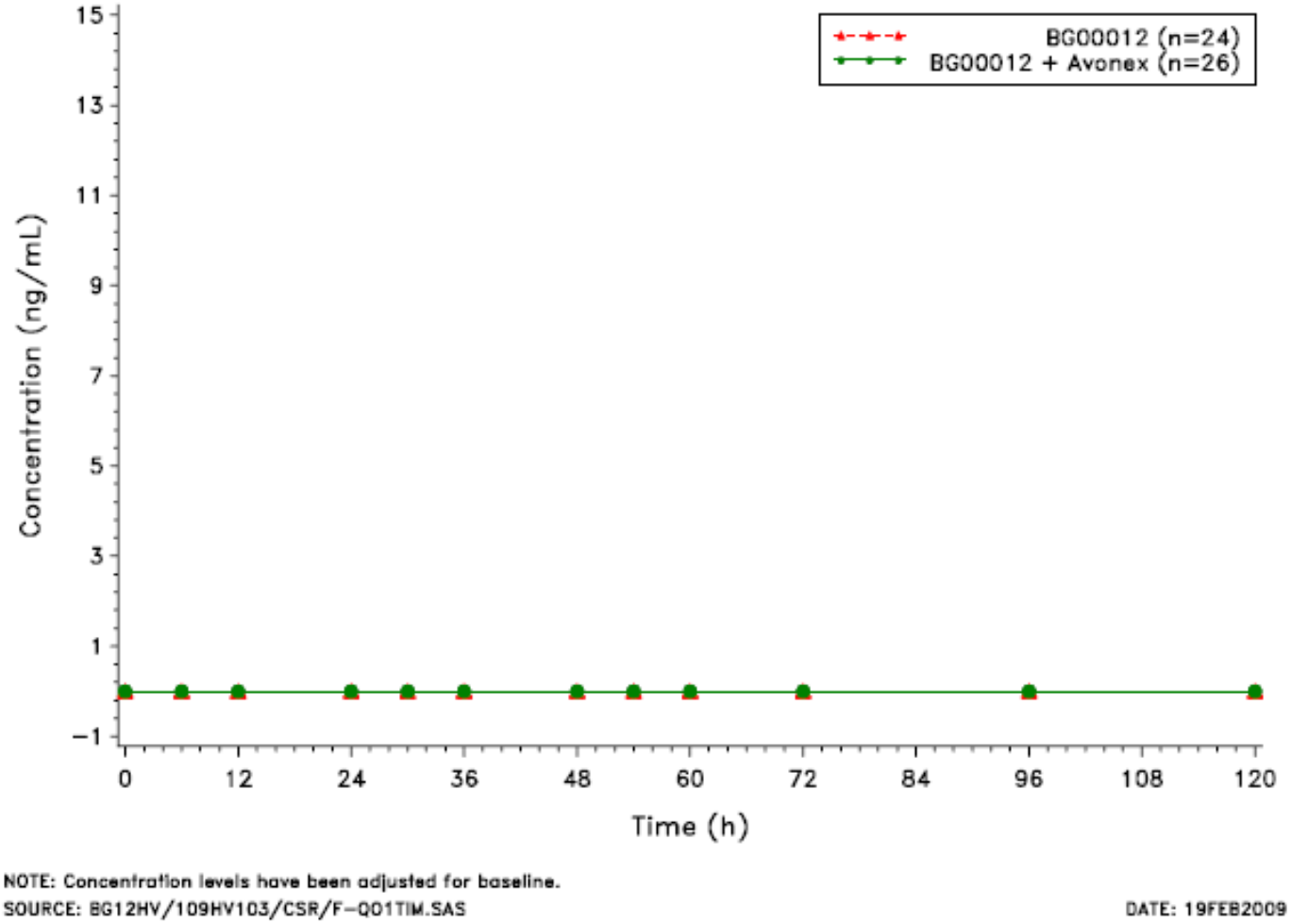


図 2.7.6.3.4.1.8.1-2　NQO-1 濃度（平均値 ± SD）の推移

Source: 5.3.3.4-1 109HV103, Figure 14-3

2.7.6.3.4.1.8.2 ネオプテリン

ネオプテリンの PK パラメーターの要約を表 2.7.6.3.4.1.8.2-1 に示す。また、BG00012 単剤投与時及び BG00012 とアボネックス®の併用投与時の血清中ネオプテリン濃度（平均値 ± SD）の推移を図 2.7.6.3.4.1.8.2-1 に示す。

BG00012 はネオプテリンに対する反応がみられなかったが、アボネックス®投与後に明らかにネオプテリンに対する反応が認められた。

得られた値について正式な統計学的比較を行わなかったが、PK プロファイル及び要約統計量から BG00012 単剤投与ではネオプテリンの反応を誘導しないことが示され、ネオプテリンの誘導はアボネックス®の投与に関連があることが示唆された。

表 2.7.6.3.4.1.8.2-1 ネオプテリンの PK パラメーターの要約

	BG00012	BG00012 + Avonex
R-AUC 120 (h*ng/mL)		
n	16	24
mean	-137.25	658.00
sd	94.606	207.078
median	-114.70	705.50
min, max	-348.00, 14.30	236.00, 1002.00
R-AUC 96 (h*ng/mL)		
n	21	25
mean	-93.27	588.00
sd	64.903	183.752
median	-100.00	611.00
min, max	-255.00, 9.80	205.00, 899.00
Rmax (ng/mL)		
n	24	26
mean	4.91	16.60
sd	1.500	4.830
median	4.58	16.90
min, max	2.77, 8.98	7.03, 30.90
TRmax (h)		
n	24	26
mean	13.75	37.37
sd	24.698	15.556
median	0.00	31.20
min, max	0.00, 96.60	24.10, 95.70

SOURCE: BG12HV/109HV103/CSR/T-SUMMPD.SAS DATE: 24JUN2009

Source: 5.3.3.4-1 109HV103, Table 14-20

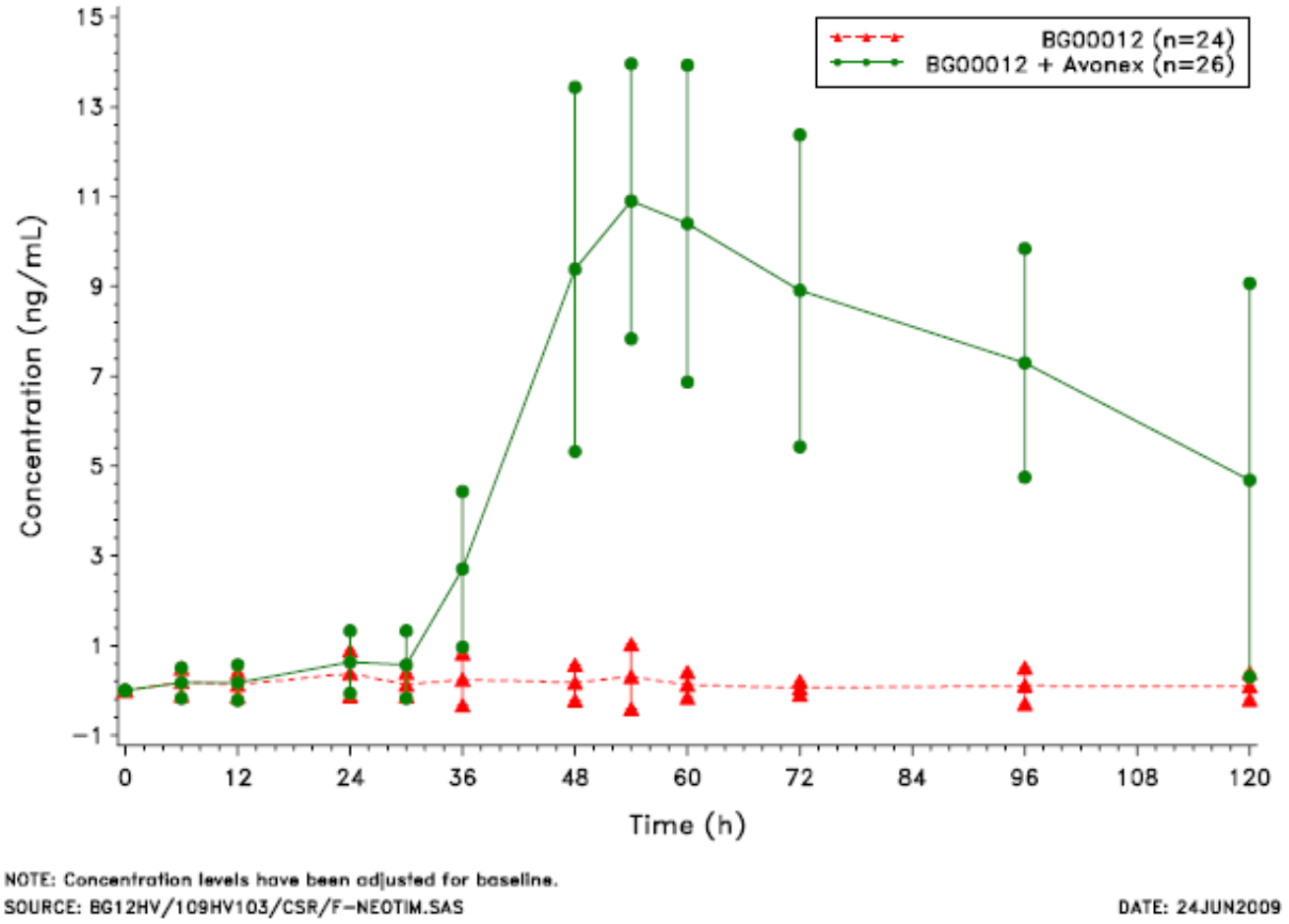


図 2.7.6.3.4.1.8.2-1　血清中ネオプテリン濃度（平均値 ± SD）の推移

Source: 5.3.3.4-1 109HV103, Figure 14-2

2.7.6.3.4.1.9 安全性

2.7.6.3.4.1.9.1 有害事象

本試験でみられた全ての有害事象は、MedDRA バージョン 9.1 を用いてコード化した。

有害事象の発現率の要約を表 2.7.6.3.4.1.9.1-1 に示す。

BG00012 単剤群の 24 例中 17 例（71%）に 1 件以上の有害事象が発現した。ほとんどの有害事象の重症度は軽度で、重度の有害事象はみられず、4 例（17%）で中等度の有害事象（頭痛、頭痛／注入部位血栓、消化不良、肝酵素上昇：各 1 例）がみられた。BG00012 + アボネックス®群の 26 例全例に 1 件以上の有害事象が発現し、ほとんどの有害事象の重症度は軽度であったが、9 例（35%）で中等度又は重度の有害事象がみられた。中等度の有害事象を発現した被検者の内訳は、インフルエンザ様疾患が 6 例、月経困難症が 1 例、並びに嘔吐、好中球減少症、及び肝酵素上昇が発現し、試験を中止した 1 例（被験者 401* ）であった。重度の有害事象は片頭痛を発現した 1 例で、この被験者の既往歴には片頭痛があり、48 時間以内に回復した。片頭痛は BG00012 とアボネックス®の併用投与時に発現した。

表 2.7.6.3.4.1.9.1-1 有害事象の発現率の要約

	BG00012	BG00012+Avonex
Number of subjects dosed	24 (100)	26 (100)
Number of subjects with an event	17 (71)	26 (100)
Number of subjects with a moderate or severe event	4 (17)	9 (35)
Number of subjects with a severe event	0	1 (4)
Number of subjects with an unlikely, possibly or definitely related event	17 (71)	23 (88)
Number of subjects with a possibly or definitely related event	17 (71)	23 (88)
Number of subjects with a definitely related event	14 (58)	21 (81)
Number of subjects with a serious event	0	0
Number of subjects discontinuing treatment due to an event	0	1 (4)
Number of subjects withdrawing from study due to an event	0	1 (4)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV103/CSR/T-SUMMAE.SAS DATE: 04FEB2009

Source: 5.3.3.4-1 109HV103, Table 14-24

最もよくみられた SOC 別の有害事象は、血管障害（BG00012 単剤群：12 例［50%］、BG00012 + ア

ボネックス®群：21 例［81%］)、全身障害および投与局所様態（3 例［13%］、22 例［85%］)、神経系障害（7 例［29%］、8 例［31%］)、胃腸障害（2 例［8%］、4 例［15%］)、臨床検査（5 例［21%］、2 例［8%］)、並びに血液およびリンパ系障害（0 例［0%］、4 例［15%］）であった。最もよくみられた PT 別の有害事象は、潮紅（BG00012 単剤群：12 例［50%］、BG00012＋アボネックス®群：21 例［81%］)、インフルエンザ様疾患（0 例［0%］、22 例［85%］)、錯感覚（5 例［21%］、6 例［23%］)、頭痛（3 例［13%］、2 例［8%］)、肝酵素上昇（2 例［8%］、1 例［4%］)、及び好中球減少症（0 例［0%］、3 例［12%］）であった。

潮紅は BG00012 やフマル酸エステルの治療で発現することが知られている。インフルエンザ様疾患は一般的にインターフェロン β の使用に伴って発現し、アボネックス®の投与で発現することが知られている（アボネックス®の添付文書参照)。

BG00012 単剤群で治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」又は「関連あり」（否定できない）と判定された PT 別の有害事象は、潮紅の 12 例（50%)、錯感覚の 5 例（21%)、頭痛の 2 例（8%)、及び肝酵素上昇の 2 例（8%）であった。1 例の被験者のみでみられた治験薬との因果関係が否定できないと判定された有害事象は、そう痒症、悪寒、肝機能検査異常、悪心、消化不良、口内乾燥、及び鼻出血であった。

BG00012＋アボネックス®群で、治験責任医師により治験薬（アボネックス）との因果関係が否定できないと判定された PT 別の有害事象のほとんどがインフルエンザ様疾患の 22 例（85%）であった。貧血、好中球減少症、頭痛、及び頻脈は各 2 例であった。1 例の被験者のみに発現した有害事象は、腹部不快感、耳鳴、関節痛、そう痒症、せつ、ざ瘡、心拍数増加、及び肝酵素上昇であった。

2.7.6.3.4.1.9.2 死亡

本試験期間中、死亡は認められなかった。

2.7.6.3.4.1.9.3 その他の重篤な有害事象

本試験期間中、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.3.4.1.9.4 中止に至った有害事象

1 例（被験者 401* ）は、BG00012 とアボネックス®の併用投与後、投与 4～7 日目及び投与 9～14 日目に好中球減少症、投与 6～14 日目に肝酵素上昇（ALT 及び AST）を発現した。この被験者は治験薬の投与を中止し、試験を中止した。

もう 1 例（被験者 [redacted]）は喫煙のため試験を中止し、有害事象による試験の中止ではなかった。

2.7.6.3.4.1.9.5 臨床検査値及びバイタルサイン

2.7.6.3.4.1.9.5.1 臨床検査

血液学的検査結果の評価から、いくつかのパラメーターでベースライン時から低値に推移したことが示された。これらの推移は解消し、治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断された。

血液化学的検査結果の評価から、いくつかのパラメーターでベースライン時から推移したことが示された。これらの推移は解消し、ほとんどは治験責任医師により臨床的に重要ではないと判

断された。

肝トランスアミナーゼの上昇において、軽度又は中等度の有害事象が BG00012 単剤群で 3 例、BG00012 + アボネックス®群で 1 例にみられた。ALT 及び AST の変動／推移は一過性であり、基準値上限の 5 倍未満でビリルビンの変動と関連はなかった。

尿検査結果の評価から、いくつかのパラメーターで高値にシフトしたことが示された。治験責任医師はこれらの臨床検査値の変動は臨床的に重要ではないと判断し、関連する有害事象も認められなかった。

2.7.6.3.4.1.9.5.2 バイタルサイン、身体的所見及び体重

バイタルサインの全ての変動は軽度で、一過性であった。

発熱及び頻脈は、アボネックス®の投与で誘発されることが知られているインフルエンザ様疾患と整合している所見である。

治験責任医師は身体検査の異常値について、臨床的に重要ではないと判断した。

また、BG00012 単剤群の 2 例（被験者 [redacted] 及び被験者 [redacted]）で有害事象として報告された軽度の心雑音を発現した。心雑音は治験薬と関連なしと判定され、BG00012 + アボネックス® 群ではみられなかった。

ECG の評価から、ベースライン時からの異常変動がいくつかみられたが、治験責任医師により有害事象又は臨床的に重要と判断された変動はみられなかった。

2.7.6.3.4.1.10 結論

アボネックス®を併用投与したときの BG00012 の PK に影響はみられなかった。健康被験者に BG00012 単剤投与又は BG00012 とアボネックス®を併用投与したときに、新規の安全性シグナルは認められなかった。BG00012 とアボネックス®の併用投与時には BG00012 単剤投与時と比較して、トランスアミナーゼ上昇の発現率又は重症度の上昇はみられなかった。

2.7.6.3.4.2 109HV104 試験

記載箇所：[5.3.3.4-2]

2.7.6.3.4.2.1 試験方法の要約

表 2.7.6.3.4.2.1-1 試験方法の要約

項目	内容
治験の標題	A Single-Center, Open-Label Study to Compare the Pharmacokinetic Effects of BG00012 TID, Administered Alone, with BG00012 TID Co-Administered with a Single Dose of Glatiramer Acetate in Healthy Volunteers.
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ● BG00012 240 mg の 1 日 3 回（TID）経口投与時とグラチラマー酢酸塩（コパキソン®）（以下、GA）の皮下（SC）注射を併用したときの相互作用の有無を評価する。評価は BG00012 の単剤投与時及び GA 単回投与との併用投与時の薬物動態（PK）プロファイルを比較して行う。主要な PK パラメーターは、投与後 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-24}）とする。 副次目的： ● 健康被験者に BG00012 240 mg TID 経口投与と GA の SC 注射を併用したときの BG00012 240 mg TID 投与の安全性及び忍容性を評価する。評価項目は、試験治療下で発現した有害事象及び臨床検査とする。 追加／探索的目的： ● BG00012 活性の潜在的なバイオマーカーである Nuclear factor (erythroid-derived 2) related factor 2（Nrf2）経路の活性を測定し、BG00012 の活性に対する GA の影響を評価する。
治験方法	本試験は、第 I 相単施設非盲検無作為化 2 期クロスオーバー試験である。約 26 例の被験者を 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。各投与順序で両投与期の間に 7～14 日間の休薬期間を設けた。 投与順序 1 第 1 期：約 13 例に BG00012 240 mg を TID で 2 日間経口投与 第 2 期：BG00012 240 mg を TID で 2 日間経口投与し、第 2 期の投与 2 日目に GA 20 mg を単回 SC 注射 投与順序 2 第 1 期：約 13 例に BG00012 240 mg を TID で 2 日間経口投与し、第 1 期の投与 2 日目に GA 20 mg を単回 SC 注射 第 2 期：BG00012 240 mg を TID で 2 日間経口投与
治験の対象	健康成人

項目	内容
全ての選択基準	以下の基準を全て満たす者： (1) 試験の目的やリスクを理解することができ、同意文書に署名及び日付を記載でき、保護法で規定されている保健情報（PHI : protected health information）の開示と使用を承諾した者 (2) 同意取得時の年齢が 18～60 歳の者 (3) 体重が 50～110 kg の者 (4) 体格指数（BMI）が 19～30 kg/m^2 の者 (5) 試験期間中、適切な避妊法を用いることができ、治験薬の最終投与後 30 日間避妊を継続できる者 (6) 非喫煙者であり、治験薬投与前日までの 6 ヵ月以内にタバコ及び噛みタバコを使用していない者 (7) 身体検査及び心電図（ECG）に臨床的に重要な異常（治験責任医師による判断）がみられていない者
全ての除外基準	以下の基準のいずれかに該当する者： (1) 悪性疾患の既往歴を有する者（基底細胞癌のある者で、試験登録前に完全に癌が切除された者は適格とした。） (2) 重度のアレルギー反応又はアナフィラキシー反応の既往歴を有する者 (3) 臨床的に重大な内分泌疾患、血液疾患、肝疾患、免疫疾患、代謝疾患、泌尿器疾患、肺疾患、胃腸疾患、皮膚疾患、精神疾患、腎疾患、又はその他の重大な疾患の既往歴を有すると治験責任医師により判断された者 (4) 臨床的に重要な血液学的検査値又は血液化学的検査値異常と治験責任医師により判断された者、若しくはスクリーニング時のアラニン・アミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ビリルビン、クレアチニンのいずれかが基準値上限を超える、血小板数、ヘモグロビンのいずれかが基準値下限未満、又は白血球数が基準値範囲外の者 (5) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の既往歴のある者又は HIV 検査陽性の者 (6) C 型肝炎ウイルス（HCV、HCV 抗体）又は B 型肝炎ウイルス（HBV、HBV 表面抗原及び／又は HBV コア抗体）感染の既往歴のある者若しくは抗体検査で陽性の者 (7) スクリーニング時の尿検査において、蛋白尿 1+超、原因不明の血尿、又は糖尿が認められた者 (8) スクリーニング時、治験薬投与前日、又は投与前の収縮期血圧が持続的に 150 mmHg 超又は 90 mmHg 未満である者 (9) 治験薬投与前日までの 2 ヵ月以内に重篤な感染症（肺炎、敗血症など）が認められた者

項目	内容
	(10) 試験期間中に妊娠中、授乳中、又は妊娠を検討している女性 (11) 治験薬投与前日までの 3 ヵ月以内に手術（簡単な美容外科手術及び軽微な口腔外科手術を除く）を受けた者 (12) 過去に GA の投与を受けたことがある者 (13) 治験薬投与前日までの 30 日以内（又は当該薬剤の消失半減期［$t_{1/2}$］の 5 倍以上の期間）に、他の治験薬による治療若しくは研究目的の使用として承認された治療を受けた者 (14) 治験薬投与前日までの 2 週間以内に処方箋薬による治療を受けた者 (15) 治験薬投与前日までの 7 日以内に一般用医薬品（ビタミン、ミネラル、漢方製剤を含むが、アセトアミノフェンは除く）による治療を受けた者 (16) 現在、他の薬剤、生物製剤、又は医療機器の治験に参加している者 (17) 薬物又はアルコール乱用歴（治験責任医師による判断）のある者、スクリーニング時又は投与前日の尿薬物検査で陽性、若しくは投与前日の呼気アルコール検査で陽性の者 (18) 治験薬投与前日までの 1 ヵ月以内に献血（1 単位以上）をした者 (19) 治験薬投与前日までの 48 時間以内に飲酒した者 (20) 治験薬投与前日までの 7 日以内にグレープフルーツ又はグレープフルーツを含む食品を摂取した者 (21) 治験薬投与前日までの 60 日以内に刺青又はボディピアス（イアリングを含む）の施術を受けた者 (22) 治験薬投与前日までの 48 時間以内に激しい運動（治験責任医師による判断）をした者 (23) 計画通りに来院できない何らかの（身体的、精神的、又は社会的）状態を含めて、本治験実施計画書の要件を遵守する意思がないか又はできない者 (24) 治験責任医師又は治験依頼者より、その他の理由により本試験参加に適さないと判断された者
目標症例数及び解析対象例数	目標症例数：約 26 例 ［目標症例数の設定根拠］ 目標症例数は、先行試験（FAG-201-FG-PK-03/04 試験）の AUC_{0-24} データに基づいて算出した。同試験における BG00012 240 mg TID 投与の投与 2 日目に観察された AUC の対数変換値の標準偏差（SD）は 0.193 であった。これより、BG00012 240 mg TID の単剤投与時と GA 単回投与との併用投与時の対数変換した AUC の差の推定 SD は 0.273 であった。BG00012 240 mg TID の単剤投与時と GA 単回投与との併用投与時の AUC データは独立しているものと仮定した。また、BG00012 の単剤投与時と GA 単回投与との併用投与時の AUC の真の比は、95～105%の範囲内であると仮定した。

項目	内容
	上記の仮定及び推定値に基づき、各投与順序で 10 例、計 20 例を評価することとし、欠測値のない AUC データを解析に用いたとすると、BG00012 の単剤投与時と GA 単回投与との併用投与時の間の AUC の比の 90%信頼区間（CI）は 77～130%であると考えられる。脱落率及び／又は欠測値を有する被験者の割合を 23%として調整することにより、本試験に登録が必要な健康被験者の目標症例数を 26 例と設定した。 組入れ例数：26 例 投与順序 1（第 1 期：BG00012 単剤投与、第 2 期：BG00012＋GA 投与）：13 例 投与順序 2（第 1 期：BG00012＋GA 投与、第 2 期：BG00012 単剤投与）：13 例 総投与症例数（治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者）： 第 1 期：26 例（BG00012 単剤投与 13 例、BG00012＋GA 投与 13 例） 第 2 期：25 例（BG00012＋GA 投与 13 例、BG00012 単剤投与 12 例） 両製剤の投与を受けた被験者数：26 例 PK 解析対象集団（無作為化され、治験薬の投与を両投与期で受け、重大なプロトコール違反がなく、測定可能なフマル酸モノメチル［MMF］濃度データが 1 つ以上得られた被験者）：BG00012 単剤群 25 例、BG00012＋GA 群 26 例 薬力学的（PD）解析対象集団（治験薬の投与を両投与期で受け、ヘムオキシゲナーゼ 1［HO-1］及び還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸デヒドロゲナーゼ［NQO-1］の解析用検体が 1 検体以上得られた被験者）：結果については別レポートで報告予定 安全性解析対象集団（治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者）：BG00012 単剤群 25 例、BG00012＋GA 群 26 例
被験薬/ロット番号	BG00012：フマル酸ジメチル 120 mg／カプセル 投与方法：被験者は両投与期に BG00012 240 mg TID で 2 日間の投与を受けた。 ロット番号：[redacted]
対照薬/ロット番号	GA：グラチラマー酢酸塩 20 mg 投与方法：被験者は一方の投与期で GA 20 mg の単回 SC 注射を受けた。 ロット番号：[redacted]
投与期間	各投与順序に 2 つの投与期を設定し、各投与期の構成は 2 日間の入院後に 2 日間の外来とした。投与期の間に 7～14 日間の休薬期間を設けた。 各被験者の治験薬への曝露期間は両投与期あわせて 4 日間とした。試験を完了した場合の総投与回数は、BG00012 240 mg が 12 回、GA 20 mg が 1 回であった。
評価項目	PK 評価項目：

項目	内容
	BG00012（MMF で測定）の PK 特性を評価するために以下のパラメーターを推定した。 ● AUC_{0-24} ● $t_{1/2}$ ● 最高血漿中濃度（C_{max}） ● 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}） 各投与期の投与 2 日目の BG00012 の各 3 回の投与における C_{max} 及び t_{max}、並びに 24 時間にわたる期間で C_{max} 及び t_{max} をそれぞれ報告した。要約統計量はこれらのパラメーターについて投与群（BG00012 単剤群、BG00012 + GA 群）ごとに示した。AUC_{0-24} 及び C_{max} の幾何平均比（BG00012 単剤投与時及び GA との併用投与時の両投与期から得られた値の割合）の 90% CI は、試験治療の相互作用の有無を評価するために算出した。 PD 評価項目： Nrf2 経路に対する活性測定結果として、HO-1 及び NQO-1 を BG00012 の薬理活性の潜在的なバイオマーカーとして探索することとした。また、全血及び末梢血単核細胞検体は、遺伝子発現パターンの測定及び PD マーカー候補の探索のため、メッセンジャーリボ核酸の潜在的なマイクロアレイ解析を行う検体として採取することとした。 安全性評価項目： BG00012 の単剤投与時及び GA との併用投与時の安全性プロファイルを評価するために、以下の臨床評価を実施した。 ● 身体検査 ● 12 誘導 ECG ● バイタルサイン（心拍数、血圧、及び体温） ● 有害事象 ● 血液学的検査、血液化学的検査、及び尿検査
解析方法	人口統計学的特性及び安全性： 被験者の人口統計学的特性及び背景情報は、要約統計量を頻度分布と併せて示した。安全性評価では、有害事象、臨床検査評価、バイタルサイン、ECG、及び身体検査を中心に行った。有害事象の発現率は、重症度別／治験薬との因果関係別、及び器官別大分類（SOC）／基本語（PT）別に一覧表を作成した。臨床検査値及び ECG 所見は、推移表（高値／低値）に要約した。ベースラインからの変化量は、治験責任医師が臨床的に重要であると判断した場合に記録した。 PK： 血漿中 BG00012 濃度（MMF 濃度として測定）に関する PK パラメーター

項目	内容
	を被験者別、投与群別、及び評価時点別に要約した。C_{max} 及び t_{max} は投与別（各投与日の投与 1 回目、2 回目、又は 3 回目）及び投与群別に要約した。PK 解析では、BG00012 単剤投与時又は GA との併用投与時の AUC_{0-24} 及び C_{max} に関して、幾何平均値、幾何平均値の比、並びに測定値の比に対する 90% CI を算出した。両投与群について、BG00012 濃度の推移図を作成した。 PD： Nrf2 の潜在的なバイオマーカーに関する評価は別途、試験報告書を作成することとした。これらの解析に関する追加の情報は、統計解析計画書には記載しないこととした。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
公表論文	なし
試験期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の登録被験者の投与開始日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）
試験進行状況	完了（報告日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

2.7.6.3.4.2.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.4.2.2-1 に示す。

本試験に 26 例を登録した。本試験には 2 つの投与順序があり、各投与順序は 2 つの投与期で構成されていた（投与順序 1：BG00012 単剤投与後に BG00012 と GA を併用投与、投与順序 2：BG00012 と GA を併用投与後に BG00012 単剤投与）。26 例が投与順序 1 と投与順序 2 に均等に割り付けられた。投与順序 1 の第 1 期において、1 例（被験者　401*　が BG00012 の投与後に顔面の小結節がみられた。被験者は第 2 期（BG00012 と GA を併用投与）の投与 1 日目の BG00012 の 3 回の投与のうち、2 回目の投与後に試験を中止したため、GA の投与を受けなかった。本被験者は BG00012 + GA 群の有害事象の解析に含めた。本被験者の第 2 期で得られた PK データは、全体的な解析に含めなかった。また、投与順序 2 の第 1 期（BG00012 と GA を併用投与）において、1 例（被験者 402*　）が軽度の悪心を発現したため、試験を中止した。投与順序 2 に組み入れられた残りの 12 例は、第 2 期を完了した。以上より、25 例が BG00012 の単剤投与及び BG00012 と GA の併用投与を受けた。

表 2.7.6.3.4.2.2-1 被験者の内訳

Page 1 of 2

	BG00012 followed by BG00012 +Glatiramer Acetate (a)	BG00012 +Glatiramer Acetate followed by BG00012	Total
Number of Subjects Randomized	13 (100)	13 (100)	26 (100)
Number of Subjects Withdrawn (overall)	0	1 (8)	1 (4)
Adverse Event	0	1 (8)	1 (4)
Lost to follow-up	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0
Investigator decision	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	0	0
Number of Subjects Dosed in Period 1	13 (100)	13 (100)	26 (100)
Number of Subjects Withdrawn during Period 1	0	0	0
Adverse Event	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0
Investigator decision	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	0	0
Number of Subjects Withdrawn during Washout Prior to Period 2	0	1 (8)	1 (4)
Adverse Event	0	1 (8)	1 (4)
Lost to follow-up	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0
Investigator decision	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) One subject failed to take dose of Glatiramer Acetate on Day 2 of Period 2

SOURCE: BG12HV/109HV104/CSR/T-ACCSUB.SAS DATE: 01JUL2009

表 2.7.6.3.4.2.2-1 被験者の内訳

Page 2 of 2

	BG00012 followed by BG00012 +Glatiramer Acetate (a)	BG00012 +Glatiramer Acetate followed by BG00012	Total
Number of Subjects Dosed in Period 2	13 (100)	12 (92)	25 (96)
Number of Subjects Withdrawn during Period 2	0	0	0
Adverse Event	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0
Investigator decision	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) One subject failed to take dose of Glatiramer Acetate on Day 2 of Period 2

SOURCE: BG12HV/109HV104/CSR/T-ACCSUB.SAS DATE: 01JUL2009

Source: 5.3.3.4-2 109HV104, Table 14-1

2.7.6.3.4.2.3 被験者の背景

2.7.6.3.4.2.3.1 人口統計学的特性

本試験に登録された被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.3.4.2.3.1-1 に示す。

試験集団は主に白人で年齢が若かったが、性別に不均衡はみられなかった。被験者の平均年齢は 30.5 歳（中央値 : 27.0 歳）で、年齢の範囲は 20～49 歳であった。人種については 23 例（88%）が白人、2 例（8%）が黒人、1 例（4%）がその他であった。性別については 26 例中 15 例（58%）が男性で、11 例（42%）が女性であった。体重の平均値は 75.48 kg（中央値 : 75.10 kg）で、範囲は 57.0～98.5 kg であった。BMI は 25.04 kg/m^2（中央値 : 25.45 kg/m^2）で、範囲は 19.7～29.7 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.3.4.2.3.1-1 人口統計学的特性

Page 1 of 2

	BG00012 followed by BG00012 +Glatiramer Acetate	BG00012 +Glatiramer Acetate followed by BG00012	Total
Number of Subjects Dosed	13 (100)	13 (100)	26 (100)
AGE (yrs)			
<20	0	0	0
20-29	9 (69)	7 (54)	16 (62)
30-39	1 (8)	1 (8)	2 (8)
40-49	3 (23)	5 (38)	8 (31)
50-60	0	0	0
n	13	13	26
Mean	29.5	31.5	30.5
s.d.	9.58	11.86	10.61
Median	27.0	27.0	27.0
Min., Max.	21, 47	20, 49	20, 49
GENDER			
Male	7 (54)	8 (62)	15 (58)
Female	6 (46)	5 (38)	11 (42)
RACE			
Black	1 (8)	1 (8)	2 (8)
White	11 (85)	12 (92)	23 (88)
Asian	0	0	0
Hispanic	0	0	0
Other	1 (8)	0	1 (4)
HEIGHT (cm)			
n	13	13	26
Mean	171.62	175.31	173.46
s.d.	7.478	9.059	8.353
Median	170.00	176.00	172.50
Min., Max.	161.0,183.0	160.0,189.0	160.0,189.0
WEIGHT (kg)			
n	13	13	26
Mean	71.07	79.89	75.48
s.d.	9.990	11.194	11.327
Median	71.00	77.20	75.10
Min., Max.	57.2, 85.5	57.0, 98.5	57.0, 98.5

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV104/CSR/T-DEMOG.SAS DATE: 01JUL2009

表 2.7.6.3.4.2.3.1-1 人口統計学的特性

Page 2 of 2

	BG00012 followed by BG00012 +Glatiramer Acetate	BG00012 +Glatiramer Acetate followed by BG00012	Total
BMI (kg/m²)			
n	13	13	26
Mean	24.11	25.97	25.04
s.d.	2.616	2.567	2.711
Median	25.10	26.50	25.45
Min., Max.	19.7, 28.5	20.3, 29.7	19.7, 29.7

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV104/CSR/T-DEMOG.SAS DATE: 01JUL2009

Source: 5.3.3.4-2 109HV104, Table 14-2

2.7.6.3.4.2.3.2 前治療及び併用療法

本試験の被験者で使用された併用薬を表 2.7.6.3.4.2.3.2-1 に、併用療法を表 2.7.6.3.4.2.3.2-2 に示す。

治験実施計画書で軽微な痛みに対して、アセトアミノフェンの使用が許可されていた。頭痛のために BG00012 単剤群の 1 例（4%）及び BG00012 + GA 群の 2 例（8%）がアセトアミノフェンを使用した。その他の併用薬として、BG00012 + GA 群の 1 例（被験者 [redacted]）が筋痛のためにイブプロフェン、下痢のためにマーロックス®を使用した。

BG00012 単剤群の 3 例（12%）及び BG00012 + GA 群の 2 例（8%）が寒冷療法を実施した。全ての寒冷療法は、頭痛症状の緩和のために実施した。

表 2.7.6.3.4.2.3.2-1　併用薬

	BG00012	BG00012 +Glatiramer Acetate
Number of subjects dosed	25 (100)	26 (100)
Number of subjects taking any concomitant medication	1 (4)	3 (12)
PARACETAMOL	1 (4)	2 (8)
ANTACIDS	0	1 (4)
IBUPROFEN	0	1 (4)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Medications are presented in decreasing order of total incidence.

SOURCE: BG12HV/109HV104/CSR/T-CONMED.SAS　　DATE: 01JUL2009

Source: 5.3.3.4-2 109HV104, Table 14-7

表 2.7.6.3.4.2.3.2-2　併用療法

	BG00012	BG00012 +Glatiramer Acetate
Number of subjects dosed	25 (100)	26 (100)
Number of subjects taking any non-drug therapy	3 (12)	2 (8)
COLD COMPRESS THERAPY	3 (12)	2 (8)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Medications are presented in decreasing order of total incidence.

SOURCE: BG12HV/109HV104/CSR/T-COCNTH.SAS　　DATE: 01JUL2009

Source: 5.3.3.4-2 109HV104, Table 14-8

2.7.6.3.4.2.4 治験実施計画書からの重要な逸脱

試験の実施に影響を与える治験実施計画書からの重要な逸脱はみられなかった。最もよくみられた治験実施計画書からの逸脱は、臨床検査用検体採取の遅れ又は治験実施計画書で規定した採取時間の許容範囲外での検体採取の実施であった。

2.7.6.3.4.2.5 投与状況

25 例が BG00012 240 mg TID の 2 日間の投与及び GA の単回投与を受けた。2 例が試験を中止したが、このうちの 1 例は BG00012 と GA の併用投与後に試験を中止した。残りの 1 例は、第 2 期において GA の投与を受けなかったが、試験を継続した。治験薬の投与に関する過誤はみられなかった。2 つの投与期を完了した被験者が全ての治験薬の投与を受けた場合、総投与回数は BG00012（240 mg）が 12 回、GA（20 mg、SC 注射）が 1 回であった。

2.7.6.3.4.2.6 有効性

本試験において、有効性評価は行わなかった。

2.7.6.3.4.2.7 PK

投与群別の PK パラメーターの要約を表 2.7.6.3.4.2.7-1 に、$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} の統計学的比較の要約を表 2.7.6.3.4.2.7-2 に、BG00012 の単剤投与及び BG00012 と GA の併用投与における血漿中 MMF 濃度（平均値 ± SD）の推移を図 2.7.6.3.4.2.7-1 に示す。

MMF 濃度と時間推移のデータは、全ての被験者を投与群ごとにわけて解析した。

図 2.7.6.3.4.2.7-1 より、BG00012 の単剤投与及び BG00012 と GA の併用投与後の MMF 濃度にばらつきがみられたが、各 3 回 BG00012 投与に顕著な差は認められなかった。

BG00012 の単剤投与時及び BG00012 と GA の併用投与時の MMF の PK パラメーター（C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}24}$、$t_{1/2}$、AUC_{last}、及び t_{last}）の要約統計量に顕著な差は認められなかった。BG00012 の単剤投与時及び BG00012 と GA の併用投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の値を比較した分散分析は、$AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均の比は 99.2%、90% CI が 93.8～104.8%であり、C_{max} の幾何平均の比は 94.9%、90% CI は 80.7～111.7%であったことから、C_{max} と $AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均値の比の 90% CI が 80～125%の範囲内にあることが示された。以上の結果から、GA は BG00012 の PK に重大な影響を与えないことが示唆された。

表 2.7.6.3.4.2.7-1 PK パラメーターの要約

	BG00012	BG00012 + Glatiramer Acetate
Cmax (ug/mL)		
n	25	25
mean	2.3804	2.0964
sd	1.24875	0.88939
median	1.9300	1.8500
min, max	1.100, 6.470	0.609, 4.400
Tmax (h)		
n	25	25
mean	6.08	6.73
sd	4.102	4.686
median	6.00	6.00
min, max	1.0, 15.0	1.0, 18.0
AUC(0-24) (h*ug/mL)		
n	25	25
mean	11.291	10.863
sd	2.2105	2.5605
median	11.150	11.330
min, max	6.32, 15.59	3.66, 16.59
T1/2 (h)		
n	22	23
mean	1.3652	1.3328
sd	0.92858	0.83019
median	1.0210	0.9480
min, max	0.523, 4.130	0.605, 3.800
AUC(last) (h*ug/mL)		
n	25	25
mean	11.222	10.777
sd	2.2104	2.5429
median	11.100	11.000
min, max	6.31, 15.60	3.53, 16.60
Tlast (h)		
n	25	25
mean	22.18	19.84
sd	2.492	0.554
median	23.90	20.00
min, max	16.0, 23.9	18.0, 20.0

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

SOURCE: BG12HV/109HV104/CSR/T-PKALL.SAS DATE: 24JUL2009

Source: 5.3.3.4-2 109HV104, Table 14-15

表 2.7.6.3.4.2.7-2　AUC_{0-24} 及び C_{max} の統計学的比較の要約

	n	Arithmetic Mean	SD	CV	Mean of* Logs	SD of Logs	CV of Logs	Geometric Mean (a)	Geometric Mean Ratio	90% CI of Geometric Mean Ratio (b)
AUC 0-24 (h*ug/mL)										
BG00012	24	11.296	2.2579	19.988	2.404	0.2134	8.879	11.064	99.178%	(93.834%,104.814%)
BG00012+GA	24	11.163	2.1193	18.985	2.395	0.1901	7.937	10.973		
Cmax(ug/mL)										
BG00012	24	2.357	1.2698	53.883	0.759	0.4187	55.137	2.137	94.946%	(80.681%,111.680%)
BG00012+GA	24	2.158	0.8516	39.456	0.707	0.3458	48.883	2.029		

NOTE: The analyses are based on the subjects having values in both periods.
(a) Antilog of LS mean estimate from crossover analysis of variance model.
(b) The confidence interval was constructed via the classical (shortest) confidence interval approach.

SOURCE: BG12HV/109HV104/CSR/T-PKANAL.SAS　　DATE: 21SEP2009

Source: 5.3.3.4-2 109HV104, Table 14-18

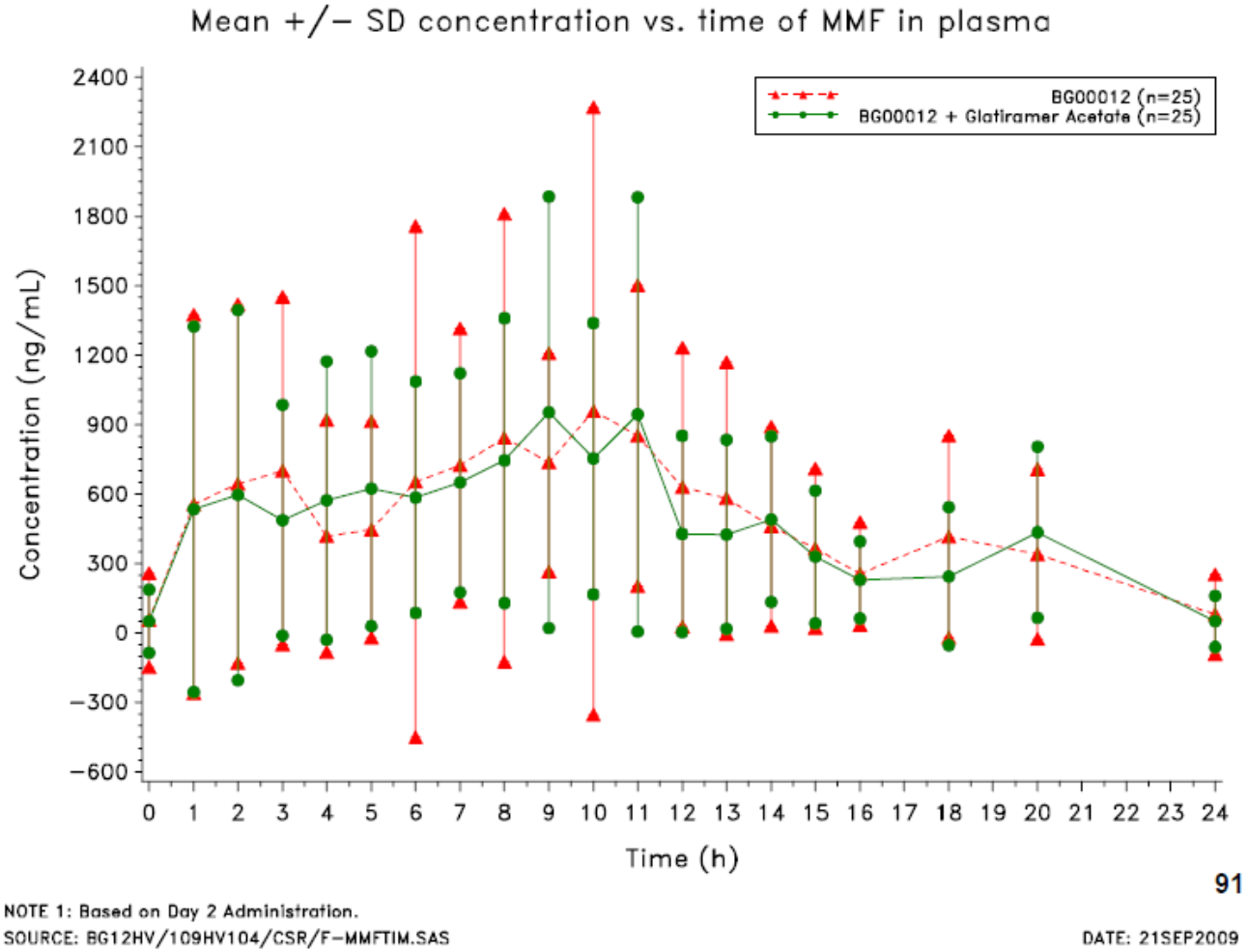


図 2.7.6.3.4.2.7-1　血漿中 MMF 濃度（平均値 ± SD）の推移

Source: 5.3.3.4-2 109HV104, Figure 14-1

2.7.6.3.4.2.8 PD

Nrf2 の潜在的なバイオマーカーに関する評価は別レポートで報告予定。

2.7.6.3.4.2.9 安全性

2.7.6.3.4.2.9.1 有害事象

本試験でみられた全ての有害事象は、MedDRA バージョン 9.1 を用いてコード化した。

有害事象の発現率の要約を表 2.7.6.3.4.2.9.1-1 に示す。

BG00012 単剤群 25 例中 21 例（84%）に 1 件以上の有害事象が発現した。ほとんどの有害事象の重症度は軽度で、重度の有害事象はみられず、5 例（20%）で中等度の有害事象が発現した。BG00012 + GA 群 26 例中 24 例（92%）に 1 件以上の有害事象が発現した。ほとんどの有害事象の重症度は軽度で、重度の有害事象はみられず、7 例（27%）が中等度の有害事象が発現した。

表 2.7.6.3.4.2.9.1-1 有害事象の発現率の要約

	BG00012	BG00012 +Glatiramer Acetate
Number of subjects dosed	25 (100)	26 (100)
Number of subjects with an event	21 (84)	24 (92)
Number of subjects with a moderate or severe event	5 (20)	7 (27)
Number of subjects with a severe event	0	0
Number of subjects with an unlikely, possibly or definitely related event	21 (84)	24 (92)
Number of subjects with a possibly or definitely related event	21 (84)	24 (92)
Number of subjects with a definitely related event	21 (84)	24 (92)
Number of subjects with a serious event	0	0
Number of subjects discontinuing treatment due to an event	0	2 (8)
Number of subjects withdrawing from study due to an event	0	1 (4)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV104/CSR/T-SUMMAE.SAS DATE: 10AUG2009

Source: 5.3.3.4-2 109HV104, Table 14-19

最もよくみられた SOC 別の有害事象は、血管障害（BG00012 単剤群：19 例［76%］、BG00012 + GA 群：22 例［85%］）、神経系障害（11 例［44%］、11 例［42%］）、皮膚および皮下組織障害（7 例［28%］、7 例［27%］）、胃腸障害（4 例［16%］、7 例［27%］）、全身障害および投与局所様態（1 例［4%］、6 例［23%］）、筋骨格系および結合組織障害（0 例［0%］、4 例［15%］）、及び血液およびリンパ系障害（2 例［8%］、3 例［12%］）であった。最もよくみられた PT 別の有害事象（3 例以上）は、潮紅（BG00012 単剤群：19 例［76%］、BG00012 + GA 群：22 例［85%］）、錯感覚（8 例［32%］、5 例［19%］）、そう痒症（7 例［28%］、5 例［19%］）、頭痛（3 例［12%］、4 例［15%］）、下痢（2 例［8%］、4 例［15%］）、及び悪心（2 例［8%］、3 例［12%］）であった。

BG00012 の単剤投与で治験責任医師により治験薬との因果関係が関連あるかもしれない又は関連あり（否定できない）と判定された PT 別の有害事象は、潮紅（19 例、76%）、錯感覚（8 例、32%）、そう痒症（7 例、28%）、下痢、悪心、及び好中球減少症（各 2 例、各 8%）、頭痛、貧血、及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（各 1 例）であった。

BG00012 と GA の併用投与で最も頻繁にみられた潮紅、錯錯覚、及びそう痒症のほとんどは、主に GA ではなく BG00012 との因果関係が関連ありと判定されたが、潮紅を発現した 2 例については GA との因果関係が関連ありと判定された。この他に BG00012 と GA の併用投与で治験薬との因果関係が否定できないと判定された有害事象（2 例以上）は、頭痛、下痢、嘔吐、リンパ球減少症、及び好中球減少症であった。

2.7.6.3.4.2.9.2 死亡

本試験期間中、死亡は認められなかった。

2.7.6.3.4.2.9.3 その他の重篤な有害事象

本試験期間中、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.3.4.2.9.4 中止に至った有害事象

1 例（被験者 401* ）で、BG00012 の単剤投与後に顔面の小結節が発現した。この被験者は第 1 期を完了し、第 2 期（BG00012 と GA の併用投与）の投与 1 日目において、3 回中 2 回目までの投与を受け、投与を中止した。本被験者は試験を継続したが、その後 GA 又は BG00012 の投与を受けなかった。小結節は発現後 2 日以内に消失した。

もう 1 例（被験者 402* ）では BG00012 と GA の併用投与を受け、軽度の悪心が発現した。本被験者は試験を中止し、治験薬の投与中止後 1 日以内に本事象から回復した。

2.7.6.3.4.2.9.5 臨床検査値及びバイタルサイン

2.7.6.3.4.2.9.5.1 臨床検査

血液学的検査結果の評価から、いくつかのパラメーターでベースラインから低値に推移したことが示された。これらの推移は回復し、治験責任医師は臨床的に重要ではないと判定した。

赤血球数の減少が BG00012 単剤群の 2 例（8%）にみられ、1 例が貧血を発現した。BG00012 単剤群及び BG00012 + GA 群のそれぞれ 2 例（8%）に軽度の好中球減少症がみられた。また、リンパ球数の減少が BG00012 + GA 群の 2 例（8%）のみにみられ、2 例が軽度のリンパ球減少症を発現した。BG00012 又は GA の単剤投与後に白血球数が減少することが先行試験より報告されていた。

2.7.6.3.4.2.9.5.2 バイタルサイン、身体的所見及び体重

バイタルサインにおいて、特記すべき傾向はみられなかった。

いずれの製剤でも投与後に ECG における臨床的に重大な異常はみられなかった。

2.7.6.3.4.2.10 結論

健康被験者に BG00012 を単剤投与又は BG00012 と GA（単回投与）を併用投与したときに、BG00012 240 mg TID 投与法は良好な忍容性を示し、新たな安全性シグナルは認められなかった。BG00012 の PK は、GA の併用投与による影響を受けなかった。

2.7.6.3.4.3 109HV113 試験

記載箇所：[5.3.3.4-3]

2.7.6.3.4.3.1 試験方法の要約

表 2.7.6.3.4.3.1-1 試験方法の要約

項目	内容
治験の標題	A Randomized, Two-Way Crossover Drug-Drug Interaction Study to Assess the Effect of BG00012 on the Pharmacokinetics of Ortho Cyclen® in Healthy Female Subjects
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： 健康成人女性被験者を対象として、norgestimate（NG）（NG の主要代謝物である norelgestromin［NE］で測定）及びエチニルエストラジオール（EE）の薬物動態（PK）に及ぼす BG00012 の影響を評価する。 副次目的： ● Ortho Cyclen®（OC）の薬力学（PD）に及ぼす BG00012 の影響を要約する。 ● OC を併用投与した時の BG00012 の安全性及び忍容性を検討する。 探索的目的： OC を併用投与した時の BG00012（フマル酸ジメチルの主要代謝物であるフマル酸モノメチル［MMF］として測定）の PK を評価する。
治験デザイン	本試験は、導入期を加えた第 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り、健康成人女性被験者を対象として、広く使用されている経口避妊薬（OC［NG+EE］）の PK 及び PD に対する BG00012 の影響を検討した。 28 日間のスクリーニング期間後、適格被験者はその適格性を確認するために導入期の投与前日に来院した。同じコホートの全ての適格被験者は、個々の月経周期にかかわらず、同日に導入期を開始した。被験者は投与 1 日目から投与 28 日目まで OC を 1 日 1 回（QD）、自己投与した。 被験者は、導入期の投与 14 日目に来院し、投与 20 日目から投与 22 日目まで入院し、そして投与 28 日目に再来院した。導入期の投与 21 日目又は 22 日目で血清中プロゲステロン濃度が 3 ng/mL 以上の被験者は、試験を中止した。導入期の投与 28 日目に、適格被験者をクロスオーバー法の 2 つの投与順序のいずれかに無作為割付けした。被験者は 2 つの投与期（第 1 期及び第 2 期）で OC を投与 1 日目から投与 28 日目まで QD 投与し、2 つの投与期のうちのいずれかで BG00012 240 mg を 1 日 2 回（BID）（投与 1 日目から投与 21 日目まで）併用投与した。 第 1 期及び第 2 期において、被験者は投与 14 日目に来院し、投与 20 日目から投与 22 日目まで入院し、その後投与 28 日目に再来院した後、最終投与後 7 日目から 9 日目に追跡調査のために再来院した。

項目	内容
	全体の試験期間は、スクリーニング来院から導入期の投与前日の登録までの日数により被験者ごとで変動したが、最長期間は 122 日とした。 NG（NE として測定）、EE、BG00012（MMF として測定）、及びプロゲステロン（PD 解析）を測定するために血液検体を試験期間中に採取した（導入期、必要に応じて第 1 期及び第 2 期）。臨床検査、心電図（ECG）、バイタルサイン、身体検査、アルコール／薬物スクリーニング、及び妊娠検査は適格性の判定及び／又は被験者の安全性のモニタリングのために、スクリーニング時、導入期の投与前日、及び試験期間中に実施した。
治験の対象	健康成人女性
全ての選択基準	本試験への参加適格者は、スクリーニング来院時又は以下に記載されているそれぞれの基準に規定された時点で以下の選択基準を満たすこととした。 (1) 試験の目的やリスクを理解することができ、同意文書に署名及び日付を記載でき、保護法で規定されている保険情報の開示と使用を承諾した女性 (2) 同意取得時の年齢が妊娠可能な 18 歳以上 45 歳以下の女性 (3) 体格指数（BMI）が 19.0～30.0 kg/m^2 の女性 (4) 被験者は導入期の投与開始前 14 日から避妊することに同意し、また治験薬の最終投与後 30 日間避妊を継続できる女性。経口ホルモン避妊薬を処方されており、導入期の投与 1 日目にその使用を中止することに同意した女性
全ての除外基準	スクリーニング来院時、導入期の投与前日、又は以下に記載されているそれぞれの基準に規定された時点で、以下の除外基準に該当する者は、組入れから除外することとした。 (1) 固形癌や血液学的悪性疾患などの悪性疾患の既往歴を有する女性（基底細胞癌と皮膚有棘細胞癌のある女性で、試験登録前に完全に癌が切除された女性は適格とした。） (2) 重度のアレルギー反応又はアナフィラキシー反応の既往歴を有する女性 (3) 臨床的に重大な心疾患、内分泌疾患、胃腸疾患、血液疾患、肝疾患、免疫疾患、代謝疾患、泌尿器疾患、肺疾患、神経疾患、皮膚疾患、精神疾患、腎疾患、又はその他の重大な疾患の既往歴を有すると治験責任医師により判断された女性 (4) ヒト免疫不全ウイルス、C 型肝炎ウイルス（抗 C 型肝炎ウイルス抗体）、又は B 型肝炎ウイルス（B 型肝炎表面抗原［HBsAg］又は B 型肝炎コア抗体［HBcAb］が陽性と定義）の既往歴がある女性又はスクリーニング時の検査で陽性であった女性。ただし、弱毒化ワクチン接種（HBsAg 陰性、B 型肝炎表面抗体［HBsAb］陽性、及び HBcAb 陰性と定義）又は自然感染による既往歴（HBsAg 陰性、HBsAb IgG 陽性、

項目	内容
	及び HBcAb 陽性と定義）により B 型肝炎に免疫のある女性は、本試験の参加に適格とした。 (5) 血栓症や何らかの血栓塞栓性疾患、再発性黄疸、急性／慢性肝疾患、ホルモン誘発性偏頭痛、原因不明の膣出血、臨床的に重大な高脂血症、若しくは乳房／子宮内膜／肝臓の悪性腫瘍（確定又は疑いのある）の既往歴など、併用する OC 錠に対する禁忌がある女性 (6) 現在若しくは最近まで喫煙又は噛みたばこ若しくはニコチンを使用していた女性。導入期の投与前日の 6 ヵ月以内にこれらを使用した場合は除外した。 (7) 試験期間中に妊娠中、授乳中、又は妊娠を検討している女性。スクリーニング時及び各期の投与前の妊娠検査結果が陰性であること。 (8) 導入期の投与前日の 12 ヵ月以内に注射用避妊薬を投与した女性、又は導入期の投与前日の 3 ヵ月以内に局所放出制御型の避妊薬（貼付剤）を投与した女性 (9) 導入期の投与前日の 2 ヵ月以内に刺青又はボディピアス（耳ピアスなど）の施術を受けた女性 (10) 導入期の投与前日の 2 ヵ月以内に重篤な感染症（肺炎、敗血症など）が認められた女性 (11) 導入期の投与前日の 14 日以内にウイルス感染又は細菌感染（上気道感染など）が認められた女性 (12) 現在、他の薬剤、生物製剤、又は医療機器の臨床試験に参加している女性 (13) 導入期の投与前日の 30 日以内（又はその薬剤の半減期の 5 倍以上の期間）に、他の治験薬による治療若しくは研究目的の使用として承認された治療を受けた女性 (14) 導入期の投与前日の 30 日以内に血液又は血漿の献血（500 mL 以上）をした女性 (15) 導入期の投与前日の30日以内にCYP3A4の誘導剤又は阻害剤であることが知られている薬物又は物質（セントジョーンズワート、リファンピシン、ケトコナゾールなど）による治療を受けた女性 (16) 導入期の投与前日の 14 日以内に処方箋薬による治療を受けた女性。ただし、導入期の投与前日まで（投与前日を含む）の経口ホルモン避妊薬の処方による治療は許容した。 (17) 導入期の投与前日の 7 日以内に、ハーブ配合製剤や高用量（1 日の推奨用量の 20 倍以上）のビタミン治療など、非処方箋薬による治療を受けた女性。ただし、通常のビタミン療法及びアセトアミノフェンの投与は、治験責任医師の判断により許容した。 (18) 薬物又はアルコール乱用歴（治験責任医師による判断）のある女性、スクリーニング時又は導入期の投与前日の薬物スクリーニング尿検査

項目	内容
	の結果が陽性、若しくは導入期の投与前日の呼気アルコール検査が陽性の女性。なお、各来院前の 48 時間以内は飲酒を禁止した。また、試験期間中は、1 日 2 杯を超える飲酒は禁止した。 (19) 導入期の投与前日の 7 日以内から追跡調査来院まで、グレープフルーツ又はグレープフルーツを含む食品を摂取した女性 (20) スクリーニング時若しくは導入期の投与前日の身体的所見又は ECG パラメーターに臨床的に重大な所見（治験責任医師による判断）が認められた女性 (21) アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ビリルビン、又はクレアチニンのいずれかが繰り返し基準値上限を超える女性。ただし、治験責任医師の判断により臨床的に重大でない場合は、スクリーニングを継続することとした。 (22) ヘモグロビンが 11 mg/dL 未満となるのが 2 回以上繰り返され、その後の値に改善がみられない、又は 11 mg/dL 以上とならない女性 (23) スクリーニング時又は導入期の投与前日に認められた血小板数 100000/μL 未満若しくは白血球数の基準値からの臨床的に重大な逸脱が初回投与の前に繰り返しみられる女性。ただし、治験責任医師によりその後の値が臨床的に重大ではないと判断された場合は、適格とすることとした。 (24) スクリーニング時又は導入期の投与前日の収縮期血圧が 150 mmHg 超若しくは 90 mmHg 未満である女性。ただし、以前の記録で血圧が正常であった場合、治験責任医師の判断で検査を繰り返すこととした。 (25) 導入期の投与 21 日目又は 22 日目の血清中プロゲステロン濃度が 3 ng/mL 以上の女性 (26) 本治験実施計画書の要件を遵守する意思がないか又はできない女性 (27) 治験責任医師又は治験依頼者より、その他の理由により本試験参加に適さないと判断された女性
目標症例数及び解析対象例数	目標症例数：36 例 ［目標症例数の設定根拠］ 目標症例数は、自然対数変換した OC の PK データ（AUC 及び C_{max}）を用い、クロスオーバー法による同等性の Schuirmann の 2 つの片側 t 検定により算出した。対数変換した OC の PK データについて、OC 単独投与と OC と BG00012 の併用投与間の差の標準偏差を 0.35 と仮定した（OC を用いた試験の文献に基づく）。 したがって、90%信頼区間（CI）が 85%の検出力で 0.8～1.25 の範囲に入るための評価可能症例数は 24 例と算出された。試験完了前に 33%の被験者が脱落（導入期中に被験者約 4 例が脱落）すると仮定し、導入期の投与 28 日目に無作為割付けされた 32 例を確保するために約 36 例を登録することとした。本試験の症例数は、このデザインの試験では妥当と考えられる。

項目	内容
	組入れ例数：46 例 総投与例数（導入期）：46 例 無作為化例数：41 例（OC+BG00012 併用投与／OC 単独投与群：18 例、OC 単独投与／OC+BG00012 併用投与群：23 例） 総投与例数（無作為割付け期）：40 例（OC 単独投与：39 例、OC+BG00012 併用投与：39 例） PK 解析対象集団（治験薬［OC 及び／又は BG00012］の投与を 1 回以上受け、NE［50 pg/mL 以上］及び EE［10 pg/mL 以上］が測定可能な全ての被験者）：40 例（OC+BG00012 併用投与／OC 単独投与群：18 例、OC 単独投与／OC+BG00012 併用投与群：22 例） PD 解析対象集団（治験薬［OC 及び／又は BG00012］の投与を 1 回以上受け、プロゲステロン［0.21 ng/mL 以上］が測定可能な全ての被験者）：40 例（OC+BG00012 併用投与／OC 単独投与:18 例､OC 単独投与／OC+BG00012 併用投与：22 例） 安全性解析対象集団（BG00012 及び／又は OC の投与を 1 回以上受けた全ての被験者）：46 例（導入期における OC 単独投与：46 例、無作為割付け期における OC 単独投与：39 例、無作為割付け期における OC+BG00012 併用投与：39 例）
被験薬/ロット番号	BG00012 240 mg カプセルは、[redacted]社製である。被験者は、投与順序に基づいて第 1 期又は第 2 期のいずれかの投与 1 日目から投与 21 日目まで BG00012 240 mg を BID 投与した。 ロット番号：[redacted]
対照薬/ロット番号	OC の市販品（[redacted]社、21 日分の有効成分入り錠剤［NG 250 µg 及び EE 35 µg］及び 7 日分のプラセボ錠剤）を用いた。被験者は、導入期並びに無作為割付け期の第 1 期及び第 2 期の投与 1 日目から投与 28 日目まで OC を QD 投与した。 ロット番号：[redacted]、[redacted]
投与期間	各被験者の全試験期間は最長 122 日であった。本試験の構成は、スクリーニング期が最長 28 日間、導入期が 29 日間（投与前日を含む）、第 1 期及び第 2 期が各 28 日間、及び追跡調査来院は治験薬（OC を含む）最終投与後 7 日目から 9 日目に実施した。追跡調査来院は各被験者にとって、試験の最終日となる。
評価項目	PK： 治験実施計画書における本試験の主要目的は NE 及び EE の PK に及ぼす BG00012 の影響を評価することであり、主要評価項目は PK パラメーター（1 投与間隔の血漿中濃度 - 時間曲線下面積［$AUC_{0-\tau}$］及び最高血漿中濃度［C_{max}］）とした。NE 及び EE の PK の副次評価項目は、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）及び終末相消失半減期（$t_{1/2}$）とした。 本試験の探索的評価項目は、反復投与後の MMF の PK パラメーターである

項目	内容
	無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）、C_{max}、投与後 12 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-12}）、t_{max}、及び $t_{1/2}$ などとした。 PD： 本試験の副次目的である BG00012 投与後の血清中プロゲステロン濃度を評価した。 安全性： 安全性も本試験の副次目的であり、有害事象及び重篤な有害事象（SAE）を発現した被験者数及び被験者の割合、臨床検査、バイタルサイン、ECG、並びに身体検査による評価を行った。
解析方法	被験者の内訳及び人口統計学的特性： 人口統計学的特性及び背景データについて、連続パラメーターには記述統計、カテゴリーパラメーターには頻度及び割合を用いて、必要に応じて登録した全ての被験者について投与順序別、又は無作為割付けした全ての被験者について要約した。 PK： NE 及び EE の各 PK パラメーターの要約統計量を投与期別（導入期における OC 単独投与、無作為割付け期における OC 単独投与、又は無作為割付け期における OC+BG00012 併用投与）に算出した。血漿中 MMF 濃度の要約統計量は、第 1 期又は第 2 期のいずれか一方の OC+BG00012 を併用投与した無作為割付け期において算出した。 OC 単独投与と BG00012 を併用投与したときの PK の同等性を示すために、第 1 期及び第 2 期の投与 21 日目の $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}（投与後 24 時間）を主要評価項目として用いた。 BG00012 が OC の効果を減弱しないことを確認するために、両主要評価項目について幾何平均の比（OC+BG00012 併用投与／OC 単独投与）の 90% CI を 0.8～1.25 の範囲と比較した。幾何平均の比の CI が完全に 0.8～1.25 の範囲内に入っている場合、BG00012 は OC の PK に対して有意な影響を及ぼさないとみなした。90% CI の上限のみが範囲外（1.25 超）で下限が範囲内に入っている場合は、BG00012 との併用投与による OC の効果の減弱はないとみなした。90% CI の下限のみが範囲外（0.8 未満）で上限が範囲内に入っている場合は、血清中プロゲステロン濃度が効果抑制の可能性を判断する指標になるとみなした。正規性の仮説が確認できた場合は通常の方法により CI を算出するが、正規性の仮説が確認できなかった場合は Hodges-Lehmann 法に基づいた分布によらない CI 算出法を用いることとした。また、OC 単独投与後と OC+BG00012 併用投与後の NE 及び EE の t_{max} について、Wilcoxon の符号順位検定を用いて比較した。 PD： 血清中プロゲステロン濃度を、測定時点別及び投与期別（導入期における

項目	内容
	OC 単独投与、無作為割付け期における OC 単独投与、及び無作為割付け期における OC+BG00012 併用投与）に要約した。 安全性： 被験者の要約と同様に全ての解析は、無作為割付けした被験者の投与順序別又は試験に登録した全ての被験者の投与期別（導入期における OC 単独投与、無作為割付け期における OC 単独投与、及び無作為割付け期における OC+BG00012 併用投与）のいずれかで実施した。試験治療下で発現した有害事象の発現率は、重症度別及び治験薬（OC 又は BG00012）との因果関係別に要約した。要約表には、全体の器官別大分類（SOC）及び個々の基本語（PT）について推定発現率を集計した。 臨床検査（血液学的検査、血液化学的検査、及び尿検査）は、記述統計を用いて投与期別及び来院別に要約し、異常値を導入期と無作為割付け期の投与順序別に推移表を用いて要約した。バイタルサイン（体温、脈拍、収縮期血圧及び拡張期血圧、並びに呼吸数）を投与期別に経時的に要約した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
公表論文	なし
試験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の登録被験者の投与開始日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）
試験進行状況	完了（報告日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.6.3.4.3.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.4.3.2-1 及び表 2.7.6.3.4.3.2-2 に示す。

本試験に 46 例を登録し、導入期に OC を投与した。そのうちの 41 例を 2 つの投与順序のいずれかに無作為割付けした（投与順序 1：OC+BG00012 併用投与後に OC 単独投与、投与順序 2：OC 単独投与後に OC+BG00012 併用投与）。導入期（OC 単独投与）に 5 例が脱落し、その内訳は 1 例に SAE が発現し、1 例が有害事象により試験を中止し、1 例の血清中プロゲステロン濃度が 3 ng/mL 超であったため無作為化の基準を満たさず、2 例が追跡調査不能であった。また、1 例が投与順序 2 に無作為割付けされたが、薬物検査で陽性であったため、第 1 期に参加しなかった。

全体として、40 例が第 1 期に治験薬の投与を受け、そのうちの 18 例が OC と BG00012 の併用投与を受け（投与順序 1）、22 例が OC 単独投与を受けた（投与順序 2）。投与順序 1 及び投与順序 2 で各 1 例に有害事象が発現したため試験を中止し、38 例が第 1 期を完了した。

全体として、38 例が第 2 期に移行し、そのうちの 17 例が OC 単独投与を受け（投与順序 1）、21 例が OC と BG00012 の併用投与を受けた（投与順序 2）。6 例（投与順序 1 の 1 例及び投与順序 2 の 5 例）に有害事象が発現したため試験を中止し、32 例が第 2 期を完了した。全体として、32 例が本試験を完了し、投与順序 1 及び投与順序 2 の例数はそれぞれ 16 例であった。

表 2.7.6.3.4.3.2-1　被験者の内訳（投与順序及び投与期別）

	OC + BG00012 / OC alone	OC alone / OC + BG00012	Overall
Enrolled			46 (100)
Dosed in Lead-in Period			46 (100)
Completed in Lead-in Period			41 (89)
Randomized	18 (100)	23 (100)	41 (100)
Dosed in Period 1	18 (100)	22 (96)	40 (98)
Completed in Period 1	17 (94)	21 (91)	38 (93)
Dosed in Period 2	17 (94)	21 (91)	38 (93)
Completed in Period 2	16 (89)	16 (70)	32 (78)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12HV/109HV113/CSR/T-SUBJ-BYSP.SAS　　DATE: 05MAY2015

Source: 5.3.3.4-3 109HV113, Table 10

表 2.7.6.3.4.3.2-2　被験者の内訳（投与順序別）

Page 1 of 2

	OC + BG00012 / OC alone	OC alone / OC + BG00012	Overall
Number of subjects randomized	18 (100)	23 (100)	41 (100)
Number of randomized subjects who withdrew prior to dosing in Period 1 (a)	0	1 (4)	1 (2)
Adverse event	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0
Investigator decision	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	1 (4)	1 (2)
Number of randomized subjects who completed study	16 (89)	16 (70)	32 (78)
Number of randomized subjects who withdrew from study	2 (11)	7 (30)	9 (22)
Adverse event	2 (11)	6 (26)	8 (20)
Lost to follow-up	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0
Investigator decision	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	1 (4)	1 (2)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
(a) One subject was randomized in error and was discontinued from study before dosing in Period 1.

SOURCE: BG12HV/109HV113/CSR/T-SUBJ-BYSEQ.SAS　　DATE: 05MAY2015

表 2.7.6.3.4.3.2-2　被験者の内訳（投与順序別）

Page 2 of 2

	OC + BG00012 / OC alone	OC alone / OC + BG00012	Overall
Number of subjects randomized	18 (100)	23 (100)	41 (100)
Number of randomized subjects dosed in Period 1	18 (100)	22 (96)	40 (98)
Number of randomized subjects who withdrew from study during Period 1	1 (6)	1 (4)	2 (5)
Adverse event	1 (6)	1 (4)	2 (5)
Lost to follow-up	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0
Investigator decision	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	0	0
Number of randomized subjects dosed in Period 2	17 (94)	21 (91)	38 (93)
Number of randomized subjects who withdrew from study during Period 2	1 (6)	5 (22)	6 (15)
Adverse event	1 (6)	5 (22)	6 (15)
Lost to follow-up	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0
Investigator decision	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	0	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
(a) One subject was randomized in error and was discontinued from study before dosing in Period 1.

SOURCE: BG12HV/109HV113/CSR/T-SUBJ-BYSEQ.SAS　　DATE: 05MAY2015

Source: 5.3.3.4-3 109HV113, Table 11

2.7.6.3.4.3.3 被験者の背景

2.7.6.3.4.3.3.1 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.3.4.3.3.1-1 に示す。

ベースライン時の人口統計学的特性（特に、年齢、性別、人種、民族、身長、体重、及び BMI）は、2 つの投与順序の間で類似していた。大半の被験者は黒人／アフリカ系アメリカ人（57%）又は白人（35%）であり、ヒスパニック系又はラテン系ではなかった（76%）。被験者の年齢の範囲は 18～44 歳であり、平均値は 31.2 歳であった。

表 2.7.6.3.4.3.3.1-1　人口統計学的特性

Page 1 of 3

	Total Enrolled In Lead-in Period	OC + BG00012 / OC alone	OC alone / OC + BG00012	Total Randomized
Number of subjects	46 (100)	18 (100)	23 (100)	41 (100)
Age (years)				
n	46	18	23	41
Mean	31.2	32.7	30.3	31.3
SD	6.96	6.09	7.88	7.16
Median	31	33	30	32
Min, Max	18, 44	22, 41	18, 44	18, 44
Sex				
n	46	18	23	41
Female	46 (100)	18 (100)	23 (100)	41 (100)
Race				
n	46	18	23	41
American Indian or Alaska Native	1 (2)	1 (6)	0	1 (2)
Asian	0	0	0	0
Black or African American	26 (57)	10 (56)	14 (61)	24 (59)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
White	16 (35)	5 (28)	9 (39)	14 (34)
Other	3 (7)	2 (11)	0	2 (5)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages based on the number of subjects dosed in each group with non-missing data.

SOURCE: BG12HV/109HV113/CSR/T-DM.SAS　　DATE: 05MAY2015

表 2.7.6.3.4.3.3.1-1　人口統計学的特性

Page 2 of 3

	Total Enrolled In Lead-in Period	OC + BG00012 / OC alone	OC alone / OC + BG00012	Total Randomized
Ethnicity				
n	46	18	23	41
Hispanic or Latino	11 (24)	4 (22)	6 (26)	10 (24)
Not Hispanic or Latino	35 (76)	14 (78)	17 (74)	31 (76)
Height (cm)				
n	46	18	23	41
Mean	164.34	165.09	164.47	164.74
SD	6.483	5.925	7.083	6.528
Median	163.7	163.5	163.9	163.8
Min, Max	149.0, 181.0	155.2, 181.0	149.0, 176.1	149.0, 181.0
Weight (kg)				
n	46	18	23	41
Mean	69.53	69.27	69.47	69.38
SD	9.006	8.336	9.940	9.159
Median	69.1	70.9	68.6	68.9
Min, Max	52.1, 91.4	58.8, 89.4	52.1, 91.4	52.1, 91.4

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages based on the number of subjects dosed in each group with non-missing data.

SOURCE: BG12HV/109HV113/CSR/T-DM.SAS　　DATE: 05MAY2015

表 2.7.6.3.4.3.3.1-1　人口統計学的特性

Page 3 of 3

	Total Enrolled In Lead-in Period	OC + BG00012 / OC alone	OC alone / OC + BG00012	Total Randomized
BMI (kg/m^2)				
n	46	18	23	41
Mean	25.70	25.44	25.59	25.53
SD	2.579	2.963	2.369	2.612
Median	26.1	26.0	26.1	26.0
Min, Max	19.9, 30.0	20.9, 29.4	19.9, 29.5	19.9, 29.5

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages based on the number of subjects dosed in each group with non-missing data.

SOURCE: BG12HV/109HV113/CSR/T-DM.SAS　　DATE: 05MAY2015

Source: 5.3.3.4-3 109HV113, Table 12

2.7.6.3.4.3.3.2 ベースラインの疾患特性

被験者の既往歴は、治験実施計画書の要件（健康であること）と一致していた。

2.7.6.3.4.3.3.3 前治療及び併用療法

本試験期間中に 17 例が併用療法を用いており、併用療法の種類は健康被験者集団で予期されたものと一致していた。本試験で最もよく用いられた併用療法は、パラセタモールであった。

2.7.6.3.4.3.4 治験実施計画書からの重要な逸脱

本試験期間中に最も多くみられた治験実施計画書からの逸脱は、PK 用血液検体の採取に関係するものと、PK 用血液検体の処理の過誤に関するものであった。PK 用血液検体の採取に関係する逸脱は重要でないと考えられた。また、併用投与に関する逸脱も多くみられた。

本試験期間中にみられたいずれの治験実施計画書からの逸脱も試験結果の完全性に影響するものとは考えられず、また被験者の安全性に問題となるものでもなかった。

2.7.6.3.4.3.5 投与状況

本試験に登録された 46 例全例が OC 単独投与を 1 回以上受けた。

登録された全 46 例のうち、39 例が無作為割付けされ、BG00012 240 mg の投与を 1 回以上受けた。

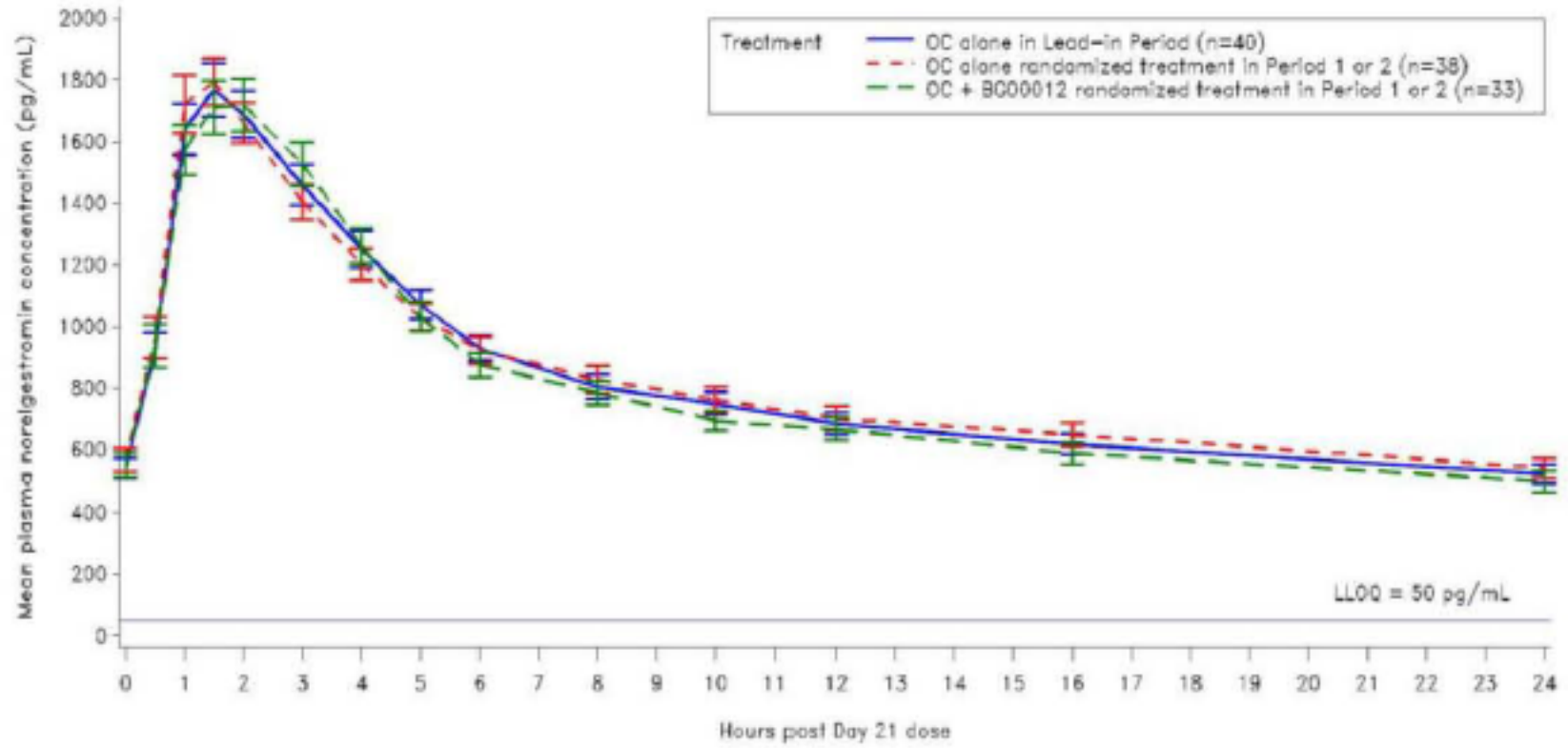
- 登録された 5 例は、投与順序 1 又は投与順序 2 に無作為割付けされなかった。
- また、1 例は無作為割付けされたが、薬物検査陽性であったため、第 1 期に参加しなかった。
- さらに、投与順序 2（OC 単独投与／OC+BG00012 併用投与）に無作為割付けされた 1 例は、第 1 期で試験を中止したため、BG00012 の投与を 1 回も受けなかった。

計 32 例が本試験を完了し、該当する投与期間中に BG00012 240 mg の投与を 25～42 回受けた。

2.7.6.3.4.3.6 PK

2.7.6.3.4.3.6.1 NE 及び EE の PK 結果

NE 及び EE の平均血漿中濃度プロファイルは、OC 単独投与のもの（導入期と無作為割付け期）と OC に BG00012 を併用投与したものを重ね合わせることができた（図 2.7.6.3.4.3.6.1-1 及び図 2.7.6.3.4.3.6.1-2）。



NOTE: 0 hours = predose.
Values below lower limit of quantification (LLOQ) were set to zero in calculations.

SOURCE: BG12HV/109HV113/CSR/T-MEANPKC-NORGSBYTRT-LIN.SAS DATE: 06MAY2015

図 2.7.6.3.4.3.6.1-1　投与期別の平均血漿中 NE 濃度の推移 - 直線目盛（±標準誤差［SE］）及び対数目盛（Log_{10}）

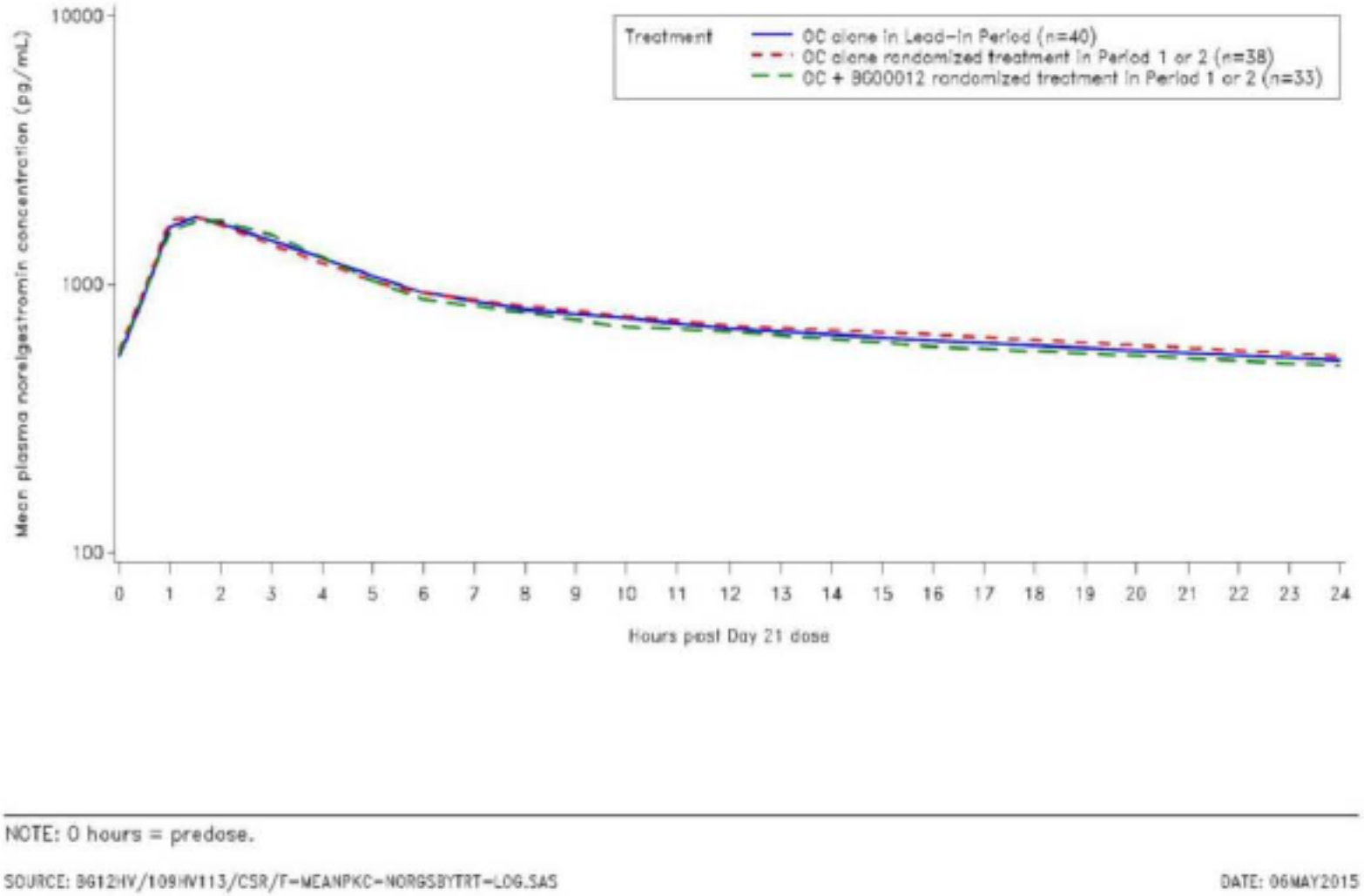
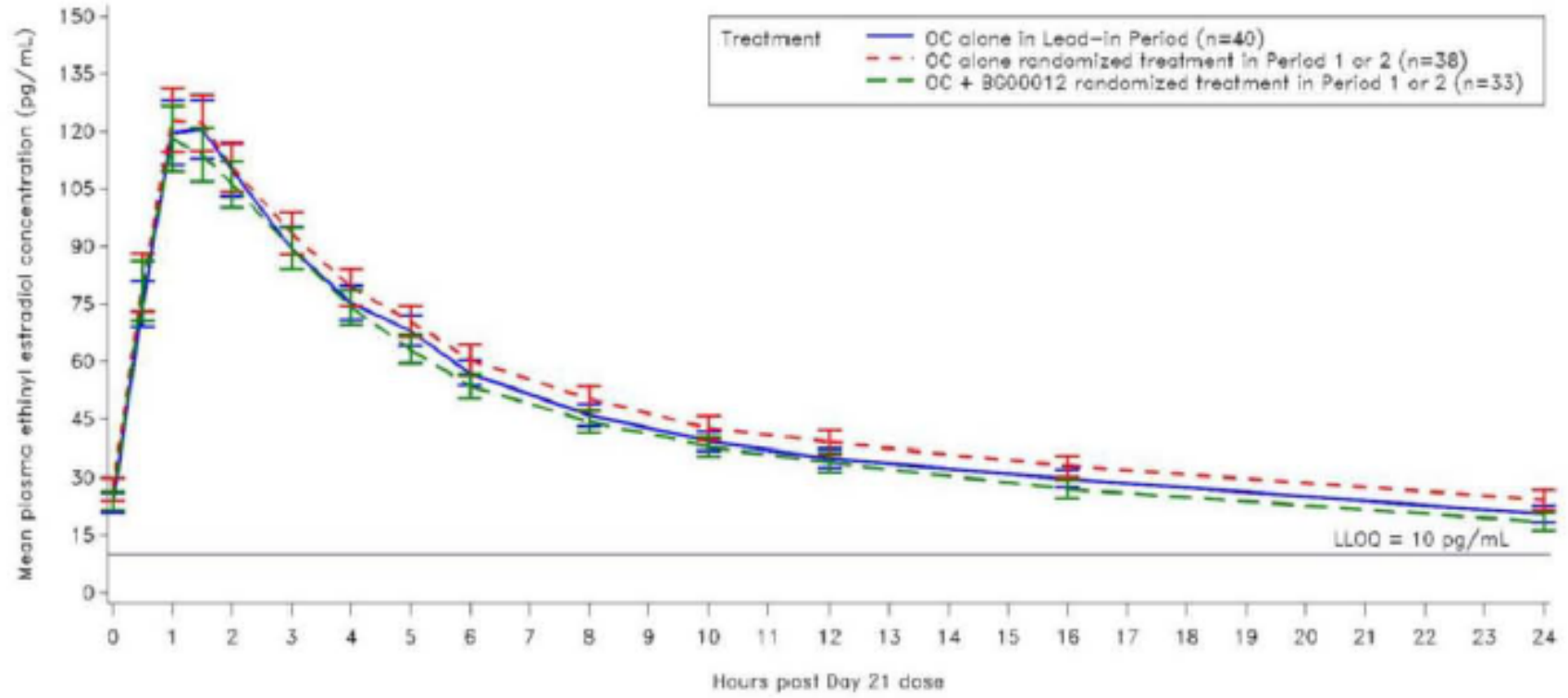


図 2.7.6.3.4.3.6.1-1　投与期別の平均血漿中 NE 濃度の推移 - 直線目盛（±標準誤差［SE］）及び対数目盛（Log_{10}）

Source: 5.3.3.4-3 109HV113, Figure 2



NOTE: 0 hours = predose.
Values below lower limit of quantification (LLOQ) were set to zero in calculations.

SOURCE: BG12HV/109HV113/CSR/T-MEANPKC-EEDYTRT-LIN.SAS

DATE: 06MAY2015

図 2.7.6.3.4.3.6.1-2　投与期別の平均血漿中 EE 濃度の推移 - 直線目盛（±SE）及び対数目盛（Log_{10}）

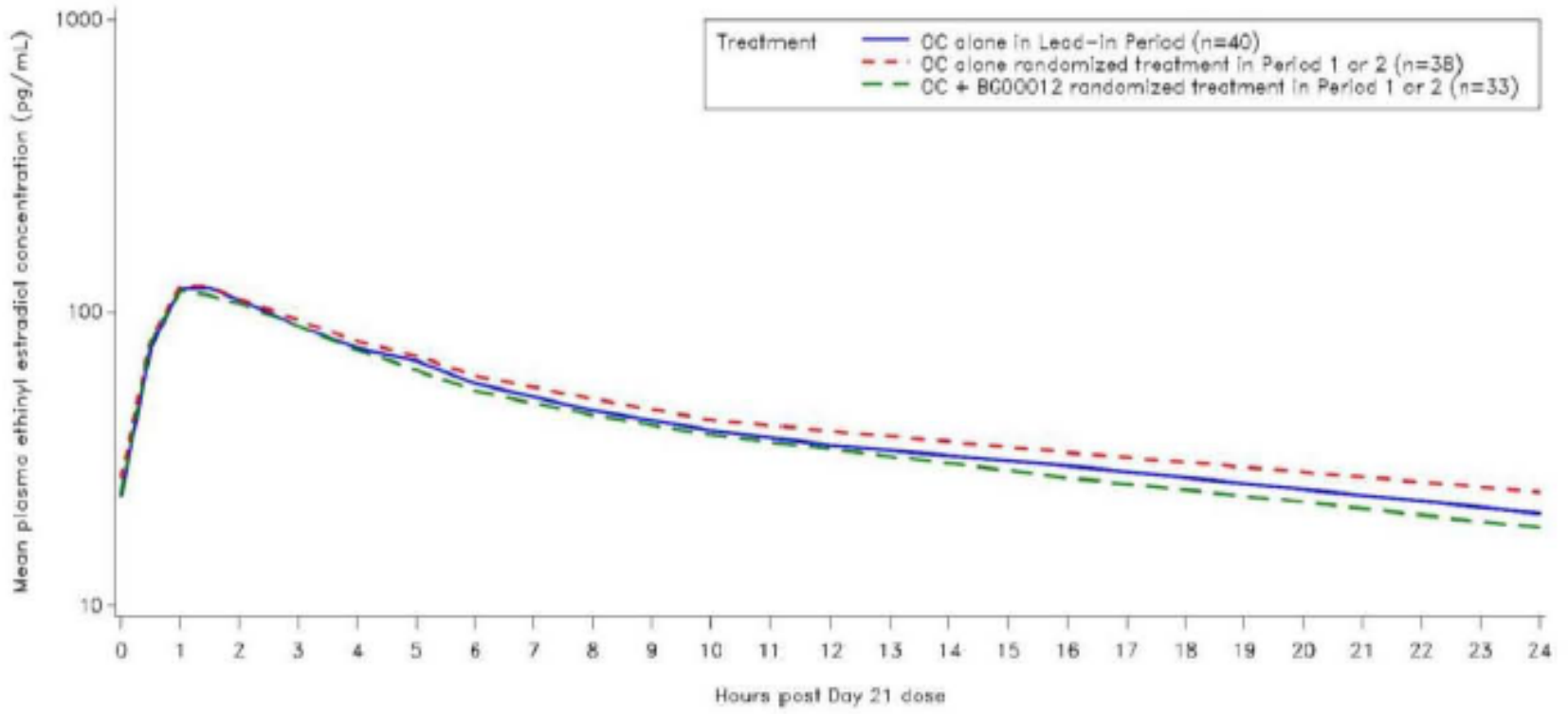


図 2.7.6.3.4.3.6.1-2　投与期別の平均血漿中 EE 濃度の推移 - 直線目盛（±SE）及び対数目盛（Log_{10}）

Source: 5.3.3.4-3 109HV113, Figure 3

2.7.6.3.4.3.6.2 BG00012 が NE 及び EE の PK に及ぼす影響に関する統計学的評価

NE 及び EE の PK パラメーターを解析することにより、$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} の幾何平均の比の 90% CI が 0.8～1.25 の範囲内にあったことから、BG00012 が OC の PK に統計学的に有意な影響を及ぼさないことが示された（表 2.7.6.3.4.3.6.2-1）。NE については、$AUC_{0-\tau}$ の推定幾何平均比（OC+BG00012 併用投与／OC 単独投与）が 0.975（90% CI : 0.923,1.030）であり、C_{max} では 0.990（90% CI : 0.921, 1.063）であった。EE については、$AUC_{0-\tau}$ の推定幾何平均比（OC+BG00012 併用投与／OC 単独投与）が 0.937（90% CI : 0.888, 0.988）であり、C_{max} では 0.972（90% CI : 0.825, 1.119）であった。EE の C_{max} の解析にあたっては、正規性の仮説を確認できなかったため、ノンパラメトリック解析法を用いた。

加えて、Wilcoxon の符号順位検定を用いて、OC 単独投与後（無作為割付け期）の NE 及び EE の t_{max} を、OC+BG00012 併用投与後のものと比較した（表 2.7.6.3.4.3.6.2-1）。OC 単独投与後（無作為割付け期）の NE の t_{max} の中央値は 1.5 時間（範囲：1.0～4.0 時間）であり、OC+BG00012 併用投与後では 2.0 時間（範囲：1.0～4.0 時間）であった。OC+BG00012 併用投与後の t_{max} は、OC 単独投与と比較して統計学的な有意差が認められた（p=0.0315）。OC 単独投与後（無作為割付け期）の EE の t_{max} の中央値は 1.5 時間（範囲：0.5～2.0 時間）、OC+BG00012 併用投与後では 1.03 時間（範囲：0.5～2.1 時間）であり、両者に統計学的な有意差は認められなかった（p=0.8936）。

表 2.7.6.3.4.3.6.2-1　血漿中 NE 及び EE の PK パラメーターに及ぼす BG00012 の影響に関する統計解析の要約

Page 1 of 9
Norelgestromin: AUC(tau) (h*pg/mL)

	OC Alone Randomized Treatment	OC + BG00012 Randomized Treatment
Number of subjects in analysis	32	32
Mixed Model Analysis Results (in log scale)		
LS Mean	9.86	9.84
SE of LS Mean	0.048	0.048
Difference between Treatment	-0.03	
SE of Estimated Difference	0.032	
90% CI of Estimated Difference	(-0.08, 0.03)	
Geometric		
Mean (a)	19234.02	18749.73
Mean ratio (b)	0.975	
90% CI of mean ratio (c)	(0.923, 1.030)	

NOTE: The analyses are based on the subjects having values in both period 1 and period 2.
(a) Antilog of least squares mean estimate from crossover analysis of variance model.
(b) Ratio of OC+BG00012/OC Alone.
(c) Confidence intervals were constructed via the classical (shortest) confidence interval approach.
(d) Values were based on the Hodges-Lehmann estimate and distribution free confidence interval from a non-parametric analysis.
(e) P-values for Tmax and T1/2 were based on the Wilcoxon signed-rank test.
(f) Calculated T1/2 that was greater than 3/4 of the sampling interval (predose up to the last sampling time) was excluded.

SOURCE: BG12HV/109HV113/CSR/T-PK-N-E-PARAM.SAS　　DATE: 12JUN2015

表 2.7.6.3.4.3.6.2-1　血漿中 NE 及び EE の PK パラメーターに及ぼす BG00012 の影響に関する統計解析の要約

Page 2 of 9
Norelgestromin: Cmax (pg/mL)

	OC Alone Randomized Treatment	OC + BG00012 Randomized Treatment
Number of subjects in analysis	32	32
Mixed Model Analysis Results (in log scale)		
LS Mean	7.54	7.53
SE of LS Mean	0.039	0.039
Difference between Treatment	-0.01	
SE of Estimated Difference	0.042	
90% CI of Estimated Difference	(-0.08, 0.06)	
Geometric		
Mean (a)	1889.77	1870.32
Mean ratio (b)	0.990	
90% CI of mean ratio (c)	(0.921, 1.063)	

NOTE: The analyses are based on the subjects having values in both period 1 and period 2.
(a) Antilog of least squares mean estimate from crossover analysis of variance model.
(b) Ratio of OC+BG00012/OC Alone.
(c) Confidence intervals were constructed via the classical (shortest) confidence interval approach.
(d) Values were based on the Hodges-Lehmann estimate and distribution free confidence interval from a non-parametric analysis.
(e) P-values for Tmax and T1/2 were based on the Wilcoxon signed-rank test.
(f) Calculated T1/2 that was greater than 3/4 of the sampling interval (predose up to the last sampling time) was excluded.

SOURCE: BG12HV/109HV113/CSR/T-PK-N-E-PARAM.SAS　　DATE: 12JUN2015

表 2.7.6.3.4.3.6.2-1　血漿中 NE 及び EE の PK パラメーターに及ぼす BG00012 の影響に関する統計解析の要約

Page 3 of 9
Norelgestromin: Tmax (h)

	OC Alone Randomized Treatment	OC + BG00012 Randomized Treatment
Number of subjects in analysis	32	32
Median	1.50	2.00
Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0
25th, 75th percentiles	1.00, 2.00	1.50, 2.02
P-value (e)		0.0315

NOTE: The analyses are based on the subjects having values in both period 1 and period 2.
(a) Antilog of least squares mean estimate from crossover analysis of variance model.
(b) Ratio of OC+BG00012/OC Alone.
(c) Confidence intervals were constructed via the classical (shortest) confidence interval approach.
(d) Values were based on the Hodges-Lehmann estimate and distribution free confidence interval from a non-parametric analysis.
(e) P-values for Tmax and T1/2 were based on the Wilcoxon signed-rank test.
(f) Calculated T1/2 that was greater than 3/4 of the sampling interval (predose up to the last sampling time) was excluded.

SOURCE: BG12HV/109HV113/CSR/T-PK-N-E-PARAM.SAS　　DATE: 12JUN2015

表 2.7.6.3.4.3.6.2-1　血漿中 NE 及び EE の PK パラメーターに及ぼす BG00012 の影響に関する統計解析の要約

Page 4 of 9
Norelgestromin: T1/2 (h) (f)

	OC Alone Randomized Treatment	OC + BG00012 Randomized Treatment
Number of subjects in analysis	0	0
Median	NA	NA
Min, Max	NA	NA
25th, 75th percentiles	NA	NA
P-value (e)		NA

NOTE: The analyses are based on the subjects having values in both period 1 and period 2.
(a) Antilog of least squares mean estimate from crossover analysis of variance model.
(b) Ratio of OC+BG00012/OC Alone.
(c) Confidence intervals were constructed via the classical (shortest) confidence interval approach.
(d) Values were based on the Hodges-Lehmann estimate and distribution free confidence interval from a non-parametric analysis.
(e) P-values for Tmax and T1/2 were based on the Wilcoxon signed-rank test.
(f) Calculated T1/2 that was greater than 3/4 of the sampling interval (predose up to the last sampling time) was excluded.

SOURCE: BG12HV/109HV113/CSR/T-PK-N-E-PARAM.SAS　　DATE: 12JUN2015

表 2.7.6.3.4.3.6.2-1　血漿中 NE 及び EE の PK パラメーターに及ぼす BG00012 の影響に関する統計解析の要約

Page 5 of 9
Estradiol: AUC(tau) (h*pg/mL)

	OC Alone Randomized Treatment	OC + BG00012 Randomized Treatment
Number of subjects in analysis	32	32
Mixed Model Analysis Results (in log scale)		
LS Mean	6.98	6.91
SE of LS Mean	0.073	0.073
Difference between Treatment	-0.07	
SE of Estimated Difference	0.032	
90% CI of Estimated Difference	(-0.12, -0.01)	
Geometric		
Mean (a)	1069.89	1002.41
Mean ratio (b)	0.937	
90% CI of mean ratio (c)	(0.888, 0.988)	

NOTE: The analyses are based on the subjects having values in both period 1 and period 2.
(a) Antilog of least squares mean estimate from crossover analysis of variance model.
(b) Ratio of OC+BG00012/OC Alone.
(c) Confidence intervals were constructed via the classical (shortest) confidence interval approach.
(d) Values were based on the Hodges-Lehmann estimate and distribution free confidence interval from a non-parametric analysis.
(e) P-values for Tmax and T1/2 were based on the Wilcoxon signed-rank test.
(f) Calculated T1/2 that was greater than 3/4 of the sampling interval (predose up to the last sampling time) was excluded.

SOURCE: BG12HV/109HV113/CSR/T-PK-N-E-PARAM.SAS　　DATE: 12JUN2015

表 2.7.6.3.4.3.6.2-1　血漿中 NE 及び EE の PK パラメーターに及ぼす BG00012 の影響に関する統計解析の要約

Page 6 of 9
Estradiol: Cmax (pg/mL)

	OC Alone Randomized Treatment	OC + BG00012 Randomized Treatment
Number of subjects in analysis	32	32
Mixed Model Analysis Results (in log scale)		
LS Mean	4.80	4.77
SE of LS Mean	0.068	0.068
Difference between Treatment	-0.03	
SE of Estimated Difference	0.033	
90% CI of Estimated Difference	(-0.09, 0.03)	
Geometric		
Mean (a)	121.53	118.04
Mean ratio (b)	0.971	
90% CI of mean ratio (c)	(0.918, 1.028)	

NOTE: The analyses are based on the subjects having values in both period 1 and period 2.
(a) Antilog of least squares mean estimate from crossover analysis of variance model.
(b) Ratio of OC+BG00012/OC Alone.
(c) Confidence intervals were constructed via the classical (shortest) confidence interval approach.
(d) Values were based on the Hodges-Lehmann estimate and distribution free confidence interval from a non-parametric analysis.
(e) P-values for Tmax and T1/2 were based on the Wilcoxon signed-rank test.
(f) Calculated T1/2 that was greater than 3/4 of the sampling interval (predose up to the last sampling time) was excluded.

SOURCE: BG12HV/109HV113/CSR/T-PK-N-E-PARAM.SAS　　DATE: 12JUN2015

表 2.7.6.3.4.3.6.2-1　血漿中 NE 及び EE の PK パラメーターに及ぼす BG00012 の影響に関する統計解析の要約

Page 7 of 9
Estradiol: Cmax (pg/mL)

	OC Alone Randomized Treatment	OC + BG00012 Randomized Treatment
Non-parametric analysis (d)		
Estimate	0.972	
90% CI of Estimate	(0.825, 1.119)	

NOTE: The analyses are based on the subjects having values in both period 1 and period 2.
(a) Antilog of least squares mean estimate from crossover analysis of variance model.
(b) Ratio of OC+BG00012/OC Alone.
(c) Confidence intervals were constructed via the classical (shortest) confidence interval approach.
(d) Values were based on the Hodges-Lehmann estimate and distribution free confidence interval from a non-parametric analysis.
(e) P-values for Tmax and T1/2 were based on the Wilcoxon signed-rank test.
(f) Calculated T1/2 that was greater than 3/4 of the sampling interval (predose up to the last sampling time) was excluded.

SOURCE: BG12HV/109HV113/CSR/T-PK-N-E-PARAM.SAS　　DATE: 12JUN2015

表 2.7.6.3.4.3.6.2-1　血漿中 NE 及び EE の PK パラメーターに及ぼす BG00012 の影響に関する統計解析の要約

Page 8 of 9
Estradiol: Tmax (h)

	OC Alone Randomized Treatment	OC + BG00012 Randomized Treatment
Number of subjects in analysis	32	32
Median	1.50	1.03
Min, Max	0.5, 2.0	0.5, 2.1
25th, 75th percentiles	1.00, 1.50	1.00, 1.56
P-value (e)		0.8936

NOTE: The analyses are based on the subjects having values in both period 1 and period 2.
(a) Antilog of least squares mean estimate from crossover analysis of variance model.
(b) Ratio of OC+BG00012/OC Alone.
(c) Confidence intervals were constructed via the classical (shortest) confidence interval approach.
(d) Values were based on the Hodges-Lehmann estimate and distribution free confidence interval from a non-parametric analysis.
(e) P-values for Tmax and T1/2 were based on the Wilcoxon signed-rank test.
(f) Calculated T1/2 that was greater than 3/4 of the sampling interval (predose up to the last sampling time) was excluded.

SOURCE: BG12HV/109HV113/CSR/T-PK-N-E-PARAM.SAS　　DATE: 12JUN2015

表 2.7.6.3.4.3.6.2-1　血漿中 NE 及び EE の PK パラメーターに及ぼす BG00012 の影響に関する統計解析の要約

Page 9 of 9
Estradiol: T1/2 (h) (f)

	OC Alone Randomized Treatment	OC + BG00012 Randomized Treatment
Number of subjects in analysis	12	12
Median	11.43	10.50
Min, Max	7.0, 14.8	6.7, 15.0
25th, 75th percentiles	10.39, 13.05	9.10, 12.04
P-value (e)		0.4025

NOTE: The analyses are based on the subjects having values in both period 1 and period 2.
(a) Antilog of least squares mean estimate from crossover analysis of variance model.
(b) Ratio of OC+BG00012/OC Alone.
(c) Confidence intervals were constructed via the classical (shortest) confidence interval approach.
(d) Values were based on the Hodges-Lehmann estimate and distribution free confidence interval from a non-parametric analysis.
(e) P-values for Tmax and T1/2 were based on the Wilcoxon signed-rank test.
(f) Calculated T1/2 that was greater than 3/4 of the sampling interval (predose up to the last sampling time) was excluded.

SOURCE: BG12HV/109HV113/CSR/T-PK-N-E-PARAM.SAS　　DATE: 12JUN2015

Source: 5.3.3.4-3 109HV113, Table 13

2.7.6.3.4.3.6.3 探索的解析 - MMF の PK 結果

BG00012 と OC を併用投与した時の血漿中 MMF 濃度の PK パラメーターの概要を表 2.7.6.3.4.3.6-2 に示す。

MMF の PK（探索的評価項目）は、t_{max} の中央値が投与後 2.33 時間、$t_{1/2}$ の平均値は 0.72 時間、並びに C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値がそれぞれ 2.36 µg/mL 及び 3.81 µg•h/mL であり、先行試験で BG00012 の投与後にみられた結果と同様であった。

表 2.7.6.3.4.3.6-2　BG00012 と OC を併用投与した時の血漿中 MMF 濃度の PK パラメーターの概要

	OC + BG00012 Randomized Treatment
Number of subjects (a)	30
AUC (Inf) (h*ng/mL)	
n	30
Mean	3611.4
SD	1079.29
Median	3633.6
Min, Max	2407, 6560
Geometric mean	3680.0
CV (%)	28.3
Cmax (ng/mL)	
n	30
Mean	2357.3
SD	756.65
Median	2445.0
Min, Max	1180, 3760
Geometric mean	2232.3
CV (%)	32.1

(a) Subjects include the women in the PK population who received OC + BG00012 during the period with MMF concentration data.
(b) Calculated T1/2 that was greater than 3/4 of the sampling interval (predose up to the last sampling time) was excluded.

SOURCE: BG12HV/109HV113/CSR/T-PK-MMF-PARAM.SAS　　DATE: 12JUN2015

表 2.7.6.3.4.3.6-2　BG00012 と OC を併用投与した時の血漿中 MMF 濃度の PK パラメーターの概要

Page 2 of 3

	OC + BG00012 Randomized Treatment
AUC (0-12) (h*ng/mL)	
n	30
Mean	3803.5
SD	1072.22
Median	3633.1
Min, Max	2407, 6560
Geometric mean	3673.8
CV (%)	28.2
Tmax (h)	
n	30
Mean	2.42
SD	1.044
Median	2.33
Min, Max	1.0, 6.1
Geometric mean	2.23
CV (%)	43.2

(a) Subjects include the women in the PK population who received OC + BG00012 during the period with MMF concentration data.
(b) Calculated T1/2 that was greater than 3/4 of the sampling interval (predose up to the last sampling time) was excluded.

SOURCE: BG12HV/109HV113/CSR/T-PK-MMF-PARAM.SAS　　DATE: 12JUN2015

表 2.7.6.3.4.3.6-2　BG00012 と OC を併用投与した時の血漿中 MMF 濃度の PK パラメーターの概要

Page 3 of 3

	OC + BG00012 Randomized Treatment
T 1/2 (h) (b)	
n	30
Mean	0.72
SD	0.274
Median	0.63
Min, Max	0.4, 1.5
Geometric mean	0.68
CV (%)	38.1

(a) Subjects include the women in the PK population who received OC + BG00012 during the period with MMF concentration data.
(b) Calculated T1/2 that was greater than 3/4 of the sampling interval (predose up to the last sampling time) was excluded.

SOURCE: BG12HV/109HV113/CSR/T-PK-MMF-PARAM.SAS　　DATE: 12JUN2015

Source: 5.3.3.4-3 109HV113, Table 14

2.7.6.3.4.3.7 PD

血清中プロゲステロン濃度については、一過性の異常値が各被験者にいくつかの測定時点で認められた。これらの異常値のために、中央値の方がデータをより良く表すものと考えられた。

血清中プロゲステロン濃度の中央値は各測定時点でほぼ同様であり、投与 21 日目における値は導入期の OC 単独投与、無作為割付け期の OC 単独投与及び OC+BG00012 併用投与でそれぞれ 0.325、0.410、及び 0.330 ng/mL であった（表 2.7.6.3.4.3.7-1）。

表 2.7.6.3.4.3.7-1　血清中プロゲステロン濃度の要約（ng/mL）

Page 1 of 2

Timepoint	OC Alone in Lead-in Period	OC Alone Randomized Treatment	OC + BG00012 Randomized Treatment
Number of subjects (a)	40	39	39
Day 14			
n	39	36	36
Mean	0.480	1.502	0.756
SD	0.2615	3.6543	1.3819
Median	0.440	0.420	0.435
Min, Max	0.00, 1.19	0.00, 20.94	0.00, 6.93
Day 21			
n	40	38	34
Mean	0.407	1.176	0.562
SD	0.4204	3.2832	1.0986
Median	0.325	0.410	0.330
Min, Max	0.00, 2.65	0.00, 16.62	0.00, 5.83
Day 22			
n	40	38	33
Mean	0.434	1.036	0.600
SD	0.4379	2.9666	1.1963
Median	0.420	0.370	0.320
Min, Max	0.00, 2.55	0.00, 14.28	0.00, 6.75

NOTE 1: Values below limit of quantification (BLQ) were set to zero in calculations.
(a) Subjects include the women in the PD population who received OC during the period.

SOURCE: BG12HV/109HV113/CSR/T-PD-CONC.SAS　　DATE: 06MAY2015

表 2.7.6.3.4.3.7-1　血清中プロゲステロン濃度の要約（ng/mL）

Page 2 of 2

Timepoint	OC Alone in Lead-in Period	OC Alone Randomized Treatment	OC + BG00012 Randomized Treatment
Day 28			
n	40	38	33
Mean	0.699	0.355	1.801
SD	2.1063	0.3623	7.9663
Median	0.365	0.285	0.370
Min, Max	0.00, 13.57	0.00, 1.82	0.00, 46.13

NOTE 1: Values below limit of quantification (BLQ) were set to zero in calculations.
(a) Subjects include the women in the PD population who received OC during the period.

SOURCE: BG12HV/109HV113/CSR/T-PD-CONC.SAS　　DATE: 06MAY2015

Source: 5.3.3.4 109HV113, Table 15

2.7.6.3.4.3.8 安全性

2.7.6.3.4.3.8.1 有害事象

本試験でみられた全ての有害事象は、MedDRA バージョン 17.0 を用いてコード化した。

有害事象の発現率の要約を表 2.7.6.3.4.3.8.1-1 に示す。

OC と BG00012 の併用投与の安全性プロファイルは、先行試験で BG00012 に認められたものと一致していた。試験中に認められた大半の有害事象は重症度が軽度と評価された。5 例に中等度又は重度の有害事象が発現し、そのうちの 1 例で導入期に SAE が発現した。

登録された被験者は導入期で OC 単独投与を受け、19 例（41%）に有害事象が発現し、そのうちの 13 例（28%）の有害事象が OC に「関連あり」と判定された。無作為割付け後、OC 単独投与時に 10 例（26%）に有害事象が発現し、OC+BG00012 併用投与時に 26 例（67%）に有害事象が発現した。

最もよくみられた有害事象は潮紅であり、試験全体で 18 例（39%）にみられた。これらの潮紅は全て OC と BG00012 の併用投与期に発現しており、OC と BG00012 の併用投与期における発現率は 46%であった。

表 2.7.6.3.4.3.8.1-1　有害事象の発現率の要約

Page 1 of 2

	OC Alone in Lead-in Period	OC Alone Randomized Treatment	OC + BG00012 Randomized Treatment	Overall
Number of subjects dosed	46 (100)	39 (100)	39 (100)	46 (100)
Number of subjects with an event	19 (41)	10 (26)	26 (67)	31 (67)
Number of subjects with a moderate or severe event	3 (7)	1 (3)	1 (3)	5 (11)
Number of subjects with a severe event	1 (2)	0	0	1 (2)
Number of subjects with a related event	13 (28)	1 (3)	25 (64)	29 (63)
Number of subjects with an event related to BG00012	-	-	25 (64)	25 (54)
Number of subjects with an event related to OC	13 (28)	1 (3)	4 (10)	15 (33)
Number of subjects with a serious event	1 (2)	0	0	1 (2)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) One subject had an AE in OC alone randomized treatment and another AE in the OC+BG00012 randomized treatment where both AEs lead to discontinuing treatment/withdrawing from study.

SOURCE: BG12HV/109HV113/CSR/T-AE-OVERALL.SAS　　DATE: 05MAY2015

表 2.7.6.3.4.3.8.1-1 有害事象の発現率の要約

Page 2 of 2

	OC Alone in Lead-in Period	OC Alone Randomized Treatment	OC + BG00012 Randomized Treatment	Overall
Number of subjects with a related serious event	1 (2)	0	0	1 (2)
Number of subjects with a serious event related to BG00012	-	-	0	0
Number of subjects with a serious event related to OC	1 (2)	0	0	1 (2)
Number of subjects discontinuing treatment due to an event (a)	2 (4)	3 (8)	6 (15)	10 (22)
Number of subjects withdrawing from study due to an event (a)	2 (4)	3 (8)	6 (15)	10 (22)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) One subject had an AE in OC alone randomized treatment and another AE in the OC+BG00012 randomized treatment where both AEs lead to discontinuing treatment/withdrawing from study.

SOURCE: BG12HV/109HV113/CSR/T-AE-OVERALL.SAS DATE: 05MAY2015

Source: 5.3.3.4-3 109HV113, Table 16

2.7.6.3.4.3.8.2 死亡

本試験期間中、死亡は認められなかった。

2.7.6.3.4.3.8.3 その他の重篤な有害事象

本試験期間中に肺塞栓症の SAE が 1 例に認められた（5.3.3.4-3 109HV113, Appendix 16.2.7）。本事象は導入期に発現し、OC に「関連あり」と判定された。本被験者には有害事象に関連すると考えられる既往歴はなかった。本 SAE により、被験者は治験薬の投与を中止し、本試験を中止した。

2.7.6.3.4.3.8.4 中止に至った有害事象

治験薬の投与を受けた被験者のうち、10 例が有害事象（うち 1 例は SAE）により治験薬の投与を中止し、試験を中止した。

そのうち、3 例が OC 単独投与期間中（導入期又は無作為割付け期）に発現した有害事象により投与を中止した。1 例は OC に「関連あり」と判定された有害事象（ざ瘡、月経過多、及び月経困難症）、1 例は OC に関連なしと判定された挫傷及び靭帯捻挫、1 例は OC に関連なしと判定された尿路感染であった。

また、6 例が OC+BG00012 併用投与期間中に発現した有害事象により投与を中止した。これらの有害事象は、嘔吐（5 件）、食欲減退（2 件）、潮紅（3 件）、悪心（4 件）、腹痛（1 件）、上気道感染（1 件、本投与期にみられたが、OC 単独投与期に症状は始まっていた）、及び中耳炎（1 件）であった。OC+BG00012 併用投与期間中に投与中止に至った有害事象の大部分は、上気道感染及び中耳炎を除き、BG00012 に「関連あり」と判定された。

なお、治験薬の投与中止及び試験中止に至った有害事象の叙述については 5.3.3.4-3 109HV113, 16.2.7 項に示す。

2.7.6.3.4.3.8.5 臨床検査値及びバイタルサイン

2.7.6.3.4.3.8.5.1 臨床検査

血液学的検査、血液化学的検査、及び尿検査で散発的な基準範囲外の値が認められた。しかし、臨床的に意義のある変化、ベースライン時からの顕著な変動、又は投与順序間に顕著な違いはみられなかった。

2.7.6.3.4.3.8.5.2 バイタルサイン、身体所的見及び体重

本試験期間中にみられたバイタルサイン及び ECG に臨床的に意義のある所見は認められなかった。また、本試験で有害事象として報告された身体検査の異常所見は認められなかった。

2.7.6.3.4.3.9 結論

- BG00012 を OC と併用投与した時、NE 及び EE の PK に対して影響を及ぼさなかった。
- OC 単独投与時と OC+BG00012 併用投与時で、血清中プロゲステロン濃度の中央値はほぼ同様であった。
- OC+BG00012 併用投与時の安全性プロファイルは、先行試験で得られた BG00012 の安全性プロファイルと一致していた。
- MMF の PK は、先行試験で BG00012 の経口投与時に認められたものと類似していた。

要約すると、BG00012 の併用投与により、NE 及び EE の PK（又はプロゲステロンの PD）に対する影響は認められなかった。

2.7.6.4 臨床薬力学（PD）試験

2.7.6.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験

2.7.6.4.1.1 IKP/ID33 試験

記載箇所：[5.3.4.1-1]

2.7.6.4.1.1.1 試験方法の要約

表 2.7.6.4.1.1.1-1 試験方法の要約

項目	内容
治験の標題	Open four treatment, four period, single ascending dose study (main study) to evaluate the pharmacokinetic characteristics especially the dose linearity of dimethyl fumarate following per oral administration of four different dose-levels together with a continental breakfast in n=12 healthy male subjects. The blood sampling schedule will be determined from the results of a pre-study in two healthy male subjects.
開発の相	第 I 相
目的	予備試験： 主試験の最適な採血スケジュールを決定するために、主試験に先行して、フマル酸ジメチル（DMF）240 mg 単回投与後の薬物動態学的（PK）特性、特にラグタイム（t_{lag}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、同様に被験者 2 例における解析可能な 3 つの測定物質の血漿中濃度 - 時間曲線の全容について評価する。 主試験： 本試験の目的は、PK 特性、特に朝食とともに 120、240、360、及び 480 mg の DMF をそれぞれ単回投与したときの DMF の用量比例性を評価する。
治験方法	予備試験は、主試験の最適な採血スケジュールを評価することを目的とした第 I 相非盲検単回投与試験であり、健康白人男性被験者 2 例を対象に、3 日間の試験期間のうち 1 日目に単回経口投与することとした。安全性追跡調査は、治験薬投与後 7 日目に実施することとした。 主試験は、4 用量（b_1～b_4）を用いた第 I 相非盲検 4 期単回漸増投与試験（計画されていた 480 mg は実施しなかったため、実際は 3 期）であり、各用量の試験期間は同一で、健康白人男性被験者 12 例を対象に、3 日間の試験期間のうち 1 日目に投与することとした（投与間の休薬期間は 1 週間とした）。安全性追跡調査は、治験薬投与後 7 日目に実施することとした。
治験の対象	健康白人男性
全ての選択基準	以下の基準に合致する健康白人男性被験者を、投与期間に含めることとした。： (1) 年齢が 18～40 歳の健康白人男性 (2) 体格指数が 18～28 kg/m^2 の者 (3) 仰臥位で 10 分安静後に測定した組入れ時の血圧が正常の者

項目	内容
	（収縮期血圧 100 mmHg 超、140 mmHg 未満；拡張期血圧が 70 mnHg 超、95 mmHg 未満） (4) 組入れ時の心電図（ECG）検査結果に異常のない者 (5) 心拍数が 50 bpm 超、90 bpm 未満の者 (6) 治験薬投与前 7 日以内に発熱性疾患が認められない者 (7) 治験薬投与前 24 時間以内に実施した臨床検査結果に異常が認められない者 (8) 治験薬投与前 48 時間以内にキサンチン含有食品及び飲料、並びにグレープフルーツジュースを摂取していない者 (9) 治験薬投与前 48 時間以内に飲酒していない者（呼気アルコール検査で確認） (10) 試験中の指示を十分に理解でき、従うことができる者 (11) 同意文書が得られる者
全ての除外基準	被験者が健康又は同等の状態であることを保証するために、以下の除外基準を適応した： (1) ヒト免疫不全ウイルス抗体検査で陽性の者 (2) B 型肝炎表面抗原検査で陽性の者 (3) C 型肝炎ウイルス抗体検査で陽性の者 (4) 2 ヵ月以内の通常の喫煙歴が、1 日あたり 10 本超の者 (5) バルビツール酸塩、アンフェタミン、若しくは麻薬の乱用歴又は乱用の疑いのある者（[redacted] 及び [redacted] で確認） (6) アルコール摂取が中等度以上の者（通常の消費量として、1 日あたりエタノール換算で 35 g 超） (7) キサンチンの摂取が過剰（1 日にコーヒー5 杯以上）な者 (8) 組入れ前 2 週間以内又は 1 週間以内（若しくは当該薬剤の消失半減期［$t_{1/2}$］の 10 倍以上の期間）に処方薬又は一般用医薬品を服用した者 (9) 本試験開始前 4 週間以内（又は当該薬剤の $t_{1/2}$ の 10 倍以内の期間）に、何らかの薬剤を定期的に使用していた者（大衆薬又は処方薬） (10) 薬物過敏症、喘息、蕁麻疹の既往歴、又はその他のアレルギー体質を有する者 (11) 白血球数が 4.5/nL 未満の者 (12) 薬剤の吸収を妨げる可能性のある何らかの疾患（胆嚢切除など）を有する者 (13) 急性又は慢性の活動性身体疾患がみられる者 (14) 心血管系疾患の既往歴を有する者 (15) 代謝疾患、腎疾患、又は肝疾患の既往歴、及び出血傾向のある者 (16) 慢性胃炎、胃十二指腸潰瘍、炎症性腸疾患の既往歴を有する者 (17) 組入れ前 30 日以内（又は治験薬の半減期の 10 倍以内の期間）に、他

項目	内容
	の臨床試験に参加していた者 (18) 組入れ前 30 日以内に献血をした者
目標症例数及び解析対象例数	目標症例数：予備試験 2 例、主試験 12 例 ［目標症例数の設定根拠］ PK 試験における PK 結果に基づき、症例数の推定を行った。 用量比例性は、用量で正規化した速度及び程度のパラメーターに関して生物学的に同等である場合（比=1.00、信頼区間［CI］= 80～125%）に示されると仮定し、最終採血時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-t}）に関する症例数は 24 例、最高血漿中濃度（C_{max}）に関する症例数は 10 例と算出された。 計画された本試験では生物分析における変動及び製剤からの吸収がいずれも減少すると仮定されたため、用量線形性の評価には 12 例で十分であると仮定された。 組入れ例数：予備試験 2 例、主試験 13 例 総投与例数：予備試験 2 例、主試験 13 例 PK 解析対象集団（第 1～3 期を完了し、各検体の測定濃度が十分評価できる被験者）：予備試験 2 例、主試験 12 例 安全性の解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者）：予備試験 2 例、主試験 13 例
被験薬/ロット番号	FAG-201（以下、BG00012）：カプセル 1 個に DMF を 120 mg 含有（腸溶コーティングマイクロ錠） 用量： 予備試験：BG00012　2 カプセル（240 mg DMF） 主試験 b_1：第 1 期に BG00012　カプセル 1 個（120 mg DMF） 主試験 b_2：第 2 期に BG00012　カプセル 2 個（240 mg DMF） 主試験 b_3：第 3 期に BG00012　カプセル 3 個（360 mg DMF） 主試験 b_4：第 4 期に BG00012　カプセル 4 個（480 mg DMF） 投与方法：経口投与 ロット番号：[redacted]
対照薬/ロット番号	該当なし
投与期間	予備試験は、1 日目に治験薬を投与する 3 日間の入院期間から構成された。主試験は、各投与期間を 3 日間とした 3 つの投与期間から構成され、各投与期間の 1 日目に治験薬を投与し、投与間の休薬期間を 7 日間と設定した。安全性追跡調査は、予備試験・主試験ともに治験薬の最終投与後 7 日目に実施した。
評価項目	主要評価項目（PK）： DMF（可能であれば）、その主要代謝物のフマル酸モノメチル（monomethyl

項目	内容
	fumarate［MMF*］）及びフマル酸（FA）の PK 特性、特に朝食とともに単回経口投与したときの 120～480 mg の用量間の PK 用量比例性の評価 *：CSR では methyl hydrogen fumarate（MHF）と記載。 主要対象パラメーター（PK）： MMF、DMF（可能であれば）、及び FA それぞれの、血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）及び C_{max} 副次対象パラメーター（PK）： DMF（可能であれば）、MMF、及び FA それぞれの、AUC_{0-t}、t_{max}、$t_{1/2\lambda z}$、平均滞留時間、C_{max}/AUC、t_{lag}、及び血漿中濃度 - 時間プロファイル 副次評価項目（安全性）： DMF の 4 つの異なる用量の安全性及び忍容性の評価 身体検査、バイタルサイン、ECG、有害事象、臨床検査（血液化学的検査、血液学的検査、尿検査）
解析方法	要約統計の要約表は、カテゴリー変数の症例数、絶対度数及び相対度数、連続変数の症例数、算術平均値、標準偏差、変動係数（適切であれば）、中央値、最小値、並びに最大値を示した。PK（濃度及び特性）に関して、さらに幾何平均値及び幾何標準偏差（分散係数）も算出した。 必要に応じて、用量別及び来院別に要約した。 測定された全ての変数及び算出されたパラメーターは個々に一覧表を作成し、必要に応じて要約統計量を示した。 必要に応じて、定量的な安全性変数としてベースライン時（1 日目の投与前）からの絶対変化量を評価した。最終確認のため、これらの変数の事前検査値（投与前日）からの絶対変化量を評価した。 PK： 全ての PK 特性の算出は、バリデートされた [redacted] マクロを用いて行った。 PK 特性の算出には、実際の採血時刻を用いた。個々の測定値の 2 分の 1 以上が定量下限（LLOQ）以上の場合、濃度の要約統計量を算出した。LLOQ 未満の値は、LLOQ の 2 分の 1 として計算した。 PK 特性の算出のため、以下の基準を適用した。 投与開始から最初に LLOQ 以上の濃度が認められる時点までの t_{lag} における LLOQ 未満の濃度は、0 として算出した。LLOQ 以上の濃度が 2 回認められた間における LLOQ 未満の濃度は、LLOQ の 2 分の 1 として算出した。LLOQ 未満の濃度が続く場合は、計算に用いなかった。 パラメーターの算出はノンコンパートメント解析に基づいた。 C_{max}、t_{max} 及び t_{lag} は測定データから求めた。

項目	内容
	LLOQ 以上の濃度が得られた AUC_{0-t} を、線形台形法を用いて算出した。 用量比例性の検定には、体重に基づく用量で標準化した AUC_{0-t} 及び C_{max}（$AUC_{0-t,norm}$、$C_{max,norm}$）のデータを、因子としての投与に関して反復測定分散分析（ANOVA）手法を用いて比較した。この ANOVA モデルでは、治療効果を検定するため、及び投与に関して算出された CI に対する誤差項は、同一投与期内の被験者である。$AUC_{0-t,norm}$ 及び $C_{max,norm}$ の対数変換値に対して ANOVA を適用した。b_1 と b_3、b_1 と b_2、及び b_2 と b_3 の比較に関し、投与の差に対する 90% CI から逆変換後の治療効果の比及び対応する CI を算出した。点推定値の 90% CI が生物学的同等性の基準である 80～125%の範囲に納まれば、用量比例性が確認できたと考えられた。 t_{max} については、用量別に頻度分布表を作成した。 安全性： 各投与及び測定時点に対する安全性変数の表を作成し、必要に応じて各変数に対する要約統計量も併せて表を作成した。 血圧及び脈拍数を図示した。各変数について、1 つの図に全ての用量の算術平均値を示した。全ての被験者の個々の値を用量別に示した。 有害事象： 報告された全ての有害事象に関する個々の一覧表には、被験者ごとに有害事象名（医師報告用語、WHO Adverse Reaction Terminology［WHOART］）、発現日時、持続期間、重症度、治験薬との因果関係、必要とされた治療（該当する場合）、及び転帰を示した。 本試験でみられた有害事象の発現率は WHO 用語を用いて用量別に要約し、器官別及び事象別に分類した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
公表論文	なし
試験期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の事前検査日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終追跡調査日）
試験進行状況	完了（報告日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

2.7.6.4.1.1.2 被験者の内訳

予備試験では、5 例の被験者がスクリーニングされ、2 例の健康白人男性被験者が投与期間に組み入れられた。主試験では、18 例の被験者がスクリーニングされ、12 例の健康白人男性被験者が主試験の投与期間に組み入れられた。試験を中止した被験者の代替のため、2 例の被験者がスクリーニングされ、1 例の被験者が主試験の投与期間に組み入れられた。本試験は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（予備試験の最初の被験者の事前検査日）から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終追跡調査日）に実施された。

予備試験及び主試験の投与期間に組み入れられたいずれの被験者も全ての組入れ基準を満たし、

いずれの除外基準にも該当しなかった。

2.7.6.4.1.1.3 登録中止の内訳

被験者 i* は、臨床検査値が高値であったため、第 2 期投与前日に試験を中止した。本被験者は、被験者 A* に差し替えられた。

2.7.6.4.1.1.4 被験者の背景

2.7.6.4.1.1.4.1 人口統計学的特性

予備試験に組み入れらた 2 例の健康白人男性被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.4.1.1.4.1-1 に示す。主試験の投与期間に組み入れらた 13 例の健康白人男性被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.4.1.1.4.1-2 に示す。

表 2.7.6.4.1.1.4.1-1 人口統計学的特性（予備試験）

Subject	Age [years]	Body Weight [kg]	Body Height [cm]	BMI [kg/m^2]
m*	3[redacted]	86	184	25.4
n*	2[redacted]	79	175	25.8

Source: 5.3.4.1-1 IKP/ID33, Table 2

表 2.7.6.4.1.1.4.1-2 人口統計学的特性（主試験）

Population	Age [years]	Body Weight [kg]	Body Height [cm]	BMI [kg/m^2]
Pharmacokinetic population (n=12)	30.8 (4.95) 24/39	73.7 (10.99) 54/88	179.6 (7.66) 167/188	22.8 (2.83) 18.7/27.8
Safety population (n=13)	30.3 (5.11) 24/39	74.0 (10.59) 54/88	180.2 (7.69) 167/188	22.8 (2.72) 18.7/27.8

（要約統計：平均値、[SD]、最小／最大値）
Source: 5.3.4.1-1 IKP/ID33, Table 3

2.7.6.4.1.1.5 治験実施計画書からの重要な逸脱

投与前の検体を除いて、血液採取時間に関する治験実施計画書からの重大な逸脱（規定された検体採取時間から 5 分以上の遅延）が 2 件みられた（被験者 l* で b_1 投与の投与後 2 時間の採血時点で 8 分の遅延及び b_2 投与の投与後 1.75 時間の採血時点で 5 分の遅延、同様に被験者 m* で予備試験の投与後 6.5 時間の採血時点で 5 分の遅延）。

規定された血液採取時間に対する実際の採取時間に関して、さらに軽微な逸脱がみられた。これらの逸脱は、PK 特性の算出時に実際の採取時間を用いたため、試験結果に影響を与えなかった。それ以外の治験実施計画書からの逸脱はみられなかった。

2.7.6.4.1.1.6 投与状況

予備試験では、2 例の被験者が 240 mL の水とともに投与日の朝食終了 5 分前に BG00012 240 mg の単回経口投与を受けた。

主試験中、被験者は投与期間に従って、BG00012 120、240、及び 360 mg（それぞれ投与 b_1、b_2、及び b_3）の単回漸増経口投与を受けた。投与は 240 mL の水とともに各投与期間の投与日の朝食終了 5 分前に実施された。

被験者あたりの総投与量を、以下の表 2.7.6.4.1.1.6-1 に示す。

表 2.7.6.4.1.1.6-1　本試験期間の BG00012 の総投与量

Subject No.	Treatments	Total dose during the study
m*,n*	b_2 (pre-study)	240 mg
i*	b_1 (drop-out)	120 mg
a*,b*,c*,d*,e*,f*,g*,h*,j*,k*,l*,A*	b_1-b_2-b_3	720 mg

Source: 5.3.4.1-1 IKP/ID33, Table 6

2.7.6.4.1.1.7　PK

BG00012 240 mg を投与したときの被験者別の血漿中 MMF 濃度の経時的推移を図 2.7.6.4.1.1.7-1 に示す。

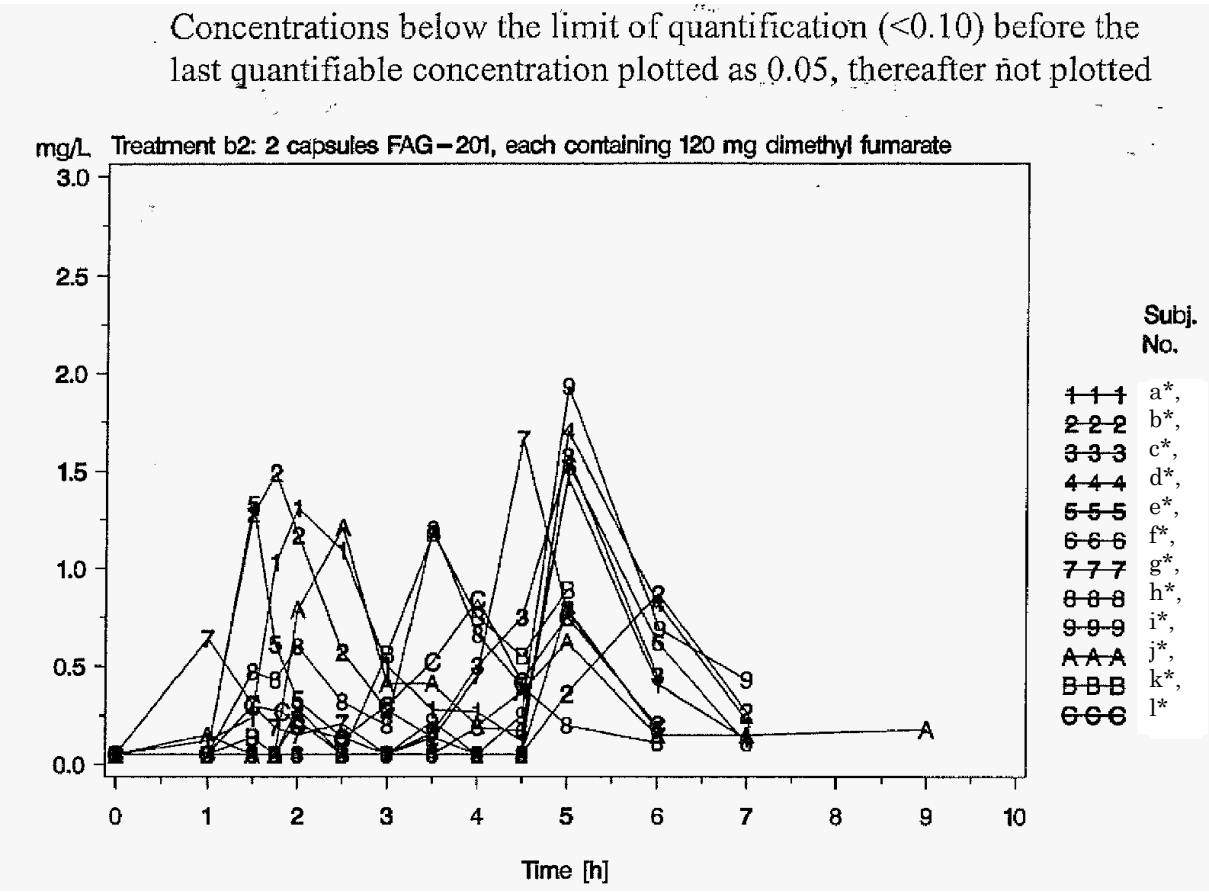


図 2.7.6.4.1.1.7-1　BG00012 240 mg を投与したときの被験者別の血漿中 MMF 濃度の経時的推移

（N=12）
Source: 5.3.4.1-1 IKP/ID33, Figure 3

表 2.7.6.4.1.1.7-1 に、異なる 3 用量の DMF を単回投与したときの MMF の主要及び副次 PK 特性を示す。

表 2.7.6.4.1.1.7-1 健康男性被験者における BG00012（3 用量）単回経口投与後のノンコンパートメント解析による MMF（活性代謝物）の主要及び副次 PK 特性

Pharmacokinetic characteristics [Unit] Analyte: Methyl hydrogen fumarate	Treatment b_1 1 capsule FAG-201 120 mg dimethyl fumarate corresponding to 108.34 mg methyl hydrogen fumarate	Treatment b_2 2 capsules FAG-201 240 mg dimethyl fumarate corresponding to 216.68 mg methyl hydrogen fumarate	Treatment b_3 3 capsules FAG-201 360 mg dimethyl fumarate corresponding to 325.02 mg methyl hydrogen fumarate
Primary target			
$AUC_{0\,t}$ [mg*h/L]	1.17 (1.34) *1.21* *(0.74-2.07)*	2.35 (1.26) *2.16* *(1.63-3.64)*	3.62 (1.36) *3.85* *(2.15-5.51)*
C_{max} [mg/L]	0.56 (1.31) *0.55* *(0.38-0.99)*	1.40 (1.25) *1.48* *(0.84-1.93)*	1.82 (1.37) *1.88* *(1.11-2.76)*
$AUC_{0\text{-}t,norm}$ [kg*h/L]	0.78 (1.32) *0.73* *(0.55-1.32)*	0.79 (1.22) *0.77* *(0.55-1.15)*	0.80 (1.36) *0.84* *(0.48-1.25)*
$C_{max,norm}$ [kg/L]	0.38 (1.38) *0.37* *(0.22-0.62)*	0.47 (1.15) *0.48* *(0.34-0.57)*	0.40 (1.44) *0.39* *(0.25-0.65)*
Secondary target			
Time of appearance [h] ①	2.54 (1.45) *2.00* *(1.00-5.00)*	2.04 (1.34) *1.50* *(1.00-5.00)*	2.34 (1.23) *2.00* *(1.00-4.50)*
t_{max} [h] ①	4.23 (1.52) *4.75* *(1.52-6.00)*	3.86 (1.32) *4.25* *(1.50-5.02)*	4.67 (1.13) *4.75* *(1.50-6.00)*
$MT_{0\text{-}t}$ [h]	4.39 (1.34) *4.64* *(2.22-6.52)*	4.10 (1.20) *3.83* *(3.27-5.48)*	4.82 (1.15) *4.76* *(3.39-5.74)*
$C_{max}/AUC_{0\text{-}t}$ [1/h]	0.48 (1.37) *0.47* *(0.29-0.85)*	0.59 (1.29) *0.62* *(0.40-0.82)*	0.50 (1.25) *0.51* *(0.36-0.82)*
Ratio b_1/b_2 $C_{max,norm}$ [%]	80.71 (1.42) *76.23* *(46.63-141.97)*	n.a.	n.a.
Ratio b_1/b_3 $C_{max,norm}$ [%]	93.91 (1.53) *90.46* *(49.75-233.61)*	n.a.	n.a.
Ratio b_2/b_3 $C_{max,norm}$ [%]	n.a.	116.36 (1.56) *121.00* *(53.24-211.11)*	n.a.
Ratio b_1/b_2 $AUC_{0\text{-}t,norm}$ [%]	99.11 (1.38) *92.82* *(68.05-159.65)*	n.a.	n.a.
Ratio b_1/b_3 $AUC_{0\text{-}t,norm}$ [%]	97.69 (1.47) *92.63* *(48.46-168.07)*	n.a.	n.a.
Ratio b_2/b_3 $AUC_{0\text{-}t,norm}$ [%]	n.a.	98.57 (1.25) *106.77* *(61.60-132.49)*	n.a.

① Times are indicated as arithmetic means (SD)

幾何平均（幾何 SD）及び中央値（範囲）

（N=12）
Source: 5.3.4.1-1 IKP/ID33, Table 4

新規 DMF 製剤の 3 用量での単回経口投与後、LLOQ を上回る未変化体は認められず、ベースライン時の生体フマル酸濃度を上回るフマル酸（二次代謝物）も検出されなかった。活性代謝物である MMF に関して血漿中濃度 - 時間プロファイルの大きな変動が示され、投与後約 2～4 時間及び投与後 5～6 時間の間に血漿中濃度のピークが示された。12 例中 5 例では、これらの時点においてピークが 2 回示された。

この事前の予備試験の結果からは予測できない血漿中濃度 - 時間プロファイルがみられたため、消失速度定数及び算出されたパラメーター（AUC）を決定することができなかった。このため、AUC_{0-t} を吸収量に関する評価項目とした。

統計解析計画書に計画したとおり、ANOVA 手法を用い、90% CI を生物学的同等性の基準と照合して、活性代謝物である MMF の体重に基づく用量で標準化したデータを比較することにより、プロドラッグである DMF の吸収量（AUC_{0-t}）及び速度（C_{max}）に関する用量比例性の検証を行った。上記のとおり、$C_{max, norm}$ の大きな変動のため、$AUC_{0-t, norm}$ のデータのみが生物学的同等性の基準を満たすことから、DMF の PK は吸収量（$AUC_{0-t, norm}$）に関して用量比例性が認められたが、速度パラメーター$C_{max, norm}$ については用量比例性は認められなかった。

用量比例性を示すための追加手順として、次式に示すように、未変換の AUC 又は C_{max} の二次回帰を用量にフィットさせる方法がある：

$AUC/C_{max} = a + b*dose + c*dose^2$

次に、切片（a）及び二次項（c）に関して、統計学的に有意ではない 0 との差について検定を行う。両検定において有意ではないことが証明されれば、用量比例性があると結論付けることができる。

上記の方法より、以下の項が算出された：

	a	b	c
AUC_{0-t}	0.1777	0.0079	$5.73e^{-6}$
C_{max}	-0.6242	0.0116	$-1.27e^{-5}$

AUC_{0-t} 及び C_{max} に関して、それぞれ適合度を $r^2 = 0.6782$ 及び 0.6898 として、切片（a）及び二次項（c）に対する検定統計量（帰無仮説：推定値 = 0）から以下の p 値が得られた。

	切片（a）	二次項（c）
AUC_{0-t}	p = 0.8527	p = 0.7589
C_{max}	p = 0.2026	p = 0.1843

検定により有意ではないことが証明されたため、BG00012 は用量 120～360 mg の間で吸収速度及び吸収量に関して用量比例性を示すと結論付けられる。

2.7.6.4.1.1.8 安全性

2.7.6.4.1.1.8.1 有害事象

本試験でみられた全ての有害事象は、WHOART を用いてコード化されていたため、CSR どおり記載した。

全体で、予備試験期間中に 2 例に 10 件、主試験期間中に 13 例中 12 例（試験中止例を含む）に 39 件の有害事象がみられた。最も多くみられた治験薬と関連ありと判定された有害事象は、skin vasodilatation (flush)で、合計 28 件みられた。予備試験に組み入れられた 2 例に 3 件の flush が発現した。主試験では、BG00012 の用量が増えると有害事象の発現件数が増加した。BG00012 120 mg 投与後に 4 件、BG00012 240 mg 投与後に 10 件の flush がみられた。BG00012 360 mg 投与後には flush が 14 件みられた。

この用量依存性の flush 症状に基づき、[redacted]（[redacted]）の専門家集団は、治験実施計画書で計画された BG00012 の次の用量である 480 mg に進まないことを治験依頼者とともに決定し、第 3 期の終了後に試験を中止した。

2.7.6.4.1.1.8.2 死亡

本試験期間中、死亡は認められなかった。

2.7.6.4.1.1.8.3 その他の重篤な有害事象

本試験期間中、重篤な有害事象（SAE）は認められなかった。

2.7.6.4.1.1.8.4 中止に至った有害事象

1 例の被験者（被験者 i* ）で、第 2 期の事前検査においてアラニン・アミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、乳酸脱水素酵素、及びクレアチニンキナーゼの臨床検査で臨床的に重要な高値を示した。これらの臨床検査値に基づき、本被験者は試験を中止した。安全性追跡調査では、これらの臨床検査値は正常であった（アラニン・アミノトランスフェラーゼのみが 24 U/L と基準値上限をわずかに超えていたが、臨床的に重要ではなかった）。

2.7.6.4.1.1.8.5 その他の重要な有害事象

本試験において、治験薬と関連ありと判定された予測できない有害事象は認められなかった。

2.7.6.4.1.1.8.6 臨床検査値及びバイタルサイン

2.7.6.4.1.1.8.6.1 臨床検査

第2期の事前検査で臨床的に重要な臨床検査値異常により試験を中止した被験者 i* を除いて、安全性臨床検査パラメーターにおいて、その他の臨床的に重要な基準値からの逸脱はみられなかった。

2.7.6.4.1.1.8.6.2 バイタルサイン、身体的所見及び体重

収縮期及び拡張期血圧、同様に脈拍の平均値、中央値、及び各測定値は、事前検査と最終検査、投与後 24 時間の間と比較して大きく変わることはなかった。ECG パラメーターはいずれも事前検査から最終検査まで一定であった。

身体的所見及びその他の所見も安全性に関連するものはみられなかった。

2.7.6.4.1.1.9 結論

(1) PK

活性代謝物である MMF の C_{max} データに大きな変動があったため、統計解析計画書で計画され

た方法に加えて、未変換の AUC_{0-t} 及び C_{max} データの用量への二次回帰フィッティング、及び有意ではないことを確認するための切片並び二次項の検定を実施した結果、新規の DMF 製剤の用量比例性が示された。

この方法を用いて、新規の DMF 製剤の吸収速度及び吸収量は、経口投与量 120 mg から 360 mg 間で用量比例性が認められた。

(2) 安全性

主試験で最も多くみられた有害事象は、vasodilatation (flush)であり、フマル酸投与時にみられる既知の反応であった。その他の本試験中にみられた又は治験薬と関連ありと判定された有害事象についても同様にフマル酸投与時にみられる既知の反応であった（gastrointestinal disturbances、myalgia、及び headache）。BG00012 の消化器系の忍容性は、Fumaderm®よりもはるかに優れていた。

BG00012 の用量が増えると、skin vasodilatation (flush)の発現頻度も上昇した。この結果に基づき、[redacted]の専門家集団は 480 mg の用量に進まないこと、及び本試験を 360 mg 投与期間終了後に中止することを治験依頼者とともに決定した。

安全性臨床検査パラメーター及びバイタルサインのパラメーターにおいて、安全性に関連する変化は 1 例を除いてみられなかった。本被験者は、第 2 期の事前検査において臨床的に重要な臨床検査値異常のため試験を中止した。これらの臨床検査値の上昇は、治験薬と関連なしと判定された。翌日の追加検査では、ほぼ基準値となった。

本試験期間中、死亡、SAE、及び治験薬との関連ありと判定された未知の有害事象は認められなかった。

2.7.6.4.1.2 109HV101 試験

記載箇所：[5.3.4.1-2]

2.7.6.4.1.2.1 試験方法の要約

表 2.7.6.4.1.2.1-1 試験方法の要約

項目	内容
治験の標題	A Single-Center, Randomized, Blinded, Placebo- and Active-Controlled Study to Evaluate the QTc Interval Prolongation Potential of BG00012 When Administered to Healthy Volunteers
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： 健康被験者に BG00012 を投与した際に BG00012 の補正 QT（QTc）間隔延長作用の有無について評価する。 副次目的： ● BG00012 の安全性及び忍容性を評価する。 ● BG00012 の単回投与による薬物動態（PK）パラメーターを評価する。
治験方法	BG00012 が QT/QTc 間隔を延長するか否かを評価するため、約 52 例の健康被験者を単施設無作為化部分盲検プラセボ及び実薬対照 4 群 4 期クロスオーバー試験に登録することとした。 被験者を性別により層別化した 4 つの投与順序のうちのいずれかに無作為割付けした。各被験者は異なる 4 つの投与期間に BG00012 240 mg（Study Drug 1：SD1）、360 mg（SD2）、プラセボ（PBO）、及びモキシフロキサシン 400 mg（実薬：AC）の単回経口投与を受けることとした。
治験の対象	健康成人
全ての選択基準	特に規定のない限り、健康被験者は以下の選択基準を満たさなければならないこととした。 (1) 同意文書に署名及び日付を記載でき、保護法で規定されている保健情報（PHI：protected health information）開示と使用を承諾した者 (2) 18～45 歳の健康被験者 (3) 体格指数（BMI）が 19～30 kg/m^2 の者 (4) 女性被験者は閉経後 12 ヵ月以上、避妊手術を受けている、避妊法（バリア避妊法と殺精子剤、子宮内器具とバリア避妊法又は殺精子剤、経口避妊薬とバリア避妊法又は殺精子剤）に明記されている方法のうち 2 つを試験期間中に実施する者。避妊法は試験完了後 1 週間まで使用することとし、妊娠可能な女性はスクリーニング時及びベースライン時に血清妊娠検査が陰性でなければならないこととした。男性被験者はバリア避妊法を使用することに同意することとした。
全ての除外基準	特に規定のない限り、健康被験者は無作為割付け時に以下の除外基準に抵触する場合は、除外することとした。 (1) 心血管系疾患（高血圧、不整脈、心不全、QT 延長症候群、又は QT/QTc

項目	内容
	間隔の延長を生じるその他の病状／疾患など）の既往歴を有する者 (2) QT/QTc 間隔の著明な延長がみられる者（治験薬投与前に 450 msec を超える QT/QTc 間隔が繰り返し認められるなど） (3) QT/QTc 間隔を延長することが知られている併用薬剤を治験薬投与 2 日前までの 3 ヵ月以内に使用した者（QT/QTc 間隔を延長する薬剤の情報源は http://www.arizonacert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.htm#を用いた。） (4) 治験責任医師により判断された、切除された皮膚悪性腫瘍を除く悪性疾患の既往歴を有する者 (5) 治験責任医師により判断された臨床的に重大なアレルギーを持つ者 (6) 臨床的に重大な内分泌疾患、血液疾患、肝疾患、免疫疾患、代謝疾患、泌尿器疾患、肺疾患、神経疾患、皮膚疾患、精神疾患、及び腎疾患、又はその他の重大な疾患の既往歴を有すると治験責任医師により判断された者 (7) 治験責任医師により判断された薬物又はアルコール乱用歴のある者、尿薬物検査で陽性、若しくは治験薬投与 2 日前のスクリーン時に呼気アルコール検査で陽性の者 (8) 治験責任医師により判断されたニコチン乱用又は中毒の既往歴のある者 (9) 治験薬投与 2 日前までの 48 時間以内に何らかの処方薬又は一般用医薬品（アセトアミノフェン及び経口避妊薬を除き、漢方薬を含む）の投与を受けた者 (10) 治験薬投与 2 日前までの 3 ヵ月以内に手術を受けた者（簡単な美容外科手術及び軽微な口腔外科手術を除く） (11) 治験責任医師により判断された臨床的に重要な血液学的及び血液化学的検査値異常を有する者 (12) スクリーニング時に C 型肝炎ウィルス抗体、B 型肝炎ウィルス表面抗原又はヒト免疫不全ウィルス抗体に対して陽性の者 (13) BG00012 及び／又は FUMADERM®の投与を以前に受けたことがある者 (14) 治験薬投与 2 日前までの 3 ヵ月以内に他の治験薬若しくは研究目的の使用として承認された治療を受けた者 (15) 治験薬投与 2 日前までの 2 ヵ月以内に重篤な感染症（肺炎、敗血症など）が認められた者 (16) 試験期間中に妊娠中、授乳中、又は妊娠を検討している女性 (17) 治験薬投与 2 日前までの 1 ヵ月以内に献血（1 単位以上）をした者 (18) 治験薬投与 2 日前までの 48 時間以内に激しい運動（治験責任医師による判断）をした者 (19) 治験薬投与 2 日前までの 48 時間以内に飲酒した者 (20) 現在、他の薬剤、生物製剤、又は医療機器の治験、その他の臨床試験に参加している者 (21) 計画どおり来院できない何らかの（身体的、精神的、又は社会的）状態を含めて、本治験実施計画書の要件を遵守する意思がないか又はできない者

項目	内容
	(22) 治験責任医師又は治験依頼者より、その他の理由により本試験参加に適さないと判断された者
目標症例数及び解析対象例数	目標症例数：52 例 ［目標症例数の設定根拠］ 総症例数 52 例（評価可能症例 48 例）により、対応のある t 検定に基づき QTc 間隔のベースライン時からの変化量に関して BG00012 投与とプラセボ投与との間で 5 msec の差を検出する 90%の検出力が得られた。BG00012 投与とプラセボ投与との差の標準偏差（SD）を 10.4 msec、脱落率を 7%と仮定している。 組入れ例数（無作為化された被験者）：54 例 総投与症例数（無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者）：54 例 PK 解析対象集団（BG00012 の投与を 1 回以上受け、血漿中濃度測定値が 3 つ以上ある全ての被験者）：BG00012 240 mg（SD1）群 51 例、BG00012 360 mg（SD2）群 51 例 安全性解析対象集団（割り付けられた治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者）：SD1 51 例、SD2 51 例、PBO 53 例、AC 52 例 心電図（ECG）データ解析対象集団（いずれの投与期間においても投与前日及び投与日の ECG 測定を完了した被験者：SD1 51 例、SD2 51 例、PBO 53 例、AC 52 例
被験薬/ロット番号	BG00012：フマル酸ジメチル 投与方法：BG00012 の 120 mg カプセル剤 2 個及びプラセボカプセル 1 個、計 240 mg を単回経口投与（SD1）又は BG00012 の 120 mg カプセル剤 3 個、計 360 mg を単回経口投与（SD2） ロット番号：[redacted]
陽性対照薬/ロット番号	実薬対照（AC）：モキシフロキサシン 投与方法：モキシフロキサシン 400 mg 錠 1 錠を単回経口投与 ロット番号：[redacted]
対照薬／ロット番号	プラセボ（PBO）：BG00012 のプラセボ 投与方法：プラセボカプセル 3 個を単回経口投与
投与期間	投与期間： 各投与期間は 4 日間（−2 日目、−1 日目、1 日目、2 日目）であり、−2 日目には被験者はベースライン時検査を受けた。−1 日目にはホルターECG モニターをつけ、ECG 測定を行った。1 日目には治験薬を投与し、ホルターECG 測定を実施した。2 日目には最終臨床検査用検体を採取し、バイタルサインとともに身体検査を実施し、被験者は退院した。 追跡調査期間： 投与期間の間には 7〜12 日間の休薬期間を設けた。被験者が 4 番目の最終投与期間を終了したとき、その投与期間の 2 日目は追跡調査検査及び評価を実施する最終来院日とした。

項目	内容
評価項目	有効性評価項目： 該当なし PK 評価項目： フマル酸モノメチル（MMF）について、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）、消失半減期（$t_{1/2}$） PK/PD 評価項目： QTc に変化が示された時のみ、実施すると計画されていたが、変化が認められなかったため、実施しなかった。 安全性評価項目： 身体的検査（バイタルサインなど）、体重、12 誘導 ECG、有害事象、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、妊娠検査、及び併用薬 探索的（PD）評価項目：投与日の治験薬投与の 1 時間前及び 2 時間後におけるギ酸及びメタノール（DMF の代謝物）の定量
解析方法	人口統計学的及びベースライン時の疾患特性： 人口統計学的データ及びベースライン時の背景データについては、割り付けられた投与順序ごとに頻度分布及び／又は基本的な要約統計量（平均値、SD、中央値、及び範囲）により要約した。投薬遵守データ（投与された被験者数）は投与順序及び治験薬投与ごとに要約した。 有効性：該当なし PK： クリアランス（Cl/F）、分布容積（Vd/F）、$t_{1/2}$、AUC_{last}、及び $AUC_{0-\infty}$などの PK パラメーターは [redacted]（[redacted]）を用いてノンコンパートメント法により算出した。C_{max} は各被験者に観察された MMF の最高血漿中濃度と定義した。計算には、実際に検体を採取した時間を用いた。 PK パラメーターはそれぞれ、平均値、SD、中央値、最小値、及び最大値を用いて BG00012 の用量群ごとに要約した。全ての PK パラメーターに関する BG00012 の両用量群の要約を性別、体重別（中央値以上及び中央値未満）、及び年齢別（中央値以上及び中央値未満）に示した。 薬力学（PD）： 投与日の治験薬投与の 1 時間前及び 2 時間後のギ酸濃度を示した。詳細は別報（5.3.4.1-2 109HV101, 16.1.14 項）に示した。

項目	内容
	PK/PD： 典型的な PK/PD 分析を検討していたが、いずれの ECG パラメーターにも 30 msec 超のベースライン時からの最大変化が認められないことから実施しなかった。 安全性： ECG：ホルターECG モニタリングにより抽出された全ての ECG を eResearch Technology Inc.（eRT 社）で評価した。投与の割付け及び投与順に対して盲検化された複数の評価者が個々の被験者について ECG を評価した。eRT 社の標準業務手順書に従い、正常及び異常な ECG について、評価者の個体間変動及び個体内変動の程度を盲検下で評価した。eRT 社から評価者の個体間変動及び個体内内変動に関する品質保証報告書は、要求により別途提供可能である。 ECG に関する統計手法：主たる補正法は、個別の被験者データを用いた補正法とし、補正式は $QTc = QT/a\sqrt{RR}$ とした。また、QT 間隔は Bazett 法及び Fridericia 法の補正式に基づき心拍数に対して補正した。 QT/QTc 間隔データの解析：各評価時点における QTc 間隔及びベースライン時からの変化量に関する要約統計量（平均値、中央値、SD など）を解析した。性別に示した要約統計量も提示した。QTc 間隔のベースライン時からの変化量（ΔΔQTc）に関して BG00012 の各用量群とプラセボ群との差、並びに実薬対照群とプラセボ群との差を評価した。主要比較は、BG00012 360 mg とプラセボとの比較とした。投与順序間での多重比較における有意水準の調整は行わなかった。BG00012 の各用量群、モキシフロキサシン群、及びプラセボ群の間での比較に関して、未補正及び Bonferroni 補正法を用いて補正した時点を対応させたデータの差とその片側 95%信頼区間（CI）を提示した。これらのデータの解析には、クロスオーバー試験に対する分散分析混合モデルを用いた。このモデルから求めた調整した差及び 95% CI も提示した。ベースライン後の値として 1 日目（投与日）の平均値を用い、ベースライン値として−1 日目における全時点の平均値を用いた時間平均解析も実施した。 QTc 間隔及び／又は QTc 間隔のあらかじめ規定した変化量の上限値以上を示した被験者数及びその割合に関して、カテゴリー解析の結果を提示した。 特別な PK/PD モデル：特別な PK/PD 解析において、QTcI のベースライン時からの平均変化量と BG00012 及びその代謝物（MMF）の血漿中濃度との関係を探索した。 線形混合効果モデルは、ΔQTcI と血漿中濃度（固定効果として）の比較を、モデルに含めた被験者を変量効果として算出した。 有害事象：Treatment emergent adverse event（TEAE：試験治療下で発現した有害事象）を治験薬別に要約した。 臨床検査評価：高値／低値への変動を治験薬別に要約した。
治験責任医師	[redacted], [redacted]

項目	内容
治験実施医療機関	[redacted]（[redacted]）
公表論文	なし
試験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の観察日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の観察日）
試験進行状況	完了（報告日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.6.4.1.2.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4.1.2.2-1 に示す。

本第 I 相試験において、米国の 1 施設で全例が登録された。組み入れられた 54 例のうち、13 又は 14 例を 4 つの異なる治験薬投与を含む 4 つの投与順序のうちのいずれかに無作為割付けした。54 例全例が治験薬投与を 1 回以上受け、51 例（94%）が試験を完了し、3 例（6%）が本試験から脱落した。

表 2.7.6.4.1.2.2-1　被験者の内訳

Page 1 of 5
Subject accountability by sequence
Part 1: overall and treatment period 1

	SD2-AC-SD1-PBO	SD1-SD2-PBO-AC	PBO-SD1-AC-SD2	AC-PBO-SD2-SD1	Total
Number of subjects randomized	13 (100)	13 (100)	14 (100)	14 (100)	54 (100)
Total number of subjects withdrawn	0	0	2 (14)	1 (7)	3 (6)
Adverse Event	0	0	0	1 (7)	1 (2)
Lost to follow-up	0	0	1 (7)	0	1 (2)
Consent withdrawn	0	0	0	0	0
Investigator decision	0	0	0	0	0
Subject non-compliance	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0
Other	0	0	1 (7)	0	1 (2)
Number of subjects dosed in Period 1	13 (100)	13 (100)	14 (100)	14 (100)	54 (100)
Number of subjects withdrawn during Treatment Period 1	0	0	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
Abbreviations: SD1=240 mg of BG00012, SD2=360 mg of BG00012, PBO=Placebo for BG00012, and AC=400 mg of moxifloxacin (active control).

SOURCE: BG12HV/109HV101/CSR/T-SUBJACCT-SEQ.SAS　　DATE: 05FEB2007

表 2.7.6.4.1.2.2-1　被験者の内訳

Page 2 of 5
Subject accountability by sequence
Part 1: overall and treatment period 1

	SD2-AC-SD1-PBO	SD1-SD2-PBO-AC	PBO-SD1-AC-SD2	AC-PBO-SD2-SD1	Total
Number of subjects withdrawn during washout prior to Treatment Period 2	0	0	2 (14)	1 (7)	3 (6)
Adverse Event	0	0	0	1 (7)	1 (2)
Lost to follow-up	0	0	1 (7)	0	1 (2)
Consent withdrawn	0	0	0	0	0
Investigator decision	0	0	0	0	0
Subject non-compliance	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0
Other	0	0	1 (7)	0	1 (2)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
Abbreviations: SD1=240 mg of BG00012, SD2=360 mg of BG00012, PBO=Placebo for BG00012, and AC=400 mg of moxifloxacin (active control).

SOURCE: BG12HV/109HV101/CSR/T-SUBJACCT-SEQ.SAS　　DATE: 05FEB2007

表 2.7.6.4.1.2.2-1　被験者の内訳

Page 3 of 5
Subject accountability by sequence
Part 2: treatment period 2

	SD2-AC-SD1-PBO	SD1-SD2-PBO-AC	PBO-SD1-AC-SD2	AC-PBO-SD2-SD1	Total
Number of subjects dosed in Period 2	13 (100)	13 (100)	12 (86)	13 (93)	51 (94)
Number of subjects withdrawn during Treatment Period 2	0	0	0	0	0
Number of subjects withdrawn during washout prior to Treatment Period 3	0	0	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
Abbreviations: SD1=240 mg of BG00012, SD2=360 mg of BG00012, PBO=Placebo for BG00012, and AC=400 mg of moxifloxacin (active control).

SOURCE: BG12HV/109HV101/CSR/T-SUBJACCT-SEQ.SAS　　DATE: 05FEB2007

表 2.7.6.4.1.2.2-1　被験者の内訳

Page 4 of 5
Subject accountability by sequence
Part 3: treatment period 3

	SD2-AC-SD1-PBO	SD1-SD2-PBO-AC	PBO-SD1-AC-SD2	AC-PBO-SD2-SD1	Total
Number of subjects dosed in Period 3	13 (100)	13 (100)	12 (86)	13 (93)	51 (94)
Number of subjects withdrawn during Treatment Period 3	0	0	0	0	0
Number of subjects withdrawn during washout prior to Treatment Period 4	0	0	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
Abbreviations: SD1=240 mg of BG00012, SD2=360 mg of BG00012, PBO=Placebo for BG00012, and AC=400 mg of moxifloxacin (active control).

SOURCE: BG12HV/109HV101/CSR/T-SUBJACCT-SEQ.SAS　　DATE: 05FEB2007

表 2.7.6.4.1.2.2-1　被験者の内訳

Page 5 of 5
Subject accountability by sequence
Part 4: treatment period 4

	SD2-AC-SD1-PBO	SD1-SD2-PBO-AC	PBO-SD1-AC-SD2	AC-PBO-SD2-SD1	Total
Number of subjects dosed in Period 4	13 (100)	13 (100)	12 (86)	13 (93)	51 (94)
Number of subjects withdrawn during Treatment Period 4	0	0	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
Abbreviations: SD1=240 mg of BG00012, SD2=360 mg of BG00012, PBO=Placebo for BG00012, and AC=400 mg of moxifloxacin (active control).

SOURCE: BG12HV/109HV101/CSR/T-SUBJACCT-SEQ.SAS　　DATE: 05FEB2007

Source: 5.3.4.1-2 109HV101, Table 10-1

2.7.6.4.1.2.3 登録中止の内訳

3 例（6%）が試験から脱落した。3 例のうち、1 例（2%）は第 1 期の投与期間中プラセボ投与後追跡不能となり、1 例は第 1 期の投与期間中に静脈内アクセスが困難で採血できないことにより試験から脱落した。また、1 例（被験者 403* ）は第 1 期の投与期間中モキシフロキサシン投与後の有害事象（浮動性めまい、胸膜痛、筋緊張）により試験から脱落した。

2.7.6.4.1.2.4 被験者の背景

2.7.6.4.1.2.4.1 人口統計学的特性

本試験に登録された被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.4.1.2.4.1-1 に示す。

健康成人被験者 54 例が本試験で無作為化され、被験者は 19～44 歳（中央値 25.0 歳）であり、59%が男性で、70%が白人であった。4 つの投与順序の群において、年齢、性別、人種、及び BMI に不均衡は認められなかった。SD2-AC-SD1-PBO の投与順序では年齢の中央値が被験者全体の中央値よりも若干高かった（30.0 歳対 25.0 歳）。BMI では全般的に不均衡はみられず、SD1-SD2-PBO-AC の投与順序の群では全体の体重の中央値より約 5 kg 軽く、PBO-SD1-AC-SD2 の投与順序の群では約 8 kg 重かった。

表 2.7.6.4.1.2.4.1-1　人口統計学的特性

Page 1 of 2

	SD2-AC-SD1-PBO	SD1-SD2-PBO-AC	PBO-SD1-AC-SD2	AC-PBO-SD2-SD1	Total
Number of subjects dosed	13 (100)	13 (100)	14 (100)	14 (100)	54 (100)
Age (yrs)					
<20	0	1 (8)	0	0	1 (2)
20-29	6 (46)	10 (77)	8 (57)	10 (71)	34 (63)
30-39	3 (23)	2 (15)	2 (14)	4 (29)	11 (20)
40-45	4 (31)	0	4 (29)	0	8 (15)
n	13	13	14	14	54
Mean	32.5	24.1	29.8	26.9	28.3
s.d.	8.61	4.68	8.88	6.15	7.76
Median	30.0	23.0	26.5	25.5	25.0
Min., Max.	21, 44	19, 35	20, 42	20, 38	19, 44
Gender					
Male	8 (62)	8 (62)	8 (57)	8 (57)	32 (59)
Female	5 (38)	5 (38)	6 (43)	6 (43)	22 (41)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
Abbreviations: SD1=240 mg of BG00012, SD2=360 mg of BG00012, PBO=Placebo for BG00012, and AC=400 mg of moxifloxacin (active control).

SOURCE: BG12HV/109HV101/CSR/T-DEMOG.SAS　　DATE: 05FEB2007

表 2.7.6.4.1.2.4.1-1　人口統計学的特性

Page 2 of 2
Demography

	SD2-AC-SD1-PBO	SD1-SD2-PBO-AC	PBO-SD1-AC-SD2	AC-PBO-SD2-SD1	Total
Race					
American Indian or Alaska Native	0	0	0	1 (7)	1 (2)
Asian	0	1 (8)	1 (7)	2 (14)	4 (7)
Black or African American	3 (23)	1 (8)	2 (14)	0	6 (11)
Native Hawaiian or Other Pacific-Islander	0	0	0	0	0
White	9 (69)	10 (77)	8 (57)	11 (79)	38 (70)
Other	1 (8)	1 (8)	3 (21)	0	5 (9)
Weight (kg)					
n	13	13	14	14	54
Mean	71.39	70.42	80.42	70.90	73.37
s.d.	13.827	9.531	11.067	9.058	11.483
Median	72.50	67.70	80.30	71.70	72.50
Min., Max.	47.0, 97.5	57.7, 88.5	64.1, 104.0	53.3, 87.5	47.0, 104.0
BMI (kg/m^2)					
n	13	13	14	14	54
Mean	23.87	24.08	26.94	23.80	24.70
s.d.	3.162	3.236	2.451	2.601	3.094
Median	23.50	24.70	27.90	23.60	24.95
Min., Max.	18.5, 29.9	19.7, 30.4	20.9, 29.3	20.2, 30.1	18.5, 30.4

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
Abbreviations: SD1=240 mg of BG00012, SD2=360 mg of BG00012, PBO=Placebo for BG00012, and AC=400 mg of moxifloxacin (active control).

SOURCE: BG12HV/109HV101/CSR/T-DEMOG.SAS　　DATE: 05FEB2007

Source: 5.3.4.1-2 109HV101, Table 10-2

2.7.6.4.1.2.4.2 ベースラインの疾患特性

神経系、頭部・耳・目・鼻・喉（HEENT）系、及び筋骨格系における既往症が最も多く報告された。4 つの投与順序の群では全般的に不均衡は認められず、神経系における各投与順序の群間の差の範囲が大きかった（3 例［21%］～7 例［50%］）。

2.7.6.4.1.2.4.3 前治療及び併用療法

2.7.6.4.1.2.4.3.1 前治療

治験薬投与前の治療については記録されなかった。

2.7.6.4.1.2.4.3.2 併用療法

4 種類の治療法における処方薬及び一般用医薬品を含む全ての併用療法並びに非薬物併用療法を、それぞれ表 2.7.6.4.1.2.4.3.2-1 及び表 2.7.6.4.1.2.4.3.2-2 に示す。

投与期間にかかわらず、パラセタモールが最も多く報告された併用療法であり、全体で 10 例（20%）に投与された。併用療法の全使用状況は投与期間に渡って同様であった。試験結果に影響を及ぼす可能性のある特記すべき傾向や兆候は何ら認められなかった。

報告された非薬物療法は、治療食、栄養補給、寒冷圧迫療法などであった。

表 2.7.6.4.1.2.4.3.2-1　併用療法

Page 1 of 2

	Placebo	Moxiflo -xacin	BG00012 240 mg	BG00012 360 mg	Total BG00012
Number of subjects dosed	53 (100)	52 (100)	51 (100)	51 (100)	51 (100)
Number of subjects taking any concomitant medication	14 (26)	10 (19)	12 (24)	16 (31)	19 (37)
PARACETAMOL	6 (11)	4 (8)	4 (8)	9 (18)	10 (20)
CILEST	4 (8)	4 (8)	4 (8)	4 (8)	4 (8)
IBUPROFEN	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)	2 (4)
ALKA-SELTZER PLUS	0	0	1 (2)	0	1 (2)
ANBESOL	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)
CALCIUM CARBONATE	0	0	0	1 (2)	1 (2)
CLAVULIN	0	0	0	1 (2)	1 (2)
CLINDAMYCIN	0	0	0	1 (2)	1 (2)
CLOTRIMAZOLE	0	0	1 (2)	0	1 (2)
HORMONAL CONTRACEPTIVES FOR SYSTEMIC USE	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
HYDROCORTISONE	1 (2)	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)
KETOROLAC TROMETHAMINE	0	0	0	1 (2)	1 (2)
LORATADINE	0	0	1 (2)	0	1 (2)
METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	0	0	0	1 (2)	1 (2)
NITE-TIME COLD MEDICINE	0	0	0	1 (2)	1 (2)
OXYCODONE	0	0	0	1 (2)	1 (2)
OXYMETAZOLINE HYDROCHLORIDE	0	0	0	1 (2)	1 (2)
PANADEINE CO	0	0	0	1 (2)	1 (2)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Medications are presented in decreasing order of total incidence.

SOURCE: BG12HV/109HV101/CSR/T-CONMEDS.SAS　　DATE: 05FEB2007

表 2.7.6.4.1.2.4.3.2-1　併用療法

Page 2 of 2

	Placebo	Moxiflo -xacin	BG00012 240 mg	BG00012 360 mg	Total BG00012
SODIUM BICARBONATE	0	0	0	1 (2)	1 (2)
TETANUS TOXOID	0	0	0	1 (2)	1 (2)
HALL'S MENTHO-LYPTUS	0	1 (2)	0	0	0
MARVELON	1 (2)	0	0	0	0
PSEUDOEPHEDRINE HYDROCHLORIDE	1 (2)	0	0	0	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Medications are presented in decreasing order of total incidence.

SOURCE: BG12HV/109HV101/CSR/T-CONMEDS.SAS　　DATE: 05FEB2007

Source: 5.3.4.1-2 109HV101, Table 14.1-5

表 2.7.6.4.1.2.4.3.2-2　非薬物療法

	Placebo	Moxiflo -xacin	BG00012 240 mg	BG00012 360 mg	Total BG00012
Number of subjects dosed	53 (100)	52 (100)	51 (100)	51 (100)	51 (100)
Number of subjects taking any concomitant non-drug therapy	0	2 (4)	1 (2)	3 (6)	4 (8)
COLD COMPRESS THERAPY	0	1 (2)	0	2 (4)	2 (4)
MEDICAL DIET	0	1 (2)	1 (2)	0	1 (2)
NUTRITIONAL SUPPORT	0	0	0	1 (2)	1 (2)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Therapies are presented in decreasing order of total incidence.

SOURCE: BG12HV/109HV101/CSR/T-NONDRUG.SAS　　DATE: 05FEB2007

Source: 5.3.4.1-2 109HV101, Table 14.1-6

2.7.6.4.1.2.5 治験実施計画書からの重要な逸脱

大部分の逸脱は、来院報告、検体採取又は治験実施計画書で規定された許容範囲外に関するものであった。例として、大半の被験者が治験薬投与の 2 日前に実施する身体検査を投与前日に実施し、規定された許容範囲外から数分以内に検体を採取した。2 例（被験者 [redacted] 及び被験者 [redacted]）は、本試験登録前 3 ヵ月以内に他の治験に参加していた。

11 例が併用禁止薬物を投与した。本試験の解析から除外すべき治験実施計画書からの逸脱はなかった。

BG00012 240 mg 投与後に採取した被験者 [redacted] の全ての検体は定量限界未満であった。この結果は繰り返し行った生体試料分析により確認された。治験実施医療機関は本被験者が規定どおりに治験薬の投与を受けていたかを検証するため、被験者と連絡を取り、記録を確認した。

2.7.6.4.1.2.6 投与状況

各被験者は、いずれかの投与順序の 4 つの各投与期間において規定された 4 種類の治療法のうち 1 種類ずつ単回投与を受けた。1 種類の治療法しか受けなかった 2.7.6.4.1.2.3 項で記載した 3 例を除き、全被験者が全ての所定の投与を受けた。本試験で割り付けられた投与において過誤の報告はなかった。

2.7.6.4.1.2.7 有効性

該当なし。

2.7.6.4.1.2.8 PK 及び PD

2.7.6.4.1.2.8.1 PK 解析

BG00012 240 mg 及び 360 mg 投与後の PK パラメーターを表 2.7.6.4.1.2.8.1-1 に、各用量投与後の平均血漿中 MMF 濃度の経時的推移を図 2.7.6.4.1.2.8.1-1 に示す。

図及び結果の概要より、240 mg から 360 mg までの MMF 濃度の増加には用量比例性が認められた。平均 Cl/F 値は用量間でほぼ同一であり、平均 $AUC_{0-\infty}$値は 240 mg から 360 mg まで約 1.5 倍増加した。C_{max} は投与後ほぼ同一の時間（t_{max}）にみられた。C_{max} の平均値は用量比を若干下回ったものの、中央値は良好な用量比例性を示した。見かけの分布容積（Vd/F）の平均値は 360 mg 投与後やや大きい Vd/F 値を示したが、これはその用量でのより大きな SD により影響された可能性があった。中央値はより適切な比較値となり、両用量から得られた Vd/F の中央値はほぼ同一であった。$t_{1/2}$ の値もほぼ同一であり、用量比例性が確認された。

体重及び年齢は、中央値以上及び中央値未満に分けて要約した。正式な統計学的比較を実施しなかったが、体重及び年齢のデータは男性と比較して女性で、体重が重い被験者と比較して体重が軽い被験者で曝露量が多くなる傾向がみられた。女性は男性と比べて体重が軽い傾向があるので、体重と性別の因子は混同される可能性があった。年齢の中央値は 25 歳と低く、被験者の年齢の範囲で差がないことが予想され、年齢に関する差はみられなかった。

表 2.7.6.4.1.2.8.1-1 BG00012 240 mg 及び 360 mg 投与後の PK パラメーター

Page 1 of 2

	BG00012 240 mg	BG00012 360 mg
AUCinf (hr*ug/mL)		
n	49	48
Mean	3.371	5.006
SD	1.0109	1.4295
Median	3.340	5.185
Min, Max	1.28, 6.20	1.74, 8.36
Cmax (ug/mL)		
n	50	51
Mean	2.153	2.740
SD	0.9498	1.0662
Median	1.910	2.780
Min, Max	0.69, 4.94	0.77, 4.75
AUClast (hr*ug/mL)		
n	49	48
Mean	3.354	4.960
SD	1.0095	1.4203
Median	3.330	5.165
Min, Max	1.27, 6.19	1.58, 8.35
t max (hr)		
n	50	51
Mean	2.56	2.60
SD	1.013	1.192
Median	2.50	2.00
Min, Max	1.0, 5.0	1.0, 6.0
t 1/2 (hr)		
n	49	48
Mean	0.5742	0.6311
SD	0.12109	0.19088
Median	0.5550	0.5780
Min, Max	0.361, 0.973	0.418, 1.390
Apparent Clearance (L/hr)		
n	49	48
Mean	78.39	80.06
SD	26.871	32.274
Median	71.90	69.50
Min, Max	38.7, 187.0	43.0, 207.0

SOURCE: BG12HV/109HV101/CSR/T-PK.SAS DATE: 12FEB2007

表 2.7.6.4.1.2.8.1-1 BG00012 240 mg 及び 360 mg 投与後の PK パラメーター

Page 2 of 2

	BG00012 240 mg	BG00012 360 mg
Apparent Volume of Distribution (L)		
n	49	48
Mean	64.07	72.69
SD	23.870	43.521
Median	59.80	58.90
Min, Max	36.3, 152.0	40.6, 320.0

SOURCE: BG12HV/109HV101/CSR/T-PK.SAS DATE: 12FEB2007

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

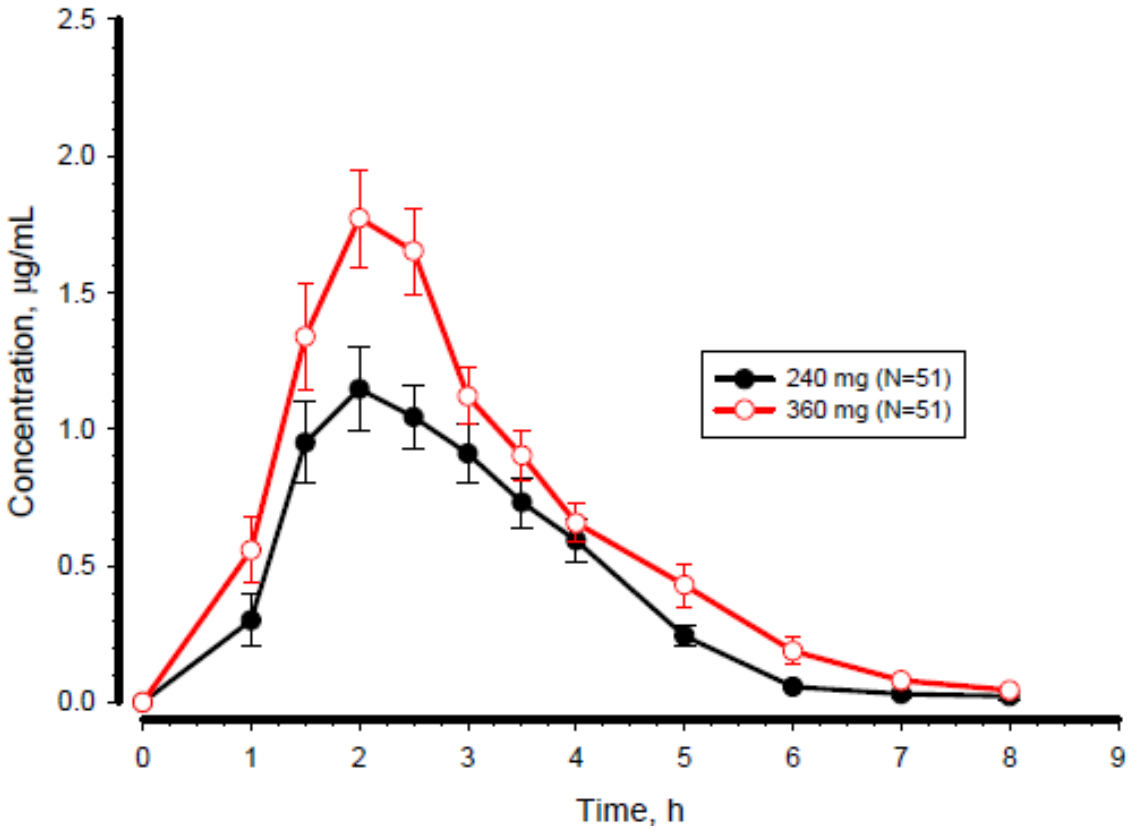


図 2.7.6.4.1.2.8.1-1 BG00012 240 mg 及び 360 mg 単回投与後の平均血漿中 MMF 濃度の経時的推移

平均値 ± 標準誤差
Source: 5.3.4.1-2 109HV101, Figure 11-1

2.7.6.4.1.2.8.2 PD 解析

BG00012 投与の 1 時間前及び 2 時間後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定量限界未満であった。ギ酸濃度の平均値は、BG00012 の用量とともに増加しなかった。

2.7.6.4.1.2.9 安全性

2.7.6.4.1.2.9.1 有害事象

本試験でみられた全ての有害事象は、MedDRA バージョン 9.1 を用いてコード化した。

有害事象の発現率の要約を表 2.7.6.4.1.2.9.1-1 に示す。

プラセボ又は AC（モキシフロキサシン）の投与期間と比較して、BG00012 の投与期間で多くの被験者から有害事象が報告された。有害事象のみられた被験者数は、プラセボ、AC、BG00012 240 mg、及び 360 mg の投与期間でそれぞれ、17 例（32%）、18 例（35%）、42 例（82%）、及び 45 例（88%）であった。有害事象が報告された被験者の発現率は、BG00012 の用量の増加に伴って上昇した。治験薬との因果関係について、治験責任医師により「おそらく関連性あり」又は「関連あり」と判定された有害事象を報告した被験者数は、プラセボ、AC、BG00012 240 mg、及び 360 mg の投与期間でそれぞれ、4 例（8%）、8 例（15%）、42 例（82%）、及び 45 例（88%）であった。有害事象の治験薬との因果関係は保守的に報告されるため、「おそらく関連性あり」又は「関連あり」と判定された有害事象は「BG00012 との因果関係が否定できない有害事象」と考えられた。1 例（被験者 403* ）が有害事象のため、本試験から脱落した。

最もよくみられた有害事象の器官別大分類（SOC）は、血管障害（48 例、94%）、皮膚および皮下組織障害（18 例、35%）、並びに神経系障害（16 例、31%）であった。

BG00012 の投与期間中によくみられた有害事象は、潮紅（プラセボ、AC、BG00012 240 mg、及び 360 mg の投与期間でそれぞれ 2%、0%、73%、及び 84%）、そう痒症（それぞれ 0%、0%、18%、及び 18%）、悪心（それぞれ 0%、12%、10%、及び 14%）、及び悪寒（それぞれ 0%、0%、2%、及び 12%）であった。

表 2.7.6.4.1.2.9.1-1　本試験における有害事象の発現率の要約

Page 1 of 2

	Placebo	Moxifloxacin	BG00012 240 mg	BG00012 360 mg	Total BG00012
Number of subjects dosed	53 (100)	52 (100)	51 (100)	51 (100)	51 (100)
Number of subjects with an adverse event	17 (32)	18 (35)	42 (82)	45 (88)	49 (96)
Number of subjects with a moderate or severe event	8 (15)	9 (17)	20 (39)	22 (43)	32 (63)
Number of subjects with a severe event	0	0	0	0	0
Number of subjects with an unlikely, possibly or related event	4 (8)	8 (15)	42 (82)	45 (88)	49 (96)
Number of subjects with a possibly or related event	4 (8)	8 (15)	42 (82)	45 (88)	49 (96)
Number of subjects with a related event	1 (2)	1 (2)	40 (78)	45 (88)	49 (96)
Number of subjects with a serious event	0	0	0	0	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: The categories for relationship to study drug are: not related, unlikely, possibly and related.

SOURCE: BG12HV/109HV101/CSR/T-AESUM.SAS　　DATE: 06FEB2007

表 2.7.6.4.1.2.9.1-1　本試験における有害事象の発現率の要約

Page 2 of 2
Summary analysis of incidence of treatment emergent adverse events

	Placebo	Moxifloxacin	BG00012 240 mg	BG00012 360 mg	Total BG00012
Number of subjects with an adverse event leading to withdrawal	0	1 (2)	0	0	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: The categories for relationship to study drug are: not related, unlikely, possibly and related.

SOURCE: BG12HV/109HV101/CSR/T-AESUM.SAS　　DATE: 06FEB2007

Source: 5.3.4.1-2 109HV101, Table 12-1

2.7.6.4.1.2.9.2 死亡

本試験期間中、死亡は認められなかった。

2.7.6.4.1.2.9.3 その他の重篤な有害事象

本試験期間中、重篤な有害事象（SAE）は認められなかった。

2.7.6.4.1.2.9.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.4.1.2.9.4.1 投与中止に至った有害事象

1 例（被験者 403* ）（2%）がモキシフロキサシンの投与を受けた最初の投与期間中に有害事象（浮動性めまい、胸膜痛、筋緊張）により本試験から脱落した。

なお、本被験者の叙述については 5.3.4.1-2 109HV101, 12.2.4 項に示す。

2.7.6.4.1.2.9.4.2 その他の重要な有害事象

BG00012 240 mg 投与期間中に発現した心血管系障害の SOC に分類される軽度の頻脈が 1 件のみ報告され、自然に回復し、治験責任医師により BG00012 との因果関係なしと判定された。

なお、本被験者の叙述については 5.3.4.1-2 109HV101, 12.2.4 項に示す。

2.7.6.4.1.2.9.5 臨床検査値及びバイタルサイン

2.7.6.4.1.2.9.5.1 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値異常による有害事象は認められなかった。

2.7.6.4.1.2.9.5.2 バイタルサイン、身体的所見及び体重

体温、脈拍数、収縮期圧、拡張期圧、又は呼吸数など、投与後に臨床的に意義のあるバイタルサインの変化が認められた被験者はいなかった。

ベースライン時に正常であった身体的所見が異常となる変化や、投与後の評価時における何らかの症状の悪化は有害事象として報告した。

2.7.6.4.1.2.9.5.3 心電図

治験実施医療機関で実施された 12 誘導 ECG 評価では、ベースライン時に正常で投与後に異常に変化した臨床的に有意と判断された変化は認められなかった。

12 誘導ホルターECG によりモニターした時間平均 ECG 結果を表 2.7.6.4.1.2.9.5.3-1 に示す。

これらの測定は ECG 間隔における評価項目として、ベースライン時からの変化を用いて実施されている。つまり、各被験者に対する影響は、ベースライン前の全体の平均値を 1 日目（投与日）のベースライン後の全ての時点の平均値から差し引くことにより評価した。

QTcI の最初の補正式に対するこれらのデータの評価では、BG00012 のいずれの用量によっても QTcI に関する何らかの作用の兆候は認められなかった。プラセボのみの投与による変化は、QTc 間隔の背景値の変動範囲内であり、実薬対照薬の投与では QT 間隔における予想された時間平均化された増加を示し、それにより本試験の妥当性及び測定感度が示された。

表 2.7.6.4.1.2.9.5.3-1 時間平均 ECG 結果

	Placebo	Moxiflo -xacin	BG00012 240 mg	BG00012 360 mg
Study day: Day 1				
Number of subjects dosed N(%)	53 (100)	52 (100)	51 (100)	51 (100)
Heart rate (bpm)(a)	1.35	2.86	1.60	2.80
Heart rate tachycardic outliers N(%)	1 (2)	2 (4)	3 (6)	2 (4)
Heart rate bradyardic outliers N(%)	2 (4)	0	1 (2)	2 (4)
PR (ms)(a)	-3.09	-5.09	-1.80	-3.98
PR outliters N(%)	0	0	0	0
QRS (ms)(a)	-0.46	-0.43	-0.61	-0.45
QRS outliters N(%)	0	0	0	0
QT (ms)(a)	-9.02	-5.68	-11.39	-13.26
QT >500 (ms) N(%)	0	0	0	0
QTcI (ms)(a)	**-6.06**	**0.33**	**-8.31**	**-7.89**
QTcI new >500 (ms) N(%)	**0**	**0**	**0**	**0**
QTcI new >480 (ms) N (%)	**0**	**0**	**0**	**0**
QTcI 30-60 (ms) N(%)	**0**	**0**	**0**	**0**
QTcI >60 (ms) N(%)	**0**	**0**	**0**	**0**
QTcF (ms)(a)	**-6.19**	**0.37**	**-8.18**	**-7.74**
QTcF new >500 (ms) N(%)	**0**	**0**	**0**	**0**
QTcF new >480 (ms) N(%)	**0**	**0**	**0**	**0**
QTcF 30-60 (ms) N(%)	**0**	**0**	**0**	**0**
QTcF >60 (ms) N(%)	**0**	**0**	**0**	**0**
QTcB (ms)(a)	**-4.79**	**3.46**	**-6.55**	**-4.90**
QTcB new >500 (ms) N(%)	**0**	**0**	**0**	**0**
QTcB new >480 (ms) N(%)	**0**	**0**	**0**	**0**
QTcB 30-60 (ms) N(%)	**0**	**8 (15)**	**0**	**2 (4)**
QTcB >60 (ms) N(%)	**0**	**0**	**0**	**0**
New abnormal U waves N(%)	0	0	0	0
New ST segment depression change N(%)	0	0	0	1 (2)
New T waves inverted N(%)	4 (8)	4 (8)	2 (4)	2 (4)
New second & third degree heart block N(%)	0	0	0	0
Heart block, complete RBBB & LBBB, MI N(%)	0	0	0	0

(a) Time-averaged mean change from baseline.
Abbreviations: bpm=beats per minute; ms=milliseconds; QTcI=Individual correction; QTcB=Bazett's correction; QTcF=Fridericia's correction; RBBB=right bundle branch block; LBBB=left bundle branch block; MI=myocardial infartion; New=not present at baseline and only seen post baseline.

SOURCE: BG12HV/109HV101/CSR/T-QTC-SUM.SAS DATE: 27FEB2007

Source: 5.3.4.1-2 109HV101, Table 12-3

(1) 心拍数

プラセボ投与期間における心拍数で補正したベースライン時からの平均変化は BG00012 投与期間で 2 回／分未満の影響を示し、臨床的に重要なものではなかった。プラセボと比較した際

に頻脈に対する外れ値基準を満たした被験者が 1～2 例多く認められたが、臨床的に重要なものではなかった。

(2) PR 間隔及び QRS 間隔

プラセボ投与期間における PR 間隔で補正したベースライン時からの平均変化は BG00012 投与期間で−1～+1 msec の影響を示し、臨床的に意義のあるものではなかった。外れ値はみられなかった。

プラセボ投与期間における QRS 間隔で補正したベースライン時からの平均変化は BG00012 投与期間で 0 msec の影響を示し、外れ値はみられなかった。

(3) QT 間隔及び QTc 間隔

QT 間隔は心拍数と負の相関を示すことから、心室の再分極に対する作用は一般的に QTc を分析することにより評価される。個々の補正方法は心拍数補正（QTcI）によるものが最も正確であるため、これを第一補正方法とし、このパラメーターの結果を記載する。Bazett 及び Fridericia 補正データ（それぞれ、QTcB 及び QTcF）は同様の結果を示した。

1) 中心傾向（central tendency）の解析

ベースライン時からの QTc 間隔の平均変化量を表 2.7.6.4.1.2.9.5.3-2 及び図 2.7.6.4.1.2.9.5.3-1 に示す。

360 mg 投与期間における QTcB 間隔において、投与後 1.5 時間と 4.0 時間の異なる 2 時点で片側 95%CI の上限が 10 msec を超えていた。その変化は中等度であり、同じ時点での AC 投与期間でみられたものよりもはるかに小さかった。個々のデータ補正法（QTcI）又は Fridericia の補正式による補正法（QTcF）と比較して正確ではない傾向があるモデル（QTcB）において個々の変化が認められるが、QTcI 又は QTcF 解析では認められなかった場合、これらの変化は有意ではないと思われる。

プラセボのみの投与期間での変化は−6 msec であり、QTc 背景値の変動としては妥当なものであった。

モキシフロキサシンを用いた分析感度試験では、予想されたとおり、時間平均予測値の +6 msec（ベースライン及びプラセボ補正値）を示した。濃度測定時間に QTc 間隔測定時点を対応させた結果より、予測どおり平均値が約 10 msec で、片側 95%CI の上限が 10 msec 台半ばであった。このことから、本試験系の分析感度又は試験の妥当性が示された。

表 2.7.6.4.1.2.9.5.3-2　変量効果 ANOVA モデルから得られた個々の補正式に基づいたベースライン QTcI（msec）データから時間を一致させたプラセボの値を差し引いた変化（ΔΔQTcI）の要約

Day Timepoint (hr)	Moxifloxacin -Placebo [Mean, 95% CI (a)]	BG00012 240 mg -Placebo [Mean, 95% CI (a)]	BG00012 360 mg -Placebo [Mean, 95% CI (a)]
Day 1			
1.0 hr	7.26, 11.94	-3.50, 1.21	-2.95, 1.81
1.5 hr	6.98, 11.62	-3.00, 1.64	0.53, 5.25
2.0 hr	7.97, 12.61	-2.38, 2.30	1.25, 5.93
2.5 hr	9.87, 14.51	-1.37, 3.27	-0.70, 3.98
3.0 hr	7.82, 12.50	-6.05, -1.41	-5.90, -1.22
3.5 hr	9.97, 14.73	-0.16, 4.56	-2.54, 2.22
4.0 hr	11.37, 16.13	-1.70, 3.06	1.74, 6.54
5.0 hr	9.27, 13.99	-2.46, 2.21	-1.66, 3.06
6.0 hr	2.91, 7.63	-4.26, 0.42	-2.33, 2.35
7.0 hr	6.61, 11.29	-0.58, 4.06	-3.76, 0.88
8.0 hr	7.06, 11.78	-2.02, 2.63	-0.85, 3.79

NOTE: The mixed effects model includes fixed effects for sequence, period, treatments, treatment*time interaction, and a random effect term for subject effect nested within sequence.
(a) Bonferroni corrected one-sided 95% CI upper bound results in a one-sided 99.5% CI. (11 post-baseline timepoints).

SOURCE: BG12HV/109HV101/CSR/T-QTCI-CHG-N.SAS　　DATE: 12MAR2007

Source: 5.3.4.1-2 109HV101, Table 12-4

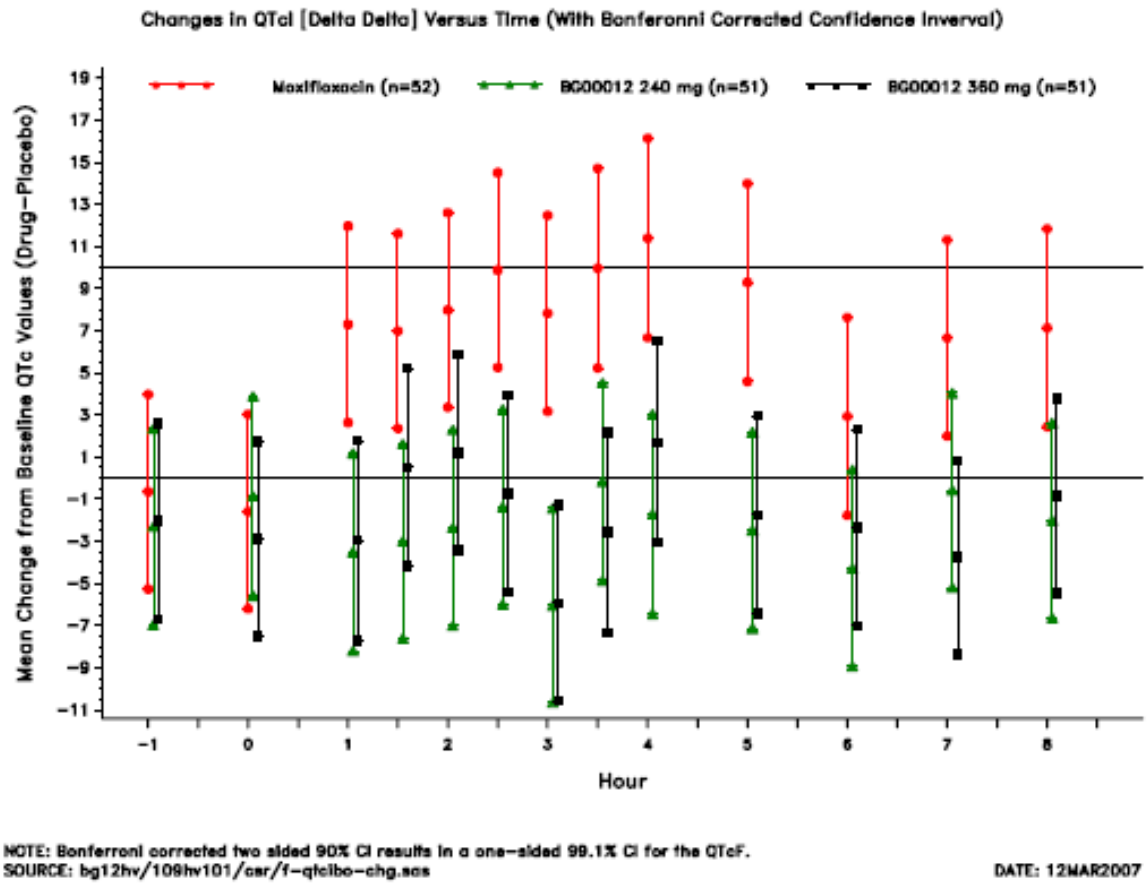


図 2.7.6.4.1.2.9.5.3-1 ΔΔQTcI の経時的変化（Bonferroni 補正信頼区間）

Source: 5.3.4.1-2 109HV101, Figure 12-1

2) 外れ値の解析（カテゴリー解析）

外れ値の解析には以下の定義を用いた。投与 1 日目（投与日）の QTc 間隔の絶対値が 450 msec 超、480 msec 超、又は 500 msec 超であり、ベースライン時には認められず、ベースライン時の QTcI 値からの増加が 30～60 msec 又は 60 msec 超の被験者について分析した。

これらの探索的外れ値解析において、非特異的（ベースライン時からの変化が 30～60 msec）又は特異的基準（ベースライン時からの変化が 60 msec 超）、又は新規の 480 msec 超又は 500 msec 超のいずれかで検出されるような外れ値の兆候はみられなかった。

3) ECG 波形の形態学的解析

本試験では以下のカテゴリーでの投与後の ECG 波形の形態学的変化を分析した（第 2 度房室ブロック、第 3 度房室ブロック、完全右脚ブロック、完全左脚ブロック、ST 部分の変化［別々に上昇及び下降］、T 波異常［陰性 T 波のみ）、何らかの新規の U 波異常などの心筋梗塞パターン）。

BG00012 を 360 mg の用量で投与後 ST 部分の下降がみられた被験者 1 例（被験者 [redacted]）を除き、プラセボと比較して BG00012 についていずれのパラメーターに対しても新規の形態学的所見は認められなかった。本件は ECG を集中的に評価する ECG 評価センターでのみ記録され、治験実施医療機関には評価結果の報告はなされなかった。本症例において、この評価に一時的に関連した有害事象の報告はなかった。

4) 性差の解析

データを性差により解析したところ、性差は認められなかった。

5) PK/PD 解析

BG00012 240 mg 及び 360 mg 投与後の血漿中 MMF 濃度とベースライン時の QTcI 測定値からの変化との時間を一致させた相関性を図 2.7.6.4.1.2.9.5.3-2 に示す。

治療用量を上回る用量を反映した濃度範囲にわたって、血漿中濃度と QTcI 測定値との間には相関性はないことが示唆された。

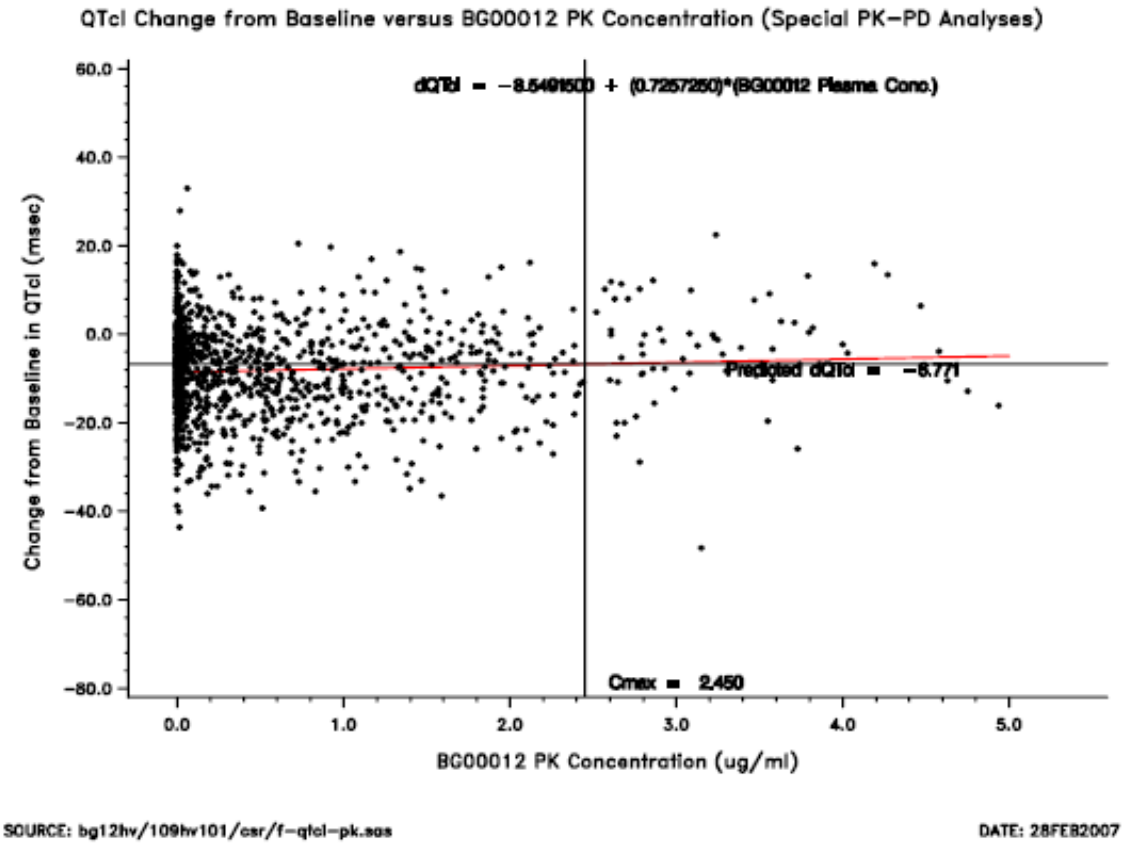


図 2.7.6.4.1.2.9.5.3-2 BG00012 240 mg 及び 360 mg 投与後の血漿中 MMF 濃度とベースライン時の QTcI 測定値からの変化との時間を一致させた相関性

Source: 5.3.4.1-2 109HV101, Figure 11-2

2.7.6.4.1.2.10 結論

健康被験者に 240 mg（治療用量）及び 360 mg（治療用量を上回る用量）の用量で投与された BG00012 は、確立された本 QT/QTc 評価試験において QTc 間隔を延長することなく、非常に特徴的でかつ忍容性の高い有害事象プロファイルを示した。