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

記載箇所：[5.3.5.1-1]

2.7.6.5.1.1.1 試験方法の要約

表 2.7.6.5.1.1.1-1 試験方法の要約

項目	内容
治験の標題	Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis
開発の相	第 II 相
目的	主要目的： 本試験の主要目的は再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者における磁気共鳴画像（MRI）検査による脳病巣の活動性に対する BG00012 の 3 用量の有効性をプラセボと比較して評価することであった。 主要評価項目は投与 12、16、20、及び 24 週目の 4 回の MRI 検査で認められた新規ガドリニウム（Gd）造影病巣の総数（4 回の MRI 検査結果の総数として算出）である。 副次評価項目（MRI）は以下のとおり： ● ベースライン時から投与 24 週目までの新規 Gd 造影病巣の累積数（投与 4 週目から 24 週目までの 6 回の MRI 検査結果の総数として算出） ● ベースライン時と比較した投与 24 週目における新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数 副次目的： 付加的な試験目的は以下について評価することであった。 ● ベースライン時と比較した投与 24 週目における新規 T1 低信号病巣数 ● 多発性硬化症（MS）患者における BG00012 の安全性及び忍容性 ● MS 患者における総合障害度評価尺度（EDSS）により測定した障害進行に関する BG00012 の有効性 ● 年間再発率（ARR）及び無再発例の割合に基づく再発数の減少における BG00012 の有効性
治験方法	本試験は、BG00012 の安全性及び有効性を検討した第 II 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較用量設定試験であり、24 週間の二重盲検プラセボ対照投与期（パート 1）とそれに続く 24 週間の用量盲検継続投与期（パート 2）の 2 つのパートからなる。パート 1 では、被験者を 24 週間の BG00012（BG00012 120 mg 1 日 1 回［QD］群、BG00012 120 mg 1 日 3 回［TID］群、BG00012 240 mg TID 群）の 3 用量又はプラセボを投与する群に 1：1：1：1 の比で無作為割付けした。パート 2 ではパート 1 でプラセボ群の被験者を BG00012 240 mg TID 群に切り替え、残りの被験者は同じ用法・用量で継続した。被験者の元の投与群

項目	内容
	の割付けは、有効性評価を実施するために投与 24 週目の個々の結果に対し非盲検化され、パート 2 の進行中の管理には関与していなかった依頼者の非盲検化チームの 5 名以外は本試験期間中盲検化したままであった。グループ化した有効性及び安全性データのみ医学専門家に示された。
治験の対象	RRMS 患者
全ての選択基準	候補者は本試験の以下の選択基準を満たさなければならない。 (1) 書面で同意文書が得られる者であり、条例で必要な場合は、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 歳である者 (3) McDonald の診断基準 1～4（McDonald et. al., 2001；5.3.5.1-1 C-1900, Appendix 16.1.1）に該当する RRMS と確定診断された者 (4) ベースライン時の EDSS スコアが 0.0 以上、5.0 以下である者 (5) 以下の 2 つの適格基準のうちのひとつに該当する者： 1) MS と一致する以前の MRI 検査により示された損傷のある患者で、無作為化前 12 ヵ月以内に 1 回以上の再発が認められた者。組入れ目的のため、再発は神経学的徴候及び／又は医療記録に神経科医により記載された症状及び治験責任医師又は治療担当医により判定された 24 時間以上の期間中に記載された症状として定義した。再発からの時間は再発発現時から測定した。 2) 無作為化前 6 週間以内に実施された MRI 検査について Gd 造影病巣の事象を示す者 (6) 本試験に参加している間は避妊するための適切な方法を取ることに同意する者。男性及び妊娠可能な女性被験者は適切な避妊処置（子宮内避妊器具、経口又はデポ製剤避妊薬、バリア避妊法＋殺精子剤）を適切に用いることが要求され、治験薬最終投与後 30 日間避妊を継続する意思があり、可能である者。周期避妊法は単独での避妊方法として使用しないこととした。治験薬の初回投与前の 3 ヵ月間に経口又はデポ製剤避妊薬で安定ではなかった女性は試験期間を通じてバリア避妊法を用いることも要求された。女性が本試験開始前の 1 年以上の間閉経状態であるか、外科的に不妊（女性は子宮又は卵巣のいずれかを有さない者を外科的に不妊とし、精管又は卵管の切除術又は結紮術を受けた男性又は女性は外科的に不妊とは考えない）である場合、女性被験者は避妊法の使用を免除された。閉経後又は外科的不妊でない女性被験者は全てスクリーニング時及び治験薬投与をうける試験期間中のさまざまな時点において妊娠検査が陰性でなければならない。
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される。 (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

項目	内容
	(2) 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 (3) 重度のアレルギー反応、アナフィラキシー反応、又は薬物過敏症の既往歴を有する者 (4) 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、皮膚疾患、精神疾患、腎疾患、神経疾患（MS 以外）、及び／又は BG00012 の投与の妨げとなるようなその他の重大な疾患を示唆する臨床検査値異常の既往歴を有する者 (5) ヒト免疫不全ウイルス感染の既往歴を有する者 (6) 無作為化前 2 年以内に治験責任医師により定義された薬物又はアルコール乱用歴を有する者 (7) MS 再発が無作為化前 50 日以内に認められた者及び／又は無作為化前に前回の再発から症状が安定していない者 (8) 体重が 100 kg 超の者 (9) スクリーニング時に C 型肝炎ウイルス抗体及び／又は B 型肝炎ウイルス表面抗原が陽性であった者 (10) スクリーニング時に以下の血液学的検査項目で異常が認められた者： ● 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、又は γ-グルタミルトランスフェラーゼが基準値上限（ULN）の 2 倍以上 ● 白血球：3500/mm^3 未満 ● 好酸球：0.7 × 10^3 個/μL 超又は 0.7 GI/L 超（2004 年 10 月 14 日の治験実施計画書変更により「白血球数：10%超」から変更） ● 血清クレアチニン：ULN 超 (11) FUMADERM®、FAG-201、又は BG00012 による治療歴がある者 (12) 以下のいずれかの治療歴がある者 ● 全リンパ節照射 ● クラドリビン ● T 細胞又は T 細胞受容体ワクチン接種 ● タイサブリ®（ナタリズマブ）を除くモノクローナル抗体治療薬（除外基準(14)参照） (13) 無作為化前 1 年以内にミトキサントロン又はシクロフォスファミドによる治療歴がある者 (14) 無作為化前 6 ヵ月以内にシクロスポリン、アザチオプリン、メトトレキサート、ナタリズマブ、若しくは静注用免疫グロブリン製剤、血漿交換又は細胞吸着除去療法による治療歴がある者 (15) 無作為化前 3 ヵ月以内にグラチラマー酢酸塩（GA［コパキソン®］）（皮下又は経口）、インターフェロン α、インターフェロン β（IFNβ）（に対する中和抗体陽性患者は無作為化前 2 週間の間に IFNβ の投与を受けていた可能性が

項目	内容
	ある）による治療歴がある者 (16) 無作為化前30日以内に副腎皮質ステロイド（静注又は経口）、4-aminopyridine又は4-aminopyridine関連製剤による治療歴がある者 (17) 無作為化前 6 ヵ月以内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 (18) 試験期間中に妊娠を検討している女性 (19) 現在妊娠中又は授乳中の女性 (20) 本試験に以前参加していた者 (21) 他の試験に現在登録している又は無作為化前 6 ヵ月以内に他の試験に参加していた者 (22) 治験実施計画書を遵守する患者の能力に影響を及ぼす可能性がある何らかの（身体的、精神的、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：260 例（各群 65 例） ［目標症例数の設定根拠］ 主要評価項目は、投与 12、16、20、及び 24 週目における 4 回の MRI 検査で認められた新規 Gd 造影病巣の総数とする（4 回の MRI 検査で認められた新規 Gd 造影病巣数の総数として算出）。 症例数の算出に用いた平均値及び変動の推定値は、Sormani らによる公表文献（Sormani et.al., 2001）に記載されている他の試験においてプラセボ投与を受けた再発寛解型 MS 患者の要約データから得られる。実薬群における標準偏差（SD）は、この算出で仮定した平均値に基づき、病巣数に関して負の二項分布を仮定することにより得られる。 プラセボ群における Gd 造影病巣の総数の平均値及び SD をそれぞれ 8.6 及び 12.7 と仮定し、実薬群ではそれぞれ 3.87 及び 5.9 と仮定すると、1 群あたり 65 例の症例数により、プラセボ群における平均値と 2 つの高用量実薬群の平均値を比較して、Gd 造影病巣の総数の 55%以上の減少として示される治療効果を検出する検出力 80%が得られる。この症例数の算出では、病巣の総数が連続した 4 回の MRI 検査で得られたものであると仮定し、等平均、不等分散の 2 群に対する Satterthwaite t 検定に基づいている。計算は統計ソフトウェア [redacted]（[redacted]）を用いて実施した。 各群 65 例とすることにより、本試験の目標症例数は 260 例となる。 MRI 評価項目についてはノンパラメトリック法（Wilcoxon-Mann-Whitney 検定など）を用いて解析し、目標症例数の算出では、多重比較に対する調整は行わない有意水準 α=0.05 を用いるものと仮定する。 組入れ例数：257 例（無作為割付けされた被験者）

項目	内容
	プラセボ群： 65 例 BG00012 120 mg QD 群： 64 例 BG00012 120 mg TID 群： 64 例 BG00012 240 mg TID 群： 64 例 総投与症例数：256 例（無作為割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者） プラセボ群： 65 例 BG00012 120 mg QD 群： 64 例 BG00012 120 mg TID 群： 64 例 BG00012 240 mg TID 群： 63 例 Intent-to-treat（ITT）解析対象集団（無作為に割り付けられ、治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者）：256 例（プラセボ群：65 例、BG00012 120 mg QD 群：64 例、BG00012 120 mg TID 群：64 例、BG00012 240 mg TID 群：63 例） 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）： パート 1：256 例（プラセボ群：65 例、BG00012 120 mg QD 群：64 例、BG00012 120 mg TID 群：64 例、BG00012 240 mg TID 群：63 例） パート 2：225 例（BG00012 120 mg QD 群：58 例、BG00012 120 mg TID 群：56 例、BG00012 240 mg TID 群：52 例、プラセボ→BG00012 240 mg TID 群：59 例） 全 BG00012 曝露集団（パート 1 又はパート 2 のいずれかにおいて BG00012 の投与を 1 回以上受けた全ての被験者）：250 例（プラセボ：59 例、BG00012 120 mg QD：64 例、BG00012 120 mg TID：64 例、BG00012 240 mg TID：63 例 有効性評価可能集団（治験実施計画書どおりに実施された投与 12、16、20、及び 24 週目の MRI 検査データに欠測値がなく、禁止された代替 MS 治療薬の投与を受けなかった被験者）：223 例（プラセボ：54 例、BG00012 120 mg QD：59 例、本剤 120 mg TID：56 例、BG00012 240 mg TID：54 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塡した経口製剤である。製剤はフマル酸ジメチル（DMF）120 mg 及び賦形剤（結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、タルク、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、クエン酸トリエチル、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーLD、[redacted]など）を含有している。 治験薬（BG00012 又はプラセボ）を経口投与した。 パート 1 中、被験者は BG00012 120 mg を 1 日 1 回（120 mg QD：120 mg）、120 mg を 1 日 3 回（120 mg TID：360 mg）又は 240 mg を 1 日 3 回（240 mg TID：720 mg）又はプラセボのいずれかを投与した。BG00012 240 mg TID 群において、全例が BG00012 120 mg TID で 1 週間の投与を受け、その後残りを 240 mg TID に増量し

項目	内容
	た。 パート 2 中、パート 1 で BG00012 の投与を受けた全例が同じ用法・用量で継続し、パート 1 でプラセボを投与された被験者は BG00012 120 mg TID 投与に切り替え、1 週間後に 240 mg TID に増量した。 ロット番号：[redacted]
対照薬/ロット番号	プラセボ製剤は、活性物質（フマル酸ジメチル）を除く同様の賦形剤を含み、乳糖一水和物及び微細化タルクも含む。 ロット番号：[redacted]
投与期間	全投与期間は 48 週間であった。スクリーニング後、被験者は 24 週間の二重盲検パート 1 に登録され、その後 24 週間のパート 2 に登録された。
評価項目	有効性評価項目： 臨床的再発、EDSS スコア、MRI パラメーター（新規 Gd 造影病巣、Gd 造影病巣の総数、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣、及び新規 T1 低信号病巣） 安全性評価項目： 身体検査（バイタルサインなど）、12 誘導心電図（ECG）、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	MRI 評価項目に関する比較は有効性評価可能集団（有効性評価可能データセット：投与 12、16、20、及び 24 週目の MRI 検査データに欠測値がなく、治験実施計画書に従って検査が実施され、禁止されている代替 MS 治療薬の投与を受けなかった被験者と定義）を対象として実施し、臨床的評価項目に関する比較は ITT 解析対象集団について実施した。各 BG00012 群とプラセボ群とを比較し、以下の解析（MRI 評価項目に関して、Wilcoxon 順位和検定、ポアソン回帰による再発率、及び Fisher の正確検定による無再発例の割合）を実施した。
治験責任医師	[redacted] 他、計 43 名
治験実施医療機関	[redacted] 他、計 42 施設
公表論文	なし
試験期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の初回投与日）～[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）

2.7.6.5.1.1.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.1.1.2-1 に示す。

本試験に組み入れられた 257 例のうち、パート 1 では、65 例がプラセボ群に、192 例が各 BG00012 群（BG00012 120 mg QD 群：64 例、BG00012 120 mg TID 群：64 例、BG00012 240 mg TID 群：64 例）に無作為割付けされた。1 例（BG00012 240 mg TID 群）が投与前に試験を脱落し、残りの 191 例（BG00012 120 mg QD 群：64 例、BG00012 120 mg TID 群：64 例、BG00012 240 mg TID 群：63 例）が BG00012 の投与を 1 回以上受け、65 例がプラセボの投与を 1 回以上受けた。したがって、ITT 解析対象集団は 256 例に基づいている。有効性評価可能集団は 223 例（プラセボ群：54 例、

BG00012 120 mg QD 群：59 例、BG00012 120 mg TID 群：56 例、BG00012 240 mg TID 群：54 例）であった。

パート 1 では、30 例（12%）（プラセボ群：6 例［9%］、BG00012 120 mg QD 群：6 例［9%］、BG00012 120 mg TID 群：8 例［13%］、BG00012 240 mg TID 群：10 例［16%］）が治験薬の投与を中止し、21 例（8%）（プラセボ群：6 例［9%］、BG00012 120 mg QD 群：4 例［6%］、BG00012 120 mg TID 群：5 例［8%］、BG00012 240 mg TID 群：6 例［9%］）が本試験から脱落した。

235 例（91%）（プラセボ群：59 例［91%］、BG00012 120 mg QD 群：60 例［94%］、BG00012 120 mg TID 群：59 例［92%］、BG00012 240 mg TID 群：57 例［89%］）がパート 1（第 24 週来院）の試験を完了した。235 例中 10 例（4%）（プラセボ群：0 例、BG00012 120 mg QD 群：2 例［3%］、BG00012 120 mg TID 群：3 例［5%］、BG00012 240 mg TID 群：5 例［8%］）がパート 2 への継続をしなかった。これら 10 例のほとんどが（パート 1 で治験薬の投与を中止したため）パート 2 への継続ができなかったが、CRF には特記すべき中止理由はなかった。

225 例（88%）（プラセボ群：59 例［91%］、BG00012 120 mg QD 群：58 例［91%］、BG00012 120 mg TID 群：56 例［88%］、BG00012 240 mg TID 群：52 例［81%］）がパート 2 で投与を受けた。

15 例（6%）（プラセボ群：9 例［14%］、BG00012 120 mg QD 群：2 例［3%］、BG00012 120 mg TID 群：3 例［5%］、BG00012 240 mg TID 群：1 例［2%］）がパート 2 において治験薬の投与を中止した。6 例（2%）（プラセボ群：3 例［5%］、BG00012 120 mg QD 群：2 例［3%］、BG00012 120 mg TID 群：1 例［2%］、BG00012 240 mg TID 群：0 例）がパート 2 において本試験から脱落した。

219 例（85%）（プラセボ群：56 例［86%］、BG00012 120 mg QD 群：56 例［88%］、BG00012 120 mg TID 群：55 例［86%］、BG00012 240 mg TID 群：52 例［81%］）がパート 2 の試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.1.2-1　被験者の内訳

Page 1 of 4

	Placebo	BG00012 120 mg qd	BG00012 120 mg tid	BG00012 240 mg tid	Total
Number of patients randomized	65 (100)	64 (100)	64 (100)	64 (100)	257 (100)
Number of patients who withdrew prior to dosing	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
Number of patients dosed in Part 1	65 (100)	64 (100)	64 (100)	63 (98)	256 (>99)
Number of patients completing Part 1 treatment phase (a)	59 (91)	60 (94)	59 (92)	57 (89)	235 (91)
Number of patients who discontinued study drug prematurely in Part 1	6 (9)	6 (9)	8 (13)	10 (16)	30 (12)
Lost to Follow-up	1 (2)	0	0	0	1 (<1)
Adverse Event	0	4 (6)	6 (9)	6 (9)	16 (6)
Lack of Tolerance for Study Drug	1 (2)	1 (2)	1 (2)	2 (3)	5 (2)
Voluntary Withdrawal	3 (5)	0	1 (2)	2 (3)	6 (2)
Noncompliance	1 (2)	1 (2)	0	0	2 (<1)
Death	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Patient is considered to have completed the study phase if complete study visits up to and including week 24 for Part 1, and up to and including Week 48 for Part 2.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-ACCTSUBJ.SAS　　DATE: 03AUG2006

表 2.7.6.5.1.1.2-1　被験者の内訳

Page 2 of 4

	Placebo	BG00012 120 mg qd	BG00012 120 mg tid	BG00012 240 mg tid	Total
Number of patients withdrawn from Part 1 prematurely	6 (9)	4 (6)	5 (8)	6 (9)	21 (8)
Lost to Follow-up	1 (2)	0	0	0	1 (<1)
Adverse Event	0	1 (2)	2 (3)	4 (6)	7 (3)
Lack of Tolerance for Study Drug	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	4 (2)
Voluntary Withdrawal	3 (5)	1 (2)	2 (3)	1 (2)	7 (3)
Noncompliance	1 (2)	1 (2)	0	0	2 (<1)
Death	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Patient is considered to have completed the study phase if complete study visits up to and including week 24 for Part 1, and up to and including Week 48 for Part 2.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-ACCTSUBJ.SAS　　DATE: 03AUG2006

表 2.7.6.5.1.1.2-1　被験者の内訳

Page 3 of 4

	Placebo	BG00012 120 mg qd	BG00012 120 mg tid	BG00012 240 mg tid	Total
Number of patients who completed Part 1 but did not continue to Part 2	0	2 (3)	3 (5)	5 (8)	10 (4)
Number of patients dosed in Part 2	59 (91)	58 (91)	56 (88)	52 (81)	225 (88)
Number of patients completing Part 2 extension phase (a)	56 (86)	56 (88)	55 (86)	52 (81)	219 (85)
Number of patients who discontinued study drug prematurely in Part 2	9 (14)	2 (3)	3 (5)	1 (2)	15 (6)
Lost to Follow-up	0	0	0	0	0
Adverse Event	2 (3)	0	2 (3)	1 (2)	5 (2)
Lack of Tolerance for Study Drug	4 (6)	0	0	0	4 (2)
Voluntary Withdrawal	3 (5)	2 (3)	1 (2)	0	6 (2)
Noncompliance	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Patient is considered to have completed the study phase if complete study visits up to and including week 24 for Part 1, and up to and including Week 48 for Part 2.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-ACCTSUBJ.SAS　　DATE: 03AUG2006

表 2.7.6.5.1.1.2-1　被験者の内訳

Page 4 of 4

	Placebo	BG00012 120 mg qd	BG00012 120 mg tid	BG00012 240 mg tid	Total
Number of patients withdrawn from Part 2 prematurely	3 (5)	2 (3)	1 (2)		6 (2)
Lost to Follow-up	0	0	0	0	0
Adverse Event	3 (5)	0	0	0	3 (1)
Lack of Tolerance for Study Drug	0	0	0	0	0
Voluntary Withdrawal	0	2 (3)	1 (2)	0	3 (1)
Noncompliance	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Patient is considered to have completed the study phase if complete study visits up to and including week 24 for Part 1, and up to and including Week 48 for Part 2.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-ACCTSUBJ.SAS　　DATE: 03AUG2006

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 10.1-1

2.7.6.5.1.1.3 登録中止の内訳

パート 1 において、30 例（12%）（プラセボ群 : 6 例［9%］、BG00012 120 mg QD 群 : 6 例［9%］、BG00012 120 mg TID 群 : 8 例［13%］、BG00012 240 mg TID 群 : 10 例［16%］）が治験薬の投与を中止し、21 例（8%）（プラセボ群 : 6 例［9%］、BG00012 120 mg QD 群 : 4 例［6%］、BG00012 120 mg TID 群 : 5 例［8%］、BG00012 240 mg TID 群 : 6 例［9%］）が本試験から脱落した。

パート 2 において、15 例（6%）（プラセボ群 : 9 例［14%］、BG00012 120 mg QD 群 : 2 例［3%］、BG00012 120 mg TID 群 : 3 例［5%］、BG00012 240 mg TID 群 : 1 例［2%］）が治験薬の投与を中止した。6 例（2%）（プラセボ群 : 3 例［5%］、BG00012 120 mg QD 群 : 2 例［3%］、BG00012 120 mg TID 群 : 1 例［2%］、BG00012 240 mg TID 群 : 0 例）がパート 2 において本試験から脱落した。

パート 2 における各群の中止率は、本試験のいずれのパートにおいても BG00012 投与を受けた被験者においてパート 1 よりも低かった。さらに、中止に関して用量相関性の傾向は認められなかった。パート 2 において BG00012 240 mg TID 投与を受けたプラセボ群に当初無作為割付けされたそれら被験者の中止率はパート 1 において BG00012 240 mg TID 群の中止率と類似していた。

胃腸障害が治験薬の投与の中止及び試験からの脱落で最も多く認められた理由であった。

2.7.6.5.1.1.4 被験者の背景

2.7.6.5.1.1.4.1 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 2.7.6.5.1.1.4.1-1 に示す。

登録された被験者は 18～54 歳（中央値 : 36 歳）であった。一般的な RRMS 患者集団で予想されたものと同様、その大半（64%）は女性で、白人（98%）であった。体重の範囲は 41～117 kg（平均値 : 69.2 kg）であった。プラセボ群の男性の比率（29 例［45%］）が各 BG00012 群（BG00012 120 mg QD 群 : 22 例［34%］、BG00012 120 mg TID 群 : 20 例［31%］、BG00012 240 mg TID 群 : 21 例［33%］）と比較して高かったことを除けば、人口統計学的特性に関して 4 群間で不均衡は認められなかった。4 群における年齢の中央値にも若干の差がみられた。BG00012 120 mg QD 群の年齢の中央値は 33.5 歳、BG00012 120 mg TID 群で 36.5 歳、BG00012 240 mg TID 群で 39 歳であったのに対し、プラセボ群では 35 歳であった。

これらの結果は有効性評価可能集団においても同様であった。

表 2.7.6.5.1.1.4.1-1 人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012 120 mg qd	BG00012 120 mg tid	BG00012 240 mg tid	Total
Number of patients	65 (100)	64 (100)	64 (100)	63 (100)	256 (100)
AGE (years)					
18-19	0	2 (3)	4 (6)	2 (3)	8 (3)
20-29	19 (29)	22 (34)	11 (17)	12 (19)	64 (25)
30-39	23 (35)	18 (28)	21 (33)	19 (30)	81 (32)
40-49	21 (32)	14 (22)	24 (38)	25 (40)	84 (33)
50-55	2 (3)	8 (13)	4 (6)	5 (8)	19 (7)
>=56	0	0	0	0	0
n	65	64	64	63	256
Mean	35.6	34.8	36.3	37.3	36.0
s.d.	8.17	10.18	9.45	9.06	9.23
Median	35.0	33.5	36.5	39.0	36.0
Min., Max.	21, 52	18, 54	18, 52	18, 52	18, 54
GENDER					
Male	29 (45)	22 (34)	20 (31)	21 (33)	92 (36)
Female	36 (55)	42 (66)	44 (69)	42 (67)	164 (64)
RACE					
Black	0	0	0	0	0
Caucasian	64 (98)	62 (97)	64 (100)	60 (95)	250 (98)
Asian	0	0	0	3 (5)	3 (1)
Hispanic	0	0	0	0	0
Other	1 (2)	2 (3)	0	0	3 (1)
WEIGHT (kg)					
n	65	64	64	63	256
Mean	70.6	69.2	69.1	67.7	69.2
s.d.	12.60	14.50	15.13	14.11	14.06
Median	68.2	64.0	68.3	67.0	67.0
Min., Max.	50, 100	47, 100	45, 117	41, 99	41, 117
HEIGHT (cm)					
n	64	64	63	63	254
Mean	170.4	170.1	170.5	168.1	169.8
s.d.	8.30	9.31	9.84	8.37	8.98
Median	170.0	170.0	170.0	168.0	169.0
Min., Max.	154, 190	150, 200	150, 191	149, 188	149, 200

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-DEMOG-ITT.SAS DATE: 05JUN2006

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 10.1-2

2.7.6.5.1.1.4.2 ベースラインの疾患特性

ITT 解析対象集団の本試験登録時の MS の既往歴を表 2.7.6.5.1.1.4.2-1 に示す。

初発からの罹患期間の中央値（範囲）は 6 年（0～29 年）であった。BG00012 120 mg TID 群の初回発症からの期間（5 年）はプラセボ群及び BG00012 240 mg TID 群の 6 年、並びに BG00012

120 mg QD 群の 7 年と比べて最も短かった。MS と診断されてからの期間の中央値（範囲）は 3 年（0～26 年）であった。BG00012 120 mg TID 群の MS と診断されてからの期間（2 年）は BG00012 120 mg QD 群及び 240 mg TID 群の 3 年並びにプラセボ群の 4 年に比べて最も短かった。利き手は 95%が右手で 5%が左手であった。

有効性評価可能集団においても結果は同様であった（5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.1-5）。

表 2.7.6.5.1.1.4.2-1 MS の既往歴（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012 120 mg qd	BG00012 120 mg tid	BG00012 240 mg tid	Total
Number of patients	65 (100)	64 (100)	64 (100)	63 (100)	256 (100)
Time since onset of symptoms (years)					
n	65	64	64	63	256
Median	6.0	7.0	5.0	6.0	6.0
Min., Max.	0, 28	1, 28	0, 23	1, 29	0, 29
Time since diagnosis (years)					
n	65	64	64	63	256
Median	4.0	3.0	2.0	3.0	3.0
Min., Max.	0, 26	0, 18	0, 22	0, 21	0, 26
Dominant hand					
Left	5 (8)	2 (3)	4 (6)	3 (5)	14 (5)
Right	60 (92)	62 (97)	60 (94)	60 (95)	242 (95)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-MSHIST-ITT.SAS DATE: 01JUN2006

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 10.1-3

ITT 解析対象集団の本試験登録前の再発歴を表 2.7.6.5.1.1.4.2-2 に示す。

通常、コホートは活動性 MS 患者集団の代表と考えられた。被験者の登録前の 3 年以内における再発数の中央値（範囲）は、BG00012 240 mg TID 群の 3 回を除き、全ての群で 2 回（0～10 回）であった。BG00012 240 mg TID 群（25%）では他の群（プラセボ群：12%、BG00012 120 mg QD 群：9%、BG00012 120 mg TID 群：17%）と比較して、より高い割合の被験者で登録前の 3 年以内に 4 回以上の再発が認められた。登録前の 12 ヵ月以内において、2 例を除く全例で 1 回以上の再発が認められ、その大部分が 1 回（53～72%）又は 2 回（17～41%）の再発が認められた。BG00012 120 mg TID 群（47%）では他の群（プラセボ群：26%、BG00012 120 mg QD 群：36%、BG00012 240 mg TID 群：38%）と比較して、より高い割合の被験者が登録前の 12 ヵ月以内に 2 回以上の再発が認められた。登録前の直近の再発発現からの期間の中央値は、プラセボ群で 7 ヵ月、BG00012 120 mg

TID 群で 5.5 ヵ月、BG00012 120 mg QD 群及び 240 mg TID 群で 5 ヵ月であった。

有効性評価可能集団においても結果は同様であった（5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.1-6）。

表 2.7.6.5.1.1.4.2-2 再発歴（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 2

		BG00012		
	Placebo	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total
Number of patients	65 (100)	64 (100)	64 (100)	63 (100)	256 (100)
Number of relapses within the previous 3 years					
0	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
1	12 (18)	15 (23)	14 (22)	8 (13)	49 (19)
2	25 (38)	20 (31)	21 (33)	21 (33)	87 (34)
3	20 (31)	22 (34)	18 (28)	18 (29)	78 (30)
>=4	8 (12)	6 (9)	11 (17)	16 (25)	41 (16)
n	65	64	64	63	256
Median	2.0	2.0	2.0	3.0	2.0
Min., Max.	1, 10	0, 7	1, 6	1, 7	0, 10
Number of relapses within the past 12 months					
0	1 (2)	1 (2)	0	0	2 (<1)
1	47 (72)	40 (63)	34 (53)	39 (62)	160 (63)
2	11 (17)	19 (30)	26 (41)	21 (33)	77 (30)
3	5 (8)	4 (6)	4 (6)	3 (5)	16 (6)
>=4	1 (2)	0	0	0	1 (<1)
n	65	64	64	63	256
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min., Max.	0, 4	0, 3	1, 3	1, 3	0, 4

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-RELHIST-ITT.SAS DATE: 01JUN2006

表 2.7.6.5.1.1.4.2-2 再発歴（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 120 mg qd	BG00012 120 mg tid	BG00012 240 mg tid	Total
Time since most recent pre-study relapse (months)					
n	65	64	64	63	256
Median	7.0	5.0	5.5	5.0	5.0
Min., Max.	2, 32	1, 74	2, 12	1, 12	1, 74

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-RELHIST-ITT.SAS DATE: 01JUN2006

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 10.1-4

ITT 解析対象集団の投与 0 週目に評価されたベースライン時の EDSS スコアを表 2.7.6.5.1.1.4.2-3 に示す。

全被験者の EDSS スコアは 0.0 から 5.0 の範囲であった。EDSS スコアの中央値はプラセボ群、BG00012 120 mg QD 群、及び BG00012 240 mg TID 群で 2.5、BG00012 120 mg TID 群で 2.0 であった。21%の被験者が 4.0 以上のスコアであり、プラセボ群で 25%、BG00012 120 mg QD 群で 14%、BG00012 120 mg TID 群で 17%、BG00012 240 mg TID 群で 30%であった。

有効性評価可能集団においても結果は同様であった（5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.1-7）。

表 2.7.6.5.1.1.4.2-3 ベースライン時の EDSS スコア（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012 120 mg qd	BG00012 120 mg tid	BG00012 240 mg tid	Total
Number of patients	65 (100)	64 (100)	64 (100)	63 (100)	256 (100)
EDSS Score					
0	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0	4 (2)
1	5 (8)	4 (6)	3 (5)	6 (10)	18 (7)
1.5	10 (15)	14 (22)	10 (16)	10 (16)	44 (17)
2	13 (20)	12 (19)	19 (30)	10 (16)	54 (21)
2.5	4 (6)	7 (11)	7 (11)	8 (13)	26 (10)
3	6 (9)	10 (16)	8 (13)	5 (8)	29 (11)
3.5	9 (14)	7 (11)	5 (8)	5 (8)	26 (10)
4	10 (15)	3 (5)	9 (14)	7 (11)	29 (11)
4.5	4 (6)	4 (6)	1 (2)	2 (3)	11 (4)
5	2 (3)	2 (3)	1 (2)	10 (16)	15 (6)
>5	0	0	0	0	0
n	65	64	64	63	256
Mean	2.67	2.52	2.51	2.87	2.64
s.d.	1.229	1.105	1.018	1.333	1.179
Median	2.50	2.50	2.00	2.50	2.50
Min., Max.	0.0, 5.0	0.0, 5.0	0.0, 5.0	1.0, 5.0	0.0, 5.0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: EDSS ranges from 0 to 10 (no score of 0.5).

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-BASEEDSS-ITT.SAS DATE: 02JUN2006

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 10.1-5

ITT 解析対象集団の McDonald の診断基準による評価の結果を表 2.7.6.5.1.1.4.2-4 に示す。

88%の被験者が McDonald の診断基準 1（2 回以上の増悪と 2 個以上の臨床的他覚的病巣）、10%が診断基準 2、2%が診断基準 3 に基づいて診断された。診断基準 4 に基づいて診断された被験者はいなかった。BG00012 240 mg TID 群が診断基準 1 により診断された被験者の割合がより低く（他の 3 群で約 90%であったのに対し、約 80%）、診断基準 2 により診断された被験者の割合が他の 3 群に比べ高かった。

有効性評価可能集団においても結果は同様であった（5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.1-8）。

表 2.7.6.5.1.1.4.2-4 ベースライン時の McDonald の診断基準による評価（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012 120 mg qd	BG00012 120 mg tid	BG00012 240 mg tid	Total
Number of patients	65 (100)	64 (100)	64 (100)	63 (100)	256 (100)
McDonald Criteria:					
1(a)	59 (91)	59 (92)	58 (91)	50 (79)	226 (88)
2(b)	6 (9)	5 (8)	3 (5)	12 (19)	26 (10)
3(c)	0	0	3 (5)	1 (2)	4 (2)
4(d)	0	0	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Criteria 1 defined as 2 or more attacks, 2 or more objective lesions
(b) Criteria 2 defined as 2 or more attacks, 1 objective lesions, and dissemination in space by MRI or positive CSF and 2 or more MRI lesions consistent with MS or further clinical attack involving different site.
(c) Criteria 3 defined as 1 attack, 2 or more objective lesions, and dissemination in time by MRI or second clinical attack.
(d) Criteria 4 defined as 1 (mono-symptomatic) attack, 1 objective lesion, dissemination in space by MRI or positive CSF and 2 or more MRI lesions consistent with MS, and dissemination in time by MRI or second clinical attack.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-BASEMCD-ITT.SAS DATE: 05JUN2006

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 10.1-6

ITT 解析対象集団のベースライン時の MRI 評価の結果を表 2.7.6.5.1.1.4.2-5 に示す。

再発歴と同様に、被験者はスクリーニング時の MRI 検査で中等度の疾患活動性を示した。全体として、被験者の 46%がスクリーニング時の MRI 検査において 1 個以上の Gd 造影病巣がみられる者として定義されているベースライン時の活動性 MRI 活性を示した。BG00012 240 mg TID 群に無作為割付けされた被験者では、他の群の被験者と比較してベースライン時の MRI 検査において Gd 造影病巣活性を持つ被験者は少なかった（BG00012 240 mg TID 群での Gd 造影病巣活性を持つ被験者の割合が 35%であったのに対しプラセボ群で 42%、BG00012 120 mg QD 群及び 120 mg TID 群ではいずれも 53%であった）。BG00012 120 mg TID 群に無作為割付けされた被験者は、ベースライン時の Gd 造影病巣数の平均値により評価した場合、最も高い疾患活動性を示した。さらに、Gd 造影病巣数の平均値は他の群に比べ BG00012 120 mg TID 群で多かった（BG00012 120 mg TID 群で 2.5 個であったのに対し、プラセボ群で 1.6 個、BG00012 120 mg QD 群で 1.4 個、BG00012 240 mg TID 群 1.3 個であった）。

有効性評価可能集団においても結果は同様であった（5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.1-9）。

表 2.7.6.5.1.1.4.2-5 ベースライン時の MRI 評価（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012 120 mg qd	BG00012 120 mg tid	BG00012 240 mg tid	Total
Number of patients	65 (100)	64 (100)	64 (100)	63 (100)	256 (100)
Number of Gd-enhancing lesions					
0	38 (58)	30 (47)	30 (47)	41 (65)	139 (54)
1	10 (15)	19 (30)	7 (11)	10 (16)	46 (18)
2	10 (15)	3 (5)	10 (16)	4 (6)	27 (11)
3	3 (5)	3 (5)	3 (5)	2 (3)	11 (4)
>=4	4 (6)	9 (14)	14 (22)	6 (10)	33 (13)
n	65	64	64	63	256
Mean	1.6	1.4	2.5	1.3	1.7
s.d.	6.60	2.11	4.18	3.39	4.40
Median	0.0	1.0	1.0	0.0	0.0
Min., Max.	0, 53	0, 10	0, 20	0, 19	0, 53

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-BASEMRI-ITT.SAS DATE: 05JUN2006

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 10.1-7

ITT 解析対象集団のベースライン時の MS 兆候及び症状を表 2.7.6.5.1.1.4.2-6 に示す。

最も多く報告された MS 徴候及び症状は協調運動異常／平衡障害（60%）、疲労（54%）、及び感覚障害（50%）であった。ITT 解析対象集団における投与群は報告された症状に関して全般的に均衡が取れていた。

有効性評価可能集団においても結果は同様であった（5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.1-10）。

表 2.7.6.5.1.1.4.2-6　ベースライン時の MS 兆候及び症状（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012 120 mg qd	BG00012 120 mg tid	BG00012 240 mg tid	Total
Number of patients	65 (100)	64 (100)	64 (100)	63 (100)	256 (100)
Number of patients with any MS signs and symptoms	60 (92)	58 (91)	63 (98)	60 (95)	241 (94)
Coordination/balance problems	38 (58)	39 (61)	42 (66)	35 (56)	154 (60)
Fatigue	34 (52)	29 (45)	39 (61)	36 (57)	138 (54)
Sensory disturbances	36 (55)	33 (52)	29 (45)	29 (46)	127 (50)
Bladder dysfunction	25 (38)	24 (38)	20 (31)	26 (41)	95 (37)
Vision problems	22 (34)	18 (28)	26 (41)	17 (27)	83 (32)
Cognitive impairment	23 (35)	22 (34)	21 (33)	13 (21)	79 (31)
Other signs and symptoms	23 (35)	14 (22)	16 (25)	26 (41)	79 (31)
Spasticity(light muscles)	20 (31)	16 (25)	18 (28)	12 (19)	66 (26)
Bowel dysfunction	8 (12)	13 (20)	12 (19)	14 (22)	47 (18)
Tremors	9 (14)	5 (8)	8 (13)	7 (11)	29 (11)
Sexual function problems	6 (9)	3 (5)	5 (8)	6 (10)	20 (8)

NOTE 1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A patient was counted only once within each category.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-MSSIGNS-ITT.SAS　　DATE: 14AUG2006

Source: 5.3.5.1-1 C-1900 Table, 10.1-8

ITT 解析対象集団のベースライン時に収集された既往歴情報を表 2.7.6.5.1.1.4.2-7 に示す。

MS 患者に対して予測されるように、被験者の 100%で報告された神経系障害を除いて、最も多く報告された既往歴は、外科および内科処置（26%）、感染症および寄生虫症（20%）と筋骨格系および結合組織障害（17%）であった。各投与群で報告される器官別大分類（SOC）に関して全般的に均衡が取れており、投与群間で最も大きな差が報告されたのは免疫系障害であった（プラセボ群：17%、BG00012 120 mg QD 群：6%、BG00012 120 mg TID 群：16%、BG00012 240 mg TID 群：8%）。

有効性評価可能集団においても結果は同様であった（5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.1-11）。

表 2.7.6.5.1.1.4.2-7　既往歴（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 3

	Placebo	BG12 120 mg qd	BG12 120 mg tid	BG12 240 mg tid	Total
Number of patients	65 (100)	64 (100)	64 (100)	63 (100)	256 (100)
Number of patients with any history	65 (100)	64 (100)	64 (100)	63 (100)	256 (100)
Infections and infestations	13 (20)	12 (19)	13 (20)	12 (19)	50 (20)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	5 (8)	1 (2)	3 (5)	4 (6)	13 (5)
Blood and lymphatic system disorders	1 (2)	3 (5)	0	1 (2)	5 (2)
Immune system disorders	11 (17)	4 (6)	10 (16)	5 (8)	30 (12)
Endocrine disorders	3 (5)	5 (8)	5 (8)	6 (10)	19 (7)
Metabolism and nutrition disorders	2 (3)	4 (6)	6 (9)	0	12 (5)
Psychiatric disorders	7 (11)	10 (16)	10 (16)	7 (11)	34 (13)
Nervous system disorders	65 (100)	64 (100)	64 (100)	63 (100)	256 (100)
Eye disorders	3 (5)	6 (9)	4 (6)	5 (8)	18 (7)

NOTE 1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A patient was counted only once within each system organ class.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-MEDHIST-ITT.SAS　　DATE: 02JUN2006

表 2.7.6.5.1.1.4.2-7　既往歴（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 3

	Placebo	BG12 120 mg qd	BG12 120 mg tid	BG12 240 mg tid	Total
Ear and labyrinth disorders	3 (5)	1 (2)	2 (3)	2 (3)	8 (3)
Cardiac disorders	2 (3)	1 (2)	3 (5)	2 (3)	8 (3)
Vascular disorders	5 (8)	6 (9)	8 (13)	5 (8)	24 (9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (2)	3 (5)	5 (8)	3 (5)	12 (5)
Gastrointestinal disorders	11 (17)	9 (14)	6 (9)	11 (17)	37 (14)
Hepatobiliary disorders	2 (3)	4 (6)	1 (2)	0	7 (3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (5)	4 (6)	6 (9)	1 (2)	14 (5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10 (15)	9 (14)	14 (22)	10 (16)	43 (17)
Renal and urinary disorders	4 (6)	1 (2)	3 (5)	2 (3)	10 (4)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	2 (3)	4 (6)	5 (8)	3 (5)	14 (5)

NOTE 1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A patient was counted only once within each system organ class.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-MEDHIST-ITT.SAS　　DATE: 02JUN2006

表 2.7.6.5.1.1.4.2-7　既往歴（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG12 120 mg qd	BG12 120 mg tid	BG12 240 mg tid	Total
Reproductive system and breast disorders	5 (8)	1 (2)	3 (5)	4 (6)	13 (5)
Congenital, familial and genetic disorders	3 (5)	1 (2)	0	0	4 (2)
General disorders and administration site conditions	1 (2)	1 (2)	4 (6)	1 (2)	7 (3)
Investigations	1 (2)	3 (5)	1 (2)	2 (3)	7 (3)
Injury, poisoning and procedural complications	4 (6)	4 (6)	9 (14)	5 (8)	22 (9)
Surgical and medical procedures	17 (26)	15 (23)	18 (28)	16 (25)	66 (26)
Social circumstances	2 (3)	3 (5)	2 (3)	1 (2)	8 (3)

NOTE 1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A patient was counted only once within each system organ class.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-MEDHIST-ITT.SAS　　DATE: 02JUN2006

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 10.1-9

2.7.6.5.1.1.4.3 前治療及び併用療法

2.7.6.5.1.1.4.3.1 前治療

ITT 解析対象集団の本試験登録時の MS 治療歴を表 2.7.6.5.1.1.4.3.1-1 に示す。

全体として被験者（ITT 解析対象集団）の 36%が試験登録前に MS に対する前治療を受けていた。各 BG00012 群と比較するとプラセボ群（17 例［26%］）で MS に対する前治療を受けていた被験者は少なかった（75 例［39%］、BG00012 120 mg QD 群及び 120 mg TID 群：いずれも 24 例［38%］、BG00012 240 mg TID 群：27 例［43%］）。最も多くみられた前治療は長期 MS 関連ステロイド療法であり、それについて更なる定義はなされなかった（プラセボ群:12%、BG00012 120 mg QD 群：19%、BG00012 120 mg TID 群：22%、BG00012 240 mg TID 群：21%）。被験者の約 12%が IFN による治療を受け、一方、被験者の 6%がグラチラマー酢酸塩（GA）による治療を受けていた。

表 2.7.6.5.1.1.4.3.1-1　MS 治療歴（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012 120 mg qd	BG00012 120 mg tid	BG00012 240 mg tid	Total
Number of patients	65 (100)	64 (100)	64 (100)	63 (100)	256 (100)
Number of patients with no prior medication	48 (74)	40 (63)	40 (63)	36 (57)	164 (64)
Number of patients who have taken the following MS related medications prior to study entry	17 (26)	24 (38)	24 (38)	27 (43)	92 (36)
CHRONIC MS-RELATED STEROID TREATMENT	8 (12)	12 (19)	14 (22)	13 (21)	47 (18)
GLATIRAMER ACETATE	2 (3)	6 (9)	5 (8)	2 (3)	15 (6)
INTERFERON BETA-1A : REBIF	6 (9)	3 (5)	3 (5)	3 (5)	15 (6)
AZATHIOPRINE	2 (3)	3 (5)	1 (2)	3 (5)	9 (4)
INTERFERON BETA-1B : BETAFERON	1 (2)	2 (3)	1 (2)	2 (3)	6 (2)
PLASMAPHERESIS OR CYTAPHERESIS	1 (2)	0	2 (3)	3 (5)	6 (2)
INTERFERON BETA-1A : AVONEX	1 (2)	0	1 (2)	2 (3)	4 (2)
INTERFERON ALPHA	1 (2)	1 (2)	0	1 (2)	3 (1)
INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN (IVIG)	0	1 (2)	0	2 (3)	3 (1)
INTERFERON BETA-1A	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
INTERFERON BETA-1A : REBIF 44	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
METHOTREXATE	1 (2)	0	0	0	1 (<1)
OTHER: LAQUINIMOD	1 (2)	0	0	0	1 (<1)
OTHER: ORAL STEROIDS	0	0	1 (2)	0	1 (<1)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-TREATHIS-ITT.SAS　　DATE: 11AUG2006

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 10.1-10

2.7.6.5.1.1.4.3.2 併用療法

パート 1 の ITT 解析対象集団及び全 BG00012 曝露集団のいずれかの群の 10%以上の被験者で使用された併用療法をそれぞれ表 2.7.6.5.1.1.4.3.2-1 及び表 2.7.6.5.1.1.4.3.2-2 に示す。

(1) パート 1

パート 1 期間中、MS 再発の治療のために治験実施計画書で許可されているメチルプレドニゾロンをプラセボ群で 9 例（14%）、BG00012 120 mg QD 群で 7 例（11%）、BG00012 120 mg TID 群で 10 例（16%）、BG00012 240 mg TID 群で 7 例（11%）が使用した。パラセタモールはパート 1 期間中にいずれかの群の 10%以上の被験者で使用された唯一のその他の併用療法であった（プラセボ群：5 例［8%］、BG00012 120 mg QD 群：4 例［6%］、BG00012 120 mg TID 群：7 例［11%］、BG00012 240 mg TID 群：10 例［16%］）。

表 2.7.6.5.1.1.4.3.2-1 いずれかの群の 10%以上の被験者で使用された併用療法（ITT 解析対象集団）：パート 1

		BG00012			
	Placebo	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total
Number of patients	65 (100)	64 (100)	64 (100)	63 (100)	256 (100)
Number of patients taking any concomitant medications	52 (80)	49 (77)	57 (89)	52 (83)	210 (82)
METHYLPREDNISO-LONE	9 (14)	7 (11)	10 (16)	7 (11)	33 (13)
PARACETAMOL	5 (8)	4 (6)	7 (11)	10 (16)	26 (10)

NOTE 1: Concomitant medication is defined as prescribed or over the counter medications used during the study (e.g. either started prior to the study and continued on the study or started after the first dose of study drug).
2: Numbers in parentheses are percentages.
3: Only medications taken by at least 10% of the patients in any treatment group are included in this table.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-CONMEDXPCT-ITT-TP.SAS DATE: 21JUN2006

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 10.4-1

(2) 全 BG00012 曝露集団

全 BG00012 曝露集団において、メチルプレドニゾロンを BG00012 120 mg QD 群で 8 例（13%）、BG00012 120 mg TID 群で 15 例（23%）、BG00012 240 mg TID 群で 8 例（13%）、プラセボ群／BG00012 240 mg TID 群で 4 例（7%）が使用した。

メチルプレドニゾロンに加えて、全 BG00012 曝露集団において最もよく用いられた併用療法（BG00012 120 mg QD 群、BG00012 120 mg TID 群、BG00012 240 mg TID 群、プラセボ群／BG00012 240 mg TID 群）はパラセタモール（7 例［11%］、8 例［13%］、15 例［24%］、5 例［8%］）、イブ

プロフェン（6 例［9%］、7 例［11%］、8 例［13%］、3 例［5%］）、及びアモキシシリン（1 例［2%］、7 例［11%］、2 例［3%］、0 例［0%］）であった。

表 2.7.6.5.1.1.4.3.2-2　いずれかの群の 10%以上の被験者で使用された併用療法（ITT 解析対象集団）：全 BG00012 曝露集団

	Placebo -> 240 mg tid	BG00012 120 mg qd	BG00012 120 mg tid	BG00012 240 mg tid	Total
Number of patients	59 (100)	64 (100)	64 (100)	63 (100)	250 (100)
Number of patients taking any concomitant medications	47 (80)	52 (81)	58 (91)	55 (87)	212 (85)
METHYLPREDNISO-LONE	4 (7)	8 (13)	15 (23)	8 (13)	35 (14)
PARACETAMOL	5 (8)	7 (11)	8 (13)	15 (24)	35 (14)
IBUPROFEN	3 (5)	6 (9)	7 (11)	8 (13)	24 (10)
AMOXICILLIN	0	1 (2)	7 (11)	2 (3)	10 (4)

NOTE 1: Concomitant medication for total BG00012 experience is defined as prescribed or over the counter medications used during exposure to BG00012.
2: Numbers in parentheses are percentages.
3: Only medications taken by at least 10% of the patients in any treatment group are included in this table.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-CONMEDXPCT-ITT-TOT.SAS DATE: 10JUL2006

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 10.4-2

2.7.6.5.1.1.5　治験実施計画書からの重要な逸脱

大部分の治験実施計画書からの逸脱は、治験実施計画書で規定された許容範囲外の来院又は未来院に関するものであった。ITT 解析対象集団を対象とした解析から被験者を除外する必要のある治験実施計画書違反はなかった。有効性評価可能集団を対象とした解析では、MRI 検査未実施又は代替 MS 治療薬を使用した被験者を除外することとした（1 例を除外した）。

2.7.6.5.1.1.6　投与状況

パート 1 の ITT 解析対象集団における被験者の投与状況を表 2.7.6.5.1.1.6-1 に示す。

全体で 228 例（89%）の被験者が 20 週間超の治験薬を投与していた（プラセボ群：59 例［91%］、BG00012 120 mg QD 群：58 例［91%］、BG00012 120 mg TID 群：58 例［91%］、BG00012 240 mg TID 群：53 例［84%］）。

調剤されたカプセル数で除したカプセル数として算出された全服薬遵守率も表 2.7.6.5.1.1.6-1 に要約する。データより、全群の被験者で高い服薬遵守率が示された。治験薬の服薬率の中央値はプラセボ群で 98.4%、BG00012 120 mg QD 群で 98.2%、BG00012 120 mg TID 群で 98.2%、BG00012 240 mg TID 群で 97.2%であった。全服薬遵守率は BG00012 240 mg TID 群で若干低かった。

有効性評価可能集団においても結果は同様であった（5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.1-12）。

表 2.7.6.5.1.1.6-1　投与状況（ITT 解析対象集団）：パート 1

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 120 mg qd	BG00012 120 mg tid	BG00012 240 mg tid	BG00012 Total
Number of subjects dosed	65 (100)	64 (100)	64 (100)	63 (100)	191 (100)
Total number of capsules taken					
n	65	64	64	63	191
Mean	934.6	931.7	902.8	827.7	887.7
s.d.	165.50	185.86	220.17	311.39	247.16
Median	992.0	990.0	987.0	980.0	986.0
Min., Max.	96, 1044	80, 1048	28, 1012	3, 1050	3, 1050
Total number of weeks on study drug (a)					
0 to <=4 wks	2 (3)	2 (3)	4 (6)	7 (11)	13 (7)
>4 to <=8 wks	0	1 (2)	0	3 (5)	4 (2)
>8 to <=12 wks	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
>12 to <=16 wks	2 (3)	2 (3)	0	0	2 (1)
>16 to <=20 wks	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0	2 (1)
>20 to <=24 wks	59 (91)	58 (91)	58 (91)	53 (84)	169 (88)
n	65	64	64	63	191
Mean	22.80	22.61	22.22	20.68	21.84
s.d.	4.295	4.648	5.622	7.721	6.147
Median	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00
Min., Max.	1.0, 24.0	1.0, 24.0	1.0, 24.0	0.0, 24.0	0.0, 24.0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Calculated as time from first dose to last dose, rounded up to the nearest week.
(b) Calculated as (the total number of capsules taken/the total number of capsules dispensed to the subject) then multiplied by 100. For subjects with incomplete compliance source data, percentage of study drug taken was calculated as (the total number of capsules taken/ total number of capsules the subject was expected to take) multiplied by 100.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-COMP-ITT-TP.SAS DATE: 24AUG2007

表 2.7.6.5.1.1.6-1 投与状況（ITT 解析対象集団）：パート 1

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 120 mg qd	BG00012 120 mg tid	BG00012 240 mg tid	BG00012 Total
Percentage of study drug taken (b)					
n	65	64	64	63	191
Mean	95.1	95.0	93.5	87.8	92.1
s.d.	10.72	12.90	13.15	21.15	16.38
Median	98.4	98.2	98.2	97.2	97.8
Min., Max.	29, 100	24, 100	20, 100	7, 100	7, 100

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Calculated as time from first dose to last dose, rounded up to the nearest week.
(b) Calculated as (the total number of capsules taken/the total number of capsules dispensed to the subject) then multiplied by 100. For subjects with incomplete compliance source data, percentage of study drug taken was calculated as (the total number of capsules taken/ total number of capsules the subject was expected to take) multiplied by 100.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-COMP-ITT-TP.SAS DATE: 24AUG2007

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 10.3-1

全 BG00012 曝露集団における被験者の投与状況を表 2.7.6.5.1.1.6-2 に示す。

全 BG00012 曝露のデータには BG00012 群 3 群に無作為割付けされた被験者の全試験期間及びプラセボ／BG00012 240 mg TID 群における被験者のパート 2 のデータを含有している。BG00012 の投与を 1 回以上受けた全被験者 250 例が含まれている。

表 2.7.6.5.1.1.6-2 では、パート 1 及びパート 2 のデータを併合し、BG00012 投与期間中被験者を追跡した期間を要約している。パート 1 において BG00012 を投与した被験者 191 例のうち、162

例（85%）が 40 週超にわたり治験薬を投与していた（120 mg QD 群：56 例［88%］、BG00012 120 mg TID 群：54 例［84%］、BG00012 240 mg TID 群：52 例［83%］）。治験薬の投与期間に関しては BG00012 群 3 群で同様であった。パート 2 に BG00012 投与に切り替えた被験者 59 例のうち、50 例（85%）が 20 週間超にわたり BG00012 を投与していた。BG00012 投与期間の中央値は BG00012 120 mg QD 群、BG00012 120 mg TID 群、及び BG00012 240 mg TID 群で約 48 週間であり、プラセボ／BG00012 240 mg TID 群で約 24 週間であった。

調剤されたカプセル数で除したカプセル数として算出された全服薬遵守率も表 2.7.6.5.1.1.6-2 に要約する。データより、全群の被験者で高い服薬遵守率が示された。治験薬の服薬率の中央値は BG00012 120 mg QD 群で 98.5%、BG00012 120 mg TID 群で 98.4%、BG00012 240 mg TID 群で 97.4%、プラセボ／BG00012 240 mg TID 群で 98.0%であった。全服薬遵守率は BG00012 240 mg TID 群で若干低かった。

表 2.7.6.5.1.1.6-2 投与状況（全 BG00012 曝露集団）

Page 1 of 2

	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Placebo -> 240 mg tid	Total
Number of subjects dosed	64 (100)	64 (100)	63 (100)	59 (100)	250 (100)
Total number of capsules taken					
n	64	64	63	59	
Mean	1795.9	1739.1	1619.1	847.0	
s.d.	488.84	538.08	676.61	309.88	
Median	1986.0	1978.0	1956.0	992.0	
Min., Max.	80, 2068	28, 2022	3, 2058	12, 1040	
Total number of weeks on study drug (a)					
0 to <=4 wks	2 (3)	4 (6)	7 (11)	5 (8)	
>4 to <=8 wks	1 (2)	0	3 (5)	3 (5)	
>8 to <=12 wks	0	1 (2)	0	1 (2)	
>12 to <=16 wks	2 (3)	0	0	0	
>16 to <=20 wks	1 (2)	1 (2)	0	0	
>20 to <=24 wks	1 (2)	2 (3)	1 (2)	50 (85)	
>24 to <=28 wks	1 (2)	0	0	0	
>28 to <=32 wks	0	1 (2)	0	0	
>32 to <=36 wks	0	1 (2)	0	0	
>36 to <=40 wks	0	0	0	0	
>40 to <=44 wks	1 (2)	0	1 (2)	0	
>44 to <=50 wks	55 (86)	54 (84)	51 (81)	0	
n	64	64	63	59	
Mean	43.59	42.72	40.37	21.00	
s.d.	11.888	13.182	16.601	7.076	
Median	48.00	48.00	48.00	24.00	
Min., Max.	1.0, 48.0	1.0, 49.0	0.0, 48.0	0.0, 24.0	

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Calculated as time from first dose to last dose, rounded up to the nearest week.
(b) Calculated as (the total number of capsules taken/the total number of capsules dispensed to the subject) then multiplied by 100. For subjects with incomplete compliance source data, percentage of study drug taken was calculated as (the total number of capsules taken/ total number of capsules the subject was expected to take) multiplied by 100.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-COMP-ITT-TOT.SAS DATE: 30AUG2007

Page 2 of 2

	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Placebo -> 240 mg tid	Total
Total patient years exposed	53.4	52.3	48.7	23.7	178.1
Percentage of study drug taken (b)					
n	64	64	63	59	
Mean	95.0	93.5	88.9	88.5	
s.d.	13.30	13.21	20.64	22.35	
Median	98.5	98.4	97.4	98.0	
Min., Max.	24, 100	20, 100	7, 100	21, 100	

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Calculated as time from first dose to last dose, rounded up to the nearest week.
(b) Calculated as (the total number of capsules taken/the total number of capsules dispensed to the subject) then multiplied by 100. For subjects with incomplete compliance source data, percentage of study drug taken was calculated as (the total number of capsules taken/ total number of capsules the subject was expected to take) multiplied by 100.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-COMP-ITT-TOT.SAS DATE: 30AUG2007 1

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 10.3-2

2.7.6.5.1.1.7 有効性

2.7.6.5.1.1.7.1 主要評価項目

2.7.6.5.1.1.7.1.1 投与 12、16、20、及び 24 週目の MRI 検査による新規 Gd 造影病巣の総数

有効性評価可能集団における投与 12、16、20、及び 24 週目の MRI 検査による新規 Gd 造影病巣の総数を表 2.7.6.5.1.1.7.1.1-1 及び図 2.7.6.5.1.1.7.1.1-1 に示す。

プラセボ群において、新規 Gd 造影病巣の総数の平均値は 4.5 個であった。BG00012 群 3 群では平均値は BG00012 120 mg QD 群、BG00012 120 mg TID 群、及び BG00012 240 mg TID 群でそれぞれ、3.3、3.1、及び 1.4 個であった。これらの平均値は、プラセボ群と比較した際に BG00012 120 mg QD 群、BG00012 120 mg TID 群、及び BG00012 240 mg TID 群でそれぞれ、約 27%、31%、及び 69%減少を示した。平均値は BG00012 群 3 群において用量相関的に全てで減少したが、BG00012 120 mg TID 群対プラセボ群の比較では統計学的有意に近かったが（p=0.068）、BG00012 240 mg TID 群対プラセボ群の比較でのみ統計学的に有意であった（BG00012 240 mg TID 群対プラセボ群 : 1.4 個対 4.5 個、p<0.001）。新規 Gd 造影病巣の総数の中央値もプラセボ群と比較して BG00012 群で減少した。

なお、ITT 解析対象集団における投与 12、16、20、及び 24 週目の MRI 検査による新規 Gd 造影病巣の総数も有効性評価可能集団における結果と一致していた。

表 2.7.6.5.1.1.7.1.1-1 投与 12～24 週目の MRI 検査による新規 Gd 造影病巣の総数（観察値）（有効性評価可能集団）

	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	120 mg tid + 240 mg tid
Number of patients	54	59	56	54	110
Total number of new Gd-enhancing lesions					
n	54	59	56	54	110
Mean	4.5	3.3	3.1	1.4	2.3
s.d.	7.37	5.14	5.93	3.78	5.04
Median	2.0	1.0	1.0	0.0	0.0
Min., Max.	0, 42	0, 22	0, 30	0, 24	0, 30
Difference to placebo					
Mean (a)		-1.2	-1.4	-3.1	-2.2
95% CI		-3.6, 1.2	-3.9, 1.1	-5.4, -0.9	-4.4, 0.0
Median (b)		0.0	-1.0	-1.0	-1.0
95% CI		-1.0, 0.0	-2.0, 0.0	-2.0, 0.0	-2.0, 0.0
p-value (c)		0.266	0.068	<0.001	<0.001

(a) Difference is calculated as (mean of the active group) - (mean of placebo).
(b) Difference of the median between the active and placebo group is calculated based on Hodges-Lehmann shift parameter.
(c) p-value for the comparison of the total number of new Gd-enhancing lesions between the placebo and each BG12 group as well as the combined higher dose of BG12 (120 mg tid + 240mg tid), based on Wilcoxon rank sum test.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-MRIGD-TOT-EEP.SAS DATE: 02JUN2006

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 11.2-1

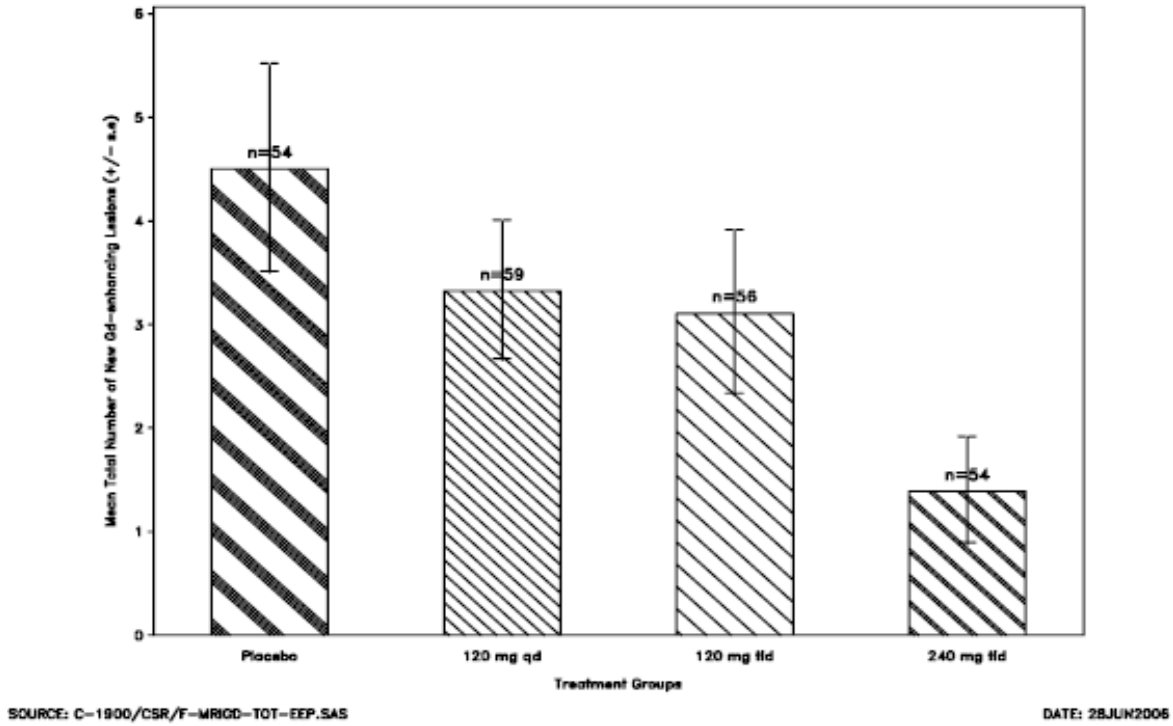


図 2.7.6.5.1.1.7.1.1-1　投与 12～24 週目の MRI 検査による新規 Gd 造影病巣数（有効性評価可能集団）

平均値 ± S.E
Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Figure 11.2-1

2.7.6.5.1.1.7.2　副次評価項目

2.7.6.5.1.1.7.2.1　ベースライン時から投与 24 週目までの新規 Gd 造影病巣の累積数

有効性評価可能集団におけるベースライン時から投与 24 週目までの新規 Gd 造影病巣の累積数を表 2.7.6.5.1.1.7.2.1-1 及び図 2.7.6.5.1.1.7.2.1-1 に示す。

ベースライン時から投与 24 週目までの新規 Gd 造影病巣の平均累積数は、プラセボ群で 6.6 個であった。

BG00012 群 3 群において、平均値は BG00012 120 mg QD 群、BG00012 120 mg TID 群、及び BG00012 240 mg TID 群でそれぞれ、6.2、6.7、及び 3.7 個であった。新規 Gd 造影病巣の平均累積数はプラセボ群と比較して、BG00012 240 mg TID 群で 44%減少した（p=0.002）。BG00012 120 mg QD 群及び BG00012 120 mg TID 群における効果は統計学的に有意ではなく、用量相関性の傾向は認められなかった。

BG00012 TID 併合群（BG00012 120 mg TID 群及び 240 mg TID 群）においては、新規 Gd 造影病巣の平均累積数は 5.2 個であった。プラセボ群と比較して BG00012 TID 併合群では新規 Gd 造影病巣の平均累積数に 21%減少がみられ、統計学的有意に近かった（p=0.055）。BG00012 240 mg TID 群では、新規 Gd 造影病巣の平均累積数は投与 12～16 週目の間でプラセボ群に比べてより遅い速度で発現した。

なお、ITT 解析対象集団におけるベースライン時から投与 24 週目までの新規 Gd 造影病巣の累積数も有効性評価可能集団における結果と一致していた。

表 2.7.6.5.1.1.7.2.1-1 ベースライン時から24週目までのMRI検査による新規Gd造影病巣の累積数（観察値、有効性評価可能集団）

	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	120 mg tid + 240 mg tid
Number of patients	53	55	54	52	106
Total number of new Gd-enhancing lesions					
n	53	55	54	52	106
Mean	6.6	6.2	6.7	3.7	5.2
s.d.	11.43	8.88	10.89	11.24	11.12
Median	3.0	3.0	2.0	0.0	1.0
Min., Max.	0, 71	0, 33	0, 46	0, 78	0, 78
Difference to placebo					
Mean (a)		-0.4	0.1	-2.9	-1.4
95% CI		-4.3, 3.5	-4.1, 4.4	-7.3, 1.5	-5.1, 2.4
Median (b)		0.0	0.0	-1.0	-1.0
95% CI		-1.0, 1.0	-1.0, 1.0	-3.0, 0.0	-2.0, 0.0
p-value (c)		0.943	0.801	0.002	0.055

(a) Difference is calculated as (mean of the active group) - (mean of placebo).
(b) Difference of the median between the active and placebo group is calculated based on Hodges-Lehmann shift parameter.
(c) p-value for the comparison of the total number of new Gd-enhancing lesions between the placebo and each BG12 group as well as the combined higher dose of BG12 (120 mg tid + 240mg tid), based on Wilcoxon rank sum test.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-MRIGD-TOT4-EEP.SAS DATE: 02JUN2006

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 11.2-3

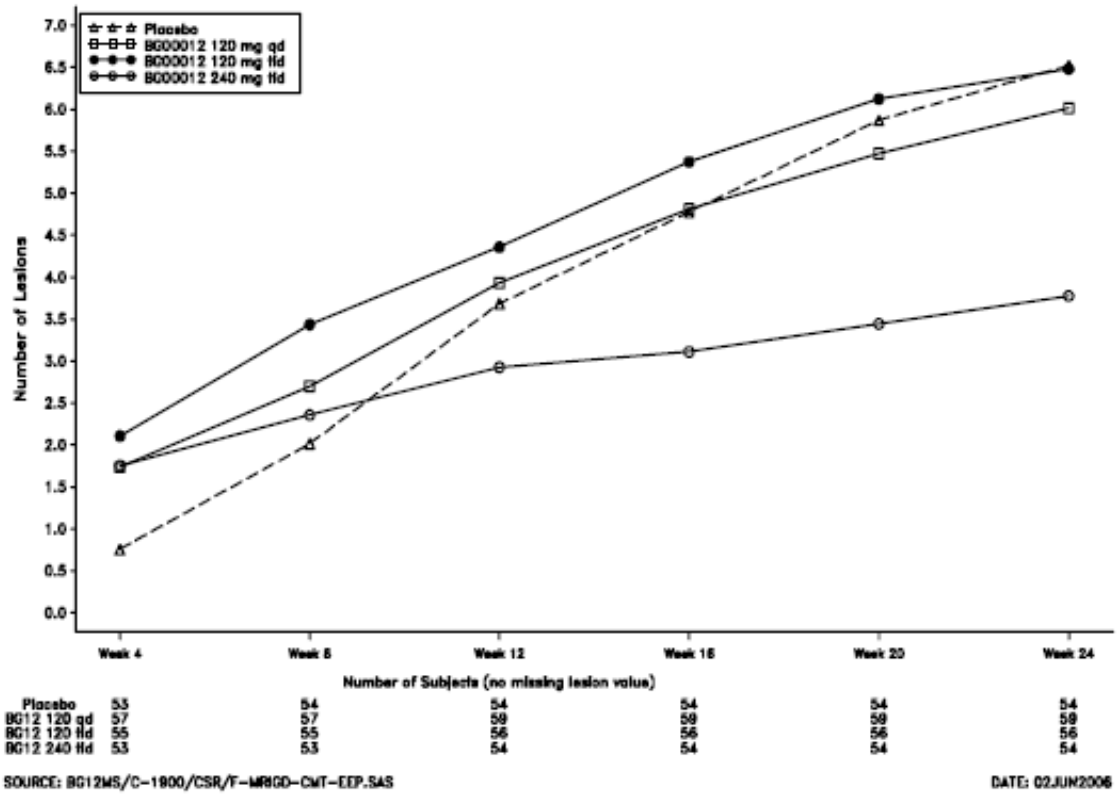


図 2.7.6.5.1.1.7.2.1-1　MRI 検査による新規 Gd 造影病巣の平均累積数（有効性評価可能集団）
Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Figure 11.2-2

2.7.6.5.1.1.7.2.2　ベースライン時と比較した投与 24 週目における新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数

(1)　有効性評価可能集団

有効性評価可能集団におけるベースライン時と比較した投与 24 週目における新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数を表 2.7.6.5.1.1.7.2.2-1 に示す。

プラセボ群では T2 高信号病巣数の平均値は 4.2 個であった。BG00012 群 3 群において、T2 高信号病巣数の平均値は BG00012 120 mg QD 群、BG00012 120 mg TID 群、及び BG00012 240 mg TID 群でそれぞれ、3.8、4.1、及び 2.2 個であった。プラセボ群と比較して、BG00012 240 mg TID 群で 48%の T2 高信号病巣数の減少がみられた（p<0.001）。明らかな用量相関性の傾向は認められなかった。

BG00012 TID 併合群（BG00012 120 mg TID 群及び 240 mg TID 群）においては、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の平均値は 3.2 個まで減少した。プラセボ群と比較して、BG00012 TID 併合群では 24%の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の減少がみられ、この現象は統計学的に有意であった（p=0.04）。

(2)　ITT 解析対象集団

通常は有効性評価可能集団でみられたものよりも、BG00012 240 mg TID 群でみられた治療効果が若干高く（プラセボ群と比較して 56%減少、p<0.001）、その結果は有効性評価可能集団の結果と一致していた。

表 2.7.6.5.1.1.7.2.2-1 ベースライン時と比較した投与 24 週目における新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数（観察値）（有効性評価可能集団）

	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	120 mg tid + 240 mg tid
Number of patients	54 (100)	59 (100)	56 (100)	54 (100)	110 (100)
Number of lesions					
0	14 (26)	16 (27)	15 (27)	34 (63)	49 (45)
1	10 (19)	6 (10)	11 (20)	6 (11)	17 (15)
2	8 (15)	10 (17)	8 (14)	0	8 (7)
3	1 (2)	7 (12)	2 (4)	2 (4)	4 (4)
>=4	21 (39)	20 (34)	20 (36)	12 (22)	32 (29)
n	54	59	56	54	110
Mean	4.2	3.8	4.1	2.2	3.2
s.d.	5.42	4.73	5.68	5.37	5.59
Median	2.0	2.0	2.0	0.0	1.0
Min., Max.	0, 23	0, 18	0, 22	0, 36	0, 36
Difference to placebo					
Mean (a)		-0.4	0.0	-2.0	-1.0
95% CI		-2.3, 1.5	-2.1, 2.1	-4.0, 0.1	-2.8, 0.8
Median (b)		0.0	0.0	-1.0	-1.0
95% CI		-1.0, 1.0	-1.0, 1.0	-2.0, 0.0	-1.0, 0.0
p-value (c)		0.965	0.839	<0.001	0.040

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Difference is calculated as (mean of the active group) - (mean of placebo).
(b) Difference of the median between the active and placebo group is calculated based on Hodges-Lehmann shift parameter.
(c) p-value for the comparison of the total number of new or newly-enlarging T2 lesions between the placebo and each BG12 group as well as the combined higher dose of BG12 (120 mg tid + 240mg tid), based on Wilcoxon rank sum test.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-MRIT2-TOT-EEP.SAS DATE: 02JUN2006

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 11.2-4

2.7.6.5.1.1.7.3 追加的 MRI 評価評価

2.7.6.5.1.1.7.3.1 ベースライン時と比較した投与 24 週目における新規 T1 低信号病巣数

(1) 有効性評価可能集団

有効性評価可能集団におけるベースライン時と比較した投与 24 週目における新規 T1 低信号病巣数を表 2.7.6.5.1.1.7.3-1 に示す。

プラセボ群において、ベースライン時と比較した投与 24 週目における新規 T1 低信号病巣数の

平均値は 1.7 個であった。

BG00012 群 3 群においては、ベースライン時と比較した投与 24 週目における新規 T1 低信号病巣数の平均値は BG00012 120 mg QD 群で 1.3 個、BG00012 120 mg TID 群で 1.5 個、及び BG00012 240 mg TID 群で 0.8 個であった。プラセボ群と比較して、BG00012 240 mg TID 群では新規 T1 低信号病巣数が 53%減少した（p=0.014）。BG00012 120 mg QD 群及び 120 mg TID 群のプラセボ群との比較では、統計学的な有意差は認められなかった。BG00012 240 mg TID 群では新規 T1 低信号病巣数の減少が最も大きかったが、用量相関性の傾向はみられなかった。

BG00012 TID 併合群（BG00012 120 mg TID 群 + BG00012 240 mg TID 群）においては、新規 T1 低信号病巣数の平均値は 1.2 個に減少した。

(2) ITT 解析対象集団

全体的に、ITT 解析対象集団における結果は、有効性評価可能集団における結果と同様であった（5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.2-14）。

表 2.7.6.5.1.1.7.3-1 ベースライン時と比較した投与 24 週目における新規 T1 低信号病巣数（観察値）（有効性評価可能集団）

	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	120 mg tid + 240 mg tid
Number of patients	54 (100)	59 (100)	56 (100)	54 (100)	110 (100)
Number of lesions					
0	25 (46)	26 (44)	21 (38)	35 (65)	56 (51)
1	9 (17)	15 (25)	17 (30)	11 (20)	28 (25)
2	7 (13)	7 (12)	8 (14)	4 (7)	12 (11)
3	3 (6)	5 (8)	1 (2)	3 (6)	4 (4)
>=4	10 (19)	6 (10)	9 (16)	1 (2)	10 (9)
n	54	59	56	54	110
Mean	1.7	1.3	1.5	0.8	1.2
s.d.	2.51	1.81	2.01	2.03	2.04
Median	1.0	1.0	1.0	0.0	0.0
Min., Max.	0, 12	0, 8	0, 8	0, 14	0, 14
Difference to placebo					
Mean (a)		-0.4	-0.2	-0.9	-0.6
95% CI		-1.2, 0.4	-1.0, 0.7	-1.8, -0.1	-1.3, 0.2
Median (b)		0.0	0.0	0.0	0.0
95% CI		0.0, 0.0	0.0, 0.0	-1.0, 0.0	-1.0, 0.0
p-value (c)		0.732	0.836	0.014	0.214

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Difference is calculated as (mean of the active group) - (mean of placebo).
(b) Difference of the median between the active and placebo group is calculated based on Hodges-Lehmann shift parameter.
(c) p-value for the comparison of the total number of new T1 hypointense lesions between the placebo and each BG12 group as well as the combined higher dose of BG12 (120 mg tid + 240mg tid), based on Wilcoxon rank sum test.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-MRIT1BH-TOT-EEP.SAS DATE: 02JUN2006

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 11.2-5

2.7.6.5.1.1.7.4 臨床評価

2.7.6.5.1.1.7.4.1 パート 1 における ARR

パート 1（投与 0～24 週目）における ARR（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.5.1.1.7.4.1-1 に示す。

パート 1 の試験期間において、曝露量は 4 群で同様であった（プラセボ群：29.23 人年、BG00012 120 mg QD 群：28.90 人年、BG00012 120 mg TID 群：28.00 人年、及び BG00012 240 mg TID 群：26.97 人年）。この期間における再発の総数はプラセボ群、BG00012 120 mg QD 群、BG00012 120 mg

TID 群、及び BG00012 240 mg TID 群でそれぞれ 19、12、22、及び 12 回であり、その結果、未調整の ARR はそれぞれ、0.65、0.42、0.79、及び 0.44 であった。ベースライン時の再発率に対して調整後、調整した ARR（プラセボ群、BG00012 120 mg QD 群、BG00012 120 mg TID 群、及び BG00012 240 mg TID 群でそれぞれ 0.65、0.42、0.78、及び 0.44）は未調整の ARR と同様であった。BG00012 240 mg TID 群での調整した ARR においてプラセボ群に比較して 32%の低下傾向がみられた（BG00012 240 mg TID 群対プラセボ群：0.44 対 0.65、p=0.272）。プラセボ／BG00012 240 mg TID 群における ARR 比（95%信頼区間）は 0.68（0.34, 1.35）であった。

なお、ARR は用量相関性の治療効果を示さなかった。実際、BG00012 120 mg TID 群における ARR はプラセボ群で認められたものよりもいくらか高かった。妥当性のある説明としては、ベースライン時のより高い再発率及び Gd 造影病巣数で示されるように、BG00012 120 mg TID 群においてベースライン時の疾患活動性がより高かったということである（表 2.7.6.5.1.1.4.2-2 及び表 2.7.6.5.1.1.4.2-5）。ベースライン時の再発歴に関し、他の群と比較して BG00012 120 mg TID 群においてより高い比率の被験者（47%）が試験登録前の 12 ヵ月以内に 2 回以上の再発を経験した（プラセボ群：26%、BG00012 120 mg QD 群：36%、及び BG00012 240 mg TID 群：38%）。さらに、Gd 造影病巣数の平均値はプラセボ群で 1.6 個、BG00012 120 mg QD 群で 1.4 個、及び BG00012 240 mg TID 群で 1.3 個であったのに対し、BG00012 120 mg TID 群では 2.5 個であった。BG00012 120 mg TID 群における高い疾患活動性が、この評価項目における治療効果を恐らく相殺したと考えられる。

表 2.7.6.5.1.1.7.4.1-1 パート 1（投与 0～24 週目）における ARR（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	120 mg tid + 240 mg tid
Number of patients	65 (100)	64 (100)	64 (100)	63 (100)	127 (100)
Number of relapses					
0	49 (75)	53 (83)	44 (69)	51 (81)	95 (75)
1	13 (20)	10 (16)	18 (28)	12 (19)	30 (24)
2	3 (5)	1 (2)	2 (3)	0	2 (2)
3	0	0	0	0	0
>=4	0	0	0	0	0
Total number of relapses	19	12	22	12	34
Total number of patient-years	29.23	28.90	28.00	26.97	54.97
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.65	0.42	0.79	0.44	0.62
Adjusted relapse rate	0.65	0.42	0.78	0.44	0.59
and 95% CI (b)	0.43,1.01	0.24,0.71	0.52,1.16	0.26,0.76	0.42,0.82
Rate ratio		0.63	1.19	0.68	0.90
and 95% CI (b)		0.32,1.26	0.66,2.14	0.34,1.35	0.52,1.55
p-value (b)		0.196	0.572	0.272	0.698

NOTE 1: Only protocol-defined relapses are included in this table.
2: Numbers in parentheses are percentages.

(a) Total number of relapses that occurred during the treatment phase divided by the total number of years the patients are followed in the treatment phase.

(b) Adjusted relapse rate and rate ratio are from Poisson regression, adjusted for the number of relapses in the 12 months prior to study entry. Rate ratio is the relapse rate of the active group divided by that of the placebo group.

(c) Number of relapses for each patient divided by the number of years followed in the study for that patient. Mean and median across all patients are presented.

表 2.7.6.5.1.1.7.4.1-1 パート 1（投与 0～24 週目）における ARR（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	120 mg tid + 240 mg tid
Patient relapse rate (c)					
Mean	0.64	0.42	0.79	0.41	0.60
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min., Max.	0.0, 4.7	0.0, 4.3	0.0, 4.3	0.0, 2.2	0.0, 4.3

NOTE 1: Only protocol-defined relapses are included in this table.
2: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Total number of relapses that occurred during the treatment phase divided by the total number of years the patients are followed in the treatment phase.
(b) Adjusted relapse rate and rate ratio are from Poisson regression, adjusted for the number of relapses in the 12 months prior to study entry. Rate ratio is the relapse rate of the active group divided by that of the placebo group.
(c) Number of relapses for each patient divided by the number of years followed in the study for that patient. Mean and median across all patients are presented.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-RLPS-RATE-ITT.SAS DATE: 15JUN2006

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 11.3-1

2.7.6.5.1.1.7.4.2 パート 2 及び全試験期間における ARR

(1) パート 2

パート 2（投与 25～48 週目）における ARR（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.5.1.1.7.4.2-1 に示す。

パート 1 及びパート 2 で投与された被験者のみ本解析に含めた。

パート 2 において、BG00012 120 mg QD 群、BG00012 120 mg TID 群、及び BG00012 240 mg TID 群における曝露量は、それぞれ 31.09、30.14、及び 28.94 人年であった。発現した再発の総数は BG00012 120 mg QD 群、BG00012 120 mg TID 群、及び BG00012 240 mg TID 群においてそれぞれ、8、14、及び 5 回であり、結果として未調整の ARR はそれぞれ、0.26、0.46、及び 0.17 であった。パート 1 と比較して、パート 2 におけるこれらの各群で ARR はより低く、継続する治療効果に一致していた。

最初にプラセボ群に無作為割付けされ、パート 2 で BG00012 240 mg TID 群に切り替えた被験者では BG00012 の曝露量は 30.83 人年であった。9 回の再発がみられ、未調整の ARR は 0.29 であった。

表 2.7.6.5.1.1.7.4.2-1 パート 2（投与 25～48 週目）における ARR（ITT 解析対象集団）

	Placebo -> 240 mg tid	BG00012 120 mg qd	BG00012 120 mg tid	BG00012 240 mg tid
Number of subjects dosed in extension phase	59 (100)	58 (100)	56 (100)	52 (100)
Number of relapses				
0	52 (88)	50 (86)	43 (77)	48 (92)
1	5 (8)	8 (14)	12 (21)	3 (6)
2	2 (3)	0	1 (2)	1 (2)
3	0	0	0	0
>=4	0	0	0	0
Total number of relapses	9	8	14	5
Total number of subject-years	30.83	31.09	30.14	28.94
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.29	0.26	0.46	0.17
Adjusted annualized relapse rate and 95% CI (b)	0.26 0.13, 0.53	0.24 0.11, 0.50	0.47 0.27, 0.82	0.16 0.07, 0.41
Subject relapse rate (c)				
Mean	0.29	0.25	0.51	0.17
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Min., Max.	0.0, 3.7	0.0, 1.9	0.0, 4.3	0.0, 3.7

NOTE 1: Only protocol-defined relapses are included in this table.
2: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Total number of relapses that occurred during the treatment phase divided by the total number of years the subject is followed in the treatment phase.
(b) From Poisson regression, adjusted for baseline relapse rate (i.e., number of relapses in the 12 months prior to the study entry).
(c) Number of relapses for each subject divided by the number of years followed in the study for that subject. Mean and median across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-RLPS-RATE-ITT-EP.SAS DATE: 12MAY2008

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 11.3-2

(2) 全試験期間

全試験期間（0～48 週目）における ARR（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.5.1.1.7.4.2-2 に示す。

試験期間中、BG00012 への曝露量は BG00012 120 mg QD 群、BG00012 120 mg TID 群、及び BG00012 240 mg TID 群でそれぞれ、57.64、55.79、及び 52.80 人年で同様であった。BG00012 120 mg QD 群、BG00012 120 mg TID 群、及び BG00012 240 mg TID 群における再発の総数は 17、33、及

び 15 回であり、未調整の ARR はそれぞれ、0.29、0.59、及び 0.28 であった。このように、BG00012 120 mg QD 群及び 240 mg TID 群の未調整の ARR は同様であり、BG00012 120 mg TID 群の未調整の ARR よりも低かった。パート 2 で BG00012 240 mg TID 群にに切り替えた被験者でみられた未調整の ARR である 0.29 は、BG00012 240 mg TID 群の 48 週間にみられたものとほぼ一致している。

表 2.7.6.5.1.1.7.4.2-2 全試験期間（投与 0～48 週目）における ARR（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012 120 mg qd	BG00012 120 mg tid	BG00012 240 mg tid
Number of subjects dosed in the treatment phase and extension phase	59 (100)	58 (100)	56 (100)	52 (100)
Number of relapses				
0	40 (68)	44 (76)	32 (57)	40 (77)
1	15 (25)	12 (21)	18 (32)	10 (19)
2	3 (5)	1 (2)	3 (5)	1 (2)
3	1 (2)	1 (2)	3 (5)	1 (2)
>=4	0	0	0	0
Total number of relapses	24	17	33	15
Total number of subject-years	57.91	57.64	55.79	52.80
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.41	0.29	0.59	0.28
Adjusted annualized relapse rate and 95% CI (b)	0.41 0.26, 0.64	0.29 0.17, 0.50	0.60 0.41, 0.88	0.28 0.16, 0.50
Subject relapse rate (c)				
Mean	0.43	0.30	0.61	0.28
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Min., Max.	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 4.3	0.0, 3.0

NOTE 1: Only protocol-defined relapses are included in this table.
2: Only subjects in the ITT population who have been dosed in the extension phase are included in the table.
3: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Total number of relapses that occurred during the treatment phase divided by the total number of years the subjects are followed in the treatment phase.
(b) From Poisson regression, adjusted for baseline relapse rate (i.e., number of relapses in the 12 months prior to the study entry).
(c) Number of relapses for each subject divided by the number of years followed in the study for that subject. Mean and median across all subjects are presented.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-RLPS-RATE-ITT-OV.SAS DATE: 09MAY2008

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 11.3-3

2.7.6.5.1.1.7.4.3 無再発例の割合（ITT 解析対象集団）

(1) パート 1

パート 1 における各群に対する無再発例の割合（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.5.1.1.7.4.3-1 に示す。

プラセボ群、BG00012 120 mg QD 群、BG00012 120 mg TID 群、及び BG00012 240 mg TID 群における無再発例の割合はそれぞれ、69%、78%、64%、及び 71%であった。各 BG00012 群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。16 例（プラセボ群:4 例、BG00012 120 mg QD 群：3 例、BG00012 120 mg TID 群：3 例、及び BG00012 240 mg TID 群：6 例）が投与 24 週目までに脱落したが、観察期間中に再発はみられなかった。これらの被験者が無再発であったと考えると、無再発例の割合はそれぞれ、75%、83%、69%、及び 81%に上昇するものの、各 BG00012 群とプラセボ群との間で統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.6.5.1.1.7.4.3-1　パート 1（投与 0～24 週目）における無再発例の割合（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	120 mg tid + 240 mg tid
Number of patients	65 (100)	64 (100)	64 (100)	63 (100)	127 (100)
Week 0 to Week 24 Relapse Free					
No	16 (25)	11 (17)	20 (31)	12 (19)	32 (25)
Yes	45 (69)	50 (78)	41 (64)	45 (71)	86 (68)
Unknown (a)	4 (6)	3 (5)	3 (5)	6 (10)	9 (7)
p-value (b)		0.318	0.578	0.848	0.871
p-value (c)		0.387	0.437	0.524	1.000

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Unknown category includes patients who withdrew from the study prior to Week 24 and did not experience a relapse prior to withdrawal.
(b) Comparing the proportion of relapse-free patients between the placebo and each BG12 group as well as the combined higher dose groups of BG12 (120 mg tid + 240mg tid), based on Fisher's Exact Test. Patients with unknown status are considered to have relapsed.
(c) Comparing the proportion of relapse-free patients between the placebo and each BG12 group as well as the combined higher dose groups of BG12 (120 mg tid + 240mg tid), based on Fisher's Exact Test. Patients with unknown status are considered not to have relapsed.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-RLPS-FREE-ITT.SAS DATE: 06JUN2006

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 11.3-4

(2) パート 2

パート 2 における各群に対する無再発例の割合（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.5.1.1.7.4.3-2 に示す。

BG00012 120 mg QD 群、BG00012 120 mg TID 群、及び BG00012 240 mg TID 群における無再発例の割合はそれぞれ、83%、77%、及び 92%であった。BG00012 120 mg QD 群の 2 例が投与 48 週目までに脱落したが、観察期間中に再発はみられなかった。これらの被験者が無再発であったと

考えると、無再発例の割合は BG00012 120 mg QD 群で 86%に上昇する。

パート 1 でプラセボ群に無作為割付けされ、パート 2 で BG00012 240 mg TID 群に切り替えた曝露期間中での無再発例の割合は 83%であった。この投与群の 3 例が投与 48 週目までに脱落したが、観察期間中に再発はみられなかった。これらの被験者が無再発であったと考えると、無再発例の割合はプラセボ／BG00012 240 mg TID 群で 88%に上昇する。BG00012 240 mg TID 群は 4 群の中で最も低い再発率を示した。正式な統計学的検定は実施しなかった。

表 2.7.6.5.1.1.7.4.3-2 パート 2 における無再発例の割合（ITT 解析対象集団）

	Placebo-> 240 mg tid(a)	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid
Number of patients dosed in the treatment phase and extension phase	59 (100)	58 (100)	56 (100)	52 (100)
Extension Phase (Week 25 to Week 48) Relapse Free				
No	7 (12)	8 (14)	13 (23)	4 (8)
Yes	49 (83)	48 (83)	43 (77)	48 (92)
Unknown (b)	3 (5)	2 (3)	0	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Only patients in the ITT population who have been dosed in the extension phase are included.
(a) Patients in the placebo group are dosed with 240 mg tid BG00012 in the extension phase.
(b) Unknown category includes patients who withdrew from the study prior to Week 48 and did not experience a relapse prior to withdrawal.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-RLPS-FREE-EP.SAS DATE: 19JUN2006

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 11.3-5

(3) 全試験期間

全試験期間における各群に対する無再発例の割合（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.5.1.1.7.4.3-3 に示す。

BG00012 120 mg QD 群、BG00012 120 mg TID 群、及び BG00012 240 mg TID 群における無再発例の割合はそれぞれ、74%、57%、及び 77%であった。BG00012 120 mg QD 群の 1 例が投与 48 週目までに脱落したが、観察期間中に再発はみられなかった。この被験者が無再発であったと考えると、無再発例の割合は BG00012 120 mg QD 群で 76%に上昇する。

パート 1 でプラセボ群に無作為割付けされ、パート 2 で BG00012 240 mg TID 群に切り替えた曝露期間中での無再発例の割合は 66%であった。この投与群の 1 例が投与 48 週目までに脱落したが、観察期間中に再発はみられなかった。この被験者が無再発であったと考えると、無再発例の割合はプラセボ／BG00012 240 mg TID 群で 68%に上昇する。BG00012 240 mg TID 群は 4 群の中で最も低い再発率を示した。正式な統計学的検定は実施しなかった。

表 2.7.6.5.1.1.7.4.3-3 全試験期間における無再発例の割合（ITT 解析対象集団）

	Placebo-> 240 mg tid(a)	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid
Number of patients dosed in the treatment phase and extension phase	59 (100)	58 (100)	56 (100)	52 (100)
Overall Study Period (Week 0 to Week 48) Relapse Free				
No	19 (32)	14 (24)	24 (43)	12 (23)
Yes	39 (66)	43 (74)	32 (57)	40 (77)
Unknown (b)	1 (2)	1 (2)	0	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Only patients in the ITT population who have been dosed in the extension phase are included.
(a) Patients in the placebo group are dosed with 240 mg tid BG00012 in the extension phase.
(b) Unknown category includes patients who withdrew from the study prior to Week 48 and did not experience a relapse prior to withdrawal.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-RLPS-FREE-OV.SAS DATE: 26JUN2006

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 11.3-6

2.7.6.5.1.1.7.4.4 EDSS

ITT 解析対象集団における来院ごとの EDSS スコアを表 2.7.6.5.1.1.7.4.4-1 に、ベースライン時からの変化量を表 2.7.6.5.1.1.7.4.4-2 に示す。

EDSS スコアにおける変化は全ての群における全ての来院時で軽微であり、何ら差は認められなかった。正式な統計学的検定は実施しなかった。この評価項目に関する短い試験期間を考えると、この効果がみられないのは予想外ではない。予想通り、EDSS スコアは全ての投与群に対し、6 ヵ月間の投与期間中の全ての時点で安定しており、ベースライン時と一致し、平均値は約 2.5 であった。ベースライン時からの EDSS スコアの変化量はプラセボ群に比べ BG00012 240 mg TID 群で一貫してより大きな改善を示した。

表 2.7.6.5.1.1.7.4.4-1 来院ごとの EDSS スコア（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	120 mg tid + 240 mg tid
Number of patients	65	64	64	63	127
WEEK 0					
n	65	64	64	63	127
Mean	2.67	2.52	2.51	2.87	2.69
s.d.	1.229	1.105	1.018	1.333	1.193
Median	2.50	2.50	2.00	2.50	2.50
Min., Max.	0.0, 5.0	0.0, 5.0	0.0, 5.0	1.0, 5.0	0.0, 5.0
WEEK 12					
n	65	64	63	60	123
Mean	2.75	2.45	2.61	2.71	2.66
s.d.	1.190	1.129	1.148	1.351	1.247
Median	2.50	2.00	2.50	2.25	2.50
Min., Max.	1.0, 5.5	0.0, 5.5	0.0, 6.0	1.0, 5.0	0.0, 6.0
WEEK 24					
n	61	61	59	57	116
Mean	2.46	2.42	2.48	2.77	2.63
s.d.	1.115	1.050	1.095	1.370	1.240
Median	2.00	2.00	2.00	2.50	2.50
Min., Max.	0.0, 5.0	1.0, 5.0	1.0, 6.5	1.0, 6.0	1.0, 6.5
WEEK 36					
n	58	56	56	52	108
Mean	2.41	2.35	2.68	2.77	2.72
s.d.	1.236	1.083	1.189	1.391	1.285
Median	2.00	2.00	2.50	2.50	2.50
Min., Max.	0.0, 5.5	1.0, 5.5	0.0, 6.0	1.0, 6.0	0.0, 6.0
WEEK 48					
n	56	56	55	52	107
Mean	2.47	2.33	2.60	2.74	2.67
s.d.	1.263	1.088	1.256	1.443	1.346
Median	2.00	2.00	2.50	2.25	2.50
Min., Max.	1.0, 6.0	0.0, 5.0	0.0, 6.0	0.0, 6.0	0.0, 6.0

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-EDSS-SUM-ITT.SAS DATE: 22JUN2006

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 11.3-7

表 2.7.6.5.1.1.7.4.4-2 来院ごとの EDSS スコアのベースライン時からの変化量（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	120 mg tid + 240 mg tid
Number of patients	65	64	64	63	127
WEEK 12					
n	65	64	63	60	123
Mean	0.08	-0.06	0.10	-0.16	-0.02
s.d.	0.699	0.508	0.562	0.491	0.543
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min., Max.	-1.5, 2.5	-1.5, 1.5	-1.5, 1.5	-2.0, 1.0	-2.0, 1.5
WEEK 24					
n	61	61	59	57	116
Mean	-0.11	-0.09	0.04	-0.14	-0.05
s.d.	0.727	0.581	0.502	0.712	0.618
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min., Max.	-2.5, 3.0	-1.5, 1.5	-1.0, 1.5	-2.0, 1.5	-2.0, 1.5
WEEK 36					
n	58	56	56	52	108
Mean	-0.09	-0.13	0.19	-0.16	0.02
s.d.	0.738	0.746	0.807	0.616	0.739
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min., Max.	-2.5, 2.0	-2.5, 2.5	-2.5, 3.0	-2.0, 1.5	-2.5, 3.0
WEEK 48					
n	56	56	55	52	107
Mean	-0.08	-0.14	0.11	-0.19	-0.04
s.d.	0.706	0.737	0.809	0.762	0.797
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min., Max.	-2.5, 2.0	-2.5, 2.5	-1.0, 3.0	-2.0, 2.0	-2.0, 3.0

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-EDSS-CHG-ITT.SAS DATE: 22JUN2006

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 11.3-8

2.7.6.5.1.1.7.4.5 主要評価項目のサブグループ解析

ベースライン時の異なる特性をもつ被験者において有効性の結果が一致するか否かを調べるため、有効性評価解析対象集団での主要評価項目に対するいくつかのサブグループ解析を以下のカテゴリーにおいて実施した。

- ベースライン時の EDSS スコア（2.5 以下対 2.5 超）
- ベースライン時の Gd 造影病巣の有無
- 性別
- 年齢（40 歳以上対 40 歳未満）

これらの解析により、BG00012 240 mg TID 群に対する主要評価項目の有効性解析の頑健性を確認する。

(1) ベースライン時の EDSS スコア（2.5 以下対 2.5 超）

EDSS スコアがより低い又はより高い被験者において有効性の結果が一致しているか否かを検討するため、被験者のベースライン時の EDSS スコア（2.5 以下及び 2.5 超）に基づいてサブグループ解析を実施した。BG00012 240 mg TID 群対プラセボ群間の比較に対して結果は一致していた。ベースライン時の EDSS スコアが 2.5 以下の被験者において、プラセボ群での Gd 造影病巣数の平均値が 4.6 個であったのに対し、BG00012 240 mg TID 群では 1.2 個であり、74%の減少（p=0.006）を示した。ベースライン時の EDSS スコアが 2.5 超の被験者において、プラセボ群での Gd 造影病巣数の平均値が 4.3 個であったのに対し、BG00012 240 mg TID 群では 1.6 個であり、63%の減少（p=0.002）を示した。

(2) ベースライン時の Gd 造影病巣の有無

ベースライン時の Gd 造影病巣の有無別の被験者で有効性の結果が一致しているか否かを検討するため、これら 2 群の被験者に対しサブグループ解析を実施した。BG00012 240 mg TID 群対プラセボ群の比較に対して結果は一致していた。ベースライン時に Gd 造影病巣が認められた被験者では、Gd 造影病巣数の平均値はプラセボ群で 6.7 個であったのに対し、BG00012 240 mg TID 群では 3.0 個であり、55%の減少を示した（p=0.003）。ベースライン時に Gd 造影病巣が認められなかった被験者では、Gd 造影病巣数の平均値はプラセボ群で 3.0 個であったのに対し、BG00012 240 mg TID 群では 0.6 個であり、80%の減少を示した（p=0.005）。

(3) 性別（男女別）

Gd 造影病巣数は、BG00012 240 mg TID 群では男性及び女性被験者のいずれも減少していたが、減少の大きさが異なっていた。この差はプラセボ群の男性及び女性被験者間の Gd 造影病巣数における差によって大きく影響されている。男性被験者では、Gd 造影病巣数の平均値はプラセボ群で 2.9 個であったのに対し、BG00012 240 mg TID 群では 1.8 個であり、38%の減少を示した（p=0.063）。女性被験者では、Gd 造影病巣数の平均値はプラセボ群で 5.7 個であったのに対し、BG00012 240 mg TID 群では 1.1 個であり、81%の減少を示した（p<0.001）。

(4) 年齢（40 歳以上対 40 歳未満）

40 歳以上の被験者では、BG00012 120 mg QD 群を除いた BG00012 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な Gd 造影病巣数の平均値の減少がみられた。Gd 造影病巣数の平均値はプラセボ群で 5.7 個であったのに対し、BG00012 120 mg QD 群、BG00012 120 mg TID 群、BG00012 240 mg TID 群、及び BG00012 TID 併合群でそれぞれ、2.4、1.0、0.6、及び 0.8 個であり、プラセボ群に対して各群はそれぞれ、58%、82%、89%、及び 86%の減少を示した。40 歳未満の被験者では、BG00012 240 mg TID 群でのみプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少が認められた。Gd 造影病巣数の平均値はプラセボ群で 3.9 個であったのに対し、2.0 個であり、49%の減少を示した（p=0.009）。BG00012 120 mg TID 群ではプラセボ群と比較して、若干多い Gd 造影病巣数を示したが、この群では恐らくベースライン時（表 2.7.6.5.1.1.4.2-5）でもみられたより高い病巣活性があったためと考えられた。

2.7.6.5.1.1.8 安全性

2.7.6.5.1.1.8.1 有害事象

パート1及び全試験期間に対する投与群ごとに安全性データを要約した。パート1については、BG00012 群（BG00012 群 3 群の安全性データの総合計）対プラセボ群として示した。全試験期間に対する解析は、各 BG00012 群に無作為割付けされた被験者に対する全試験期間（スクリーニングから試験終了時まで）及びプラセボ群に無作為割付けされ、その後パート 2 において BG00012 の 240 mg TID の投与を受けた被験者のデータを含めた。

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。

パート 1 及びパート 2 における有害事象の発現率の要約をそれぞれ表 2.7.6.5.1.1.8.1-1 及び表 2.7.6.5.1.1.8.1-2 に、本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）及び（因果関係あり）をそれぞれ表 2.7.6.5.1.1.10.1-1 及び表 2.7.6.5.1.1.10.1-2 に、本試験のパート 2 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）及び（因果関係あり）をそれぞれ表 2.7.6.5.1.1.10.1-3 及び表 2.7.6.5.1.1.10.1-4 に示す。

パート 1 において、プラセボ群の 75%（49 例／65 例）及び BG00012 群の 88%（169 例／191 例）に 1 件以上の有害事象がみられた。その発現率は、BG00012 120 mg QD 群（86%［55 例／64 例］）及び 240 mg TID 群（87%［55 例／63 例］）よりも BG00012 120 mg TID 群でより高く（92%［59 例／64 例］）、用量相関性は認められなかった。

全試験期間において、BG00012 120 mg QD 群における 92%（59 例／64 例）の被験者、BG00012 120 mg TID 群における 97%（62 例／64 例）の被験者、及び BG00012 240 mg TID 群における 95%（60 例／63 例）の被験者に 1 件以上の有害事象が認められた。プラセボ群からパート 2 で BG00012 240 mg TID 群に切り替えた 88%（52 例／59 例）の被験者に BG00012 投与期間中に 1 件以上の有害事象が認められ、それは本試験のパート 1 期間中の BG00012 240 mg TID 群における 55 例（87%）と同様であった。

パート 1 期間中、BG00012 群で最もよく認められた有害事象（5%超）は発現率の高い順に潮紅（プラセボ群 9%対 BG00012 群 47%）、多発性硬化症再発（25 対 23%）、頭痛（11 対 15%）、鼻咽頭炎（15 対 10%）、悪心（8 対 10%）、そう痒症（8 対 9%）下痢（5 対 9%）、上腹部痛（3 対 9%）、疲労（6 対 6%）、及びほてり（0 対 6%）であった。

パート 1 において、プラセボ群の 3 例（5%）の被験者に重度の有害事象がみられ、BG00012 群では 17 例（9%）にみられた。このような有害事象の発現率には用量相関性の上昇がみられた（BG00012 120 mg QD 群で 3 例［5%］、BG00012 120 mg TID 群で 6 例［9%］、BG00012 240 mg TID 群で 8 例［13%］）。3 例以上にみられた重度の有害事象はなかった。

パート 2 において、有害事象の発現率や種類はパート 1 で認められたものと同様であった。BG00012 群で継続した被験者 5 例（3%）及びプラセボ／BG00012 240 mg TID 群の 2 例（3%）に重度の有害事象がみられた。いずれの群においても 3 例以上にみられた重度の有害事象はなかった。

パート 1 において、BG00012 群の 133 例（70%）及びプラセボ群の 20 例（31%）で治験責任医師により BG00012 と「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された有害事象がみられた。最も多くみられた BG00012 に関連のある有害事象は潮紅（プラセボ群 9%対 BG00012 群 46%）、悪心（5 対 7%）、そう痒症（6 対 7%）、下痢（5 対 6%）、頭痛（0 対 6%）、及びほてり（0 対 6%）であった。

パート 1 又はパート 2 のいずれかで BG00012 を 1 回以上投与した全被験者 250 例を全 BG00012

曝露集団における安全性解析に含めた。全 BG00012 曝露集団に対する解析は BG00012 群 3 群に無作為割付けされた被験者に対し、全試験期間を含んでいるが、プラセボ／BG00012 240 mg TID 群での被験者に対するパート 2 のデータも含めた。これらのデータは BG00012 120 mg QD 群で 64 例、BG00012 120 mg TID 群で 64 例、BG00012 240 mg TID 群で 63 例、プラセボ／BG00012 240 mg TID 群で 59 例を含んでいる。

BG00012 120 mg QD 群における 92%の被験者、BG00012 120 mg TID 群における 97%の被験者、及び BG00012 240 mg TID 群における 95%の被験者に全試験投与期間中に 1 件以上の有害事象がみられた。全 BG00012 曝露集団に対する SOC ごとの最も多くみられた有害事象の解析は本試験のパート 1 で認められたものと一致していたが、有害事象はより長期の観察期間のためにより高い発現率を示した。

表 2.7.6.5.1.1.8.1-1 パート 1 における有害事象の発現率の要約

Page 1 of 2

		BG00012			
	Placebo	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total BG00012
Number of subjects dosed	65 (100)	64 (100)	64 (100)	63 (100)	191 (100)
Number of subjects with an adverse event	49 (75)	55 (86)	59 (92)	55 (87)	169 (88)
Number of subjects with a moderate or severe event	30 (46)	33 (52)	41 (64)	40 (63)	114 (60)
Number of subjects with a severe event	3 (5)	3 (5)	6 (9)	8 (13)	17 (9)
Number of subjects with an unlikely, likely or definitely related event	32 (49)	52 (81)	48 (75)	52 (83)	152 (80)
Number of subjects with a likely or definitely related event	20 (31)	44 (69)	42 (66)	47 (75)	133 (70)
Number of subjects with a definitely related event	2 (3)	11 (17)	9 (14)	8 (13)	28 (15)
Number of subjects with a serious event	8 (12)	4 (6)	7 (11)	7 (11)	18 (9)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-AESUM-TP.SAS DATE: 12MAY2008

表 2.7.6.5.1.1.8.1-1 パート 1 における有害事象の発現率の要約

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 120 mg qd	BG00012 120 mg tid	BG00012 240 mg tid	BG00012 Total BG00012
Number of subjects with a likely or definitely related serious event	1 (2)	0	1 (2)	0	1 (<1)
Number of subjects discontinuing study drug due to an adverse event	1 (2)	5 (8)	7 (11)	8 (13)	20 (10)
Number of subjects withdrawing from study due to an adverse event	1 (2)	2 (3)	3 (5)	5 (8)	10 (5)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-AESUM-TP.SAS DATE: 12MAY2008

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.1-1

表 2.7.6.5.1.1.8.1-2 パート 2 における有害事象の発現率の要約

	BG00012			
	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Placebo-> 240 mg tid
Number of subjects dosed	58 (100)	56 (100)	52 (100)	59 (100)
Number of subjects with an adverse event	42 (72)	49 (88)	43 (83)	52 (88)
Number of subjects with a moderate or severe event	21 (36)	29 (52)	21 (40)	36 (61)
Number of subjects with a severe event	2 (3)	0	3 (6)	2 (3)
Number of subjects with an unlikely, likely or definitely related event	26 (45)	30 (54)	28 (54)	44 (75)
Number of subjects with a likely or definitely related event	14 (24)	16 (29)	19 (37)	38 (64)
Number of subjects with a definitely related event	1 (2)	5 (9)	7 (13)	12 (20)
Number of subjects with a serious event	6 (10)	7 (13)	3 (6)	5 (8)
Number of subjects with a likely or definitely related serious event	0	0	0	0
Number of subjects discontinuing study drug due to an adverse event	0	2 (4)	1 (2)	6 (10)
Number of subjects withdrawing from study due to an adverse event	0	0	0	3 (5)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-AESUM-EP.SAS

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.5-1

2.7.6.5.1.1.8.2 死亡

本試験のパート 1 及びパート 2 の期間中に死亡例は認められなかった。

2.7.6.5.1.1.8.3 その他の重篤な有害事象

パート 1 で重篤な有害事象（SAE）がみられた被験者の割合は BG00012 群では低かった（プラセボ群、BG00012 120 mg QD 群、BG00012 120 mg TID 群、及び BG00012 240 mg TID 群でそれぞれ、12%、6%、11%、及び 11%）。

骨盤内炎症性疾患（治験薬［BG00012］と「おそらく関連なし」と判定された）及び回転性眩暈（治験薬［プラセボ］と「おそらく関連なし」と判断された）を除く全ての SAE は治験薬と「ほとんど関連なし」又は「関連なし」と判断された。

多発性硬化症再発は最も多くみられた SAE であり、BG00012 群（14 例［7%］）に比べプラセボ群（5 例［8%］）でより高い発現率で認められた。

なお、SAE がみられた被験者の叙述について 5.3.5.1-1 C-1900, 14.4 項に示す。

表 2.7.6.5.1.1.8.3-1　パート 1 における重篤な有害事象の発現率

Primary System Organ Class/Preferred Term	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total BG00012
Number of subjects dosed	65 (100)	64 (100)	64 (100)	63 (100)	191 (100)
Number of subjects with an adverse event	8 (12)	4 (6)	7 (11)	7 (11)	18 (9)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
骨盤内炎症性疾患	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2)	0	0	0	0
子宮平滑筋腫	1 (2)	0	0	0	0
神経系障害	5 (8)	4 (6)	6 (9)	5 (8)	15 (8)
多発性硬化症再発	5 (8)	3 (5)	6 (9)	5 (8)	14 (7)
多発性硬化症	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
耳および迷路障害	1 (2)	0	0	0	0
回転性眩暈	1 (2)	0	0	0	0
血管障害	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
静脈炎	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
胃腸障害	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
腹痛	0	0	0	1 (2)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.1.8.3-1　パート 1 における重篤な有害事象の発現率

Primary System Organ Class/Preferred Term	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total BG00012
腎および尿路障害	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
尿閉	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2)	0	0	0	0
下肢骨折	1 (2)	0	0	0	0

NOTE 1. Numbers in parentheses are percentages.

2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.

3. Preferred terms are presented in decreasing order of the total BG00012 incidence within each system organ class.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-AESER-SOCPT-TP.SAS
DATE: 06MAY2008

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.2-1

表 2.7.6.5.1.1.8.3-2 パート 2 における重篤な有害事象の発現率

Primary System Organ Class/ Preferred Term	BG00012			
	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Placebo-> 240 mg tid
Number of subjects dosed	58 (100)	56 (100)	52 (100)	59 (100)
Number of subjects with a serious adverse event	6 (10)	7 (13)	3 (6)	5 (8)
感染症および寄生虫症	1 (2)	0	0	0
上気道感染	1 (2)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)	1 (2)	0	0	0
乳癌	1 (2)	0	0	0
神経系障害	4 (7)	5 (9)	3 (6)	5 (8)
多発性硬化症再発	4 (7)	5 (9)	3 (6)	4 (7)
多発性硬化症	0	0	0	1 (2)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2)	0	1 (2)
椎間板突出	0	1 (2)	0	0
限局性骨関節炎	0	0	0	1 (2)
腎および尿路障害	0	0	0	1 (2)
神経因性膀胱	0	0	0	1 (2)
生殖系および乳房障害	0	1 (2)	0	0
不正子宮出血	0	1 (2)	0	0
全身障害および投与局所様態	0	0	0	1 (2)
注入部位炎症	0	0	0	1 (2)

NOTE 1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Preferred terms are presented in decreasing order of the total BG00012 incidence within each system organ class.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/ADHOC/T-AESER-SOCPT-EP.SAS DATE: 03MAR2008
Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-31

2.7.6.5.1.1.8.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.5.1.1.8.4.1 投与中止に至った有害事象

パート 1 期間中、プラセボ群で 1 例（2%）に対し、BG00012 群で 20 例（10%）が有害事象により治験薬投与を中止した。有害事象による治験薬投与の中止例数は明らかに用量相関性の増加を示した（BG00012 120 mg QD 群 : 5 例［8%］、BG00012 120 mg TID 群 : 7 例［11%］、及び BG00012 240 mg TID 群 : 8 例［13%］）。最も多く認められた投与中止に至った有害事象は胃腸障害（8 例［4%］）、肝酵素上昇（4 例［2%］）、及び潮紅（2 例［1%］）であった。

パート 2 中、さらに 9 例が有害事象による治験薬投与を中止した（BG00012 120 mg TID 群で 2 例［4%］、BG00012 240 mg TID 群で 1 例［1%］、及びプラセボ／BG00012 240 mg TID 群で 6 例［10%］）。有害事象によりパート 1 で BG00012 の投与を既に中止した被験者 3 例が有害事象により治験薬の投与を中止した（BG00012 120 mg TID 群で 2 例［4%］［咽頭炎による投与中止 : 1 例、処置を必要としない非心臓性胸痛による投与中止 : 1 例］及び BG00012 240 mg TID 群で 1 例［2%］［ほてりによる投与中止］）。プラセボ／BG00012 240 mg TID 群における 59 例の被験者のうち、6 例（10%）で治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた（肝酵素上昇［2 例］、腹痛、上腹部痛、呼吸困難、浮動性めまい／熱感／錯感覚［各 1 例］）。

全 BG00012 曝露集団である 250 例に対して、29 例（12%）が有害事象により治験薬の投与を中止し、その有害事象のうち最も多く認められたのは、胃腸障害（10 例［4%］）、肝酵素上昇（6 例［2%］）、潮紅（2 例［1%］）、及び呼吸器、胸郭および縦隔障害（2 例［1%］）であった。

表 2.7.6.5.1.1.8.4.1-1　パート 1 における投与中止に至った有害事象の発現率

Primary System Organ Class/Preferred Term	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total BG00012
Number of subjects dosed	65 (100)	64 (100)	64 (100)	63 (100)	191 (100)
Number of subjects with an adverse event leading to discontinuation of study drug	1 (2)	5 (8)	7 (11)	8 (13)	20 (10)
神経系障害	0	1 (2)	0	2 (3)	3 (2)
頭痛	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
片頭痛	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
多発性硬化症再発	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
耳および迷路障害	1 (2)	0	0	0	0
回転性眩暈	1 (2)	0	0	0	0
血管障害	0	0	1 (2)	1 (2)	2 (1)
潮紅	0	0	1 (2)	1 (2)	2 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
咽喉頭疼痛	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
胃腸障害	1 (2)	3 (5)	1 (2)	4 (6)	8 (4)
下痢	1 (2)	2 (3)	0	0	2 (1)
悪心	0	0	0	2 (3)	2 (1)
嘔吐	0	0	0	2 (3)	2 (1)
胃潰瘍	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
胃炎	0	0	0	1 (2)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.1.8.4.1-1　パート 1 における投与中止に至った有害事象の発現率

Primary System Organ Class/Preferred Term	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total BG00012
胃十二指腸炎	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
胃腸障害	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
上腹部痛	1 (2)	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
肝毒性	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
全身障害および投与局所様態	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
臨床検査	0	1 (2)	3 (5)	1 (2)	5 (3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2)	1 (2)	0	2 (1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
肝機能検査値異常	0	0	0	1 (2)	1 (<1)

NOTE 1. Numbers in parentheses are percentages based upon the numbers of subjects dosed.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Preferred terms are presented in descending order of total BG00012 incidence within each system organ class.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-AEDISC-SOCPT-TP.SAS
DATE: 07MAY2008

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.2-2

表 2.7.6.5.1.1.8.4.1-2 パート 2 における投与中止に至った有害事象の発現率

Primary System Organ Class/ Preferred Term	BG00012			
	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Placebo-> 240 mg tid
Number of subjects dosed	58 (100)	56 (100)	52 (100)	59 (100)
Number of subjects with an adverse event leading to discontinuation of study drug	0	2 (4)	1 (2)	6 (10)
感染症および寄生虫症	0	1 (2)	0	0
咽頭炎	0	1 (2)	0	0
神経系障害	0	0	0	1 (2)
浮動性めまい	0	0	0	1 (2)
錯感覚	0	0	0	1 (2)
血管障害	0	0	1 (2)	0
ほてり	0	0	1 (2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (2)
呼吸困難	0	0	0	1 (2)
胃腸障害	0	0	0	2 (3)
腹痛	0	0	0	1 (2)
上腹部痛	0	0	0	1 (2)
全身障害および投与局所様態	0	1 (2)	0	1 (2)
胸痛	0	1 (2)	0	0
熱感	0	0	0	1 (2)
臨床検査	0	0	0	2 (3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (2)

NOTE 1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Preferred terms are presented in decreasing order of the total BG00012 incidence within each system organ class.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/ADHOC/T-AEDISC-SOCPT-EP.SAS DATE: 14APR2008
Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-32

2.7.6.5.1.1.8.4.2 試験中止に至った有害事象

パート 1 及びパート 2 における試験中止に至った有害事象を表 2.7.6.5.1.1.8.4.2-1 及び表 2.7.6.5.1.1.8.4.2-2 に示す。

パート 1 において、プラセボ群で 1 例（2%）、BG00012 群で 10 例（5%）が有害事象により試験から脱落した。試験中止に至った有害事象の発現率は BG00012 120 mg QD 群で 2 例［3%］、BG00012 120 mg TID 群で 3 例［5%］、及び BG00012 240 mg TID 群で 5 例［8%］であったが、各基本語（PT）レベルでは用量相関性はほとんどみられなかった。最も多くみられた試験中止に至った有害事象は BG00012 群で 6 例（3%）により報告された胃腸障害（BG00012 120 mg QD 群：2 例［3%］、BG00012 120 mg TID 群：1 例［2%］、BG00012 240 mg TID 群：3 例［5%］）であった。試験中止に至ったその他の有害事象（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アレルギー性皮膚炎、片頭痛、並びに潮紅及び頭痛）は 4 例（BG00012 120 mg TID 群：2 例、BG00012 240 mg TID 群：2 例）により報告され、プラセボ群では 1 例（回転性眩暈）により報告された。

パート 1 において BG00012 を投与し、パート 2 に登録することを選択した被験者で有害事象により試験中止に至った被験者は認められなかった。プラセボ／BG00012 240 mg TID 群の 3 例（5%）が有害事象により試験から脱落した。これらの有害事象には呼吸困難、錯感覚、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加などがみられた。

表 2.7.6.5.1.1.8.4.2-1　パート 1 における試験中止に至った有害事象の発現率

Primary System Organ Class/Preferred Term	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total BG00012
Number of subjects dosed	65 (100)	64 (100)	64 (100)	63 (100)	191 (100)
Number of subjects with an adverse event	1 (2)	2 (3)	3 (5)	5 (8)	10 (5)
神経系障害	0	0	0	2 (3)	2 (1)
頭痛	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
片頭痛	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
耳および迷路障害	1 (2)	0	0	0	0
回転性眩暈	1 (2)	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
潮紅	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
胃腸障害	0	2 (3)	1 (2)	3 (5)	6 (3)
下痢	0	2 (3)	0	0	2 (1)
胃炎	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
胃腸障害	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
悪心	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
嘔吐	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (2)	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.1.8.4.2-1　パート 1 における試験中止に至った有害事象の発現率

Primary System Organ Class/Preferred Term	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total BG00012
臨床検査	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2)	0	1 (<1)

NOTE 1. Numbers in parentheses are percentages based upon the numbers of subjects dosed.

2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.

3. Preferred terms are presented in descending order of total BG00012 incidence within each system organ class.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-AEWITH-SOCPT-TP.SAS　　DATE: 06MAY2008

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.2-3

表 2.7.6.5.1.1.8.4.2-2 パート 2 における試験中止に至った有害事象の発現率

Primary System Organ Class/ Preferred Term	BG00012			
	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Placebo-> 240 mg tid
Number of subjects dosed	58 (100)	56 (100)	52 (100)	59 (100)
Number of subjects with an adverse event	0	0	0	3 (5)
神経系障害	0	0	0	1 (2)
錯感覚	0	0	0	1 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (2)
呼吸困難	0	0	0	1 (2)
臨床検査	0	0	0	1 (2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (2)

NOTE 1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Preferred terms are presented in decreasing order of the total BG00012 incidence within each system organ class.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/ADHOC/T-AEWITH-SOCPT-EP.SAS DATE: 14APR2008
Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-33

2.7.6.5.1.1.8.4.3 その他の重要な有害事象

BG00012 120 mg QD 群の 1 例で悪性疾患（乳癌）が報告された。本症例はこの診断前の 10 ヵ月間 BG00012 を投与していた。治験責任医師は本事象を BG00012 投与と「ほとんど関連性なし」と判定した。

SOC ごとの感染の発現率は、プラセボ群と BG00012 群で同様であった（いずれの群でも 34%）。全投与群に対し、重篤な感染症は 2 件（BG00012 120 mg QD 群で気道感染及び BG00012 120 mg TID 群で骨盤内炎症性疾患）のみ報告された。

BG00012 群の 5 例で試験期間中に心臓の有害事象が認められた。BG00012 120 mg TID 群では動悸、頻脈、徐脈、BG00012 240 mg TID 群では洞性頻脈、プラセボ／BG00012 240 mg TID 群では頻脈がみられた。プラセボ／BG00012 240 mg TID 群での頻脈を除く全ての有害事象は治験責任医

師により治験薬投与と「おそらく関連なし」又は「関連なし」と判定された。BG00012 120 mg TID 群において中等度の徐脈を除き、全事象は軽度であった。全 BG00012 曝露集団において虚血性心疾患、心臓関連の SAE、又は臨床的に意義のあるベースライン時からの ECG 変化は認められなかった。

パート 1 において、プラセボ群の被験者の 6%で肝機能関連の有害事象が認められたのに対し、BG00012 群では 7%であった。全 BG00012 曝露集団において、肝機能関連事象のみられた被験者数は用量に応じて増加し（BG00012 120 mg QD 群：2%、BG00012 120 mg TID 群：9%、BG00012 240 mg TID 群 : 11%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が最も多くみられた有害事象であった（BG00012 120 mg QD 群 : 2%、BG00012 120 mg TID 群 : 3%、BG00012 240 mg TID 群 : 6%）。肝臓関連の SAE は認められなかった。

パート 1 において、消化器関連の有害事象はプラセボ群で 29%、BG00012 群の 38%に認められ、最も多くみられたのは、悪心（プラセボ群 8%対 BG00012 群 10%）、下痢（5%対 9%）、及び上腹部痛（3%対 9%）であり、全ての消化器関連の有害事象に対し明らかな用量相関性が認められた（BG00012 120 mg QD 群：30%、BG00012 120 mg TID 群：39%、及び BG00012 240 mg TID 群：44%）。消化器関連の有害事象の発現が多くみられたにも関わらず、SAE が認められたのは BG00012 240 mg TID 群の 1 件（腹痛）のみであった。有害事象の発現頻度は最初の 30 日間で 132 件（52.4%）、それ以降の月では月当たり 8 件（3.2%）から 15 件（6.0%）と経時的に有意に減少した。

2.7.6.5.1.1.8.5 期間ごとの安全性評価

PT 別の全有害事象発現率は 0～3 ヵ月において最も高く（83%）、その他の期間（3～6、6～9、9～12 ヵ月）の間では大きな相違はなかった（45～56%）。SOC 別に有害事象を検討したところ、それらのほとんどがその発現率に経時的低下がみられたが、いくつかの有害事象に一時的な変化が認められた。BG00012 の曝露量の増加に従って増加した事象を示した SOC はみられなかった。したがって、本試験集団において 48 週間までの BG00012 の長期投与での蓄積毒性を示唆するものはなかった。

表 2.7.6.5.1.1.8.5-1 長期投与試験の全期間（3 ヵ月単位の期間別）に合計で 5.0%以上に認められた有害事象の発現率（全 BG00012 曝露集団）

Preferred Term	All BG00012 Groups Combined (a)			
	0-3 months	>3-6 months	>6-9 months	>9-12 months
Number of subjects followed	250 (100)	235 (100)	219 (100)	163 (100)
Number of subjects with an adverse event	207 (83)	131 (56)	99 (45)	83 (51)
潮紅	107 (43)	13 (6)	10 (5)	2 (1)
多発性硬化症再発	33 (13)	23 (10)	13 (6)	14 (9)
頭痛	27 (11)	12 (5)	2 (<1)	5 (3)
悪心	25 (10)	4 (2)	4 (2)	3 (2)
下痢	22 (9)	1 (<1)	5 (2)	3 (2)
そう痒症	22 (9)	3 (1)	2 (<1)	3 (2)
鼻咽頭炎	21 (8)	12 (5)	11 (5)	20 (12)
上腹部痛	20 (8)	8 (3)	1 (<1)	3 (2)
ほてり	14 (6)	5 (2)	5 (2)	1 (<1)
腹痛	13 (5)	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)
嘔吐	13 (5)	1 (<1)	1 (<1)	0

NOTE 1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each preferred term in each interval.
3. Includes data for the whole study period for subjects randomized to the BG00012 groups and only the extension phase data for subjects who were randomized to the placebo group and who then received 240mg tid of BG00012 in the extension phase.
4. If onset day is missing, and the event occurs in the same month/ year as date of first dose the onset day was set to day 1. Otherwise, missing onset day was set to day 1 of the month.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-AEPT5-EXPOTIME.SAS DATE: 13MAY2008
Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 12.6-1

2.7.6.5.1.1.8.6 臨床検査値及びバイタルサイン

2.7.6.5.1.1.8.6.1 臨床検査

全 BG00012 曝露集団のうち 13 例（BG00012 に対する曝露量 204 人年［発現率 0.064］）で投与期間中肝トランスアミナーゼ値が ULN の 3 倍以上の値を示し、プラセボ群 1 例（プラセボに対する曝露量 29 人年［発現率 0.034］）でこのレベルの肝トランスアミナーゼ値の上昇がみられた。トランスアミナーゼ値が ULN の 3 倍以上の値を示した BG00012 群の被験者で、同時に又は遅れてビリルビンが ULN の 2 倍以上の値を示すことはなかった。これらの変化は可逆的であると考

えられ、BG00012 投与の中断又は中止後、改善又は回復がみられた。

パート 1 において、プラセボ群よりも各 BG00012 群においてより多く白血球数の低値へのシフトがみられ、用量相関性があるように思えた（プラセボ群：11%、BG00012 120 mg QD 群：15%、BG00012 120 mg TID 群：16%、及び BG00012 240 mg TID 群：20%）。赤血球及びヘモグロビン値の低値へのシフトはプラセボ群よりも各 BG00012 群でより多くみられたが、用量相関性は認められなかった。これらの血液学的シフトは臨床的に意義のある有害事象と相関しておらず、BG00012 投与に影響を及ぼさなかった。

尿検査で尿ケトン体の高値／陽性へのシフトの発現率に用量相関性がみられたが、これらのシフトの大半は軽微かつ一時的なものであり、臨床上の相関性はなかった。

2.7.6.5.1.1.8.6.2 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ける異常値の発現率は低かった。ベースライン時から 30 mmHg 以上 90 mmHg 未満の「顕著な」低下と定義される収縮期圧の低下が 2 例にみられた。パート 1 におけるプラセボ群 1 例で単発の低値がみられ、BG00012 120 mg TID 群の別の 1 例で全投与期間中に 2 回の低値がみられた。

2.7.6.5.1.1.9 結論

RRMS 患者における BG00012 240 mg TID 投与により、MRI の有効性測定の結果、臨床上の有効性評価項目である ARR における有益な作用への傾向、及び 48 週間に渡る投与による蓄積毒性のエビデンスがみられない一般に受け入れられる安全性プロファイルといった有益な作用がみられた。

これらのデータに基づき、BG00012 は RRMS に対する新規の経口治療剤として将来性があり、ピボタル第 III 臨床検証試験における今後の臨床評価を正当化する良好なベネフィット・リスクプロファイルを有している。

2.7.6.5.1.1.10 付表

2.7.6.5.1.1.10.1 本試験でみられた全ての有害事象の一覧

表 2.7.6.5.1.1.10.1-1 本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

Primary System Organ Class /Preferred Term	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total BG00012
Number of subjects dosed	65 (100)	64 (100)	64 (100)	63 (100)	191 (100)
Number of subjects with an adverse event	49 (75)	55 (86)	59 (92)	55 (87)	169 (88)
感染症および寄生虫症	22 (34)	19 (30)	25 (39)	21 (33)	65 (34)
鼻咽頭炎	10 (15)	7 (11)	6 (9)	7 (11)	20 (10)
インフルエンザ	4 (6)	3 (5)	3 (5)	4 (6)	10 (5)
上気道感染	1 (2)	1 (2)	4 (6)	3 (5)	8 (4)
咽頭炎	2 (3)	1 (2)	2 (3)	3 (5)	6 (3)
ウイルス性上気道感染	0	1 (2)	3 (5)	1 (2)	5 (3)
扁桃炎	1 (2)	0	2 (3)	2 (3)	4 (2)
尿路感染	1 (2)	0	4 (6)	0	4 (2)
気管支炎	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)	3 (2)
胃腸炎	2 (3)	0	1 (2)	2 (3)	3 (2)
鼻炎	1 (2)	3 (5)	0	0	3 (2)
副鼻腔炎	0	2 (3)	0	0	2 (1)
急性気管支炎	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
ウイルス性胃腸炎	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (<1)
帯状疱疹	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
ウイルス性喉頭炎	0	0	0	1 (2)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.1.10.1-1　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

Primary System Organ Class /Preferred Term	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total BG00012
外耳炎	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
骨盤内炎症性疾患	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
歯髄炎	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
歯感染	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
腟真菌症	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
腟炎	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
ウイルス感染	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
ウイルス性咽頭炎	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
急性扁桃炎	2 (3)	0	0	0	0
膀胱炎	1 (2)	0	0	0	0
胃腸感染	1 (2)	0	0	0	0
単純ヘルペス	1 (2)	0	0	0	0
腎盂腎炎	1 (2)	0	0	0	0
歯膿瘍	1 (2)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (3)	1 (2)	0	1 (2)	2 (1)
髄膜腫	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
皮膚乳頭腫	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
子宮平滑筋腫	2 (3)	0	0	0	0

表 2.7.6.5.1.1.10.1-1　本試験のパート１でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

Primary System Organ Class /Preferred Term	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total BG00012
血液およびリンパ系障害	3 (5)	4 (6)	1 (2)	3 (5)	8 (4)
リンパ球減少症	0	1 (2)	0	3 (5)	4 (2)
鉄欠乏性貧血	1 (2)	2 (3)	0	0	2 (1)
好中球減少症	0	1 (2)	0	1 (2)	2 (1)
貧血	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
ビタミンＢ１２欠乏性貧血	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
好酸球増加症	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
低色素性貧血	1 (2)	0	0	0	0
白血球増加症	1 (2)	0	0	0	0
免疫系障害	1 (2)	1 (2)	1 (2)	3 (5)	5 (3)
過敏症	1 (2)	1 (2)	0	1 (2)	2 (1)
季節性アレルギー	0	0	0	2 (3)	2 (1)
食物アレルギー	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
代謝および栄養障害	1 (2)	0	2 (3)	1 (2)	3 (2)
食欲不振	0	0	2 (3)	1 (2)	3 (2)
インスリン非依存性糖尿病	1 (2)	0	0	0	0
精神障害	7 (11)	5 (8)	4 (6)	3 (5)	12 (6)
不眠症	2 (3)	1 (2)	3 (5)	3 (5)	7 (4)
抑うつ気分	2 (3)	2 (3)	0	0	2 (1)

表 2.7.6.5.1.1.10.1-1　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

Primary System Organ Class /Preferred Term	Placebo	BG00012 120 mg qd	BG00012 120 mg tid	BG00012 240 mg tid	Total BG00012
不安	2 (3)	1 (2)	0	0	1 (<1)
うつ病	2 (3)	1 (2)	0	0	1 (<1)
大うつ病	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
睡眠障害	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
情動障害	1 (2)	0	0	0	0
神経過敏	1 (2)	0	0	0	0
神経系障害	26 (40)	20 (31)	29 (45)	29 (46)	78 (41)
多発性硬化症再発	16 (25)	11 (17)	20 (31)	12 (19)	43 (23)
頭痛	7 (11)	5 (8)	11 (17)	13 (21)	29 (15)
錯感覚	0	2 (3)	5 (8)	3 (5)	10 (5)
浮動性めまい	3 (5)	2 (3)	3 (5)	3 (5)	8 (4)
感覚減退	4 (6)	2 (3)	2 (3)	1 (2)	5 (3)
多発性硬化症	0	1 (2)	2 (3)	2 (3)	5 (3)
傾眠	0	1 (2)	0	2 (3)	3 (2)
灼熱感	0	0	1 (2)	1 (2)	2 (1)
伸展性足底反応	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	2 (1)
片頭痛	0	0	0	2 (3)	2 (1)
失神	0	1 (2)	0	1 (2)	2 (1)
緊張性頭痛	0	1 (2)	0	1 (2)	2 (1)
健忘	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
体位性めまい	0	0	0	1 (2)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.1.10.1-1　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

Primary System Organ Class /Preferred Term	BG00012				
	Placebo	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total BG00012
味覚異常	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
不全片麻痺	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
反射亢進	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
前兆を伴う片頭痛	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
筋痙直	2 (3)	1 (2)	0	0	1 (<1)
感覚障害	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
小脳症候群	1 (2)	0	0	0	0
注意力障害	1 (2)	0	0	0	0
筋緊張亢進	1 (2)	0	0	0	0
肋間神経痛	1 (2)	0	0	0	0
神経障害性疼痛	1 (2)	0	0	0	0
口周囲異常感覚	1 (2)	0	0	0	0
眼障害	1 (2)	4 (6)	2 (3)	2 (3)	8 (4)
霧視	1 (2)	1 (2)	0	1 (2)	2 (1)
眼瞼痙攣	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
結膜炎	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
複視	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
眼痛	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
眼の充血	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
虹彩毛様体炎	0	0	1 (2)	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.1.10.1-1　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

Primary System Organ Class /Preferred Term	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total BG00012
耳および迷路障害	4 (6)	3 (5)	2 (3)	1 (2)	6 (3)
回転性眩暈	2 (3)	0	2 (3)	1 (2)	3 (2)
耳垢栓塞	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
感音性難聴	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
耳鳴	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (<1)
耳痛	1 (2)	0	0	0	0
心臓障害	1 (2)	0	3 (5)	1 (2)	4 (2)
徐脈	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
動悸	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
洞性頻脈	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
頻脈	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
僧帽弁逸脱	1 (2)	0	0	0	0
血管障害	6 (9)	40 (63)	32 (50)	30 (48)	102 (53)
潮紅	6 (9)	34 (53)	31 (48)	25 (40)	90 (47)
ほてり	0	5 (8)	1 (2)	6 (10)	12 (6)
充血	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
高血圧	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
静脈炎	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
表在性静脈炎	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
静脈痛	0	0	0	1 (2)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.1.10.1-1　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

Primary System Organ Class /Preferred Term	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total BG00012
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (8)	3 (5)	2 (3)	5 (8)	10 (5)
咳嗽	2 (3)	0	0	2 (3)	2 (1)
咽喉頭疼痛	0	1 (2)	0	1 (2)	2 (1)
鼻出血	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
過換気	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
鼻閉	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (<1)
呼吸障害	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (<1)
鼻漏	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
副鼻腔痛	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
呼吸困難	1 (2)	0	0	0	0
胃腸障害	16 (25)	19 (30)	25 (39)	26 (41)	70 (37)
悪心	5 (8)	1 (2)	9 (14)	10 (16)	20 (10)
上腹部痛	2 (3)	5 (8)	4 (6)	9 (14)	18 (9)
下痢	3 (5)	6 (9)	5 (8)	7 (11)	18 (9)
腹痛	0	2 (3)	2 (3)	6 (10)	10 (5)
嘔吐	1 (2)	2 (3)	1 (2)	5 (8)	8 (4)
腹部不快感	2 (3)	2 (3)	3 (5)	1 (2)	6 (3)
消化不良	3 (5)	2 (3)	1 (2)	2 (3)	5 (3)
便秘	2 (3)	0	1 (2)	2 (3)	3 (2)
胃腸障害	0	1 (2)	2 (3)	0	3 (2)
胃食道逆流性疾患	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)	3 (2)

表 2.7.6.5.1.1.10.1-1　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

Primary System Organ Class /Preferred Term	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total BG00012
嚥下障害	1 (2)	2 (3)	0	0	2 (1)
下腹部痛	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
腹部硬直	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
切迫排便	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
口内乾燥	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
鼓腸	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
胃潰瘍	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
胃炎	3 (5)	0	0	1 (2)	1 (<1)
びらん性胃炎	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
胃十二指腸炎	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
軟便	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
嚥下痛	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
食道痛	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
歯周炎	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
胃不快感	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (<1)
上部消化管出血	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
十二指腸炎	1 (2)	0	0	0	0
歯肉出血	1 (2)	0	0	0	0
埋伏歯	1 (2)	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	2 (3)	1 (2)	3 (2)
胆嚢障害	0	0	0	1 (2)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.1.10.1-1　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

Primary System Organ Class /Preferred Term	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total BG00012
肝嚢胞	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
肝毒性	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	7 (11)	11 (17)	15 (23)	15 (24)	41 (21)
そう痒症	5 (8)	6 (9)	5 (8)	6 (10)	17 (9)
発疹	3 (5)	2 (3)	4 (6)	3 (5)	9 (5)
皮膚乾燥	0	2 (3)	0	1 (2)	3 (2)
発疹	0	0	3 (5)	0	3 (2)
多汗症	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	3 (2)
ざ瘡	0	0	0	2 (3)	2 (1)
脱毛症	0	2 (3)	0	0	2 (1)
紅斑	0	1 (2)	1 (2)	0	2 (1)
全身性そう痒症	0	0	1 (2)	1 (2)	2 (1)
蕁麻疹	0	0	0	2 (3)	2 (1)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
顔面浮腫	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
全身紅斑	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
寝汗	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (<1)
光線過敏性反応	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
粃糠疹	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
全身性皮疹	0	0	1 (2)	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.1.10.1-1　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

Primary System Organ Class /Preferred Term	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total BG00012
皮膚変色	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
皮膚病変	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	13 (20)	7 (11)	11 (17)	9 (14)	27 (14)
背部痛	2 (3)	0	6 (9)	2 (3)	8 (4)
四肢痛	1 (2)	3 (5)	2 (3)	2 (3)	7 (4)
関節痛	2 (3)	0	1 (2)	3 (5)	4 (2)
鼡径部痛	0	0	1 (2)	1 (2)	2 (1)
殿部痛	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
外骨腫	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
筋痙攣	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (<1)
筋固縮	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
筋骨格痛	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
筋骨格硬直	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
筋痛	1 (2)	0	1 (2)	0	1 (<1)
頚部痛	1 (2)	0	1 (2)	0	1 (<1)
重感	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (<1)
腱炎	1 (2)	0	1 (2)	0	1 (<1)
腱鞘炎	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
腱付着部症	1 (2)	0	0	0	0
骨減少症	1 (2)	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (2)	0	0	0	0

表 2.7.6.5.1.1.10.1-1　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

Primary System Organ Class /Preferred Term	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total BG00012
関節周囲炎	1 (2)	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (2)	0	4 (6)	2 (3)	6 (3)
血尿	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
ケトン尿	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
白血球尿	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
尿意切迫	1 (2)	0	1 (2)	0	1 (<1)
頻尿	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
腎仙痛	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
腎嚢胞	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
尿閉	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
排尿困難	1 (2)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (2)	1 (2)	4 (6)	4 (6)	9 (5)
月経困難症	0	0	2 (3)	3 (5)	5 (3)
乳房痛	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
勃起不全	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
月経不快感	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
不正子宮出血	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
子宮頚部障害	1 (2)	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	10 (15)	6 (9)	14 (22)	12 (19)	32 (17)
疲労	4 (6)	2 (3)	4 (6)	5 (8)	11 (6)

表 2.7.6.5.1.1.10.1-1　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

Primary System Organ Class /Preferred Term	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total BG00012
インフルエンザ様疾患	3 (5)	2 (3)	3 (5)	2 (3)	7 (4)
無力症	1 (2)	0	3 (5)	3 (5)	6 (3)
熱感	1 (2)	0	2 (3)	4 (6)	6 (3)
発熱	0	1 (2)	0	2 (3)	3 (2)
末梢性浮腫	0	1 (2)	0	1 (2)	2 (1)
胸部不快感	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
悪寒	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
嚢胞	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
歩行困難	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
異常感	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
冷感	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
飢餓	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
高熱	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
カテーテル留置部位疼痛	1 (2)	0	0	0	0
圧痛	1 (2)	0	0	0	0
口渇	1 (2)	0	0	0	0
臨床検査	5 (8)	2 (3)	7 (11)	12 (19)	21 (11)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (6)	1 (2)	1 (2)	4 (6)	6 (3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2)	1 (2)	3 (5)	5 (3)
白血球数減少	0	1 (2)	0	3 (5)	4 (2)
血中ビリルビン増加	0	0	2 (3)	0	2 (1)

表 2.7.6.5.1.1.10.1-1　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

Primary System Organ Class /Preferred Term	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total BG00012
好酸球数増加	0	0	1 (2)	1 (2)	2 (1)
肝酵素上昇	0	0	0	2 (3)	2 (1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
血圧低下	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
体温上昇	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
心雑音	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (<1)
心拍数減少	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
肝機能検査値異常	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
好中球数減少	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
赤血球数減少	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
体重減少	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
体重増加	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2)	0	0	0	0
リンパ球形態異常	1 (2)	0	0	0	0
視標追跡検査異常	1 (2)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (6)	2 (3)	6 (9)	3 (5)	11 (6)
挫傷	0	0	2 (3)	0	2 (1)
橈骨骨折	0	0	1 (2)	1 (2)	2 (1)

表 2.7.6.5.1.1.10.1-1　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

Primary System Organ Class /Preferred Term	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total BG00012
節足動物咬傷	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
転倒	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (<1)
足骨折	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
関節捻挫	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
外傷性疼痛の増強	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
中毒	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
交通事故	1 (2)	0	1 (2)	0	1 (<1)
皮膚裂傷	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
下肢骨折	1 (2)	0	0	0	0
処置後合併症	1 (2)	0	0	0	0
処置後痛	1 (2)	0	0	0	0
創傷	1 (2)	0	0	0	0
外科および内科処置	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
神経ブロック	0	0	0	1 (2)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.1.10.1-1　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

Primary System Organ Class /Preferred Term	BG00012				
	Placebo	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total BG00012
社会環境	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
閉経	0	0	0	1 (2)	1 (<1)

NOTE 1. Numbers in parentheses are percentages.

2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.

3. Preferred terms are presented in decreasing order of the total BG00012 incidence within each system organ class.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-AESOCPT-TP.SAS　　DATE: 31MAY2006

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-1

表 2.7.6.5.1.1.10.1-2　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

Preferred Term	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total BG00012
Number of subjects dosed	65 (100)	64 (100)	64 (100)	63 (100)	191 (100)
Number of subjects with an adverse event	20 (31)	44 (69)	42 (66)	47 (75)	133 (70)
潮紅	6 (9)	34 (53)	30 (47)	23 (37)	87 (46)
悪心	3 (5)	0	6 (9)	7 (11)	13 (7)
そう痒症	4 (6)	4 (6)	5 (8)	4 (6)	13 (7)
下痢	3 (5)	3 (5)	4 (6)	4 (6)	11 (6)
頭痛	0	0	5 (8)	6 (10)	11 (6)
ほてり	0	5 (8)	0	6 (10)	11 (6)
上腹部痛	2 (3)	2 (3)	3 (5)	4 (6)	9 (5)
発疹	2 (3)	2 (3)	3 (5)	3 (5)	8 (4)
腹痛	0	2 (3)	2 (3)	3 (5)	7 (4)
腹部不快感	2 (3)	2 (3)	3 (5)	1 (2)	6 (3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (5)	1 (2)	0	4 (6)	5 (3)
浮動性めまい	0	1 (2)	2 (3)	2 (3)	5 (3)
熱感	1 (2)	0	1 (2)	4 (6)	5 (3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2)	0	3 (5)	4 (2)
リンパ球減少症	0	1 (2)	0	3 (5)	4 (2)
嘔吐	0	0	0	4 (6)	4 (2)
白血球数減少	0	1 (2)	0	3 (5)	4 (2)
食欲不振	0	0	2 (3)	1 (2)	3 (2)

表 2.7.6.5.1.1.10.1-2　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

Preferred Term	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total BG00012
胃腸障害	0	1 (2)	2 (3)	0	3 (2)
多汗症	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	3 (2)
関節痛	0	0	1 (2)	1 (2)	2 (1)
無力症	0	0	0	2 (3)	2 (1)
灼熱感	0	0	1 (2)	1 (2)	2 (1)
皮膚乾燥	0	2 (3)	0	0	2 (1)
消化不良	2 (3)	1 (2)	0	1 (2)	2 (1)
インフルエンザ様疾患	0	0	2 (3)	0	2 (1)
好中球減少症	0	1 (2)	0	1 (2)	2 (1)
錯感覚	0	0	2 (3)	0	2 (1)
全身性そう痒症	0	0	1 (2)	1 (2)	2 (1)
傾眠	0	0	0	2 (3)	2 (1)
蕁麻疹	0	0	0	2 (3)	2 (1)
腹部硬直	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
ざ瘡	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
脱毛症	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
血圧低下	0	0	0	1 (2)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.1.10.1-2　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

Preferred Term	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total BG00012
体温上昇	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
心雑音	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
悪寒	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
口内乾燥	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
味覚異常	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
好酸球数増加	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
好酸球増加症	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
紅斑	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
発疹	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
眼の充血	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
顔面浮腫	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
疲労	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (<1)
鼓腸	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (<1)
胃潰瘍	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
胃炎	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (<1)
胃十二指腸炎	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
全身紅斑	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (2)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.1.10.1-2　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

Preferred Term	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total BG00012
肝毒性	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
充血	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
過敏症	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
ケトン尿	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
肝機能検査値異常	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
軟便	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
筋固縮	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
筋痛	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
好中球数減少	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
嚥下痛	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
骨盤内炎症性疾患	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
咽喉頭疼痛	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
発熱	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
全身性皮疹	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
鼻漏	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
胃不快感	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
失神	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
回転性眩暈	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (<1)
霧視	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
体重減少	0	0	1 (2)	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.1.10.1-2　本試験のパート 1 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

Preferred Term	Placebo	BG00012			
		120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Total BG00012
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2)	0	0	0	0
便秘	1 (2)	0	0	0	0
インスリン非依存性糖尿病	1 (2)	0	0	0	0
リンパ球形態異常	1 (2)	0	0	0	0
鼻閉	1 (2)	0	0	0	0
寝汗	1 (2)	0	0	0	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: A subject was counted only once within each preferred term.

3: Preferred terms are presented in decreasing order of the total BG00012 incidence within each preferred term.

4: A treatment-related adverse event is defined as an adverse event which was assessed by the investigator as likely or definitely related to study drug.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-AERELPT-TP.SAS　　DATE: 21JUN2006

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-11

表 2.7.6.5.1.1.10.1-3　本試験のパート 2 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

Primary System Organ Class/ Preferred Term	BG00012			
	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Placebo-> 240 mg tid
Number of subjects dosed	58 (100)	56 (100)	52 (100)	59 (100)
Number of subjects with an adverse event	42 (72)	49 (88)	43 (83)	52 (88)
感染症および寄生虫症	16 (28)	23 (41)	19 (37)	22 (37)
鼻咽頭炎	10 (17)	9 (16)	10 (19)	6 (10)
インフルエンザ	2 (3)	2 (4)	4 (8)	2 (3)
上気道感染	2 (3)	2 (4)	3 (6)	2 (3)
咽頭炎	2 (3)	3 (5)	1 (2)	2 (3)
胃腸炎	1 (2)	1 (2)	2 (4)	2 (3)
尿路感染	0	2 (4)	2 (4)	3 (5)
ウイルス性胃腸炎	0	2 (4)	0	1 (2)
扁桃炎	0	2 (4)	0	1 (2)
細菌性上気道感染	0	1 (2)	1 (2)	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (2)	1 (2)	0
急性副鼻腔炎	1 (2)	0	0	0
気管支肺炎	0	1 (2)	0	0
膀胱炎	1 (2)	0	0	0
麦粒腫	0	0	1 (2)	0
乳腺炎	1 (2)	0	0	0
中耳炎	0	1 (2)	0	0
気道感染	1 (2)	0	0	0
腟真菌症	0	1 (2)	0	1 (2)

表 2.7.6.5.1.1.10.1-3　本試験のパート 2 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

Primary System Organ Class/ Preferred Term	BG00012			
	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Placebo-> 240 mg tid
膣炎	0	1 (2)	0	0
気管支炎	0	0	0	1 (2)
胃腸感染	0	0	0	1 (2)
爪真菌症	0	0	0	1 (2)
歯膿瘍	0	0	0	1 (2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2)	0	0	1 (2)
乳癌	1 (2)	0	0	0
乳頭腫	0	0	0	1 (2)
血液およびリンパ系障害	2 (3)	2 (4)	1 (2)	4 (7)
白血球減少症	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0
リンパ球減少症	0	1 (2)	0	1 (2)
好中球減少症	1 (2)	0	0	0
貧血	0	0	0	1 (2)
好酸球増加症	0	0	0	1 (2)
リンパ節炎	0	0	0	1 (2)
免疫系障害	0	0	3 (6)	0
化学物質アレルギー	0	0	1 (2)	0
薬物過敏症	0	0	1 (2)	0

表 2.7.6.5.1.1.10.1-3　本試験のパート 2 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

Primary System Organ Class/ Preferred Term	BG00012			
	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Placebo-> 240 mg tid
季節性アレルギー	0	0	1 (2)	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (2)	1 (2)
食欲減退	0	0	1 (2)	0
糖尿病	0	0	0	1 (2)
精神障害	4 (7)	3 (5)	7 (13)	2 (3)
不眠症	0	0	4 (8)	1 (2)
うつ病	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
不安	1 (2)	1 (2)	0	0
抑うつ気分	0	2 (4)	0	0
易興奮性	0	0	1 (2)	0
大うつ病	0	0	1 (2)	0
神経症	1 (2)	0	0	0
睡眠障害	1 (2)	0	0	0
神経系障害	14 (24)	21 (38)	14 (27)	19 (32)
多発性硬化症再発	9 (16)	14 (25)	6 (12)	7 (12)
頭痛	2 (3)	4 (7)	3 (6)	6 (10)
錯感覚	1 (2)	1 (2)	3 (6)	1 (2)
浮動性めまい	1 (2)	1 (2)	2 (4)	3 (5)
筋痙直	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0
伸展性足底反応	0	1 (2)	1 (2)	0

表 2.7.6.5.1.1.10.1-3　本試験のパート 2 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

Primary System Organ Class/ Preferred Term	BG00012			
	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Placebo-> 240 mg tid
感覚減退	0	0	2 (4)	2 (3)
感覚障害	1 (2)	0	1 (2)	0
健忘	0	1 (2)	0	0
灼熱感	0	0	1 (2)	2 (3)
筋緊張亢進	0	1 (2)	0	0
記憶障害	0	0	1 (2)	0
片頭痛	0	0	1 (2)	0
多発性硬化症	0	1 (2)	0	2 (3)
眼振	0	0	1 (2)	0
外傷後頭痛	1 (2)	0	0	0
根症候群	0	0	1 (2)	0
下肢静止不能症候群	1 (2)	0	0	0
坐骨神経痛	0	1 (2)	0	0
緊張性頭痛	0	1 (2)	0	0
味覚異常	0	0	0	1 (2)
反射亢進	0	0	0	1 (2)
肋間神経痛	0	0	0	1 (2)
失神	0	0	0	1 (2)
眼障害	0	2 (4)	5 (10)	0
複視	0	0	2 (4)	0
眼出血	0	0	1 (2)	0

表 2.7.6.5.1.1.10.1-3　本試験のパート 2 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

Primary System Organ Class/ Preferred Term	BG00012			
	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Placebo-> 240 mg tid
眼痛	0	1 (2)	0	0
緑内障	0	0	1 (2)	0
近視	0	0	1 (2)	0
霧視	0	1 (2)	0	0
耳および迷路障害	4 (7)	1 (2)	0	1 (2)
回転性眩暈	3 (5)	1 (2)	0	0
耳鳴	1 (2)	0	0	0
耳圧迫感	0	0	0	1 (2)
心臓障害	0	0	0	1 (2)
頻脈	0	0	0	1 (2)
血管障害	7 (12)	8 (14)	12 (23)	25 (42)
潮紅	5 (9)	6 (11)	6 (12)	21 (36)
ほてり	1 (2)	2 (4)	5 (10)	3 (5)
高血圧	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
充血	0	0	0	1 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2)	9 (16)	1 (2)	5 (8)
咳嗽	1 (2)	4 (7)	0	2 (3)
鼻漏	0	4 (7)	0	3 (5)
咽喉頭疼痛	0	2 (4)	0	0

表 2.7.6.5.1.1.10.1-3　本試験のパート 2 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

Primary System Organ Class/ Preferred Term	BG00012			
	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Placebo-> 240 mg tid
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (2)	0
呼吸困難	0	0	0	1 (2)
胃腸障害	8 (14)	11 (20)	13 (25)	20 (34)
悪心	1 (2)	3 (5)	4 (8)	6 (10)
下痢	0	3 (5)	4 (8)	4 (7)
上腹部痛	1 (2)	3 (5)	2 (4)	7 (12)
消化不良	0	2 (4)	2 (4)	2 (3)
軟便	0	1 (2)	3 (6)	0
腹痛	1 (2)	1 (2)	1 (2)	4 (7)
便秘	2 (3)	1 (2)	0	2 (3)
歯痛	2 (3)	0	1 (2)	0
歯牙破折	1 (2)	0	1 (2)	0
腹部不快感	1 (2)	0	0	0
腹部膨満	0	0	1 (2)	2 (3)
下腹部痛	0	1 (2)	0	0
異常便	0	0	1 (2)	0
便習慣変化	1 (2)	0	0	0
胃食道炎	0	0	1 (2)	0
歯肉炎	0	1 (2)	0	0
胃酸過多	1 (2)	0	0	0
回腸炎	0	1 (2)	0	0

表 2.7.6.5.1.1.10.1-3　本試験のパート 2 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

Primary System Organ Class/ Preferred Term	BG00012			
	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Placebo-> 240 mg tid
口唇痛	0	1 (2)	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (2)	0
歯周炎	0	1 (2)	0	0
胃不快感	0	1 (2)	0	0
歯の障害	1 (2)	0	0	0
嘔吐	0	0	1 (2)	6 (10)
口内乾燥	0	0	0	1 (2)
胃炎	0	0	0	1 (2)
胃十二指腸炎	0	0	0	1 (2)
消化管運動障害	0	0	0	1 (2)
皮膚および皮下組織障害	6 (10)	6 (11)	4 (8)	9 (15)
そう痒症	3 (5)	2 (4)	1 (2)	6 (10)
脱毛症	0	0	2 (4)	0
ざ瘡	0	1 (2)	0	0
皮膚炎	0	0	1 (2)	0
紅斑	1 (2)	0	0	0
発疹	0	1 (2)	0	0
多汗症	0	0	1 (2)	0
寝汗	0	0	1 (2)	1 (2)
乾癬	1 (2)	0	0	0
丘疹	1 (2)	0	0	0

表 2.7.6.5.1.1.10.1-3　本試験のパート 2 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

Primary System Organ Class/ Preferred Term	BG00012			
	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Placebo-> 240 mg tid
そう痒性皮疹	0	1 (2)	0	1 (2)
蕁麻疹	0	1 (2)	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (2)
立毛	0	0	0	1 (2)
筋骨格系および結合組織障害	8 (14)	10 (18)	9 (17)	13 (22)
四肢痛	2 (3)	4 (7)	3 (6)	4 (7)
背部痛	2 (3)	4 (7)	2 (4)	5 (8)
関節痛	3 (5)	2 (4)	1 (2)	3 (5)
筋痙攣	0	2 (4)	0	0
筋攣縮	1 (2)	1 (2)	0	0
関節炎	1 (2)	0	0	0
椎間板障害	0	1 (2)	0	0
椎間板突出	0	1 (2)	0	0
筋痙縮	0	0	1 (2)	0
筋骨格痛	1 (2)	0	0	0
筋骨格硬直	1 (2)	0	0	0
筋痛	1 (2)	0	0	1 (2)
頚部痛	0	1 (2)	0	0
骨膜炎	0	0	1 (2)	0
重感	0	0	1 (2)	0
変形性脊椎炎	0	1 (2)	0	0

表 2.7.6.5.1.1.10.1-3　本試験のパート 2 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

Primary System Organ Class/ Preferred Term	BG00012			
	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Placebo-> 240 mg tid
膝関節変形	0	0	0	1 (2)
限局性骨関節炎	0	0	0	1 (2)
骨端症	0	0	0	1 (2)
腎および尿路障害	2 (3)	0	2 (4)	2 (3)
尿意切迫	1 (2)	0	1 (2)	1 (2)
排尿困難	0	0	1 (2)	0
血尿	0	0	1 (2)	0
ストレス性尿失禁	1 (2)	0	0	0
尿失禁	1 (2)	0	0	0
神経因性膀胱	0	0	0	1 (2)
尿閉	0	0	0	1 (2)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (2)	0	0
妊娠	0	1 (2)	0	0
生殖系および乳房障害	0	2 (4)	3 (6)	3 (5)
月経困難症	0	1 (2)	2 (4)	1 (2)
不正子宮出血	0	1 (2)	0	0
前立腺炎	0	0	1 (2)	0
卵巣嚢胞	0	0	0	2 (3)
腟脱	0	0	0	1 (2)

表 2.7.6.5.1.1.10.1-3　本試験のパート 2 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

Primary System Organ Class/ Preferred Term	BG00012			
	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Placebo-> 240 mg tid
全身障害および投与局所様態	8 (14)	7 (13)	8 (15)	9 (15)
疲労	5 (9)	3 (5)	4 (8)	3 (5)
胸痛	2 (3)	1 (2)	0	1 (2)
末梢性浮腫	0	1 (2)	2 (4)	1 (2)
無力症	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)
熱感	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)
インフルエンザ様疾患	1 (2)	1 (2)	0	0
顔面痛	0	1 (2)	0	0
疼痛	0	1 (2)	0	0
発熱	0	0	1 (2)	0
歩行困難	0	0	0	1 (2)
注入部位炎症	0	0	0	1 (2)
臨床検査	2 (3)	7 (13)	3 (6)	8 (14)
体重減少	0	0	2 (4)	0
白血球数減少	1 (2)	1 (2)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2)	0	4 (7)
血中ビリルビン増加	0	1 (2)	0	1 (2)
血圧上昇	0	0	1 (2)	0
体温上昇	0	1 (2)	0	0
ヘモグロビン減少	1 (2)	0	0	0
単球数減少	0	1 (2)	0	0

表 2.7.6.5.1.1.10.1-3　本試験のパート 2 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

Primary System Organ Class/ Preferred Term	BG00012			
	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Placebo-> 240 mg tid
好中球数増加	0	1 (2)	0	1 (2)
振動検査異常	0	1 (2)	0	0
白血球数増加	0	1 (2)	0	1 (2)
尿中白血球	0	1 (2)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	1 (2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	1 (2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (2)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (2)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3)	1 (2)	1 (2)	3 (5)
転倒	1 (2)	0	1 (2)	0
手骨折	0	1 (2)	0	0
頭部損傷	1 (2)	0	0	0
第２度熱傷	0	0	0	1 (2)
関節脱臼	0	0	0	1 (2)
関節捻挫	0	0	0	2 (3)

表 2.7.6.5.1.1.10.1-3　本試験のパート 2 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

Primary System Organ Class/ Preferred Term	BG00012			
	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Placebo-> 240 mg tid
外科および内科処置	0	1 (2)	0	0
抜歯	0	1 (2)	0	0

NOTE 1. Numbers in parentheses are percentages.
2. A subject was counted only once within each system organ class and preferred term.
3. Preferred terms are presented in decreasing order of the total BG00012 incidence within each system organ class.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/ADHOC/T-AE-SOCPT-EP.SAS　DATE: 28JAN2008
Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-26

表 2.7.6.5.1.1.10.1-4　本試験のパート 2 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	BG00012				
Preferred Term	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Placebo-> 240 mg tid	Total
Number of subjects dosed	58 (100)	56 (100)	52 (100)	59 (100)	225 (100)
Number of subjects with an adverse event	14 (24)	16 (29)	19 (37)	38 (64)	87 (39)
潮紅	5 (9)	5 (9)	5 (10)	21 (36)	36 (16)
上腹部痛	0	3 (5)	1 (2)	6 (10)	10 (4)
悪心	0	2 (4)	3 (6)	5 (8)	10 (4)
ほてり	1 (2)	2 (4)	3 (6)	3 (5)	9 (4)
そう痒症	1 (2)	2 (4)	1 (2)	5 (8)	9 (4)
下痢	0	2 (4)	2 (4)	4 (7)	8 (4)
消化不良	0	2 (4)	2 (4)	1 (2)	5 (2)
嘔吐	0	0	0	5 (8)	5 (2)
腹痛	0	1 (2)	1 (2)	2 (3)	4 (2)
頭痛	1 (2)	1 (2)	0	2 (3)	4 (2)
軟便	0	1 (2)	3 (6)	0	4 (2)
腹部膨満	0	0	1 (2)	2 (3)	3 (1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	3 (5)	3 (1)
咳嗽	1 (2)	0	0	2 (3)	3 (1)
白血球減少症	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	3 (1)
熱感	0	1 (2)	0	1 (2)	2 (<1)
高血圧	0	0	1 (2)	1 (2)	2 (<1)
末梢性浮腫	0	0	1 (2)	1 (2)	2 (<1)

表 2.7.6.5.1.1.10.1-4　本試験のパート 2 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	BG00012				
Preferred Term	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Placebo-> 240 mg tid	Total
鼻漏	0	1 (2)	0	1 (2)	2 (<1)
腹部不快感	1 (2)	0	0	0	1 (<1)
異常便	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
ざ瘡	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
貧血	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
灼熱感	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
食欲減退	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
皮膚炎	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
浮動性めまい	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
口内乾燥	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
呼吸困難	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
紅斑	1 (2)	0	0	0	1 (<1)
疲労	1 (2)	0	0	0	1 (<1)
胃十二指腸炎	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
胃腸炎	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
ヘモグロビン減少	1 (2)	0	0	0	1 (<1)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (2)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.1.10.1-4　本試験のパート 2 でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

Preferred Term	BG00012				
	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid	Placebo-> 240 mg tid	Total
充血	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
多汗症	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
不眠症	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
口唇痛	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
単球数減少	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
好中球減少症	1 (2)	0	0	0	1 (<1)
錯感覚	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
咽頭炎	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
立毛	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
胃不快感	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
頻脈	0	0	0	1 (2)	1 (<1)
回転性眩暈	1 (2)	0	0	0	1 (<1)
体重減少	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
白血球数減少	1 (2)	0	0	0	1 (<1)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: A subject was counted only once within each preferred term.

3: Preferred terms are presented in decreasing order of the total BG00012 incidence within each preferred term.

4: A treatment-related adverse event is defined as an adverse event which was assessed by the investigator as likely or definitely related to study drug.

SOURCE: BG12MS/C-1900/CSR/T-AERELPT-EP.SAS　　DATE: 14APR2008

Source: 5.3.5.1-1 C-1900, Table 14.3-28

2.7.6.5.1.2 109MS301 試験

記載箇所：[5.3.5.1-2]

2.7.6.5.1.2.1 試験方法の要約

表 2.7.6.5.1.2.1-1 試験方法の要約

項目	内容
治験の標題	A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Comparison Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： 投与 2 年目の再発被験者の割合がプラセボ群と比較して BG00012 群で効果的に低下するかどうかを検討する。 副次目的： 以下の項目について、プラセボ群と比較して BG00012 群で効果が認められるかどうかを検討する。 ● MRI コホートでの投与 2 年目の磁気共鳴画像（MRI）検査における新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の減少 ● MRI コホートでの投与 2 年目の MRI 検査におけるガドリニウム（Gd）造影病巣数の減少 ● 投与 2 年目の臨床的再発率の低下 ● ベースライン時の総合障害度評価尺度（EDSS）スコアが 1.0 以上の場合、1.0 以上の上昇が 12 週間にわたる持続、又はベースライン時の EDSS スコアが 0.0 の場合は、1.5 以上の上昇が 12 週間にわたる持続を測定することによる投与 2 年目の障害進行に対する抑制 三次目的： BG00012 の安全性及び忍容性を検討し、MRI 検査における疾患活動性の上記以外の測定値、再発に関する上記以外の測定値、多発性硬化症機能評価（MSFC）により測定された障害進行速度の抑制、認知機能（3-Second Paced Auditory Serial Addition Test［PASAT 3］）、視覚機能（low-contrast Sloan letter charts）、及び患者報告評価票（PRO）（視覚的評価［VAS］、健康関連 QOL 質問票 SF-36［SF-36］、EuroQoL 5 項目健康調査票［EQ-5D］）に関する BG00012 の効果を評価する。
治験方法	本試験は、BG00012 の安全性及び有効性を検討した第 III 相多施設共同無作為化二重盲検評価者盲検プラセボ対照用量比較試験である。 スクリーニング来院及び 6 週間までの投与前期間に続いて、組入れ基準を満たす患者を 1 : 1 : 1 の比で以下の 3 つの投与群に無作為割付けした。無作為化は、実施医療機関ごとに層別化した。

項目	内容
	グループ 1：BG00012 120 mg を 1 日 2 回（BID）（BG00012 の 120 mg カプセル剤 1 個を朝、晩［各 120 mg］＋プラセボカプセル剤 1 個を昼）で 1 週間投与した後、BG00012 240 mg を BID（BG00012 の 120 mg カプセル剤 2 個を朝、晩［各 240 mg］＋プラセボカプセル剤 2 個を昼）で投与 グループ 2：BG00012 120 mg を 1 日 3 回（TID）（BG00012 の 120 mg カプセル剤 1 個を朝、昼、晩［各 120 mg］）で 1 週間投与した後、BG00012 240 mg を TID（BG00012 の 120 mg カプセル剤 2 個を朝、昼、晩［各 240 mg］）で投与 グループ 3：プラセボカプセル剤 1 個を TID（朝、昼、晩）で 1 週間投与した後、プラセボカプセル剤 2 個を TID（朝、昼、晩）で投与 投与 24 週目以降にみられた再発が独立神経評価委員会（INEC）により確認され、投与 48 週目の盲検治療を完了した場合、被験者は盲検治療を続けるか、盲検治療を中止し、現地の治療や治験責任医師の判断に従って試験に残る間は代替多発性硬化症（MS）治療による非盲検治療に切り替えるか、盲検治療を中止し、代替 MS 治療も行わずに試験に残るかの選択肢が与えられた。 治験薬の投与期間は 96 週間で 4 週間ごとに来院し、投与 100 週目を最終来院とした。
治験の対象	再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者
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無作為割付け時に以下の基準を全て満たす者： (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）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) McDonald の診断基準改訂版の 1～4（Polman et al., 2005）に該当する RRMS と確定診断された者 (4) ベースライン時の EDSS スコアが 0.0 以上、5.0 以下である者 (5) 無作為化前 12 ヵ月以内に再発が 1 回以上認められ、事前の MRI 検査において MS に該当する病巣がある、若しくは無作為割付け前の 6 週間以内に MRI 検査において Gd 造影病巣が認められた者 (6) 試験期間中、有効な避妊法（治験責任医師により定義）を使用し、治験薬最終投与後 30 日間避妊を継続できる、男性及び妊娠可能な女性（1 年以上にわたり閉経状態にない女性）
全ての除外基準	特に規定のない限り、無作為割付け時に以下の基準のいずれかに該当する者： 既往歴 (1) Lublin と Reingold の臨床的分類（Lublin and Reingold, 1996）により、

項目	内容
	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。これらの臨床的増悪が 3 ヵ月以上にわたり持続している者。これらの症状に再発が加わった者（ただし、臨床的安定期又は臨床的改善がみられない RRMS を除く） (2) 下肢機能検査である Timed 25-foot Walk 検査（T25FW）、上肢機能検査である Nine-Hole Peg 検査（9HPT）、及び認知能力検査である PASAT 3 の実施が不可能な者 (3) 視覚機能検査（VFT）の実施が不可能な者 (4) 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） (5) 重度のアレルギー反応、アナフィラキシー反応、又は薬物過敏症の既往歴を有する者 (6) 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、腎疾患、及び／又は試験参加を妨げるその他の重大な疾患を示唆する臨床検査値異常の既往歴を有する者 (7) 重大な心疾患、肺疾患、胃腸疾患、皮膚疾患、精神疾患、神経疾患（MS を除く）、及び／又は試験参加を妨げるその他の重大な疾患の既往歴を有する者 (8) ヒト免疫不全ウイルス感染の既往歴を有する者 (9) 無作為化前 2 年以内に治験責任医師により定義された薬物又はアルコール乱用歴を有する者 (10) MS 再発が無作為化前 50 日以内に認められた者及び／又は無作為化前に前回の再発から症状が安定していない者 (11) スクリーニング時に C 型肝炎ウイルス抗体及び／又は B 型肝炎ウイルス表面抗原検査が陽性であった者 (12) スクリーニング時に以下の血液学的検査項目で異常が認められた者：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 γ-グルタミルトランスフェラーゼが基準値上限（ULN）の 2 倍超、白血球が 3500/mm^3 未満、好酸球が 0.7 × 10^3/μL 超又は 0.7 GI/L 超 (13) スクリーニング時に認められた以下の尿検査異常が 2 週間後の 2 回目の尿検査でも確認された者：蛋白尿（1+以上）、原因不明の血尿（尿路感染、月経などを除く）、原因不明の糖尿（直近のステロイド剤の使用、血清ブドウ糖増加などを除く） 治療歴 (14) Fumaderm®又は BG00012 による治療歴がある者 (15) 全リンパ節照射、クラドリビン、T 細胞又は T 細胞受容体ワクチン接

項目	内容
	種、若しくはナタリズマブを除くモノクローナル抗体治療薬（除外基準(17)参照）による治療歴がある者 (16) 無作為化前 1 年以内にミトキサントロン又はシクロホスファミドによる治療歴がある者 (17) 無作為化前 6 ヵ月以内にシクロスポリン、アザチオプリン、メトトレキサート、ナタリズマブ、ミコフェノール酸モフェチル、若しくは静注（IV）用免疫グロブリン製剤、血漿交換又は細胞吸着除去療法による治療歴がある者 (18) 無作為化前 3 ヵ月以内にグラチラマー酢酸塩（コパキソン®［GA］、皮下又は経口）、インターフェロン α、インターフェロン β（IFNβ）による治療歴がある者 (19) 無作為化前 50 日以内（2007 年 3 月 20 日付けの Amendment 2 により、30 日から 50 日に変更）に副腎皮質ステロイド経路を介して作用する可能性がある薬剤を含む静注又は経口副腎皮質ステロイド（低用量の naltrexone など）、4-amynopyridine 又は 4-amynopyridine 関連製剤による治療歴がある者 (20) 無作為化前 6 ヵ月以内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 その他 (21) 試験期間中に妊娠を検討している女性 (22) 現在妊娠中又は授乳中の女性 (23) 他の試験に現在登録している又は無作為化前 6 ヵ月以内に他の試験に参加していた者 (24) 治験実施計画書を遵守する患者の能力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 (25) 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：1011 例（各群 337 例） ［目標症例数の設定根拠］ χ^2 検定に基づき、1 群あたり 337 例の目標症例数により、各 BG00012 群における投与 2 年目の時点の再発被験者の割合をプラセボ群と比較したとき、30%低下を検出する 90%の検出力が得られる。この症例数の算出では、投与 2 年目までに再発した被験者の割合はプラセボ群では 48%、各 BG00012 群では 33.6%になると推定されると仮定した。2 年間の試験期間における被験者の脱落率を 23%と仮定し、症例数を決定するため、第一種の過誤確率を 5%とした。

項目	内容
	組入れ例数（無作為化された被験者）：1237 例（プラセボ群：410 例、BG00012 240 mg BID 群：411 例、BG00012 240 mg TID 群：416 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）：1234 例（プラセボ群：408 例、BG00012 240 mg BID 群：410 例、BG00012 240 mg TID 群：416 例） Intent-to-treat（ITT）解析対象集団（無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者）：1234 例（プラセボ群：408 例、BG00012 240 mg BID 群：410 例、BG00012 240 mg TID 群：416 例） 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）：1234 例（プラセボ群：408 例、BG00012 240 mg BID 群：410 例、BG00012 240 mg TID 群：416 例） MRI コホート（ITT 解析対象集団のうち、MRI 評価試験への参加に同意し、MRI データが得られた被験者）：540 例（プラセボ群：180 例、BG00012 240 mg BID 群：176 例、BG00012 240 mg TID 群：184 例）
被験薬／ロット番号	フマル酸ジメチル（BG00012）：120 mg／カプセル 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。 投与方法： BG00012 240 mg BID 群：BG00012 120 mg を BID（BG00012 の 120 mg カプセル剤 1 個を朝、晩［各 120 mg］）で 1 週間投与した後、BG00012 240 mg を BID（BG00012 の 120 mg カプセル剤 1 個を朝、晩［各 240 mg］）で投与 BG00012 240 mg TID 群：BG00012 120 mg を TID（BG00012 の 120 mg カプセル剤 2 個を朝、昼、晩［各 120 mg］）で 1 週間投与した後、BG00012 240 mg を TID（BG00012 の 120 mg カプセル剤 2 個を朝、昼、晩［各 240 mg］）で投与 ロット番号：[redacted]、及び[redacted]
対照薬/ロット番号	プラセボ：フマル酸ジメチルの代わりに乳糖一水和物を充填して総重量を実薬と合わせた。 本試験の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る。 投与方法： BG00012 240 mg BID 群：プラセボカプセル剤 1 個を 1 日 1 回（QD）（昼）で 1 週間投与した後、プラセボカプセル剤 2 個を QD（昼）で投与

項目	内容
	プラセボ群：プラセボカプセル剤 1 個を TID（朝、昼、晩）で 1 週間投与した後、プラセボカプセル剤 2 個を TID（朝、昼、晩）で投与 ロット番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び [redacted]
投与期間	二重盲検の投与期間は 96 週間であった。109MS303 試験に登録しなかった被験者については、最終来院を投与 100 週目に実施した。
評価項目	有効性評価項目： 再発評価、MRI 検査、EDSS、静注ステロイド療法を要した再発、MS に関連した入院、MSFC、VFT、VAS、SF-36、EQ-5D、及び磁化移動比（MTR）。再発評価は、盲検化された検査担当医の所見を基に、盲検化された治療担当医が実施医療機関にて潜在的再発を評価した。治験実施計画書に規定された客観的な基準に適合したと判定された再発（客観的再発）は、その後 INEC により評価された。 安全性評価項目： 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、β2 ミクログロブリン（B2M）、微量アルブミン、尿細胞診、脂質プロファイル、副甲状腺ホルモン、及びビタミン D）、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、並びに身体検査 薬力学（PD）的評価項目： HO-1 及び NQO-1 メッセンジャーリボ核酸（mRNA）発現の探索的解析は、本試験に参加し（及びリボ核酸［RNA］解析のために RNA 試料の提供に同意し）、治験薬投与を 48 週以上完了した被験者から得られた全血の RNA 試料より相補的デオキシリボ核酸（cDNA）を合成し、これを用いて 2 つの定量 PCR（qPCR）解析から評価した。
解析方法	有効性の主要評価項目は、投与 2 年目の時点における再発被験者の割合とした。主解析は、INEC により確認された再発に基づき、ITT 解析対象集団の全ての被験者が本試験を完了するまで、代替 MS 治療薬に切り替えるまで、又は本試験を中止するまでのデータを含めた。この主要評価項目は、Kaplan-Meier 推定量により再発の確率として推定し、試験組入れ前 1 年間の再発回数、ベースライン時の年齢（40 歳未満対 40 歳以上）、EDSS スコア（2.0 以下対 2.0 超）、及び地域に対して調整して、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。再発の異なる定義（客観的再発など）又は異なる集団（per-protocol 集団など）を用いて、若しくは被験者が代替 MS 治療薬に切替え後のデータを含めて、上記の方法を用いて感度分析を実施した。追加の感度分析では、ロジスティック回帰を用いた。

項目	内容
	副次評価項目に関する解析法として、負の二項回帰（投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数、2 年間の年間再発率［ARR］）、順序ロジスティック回帰（投与 2 年目の Gd 造影病巣数）、Cox 比例ハザードモデル、及び Kaplan-Meier の積極限推定量（EDSS スコアの上昇により評価した投与 2 年目の障害進行）があった。MRI 副次評価項目及び ARR の主解析では、被験者が代替 MS 治療薬に切り替え後のデータは除外した。主要評価項目及び副次評価項目に関して感度分析を実施した。多重性の調整のため、閉検定手順を用いた。
治験責任医師	[redacted]他、計 198 名
治験実施医療機関	[redacted]（[redacted]）、計 198 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）

2.7.6.5.1.2.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.1.2.2-1 に示す。

本試験は 28 ヵ国の 198 施設が参加し、1237 例の患者を無作為割付し、治験薬の投与を受けた 1234 例中 408 例がプラセボ、410 例が BG00012 240 mg BID、416 例が BG00012 240 mg TID の投与をそれぞれ 1 回以上受けた。

MRI コホートは、本試験の MRI 評価試験に参加した実施医療機関（14 ヵ国の 198 施設中 76 施設）に登録し、MRI データが得られた被験者を対象として、ITT 解析対象集団のうち 540 例（プラセボ群：180 例、BG00012 240 mg BID 群：176 例、BG00012 240 mg TID 群：184 例）とした。

全体で 952 例（77%）が本試験を完了し、このうちの 838 例（68%）が治験薬の投与を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.2-1　被験者の内訳

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Number of subjects randomized	410	411	416	1237
Number of subjects dosed	408 (100)	410 (100)	416 (100)	1234 (100)
Number of subjects who completed study drug	265 (65)	284 (69)	289 (69)	838 (68)
Number of subjects who discontinued study drug	143 (35)	126 (31)	127 (31)	396 (32)
MS relapse	31 (8)	4 (<1)	10 (2)	45 (4)
MS progression	14 (3)	7 (2)	7 (2)	28 (2)
Adverse event	22 (5)	61 (15)	56 (13)	139 (11)
Lost to follow-up	7 (2)	9 (2)	11 (3)	27 (2)
Consent withdrawn	34 (8)	18 (4)	18 (4)	70 (6)
Investigator decision	4 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	10 (<1)
Subject non-compliance	3 (<1)	3 (<1)	9 (2)	15 (1)
Death	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Other	28 (7)	20 (5)	13 (3)	61 (5)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Reasons for discontinuation of study drug and withdrawal from study are reported as recorded by the investigators on the end of double blind study treatment and end of study case report forms.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-ACCTSUBJ.SAS　　DATE: 04MAY2011

表 2.7.6.5.1.2.2-1　被験者の内訳

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Number of subjects who completed study	317 (78)	315 (77)	320 (77)	952 (77)
Number of subjects who withdrew from study	91 (22)	95 (23)	96 (23)	282 (23)
Adverse event	22 (5)	40 (10)	36 (9)	98 (8)
Lost to follow-up	9 (2)	11 (3)	11 (3)	31 (3)
Consent withdrawn	31 (8)	22 (5)	19 (5)	72 (6)
Investigator decision	4 (<1)	4 (<1)	3 (<1)	11 (<1)
Subject non-compliance	4 (<1)	4 (<1)	8 (2)	16 (1)
Death	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Other	21 (5)	14 (3)	18 (4)	53 (4)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Reasons for discontinuation of study drug and withdrawal from study are reported as recorded by the investigators on the end of double blind study treatment and end of study case report forms.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-ACCTSUBJ.SAS　　DATE: 04MAY2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 10-1

2.7.6.5.1.2.3 登録中止の内訳

全体で 838 例（68%）が治験薬の投与を完了した。治験薬の投与を中断した被験者の割合は各群で同程度であり、プラセボ群で 35%、BG00012 240 mg BID 群で 31%、BG00012 240 mg TID 群で 31%であった。

全体で 952 例（77%）が本試験を完了した。本試験を早期に中止した被験者の割合は各群で同程度であり、プラセボ群で 22%、BG00012 240 mg BID 群で 23%、BG00012 240 mg TID 群で 23%であった。全ての群で共通する最も多くみられた理由は、同意撤回（プラセボ群：8%、BG00012 240 mg BID 群：5%、BG00012 240 mg TID 群：5%）及び有害事象（それぞれ 5%、10%、9%）であった。

2.7.6.5.1.2.4 被験者の背景

2.7.6.5.1.2.4.1 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 2.7.6.5.1.2.4.1-1 に示す。

ITT 解析対象集団における 3 投与群は、ベースライン時の人口統計学的特性を反映してほぼ同様であった。被験者全体で 74%が女性であり、年齢の範囲は 18～56 歳（平均値：38.5 歳）で、52%の被験者が 40 歳未満であった。被験者の大半（79%）が白人で、アジア人が 9%、その他が 5%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 2%であった。民族が不明であった被験者は 5%であった。体重の範囲は 35.0～142.5 kg（平均値：71.0 kg）で、BMI の範囲は 13.8～53.8 kg/m^2（平均値：25.3 kg/m^2）であった。

ITT 解析対象集団の 16%が地域 1（US）、42%が地域 2（西欧、オーストラリア、カナダ、ニュージーランド、イスラエル、及び南アフリカ）、42%が地域 3（東欧、インド、グアテマラ、及びメキシコ）であった。上記の 3 地域は、主要な人口統計学的特性を反映してほぼ同様であり、各地域の 3 投与群の中でも人口統計学的特性を反映してほぼ同様であった。有効性及び安全性解析の解釈に影響を与えるような差はみられなかった。

MRI コホートの人口統計学的特性のプロファイルは、被験者の地域分布を除き MRI コホート以外のものと類似していた。

表 2.7.6.5.1.2.4.1-1　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Number of subjects in ITT population	408 (100)	410 (100)	416 (100)	1234 (100)
Age (yrs)				
18-19	6 (1)	3 (<1)	5 (1)	14 (1)
20-29	71 (17)	83 (20)	63 (15)	217 (18)
30-39	129 (32)	138 (34)	146 (35)	413 (33)
40-49	156 (38)	136 (33)	158 (38)	450 (36)
50-55	44 (11)	50 (12)	42 (10)	136 (11)
>55	2 (<1)	0	2 (<1)	4 (<1)
n	408	410	416	1234
Mean	38.5	38.1	38.8	38.5
SD	9.14	9.11	8.85	9.03
Median	39.0	38.0	39.0	39.0
Min, Max	18, 56	18, 55	18, 56	18, 56
<40	206 (50)	224 (55)	214 (51)	644 (52)
>=40	202 (50)	186 (45)	202 (49)	590 (48)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Region 1 includes US. Region 2 includes Western Europe, Australia, Canada, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: BG12MS/109MS301/CSR/T-DM-DEMOG.SAS　　DATE: 04MAY2011

表 2.7.6.5.1.2.4.1-1　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Sex				
Female	306 (75)	296 (72)	306 (74)	908 (74)
Male	102 (25)	114 (28)	110 (26)	326 (26)
Race				
White	318 (78)	321 (78)	330 (79)	969 (79)
Asian	42 (10)	38 (9)	36 (9)	116 (9)
Unknown	22 (5)	21 (5)	20 (5)	63 (5)
Other	18 (4)	22 (5)	20 (5)	60 (5)
Black or African American	8 (2)	8 (2)	10 (2)	26 (2)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
Region (a)				
Region 1	64 (16)	65 (16)	72 (17)	201 (16)
Region 2	172 (42)	174 (42)	173 (42)	519 (42)
Region 3	172 (42)	171 (42)	171 (41)	514 (42)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Region 1 includes US. Region 2 includes Western Europe, Australia, Canada, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: BG12MS/109MS301/CSR/T-DM-DEMOG.SAS　　DATE: 04MAY2011

表 2.7.6.5.1.2.4.1-1　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Page 3 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
MRI cohort				
Yes	180 (44)	176 (43)	184 (44)	540 (44)
No	228 (56)	234 (57)	232 (56)	694 (56)
Height (cm)				
n	404	408	413	1225
Mean	167.1	167.5	167.5	167.4
SD	9.00	9.77	9.24	9.34
Median	167.0	166.5	167.0	167.0
Min, Max	147, 190	143, 198	138, 194	138, 198
Weight (kg)				
n	403	407	413	1223
Mean	71.14	70.66	71.28	71.03
SD	17.005	18.537	16.916	17.488
Median	68.50	67.00	69.00	68.00
Min, Max	37.0, 137.7	35.0, 142.5	42.0, 140.5	35.0, 142.5

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Region 1 includes US. Region 2 includes Western Europe, Australia, Canada, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: BG12MS/109MS301/CSR/T-DM-DEMOG.SAS　　DATE: 04MAY2011

表 2.7.6.5.1.2.4.1-1　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Page 4 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Body mass index (kg/m^2)				
n	403	406	411	1220
Mean	25.43	25.06	25.36	25.28
SD	5.791	5.735	5.441	5.654
Median	24.34	24.03	24.54	24.30
Min, Max	15.6, 53.8	13.8, 52.3	15.4, 49.1	13.8, 53.8

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Region 1 includes US. Region 2 includes Western Europe, Australia, Canada, New Zealand, Israel, and South Africa. Region 3 includes Eastern Europe, India, Guatemala, and Mexico.

SOURCE: BG12MS/109MS301/CSR/T-DM-DEMOG.SAS　　DATE: 04MAY2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 10-3

2.7.6.5.1.2.4.2 ベースラインの疾患特性

本試験に登録された被験者のベースライン時の McDonald の診断基準による評価を表 2.7.6.5.1.2.4.2-1 に、ベースライン時の EDSS スコアを表 2.7.6.5.1.2.4.2-2 に、再発歴を表 2.7.6.5.1.2.4.2-3 に、平均罹患期間を表 2.7.6.5.1.2.4.2-4 に、ベースライン時の MRI 評価を表 2.7.6.5.1.2.4.2-5 に示す。

スクリーニング時では、ITT 解析対象集団の被験者の大半（81%）が McDonald の診断基準 1 に合致し、診断基準 2、診断基準 3、及び診断基準 4 に合致したのはそれぞれ 14%、4%、及び 2%であった。

ITT 解析対象集団のベースライン時における EDSS スコアの平均値及び中央値はそれぞれ 2.42、2.00 であり、EDSS スコアの範囲は 0.0～6.5 で、3 例（1%未満）が治験実施計画書で定義した EDSS スコアの上限の 5.0 を超えた。被験者のほぼ半数（48%）が EDSS スコア 2.0 を超えていた。

試験開始前 12 ヵ月以内において、ITT 解析対象集団の被験者の 24%で再発が 2 回みられ、5%で 3 回以上の再発がみられた。この期間に発現した平均再発回数は 1.3 回であった。登録前 3 年間では、平均再発回数は 2.5 回であった。直近の再発からの平均期間は 6.6 ヵ月であった。

ITT 解析対象集団において、初発からの平均罹患期間は 8.3 年で、期間の範囲は 0～42 年と被験者間に大きな変動がみられた。MS 確定診断からの平均期間は 5.5 年（範囲 0～32 年）であった。

MRI コホートにおいて、ベースライン時の MRI パラメーターに関して 3 投与群間で同様であった。

MRI コホートにおいて、ベースライン時で Gd 造影病巣が認められなかった被験者は 64%で、1～4 個の Gd 造影病巣がみられたのは被験者の 28%、5～8 個が 5%、9 個以上が 4%にみられ、Gd 造影病巣数の平均値は 1.4 個、Gd 造影病巣容積の平均値は 173.7 mm^3 であった。

被験者の大半（94%）がベースライン時に 9 個以上の T2 高信号病巣が認められた。T2 高信号病巣数の平均値は 50.9 個（中央値 : 41.0 個）、T2 高信号病巣容積の平均値は 8005.2 mm^3（中央値 : 4572.0 mm^3）であった。

被験者の大半（74%）がベースライン時に 9 個以上の T1 低信号病巣（造影病巣及び非造影病巣を含む）が認められ、5～8 個の T1 低信号病巣がみられたのは被験者の 11%、1～4 個が 12%、T1 低信号病巣が 1 個も認められなかったのは 3%であった。T1 低信号病巣数の平均値は 29.6 個（中央値：19.0 個）で、T1 低信号病巣容積の平均値は 2868.4 mm^3（中央値：1167.0 mm^3）であった。

頭の大きさで正規化した脳全体の容積は、平均値が 1575159.7 mm^3、中央値が 1582536.4 mm^3 であった。

表 2.7.6.5.1.2.4.2-1　ベースライン時の McDonald の診断基準による評価（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Number of subjects in ITT population	408 (100)	410 (100)	416 (100)	1234 (100)
McDonald criteria				
1(a)	338 (83)	336 (82)	326 (78)	1000 (81)
2(b)	54 (13)	52 (13)	62 (15)	168 (14)
3(c)	9 (2)	16 (4)	21 (5)	46 (4)
4(d)	7 (2)	6 (1)	7 (2)	20 (2)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) 2 or more relapses, 2 or more objective lesions.
(b) 2 or more relapses, 1 objective lesion, and dissemination in space by MRI or positive CSF and 2 or more MRI lesions consistent with MS or further clinical attack involving different site.
(c) 1 relapse, 2 or more objective lesions, and dissemination in time by MRI or second clinical attack.
(d) 1 (mono-symptomatic) relapse, 1 objective lesion, dissemination in space by MRI or positive CSF and 2 or more MRI lesions consistent with MS, and dissemination in time by MRI or second clinical attack.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-MCD.SAS　　DATE: 05MAY2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 10-5

表 2.7.6.5.1.2.4.2-2　ベースライン時の EDSS スコア（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Number of subjects in ITT population	408 (100)	410 (100)	416 (100)	1234 (100)
EDSS score				
0	21 (5)	29 (7)	24 (6)	74 (6)
1.0	36 (9)	39 (10)	35 (8)	110 (9)
1.5	69 (17)	70 (17)	69 (17)	208 (17)
2.0	76 (19)	74 (18)	96 (23)	246 (20)
2.5	36 (9)	42 (10)	50 (12)	128 (10)
3.0	56 (14)	42 (10)	42 (10)	140 (11)
3.5	41 (10)	40 (10)	43 (10)	124 (10)
4.0	37 (9)	37 (9)	28 (7)	102 (8)
4.5	19 (5)	19 (5)	14 (3)	52 (4)
5.0	16 (4)	16 (4)	14 (3)	46 (4)
>5.0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
Unknown	0	1 (<1)	0	1 (<1)
<=2.0	202 (50)	212 (52)	224 (54)	638 (52)
>2.0	206 (50)	197 (48)	192 (46)	595 (48)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: EDSS ranges from 0 to 10 (no score of 0.5).

SOURCE: 109MS301/CSR/T-BASEDSS.SAS　　DATE: 05MAY2011

表 2.7.6.5.1.2.4.2-2　ベースライン時の EDSS スコア（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
n	408	409	416	1233
Mean	2.48	2.40	2.36	2.42
SD	1.241	1.290	1.188	1.240
Median	2.50	2.00	2.00	2.00
Min, Max	0.0, 6.0	0.0, 6.5	0.0, 6.0	0.0, 6.5

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: EDSS ranges from 0 to 10 (no score of 0.5).

SOURCE: 109MS301/CSR/T-BASEDSS.SAS　　DATE: 05MAY2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 10-6

表 2.7.6.5.1.2.4.2-3　再発歴（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Number of subjects in ITT population	408 (100)	410 (100)	416 (100)	1234 (100)
Number of relapses within the previous 3 years				
0	3 (<1)	4 (<1)	3 (<1)	10 (<1)
1	92 (23)	83 (20)	98 (24)	273 (22)
2	133 (33)	165 (40)	161 (39)	459 (37)
3	117 (29)	90 (22)	86 (21)	293 (24)
>= 4	62 (15)	68 (17)	68 (16)	198 (16)
Unknown	1 (<1)	0	0	1 (<1)
n	407	410	416	1233
Mean	2.5	2.5	2.4	2.5
SD	1.56	1.44	1.27	1.43
Median	2.0	2.0	2.0	2.0
Min, Max	0, 12	0, 11	0, 7	0, 12

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-RELHIST.SAS　　DATE: 05MAY2011

表 2.7.6.5.1.2.4.2-3　再発歴（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Number of relapses within the past 12 months				
0	18 (4)	13 (3)	9 (2)	40 (3)
1	274 (67)	276 (67)	294 (71)	844 (68)
2	98 (24)	100 (24)	94 (23)	292 (24)
3	12 (3)	19 (5)	17 (4)	48 (4)
>= 4	6 (1)	2 (<1)	2 (<1)	10 (<1)
n	408	410	416	1234
Mean	1.3	1.3	1.3	1.3
SD	0.67	0.67	0.60	0.65
Median	1.0	1.0	1.0	1.0
Min, Max	0, 4	0, 6	0, 4	0, 6
Time since most recent pre-study relapse in months				
n	408	409	416	1233
Mean	6.6	6.6	6.6	6.6
SD	7.27	7.01	7.35	7.21
Median	5.0	5.0	5.0	5.0
Min, Max	1, 119	1, 95	1, 125	1, 125

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-RELHIST.SAS　　DATE: 05MAY2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 10-7

表 2.7.6.5.1.2.4.2-4　平均罹患期間（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Number of subjects in ITT population	408 (100)	410 (100)	416 (100)	1234 (100)
Time since first MS symptoms (yrs)				
n	408	410	416	1234
Mean	8.5	8.5	7.8	8.3
SD	6.84	6.79	6.32	6.65
Median	7.0	7.0	6.0	7.0
Min, Max	0, 32	0, 42	0, 32	0, 42
Time since diagnosis of MS (yrs)				
n	408	410	416	1234
Mean	5.8	5.6	5.1	5.5
SD	5.78	5.39	5.29	5.49
Median	4.0	4.0	3.0	4.0
Min, Max	0, 31	0, 32	0, 23	0, 32
Dominant hand				
Left	33 (8)	23 (6)	22 (5)	78 (6)
Right	375 (92)	387 (94)	394 (95)	1156 (94)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-MSHIST.SAS　　DATE: 05MAY2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 10-8

表 2.7.6.5.1.2.4.2-5　ベースライン時の MRI 評価（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Number of subjects in the MRI cohort	180 (100)	176 (100)	184 (100)	540 (100)
Number of Gd lesions				
0	103 (57)	117 (66)	124 (67)	344 (64)
1-4	55 (31)	47 (27)	49 (27)	151 (28)
5-8	13 (7)	5 (3)	7 (4)	25 (5)
>=9	9 (5)	6 (3)	4 (2)	19 (4)
Unknown	0	1 (<1)	0	1 (<1)
n	180	175	184	539
Mean	1.6	1.2	1.2	1.4
SD	3.45	3.30	4.10	3.64
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 26	0, 23	0, 46	0, 46

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Quartiles are based on lesion volume data among values greater than zero for the total patient population.
(a): Number of all hypointense lesions.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-BASE-MRI.SAS　　DATE: 05MAY2011

表 2.7.6.5.1.2.4.2-5　ベースライン時の MRI 評価（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Volume of Gd lesions (mm^3)				
0	103 (57)	117 (66)	124 (67)	344 (64)
>0 - 77 (Q1)	17 (9)	16 (9)	18 (10)	51 (9)
>77 - 172 (Q2)	19 (11)	12 (7)	16 (9)	47 (9)
>172 - 484 (Q3)	22 (12)	14 (8)	13 (7)	49 (9)
>484 - 5273 (Q4)	19 (11)	16 (9)	13 (7)	48 (9)
Unknown	0	1 (<1)	0	1 (<1)
n	180	175	184	539
Mean	155.4	220.7	147.0	173.7
SD	329.82	737.85	488.52	542.70
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 2475	0, 5273	0, 4812	0, 5273

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Quartiles are based on lesion volume data among values greater than zero for the total patient population.
(a): Number of all hypointense lesions.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-BASE-MRI.SAS　　DATE: 05MAY2011

表 2.7.6.5.1.2.4.2-5　ベースライン時の MRI 評価（ITT 解析対象集団）

Page 3 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Number of T2 lesions				
0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
1-4	3 (2)	1 (<1)	4 (2)	8 (1)
5-8	8 (4)	7 (4)	9 (5)	24 (4)
>=9	168 (93)	167 (95)	170 (92)	505 (94)
n	180	176	184	540
Mean	49.2	47.6	55.8	50.9
SD	38.60	34.70	44.31	39.56
Median	39.0	40.5	43.5	41.0
Min, Max	0, 194	0, 222	0, 220	0, 222

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Quartiles are based on lesion volume data among values greater than zero for the total patient population.
(a): Number of all hypointense lesions.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-BASE-MRI.SAS　　DATE: 05MAY2011

表 2.7.6.5.1.2.4.2-5　ベースライン時の MRI 評価（ITT 解析対象集団）

Page 4 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Volume of T2 lesions (mm^3)				
0	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
>0 - 1637 (Q1)	50 (28)	40 (23)	45 (24)	135 (25)
>1637 - 4577 (Q2)	45 (25)	47 (27)	42 (23)	134 (25)
>4577 - 11341 (Q3)	52 (29)	42 (24)	41 (22)	135 (25)
>11341 - 98850 (Q4)	32 (18)	47 (27)	55 (30)	134 (25)
n	180	176	184	540
Mean	6524.9	8463.8	9014.5	8005.2
SD	7601.50	10058.73	11769.21	10010.78
Median	3735.0	4766.5	5074.0	4572.0
Min, Max	0, 52568	9, 59561	0, 98850	0, 98850

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Quartiles are based on lesion volume data among values greater than zero for the total patient population.
(a): Number of all hypointense lesions.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-BASE-MRI.SAS　　DATE: 05MAY2011

表 2.7.6.5.1.2.4.2-5　ベースライン時の MRI 評価（ITT 解析対象集団）

Page 5 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Number of T1 hypointense lesions (a)				
0	5 (3)	3 (2)	7 (4)	15 (3)
1-4	28 (16)	17 (10)	21 (11)	66 (12)
5-8	17 (9)	24 (14)	21 (11)	62 (11)
>=9	130 (72)	132 (75)	135 (73)	397 (74)
n	180	176	184	540
Mean	27.3	27.8	33.6	29.6
SD	28.47	29.66	34.74	31.19
Median	18.0	19.5	21.5	19.0
Min, Max	0, 170	0, 240	0, 202	0, 240

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Quartiles are based on lesion volume data among values greater than zero for the total patient population.
(a): Number of all hypointense lesions.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-BASE-MRI.SAS　　DATE: 05MAY2011

表 2.7.6.5.1.2.4.2-5　ベースライン時の MRI 評価（ITT 解析対象集団）

Page 6 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Volume of T1 hypointense lesions (mm^3)				
0	5 (3)	2 (1)	3 (2)	10 (2)
>0 - 335 (Q1)	50 (28)	39 (22)	44 (24)	133 (25)
>335 - 1216 (Q2)	48 (27)	44 (25)	40 (22)	132 (24)
>1216 - 3345 (Q3)	45 (25)	45 (26)	42 (23)	132 (24)
>3345 - 39456 (Q4)	32 (18)	45 (26)	55 (30)	132 (24)
Unknown	0	1 (<1)	0	1 (<1)
n	180	175	184	539
Mean	2224.5	3076.5	3300.4	2868.4
SD	3979.07	4685.27	4986.47	4587.14
Median	924.5	1236.0	1386.5	1167.0
Min, Max	0, 39456	0, 26209	0, 33514	0, 39456

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Quartiles are based on lesion volume data among values greater than zero for the total patient population.
(a): Number of all hypointense lesions.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-BASE-MRI.SAS　　DATE: 05MAY2011

表 2.7.6.5.1.2.4.2-5　ベースライン時の MRI 評価（ITT 解析対象集団）

Page 7 of 7

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Normalized whole brain volume (mm^3)				
n	179	176	184	539
Mean	1586703.1	1573521.6	1565496.8	1575159.7
SD	81675.68	85817.60	93129.54	87349.69
Median	1596621.9	1578651.9	1578370.6	1582536.4
Min, Max	1361724, 1752840	1362252, 1772532	1308562, 1747261	1308562, 1772532
Median MTR of whole brain				
n	147	152	149	448
Mean	37.1	37.1	37.3	37.1
SD	5.72	6.05	6.06	5.94
Median	34.5	34.0	36.4	34.5
Min, Max	29, 51	28, 51	28, 50	28, 51
Median MTR of normal appearing brain tissue				
n	147	152	149	448
Mean	38.1	38.1	38.3	38.2
SD	5.64	5.96	5.98	5.85
Median	35.3	35.1	37.5	35.4
Min, Max	29, 52	29, 52	28, 51	28, 52

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Quartiles are based on lesion volume data among values greater than zero for the total patient population.
(a): Number of all hypointense lesions.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-BASE-MRI.SAS　　DATE: 05MAY2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 10-9

ITT 解析対象集団において、3 投与群はベースライン時の各被験者の MSFC スコアに関してほぼ同様であった。T25FW の平均値及び中央値はそれぞれ、7.68 秒及び 5.35 秒であった。9HPT の平均値及び中央値はそれぞれ、23.80 秒及び 20.30 秒であった。また、PASAT 3（正答数で示す）の平均値及び中央値はそれぞれ、48.51 及び 52.00 であった。

VFT スコアは、Sloan letter チャート上で正確に識別することができた文字数を表す。ITT 解析対象集団における 100%のコントラストの Sloan letter チャートを用いた際の VFT スコアの平均値及び中央値はそれぞれ、54.8 及び 58.0 であった。2.5%のコントラストの Sloan letter チャートを用いた際は、32.9 及び 35.0、1.25%のコントラストの Sloan letter チャートを用いた際は、24.4 及び 26.0 であった。各コントラストでの結果は、3 投与群で類似していた。

2.7.6.5.1.2.4.3 前治療及び併用療法

ITT 解析対象集団の被験者の 41%が承認された病態修飾療法（IFNβ、GA、ナタリズマブ）の前治療を受けていた。最も多く使用されたのは IFNβ-1a（27%）で、続いて GA（15%）、IFNβ-1b（14%）、及びナタリズマブ（3%）であった。55%の被験者が以前に何らかの MS 治療を受けていた。

10%以上の被験者で使用された併用治療薬を表 2.7.6.5.1.2.4.3-1 に示す。

ITT 解析対象集団の被験者の大半（93%）が盲検期間中に 1 つ以上の併用治療薬を使用していた（被験者が代替 MS 治療薬に切替え後の併用治療を除く）。盲検期間中に最も頻繁（10%以上の被験者）に使用された併用治療薬はパラセタモール（31%）、メチルプレドニゾロン（30%）、イブプロフェン（25%）、オメプラゾール（15%）、アモキシシリン（12%）、及びジクロフェナク（10%）であった。併用治療薬の使用は、メチルプレドニゾロンを除いて投与群間で同様であった。メチルプレドニゾロン（IV 投与又はその他）は、プラセボ群の被験者の 42%で使用されたのに対し、BG00012 240 mg BID 群の被験者では 26%、BG00012 240 mg TID 群の被験者では 23%であった。メチルプレドニゾロンの IV 投与は、盲検期間内の被験者に発現した再発に対し認められた治療であった。

表 2.7.6.5.1.2.4.3-1　10%以上の被験者で使用された併用治療薬（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Number of subjects in ITT population	408 (100)	410 (100)	416 (100)	1234 (100)
Number of subjects taking any concomitant medication	380 (93)	379 (92)	388 (93)	1147 (93)
PARACETAMOL	117 (29)	123 (30)	144 (35)	384 (31)
METHYLPREDNISOLONE	170 (42)	106 (26)	96 (23)	372 (30)
IBUPROFEN	108 (26)	99 (24)	100 (24)	307 (25)
OMEPRAZOLE	72 (18)	63 (15)	47 (11)	182 (15)
AMOXICILLIN	43 (11)	51 (12)	49 (12)	143 (12)
DICLOFENAC	43 (11)	39 (10)	36 (9)	118 (10)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

SOURCE: BG12MS/109MS301/CSR/T-CM-COMMON10.SAS　　DATE: 19MAY2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 10-14

2.7.6.5.1.2.5 治験実施計画書からの重要な逸脱

試験の解析、試験の結論に部分的又は全体的に重要な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。本試験でみられた逸脱において、1 回の施設来院時に 5 例が不適切な治験薬の投与を受け、2 回の来院時に 1 例が不適切な治験薬の投与を受けた。各治験薬のキットは 4 週間の治療を行うのに十分な量が含まれていた。1 回の来院時に不適切な治験薬の投与を受けた 5 例中 3 例は BG00012 240 mg TID 群に割り付けられていたのに対し、プラセボの投与を受け、1 例はプラセボ群に割り付けられていたのに対し、BG00012 240 mg BID の投与を受けた。残りの 1 例は、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられていたのに対し、BG00012 240 mg TID の投与を受けた。2 回の来院時に不適切な治験薬の投与を受けた 1 例はプラセボ群に割り付けされていたのに対し、BG00012 240 mg TID の投与を受けた。

2.7.6.5.1.2.6 投与状況

被験者の投与状況を表 2.7.6.5.1.2.6-1 に示す。

ITT 解析対象集団における 3 投与群の治験薬の平均曝露期間及び平均投与遵守率は約 76 週間（中央値 : 96 週間）及び 89%であった。治験薬の総曝露量（人年）は、プラセボ群及び BG00012 240 mg BID 群で約 595 人年、BG00012 240 mg TID 群で約 604 人年であった。

MRI コホートにおける治験薬の平均曝露期間及び平均投与遵守率はそれぞれ約 76 週間（中央値:96 週間）及び 89%であり、ITT 解析対象集団における結果と類似していた（5.3.5.1-2 109MS301, Table 14-27）。

表 2.7.6.5.1.2.6-1　投与状況（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 5

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Number of subjects in ITT population	408 (100)	410 (100)	416 (100)	1234 (100)
Mean number of capsules taken per day (a)				
n	407	409	414	1230
Mean	5.68	5.38	5.43	5.49
SD	0.481	1.128	0.995	0.922
Median	5.86	5.81	5.82	5.83
Min, Max	2.1, 6.5	0.4, 6.3	0.2, 6.5	0.2, 6.5
Number of weeks on study drug (b)				
>0 to <= 8 wks	16 (4)	45 (11)	51 (12)	112 (9)
>8 to <= 16 wks	14 (3)	12 (3)	11 (3)	37 (3)
>16 to <= 24 wks	24 (6)	9 (2)	10 (2)	43 (3)
>24 to <= 32 wks	5 (1)	6 (1)	9 (2)	20 (2)
>32 to <= 40 wks	22 (5)	15 (4)	4 (<1)	41 (3)
>40 to <= 48 wks	14 (3)	10 (2)	7 (2)	31 (3)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Percent compliance values greater than 100% are considered 100% for summary purposes.
(a) Subjects are expected to take 6 capsules a day except the first week (3 capsules a day).
(b) Days on study drug is calculated as (date of last dose - date of first dose) + 1. Missing/partial dates of last dose were imputed. Weeks on study drug is calculated as (days on study drug)/7.
(c) Calculated as (number of capsules taken/number of capsules the subject is expected to take)*100, from date of first dose to date of last dose.
(d) Calculated as (number of capsules taken/number of capsules the subject is expected to take, had the subject stayed on study for 96 weeks (2 years))*100.
(e) Calculated as (sum of number of days on study drug)/365.25.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-COMPLIANCE.SAS　　DATE: 18MAY2011

表 2.7.6.5.1.2.6-1　投与状況（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 5

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
>48 to <= 56 wks	12 (3)	8 (2)	9 (2)	29 (2)
>56 to <= 64 wks	13 (3)	2 (<1)	8 (2)	23 (2)
>64 to <= 72 wks	10 (2)	6 (1)	5 (1)	21 (2)
>72 to <= 80 wks	4 (<1)	6 (1)	6 (1)	16 (1)
>80 to <= 88 wks	5 (1)	4 (<1)	3 (<1)	12 (<1)
>88 to <= 96 wks	135 (33)	152 (37)	143 (34)	430 (35)
>96 to <= 100 wks	132 (32)	132 (32)	146 (35)	410 (33)
>100 wks	2 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	9 (<1)
n	408	410	416	1234
Mean	76.09	75.77	75.70	75.85
SD	31.210	34.563	35.027	33.627
Median	95.86	96.00	96.00	96.00
Min, Max	0.7, 100.9	0.1, 102.0	0.1, 102.1	0.1, 102.1

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Percent compliance values greater than 100% are considered 100% for summary purposes.
(a) Subjects are expected to take 6 capsules a day except the first week (3 capsules a day).
(b) Days on study drug is calculated as (date of last dose - date of first dose) + 1. Missing/partial dates of last dose were imputed. Weeks on study drug is calculated as (days on study drug)/7.
(c) Calculated as (number of capsules taken/number of capsules the subject is expected to take)*100, from date of first dose to date of last dose.
(d) Calculated as (number of capsules taken/number of capsules the subject is expected to take, had the subject stayed on study for 96 weeks (2 years))*100.
(e) Calculated as (sum of number of days on study drug)/365.25.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-COMPLIANCE.SAS　　DATE: 18MAY2011

表 2.7.6.5.1.2.6-1　投与状況（ITT 解析対象集団）

Page 3 of 5

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
Number of days on study drug (b)				
n	408	410	416	1234
Mean	532.6	530.4	529.9	530.9
SD	218.47	241.94	245.19	235.39
Median	671.0	672.0	672.0	672.0
Min, Max	5, 706	1, 714	1, 715	1, 715
Compliance through the date of last dose of study drug (%) (c)				
Less than 10%	1 (<1)	10 (2)	8 (2)	19 (2)
At least 10%	406 (>99)	399 (97)	406 (98)	1211 (98)
At least 20%	403 (99)	394 (96)	402 (97)	1199 (97)
At least 30%	401 (98)	389 (95)	393 (94)	1183 (96)
At least 40%	401 (98)	381 (93)	385 (93)	1167 (95)
At least 50%	399 (98)	371 (90)	380 (91)	1150 (93)
At least 60%	397 (97)	364 (89)	373 (90)	1134 (92)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Percent compliance values greater than 100% are considered 100% for summary purposes.
(a) Subjects are expected to take 6 capsules a day except the first week (3 capsules a day).
(b) Days on study drug is calculated as (date of last dose - date of first dose) + 1. Missing/partial dates of last dose were imputed. Weeks on study drug is calculated as (days on study drug)/7.
(c) Calculated as (number of capsules taken/number of capsules the subject is expected to take)*100, from date of first dose to date of last dose.
(d) Calculated as (number of capsules taken/number of capsules the subject is expected to take, had the subject stayed on study for 96 weeks (2 years))*100.
(e) Calculated as (sum of number of days on study drug)/365.25.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-COMPLIANCE.SAS　　DATE: 18MAY2011

表 2.7.6.5.1.2.6-1　投与状況（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
At least 70%	394 (97)	361 (88)	365 (88)	1120 (91)
At least 80%	378 (93)	350 (85)	357 (86)	1085 (88)
At least 90%	326 (80)	307 (75)	312 (75)	945 (77)
Unknown	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
n	407	409	414	1230
Mean	92.685	87.466	88.031	89.383
SD	11.9046	21.8056	21.2068	19.0064
Median	95.932	95.597	96.024	95.908
Min, Max	8.16, 100.00	0.68, 100.00	0.68, 100.00	0.68, 100.00
Overall 2-year compliance (%) (d)				
Less than 10%	17 (4)	51 (12)	55 (13)	123 (10)
At least 10%	390 (96)	358 (87)	359 (86)	1107 (90)
At least 20%	366 (90)	348 (85)	349 (84)	1063 (86)
At least 30%	349 (86)	338 (82)	338 (81)	1025 (83)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Percent compliance values greater than 100% are considered 100% for summary purposes.
(a) Subjects are expected to take 6 capsules a day except the first week (3 capsules a day).
(b) Days on study drug is calculated as (date of last dose - date of first dose) + 1. Missing/partial dates of last dose were imputed. Weeks on study drug is calculated as (days on study drug)/7.
(c) Calculated as (number of capsules taken/number of capsules the subject is expected to take)*100, from date of first dose to date of last dose.
(d) Calculated as (number of capsules taken/number of capsules the subject is expected to take, had the subject stayed on study for 96 weeks (2 years))*100.
(e) Calculated as (sum of number of days on study drug)/365.25.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-COMPLIANCE.SAS　　DATE: 18MAY2011

表 2.7.6.5.1.2.6-1　投与状況（ITT 解析対象集団）

Page 5 of 5

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total
At least 40%	326 (80)	324 (79)	329 (79)	979 (79)
At least 50%	310 (76)	311 (76)	319 (77)	940 (76)
At least 60%	298 (73)	303 (74)	310 (75)	911 (74)
At least 70%	278 (68)	297 (72)	301 (72)	876 (71)
At least 80%	272 (67)	290 (71)	293 (70)	855 (69)
At least 90%	252 (62)	268 (65)	274 (66)	794 (64)
Unknown	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
n	407	409	414	1230
Mean	76.669	75.801	76.030	76.165
SD	31.9114	35.4350	35.8278	34.4201
Median	96.185	96.210	96.565	96.321
Min, Max	0.30, 100.00	0.02, 100.00	0.02, 100.00	0.02, 100.00
Total number of subject-years exposed to study drug (e)	594.94	595.34	603.51	1793.79

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Percent compliance values greater than 100% are considered 100% for summary purposes.
(a) Subjects are expected to take 6 capsules a day except the first week (3 capsules a day).
(b) Days on study drug is calculated as (date of last dose - date of first dose) + 1. Missing/partial dates of last dose were imputed. Weeks on study drug is calculated as (days on study drug)/7.
(c) Calculated as (number of capsules taken/number of capsules the subject is expected to take)*100, from date of first dose to date of last dose.
(d) Calculated as (number of capsules taken/number of capsules the subject is expected to take, had the subject stayed on study for 96 weeks (2 years))*100.
(e) Calculated as (sum of number of days on study drug)/365.25.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-COMPLIANCE.SAS　　DATE: 18MAY2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 14-26

2.7.6.5.1.2.7 有効性

BG00012 を用いた治療により、プラセボ投与時と比較して有効性の主要及び副次評価項目において以下の薬効がもたらされた。

先ず始めに投与 2 年目のデータを記載し、その他の時点の解析結果については続いて記載する。

2.7.6.5.1.2.7.1 主要評価項目

2.7.6.5.1.2.7.1.1 投与 2 年目の再発被験者の割合

投与 2 年目の再発被験者の割合を表 2.7.6.5.1.2.7.1.1-1 に、INEC により確認された初回再発までの期間を図 2.7.6.5.1.2.7.1.1-1 に示す。

投与 2 年目の再発被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、プラセボ群の 46.1%と比較して BG00012 240 mg BID 群で 27.0%、BG00012 240 mg TID 群で 26.0%であった。このモデルから得られたハザード比は、BG00012 240 mg BID 群とプラセボ群との比較で 0.51（95% CI：0.40、0.66）、BG00012 240 mg TID 群とプラセボ群との比較で 0.50（95% CI：0.39、0.65）であった。

この結果より投与 2 年目の再発リスクは、プラセボ群と比較して BG00012 240 mg BID 群で 49%（p<0.0001）、BG00012 240 mg TID 群で 50%（p<0.0001）低下したことが示された。また、BG00012 の投与により再発までの期間が延長し、初回再発までの期間の 25 パーセンタイルは、プラセボ群で 38 週であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群で 87 週、BG00012 240 mg TID 群で 91 週であった。

表 2.7.6.5.1.2.7.1.1-1 投与 2 年目の再発被験者の割合（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	408 (100)	410 (100)	416 (100)
Number of subjects relapsed			
Yes	171 (42)	98 (24)	95 (23)
No (Censored) (a)	237 (58)	312 (76)	321 (77)
Estimated proportion (b) of subjects relapsed at			
0 weeks	0.000	0.000	0.000
12 weeks	0.095	0.059	0.074
24 weeks	0.167	0.110	0.115
36 weeks	0.241	0.144	0.143
48 weeks	0.310	0.167	0.178
60 weeks	0.348	0.211	0.195
72 weeks	0.389	0.223	0.237
84 weeks	0.434	0.242	0.243
96 weeks (2 years, primary endpoint)	0.461	0.270	0.260

NOTE 1: Only relapses confirmed by the INEC are included in the analysis.
2: Subjects who did not experience a relapse prior to switching to alternative MS medications or withdrew from study are censored at the time of switch/withdrawal.
(a) Subjects who did not have a relapse.
(b) Based on the Kaplan-Meier product limit method, up to 96 weeks.
(c) Based on Cox proportion hazards model, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects relapsed within the 2-year follow-up is less than the specified percentage. NS = comparison with p-value <= 0.050 that is not considered statistically significant due to the closed testing procedure.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-RLPSI-2YR.SAS DATE: 01AUG2011

表 2.7.6.5.1.2.7.1.1-1 投与 2 年目の再発被験者の割合（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects at risk (b)			
0 weeks	408	410	416
12 weeks	356	353	346
24 weeks	321	324	322
36 weeks	282	303	301
48 weeks	243	286	286
60 weeks	224	267	270
72 weeks	205	255	251
84 weeks	190	243	244
96 weeks	115	154	166
Time (weeks) to first relapse (b)			
10th percentile	13.57	22.00	20.14
25th percentile	38.00	87.00	91.00
50th percentile (Median)	NA	NA	NA
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.51 (0.40, 0.66)	0.50 (0.39, 0.65)
p-value (compared to placebo) (c)		<0.0001	<0.0001

NOTE 1: Only relapses confirmed by the INEC are included in the analysis.
2: Subjects who did not experience a relapse prior to switching to alternative MS medications or withdrew from study are censored at the time of switch/withdrawal.
(a) Subjects who did not have a relapse.
(b) Based on the Kaplan-Meier product limit method, up to 96 weeks.
(c) Based on Cox proportion hazards model, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects relapsed within the 2-year follow-up is less than the specified percentage. NS = comparison with p-value <= 0.050 that is not considered statistically significant due to the closed testing procedure.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-RLPSI-2YR.SAS DATE: 01AUG2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-1

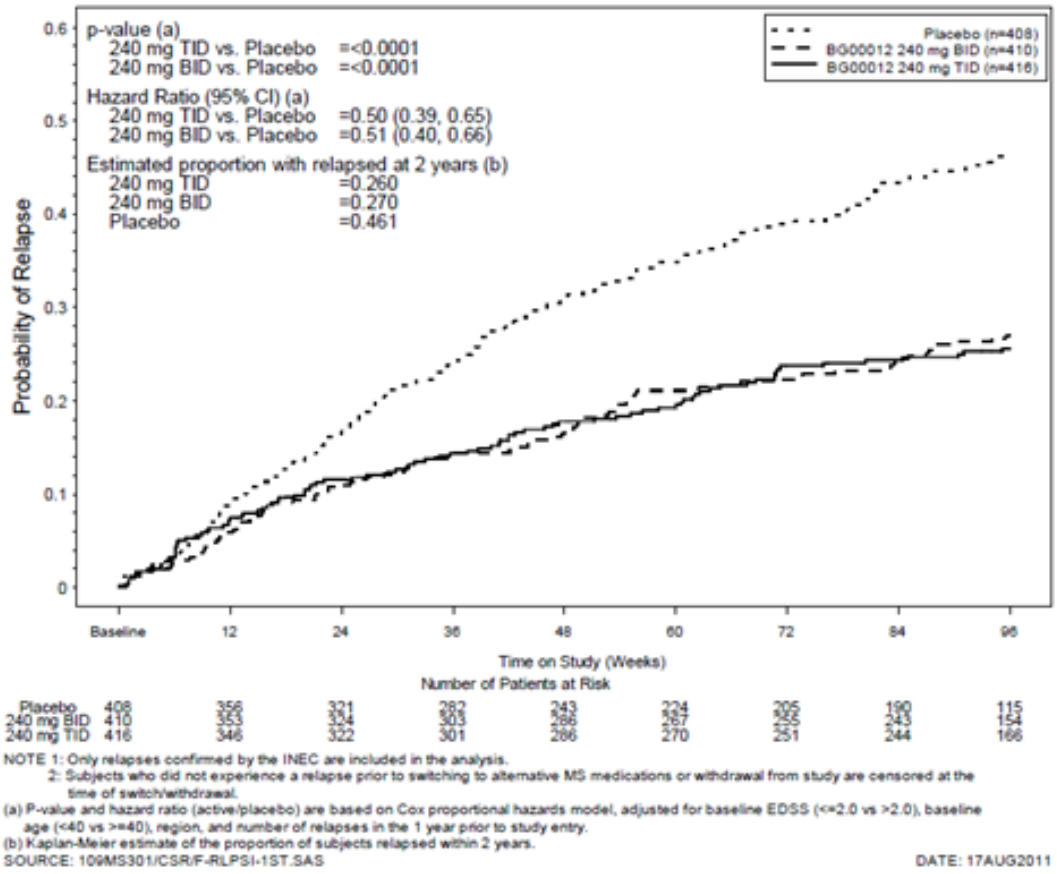


図 2.7.6.5.1.2.7.1.1-1 INEC により確認された初回再発までの期間（ITT 解析対象集団）
Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Figure 11-1

2.7.6.5.1.2.7.2 副次評価項目

2.7.6.5.1.2.7.2.1 投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数

投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数を表 2.7.6.5.1.2.7.2.1-1 に示す。

投与 2 年目にみられた新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の平均値がプラセボ群の 16.5 個（中央値 : 7.0 個）と比較して、BG00012 240 mg BID 群で 3.2 個（1.0 個）、BG00012 240 mg TID 群で 4.9 個（1.0 個）であった（表 2.7.6.5.1.2.7.2.1-1）。このモデルから得られた調整した平均病巣数のプラセボ群に対する比は BG00012 240 mg BID 群で 0.15（p<0.0001）、BG00012 240 mg TID 群で 0.26（p<0.0001）であった。この結果より、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数をプラセボ群と比較して BG00012 240 mg BID 群で 85%（p<0.0001）、BG00012 240 mg TID 群で 74%（p<0.0001）減少したことが示され、プラセボ群と比較して投与 2 年目の BG00012 による炎症性疾患活動及び疾患負担の統計学的に有意な減少を反映している。

新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数における BG00012 の強い効果は最初の 6 ヵ月でみられ、プラセボ群の平均値 5.3 個と比較して BG00012 240 mg BID 群で 1.3 個と 80%減少し（p<0.0001）、BG00012 240 mg TID 群で 2.0 個と 69%減少した（p<0.0001）。1 年間にわたる新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数は、BG00012 240 mg BID 群で 2.0 個、BG00012 240 mg TID 群で 3.0 個と同程度に減少し、プラセボ群の 10.1 個と比較して、それぞれ 84%（p<0.0001）及び 75%（p<0.0001）減少した。

表 2.7.6.5.1.2.7.2.1-1　投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数（MRI コホート）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in MRI cohort	180	176	184
Number of lesions			
0	45 (27)	68 (45)	62 (41)
1	8 (5)	26 (17)	28 (18)
2	3 (2)	14 (9)	11 (7)
3	8 (5)	10 (7)	5 (3)
>=4	101 (61)	34 (22)	46 (30)
n	165	152	152
Mean	16.5	3.2	4.9
SD	23.40	7.61	11.50
Median	7.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	0.0, 20.0	0.0, 3.0	0.0, 5.0
Min, Max	0, 106	0, 52	0, 106
Adjusted mean (a)	17.0	2.6	4.4
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.15 (0.10, 0.23)	0.26 (0.17, 0.38)
% change (vs. placebo) and (95% CI) (a)		-85 (-90, -77)	-74 (-83, -62)
p-value (a)		<0.0001	<0.0001

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.
3: NS: Not statistically significant due to the closed testing procedure.
(a) Percentage change, 95% CI and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T2 lesions.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-MRI-T2-2YR.SAS DATE: 27JUN2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-3

2.7.6.5.1.2.7.2.2　投与 2 年目の Gd 造影病巣数

投与 2 年目の Gd 造影病巣数を表 2.7.6.5.1.2.7.2.2-1 に示す。

投与 2 年目の Gd 造影病巣数の平均値は、プラセボ群の 1.8 個と比較して BG00012 240 mg BID 群で 0.1 個、BG00012 240 mg TID 群で 0.5 個であった（表 2.7.6.5.1.2.7.2.2-1）。このモデルから得られたプラセボ群に対するオッズ比は、BG00012 240 mg BID 群で 0.10（95% CI：0.05, 0.22、p<0.0001）、BG00012 240 mg TID 群で 0.27（95% CI：0.15, 0.46、p<0.0001）であった。この結果より投与 2 年目のより大きな Gd 造影病巣活性のプラセボ群に対するオッズ比において、BG00012 240 mg BID 群では 90%、BG00012 240 mg TID 群では 73%の統計学的に有意な低下が認められ、盲検治療期間の最終 MRI 検査時点で、BG00012 が炎症性疾患活動を有意に低下させることを示

していた。また、投与 2 年目に Gd 造影病巣活性がみられなかった被験者の割合は、プラセボ群の 62%と比較して BG00012 240 mg BID 群では 93%、BG00012 240 mg TID 群では 86%であった。

表 2.7.6.5.1.2.7.2.2-1　投与 2 年目の Gd 造影病巣数（MRI コホート）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in MRI cohort	180	176	184
Number of lesions			
0	103 (62)	142 (93)	130 (86)
1	16 (10)	8 (5)	10 (7)
2	13 (8)	1 (<1)	2 (1)
3-4	15 (9)	0	3 (2)
>=5	18 (11)	1 (<1)	7 (5)
n	165	152	152
Mean	1.8	0.1	0.5
SD	4.15	0.63	1.73
Median	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 2.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 30	0, 7	0, 15
Odds ratio (95% CI) (a)		0.10 (0.05, 0.22)	0.27 (0.15, 0.46)
p-value (a)		<0.0001	<0.0001

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the method of LOCF, or Next Observation Carried Backward (for skipped Week 24 visit).
(a) Odds ratio and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on ordinal logistic regression, adjusted for region and baseline number of GD lesions.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-MRI-GD-2YR.SAS DATE: 05MAY2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-4

2.7.6.5.1.2.7.2.3　投与 2 年目の ARR

投与 2 年目の ARR を表 2.7.6.5.1.2.7.2.3-1 に示す。

投与 2 年目の調整した ARR は、プラセボ群の 0.364（95% CI：0.303, 0.436）と比較して BG00012 240 mg BID 群で 0.172（95% CI：0.138, 0.214）、BG00012 240 mg TID 群で 0.189（95% CI：0.153, 0.234）であった。このモデルから得られたプラセボ群に対する ARR 比は、BG00012 240 mg BID 群で 0.473（p<0.0001）、BG00012 240 mg TID 群で 0.521（p<0.0001）であった。この結果より投与 2 年目の調整した ARR はプラセボ群と比較して BG00012 240 mg BID 群では 53%、BG00012 240 mg TID 群では 48%の統計学的に有意な低下が認められた。また、被験者ごとの再発率（各被験者の試験において追跡された年数で除した再発回数）の解析結果と、投与 2 年目の調整した ARR の解析結果が一致した。

INECにより確認された投与2年目の治療期間に発現した再発のARRも6ヵ月間隔で解析した。BG00012 240 mg BID群及びTID群では各期間で統計学的に有意な治療効果が認められ、投与6ヵ月時点ではプラセボ群(0.350)と比較してBG00012 240 mg BID群(0.198)では43%(p=0.0027)、BG00012 240 mg TID群（0.238）では32%（p=0.0340）低下した。

表 2.7.6.5.1.2.7.2.3-1　投与2年目のARR（ITT解析対象集団）

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	408 (100)	410 (100)	416 (100)
Number of subjects with relapses of			
0	237 (58)	312 (76)	321 (77)
1	115 (28)	75 (18)	64 (15)
2	44 (11)	19 (5)	20 (5)
3	8 (2)	1 (<1)	9 (2)
>= 4	4 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
Total number of relapses	246	128	140
Total number of subject-years followed	612.35	628.61	633.48
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.402	0.204	0.221
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.364 (0.303,0.436)	0.172 (0.138,0.214)	0.189 (0.153,0.234)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.473 (0.365,0.613)	0.521 (0.404,0.670)
p-value (compared to placebo)		<0.0001	<0.0001

NOTE 1: Only relapses confirmed by INEC are included in the analysis.
2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
3: Numbers in parentheses are percentages.
(a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the study for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the study.
(b) Based on negative binomial regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
(c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed in the study for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-ARRI-2YR.SAS DATE: 05MAY2011

表 2.7.6.5.1.2.7.2.3-1 投与 2 年目の ARR（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Subject relapse rate (c)			
n	408	410	416
Mean	0.550	0.242	0.244
SD	1.0230	0.6075	0.6188
Median	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.584	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Min, Max	0.00, 11.07	0.00, 4.87	0.00, 5.29

NOTE 1: Only relapses confirmed by INEC are included in the analysis.
2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
3: Numbers in parentheses are percentages.
(a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the study for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the study.
(b) Based on negative binomial regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
(c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed in the study for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-ARRI-2YR.SAS DATE: 05MAY2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-5

2.7.6.5.1.2.7.2.4 投与 2 年目の EDSS による障害進行

投与 2 年目の EDSS スコアの上昇から判定した 12 週間持続する障害進行開始までの期間を表 2.7.6.5.1.2.7.2.4-1 及び図 2.7.6.5.1.2.7.2.4-1 に示す。

投与 2 年目までに障害進行が認められた被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、プラセボ群の 27.1%と比較して BG00012 240 mg BID 群で 16.4%、BG00012 240 mg TID 群で 17.7%であった。モデルから得られたハザード比は、BG00012 240 mg BID 群で 0.62（95% CI : 0.44, 0.87、p=0.0050）、BG00012 240 mg TID 群で 0.66（95% CI : 0.48, 0.92、p=0.0128）であることから、プラセボ群と比較して BG00012 240 mg BID 群では 38%、BG00012 240 mg TID 群では 34%の統計学的に有意な低下を示している。来院ごとの EDSS スコアの検討より、2 年間にわたるプラセボ群のスコアの平均値は悪くなったが、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群ではスコアの平均値のわずかな改善が認められた。

表 2.7.6.5.1.2.7.2.4-1 投与 2 年目の EDSS スコアの上昇から判定した 12 週間持続する障害進行開始までの期間（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	408	410	416
Number of subjects in ITT population for EDSS (a)	408 (100)	409 (100)	416 (100)
Number of subjects progressed	89 (22)	57 (14)	62 (15)
Time (weeks) to progression (b)			
10th percentile	36.1	48.1	49.3
25th percentile	89.1	NA	NA
50th percentile	NA	NA	NA
Estimated proportion of subjects with progression at 2-years (b)	0.271	0.164	0.177
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.62 (0.44, 0.87)	0.66 (0.48, 0.92)
p-value (compared to placebo) (c)		0.0050	0.0128

NOTE 1: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS >=1.0 confirmed for 12 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 12 weeks.
2: Subjects are censored if they withdrew from study or switched to alternative MS medication without a progression.
3: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.
(b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 96 weeks based on the Kaplan-Meier product limit method.
(c) Based on Cox proportion hazards model, adjusted for baseline EDSS, region and baseline age (<40 versus >=40).
Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects progressed within the 2-year follow-up is less than the specified percentage. NS = P-value <= 0.050 that is not considered statistically significant due to the closed testing procedure.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-PROG-12WK.SAS DATE: 06JUL2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-6

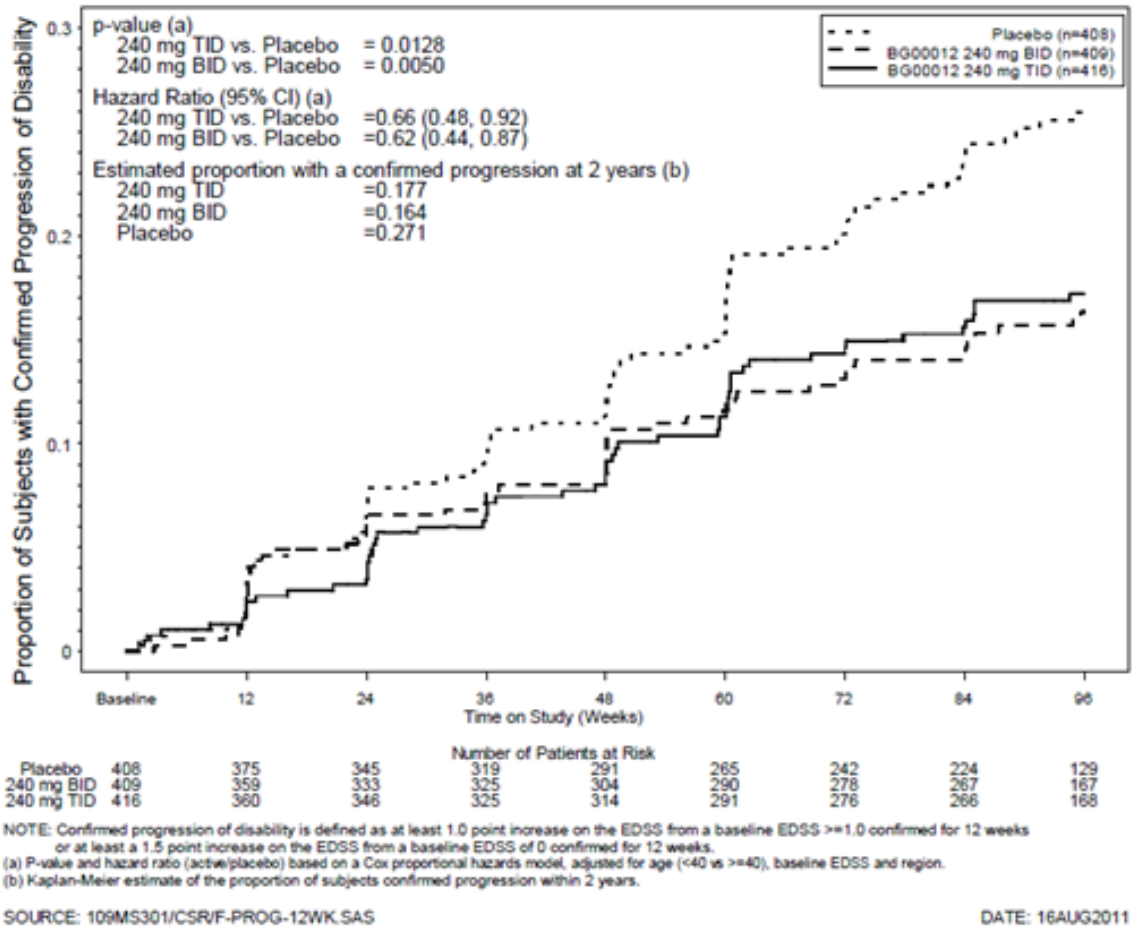


図 2.7.6.5.1.2.7.2.4-1 EDSS スコアの上昇から判定した 12 週間持続する障害進行開始までの期間（ITT 解析対象集団）

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Figure 11-5

感度分析による投与 2 年目の EDSS スコアの上昇から判定した 24 週間持続する障害進行開始までの期間を表 2.7.6.5.1.2.7.2.4-2 及び図 2.7.6.5.1.2.7.2.4-2 に示す。

投与 24 週目の障害進行の確認のために第三の感度分析を実施した。投与 2 年目までに障害進行がみられた被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、プラセボ群の 16.9%と比較して BG00012 240 mg BID 群では 12.8%、BG00012 240 mg TID 群では 11.9%であり、このモデルから得られたプラセボ群に対するハザード比が BG00012 240 mg BID 群で 0.77（95% CI：0.52, 1.14、p=0.1893）、BG00012 240 mg TID 群で 0.69（95% CI：0.46、1.04、p=0.0760）であることから、投与 24 週目における障害進行のリスクがプラセボ群と比較して BG00012 240 mg BID 群では 23%、BG00012 240 mg TID 群では 31%低下したことを示しており、投与 12 週目における障害進行の主解析を支持する肯定的な傾向を示した。

表 2.7.6.5.1.2.7.2.4-2 感度分析による投与 2 年目の EDSS スコアの上昇から判定した 24 週間持続する障害進行開始までの期間（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	408	410	416
Number of subjects in ITT population for EDSS (a)	408 (100)	409 (100)	416 (100)
Number of subjects progressed	57 (14)	44 (11)	41 (10)
Time (weeks) to progression (b)			
10th percentile	48.4	60.0	62.4
25th percentile	NA	NA	NA
50th percentile	NA	NA	NA
Estimated proportion of subjects with progression at 2-years (b)	0.169	0.128	0.119
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.77 (0.52, 1.14)	0.69 (0.46, 1.04)
p-value (compared to placebo) (c)		0.1893	0.0760

NOTE 1: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS >=1.0 confirmed for 24 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 24 weeks.
2: Subjects are censored if they withdrew from study or switched to alternative MS medication without a progression.
3: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Number of subjects in the ITT population with a baseline EDSS value.
(b) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 96 week based on the Kaplan-Meier product limit method.
(c) Based on Cox proportion hazards model, adjusted for baseline EDSS, region and baseline age (<40 vs >=40).
Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects progressed within the 2-year follow-up is less than the specified percentage. NS = P-value <= 0.05 that is not considered statistically significant due to the closed testing procedure.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-PROG-24WK.SAS DATE: 09JUN2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-7

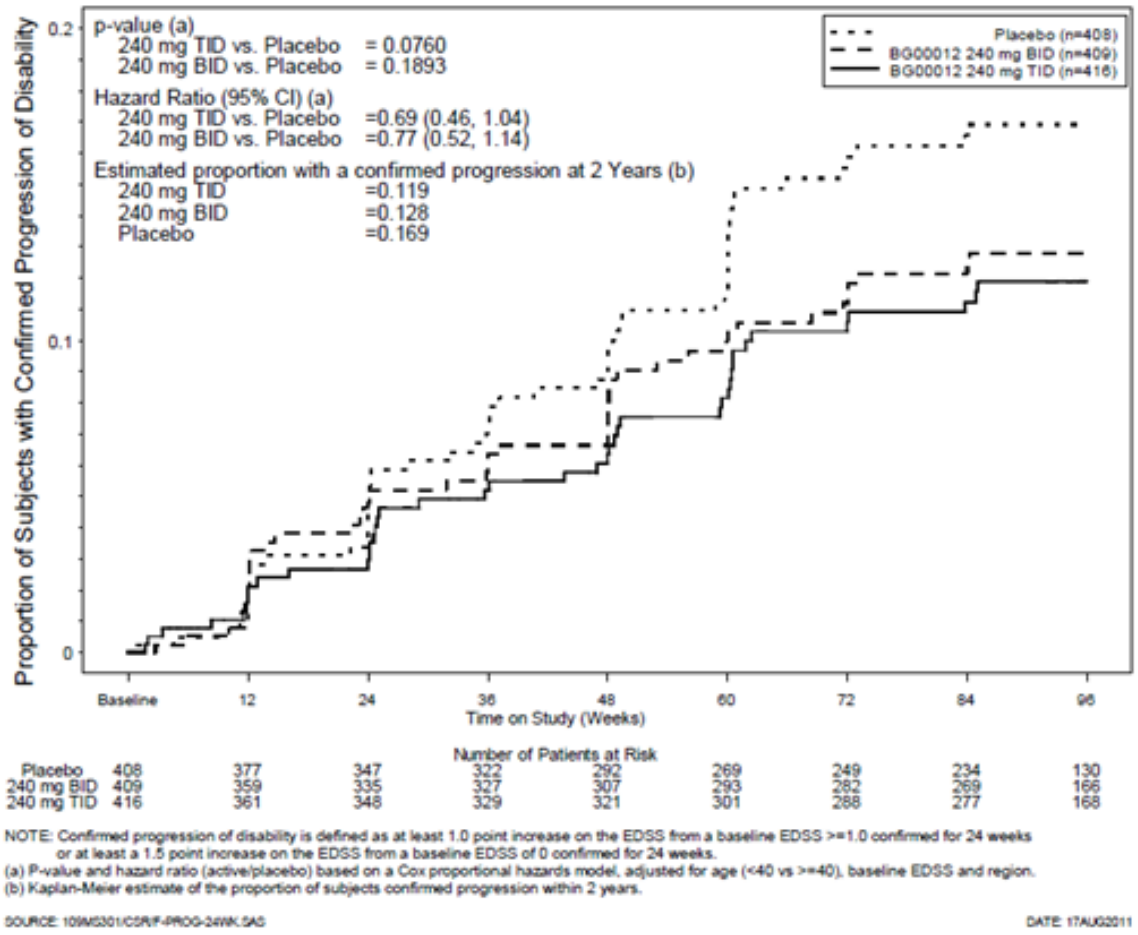


図 2.7.6.5.1.2.7.2.4-2　感度分析による投与 2 年目の EDSS スコアの上昇から判定した 24 週間持続する障害進行開始までの期間（ITT 解析対象集団）

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Figure 11-7

2.7.6.5.1.2.7.3　　主要評価項目及び副次評価項目の部分集団解析

部分集団解析は、主要評価項目（投与 2 年目の再発被験者の割合）及び副次評価項目（新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数、Gd 造影病巣数、ARR、投与 2 年目の EDSS スコアの上昇から判定した障害進行）で実施した。

人口統計学的特性の部分集団は、性別（男性、女性）、ベースライン時の年齢（40 歳未満、40 歳以上）、ベースライン時の体重（58 kg 以下、58 kg 超～68 kg、68 kg 超～81 kg、81 kg 超）、MRI コホート（参加、不参加）、地域（地域 1、地域 2、地域 3）と定義した。ベースライン時の疾患特性の部分集団は、直近 1 年以内の再発回数（1 回以下、2 回以上）、ベースライン時の McDonald の診断基準（診断基準 1、診断基準 2、診断基準 3、診断基準 4）、試験参加前の MS 治療歴の有無（有、無）、ベースライン時の EDSS スコア（2.0 以下、2.0 超）、ベースライン時の T2 高信号病巣容積（中央値以下、中央値超）、ベースライン時の Gd 造影病巣の有無（有、無）と定義した。

部分集団解析において、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群の 40 歳未満、試験参加前の MS 治療歴無し、ベースライン時の EDSS スコアが 2.0 以下のグループを除いて BG00012 240 mg BID 群及び TID 群の治療効果はおおむね同様であった。

2.7.6.5.1.2.7.4 三次評価項目

2.7.6.5.1.2.7.4.1 臨床評価項目

(1) 投与 1 年目の再発被験者の割合

投与 1 年目の再発被験者の割合を表 2.7.6.5.1.2.7.4.1-1 に示す。

投与 1 年目の再発被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、プラセボ群で 31%であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群で 16.7%、BG00012 240 mg TID 群で 17.8%であった（表 2.7.6.5.1.2.7.4.1-1）。このモデルから得られたプラセボ群に対するハザード比が BG00012 240 mg BID 群で 0.49（95% CI：0.36, 0.67、p<0.0001）、BG00012 240 mg TID 群で 0.54（95% CI：0.40, 0.73、p<0.0001）であることから、再発リスクがプラセボ群と比較して BG00012 240 mg BID 群では 51%、BG00012 240 mg TID 群では 46%低下したことが示された。投与 1 年目の再発リスクの低下を投与 2 年目の再発リスク（表 2.7.6.5.1.2.7.1.1-1）と比較した結果から、投与 1 年目の再発に対してみられた BG00012 の強い効果が、2 年間にわたって維持されることが示された。

表 2.7.6.5.1.2.7.4.1-1 投与 1 年目の再発被験者の割合（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	408 (100)	410 (100)	416 (100)
Number of subjects relapsed			
Yes	119 (29)	62 (15)	66 (16)
No (Censored) (a)	289 (71)	348 (85)	350 (84)
Estimated proportion (b) of subjects relapsed at			
0 weeks	0.000	0.000	0.000
12 weeks	0.095	0.059	0.074
24 weeks	0.167	0.110	0.115
36 weeks	0.241	0.144	0.143
48 weeks	0.310	0.167	0.178
Number of subjects at risk (b)			
0 weeks	408	410	416
12 weeks	356	353	346
24 weeks	321	324	322
36 weeks	282	303	301
48 weeks	243	286	286
Time (weeks) to first relapse (b)			
10th percentile	13.57	22.00	20.14
25th percentile	38.00	NA	NA
50th percentile (Median)	NA	NA	NA
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.49 (0.36, 0.67)	0.54 (0.40, 0.73)
p-value (compared to placebo) (c)		<0.0001	<0.0001

NOTE 1: Only relapses confirmed by the INEC are included in the analysis.
2: Subjects who did not experience a relapse prior to switching to alternative MS medications or withdrew from study are censored at the time of switch/withdrawal.
(a) Subjects who did not have a relapse.
(b) Based on the Kaplan-Meier product limit method, up to 48 weeks.
(c) Based on Cox proportion hazards model, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects relapsed within the 1-year follow-up is less than the specified percentage.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-RLPSI-1YR.SAS DATE: 01AUG2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-9

(2) 投与 1 年目の ARR

投与 1 年目の ARR を表 2.7.6.5.1.2.7.4.1-2 に示す。

全体で、プラセボ群で約 342 人年、BG00012 240 mg BID 群で約 336 人年、BG00012 240 mg TID 群で約 336 人年のデータを含めた。投与 1 年目に INEC により確認された再発の調整した ARR は、プラセボ群で 0.367（95% CI : 0.298, 0.453）であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では 0.183（95% CI : 0.140, 0.239）、BG00012 240 mg TID 群では 0.207（95% CI : 0.160, 0.267）であった。このモデルから得られたプラセボ群に対する年間再発率比は、BG00012 240 mg BID 群で 0.497

（p<0.0001）、BG00012 240 mg TID 群で 0.563（p=0.0002）であった。この結果より 1 年間の ARR はプラセボ群と比較して BG00012 240 mg BID 群では 50%、BG00012 240 mg TID 群では 44%の統計学的に有意な低下が認められた。また、投与 1 年目に INEC により確認された再発の被験者ごとの再発率（各被験者の試験において追跡された年数で除した再発回数）の解析結果と、投与 1 年目の治験実施計画書で定義した再発における調整した ARR の感度分析から同様の結果が示された。

表 2.7.6.5.1.2.7.4.1-2　投与 1 年目の ARR（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	408 (100)	410 (100)	416 (100)
Number of subjects with relapses of			
0	289 (71)	348 (85)	350 (84)
1	94 (23)	51 (12)	53 (13)
2	22 (5)	9 (2)	10 (2)
3	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
>= 4	0	1 (<1)	1 (<1)
Total number of relapses	147	76	84
Total number of subject-years followed	342.00	336.02	336.35
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.430	0.226	0.250
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.367 (0.298,0.453)	0.183 (0.140,0.239)	0.207 (0.160,0.267)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.497 (0.366,0.675)	0.563 (0.418,0.758)
p-value (compared to placebo)		<0.0001	0.0002

NOTE 1: Only relapses confirmed by INEC are included in the analysis.
2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
3: Numbers in parentheses are percentages.
(a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the study for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the study.
(b) Based on negative binomial regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
(c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed in the study for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-ARRI-1STYR.SAS DATE: 05MAY2011

表 2.7.6.5.1.2.7.4.1-2 投与 1 年目の ARR（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Subject relapse rate (c)			
n	408	410	416
Mean	0.507	0.233	0.245
SD	1.0379	0.6512	0.6686
Median	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 1.084	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Min, Max	0.00, 11.07	0.00, 4.87	0.00, 5.42

NOTE 1: Only relapses confirmed by INEC are included in the analysis.
2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
3: Numbers in parentheses are percentages.
(a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses occurred during the study for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the study.
(b) Based on negative binomial regression, adjusted for baseline EDSS (<=2.0 vs >2.0), baseline age (<40 vs >=40), region and number of relapses in the 1 year prior to study entry.
(c) The number of relapses for each subject divided by the number of years followed in the study for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-ARRI-1STYR.SAS DATE: 05MAY2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-10

(3) 静注ステロイド療法を要した再発

投与 2 年目の静注ステロイド療法を要した再発を表 2.7.6.5.1.2.7.4.1-3 に示す。

投与 2 年目の試験期間中に静注ステロイド療法を要した INEC により確認された再発がプラセボ群で 211 回であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では 111 回、BG00012 240 mg TID 群では 114 回であった（表 2.7.6.5.1.2.7.4.1-3）。静注ステロイド療法を要した再発が 1 回以上みられた被験者の割合はプラセボ群で 38%、BG00012 240 mg BID 群では 21%、BG00012 240 mg TID 群では 20%であった。2 年間の試験期間中に静注ステロイド療法を要した再発の調整した ARR は、プラセボ群で 0.310（95% CI：0.253, 0.379）であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では 0.149（95% CI：0.117, 0.189）、BG00012 240 mg TID 群では 0.150（95% CI：0.118, 0.191）であった。このモデルから得られたプラセボ群に対する静注ステロイド療法を要した再発の ARR 比は、BG00012 240 mg BID 群で 0.479（p<0.0001）、BG00012 240 mg TID 群で 0.485（p<0.0001）であり、この結果よりプラセボ群と比較して BG00012 240 mg BID 群では 52%、BG00012 240 mg TID 群では 51%の低下が示された。これらの結果は、BG00012 240 mg BID 群及び BG00012 240 mg TID 群では静注ステロイド療法を要した再発がプラセボ群と比較して統計学的に有意に少なく、プラセボ群と比較したときの静注ステロイド療法を要した再発率の低下が再発全体の低下に一致していることが示された。また、被験者ごとの再発率（各被験者の試験において追跡された年数で除した静注ステロイド療法を要した再発回数）の解析結果は上記の結果と同様であった。

表 2.7.6.5.1.2.7.4.1-3 投与 2 年目の静注ステロイド療法を要した再発
（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	408 (100)	410 (100)	416 (100)
Number of subjects with relapses requiring IV steroid use			
0	254 (62)	324 (79)	334 (80)
1	109 (27)	68 (17)	59 (14)
2	36 (9)	14 (3)	17 (4)
3	7 (2)	1 (<1)	4 (<1)
>= 4	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
Total number of relapses requiring IV steroid use	211	111	114
Total subject-years followed	612.35	628.61	633.48
Unadjusted annualized rate of relapses requiring IV steroid use(a)	0.345	0.177	0.180
Adjusted annualized rate of relapse requiring IV steroid use	0.310	0.149	0.150
(95% CI) (b)	(0.253,0.379)	(0.117,0.189)	(0.118,0.191)
Rate ratio (active/placebo)		0.479	0.485
(95% CI) (b)		(0.363,0.634)	(0.368,0.641)
p-value (compared to placebo)		<0.0001	<0.0001

NOTE 1: Only relapses confirmed by INEC are included in the analysis.
2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
3: Numbers in parentheses are percentages.
(a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses requiring IV steroid for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the study.
(b) Based on negative binomial regression, adjusted for region.
(c) The number of relapses requiring IV steroid for each subject divided by the number of years followed in the study for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-ARRSTER-2YR.SAS DATE: 05MAY2011

表 2.7.6.5.1.2.7.4.1-3 投与 2 年目の静注ステロイド療法を要した再発
（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Subject rate of relapse requiring IV steroid use (c)			
n	408	410	416
Mean	0.489	0.217	0.202
SD	0.9796	0.5977	0.5733
Median	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.544	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Min, Max	0.00, 11.07	0.00, 4.87	0.00, 5.29

NOTE 1: Only relapses confirmed by INEC are included in the analysis.
2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
3: Numbers in parentheses are percentages.
(a) The annualized relapse rate is calculated as the total number of relapses requiring IV steroid for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the study.
(b) Based on negative binomial regression, adjusted for region.
(c) The number of relapses requiring IV steroid for each subject divided by the number of years followed in the study for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-ARRSTER-2YR.SAS DATE: 05MAY2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-11

(4) 投与 1 年目及び 2 年目の MS に関連した入院率

投与 2 年目の MS に関連した入院率を表 2.7.6.5.1.2.7.4.1-4 に示す。

投与 2 年目の MS に関連した調整した年間入院率は、プラセボ群で 0.056（95% CI：0.032, 0.096）であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群で 0.036（95% CI : 0.021, 0.064）、BG00012 240 mg TID 群で 0.030（95% CI : 0.017, 0.055）であった。このモデルから得られたプラセボ群に対する入院率比が BG00012 240 mg BID 群で 0.653（p=0.0708）、BG00012 240 mg TID 群で 0.546（p=0.0125）であることから、プラセボ群と比較して BG00012 240 mg BID 群では 35%、BG00012 240 mg TID 群では 45%低下したことが示された。また、被験者ごとの MS に関連した入院率の解析は、上記の結果と同様であった。

投与 1 年目の解析結果は投与 2 年目の解析結果と同様であった。投与 1 年目の MS に関連した調整した年間入院率は、プラセボ群（0.059）と比較して BG00012 240 mg BID 群（0.040）では 32%、BG00012 240 mg TID 群（0.031）では 48%低下したことが示された。したがって、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群における MS に関連したより低い調整した年間入院率は、再発率及び障害進行の解析結果を裏付け、疾患活動性の臨床的尺度に有益な効果を示した。

表 2.7.6.5.1.2.7.4.1-4　投与 2 年目の MS に関連した入院率

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	408 (100)	410 (100)	416 (100)
Number of subjects with MS-related hospitalization			
0	349 (86)	371 (90)	384 (92)
1	46 (11)	30 (7)	21 (5)
2	8 (2)	6 (1)	8 (2)
3	4 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
>= 4	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
Total number of MS-related hospitalization	79	54	47
Total subject-years followed	612.35	628.61	633.48
Unadjusted annualized rate of MS-related hospitalization (a)	0.129	0.086	0.074
Adjusted annualized rate of MS-related hospitalization (95% CI) (b)	0.056 (0.032,0.096)	0.036 (0.021,0.064)	0.030 (0.017,0.055)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.653 (0.411,1.037)	0.546 (0.340,0.878)
p-value (compared to placebo)		0.0708	0.0125

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
2: Numbers in parentheses are percentages.
(a) The annualized rate of MS-related hospitalization is calculated as the total number of MS-related hospitalizations for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the study.
(b) Based on negative binomial regression, adjusted for region.
(c) The number of MS-related hospitalizations for each subject divided by the number of years followed in the study for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-ARRHOSP-2YR.SAS DATE: 05MAY2011

表 2.7.6.5.1.2.7.4.1-4 投与 2 年目の MS に関連した入院率

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Subject rate of MS-related hospitalization(c)			
n	408	410	416
Mean	0.257	0.114	0.074
SD	2.0567	0.5099	0.3257
Median	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Min, Max	0.00, 40.58	0.00, 5.39	0.00, 4.23

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
2: Numbers in parentheses are percentages.
(a) The annualized rate of MS-related hospitalization is calculated as the total number of MS-related hospitalizations for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the study.
(b) Based on negative binomial regression, adjusted for region.
(c) The number of MS-related hospitalizations for each subject divided by the number of years followed in the study for that subject. Summary statistics across all subjects are presented.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-ARRHOSP-2YR.SAS DATE: 05MAY2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-12

2.7.6.5.1.2.7.4.2 MSFC

(1) MSFC z-スコア及び各要素（PASAT 3、9HPT、T25FW）の z-スコア

共分散分析（ANCOVA）並びに地域及びベースライン時の MSFC z-スコアでの調整を用いて、ベースライン時から投与 2 年目までの MSFC の z-スコアの変化量を投与群間で比較した結果を表 2.7.6.5.1.2.7.4.2-1 に示す。

MSFC の z-スコアにおけるベースライン時から投与 2 年目までの平均変化量（中央値）は、プラセボ群で−0.071（0.023）であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群で 0.087（0.085）、BG00012 240 mg TID 群で 0.060（0.074）であった。BG00012 240 mg BID 群及び TID 群でみられた z-スコアの改善は、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった（それぞれ、p=0.0006 及び p=0.0004）。

PASAT 3 の z-スコアにおけるベースライン時から投与 2 年目までの平均変化量（中央値）は、プラセボ群で 0.150（0.090）であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群で 0.220（0.179）、BG00012 240 mg TID 群で 0.240（0.179）であり、プラセボ群と比較した p 値は BG00012 240 mg BID 群及び TID 群でそれぞれ p=0.0041 及び p=0.0114 であった。また、9HPT の z-スコアにおけるベースライン時から投与 2 年目までの平均変化量（中央値）は、プラセボ群で−0.034（−0.007）であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群で 0.042（0.058）、BG00012 240 mg TID 群で 0.089（0.062）であり、プラセボ群と比較した p 値は BG00012 240 mg BID 群と TID 群でそれぞれ p=0.0031 及び p=0.0010 であった。

T25FW の z-スコアにおけるベースライン時から投与 2 年目までの平均変化量（中央値）は、プラセボ群で−0.328（−0.013）であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群で−0.047（−0.009）、BG00012

240 mg TID 群で−0.149（−0.013）であり、プラセボ群と比較した p 値は BG00012 240 mg BID 群及び TID 群でそれぞれ p=0.1180 及び p=0.6901 であった。

表 2.7.6.5.1.2.7.4.2-1　ベースライン時から投与２年目までの MSFC の z-スコアの変化量（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	408	410	416
Change from baseline to 2 years (Week 96)			
25-Foot Walk Z-Score			
n	396	395	402
Mean	-0.328	-0.047	-0.149
SD	2.1051	1.1325	1.3161
Median	-0.013	-0.009	-0.013
Min, Max	-23.75, 5.52	-13.91, 10.02	-13.71, 7.71
p-value (a)		0.1180	0.6901
9 HPT Z-Score			
n	396	395	402
Mean	-0.034	0.042	0.089
SD	0.6938	0.6613	0.5578
Median	-0.007	0.058	0.062
Min, Max	-4.61, 4.96	-5.20, 3.84	-2.36, 4.91
p-value (a)		0.0031	0.0010

NOTE 1: Z-scores were calculated based on a reference population baseline mean of 7.679 and a standard deviation of 11.310 for the 25-foot Walk, and a mean of 0.048 and standard deviation of 0.012 for the 9 Hole Peg Test, and a mean of 48.549 and standard deviation of 11.152 for the PASAT 3. The reference population is all subjects in the study.

2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the LOCF method if data available. Otherwise, the mean of the data for each treatment group/visit are used.

(a) P-value for comparison between the active and placebo groups was based on analysis of covariance on rank data, adjusted for region and MSFC Z-score at baseline.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-MSFCZ-CHG-2YR.SAS DATE: 02AUG2011

表 2.7.6.5.1.2.7.4.2-1　ベースライン時から投与２年目までのMSFCのz-スコアの変化量（ITT解析対象集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
PASAT 3 Z-Score			
n	395	393	402
Mean	0.150	0.220	0.240
SD	0.6945	0.5796	0.6557
Median	0.090	0.179	0.179
Min, Max	-3.86, 3.32	-1.97, 3.59	-1.79, 3.77
p-value (a)		0.0041	0.0114
MSFC Composite Z-Score			
n	395	393	402
Mean	-0.071	0.087	0.060
SD	0.8447	0.4835	0.5834
Median	0.023	0.085	0.074
Min, Max	-7.69, 3.25	-3.53, 4.49	-5.03, 4.33
p-value (a)		0.0006	0.0004

NOTE 1: Z-scores were calculated based on a reference population baseline mean of 7.679 and a standard deviation of 11.310 for the 25-foot Walk, and a mean of 0.048 and standard deviation of 0.012 for the 9 Hole Peg Test, and a mean of 48.549 and standard deviation of 11.152 for the PASAT 3. The reference population is all subjects in the study.

2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the LOCF method if data available. Otherwise, the mean of the data for each treatment group/visit are used.

(a) P-value for comparison between the active and placebo groups was based on analysis of covariance on rank data, adjusted for region and MSFC Z-score at baseline.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-MSFCZ-CHG-2YR.SAS DATE: 02AUG2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-13

(2)　認知障害の進行開始までの期間

投与 2 年目の 12 週間持続する認知障害の進行開始までの期間を表 2.7.6.5.1.2.7.4.2-2 に示す。

各投与群の数例が治験実施計画書で定義された PASAT 3 の悪化の基準を満たした。投与 2 年目に認知機能の障害が確認された被験者の Kaplan-Meier 推定値は、プラセボ群で 9.9%であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群で 9.8%、BG00012 240 mg TID 群で 10.7%であった。このモデルから得られたプラセボ群に対するハザード比が BG00012 240 mg BID 群で 1.04（95% CI：0.64, 1.68、p=0.8739）、BG00012 240 mg TID 群で 1.10（95% CI：0.69, 1.77、p=0.6801）であることから、プラセボ群と比較して BG00012 240 mg BID 群又は TID 群で投与後の PASAT 3 における標準偏差の 0.5 倍のリスクの低下がないことが示された。

表 2.7.6.5.1.2.7.4.2-2 投与 2 年目の 12 週間持続する認知障害の進行開始までの期間（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	408 (100)	410 (100)	416 (100)
Number of subjects progressed	33 (8)	34 (8)	37 (9)
Time (weeks) to progression (a)			
10th percentile	NA	NA	72.86
25th percentile	NA	NA	NA
50th percentile	NA	NA	NA
Estimated proportion of subjects with progression at 2-years (a)	0.099	0.098	0.107
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		1.04 (0.64, 1.68)	1.10 (0.69, 1.77)
p-value (compared to placebo) (b)		0.8739	0.6801

NOTE 1: Confirmed progression of disability in cognitive decifit is defined as 0.5 SD decrease from the baseline PASAT 3 Z-score, confirmed for 12 weeks.
2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
3: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Estimated proportion of patients with progression and time to progression up to 96 week based on the Kaplan-Meier product limit method.
(b) Based on Cox proportion hazards model, adjusted for baseline PASAT 3 Z-score and region.
Abbreviations: NA = not available since the proportion of subjects progressed within the 2-year follow-up is less than the specified percentage.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-PROG-PASAT5SD.SAS DATE: 02AUG2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-14

2.7.6.5.1.2.7.4.3 VFT

VFT におけるベースライン時から投与 2 年目までのスコアの変化量を表 2.7.6.5.1.2.7.4.3-1 に示す。

100%のコントラストの Sloan letter チャートにおいて、ベースライン時から投与 2 年目までの平均変化量はプラセボ群（0.0）で変化はみられず、BG00012 240 mg BID 群（0.7）及び TID 群（−0.2）と比較した結果、統計学的な有意差は認められなかった（それぞれ、p=0.1461 及び p=0.9621）。2.5%のコントラストの Sloan letter チャートでは、ベースライン時から投与 2 年目までの平均変化量はプラセボ群で−0.4 であり、BG00012 240 mg BID 群（0.3）及び TID 群（−0.2）と比較した結果、統計学的な有意差は認められなかった（それぞれ、p=0.1831 及び p=0.5689）。また、1.25%の

コントラストの Sloan letter チャートでは、ベースライン時から投与 2 年目までの平均変化量はプラセボ群で−1.0 であり、BG00012 240 mg BID 群（−0.9）及び TID 群（−1.4）と比較した結果、統計学的な有意差は認められなかった（それぞれ、p=0.5240 及び p=0.7350）。

視覚機能において統計学的に有意な治療による影響は認められなかった。

表 2.7.6.5.1.2.7.4.3-1 VFT におけるベースライン時から投与 2 年目までのスコアの変化量（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	408	410	416
Contrast Level			
100% Chart			
n	408	410	415
Mean	0.0	0.7	-0.2
SD	5.80	6.55	5.14
Median	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-35, 48	-22, 49	-44, 43
p-value (compared to placebo) (a)		0.1461	0.9621
2.5% Chart			
n	408	410	415
Mean	-0.4	0.3	-0.2
SD	8.60	8.55	7.97
Median	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-35, 39	-35, 46	-29, 34
p-value (compared to placebo) (a)		0.1831	0.5689

NOTE 1: Visual Function Test Scores are expressed as the number of letters correctly identified on the Low-contrast Sloan Letter Chart (LCSLC). Three different contrast level charts (100%, 2.5% and 1.25%) were used.
2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative medications and visits after subjects switched to alternative medications are included and imputed using the LOCF method if data available. Otherwise, the mean of the data for each treatment group/visit are used.
(a) Based on analysis of covariance (ANCOVA), adjusted for region and baseline VFT score.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-VFT-CHG-2YR.SAS DATE: 04MAY2011

表 2.7.6.5.1.2.7.4.3-1 VFT におけるベースライン時から投与 2 年目までのスコアの変化量（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
1.25% Chart			
n	408	409	415
Mean	-1.0	-0.9	-1.4
SD	9.95	9.06	8.94
Median	0.0	0.0	-1.0
Min, Max	-31, 35	-44, 40	-37, 30
p-value (compared to placebo) (a)		0.5240	0.7350

NOTE 1: Visual Function Test Scores are expressed as the number of letters correctly identified on the Low-contrast Sloan Letter Chart (LCSLC). Three different contrast level charts (100%, 2.5% and 1.25%) were used.
2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative medications and visits after subjects switched to alternative medications are included and imputed using the LOCF method if data available. Otherwise, the mean of the data for each treatment group/visit are used.
(a) Based on analysis of covariance (ANCOVA), adjusted for region and baseline VFT score.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-VFT-CHG-2YR.SAS DATE: 04MAY2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-15

2.7.6.5.1.2.7.4.4 MRI 評価項目

(1) 投与 1 年目及び 2 年目の新規 T1 低信号病巣数

投与 2 年目の新規 T1 低信号病巣数を表 2.7.6.5.1.2.7.4.4-1 に示す。

投与 2 年目で新規 T1 低信号病巣数の平均値がプラセボ群で 5.7 個であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では 2.0 個、BG00012 240 mg TID 群では 2.5 個であった（表 2.7.6.5.1.2.7.4.4-1）。プラセボ群に対する新規 T1 低信号病巣数の調整した平均値の比は、BG00012 240 mg BID 群で 0.28（p<0.0001）、BG00012 240 mg TID 群で 0.37（p<0.0001）であることから、プラセボ群と比較して投与 2 年目の新規ブラックホールの発生リスクが BG00012 240 mg BID 群では 72%、BG00012 240 mg TID 群では 63%統計学的に有意に低下したことが示された。

表 2.7.6.5.1.2.7.4.4-1 投与 2 年目の新規 T1 低信号病巣数（MRI コホート）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in MRI cohort	180	176	184
Number of lesions			
0	59 (36)	61 (40)	69 (45)
1	16 (10)	35 (23)	29 (19)
2	10 (6)	15 (10)	13 (9)
3-4	19 (12)	26 (17)	18 (12)
>=5	61 (37)	14 (9)	23 (15)
n	165	151	152
Mean	5.7	2.0	2.5
SD	8.32	4.13	4.82
Median	2.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	0.0, 8.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0
Min, Max	0, 36	0, 36	0, 34
Adjusted mean (a)	5.6	1.5	2.1
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.28 (0.20, 0.39)	0.37 (0.26, 0.52)
% change (vs placebo) and (95% CI) (a)		-72 (-80, -61)	-63 (-74, -48)
p-value (a)		<0.0001	<0.0001

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.
(a) Percentage change, 95% CI and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T1 lesions.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-MRI-T1-2YR.SAS DATE: 27JUN2011
Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-16

投与 1 年目の治療効果は投与 2 年目でみられた治療効果よりもわずかに大きく、プラセボ群（3.5 個）と比較して新規 T1 低信号病巣の発生が BG00012 240 mg BID 群（1.4 個）では 69%、BG00012 240 mg TID 群（1.7 個）では 61%減少した（それぞれ、p<0.0001）。投与 1 年目から投与 2 年目までの 1 年間における新規 T1 低信号病巣の発生も同様に統計学的に有意に減少し、プラセボ群（2.3 個）と比較して BG00012 240 mg BID 群（0.6 個）では 79%、BG00012 240 mg TID 群（0.8 個）では 69%減少した（それぞれ、p<0.0001）。これらの結果より、投与 2 年目も治療効果が維持されることが示された。

(2) 投与 1 年目及び 2 年目の T2 高信号病巣容積

投与 2 年目において、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群はプラセボ群と比較して T2 高信号病巣容積のベースライン時からの変化量及び変化率が統計学的に有意に減少した。T2 高信号病巣容積のベースライン時から投与 2 年目までの変化量の中央値は、プラセボ群の 386.0 mm^3 と増加したのに対し、BG00012 240 mg BID 群では−323.0 mm^3、BG00012 240 mg TID 群では−289.0 mm^3 と減少し、プラセボ群と比較した p 値はそれぞれ p<0.0001 であった。ベースライン時から投与 2 年目までの変化率の中央値はプラセボ群で 20.1%であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群で−6.2%、BG00012 240 mg TID 群で−1.9%であり、プラセボ群と比較した p 値はそれぞれ p<0.0001 であった。

T2 高信号病巣容積のベースライン時から投与 1 年目までの変化量及び変化率についても、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群に統計学的に有意な差が認められた。プラセボ群の変化量の中央値は 151.0 mm^3 であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では−254.5 mm^3、BG00012 240 mg TID 群では−193.0 mm^3 であり、プラセボ群と比較した p 値はそれぞれ p<0.0001 であった。同様に、プラセボ群のベースライン時からの変化率の中央値は 6.5%であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では−5.8%、BG00012 240 mg TID 群では−3.7%であり、プラセボ群と比較した p 値はそれぞれ p<0.0001 であった。

(3) 投与 1 年目及び 2 年目の Gd 造影病巣容積

投与 2 年目の Gd 造影病巣容積におけるベースライン時からの変化量及び変化率を測定したところ、プラセボ群と比較して BG00012 240 mg BID 群及び TID 群で統計学的に有意な減少が認められた。ベースライン時から投与 2 年目までの Gd 造影病巣容積の平均変化量はプラセボ群で 15.1 mm^3 であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では−152.7 mm^3、BG00012 240 mg TID 群では−57.8 mm^3 であり、プラセボ群と比較した p 値はそれぞれ p<0.0001 であった。Gd 造影病巣容積の平均変化率はプラセボ群で 106.4%（中央値 : −31.3%）であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では−79.0%（−100.0%）、BG00012 240 mg TID 群では−52.6%（−100.0%）であり、プラセボ群と比較した p 値はそれぞれ p<0.0001 であった。

同様に、Gd 造影病巣容積のベースライン時から投与 6 ヵ月目及びベースライン時から投与 1 年目までの変化量及び変化率についてもプラセボ群と比較して BG00012 240 mg BID 群及び TID 群に統計学的な有意差が認められ、ベースライン時から投与 6 ヵ月目までの変化量及び変化率の p 値はそれぞれ p≤0.0176 及び p<0.0001、ベースライン時から投与 1 年目までの変化量及び変化率の p 値はそれぞれ p≤0.0063 及び p<0.0001 であった。

(4) 投与 1 年目及び 2 年目の T1 低信号病巣容積

投与 2 年目の T1 低信号病巣容積におけるベースライン時からの変化量及び変化率を測定したところ、プラセボ群と比較して BG00012 240 mg BID 群及び TID 群で統計学的に有意なわずかな増加が認められた。ベースライン時から投与 2 年目までの T1 低信号病巣容積の変化量の中央値はプラセボ群で 279.3 mm^3 であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では 86.0 mm^3、BG00012 240 mg TID 群では 139.5 mm^3 であり、プラセボ群と比較した p 値はそれぞれ p=0.0003 及び p=0.0286 であった。また、T1 低信号病巣容積のベースライン時から投与 2 年目までの変化率の中央値は、プラセボ群で 26.9%であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では 8.4%、BG00012 240 mg TID 群では 12.7%であり、プラセボ群と比較した p 値はそれぞれ p<0.0001 及び p=0.0063 であった。

投与 1 年目解析において、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群の T1 低信号病巣容積が小さくなる傾向が示された。T1 低信号病巣容積のベースライン時から投与 1 年目までの変化量の中央値はプラセボ群で 69.0 mm^3 であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では 26.0 mm^3、BG00012 240 mg TID 群では 37.5 mm^3 であり、プラセボ群と比較した p 値はそれぞれ p=0.1523 及び p=0.1155 であった。一方、T1 低信号病巣容積のベースライン時から投与 1 年目までの変化率の中央値はプラセボ群で 11.6%であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では 5.4%、BG00012 240 mg TID 群では 4.7%であり、プラセボ群と比較した p 値はそれぞれ p=0.0126 及び p=0.0783 であった。

(5) 投与 1 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数

投与 1 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の平均値（中央値）は、プラセボ群で 10.1 個（4.0 個）であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群で 2.0 個（0.0 個）、BG00012 240 mg TID 群で 3.0 個（1.0 個）であった。プラセボ群に対する新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の調整した平均値の比では、BG00012 240 mg BID 群で 0.16（p<0.0001）、BG00012 240 mg TID 群で 0.25（p<0.0001）であることから、プラセボ群と比較して 1 年間に新規 T2 高信号病巣の発生が BG00012 240 mg BID 群では 84%、BG00012 240 mg TID 群では 75%統計学的に有意に減少したことが示された。また、投与 1 年目に BG00012 240 mg BID 群の 51%及び BG00012 240 mg TID 群の 45%の被験者では新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣がみられず、BG00012 240 mg BID 群の 16%及び BG00012 240 mg TID 群の 20%の被験者では 1 個のみ病巣がみられた。一方、プラセボ群では投与 1 年目に新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣がみられなかった被験者は 31%で、1 個のみ病巣がみられた被験者は 6%であった。

(6) 投与 1 年目の Gd 造影病巣数

投与 1 年目の Gd 造影病巣数（平均値）はプラセボ群（1.4 個）と比較して、BG00012 240 mg BID 群（0.1 個）及び TID 群（0.4 個）で大幅に減少した。このモデルから得られたプラセボ群に対するオッズ比は、BG00012 240 mg BID 群で 0.08（95% CI : 0.04, 0.17、p<0.0001）、BG00012 240 mg TID 群で 0.13（95% CI : 0.07, 0.25、p<0.0001）であった。

BG00012 240 mg BID 群及び TID 群で Gd 造影病巣数に影響を与えた統計学的に有意な治療効果が、投与 6 ヵ月目及び投与 1 年目にもみられた。プラセボ群と比較して、Gd 造影病巣活性のオッズは、BG00012 240 mg BID 群の投与 6 ヵ月目で 94%、投与 1 年目で 92%低下し、BG00012 240 mg TID 群ではそれぞれ 81%及び 87%低下した（全て p<0.0001）。

(7) 脳萎縮

投与 24 週目から投与 2 年目までの脳容積変化率（PBVC）を表 2.7.6.5.1.2.7.4.4-2 に示す。

投与 6 ヵ月目から投与 2 年目までの PBVC の中央値は、プラセボ群で−0.660%であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群で−0.460%、BG00012 240 mg TID 群で−0.550%であった。プラセボ群と比較して PBVC が BG00012 240 mg BID 群では 30%（p=0.0214）、BG00012 240 mg TID 群では 17%（p=0.2478）低下し、BG00012 240 mg BID 群とプラセボ群間で統計学的な有意差が認められた

ベースライン時からの投与 2 年目までの PBVC の中央値はプラセボ群（−0.810%）と比較して BG00012 240 mg BID 群（−0.640%）では有意に低くなり（p=0.0449）、BG00012 240 mg TID 群（−0.770%）では数値的に低くなった（p=0.6398）（5.3.5.1-2 109MS301, Table 14-83）。

表 2.7.6.5.1.2.7.4.4-2　投与 24 週目から投与 2 年目までの PBVC（MRI コホート）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in MRI cohort	180	176	184
Percentage change from Week 24 to Week 48 (1 year)			
n	163	151	152
Mean	-0.248	-0.229	-0.256
SD	0.5243	0.5052	0.5067
Median	-0.260	-0.220	-0.240
Min, Max	-2.10, 1.07	-1.74, 1.93	-1.71, 1.07
p-value (a)		0.6065	0.8982
Percentage change from Week 24 to Week 96 (2 years)			
n	163	151	152
Mean	-0.775	-0.598	-0.716
SD	1.0115	0.9594	0.8978
Median	-0.660	-0.460	-0.550
Min, Max	-4.62, 2.22	-4.35, 3.91	-4.32, 1.65
p-value (a)		0.0214	0.2478

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.
(a) P-value for comparison between the active and placebo groups, based on analysis of covariance (ANCOVA) on ranked data, adjusted for region and normalized brain volume at Week 24.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-MRI-MTR-PBVC.SAS DATE: 22JUN2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-17

(8)　全脳及び正常にみえる脳組織の MTR

全脳の MTR におけるベースライン時からの変化率を表 2.7.6.5.1.2.7.4.4-3 に示す。

投与 2 年目の全脳の MTR の中央値においてベースライン時からの平均変化率は、プラセボ群で−0.386%であり、ミエリン及び軸索内部の減少が示唆された。BG00012 240 mg BID 群では平均変化率が 0.129%、BG00012 240 mg TID 群では 0.096%増加し、プラセボ群との間に BG00012 240 mg BID 群及び TID 群では統計学的な有意差がみられた（それぞれ、p=0.0027 及び p=0.0051）。同様に、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群の統計学的な有意差は投与 6 ヵ月目（それぞれ、p=0.0481 及び p=0.0031）及び投与 1 年目（それぞれ、p=0.0015 及び p=0.0003）においてもみられた。

表 2.7.6.5.1.2.7.4.4-3　全脳の MTR におけるベースライン時からの変化率（MRI コホート）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in MRI cohort	180	176	184
Week 24			
n	135	131	126
Mean	-0.349	0.023	0.203
SD	1.5455	1.3518	1.4156
Median	-0.320	0.040	0.345
Min, Max	-5.03, 3.70	-4.61, 4.94	-4.38, 5.59
p-value (a)		0.0481	0.0031
1 year (Week 48)			
n	135	131	126
Mean	-0.440	0.149	0.228
SD	1.4960	1.4519	1.4753
Median	-0.440	0.149	0.228
Min, Max	-5.21, 2.94	-3.88, 4.43	-4.36, 4.51
p-value (a)		0.0015	0.0003
2 years (Week 96)			
n	135	131	126
Mean	-0.386	0.129	0.096
SD	1.2596	1.4681	1.4151
Median	-0.386	0.129	0.096
Min, Max	-4.72, 3.89	-4.47, 4.91	-4.53, 3.58
p-value (a)		0.0027	0.0051

NOTE: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the mean of the data for each treatment group/visit.
(a) P-value for comparison between the active and placebo groups, based on analysis of covariance (ANCOVA), adjusted for region and baseline whole brain MTR value.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-MRI-MTR-PCHG.SAS DATE: 05MAY2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-18

通常の MRI 検査などで異常を認めない脳組織（NABT）の MTR におけるベースライン時からの変化率を表 2.7.6.5.1.2.7.4.4-4 に示す。

NABT（T2 高信号病巣を除く）における MTR の中央値の解析でも、同様の結果が得られた。NABT の MTR におけるベースライン時から投与 2 年目までの平均変化率は、プラセボ群で−0.392%であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では 0.190%（p=0.0006）、BG00012 240 mg TID 群では 0.115%（p=0.0029）の統計学的に有意な増加が認められた。同様に、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群の統計学的な有意差は投与 6 ヵ月目（それぞれ、p=0.0352 及び p=0.0027）及び投与

1 年目（それぞれ、p=0.0022 及び p=0.0027）においてもみられた。

表 2.7.6.5.1.2.7.4.4-4　NABT の MTR におけるベースライン時からの変化率（MRI コホート）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in MRI cohort	180	176	184
Week 24			
n	135	131	126
Mean	-0.318	0.066	0.227
SD	1.5401	1.2718	1.3849
Median	-0.300	0.050	0.227
Min, Max	-5.49, 3.44	-4.55, 4.09	-3.44, 5.13
p-value (a)		0.0352	0.0027
1 year (Week 48)			
n	135	131	126
Mean	-0.395	0.165	0.158
SD	1.4719	1.4297	1.4540
Median	-0.395	0.140	0.158
Min, Max	-4.91, 3.09	-3.73, 4.26	-4.21, 4.67
p-value (a)		0.0022	0.0027
2 years (Week 96)			
n	135	131	126
Mean	-0.392	0.190	0.115
SD	1.2582	1.4465	1.4153
Median	-0.392	0.190	0.115
Min, Max	-4.29, 3.75	-4.34, 4.73	-4.54, 3.88
p-value (a)		0.0006	0.0029

NOTE : Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the mean of the data for each treatment group/visit.
(a) P-value for comparison between the active and placebo groups, based on analysis of covariance (ANCOVA), adjusted for region and baseline normal appearing brain tissue (NABT) MTR value.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-MRI-MTR-NABT-PCHG.SAS DATE: 05MAY2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-19

(9)　Gd 造影病巣容積における MTR

投与 2 年目の Gd 造影病巣容積における MTR で標準化した平均値（Gd 造影病巣における MTR ／正常にみえる白質における MTR の平均値より算出）の解析のため、算出した値を地域で調整し、ANCOVA を用いて投与群ごとに比較した。プラセボ群の平均値は 0.833（中央値：0.840）であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では 0.800（0.830）であり（p=0.3922）、BG00012 240 mg

TID 群では 0.781（0.840）であった（p=0.3984）。

投与 1 年目でみられた Gd 造影病巣が投与 2 年目の MTR において、有意な増加又は減少を示す Gd 造影病巣容積の割合を推定するために更なる検討を行った。評価項目は、地域で層別化した Van Elteren 検定を用いて解析した。投与 1 年目で Gd 造影病巣が評価可能な被験者間から得られた結果から、投与 2 年目の MTR においてプラセボ群と BG00012 240 mg BID 群又は TID 群の間に差は認められなかった（増加：それぞれ、p=0.2708 及び p=0.8219、減少：それぞれ、p=0.4630 及び p=0.6975）。

これらの解析結果は症例数が少なかったため、結論が得られなかった。

(10) Gd 造影病巣の T1 低信号病巣への転換

初回の解析には、(1) 投与 6 ヵ月目又は投与 1 年目から投与 2 年目まで Gd 造影病巣が 1 個以上みられた被験者及び(2) 試験中（代替 MS 治療薬への切替え前）に病巣がみられた被験者を含めた。解析では投与 6 ヵ月目及び／又は投与 1 年目に Gd 造影病巣の拡大がみられたプラセボ群 75 例の病巣 338 個、BG00012 240 mg BID 群 11 例の病巣 27 個、及び BG00012 240 mg TID 群 21 例の病巣 95 個を追跡調査した。Gd 造影病巣の拡大に対する BG00012 の顕著な抑制により、プラセボ群と比較して BG00012 240 mg BID 群及び TID 群の病巣数並びに被験者数が少なかった。治療期間中に Gd 造影病巣が拡大し、投与 2 年目までに T1 低信号病巣（ブラックホール）に転換した割合は、プラセボ群で 28%、BG00012 240 mg BID 群で 19%、BG00012 240 mg TID 群で 25%であった。このモデルから得られたプラセボ群に対するオッズ比（ベースライン時の病巣数及び来院数で調整した、同じ被験者の病巣の相関を考慮した一般化推定方程式法に基づく病巣レベルでロジスティック回帰から決定）は、BG00012 240 mg BID 群で 0.62（95% CI：0.17, 2.20、p=0.4564）、BG00012 240 mg TID 群で 0.89（95% CI：0.52, 1.53、p=0.6770）であった。これらの結果から投与 2 年目までに試験中にブラックホールに転換した Gd 造影病巣のプラセボ群に対するオッズ比において、BG00012 240 mg BID 群は 38%、BG00012 240 mg TID 群は 11%の低下が認められたが、統計学的に有意ではなかった。同様の結果が投与 6 ヵ月目及び投与 1 年目に拡大した Gd 造影病巣の解析から得られた。

2.7.6.5.1.2.7.4.5 PRO

(1) VAS スコアによる健康状態の全般評価

VAS スコアにおけるベースライン時から投与 2 年目までの変化量を表 2.7.6.5.1.2.7.4.5-1 に示す。

各投与群の被験者ごとの VAS スコアは非常にばらつきがあったが、ベースライン時の VAS スコアの平均値はプラセボ群で 64.3、BG00012 240 mg BID 群で 65.1、BG00012 240 mg TID 群で 65.3 とおおむね一致していた。しかし、投与 2 年目における VAS スコアの平均値は、BG00012 240 mg BID 群（64.3）及び TID 群（65.7）と比較してプラセボ群（60.3）で低かった。このように、プラセボ群と比較して BG00012 240 mg BID 群及び TID 群では健康状態でより良い結果が得られた。VAS スコアのベースライン時から投与 2 年目までの平均変化量は、プラセボ群で−4.0 であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では−0.8（p=0.0031）、BG00012 240 mg TID 群では 0.4（p<0.0001）であった。

表 2.7.6.5.1.2.7.4.5-1 VAS スコアにおけるベースライン時から投与 2 年目までの変化量（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	408	410	416
n	400	406	410
Mean	-4.0	-0.8	0.4
SD	22.34	19.82	19.97
Median	-4.4	-0.8	0.1
Min, Max	-71, 80	-65, 60	-79, 73
p-value (compared to placebo) (a)		0.0031	<0.0001

NOTE 1: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative medications and visits after subjects switched to alternative medications are included and imputed using a random effects model.
2: A higher score indicates a better outcome.
(a) Based on analysis of covariance (ANCOVA), adjusted for region and baseline VAS score.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-VAS-CHG-2YR.SAS DATE: 18MAY2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-28

(2) SF-36

SF-36 におけるベースライン時から投与 2 年目までの変化量を表 2.7.6.5.1.2.7.4.5-2 に示す。

1) 身体的健康度（PCS）

PCS におけるベースライン時のスコアの平均値は、プラセボ群で 43.3、BG00012 240 mg BID 群で 42.9、BG00012 240 mg TID 群で 43.7 であった。ベースライン時から投与 2 年目までの PCS の平均変化量は、プラセボ群で−1.36 であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では 0.45（p=0.0003）、BG00012 240 mg TID 群では 0.51（p<0.0001）であった（身体的健康及び身体機能の顕著な改善を示す）。

2) 精神的健康度（MCS）

MCS におけるベースライン時のスコアの平均値は、プラセボ群で 45.7、BG00012 240 mg BID 群で 45.3、BG00012 240 mg TID 群で 45.1 であった。ベースライン時から投与 2 年目までの MCS の平均変化量は、プラセボ群で−1.06 であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群では 0.20（p=0.0651）、BG00012 240 mg TID 群では 1.05（p=0.0017）であった（BG00012 240 mg TID 群の健康状態の精神的側面が顕著な改善、BG00012 240 mg BID 群の健康状態の精神的側面がよい方向に向かっていることを示す）。

表 2.7.6.5.1.2.7.4.5-2 SF-36 におけるベースライン時から投与 2 年目までの変化量（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	408	410	416
SF-36 Physical Functioning Score			
n	396	405	408
Mean	-3.73	0.40	0.46
SD	17.305	17.343	16.855
Median	-2.00	0.00	0.00
Min, Max	-85.0, 50.0	-58.3, 100.0	-85.0, 90.0
p-value (compared to placebo) (a)		0.0011	0.0002
SF-36 Role-Physical Score			
n	395	404	407
Mean	-6.26	2.76	5.26
SD	37.187	37.946	37.217
Median	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-100.0, 100.0	-100.0, 100.0	-100.0, 100.0
p-value (compared to placebo) (a)		0.0001	<0.0001
SF-36 Bodily-Pain Score			
n	398	405	410
Mean	-1.88	-0.01	0.44
SD	20.238	20.840	20.157
Median	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-62.0, 78.0	-78.0, 68.0	-78.0, 69.0
p-value (compared to placebo) (a)		0.1997	0.0270

NOTE 1: SF-36 is available for all subjects where a validated translation in the local language is available.
2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative medications and visits after subjects switched to alternative medications are included and imputed using a random effects model.
3: A higher score indicates a better outcome.
(a) Based on analysis of covariance (ANCOVA), adjusted for region and baseline SF-36 corresponding component scale score.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-SF36-CHG-2YR.SAS DATE: 18MAY2011

表 2.7.6.5.1.2.7.4.5-2 SF-36 におけるベースライン時から投与 2 年目までの変化量（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
SF-36 General Health Score			
n	394	402	407
Mean	-1.58	1.65	1.63
SD	15.751	14.772	15.657
Median	-1.73	0.00	0.20
Min, Max	-58.0, 45.0	-43.0, 62.0	-47.0, 55.0
p-value (compared to placebo) (a)		0.0006	0.0014
SF-36 Vitality Score			
n	396	404	406
Mean	-1.69	1.15	2.43
SD	15.834	17.059	16.623
Median	0.00	0.00	0.63
Min, Max	-60.0, 45.0	-80.0, 55.0	-60.0, 65.0
p-value (compared to placebo) (a)		0.0376	0.0002
SF-36 Social Functioning Score			
n	398	405	410
Mean	-4.03	0.30	2.78
SD	19.695	22.340	20.726
Median	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-75.0, 62.5	-87.5, 75.0	-62.5, 100.0
p-value (compared to placebo) (a)		0.0055	<0.0001

NOTE 1: SF-36 is available for all subjects where a validated translation in the local language is available.
2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative medications and visits after subjects switched to alternative medications are included and imputed using a random effects model.
3: A higher score indicates a better outcome.
(a) Based on analysis of covariance (ANCOVA), adjusted for region and baseline SF-36 corresponding component scale score.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-SF36-CHG-2YR.SAS DATE: 18MAY2011

表 2.7.6.5.1.2.7.4.5-2 SF-36 におけるベースライン時から投与 2 年目までの変化量（ITT 解析対象集団）

Page 3 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
SF-36 Role-Emotional Score			
n	395	404	406
Mean	-5.91	-0.97	1.59
SD	37.448	37.710	37.582
Median	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-100.0, 100.0	-100.0, 100.0	-100.0, 100.0
p-value (compared to placebo) (a)		0.0080	0.0005
SF-36 Mental Health Score			
n	396	404	406
Mean	-0.96	1.23	1.80
SD	15.460	17.114	15.555
Median	0.00	0.00	1.41
Min, Max	-64.0, 56.0	-56.0, 64.0	-44.0, 60.0
p-value (compared to placebo) (a)		0.1016	0.0110
SF-36 Mental Component Scale			
n	389	400	400
Mean	-1.06	0.20	1.05
SD	8.914	10.100	9.330
Median	-0.98	0.16	0.70
Min, Max	-30.8, 30.7	-34.7, 33.1	-27.4, 41.2
p-value (compared to placebo) (a)		0.0651	0.0017

NOTE 1: SF-36 is available for all subjects where a validated translation in the local language is available.
2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative medications and visits after subjects switched to alternative medications are included and imputed using a random effects model.
3: A higher score indicates a better outcome.
(a) Based on analysis of covariance (ANCOVA), adjusted for region and baseline SF-36 corresponding component scale score.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-SF36-CHG-2YR.SAS DATE: 18MAY2011

表 2.7.6.5.1.2.7.4.5-2 SF-36 におけるベースライン時から投与 2 年目までの変化量（ITT 解析対象集団）

Page 4 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
SF-36 Physical Component Scale			
n	389	400	400
Mean	-1.36	0.45	0.51
SD	7.247	7.140	7.103
Median	-0.90	0.32	0.11
Min, Max	-28.1, 20.1	-27.4, 27.5	-25.5, 21.2
p-value (compared to placebo) (a)		0.0003	<0.0001

NOTE 1: SF-36 is available for all subjects where a validated translation in the local language is available.
2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative medications and visits after subjects switched to alternative medications are included and imputed using a random effects model.
3: A higher score indicates a better outcome.
(a) Based on analysis of covariance (ANCOVA), adjusted for region and baseline SF-36 corresponding component scale score.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-SF36-CHG-2YR.SAS DATE: 18MAY2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-29

(3) EQ-5D

EQ-5D スコアの投与 2 年目及びベースライン時から投与 2 年目までの変化量を表 2.7.6.5.1.2.7.4.5-3 に示す。

ベースライン時における EQ-5D スコア及び EQ VAS スコアの平均値は、各群で同程度であった。投与 2 年目において、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群の「移動の程度」と「ふだんの活動」の項目のスコアの分布は、プラセボ群と比較して健康状態がよいことを示した。BG00012 240 mg BID 群及び TID 群では「移動の程度」の項目で「私は歩き回るのに問題はない」と回答した被験者が 60%であったのに対し、プラセボ群では 50%であった。また、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群では「ふだんの活動」の項目で「私はふだんの活動を行うのに問題はない」と回答した被験者が 58%及び 60%であったのに対し、プラセボ群では 52%であった。「身の回りの管理」、「痛み／不快感」、及び「不安／ふさぎ込み」の項目については、各群でおおむね同程度であった。

ベースライン時から投与 2 年目までの EQ-5D スコア及び EQ VAS スコアの平均変化量は、プラセボ群（EQ-5D：−0.01、EQ VAS：−4.23）と比較して BG00012 240 mg BID 群（EQ VAS：−0.28［p=0.0008］）及び TID 群（EQ-5D：0.02［p=0.0053］、EQ VAS：0.10［p=0.0002］）の方が統計学的に有意に良好な健康状態を示した。また、BG00012 240 mg BID 群のベースライン時から投与 2 年目までの EQ-5D スコアの平均変化量は 0.00 で、プラセボ群の−0.01 と比較してよい健康状態を示したが、統計学的な有意差は認められなかった（p=0.0910）。

表 2.7.6.5.1.2.7.4.5-3 EQ-5D スコアの投与 2 年目及びベースライン時から投与 2 年目までの変化量（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Number of subjects in ITT population	408	410	416
Mobility			
n	274	305	304
No problems	138 (50)	182 (60)	182 (60)
Some problems	134 (49)	123 (40)	122 (40)
Severe problems	2 (<1)	0	0
Self-care			
n	273	304	303
No problems	232 (85)	271 (89)	262 (86)
Some problems	39 (14)	32 (11)	40 (13)
Severe problems	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Usual activities			
n	271	302	301
No problems	141 (52)	176 (58)	182 (60)
Some problems	126 (46)	122 (40)	112 (37)
Severe problems	4 (1)	4 (1)	7 (2)
Pain/discomfort			
n	273	305	304
No problems	117 (43)	131 (43)	139 (46)
Some problems	145 (53)	168 (55)	157 (52)
Severe problems	11 (4)	6 (2)	8 (3)
Anxiety/depression			
n	274	305	304
No problems	137 (50)	158 (52)	150 (49)
Some problems	121 (44)	135 (44)	142 (47)
Severe problems	16 (6)	12 (4)	12 (4)

NOTE 1: EQ-5D is available for all subjects where a validated translation in the local language is available.
2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative medications and visits after subjects switched to alternative medications are included and imputed using a random effects model.
(a) A higher score indicates a better outcome.
(b) Based on analysis of covariance (ANCOVA), adjusted for region and baseline EQ-5D corresponding component scale score.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-EQ5D-CHG-2YR.SAS DATE: 18MAY2011

表 2.7.6.5.1.2.7.4.5-3 EQ-5D スコアの投与 2 年目及びベースライン時から投与 2 年目までの変化量（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
EQ-5D index score (a)			
n	395	402	404
Mean	0.70	0.72	0.73
SD	0.239	0.212	0.228
Median	0.73	0.73	0.76
Min, Max	-0.3, 1.0	-0.2, 1.0	-0.2, 1.0
Change from baseline			
n	395	402	404
Mean	-0.01	0.00	0.02
SD	0.201	0.200	0.190
Median	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-0.8, 0.8	-1.0, 0.7	-1.0, 0.9
p-value (compared to placebo) (b)		0.0910	0.0053
Subject assessment of health scale (a)			
n	396	403	408
Mean	66.54	69.62	70.03
SD	19.690	19.183	20.320
Median	69.00	72.50	74.33
Min, Max	1.0, 100.0	7.5, 100.0	10.0, 100.0
Change from baseline			
n	396	403	408
Mean	-4.23	-0.28	0.10
SD	17.826	15.654	16.672
Median	-4.00	0.00	0.00
Min, Max	-69.5, 55.0	-55.0, 49.0	-59.0, 70.5
p-value (compared to placebo) (b)		0.0008	0.0002

NOTE 1: EQ-5D is available for all subjects where a validated translation in the local language is available.
2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative medications and visits after subjects switched to alternative medications are included and imputed using a random effects model.
(a) A higher score indicates a better outcome.
(b) Based on analysis of covariance (ANCOVA), adjusted for region and baseline EQ-5D corresponding component scale score.

SOURCE: 109MS301/CSR/T-EQ5D-CHG-2YR.SAS DATE: 18MAY2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-30

2.7.6.5.1.2.8 安全性

2.7.6.5.1.2.8.1 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 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 2.7.6.5.1.2.8.1-1 に示し、本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）及び（因果関係あり）をそれぞれ表 2.7.6.5.1.2.11.1-1 及び表 2.7.6.5.1.2.11.1-2 に示す。

プラセボ群及び BG00012 群（BG00012 240 mg BID 群及び TID 群）のほとんどの被験者で 2 年間の試験期間内に 1 件以上の有害事象がみられた。重度の有害事象が認められた被験者の割合はプラセボ群と BG00012 群で同程度であった（BG00012 240 mg BID 群：16%、TID 群：17%）。治験責任医師に治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」又は「関連あり」と判定された被験者の割合がプラセボ群（50%）よりも BG00012 群（73%）の方が多かった。重篤な有害事象（SAE）がみられた被験者数は、プラセボ群（21%）と BG00012 群（17%）で同程度であった。

表 2.7.6.5.1.2.8.1-1　有害事象の発現率の要約

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
Number of subjects in safety population	408 (100)	410 (100)	416 (100)	826 (100)
Number of subjects with an event	387 (95)	395 (96)	396 (95)	791 (96)
Number of subjects with a moderate or severe event	290 (71)	311 (76)	326 (78)	637 (77)
Number of subjects with a severe event	71 (17)	67 (16)	71 (17)	138 (17)
Number of subjects with an unlikely, possibly or related event	292 (72)	351 (86)	352 (85)	703 (85)
Number of subjects with a possibly or related event	202 (50)	299 (73)	304 (73)	603 (73)
Number of subjects with a related event	28 (7)	124 (30)	128 (31)	252 (31)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
     2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

SOURCE: BG12MS/109MS301/CSR/T-AE-SUMMARY.SAS　　DATE: 07JUN2011

表 2.7.6.5.1.2.8.1-1　有害事象の発現率の要約

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
Number of subjects with a serious event	86 (21)	74 (18)	65 (16)	139 (17)
Number of subjects discontinuing treatment due to an event	55 (13)	65 (16)	68 (16)	133 (16)
Number of subjects withdrawing from study due to an event	21 (5)	40 (10)	38 (9)	78 (9)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

SOURCE: BG12MS/109MS301/CSR/T-AE-SUMMARY.SAS　　DATE: 07JUN2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 12-1

有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合はプラセボ群で 95%、BG00012 群で 96%と同程度であった。プラセボ群と BG00012 群の間に有害事象プロファイルに差がみられたのは、神経系障害（プラセボ群：70%、BG00012 群：57%）、血管障害（11%、44%）、胃腸障害（42%、53%）、皮膚および皮下組織障害（23%、35%）、及び臨床検査（23%、29%）であった。

治験責任医師に治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現率がプラセボ群では 50%であったのに対し、BG00012 群では 73%と多かった。BG00012 群にみられた発現率 5%以上の有害事象で、プラセボ群と比較して発現率が 3%以上高かった有害事象のうち最もよくみられたのは、潮紅（プラセボ群：4%、BG00012 群：33%）、ほてり（1%、6%）、消化管関連事象（下痢［7%、11%］、悪心［6%、10%］、上腹部痛［5%、9%］、腹痛［4%、7%］、及び嘔吐［2%、5%］）、皮膚関連事象（そう痒症［3%、7%］及び紅斑［<1%、5%］）、及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（2%、5%）であった。

BG00012 240 mg BID 群と TID 群間の有害事象の発現率に大きな差はみられなかった。BG00012 240 mg BID 群と TID 群で投与量に関連した有害事象は、下痢（プラセボ群：13%、BG00012 240 mg BID 群：15%、BG00012 240 mg TID 群：19%）、上腹部痛（7%、10%、13%）、胃腸障害（1%、2%、5%）の消化管関連事象をはじめ、蛋白尿（8%、9%、12%）、紅斑（1%、5%、8%）であった。しかし、下痢、上腹部痛、及び紅斑の重症度のみが、投与量とともにわずかに増加した。全般的に BG00012 240 mg BID 群と TID 群間の差は小さかった。

2.7.6.5.1.2.8.2 死亡

本試験では、試験期間中に発生した交通事故として報告された 2 例の死亡例がみられた。

1 例（被験者 136* ）は、BG00012 240 mg BID 群の RRMS を有する 5[redacted] 歳の女性で、既往歴はなかった。被験者は BG00012 240 mg BID、5 日間の投与を受け、投与 5 日目に自転車事故に巻き込まれ、入院した。被験者が飲酒運転によるドライバーとの衝突を避けようとして事故が発生したと報告された。入院する際に、CT 検査より硬膜下血腫及び脳挫傷がみられ、その後の CT 検査からも脳浮腫が認められた。被験者は昏睡状態が続いたため、長期介護施設に移送された。事故発生から 94 日後に被験者は死亡した。治験責任医師は交通事故及び外傷性脳損傷について、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

残りの 1 例（被験者 210* ）は、BG00012 240 mg TID 群の RRMS を有する 3[redacted] 歳の女性で、ベル麻痺を含む既往歴があった。被験者は BG00012 240 mg TID、61 日間の投与を受け、翌日に自動車事故に遭い、病院の到着時に死亡が確認された。事故前の被験者の行動に変化はみられなかった。被験者は治験薬の最終投与から 1 日後に死亡した。治験責任医師は交通事故について、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本被験者について、試験期間中にこの他の有害事象はみられなかった。

なお、死亡例の叙述については表 2.7.6.5.1.2.11.2-1 及び 5.3.5.1-2 109MS301, 14.3.3 項に示す。

2.7.6.5.1.2.8.3 その他の重篤な有害事象

SAE はプラセボ群の被験者の 21%、BG00012 群の被験者の 17%に発現し、同程度であった。治験責任医師に治験薬との因果関係を「関連あり」と判定された SAE は、プラセボ群、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群で低かった（各群 2%）。治験薬との因果関係を「関連あり」と判定されたプラセボ群の全ての SAE、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群の大半の SAE は 1 例（<1%）ごとに発現した。最もよくみられた SAE は多発性硬化症再発で、プラセボ群の 15%、BG00012 群

の 9%に発現し、その他の事象の発現率は 1%未満であった。BG00012 群で最もよくみられた SAE は消化管関連事象で、3 例以上に発現したのは胃炎及び胃腸炎（それぞれ、プラセボ群：0%、BG00012 群：1%未満）であった。2 例以下の被験者に発現したその他の消化管事象の SAE は、嘔吐、下腹部痛、胃腸障害、及び便秘（それぞれ 1%未満）であった。

なお、SAE がみられた被験者の叙述については 5.3.5.1-2 109MS301, 14.3.3 項に示す。

また、多発性硬化症再発のみの SAE がみられた被験者を除く叙述については、表 2.7.6.5.1.2.11.2-1 に示す。

2.7.6.5.1.2.8.4 中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群（13%）と BG00012 群（16%）で同様であった。投与中止に至った有害事象のうち、最もよくみられたのは多発性硬化症再発で、プラセボ群（8%）が BG00012 群（2%）よりも多く発現した。また、投与中止に至った有害事象のうち、プラセボ群よりも BG00012 群に多くみられたのは、潮紅及び胃腸障害の事象であったが、いずれの事象も発現率が 2%以下であった。

試験中止に至った有害事象は、BG00012 群（9%）の方がプラセボ群（5%）よりも多く発現した。BG00012 群及びプラセボ群の試験中止に至った有害事象の発現率は、ほとんどが 1%未満であった。

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 5.3.5.1-2 109MS301, 14.3.3 項に示す。

2.7.6.5.1.2.8.5 その他の重要な有害事象

感染の発現率はプラセボ群（65%）と BG00012 群（66%）で同程度であり、重篤な感染の発現率はプラセボ群及び BG00012 群でそれぞれ 2%と低かった。日和見性の感染は、BG00012 群にはみられなかった。

潜在的な虚血性の心血管系事象の発現率は低く、プラセボ群（1%未満）と BG00012 群（1%）で同様であった。治験薬と因果関係ありと判定された重篤な心血管系事象は報告されなかった。

悪性疾患の発現率は、プラセボ群及び BG00012 群でそれぞれ 1%未満及び 1%であった。プラセボ群及び BG00012 群でみられた悪性疾患の種類は、RRMS 患者で予想されるものと同様であった。

本試験期間中に 11 例から妊娠が報告され、その内訳は BG00012 群で 9 例（BG00012 240 mg BID 群：8 例、BG00012 240 mg TID 群：1 例）、プラセボ群で 2 例であった。BG00012 群のうち、BG00012 240 mg TID 群の被験者を含む 2 例が妊娠前に BG00012 の投与を 31 日以上中止した。

2.7.6.5.1.2.8.6 臨床検査値及びバイタルサイン

2.7.6.5.1.2.8.6.1 臨床検査

(1) 血液学的検査

血液学的検査値のベースライン時からの変動を表 2.7.6.5.1.2.8.6.1-1 に示す。

BG00012 群の方がプラセボ群よりも被験者の割合が増加した臨床検査項目として、低値へのシフトでは WBC 数（プラセボ群：7%、BG00012 群：21%）、リンパ球数（3%、31%）、好中球数（6%、11%）で、高値へのシフトでは好酸球数（3%、12%）であった。その他の白血球パラメーターで、高値又は低値にシフトした被験者の割合は、BG00012 群とプラセボ群で低く、同程度であった。

WBC パラメーターに対する BG00012 の影響はみられなかった。

ベースライン後の赤血球数又は血小板数が基準値から異常値へとシフトした被験者数は、BG00012 群とプラセボ群で少なく、同程度であった。

上記以外の血液学的検査において、臨床的に意義のある変動はみられなかった。

表 2.7.6.5.1.2.8.6.1-1　血液学的検査値のベースライン時からの変動

Page 1 of 2

Laboratory Parameters	Placebo Shift to Low (a)	Placebo Shift to High (b)	BG00012 240 mg BID Shift to Low (a)	BG00012 240 mg BID Shift to High (b)
WBC	26/396 (7)	92/395 (23)	85/392 (22)	75/382 (20)
Lymphocytes	12/399 (3)	14/403 (3)	140/395 (35)	6/400 (2)
Neutrophils	22/391 (6)	104/396 (26)	43/395 (11)	104/381 (27)
Monocytes	11/404 (3)	10/404 (2)	10/400 (3)	9/399 (2)
Eosinophils		14/401 (3)		50/400 (13)
Basophils		15/403 (4)		10/398 (3)
RBC	54/378 (14)	4/403 (<1)	73/382 (19)	3/400 (<1)
Hemoglobin	37/386 (10)	6/401 (1)	45/378 (12)	1/400 (<1)
Hematocrit	32/395 (8)	17/401 (4)	33/388 (9)	9/400 (2)
Platelets	6/400 (2)	48/388 (12)	16/399 (4)	35/378 (9)

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
2: Entries are number low (or high)/number at risk. Number at risk for shift to low (or high) is the number of subjects whose baseline value was not low (or high) and who had at least one post-baseline value. Numbers in parentheses are percentages based on number at risk.
(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.
(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.

SOURCE: BG12MS/109MS301/CSR/T-LB-SHIFTSUMM-HEM.SAS　　DATE: 05MAY2011

表 2.7.6.5.1.2.8.6.1-1　血液学的検査値のベースライン時からの変動

Page 2 of 2

Laboratory Parameters	BG00012 240 mg TID Shift to Low (a)	BG00012 240 mg TID Shift to High (b)	Total BG00012 Shift to Low (a)	Total BG00012 Shift to High (b)
WBC	78/401 (19)	82/385 (21)	163/793 (21)	157/767 (20)
Lymphocytes	106/402 (26)	3/403 (<1)	246/797 (31)	9/803 (1)
Neutrophils	43/402 (11)	117/381 (31)	86/797 (11)	221/762 (29)
Monocytes	8/405 (2)	12/403 (3)	18/805 (2)	21/802 (3)
Eosinophils		43/404 (11)		93/804 (12)
Basophils		8/404 (2)		18/802 (2)
RBC	83/384 (22)	5/405 (1)	156/766 (20)	8/805 (<1)
Hemoglobin	56/391 (14)	1/406 (<1)	101/769 (13)	2/806 (<1)
Hematocrit	55/399 (14)	5/404 (1)	88/787 (11)	14/804 (2)
Platelets	8/405 (2)	49/387 (13)	24/804 (3)	84/765 (11)

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
2: Entries are number low (or high)/number at risk. Number at risk for shift to low (or high) is the number of subjects whose baseline value was not low (or high) and who had at least one post-baseline value. Numbers in parentheses are percentages based on number at risk.
(a) Shift to low includes normal to low, high to low, and unknown to low.
(b) Shift to high includes normal to high, low to high, and unknown to high.

SOURCE: BG12MS/109MS301/CSR/T-LB-SHIFTSUMM-HEM.SAS　　DATE: 05MAY2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 12-6

(2) 血液化学的検査

BG00012 群ではプラセボ群と比較して全般的に肝トランスアミナーゼ上昇の発現率の増加が認められた。この増加は、主に投与初期（投与 1 ヵ月目～6 ヵ月目）に発現するという違いによるものであった。BG00012 群の大部分の被験者においてみられたベースライン後の肝トランスアミナーゼの最大値は軽度（ULN の 3 倍未満）であり、それに呼応する総ビリルビンの増加を伴うものではなかった。ALT 及び AST の ULN の 3 倍以上の増加の発現率は、プラセボ群でそれぞれ 3%及び 2%であり、BG00012 群でそれぞれ 6%及び 2%であった。ALT 及び AST の ULN の 5 倍超の増加の発現率は、プラセボ群及び BG00012 群のいずれにおいてもそれぞれ 2%及び 1%未満であった。Hy's law の基準を満たす被験者はみられず、肝不全を示す被験者も認められなかった。

(3) 尿検査

BG00012 群において、腎又は尿関連事象へのリスクの増加は認められなかった。蛋白尿（プラセボ群 8%、BG00012 群 11%）、ミクロアルブミン尿（3%、5%）、及び尿中アルブミン陽性（3%、6%）の発現率がプラセボ群と比較して BG00012 群で若干高かったものの、それらのほとんどが軽度で回復し、投与中止に至るものではなかった。

尿素窒素及びクレアチニンなどの腎機能検査において、プラセボ群と BG00012 群間で顕著な差は認められず、腎不全といった SAE もみられなかった。初期腎障害のバイオマーカーである尿中 B2M 及び微量アルブミンの評価では、プラセボ群と BG00012 群間で経時的な差や進行性のエビデンスを示すものはなかった。

原因不明の血尿が 2 回連続来院時にみられた被験者で実施した尿細胞診においても、異常は認められなかった。

2.7.6.5.1.2.8.6.2 バイタルサイン、身体的所見及び体重

プラセボ群及び BG00012 群の間にバイタルサイン又は体重に臨床的に意義のある差はみられなかった。QTc 間隔又はその他の ECG パラメーターにおいて、BG00012 群とプラセボ群の間に臨床的に関連のある差はみられなかった。

2.7.6.5.1.2.9 PD 評価

NQO-1 mRNA コピー数のベースライン時からの調整した変化率を表 2.7.6.5.1.2.9-1、調整した変化率（中央値）の推移を図 2.7.6.5.1.2.9-1 に示す。

BG00012 240 mg BID 群及び TID 群はプラセボ群と比較して、B2M に対して調整した NQO-1 値のベースライン時からの変化率の中央値が、投与 12 週目と投与 48 週目において顕著に増加した。プラセボ群の投与 12 週目及び投与 48 週目のベースライン時からの変化率の中央値はそれぞれ 4.47%及び 0.00%であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群ではそれぞれ 15.55%及び 14.03%で、プラセボ群と比較して p=0.0194 及び p=0.0064 であった。また BG00012 240 mg TID 群ではそれぞれ、28.95%及び 13.14%で、プラセボ群と比較して p<0.0001 及び p=0.0003 であった。

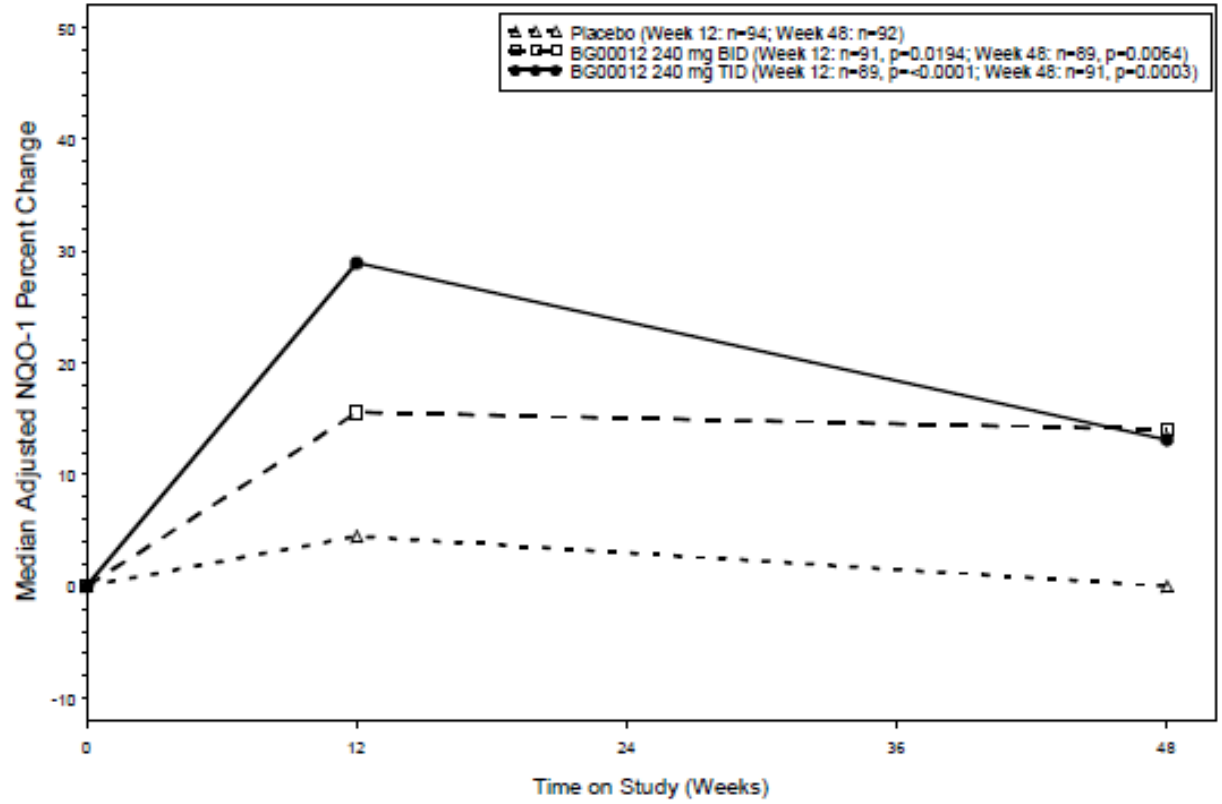
表 2.7.6.5.1.2.9-1　NQO-1 mRNA コピー数のベースライン時からの調整した変化率

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Week 12			
n	94	91	89
Mean	-1.00	9.81	35.32
SD	35.885	68.539	76.825
Median	4.47	15.55	28.95
Min, Max	-126.6, 75.4	-254.1, 259.6	-205.9, 461.1
p-value (a)		0.0194	<0.0001
Week 48			
n	92	89	91
Mean	-11.13	-4.36	9.51
SD	61.791	138.011	80.804
Median	0.00	14.03	13.14
Min, Max	-271.6, 228.1	-1060.9, 306.4	-441.1, 267.0
p-value (a)		0.0064	0.0003

Note 1: Adjusted percent change from baseline = percent change from baseline for NQO-1 - percent change from baseline for B2M at the same timepoint.
2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
(a) P-value for comparison between the active and placebo groups, based on analysis of variance (ANOVA) on ranked data.

SOURCE: BG12MS/109MS301/CSR/T-PD-NQO1-VIS.SAS　　DATE: 15DEC2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-31



Note 1: Adjusted percent change from baseline = percent change from baseline for NQO-1 - percent change from baseline for B2M at the same timepoint.
2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
3: P-value for comparison between the active and placebo groups, based on analysis of variance (ANOVA) on ranked data.
SOURCE: BG12MS/109MS301/CSR/F-PD-NQO1-PCHG.SAS DATE: 20DEC2011

図 2.7.6.5.1.2.9-1　NQO-1 mRNA コピー数のベースライン時からの調整した変化率（中央値）の推移

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Figure 11-15

HO-1 mRNA コピー数のベースライン時からの調整した変化率を表 2.7.6.5.1.2.9-2、調整した変化率（中央値）の推移を投与群ごとに図 2.7.6.5.1.2.9-2 に示す。

プラセボ群と比較して、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群の B2M に対して調整した HO-1 値のベースライン時からの変化率にわずかな増加がみられた。BG00012 240 mg BID 群で最も顕著に増加がみられたのは投与 48 週目で、変化率の中央値はプラセボ群で 11.53%、BG00012 240 mg BID 群で 22.62%であったが、統計学的な有意差は認められなかった（p=0.1486）。

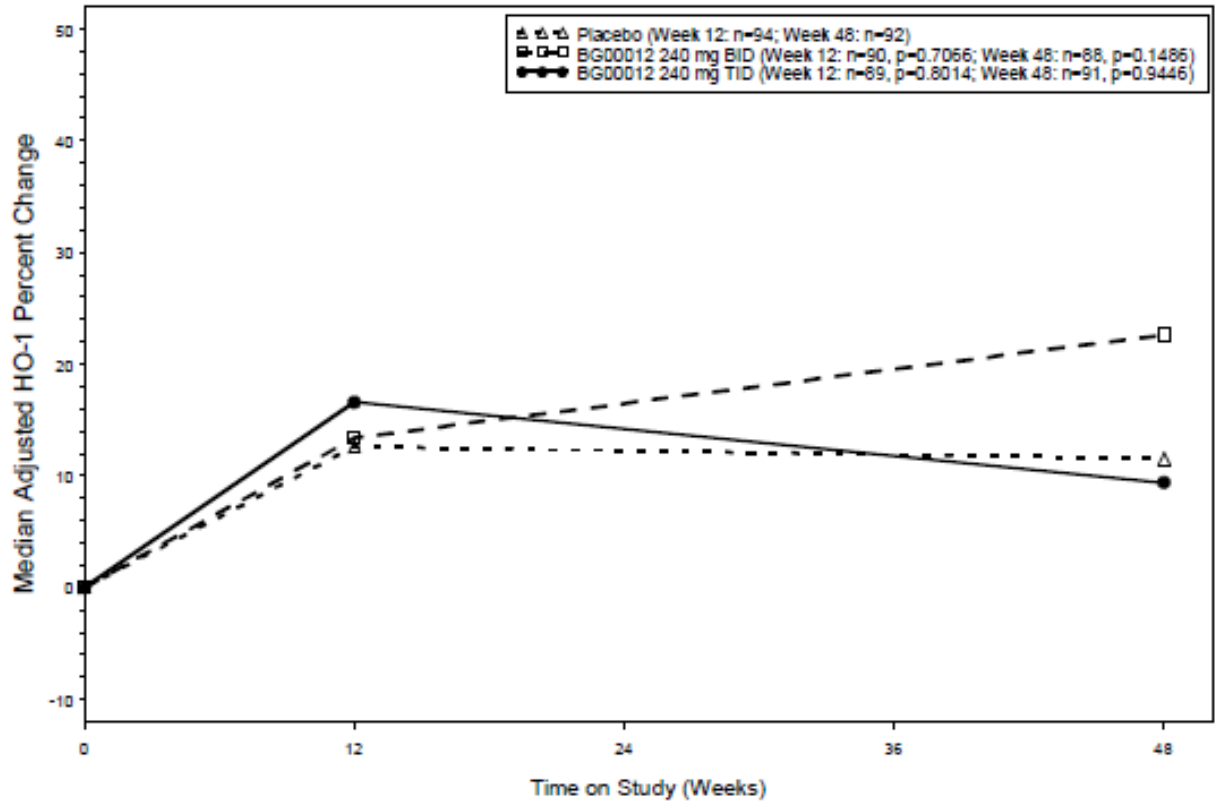
表 2.7.6.5.1.2.9-2　HO-1 mRNA コピー数のベースライン時からの調整した変化率

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Week 12			
n	94	90	89
Mean	26.36	7.45	26.10
SD	87.049	96.566	101.114
Median	12.61	13.39	16.60
Min, Max	-196.9, 427.8	-327.0, 282.3	-200.3, 580.5
p-value (a)		0.7066	0.8014
Week 48			
n	92	88	91
Mean	1.15	12.34	3.68
SD	101.709	181.915	107.699
Median	11.53	22.62	9.42
Min, Max	-330.8, 295.0	-1183.3, 615.9	-373.8, 461.2
p-value (a)		0.1486	0.9446

Note 1: Adjusted percent change from baseline = percent change from baseline for HO-1 - percent change from baseline for B2M at the same timepoint.
2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
(a) P-value for comparison between the active and placebo groups, based on analysis of variance (ANOVA) on ranked data.

SOURCE: BG12MS/109MS301/CSR/T-PD-HO1-VIS.SAS　　DATE: 15DEC2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 11-32



Note 1: Adjusted percent change from baseline = percent change from baseline for HO-1 - percent change from baseline for B2M at the same timepoint.
2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
3: P-value for comparison between the active and placebo groups, based on analysis of variance (ANOVA) on ranked data.
SOURCE: BG12MS/109MS301/CSR/F-PD-HO1-PCHG.SAS DATE: 20DEC2011

図 2.7.6.5.1.2.9-2　HO-1 mRNA コピー数のベースライン時からの調整した変化率（中央値）の推移
Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Figure 11-16

2.7.6.5.1.2.10 結論

要約すると、109MS301 試験は BG00012 の 120 mg カプセル剤 2 個（240 mg）を BID、又は TID で 2 年間投与したときにプラセボ群と比較して、再発の発現率及び 12 週間持続する障害進行のリスクを顕著に低減させられるか、並びに疾患活動のほぼ全ての MRI 測定項目に強い効果を持つかについて検討した。BG00012 は、あらかじめ規定された全ての部分集団に対して効果を示した。その上、強い効果が投与 6 ヵ月目という早い時期からみられ、試験期間を通じて維持された。BG00012 の各投与量で良好な安全性プロファイルが示され、本試験期間中に感染又は悪性疾患のリスクの上昇はみられなかった。潮紅及び消化管関連事象を含む一般的な有害事象の発現率は、時間経過とともに減少した。これより、本試験の結果から BG00012 は経口投与であることの利便性を持ち、強力な有効性、良好な忍容性と安全性プロファイルを併せ持つ治療法の選択肢を MS 患者に提供する可能性が示された。

2.7.6.5.1.2.11 付表

2.7.6.5.1.2.11.1 本試験でみられた全ての有害事象の一覧

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1 本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
Number of subjects in safety population	408 (100)	410 (100)	416 (100)	826 (100)
Number of subjects with an event	387 (95)	395 (96)	396 (95)	791 (96)
感染症および寄生虫症	264 (65)	263 (64)	281 (68)	544 (66)
鼻咽頭炎	101 (25)	108 (26)	109 (26)	217 (26)
上気道感染	53 (13)	63 (15)	51 (12)	114 (14)
尿路感染	53 (13)	55 (13)	54 (13)	109 (13)
インフルエンザ	39 (10)	34 (8)	48 (12)	82 (10)
副鼻腔炎	20 (5)	17 (4)	34 (8)	51 (6)
胃腸炎	21 (5)	28 (7)	21 (5)	49 (6)
気管支炎	18 (4)	21 (5)	26 (6)	47 (6)
咽頭炎	18 (4)	18 (4)	16 (4)	34 (4)
鼻炎	19 (5)	12 (3)	16 (4)	28 (3)
ウイルス感染	14 (3)	14 (3)	13 (3)	27 (3)
膀胱炎	13 (3)	6 (1)	16 (4)	22 (3)
口腔ヘルペス	14 (3)	14 (3)	8 (2)	22 (3)
気道感染	5 (1)	11 (3)	10 (2)	21 (3)
喉頭炎	2 (<1)	8 (2)	7 (2)	15 (2)
中耳炎	1 (<1)	6 (1)	8 (2)	14 (2)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
感染性結膜炎	2 (<1)	6 (1)	7 (2)	13 (2)
ウイルス性胃腸炎	8 (2)	6 (1)	7 (2)	13 (2)
腟感染	2 (<1)	9 (2)	4 (<1)	13 (2)
耳感染	8 (2)	2 (<1)	9 (2)	11 (1)
歯膿瘍	5 (1)	6 (1)	5 (1)	11 (1)
消化管感染	7 (2)	3 (<1)	7 (2)	10 (1)
ウイルス性上気道感染	5 (1)	6 (1)	4 (<1)	10 (1)
帯状疱疹	6 (1)	3 (<1)	6 (1)	9 (1)
扁桃炎	2 (<1)	4 (<1)	5 (1)	9 (1)
外陰腟真菌感染	6 (1)	6 (1)	3 (<1)	9 (1)
下気道感染	5 (1)	2 (<1)	6 (1)	8 (<1)
麦粒腫	2 (<1)	4 (<1)	3 (<1)	7 (<1)
気管炎	1 (<1)	5 (1)	2 (<1)	7 (<1)
外陰部腟カンジダ症	3 (<1)	4 (<1)	3 (<1)	7 (<1)
歯感染	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	6 (<1)
せつ	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
肺炎	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
蜂巣炎	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
ウイルス性消化管感染	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
単純ヘルペス	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
外耳炎	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
レンサ球菌性咽頭炎	6 (1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
咽頭扁桃炎	0	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
急性扁桃炎	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
細菌性結膜炎	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
遊走性紅斑	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
陰部ヘルペス	2 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
シラミ寄生	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
爪真菌症	1 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
口腔カンジダ症	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
ウイルス性気道感染	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
皮下組織膿瘍	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
癜風	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
細菌性膣炎	2 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
細菌尿	0	0	2 (<1)	2 (<1)
眼感染	2 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
毛包炎	4 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
真菌感染	2 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
性器カンジダ症	0	2 (<1)	0	2 (<1)
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	2 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
咬傷感染	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
伝染性単核症	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
限局性感染	2 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
口腔真菌感染	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
歯周感染	2 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
術後創感染	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
陰嚢膿瘍	0	0	2 (<1)	2 (<1)
気管気管支炎	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
細菌性上気道感染	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
急性副鼻腔炎	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
虫垂炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
無症候性細菌尿	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
ボレリア感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)
乳房膿瘍	0	0	1 (<1)	1 (<1)
気管支肺炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
カンジダ症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
ウイルス性結膜炎	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
憩室炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
感染性湿疹	0	0	1 (<1)	1 (<1)
エプスタイン・バーウイルス感染	0	0	1 (<1)	1 (<1)
大腸菌性尿路感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)
ノロウイルス性胃腸炎	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
細菌性性器感染	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
泌尿生殖器感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)
ヘリコバクター感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)
神経合併症を伴う帯状疱疹感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)
眼帯状疱疹	0	0	1 (<1)	1 (<1)
膿痂疹	0	0	1 (<1)	1 (<1)
切開部位感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)
感染性皮脂嚢腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
感染	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ライム病	0	0	1 (<1)	1 (<1)
乳腺炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
マイコプラズマ感染	0	0	1 (<1)	1 (<1)
精巣炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
爪囲炎	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
扁桃周囲膿瘍	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ウイルス感染後疲労症候群	0	1 (<1)	0	1 (<1)
歯髄炎	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
膿皮症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
膿疱性皮疹	0	1 (<1)	0	1 (<1)
卵管卵巣炎	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
細菌性副鼻腔炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
ブドウ球菌感染	0	0	1 (<1)	1 (<1)
足部白癬	4 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
腸チフス熱	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ガードネレラ菌性膣炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
ウイルス性咽頭炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
ウイルス性鼻炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
外陰部膿瘍	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
外陰部炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
膿瘍	1 (<1)	0	0	0
顎膿瘍	1 (<1)	0	0	0
四肢膿瘍	1 (<1)	0	0	0
肛門膿瘍	1 (<1)	0	0	0
細菌感染	1 (<1)	0	0	0
熱傷部感染	1 (<1)	0	0	0
感染性下痢	1 (<1)	0	0	0
熱性感染症	1 (<1)	0	0	0
真菌性消化管感染	1 (<1)	0	0	0
歯肉感染	2 (<1)	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (<1)	0	0	0
感染性嚢腫	1 (<1)	0	0	0
迷路炎	2 (<1)	0	0	0

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
パラインフルエンザウイルス感染	1 (<1)	0	0	0
骨盤内炎症性疾患	1 (<1)	0	0	0
細菌性咽頭炎	1 (<1)	0	0	0
毛巣嚢胞	1 (<1)	0	0	0
腎盂腎炎	1 (<1)	0	0	0
ライター症候群	1 (<1)	0	0	0
猩紅熱	1 (<1)	0	0	0
敗血症	1 (<1)	0	0	0
レンサ球菌感染	1 (<1)	0	0	0
消化器結核	1 (<1)	0	0	0
細菌性尿路感染	2 (<1)	0	0	0
尿路性敗血症	2 (<1)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (2)	17 (4)	20 (5)	37 (4)
皮膚乳頭腫	0	4 (<1)	4 (<1)	8 (<1)
脂肪腫	0	3 (<1)	4 (<1)	7 (<1)
メラノサイト性母斑	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
線維腫	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
子宮平滑筋腫	2 (<1)	0	3 (<1)	3 (<1)
肺新生物	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
甲状腺新生物	0	2 (<1)	0	2 (<1)
基底細胞癌	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
肺の良性新生物	0	1 (<1)	0	1 (<1)
乳癌	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
子宮頚部癌	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血管腫	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
肝臓血管腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
神経鞘腫	0	1 (<1)	0	1 (<1)
乳頭腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
腎新生物	0	1 (<1)	0	1 (<1)
脂漏性角化症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
移行上皮癌	0	1 (<1)	0	1 (<1)
外陰腟ヒト乳頭腫ウイルス感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)
口腔新生物	1 (<1)	0	0	0
良性副甲状腺腫瘍	1 (<1)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	17 (4)	29 (7)	32 (8)	61 (7)
リンパ球減少症	1 (<1)	14 (3)	13 (3)	27 (3)
貧血	6 (1)	6 (1)	8 (2)	14 (2)
白血球減少症	1 (<1)	4 (<1)	8 (2)	12 (1)
好中球増加症	3 (<1)	4 (<1)	3 (<1)	7 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
好酸球増加症	1 (<1)	1 (<1)	5 (1)	6 (<1)
白血球増加症	1 (<1)	6 (1)	0	6 (<1)
リンパ節症	2 (<1)	0	5 (1)	5 (<1)
鉄欠乏性貧血	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
好中球減少症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
正色素性正球性貧血	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血小板減少症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
低色素性貧血	1 (<1)	0	0	0
リンパ節炎	1 (<1)	0	0	0
小球性貧血	1 (<1)	0	0	0
血小板増加症	1 (<1)	0	0	0
免疫系障害	11 (3)	18 (4)	10 (2)	28 (3)
過敏症	0	11 (3)	6 (1)	17 (2)
食物アレルギー	0	4 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
季節性アレルギー	7 (2)	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
アナフィラキシー様反応	0	0	1 (<1)	1 (<1)
造影剤アレルギー	0	1 (<1)	0	1 (<1)
薬物過敏症	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
家塵アレルギー	2 (<1)	0	0	0

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
内分泌障害	3 (<1)	5 (1)	8 (2)	13 (2)
甲状腺腫	0	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
甲状腺機能低下症	2 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
自己免疫性甲状腺炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
間脳性内分泌障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
副甲状腺機能亢進症	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
続発性副甲状腺機能亢進症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
甲状腺機能亢進症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
エストロゲン欠乏症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
甲状腺腫瘤	0	0	1 (<1)	1 (<1)
代謝および栄養障害	37 (9)	27 (7)	33 (8)	60 (7)
食欲減退	9 (2)	10 (2)	10 (2)	20 (2)
高コレステロール血症	2 (<1)	5 (1)	4 (<1)	9 (1)
ビタミンD欠乏	5 (1)	5 (1)	4 (<1)	9 (1)
高血糖	6 (1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
鉄欠乏	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
糖尿病	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
耐糖能障害	0	0	2 (<1)	2 (<1)
高脂血症	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	2 (<1)	2 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
異常体重減少	0	0	1 (<1)	1 (<1)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
脂質異常症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
高ナトリウム血症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
高トリグリセリド血症	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
低血糖症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
低カリウム血症	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
過小食	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ビタミン欠乏症	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
食欲亢進	0	1 (<1)	0	1 (<1)
亜鉛欠乏	0	0	1 (<1)	1 (<1)
脱水	1 (<1)	0	0	0
痛風	1 (<1)	0	0	0
高カルシウム血症	1 (<1)	0	0	0
ビタミンD過剰症	1 (<1)	0	0	0
多飲症	1 (<1)	0	0	0
精神障害	86 (21)	76 (19)	89 (21)	165 (20)
うつ病	33 (8)	29 (7)	33 (8)	62 (8)
不眠症	19 (5)	20 (5)	20 (5)	40 (5)
不安	13 (3)	15 (4)	16 (4)	31 (4)
抑うつ気分	10 (2)	9 (2)	7 (2)	16 (2)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
睡眠障害	8 (2)	5 (1)	7 (2)	12 (1)
気分動揺	2 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	5 (<1)
パニック発作	0	0	4 (<1)	4 (<1)
ストレス	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
神経過敏	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
感情不安定	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
感情障害	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
抑うつ症状	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
初期不眠症	0	0	2 (<1)	2 (<1)
リビドー減退	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
大うつ病	0	0	2 (<1)	2 (<1)
神経症	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
自殺念慮	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
異常行動	0	1 (<1)	0	1 (<1)
異常な夢	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
抑うつ気分を伴う適応障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
不安障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
燃え尽き症候群	0	1 (<1)	0	1 (<1)
転換性障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
性的興奮障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
情動障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
多幸気分	0	1 (<1)	0	1 (<1)
全般性不安障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
幻聴	0	1 (<1)	0	1 (<1)
リビド消失	0	1 (<1)	0	1 (<1)
躁病	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
気分変化	0	0	1 (<1)	1 (<1)
自己愛性人格障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
パニック障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
人格変化	0	1 (<1)	0	1 (<1)
人格障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
精神症状	0	1 (<1)	0	1 (<1)
精神病性障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
落ち着きのなさ	0	1 (<1)	0	1 (<1)
攻撃性	1 (<1)	0	0	0
激越	1 (<1)	0	0	0
気晴らし食い	1 (<1)	0	0	0
精神緩慢	1 (<1)	0	0	0
錯乱状態	1 (<1)	0	0	0
不快気分	1 (<1)	0	0	0
幻覚	1 (<1)	0	0	0
悪夢	1 (<1)	0	0	0

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
強迫性障害	1 (<1)	0	0	0
タバコ乱用	1 (<1)	0	0	0
神経系障害	286 (70)	242 (59)	230 (55)	472 (57)
多発性硬化症再発	189 (46)	111 (27)	114 (27)	225 (27)
頭痛	80 (20)	81 (20)	80 (19)	161 (19)
錯感覚	38 (9)	35 (9)	38 (9)	73 (9)
感覚鈍麻	27 (7)	20 (5)	24 (6)	44 (5)
浮動性めまい	23 (6)	19 (5)	22 (5)	41 (5)
灼熱感	5 (1)	14 (3)	16 (4)	30 (4)
片頭痛	15 (4)	14 (3)	16 (4)	30 (4)
筋痙直	16 (4)	10 (2)	9 (2)	19 (2)
平衡障害	6 (1)	8 (2)	9 (2)	17 (2)
異常感覚	5 (1)	11 (3)	3 (<1)	14 (2)
感覚障害	7 (2)	6 (1)	7 (2)	13 (2)
振戦	9 (2)	9 (2)	4 (<1)	13 (2)
多発性硬化症	11 (3)	3 (<1)	7 (2)	10 (1)
傾眠	5 (1)	4 (<1)	6 (1)	10 (1)
緊張性頭痛	4 (<1)	4 (<1)	6 (1)	10 (1)
レルミット徴候	4 (<1)	2 (<1)	6 (1)	8 (<1)
神経痛	4 (<1)	5 (1)	3 (<1)	8 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
構語障害	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	7 (<1)
健忘	4 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	6 (<1)
味覚異常	1 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
坐骨神経痛	5 (1)	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
前兆を伴う片頭痛	2 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
失神寸前の状態	4 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
失神	4 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	5 (<1)
運動失調	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
注意力障害	0	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
知覚過敏	4 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
記憶障害	4 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
不随意性筋収縮	0	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
三叉神経痛	4 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
反射亢進	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
神経圧迫	1 (<1)	0	3 (<1)	3 (<1)
眼振	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
ウートホフ現象	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
帯状感	0	0	2 (<1)	2 (<1)
手根管症候群	3 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
認知障害	0	0	2 (<1)	2 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
痙攣	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
協調運動異常	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
振動覚低下	2 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
てんかん	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
頭部動揺	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
過眠症	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
肋間神経痛	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
腰髄神経根障害	0	2 (<1)	0	2 (<1)
運動機能障害	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
神経学的症状	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
視神経炎	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
一過性脳虚血発作	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
味覚消失	0	0	1 (<1)	1 (<1)
失認症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
意識変容状態	0	0	1 (<1)	1 (<1)
自律神経失調	0	0	1 (<1)	1 (<1)
小脳症候群	0	0	1 (<1)	1 (<1)
頚髄神経根痛	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
頚原性頭痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
概日リズム睡眠障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
不器用	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
よだれ	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
ジスキネジー	0	1 (<1)	0	1 (<1)
ジストニー	0	1 (<1)	0	1 (<1)
てんかんの前兆	0	1 (<1)	0	1 (<1)
蟻走感	0	0	1 (<1)	1 (<1)
舌咽神経痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
大発作痙攣	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
片側頭痛	3 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
虚血性脳卒中	0	0	1 (<1)	1 (<1)
嗜眠	0	0	1 (<1)	1 (<1)
意識消失	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
感覚異常性大腿神経痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
腓骨神経麻痺	0	1 (<1)	0	1 (<1)
睡眠の質低下	0	1 (<1)	0	1 (<1)
下肢静止不能症候群	5 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)
逆行性健忘	0	1 (<1)	0	1 (<1)
二次性進行型多発性硬化症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
鎮静	0	0	1 (<1)	1 (<1)
会話障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
舌の麻痺	0	1 (<1)	0	1 (<1)
一過性全健忘	0	0	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
横静脈洞血栓症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
尺骨神経管症候群	0	1 (<1)	0	1 (<1)
血管性頭痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
第７脳神経麻痺	0	1 (<1)	0	1 (<1)
視野欠損	0	1 (<1)	0	1 (<1)
異痛症	1 (<1)	0	0	0
中枢神経系病変	1 (<1)	0	0	0
頚腕症候群	1 (<1)	0	0	0
複雑部分発作	1 (<1)	0	0	0
脳症	1 (<1)	0	0	0
顔面不全麻痺	1 (<1)	0	0	0
顔面痙攣	1 (<1)	0	0	0
痙性歩行	1 (<1)	0	0	0
不全片麻痺	1 (<1)	0	0	0
筋緊張亢進	1 (<1)	0	0	0
筋緊張低下	1 (<1)	0	0	0
不全単麻痺	1 (<1)	0	0	0
単麻痺	1 (<1)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (<1)	0	0	0
後頭神経痛	1 (<1)	0	0	0
嗅覚錯誤	1 (<1)	0	0	0

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
錐体路症候群	1 (<1)	0	0	0
片頭痛発作重積	1 (<1)	0	0	0
温度覚鈍麻	1 (<1)	0	0	0
振動覚亢進	1 (<1)	0	0	0
眼障害	50 (12)	44 (11)	47 (11)	91 (11)
霧視	14 (3)	10 (2)	10 (2)	20 (2)
眼痛	10 (2)	5 (1)	9 (2)	14 (2)
視力障害	2 (<1)	5 (1)	5 (1)	10 (1)
視力低下	1 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
眼瞼痙攣	4 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
複視	8 (2)	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
眼乾燥	1 (<1)	5 (1)	0	5 (<1)
眼瞼炎	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
失明	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
霰粒腫	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
アレルギー性結膜炎	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
眼充血	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
ブドウ膜炎	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
硝子体浮遊物	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
白内障	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
結膜炎	3 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
眼出血	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
眼刺激	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
眼瞼下垂	0	0	2 (<1)	2 (<1)
流涙増加	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
羞明	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
光視症	0	2 (<1)	0	2 (<1)
屈折障害	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
眼の異常感	0	0	1 (<1)	1 (<1)
黒内障	0	1 (<1)	0	1 (<1)
眼精疲労	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
アレルギー性眼瞼炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
眼瞼湿疹	0	1 (<1)	0	1 (<1)
眼そう痒症	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
眼部腫脹	0	0	1 (<1)	1 (<1)
眼瞼障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
眼瞼浮腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
緑内障	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
角膜炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
瞼板腺炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
夜盲	0	0	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
眼球運動失調	0	1 (<1)	0	1 (<1)
開放隅角緑内障	0	0	1 (<1)	1 (<1)
眼筋麻痺	0	0	1 (<1)	1 (<1)
動揺視	0	1 (<1)	0	1 (<1)
乾燥症候群	0	1 (<1)	0	1 (<1)
一過性失明	1 (<1)	0	0	0
結膜出血	1 (<1)	0	0	0
結膜刺激	1 (<1)	0	0	0
眼瞼紅斑	1 (<1)	0	0	0
眼の障害	1 (<1)	0	0	0
眼瞼刺激	1 (<1)	0	0	0
黄斑浮腫	1 (<1)	0	0	0
閃輝暗点	1 (<1)	0	0	0
耳および迷路障害	28 (7)	27 (7)	44 (11)	71 (9)
回転性めまい	15 (4)	13 (3)	29 (7)	42 (5)
耳痛	3 (<1)	4 (<1)	5 (1)	9 (1)
耳鳴	4 (<1)	2 (<1)	7 (2)	9 (1)
頭位性回転性めまい	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
耳不快感	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
聴覚過敏	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
聴力低下	2 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
乗物酔い	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
耳垢栓塞	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
難聴	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
感音性難聴	0	1 (<1)	0	1 (<1)
耳閉	0	0	1 (<1)	1 (<1)
耳管障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
耳管機能障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
外耳障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
前庭障害	1 (<1)	0	0	0
心臓障害	23 (6)	22 (5)	28 (7)	50 (6)
動悸	8 (2)	5 (1)	5 (1)	10 (1)
頻脈	4 (<1)	4 (<1)	6 (1)	10 (1)
狭心症	0	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
第一度房室ブロック	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
洞性頻脈	2 (<1)	0	4 (<1)	4 (<1)
上室性期外収縮	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
心室性期外収縮	4 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
左脚ブロック	0	0	2 (<1)	2 (<1)
期外収縮	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
洞性徐脈	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
急性冠動脈症候群	0	0	1 (<1)	1 (<1)
心房細動	0	0	1 (<1)	1 (<1)
徐脈	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
右脚ブロック	0	1 (<1)	0	1 (<1)
心不全	0	0	1 (<1)	1 (<1)
うっ血性心不全	0	0	1 (<1)	1 (<1)
心筋症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
伝導障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
僧帽弁逸脱	0	0	1 (<1)	1 (<1)
結節性調律	0	0	1 (<1)	1 (<1)
頻脈性不整脈	0	0	1 (<1)	1 (<1)
心筋虚血	1 (<1)	0	0	0
発作性頻脈	1 (<1)	0	0	0
血管障害	45 (11)	193 (47)	168 (40)	361 (44)
潮紅	20 (5)	154 (38)	132 (32)	286 (35)
ほてり	8 (2)	31 (8)	29 (7)	60 (7)
高血圧	12 (3)	7 (2)	9 (2)	16 (2)
低血圧	2 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
静脈瘤	0	4 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
充血	0	0	3 (<1)	3 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
血腫	3 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
静脈炎	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
静脈不全	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
血管障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
深部静脈血栓症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
高血圧クリーゼ	0	0	1 (<1)	1 (<1)
微小血管症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
末梢冷感	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
末梢性虚血	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
レイノー現象	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
静脈痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
起立性低血圧	1 (<1)	0	0	0
蒼白	1 (<1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	68 (17)	70 (17)	73 (18)	143 (17)
口腔咽頭痛	19 (5)	25 (6)	21 (5)	46 (6)
咳嗽	18 (4)	22 (5)	19 (5)	41 (5)
鼻漏	5 (1)	10 (2)	7 (2)	17 (2)
鼻閉	3 (<1)	8 (2)	3 (<1)	11 (1)
呼吸困難	4 (<1)	3 (<1)	5 (1)	8 (<1)
喘息	2 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	6 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
アレルギー性鼻炎	7 (2)	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
副鼻腔うっ血	1 (<1)	0	5 (1)	5 (<1)
鼻出血	3 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
息詰まり	2 (<1)	0	3 (<1)	3 (<1)
上気道うっ血	1 (<1)	0	3 (<1)	3 (<1)
上気道咳症候群	3 (<1)	0	3 (<1)	3 (<1)
アレルギー性咽頭炎	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
咽喉乾燥	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
湿性咳嗽	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
気道うっ血	3 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
喘鳴	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
アレルギー性気管支炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
息詰まり感	0	1 (<1)	0	1 (<1)
労作性呼吸困難	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
しゃっくり	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
過換気	0	0	1 (<1)	1 (<1)
鼻浮腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
口腔咽頭プラーク	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
口腔咽頭腫脹	0	0	1 (<1)	1 (<1)
咽頭嚢腫	0	1 (<1)	0	1 (<1)
咽頭紅斑	0	1 (<1)	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
咽頭腫瘤	0	0	1 (<1)	1 (<1)
胸水	0	1 (<1)	0	1 (<1)
胸膜炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
誤嚥性肺炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
ラ音	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
呼吸抑制	0	1 (<1)	0	1 (<1)
呼吸障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
気道の炎症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
副鼻腔障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (<1)	1 (<1)
咽喉刺激感	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
咽喉絞扼感	0	0	1 (<1)	1 (<1)
声帯の炎症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
声帯ポリープ	0	0	1 (<1)	1 (<1)
慢性気管支炎	1 (<1)	0	0	0
発声障害	2 (<1)	0	0	0
上気道分泌増加	1 (<1)	0	0	0
口腔咽頭水疱形成	1 (<1)	0	0	0
低音性連続性ラ音	3 (<1)	0	0	0
扁桃障害	1 (<1)	0	0	0
上気道の炎症	1 (<1)	0	0	0

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
胃腸障害	173 (42)	214 (52)	227 (55)	441 (53)
下痢	55 (13)	62 (15)	78 (19)	140 (17)
悪心	38 (9)	53 (13)	54 (13)	107 (13)
上腹部痛	28 (7)	40 (10)	52 (13)	92 (11)
腹痛	22 (5)	46 (11)	37 (9)	83 (10)
嘔吐	24 (6)	40 (10)	30 (7)	70 (8)
消化不良	12 (3)	23 (6)	24 (6)	47 (6)
便秘	19 (5)	14 (3)	18 (4)	32 (4)
胃腸障害	6 (1)	9 (2)	20 (5)	29 (4)
歯痛	14 (3)	12 (3)	15 (4)	27 (3)
胃食道逆流性疾患	7 (2)	8 (2)	16 (4)	24 (3)
胃炎	6 (1)	12 (3)	11 (3)	23 (3)
腹部不快感	9 (2)	12 (3)	8 (2)	20 (2)
口内乾燥	6 (1)	14 (3)	5 (1)	19 (2)
鼓腸	8 (2)	8 (2)	7 (2)	15 (2)
腹部膨満	8 (2)	4 (<1)	9 (2)	13 (2)
痔核	6 (1)	6 (1)	6 (1)	12 (1)
齲歯	2 (<1)	2 (<1)	5 (1)	7 (<1)
歯周炎	2 (<1)	0	7 (2)	7 (<1)
嚥下障害	4 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	6 (<1)
おくび	0	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
下腹部痛	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
便意切迫	0	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
小腸炎	0	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
便失禁	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
裂孔ヘルニア	1 (<1)	4 (<1)	0	4 (<1)
逆流性食道炎	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
心窩部不快感	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
食中毒	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
排便回数増加	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
歯肉炎	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
口の感覚鈍麻	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
流涎過多	0	3 (<1)	0	3 (<1)
埋伏歯	0	0	3 (<1)	3 (<1)
腹部ヘルニア	0	2 (<1)	0	2 (<1)
大腸炎	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
十二指腸潰瘍	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
胃障害	2 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
過敏性腸症候群	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
食道炎	0	2 (<1)	0	2 (<1)
腹部硬直	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
異常便	0	1 (<1)	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
唾液欠乏	0	1 (<1)	0	1 (<1)
便習慣変化	0	0	1 (<1)	1 (<1)
口唇炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
結腸ポリープ	0	1 (<1)	0	1 (<1)
腸憩室	0	0	1 (<1)	1 (<1)
十二指腸ポリープ	0	1 (<1)	0	1 (<1)
変色便	0	0	1 (<1)	1 (<1)
出血性胃炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
消化器痛	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
歯肉嚢胞	0	0	1 (<1)	1 (<1)
歯肉障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
歯肉痛	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
舌炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
吐血	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血便排泄	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
胃酸過多	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
腸管ポリープ	0	1 (<1)	0	1 (<1)
口唇水疱	0	1 (<1)	0	1 (<1)
弛緩歯	0	1 (<1)	0	1 (<1)
腰ヘルニア	0	0	1 (<1)	1 (<1)
マロリー・ワイス症候群	0	1 (<1)	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
口腔内潰瘍形成	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
神経因性腸	0	0	1 (<1)	1 (<1)
食道痙攣	0	0	1 (<1)	1 (<1)
口腔内痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
膵脂肪腫症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
口の錯感覚	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
消化性潰瘍	0	0	1 (<1)	1 (<1)
直腸出血	0	1 (<1)	0	1 (<1)
口内炎	3 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
舌腫脹	0	1 (<1)	0	1 (<1)
舌障害	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
地図状舌	0	1 (<1)	0	1 (<1)
歯の障害	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
歯の磨耗	0	1 (<1)	0	1 (<1)
歯の脱落	0	1 (<1)	0	1 (<1)
裂肛	1 (<1)	0	0	0
アフタ性口内炎	1 (<1)	0	0	0
便通不規則	1 (<1)	0	0	0
呼気臭	1 (<1)	0	0	0
口唇のひび割れ	1 (<1)	0	0	0
潰瘍性大腸炎	1 (<1)	0	0	0

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
十二指腸胃逆流	1 (<1)	0	0	0
胃ポリープ	1 (<1)	0	0	0
胃腸出血	1 (<1)	0	0	0
歯肉出血	1 (<1)	0	0	0
歯肉腫脹	1 (<1)	0	0	0
口唇乾燥	1 (<1)	0	0	0
腹膜出血	1 (<1)	0	0	0
肛門周囲痛	1 (<1)	0	0	0
逆流性胃炎	1 (<1)	0	0	0
舌乾燥	1 (<1)	0	0	0
臍ヘルニア	1 (<1)	0	0	0
肝胆道系障害	6 (1)	8 (2)	8 (2)	16 (2)
肝障害	0	2 (<1)	5 (1)	7 (<1)
肝細胞融解性肝炎	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
胆石症	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
胆嚢浮腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
肝嚢胞	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
脂肪肝	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
胆汁うっ滞性肝炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
高トランスアミナーゼ血症	0	1 (<1)	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
胆管結石	1 (<1)	0	0	0
肝炎	1 (<1)	0	0	0
高ビリルビン血症	2 (<1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	94 (23)	144 (35)	146 (35)	290 (35)
そう痒症	19 (5)	42 (10)	34 (8)	76 (9)
発疹	13 (3)	34 (8)	27 (6)	61 (7)
紅斑	5 (1)	20 (5)	33 (8)	53 (6)
多汗症	7 (2)	11 (3)	16 (4)	27 (3)
寝汗	5 (1)	11 (3)	13 (3)	24 (3)
アレルギー性皮膚炎	3 (<1)	9 (2)	6 (1)	15 (2)
蕁麻疹	4 (<1)	6 (1)	9 (2)	15 (2)
脱毛症	13 (3)	7 (2)	5 (1)	12 (1)
ざ瘡	7 (2)	5 (1)	5 (1)	10 (1)
湿疹	4 (<1)	6 (1)	4 (<1)	10 (1)
全身性そう痒症	1 (<1)	5 (1)	5 (1)	10 (1)
皮膚灼熱感	0	3 (<1)	6 (1)	9 (1)
皮膚乾燥	3 (<1)	4 (<1)	4 (<1)	8 (<1)
光線過敏性反応	1 (<1)	4 (<1)	4 (<1)	8 (<1)
そう痒性皮疹	0	5 (1)	3 (<1)	8 (<1)
全身紅斑	0	4 (<1)	3 (<1)	7 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
斑状皮疹	0	1 (<1)	5 (1)	6 (<1)
皮膚炎	3 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
顔面感覚鈍麻	4 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
全身性皮疹	0	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
乾癬	4 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
アレルギー性そう痒症	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
丘疹性皮疹	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
皮膚刺激	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
水疱	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
皮膚嚢腫	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
過角化	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
痒疹	0	2 (<1)	0	2 (<1)
紅斑性皮疹	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
酒さ	3 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
皮膚剥脱	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
皮膚色素過剰	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
皮膚のつっぱり感	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
皮膚熱感	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
冷汗	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
アトピー性皮膚炎	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
接触性皮膚炎	3 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
斑状出血	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
紅色症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
剥脱性発疹	0	1 (<1)	0	1 (<1)
紅色汗疹	0	1 (<1)	0	1 (<1)
掌蹠角化症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
内出血発生の増加傾向	0	0	1 (<1)	1 (<1)
網状皮斑	0	0	1 (<1)	1 (<1)
睫毛眉毛脱落症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
爪変色	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
爪の障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
爪破損	0	1 (<1)	0	1 (<1)
皮膚色素減少	0	1 (<1)	0	1 (<1)
皮膚病変	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
皮膚反応	0	0	1 (<1)	1 (<1)
スティーブンス・ジョンソン症候群	0	1 (<1)	0	1 (<1)
顔面腫脹	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
乾皮症	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
ざ瘡様皮膚炎	1 (<1)	0	0	0
発汗障害	1 (<1)	0	0	0
多形紅斑	1 (<1)	0	0	0
皮膚肉芽腫	1 (<1)	0	0	0

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
黒子	1 (<1)	0	0	0
爪床の炎症	1 (<1)	0	0	0
点状出血	3 (<1)	0	0	0
光線性皮膚症	1 (<1)	0	0	0
色素沈着障害	1 (<1)	0	0	0
ばら色粃糠疹	1 (<1)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (<1)	0	0	0
瘢痕	1 (<1)	0	0	0
皮膚障害	1 (<1)	0	0	0
皮下結節	1 (<1)	0	0	0
毛細血管拡張症	1 (<1)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	157 (38)	155 (38)	142 (34)	297 (36)
背部痛	57 (14)	59 (14)	46 (11)	105 (13)
関節痛	39 (10)	46 (11)	37 (9)	83 (10)
四肢痛	29 (7)	37 (9)	29 (7)	66 (8)
筋痙縮	20 (5)	13 (3)	27 (6)	40 (5)
筋力低下	26 (6)	12 (3)	14 (3)	26 (3)
筋骨格痛	21 (5)	11 (3)	10 (2)	21 (3)
頚部痛	13 (3)	11 (3)	8 (2)	19 (2)
筋肉痛	15 (4)	6 (1)	6 (1)	12 (1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
筋骨格硬直	6 (1)	6 (1)	4 (<1)	10 (1)
関節炎	1 (<1)	4 (<1)	5 (1)	9 (1)
滑液包炎	1 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
関節腫脹	1 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
骨痛	2 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	5 (<1)
関節硬直	0	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
変形性関節症	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
筋緊張	0	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
筋骨格系胸痛	6 (1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
関節周囲炎	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
重感	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
腱炎	5 (1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
関節障害	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
尾骨痛	2 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
単径部痛	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
筋攣縮	2 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
筋骨格不快感	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
四肢の結節	0	0	2 (<1)	2 (<1)
骨減少症	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
肩回旋筋腱板症候群	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
滑液嚢腫	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
腱鞘炎	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
腋窩腫瘤	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
軟骨炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
腱付着部症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
外骨腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
四肢拘縮	0	1 (<1)	0	1 (<1)
側腹部痛	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
成長痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
椎間板圧迫	0	1 (<1)	0	1 (<1)
椎間板変性症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
椎間板障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
椎間板突出	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
下肢腫瘤	0	0	1 (<1)	1 (<1)
筋拘縮	0	0	1 (<1)	1 (<1)
筋肉内出血	0	0	1 (<1)	1 (<1)
筋腫脹	0	1 (<1)	0	1 (<1)
ミオキミア	0	0	1 (<1)	1 (<1)
骨壊死	0	1 (<1)	0	1 (<1)
骨粗鬆症	4 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
顎痛	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
膝蓋大腿部痛症候群	0	0	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
乾癬性関節症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
シェーグレン症候群	0	1 (<1)	0	1 (<1)
脊椎障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
脊椎分離	0	1 (<1)	0	1 (<1)
腱障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
弾発指	0	1 (<1)	0	1 (<1)
線維筋痛	1 (<1)	0	0	0
四肢不快感	1 (<1)	0	0	0
筋炎	1 (<1)	0	0	0
回帰性リウマチ	1 (<1)	0	0	0
足底筋膜炎	1 (<1)	0	0	0
多発性関節炎	1 (<1)	0	0	0
腱痛	1 (<1)	0	0	0
斜頚	1 (<1)	0	0	0
腎および尿路障害	87 (21)	89 (22)	106 (25)	195 (24)
蛋白尿	34 (8)	38 (9)	50 (12)	88 (11)
血尿	19 (5)	26 (6)	26 (6)	52 (6)
ミクロアルブミン尿	11 (3)	21 (5)	17 (4)	38 (5)
ケトン尿	5 (1)	5 (1)	12 (3)	17 (2)
尿意切迫	8 (2)	7 (2)	7 (2)	14 (2)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
排尿困難	8 (2)	4 (<1)	9 (2)	13 (2)
頻尿	9 (2)	5 (1)	4 (<1)	9 (1)
腎結石症	5 (1)	3 (<1)	5 (1)	8 (<1)
尿失禁	4 (<1)	4 (<1)	3 (<1)	7 (<1)
尿閉	3 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	6 (<1)
切迫性尿失禁	0	1 (<1)	4 (<1)	5 (<1)
尿臭異常	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
糖尿	5 (1)	3 (<1)	0	3 (<1)
神経因性膀胱	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
腎仙痛	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
腎臓痛	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
膀胱刺激症状	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
排尿躊躇	2 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
アルブミン尿	0	0	1 (<1)	1 (<1)
膀胱機能障害	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
膀胱痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
出血性膀胱炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
失禁	0	0	1 (<1)	1 (<1)
排尿異常	0	1 (<1)	0	1 (<1)
起立性蛋白尿症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
腎嚢胞	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
腎機能障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
有痛性排尿困難	0	1 (<1)	0	1 (<1)
尿管瘤	0	1 (<1)	0	1 (<1)
尿路痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
膀胱痙縮	1 (<1)	0	0	0
尿路結石	1 (<1)	0	0	0
肋骨脊柱角圧痛	1 (<1)	0	0	0
非感染性膀胱炎	1 (<1)	0	0	0
慢性糸球体腎炎	1 (<1)	0	0	0
腹圧性尿失禁	1 (<1)	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (<1)	0	1 (<1)
妊娠	0	1 (<1)	0	1 (<1)
生殖系および乳房障害	51 (13)	45 (11)	50 (12)	95 (12)
月経困難症	7 (2)	7 (2)	7 (2)	14 (2)
不規則月経	4 (<1)	4 (<1)	7 (2)	11 (1)
不正子宮出血	4 (<1)	5 (1)	5 (1)	10 (1)
乳房痛	1 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	6 (<1)
月経過多	4 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
卵巣嚢胞	3 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
無月経	4 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	5 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
骨盤痛	4 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
腟出血	3 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
勃起不全	4 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
月経障害	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
性機能不全	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
萎縮性外陰腟炎	0	0	2 (<1)	2 (<1)
乳房腫瘤	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
子宮頚部上皮異形成	0	2 (<1)	0	2 (<1)
閉経期症状	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
月経遅延	3 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
卵巣嚢胞破裂	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
多嚢胞性卵巣	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
頻発月経	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
子宮出血	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
腺筋症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
バルトリン腺炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
良性前立腺肥大症	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
乳房不快感	0	1 (<1)	0	1 (<1)
乳房圧痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
子宮内膜増殖症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
子宮内膜症	0	1 (<1)	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
希発月経	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
閉経後出血	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
早発閉経	0	1 (<1)	0	1 (<1)
前立腺炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
精巣障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
子宮の炎症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
子宮ポリープ	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
子宮腟脱	0	1 (<1)	0	1 (<1)
腟分泌物	0	0	1 (<1)	1 (<1)
外陰腟乾燥	0	0	1 (<1)	1 (<1)
外陰腟そう痒症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
線維嚢胞性乳腺疾患	3 (<1)	0	0	0
生殖器病変	1 (<1)	0	0	0
機能性子宮出血	1 (<1)	0	0	0
精巣痛	2 (<1)	0	0	0
子宮頚部びらん	1 (<1)	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
異形成母斑症候群	0	0	1 (<1)	1 (<1)
陰嚢水瘤	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ジルベール症候群	1 (<1)	0	0	0

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
一般・全身障害および投与部位の状態	114 (28)	102 (25)	130 (31)	232 (28)
疲労	54 (13)	57 (14)	63 (15)	120 (15)
発熱	21 (5)	16 (4)	19 (5)	35 (4)
無力症	8 (2)	11 (3)	10 (2)	21 (3)
胸痛	10 (2)	8 (2)	11 (3)	19 (2)
インフルエンザ様疾患	11 (3)	8 (2)	8 (2)	16 (2)
熱感	1 (<1)	8 (2)	7 (2)	15 (2)
疼痛	7 (2)	7 (2)	8 (2)	15 (2)
歩行障害	5 (1)	4 (<1)	7 (2)	11 (1)
末梢性浮腫	12 (3)	2 (<1)	7 (2)	9 (1)
易刺激性	2 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
倦怠感	1 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	5 (<1)
胸部不快感	4 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
悪寒	5 (1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
嚢胞	0	0	4 (<1)	4 (<1)
顔面痛	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
非心臓性胸痛	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
浮腫	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
圧痛	0	0	3 (<1)	3 (<1)
冷感	0	0	2 (<1)	2 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
高熱	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
粘膜乾燥	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
腫脹	0	2 (<1)	0	2 (<1)
腋窩痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
医療機器不具合	0	1 (<1)	0	1 (<1)
不快感	0	0	1 (<1)	1 (<1)
医療機器関連眼合併症	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
脂肪壊死	0	1 (<1)	0	1 (<1)
異常感	0	0	1 (<1)	1 (<1)
重力性浮腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
炎症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
注射部位硬結	0	0	1 (<1)	1 (<1)
粘膜の炎症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
不活発	0	0	1 (<1)	1 (<1)
口渇	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血管穿刺部位血腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ヘルニア痛	1 (<1)	0	0	0
骨盤腔内腫瘤	1 (<1)	0	0	0
ワクチン接種部位疼痛	1 (<1)	0	0	0

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
臨床検査	92 (23)	119 (29)	123 (30)	242 (29)
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	13 (3)	29 (7)	27 (6)	56 (7)
尿中アルブミン陽性	12 (3)	24 (6)	22 (5)	46 (6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (2)	17 (4)	17 (4)	34 (4)
尿中蛋白陽性	12 (3)	10 (2)	13 (3)	23 (3)
尿中白血球陽性	7 (2)	11 (3)	11 (3)	22 (3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	12 (3)	14 (3)	7 (2)	21 (3)
血中副甲状腺ホルモン増加	4 (<1)	7 (2)	10 (2)	17 (2)
血中ブドウ糖増加	4 (<1)	6 (1)	10 (2)	16 (2)
尿中血陽性	3 (<1)	6 (1)	10 (2)	16 (2)
体重減少	3 (<1)	7 (2)	7 (2)	14 (2)
体重増加	6 (1)	5 (1)	8 (2)	13 (2)
尿中β２ミクログロブリン増加	3 (<1)	5 (1)	6 (1)	11 (1)
リンパ球数減少	0	4 (<1)	6 (1)	10 (1)
尿中ケトン体陽性	0	3 (<1)	7 (2)	10 (1)
β２ミクログロブリン増加	1 (<1)	3 (<1)	6 (1)	9 (1)
血中クレアチニン増加	4 (<1)	4 (<1)	5 (1)	9 (1)
白血球数減少	1 (<1)	4 (<1)	5 (1)	9 (1)
肝酵素上昇	5 (1)	2 (<1)	6 (1)	8 (<1)
好中球数増加	7 (2)	4 (<1)	4 (<1)	8 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
尿中赤血球陽性	3 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	7 (<1)
ヘモグロビン減少	1 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	6 (<1)
心電図ＱＴ延長	4 (<1)	0	5 (1)	5 (<1)
肝機能検査異常	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
血中コレステロール増加	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
血中トリグリセリド増加	3 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
血液学的検査異常	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
白血球数増加	9 (2)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
血中クレアチン増加	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
血圧上昇	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
血中ナトリウム増加	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
血中尿素増加	2 (<1)	0	3 (<1)	3 (<1)
ヘマトクリット減少	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
好中球数減少	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
ビタミンＤ減少	1 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
血中ビリルビン増加	4 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
血中クロール増加	0	0	2 (<1)	2 (<1)
血中葉酸減少	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
血中カリウム増加	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
心電図ＳＴ部分下降	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
リンパ球数増加	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
リンパ球形態異常	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
赤血球数減少	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
ビタミンＢ１２減少	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
アレルギー検査	0	0	1 (<1)	1 (<1)
抗ＳＳＡ抗体陽性	0	1 (<1)	0	1 (<1)
細菌検査陽性	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
血中重炭酸塩減少	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
血中重炭酸塩増加	0	1 (<1)	0	1 (<1)
血中カルシウム増加	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
血中ブドウ糖減少	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
血中ケトン体増加	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血中ナトリウム減少	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血中尿酸増加	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
体温低下	0	1 (<1)	0	1 (<1)
体温上昇	0	0	1 (<1)	1 (<1)
呼吸音異常	0	1 (<1)	0	1 (<1)
結腸内視鏡検査	0	1 (<1)	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
尿中結晶陽性	4 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
心筋虚血の心電図所見	0	1 (<1)	0	1 (<1)
心電図異常	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
心電図Ｔ波逆転	0	1 (<1)	0	1 (<1)
好酸球数異常	0	0	1 (<1)	1 (<1)
好酸球数増加	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
エプスタイン・バーウイルス抗体陽性	0	0	1 (<1)	1 (<1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ減少	0	1 (<1)	0	1 (<1)
心拍数減少	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0	1 (<1)	0	1 (<1)
ヒステロスコピー	0	1 (<1)	0	1 (<1)
検査	0	0	1 (<1)	1 (<1)
リンパ節触知	0	0	1 (<1)	1 (<1)
リンパ球百分率減少	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
医学的観察	0	0	1 (<1)	1 (<1)
単球数減少	0	0	1 (<1)	1 (<1)
神経学的検査異常	0	1 (<1)	0	1 (<1)
好中球百分率増加	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
血小板数	0	1 (<1)	0	1 (<1)
血小板数減少	0	1 (<1)	0	1 (<1)
ロンベルグ徴候陽性	0	1 (<1)	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
赤血球数増加	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
残尿量増加	0	1 (<1)	0	1 (<1)
呼吸数増加	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血清フェリチン減少	0	0	1 (<1)	1 (<1)
子宮頚部スミア異常	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
つぎ足歩行検査異常	0	1 (<1)	0	1 (<1)
尿円柱	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ビタミンＤ増加	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
抗甲状腺抗体陽性	1 (<1)	0	0	0
動脈雑音	1 (<1)	0	0	0
細菌検査	2 (<1)	0	0	0
血中カルシウム減少	1 (<1)	0	0	0
中枢神経系機能検査異常	1 (<1)	0	0	0
心電図ＱＲＳ群延長	1 (<1)	0	0	0
心音異常	1 (<1)	0	0	0
高比重リポ蛋白増加	1 (<1)	0	0	0
骨髄球数増加	1 (<1)	0	0	0
脳核磁気共鳴画像異常	1 (<1)	0	0	0
血小板数増加	1 (<1)	0	0	0
膀胱超音波検査異常	1 (<1)	0	0	0

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
傷害、中毒および処置合併症	85 (21)	54 (13)	70 (17)	124 (15)
挫傷	11 (3)	11 (3)	18 (4)	29 (4)
転倒	11 (3)	13 (3)	9 (2)	22 (3)
関節捻挫	13 (3)	5 (1)	7 (2)	12 (1)
四肢損傷	2 (<1)	3 (<1)	5 (1)	8 (<1)
足骨折	4 (<1)	2 (<1)	5 (1)	7 (<1)
節足動物咬傷	5 (1)	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
肉離れ	2 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	5 (<1)
処置による疼痛	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
皮膚裂傷	4 (<1)	5 (1)	0	5 (<1)
熱傷	6 (1)	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
擦過傷	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
半月板障害	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
上顆炎	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
関節損傷	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
交通事故	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
歯牙破折	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
外傷性血腫	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
節足動物刺傷	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
脳振盪	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
筋断裂	0	2 (<1)	0	2 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
橈骨骨折	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
骨格損傷	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
動物咬傷	0	1 (<1)	0	1 (<1)
足関節部骨折	0	0	1 (<1)	1 (<1)
凍瘡	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
鎖骨骨折	0	1 (<1)	0	1 (<1)
造影剤反応	0	0	1 (<1)	1 (<1)
眼瞼損傷	0	1 (<1)	0	1 (<1)
顔面損傷	0	1 (<1)	0	1 (<1)
手骨折	0	1 (<1)	0	1 (<1)
腸脛靭帯症候群	0	0	1 (<1)	1 (<1)
切開部位痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
閉塞性瘢痕ヘルニア	0	0	1 (<1)	1 (<1)
損傷	0	0	1 (<1)	1 (<1)
関節脱臼	0	1 (<1)	0	1 (<1)
靭帯断裂	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
靭帯捻挫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
下肢骨折	0	0	1 (<1)	1 (<1)
頚部損傷	0	0	1 (<1)	1 (<1)
術後発熱	0	1 (<1)	0	1 (<1)
処置による低血圧	0	1 (<1)	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
放射線皮膚損傷	0	0	1 (<1)	1 (<1)
網膜損傷	0	1 (<1)	0	1 (<1)
肋骨骨折	0	0	1 (<1)	1 (<1)
引っかき傷	0	0	1 (<1)	1 (<1)
軟部組織損傷	0	1 (<1)	0	1 (<1)
脊椎圧迫骨折	0	1 (<1)	0	1 (<1)
舌損傷	0	1 (<1)	0	1 (<1)
外傷性脳損傷	0	1 (<1)	0	1 (<1)
外傷性骨折	0	0	1 (<1)	1 (<1)
上肢骨折	0	0	1 (<1)	1 (<1)
むち打ち損傷	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
手首関節骨折	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
労働災害	1 (<1)	0	0	0
眼部化学的損傷	1 (<1)	0	0	0
眼外傷	2 (<1)	0	0	0
大腿骨頚部骨折	1 (<1)	0	0	0
腓骨骨折	1 (<1)	0	0	0
尾骨骨折	1 (<1)	0	0	0
頭部損傷	2 (<1)	0	0	0
瘢痕ヘルニア	1 (<1)	0	0	0
筋損傷	1 (<1)	0	0	0

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
処置後出血	1 (<1)	0	0	0
外傷後疼痛	1 (<1)	0	0	0
反復性挫傷	1 (<1)	0	0	0
サンバーン	2 (<1)	0	0	0
腱断裂	2 (<1)	0	0	0
脛骨骨折	2 (<1)	0	0	0
歯の完全脱臼	1 (<1)	0	0	0
ワクチン接種合併症	1 (<1)	0	0	0
有毒性刺傷	1 (<1)	0	0	0
創傷出血	1 (<1)	0	0	0
外科および内科処置	4 (<1)	5 (1)	2 (<1)	7 (<1)
抜歯	2 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
デンタルケア	0	0	1 (<1)	1 (<1)
女性不妊手術	0	1 (<1)	0	1 (<1)
ヘルニア修復	0	1 (<1)	0	1 (<1)
子宮摘出	0	1 (<1)	0	1 (<1)
静脈ステント挿入	0	0	1 (<1)	1 (<1)
嚢胞ドレナージ	1 (<1)	0	0	0
色素性母斑切除	1 (<1)	0	0	0

表 2.7.6.5.1.2.11.1-1　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係を問わない）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
社会環境	1 (<1)	0	0	0
職場でのストレス	1 (<1)	0	0	0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.

3: A subject was counted only once within each system organ class/preferred term.

4: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the total column within each system organ class.

SOURCE: BG12MS/109MS301/CSR/T-AE-SOCPT.SAS DATE: 07JUN2011

Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 14-105

表 2.7.6.5.1.2.11.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
Number of subjects in safety population	408 (100)	410 (100)	416 (100)	826 (100)
Number of subjects with a treatment-related event	202 (50)	299 (73)	304 (73)	603 (73)
感染症および寄生虫症	43 (11)	52 (13)	58 (14)	110 (13)
鼻咽頭炎	16 (4)	15 (4)	19 (5)	34 (4)
上気道感染	8 (2)	13 (3)	6 (1)	19 (2)
尿路感染	6 (1)	7 (2)	12 (3)	19 (2)
胃腸炎	2 (<1)	4 (<1)	7 (2)	11 (1)
気管支炎	2 (<1)	3 (<1)	5 (1)	8 (<1)
インフルエンザ	2 (<1)	1 (<1)	7 (2)	8 (<1)
鼻炎	4 (<1)	2 (<1)	5 (1)	7 (<1)
口腔ヘルペス	8 (2)	4 (<1)	2 (<1)	6 (<1)
副鼻腔炎	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	6 (<1)
膀胱炎	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
消化管感染	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
中耳炎	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
咽頭炎	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
外陰部腟カンジダ症	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
耳感染	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
陰部ヘルペス	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
単純ヘルペス	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
帯状疱疹	3 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
下気道感染	0	2 (<1)	0	2 (<1)
肺炎	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
癜風	0	0	2 (<1)	2 (<1)
ウイルス感染	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
急性扁桃炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
乳房膿瘍	0	0	1 (<1)	1 (<1)
細菌性結膜炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
感染性結膜炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
憩室炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
毛包炎	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
せつ	0	1 (<1)	0	1 (<1)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
性器カンジダ症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
細菌性性器感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)
麦粒腫	0	1 (<1)	0	1 (<1)
膿痂疹	0	0	1 (<1)	1 (<1)
伝染性単核症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
喉頭炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
限局性感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)
口腔カンジダ症	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
口腔真菌感染	0	0	1 (<1)	1 (<1)
外耳炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
咽頭扁桃炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
気道感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)
扁桃炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
歯感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)
ガードネレラ菌性膣炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
外陰部膿瘍	0	0	1 (<1)	1 (<1)
外陰膣真菌感染	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
肛門膿瘍	1 (<1)	0	0	0
蜂巣炎	1 (<1)	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	1 (<1)	0	0	0
真菌性消化管感染	1 (<1)	0	0	0
歯肉感染	1 (<1)	0	0	0
細菌性咽頭炎	1 (<1)	0	0	0
卵管卵巣炎	1 (<1)	0	0	0
敗血症	1 (<1)	0	0	0
消化器結核	1 (<1)	0	0	0
尿路性敗血症	1 (<1)	0	0	0
膣感染	1 (<1)	0	0	0

表 2.7.6.5.1.2.11.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
基底細胞癌	0	1 (<1)	0	1 (<1)
メラノサイト性母斑	0	0	1 (<1)	1 (<1)
乳頭腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
腎新生物	0	1 (<1)	0	1 (<1)
皮膚乳頭腫	0	1 (<1)	0	1 (<1)
移行上皮癌	0	1 (<1)	0	1 (<1)
口腔新生物	1 (<1)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	6 (1)	16 (4)	18 (4)	34 (4)
リンパ球減少症	1 (<1)	12 (3)	12 (3)	24 (3)
白血球減少症	1 (<1)	3 (<1)	7 (2)	10 (1)
好酸球増加症	1 (<1)	1 (<1)	5 (1)	6 (<1)
好中球増加症	3 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
白血球増加症	1 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
好中球減少症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
貧血	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
鉄欠乏性貧血	0	1 (<1)	0	1 (<1)
血小板増加症	1 (<1)	0	0	0
免疫系障害	1 (<1)	7 (2)	6 (1)	13 (2)
過敏症	0	7 (2)	5 (1)	12 (1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
アナフィラキシー様反応	0	0	1 (<1)	1 (<1)
季節性アレルギー	1 (<1)	0	0	0
内分泌障害	2 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
甲状腺腫	0	1 (<1)	0	1 (<1)
続発性副甲状腺機能亢進症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
甲状腺機能低下症	2 (<1)	0	0	0
代謝および栄養障害	5 (1)	8 (2)	9 (2)	17 (2)
食欲減退	2 (<1)	5 (1)	5 (1)	10 (1)
高コレステロール血症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
異常体重減少	0	0	1 (<1)	1 (<1)
高血糖	0	0	1 (<1)	1 (<1)
高ナトリウム血症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
食欲亢進	0	1 (<1)	0	1 (<1)
ビタミンD欠乏	0	1 (<1)	0	1 (<1)
ビタミンD過剰症	1 (<1)	0	0	0
多飲症	1 (<1)	0	0	0
精神障害	10 (2)	7 (2)	10 (2)	17 (2)
不眠症	2 (<1)	1 (<1)	6 (1)	7 (<1)
不安	0	3 (<1)	0	3 (<1)
感情不安定	0	0	2 (<1)	2 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
うつ病	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
異常行動	0	1 (<1)	0	1 (<1)
多幸気分	0	1 (<1)	0	1 (<1)
初期不眠症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
気分動揺	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
精神症状	0	1 (<1)	0	1 (<1)
睡眠障害	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
感情障害	1 (<1)	0	0	0
幻覚	1 (<1)	0	0	0
悪夢	1 (<1)	0	0	0
強迫性障害	1 (<1)	0	0	0
神経系障害	58 (14)	65 (16)	67 (16)	132 (16)
頭痛	26 (6)	28 (7)	28 (7)	56 (7)
錯感覚	4 (<1)	9 (2)	12 (3)	21 (3)
灼熱感	1 (<1)	7 (2)	6 (1)	13 (2)
多発性硬化症再発	12 (3)	7 (2)	6 (1)	13 (2)
浮動性めまい	6 (1)	8 (2)	3 (<1)	11 (1)
片頭痛	3 (<1)	3 (<1)	7 (2)	10 (1)
異常感覚	1 (<1)	6 (1)	2 (<1)	8 (<1)
傾眠	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
振戦	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
知覚過敏	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
緊張性頭痛	0	2 (<1)	0	2 (<1)
味覚消失	0	0	1 (<1)	1 (<1)
平衡障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
味覚異常	0	0	1 (<1)	1 (<1)
てんかんの前兆	0	1 (<1)	0	1 (<1)
蟻走感	0	0	1 (<1)	1 (<1)
片側頭痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
過眠症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
感覚鈍麻	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
嗜眠	0	0	1 (<1)	1 (<1)
意識消失	0	0	1 (<1)	1 (<1)
筋痙直	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
神経痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
眼振	0	1 (<1)	0	1 (<1)
睡眠の質低下	0	1 (<1)	0	1 (<1)
失神寸前の状態	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
感覚障害	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
一過性全健忘	0	0	1 (<1)	1 (<1)
一過性脳虚血発作	0	0	1 (<1)	1 (<1)
横静脈洞血栓症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
三叉神経痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
健忘	1 (<1)	0	0	0

表 2.7.6.5.1.2.11.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
複雑部分発作	1 (<1)	0	0	0
痙攣	1 (<1)	0	0	0
顔面不全麻痺	1 (<1)	0	0	0
筋緊張亢進	1 (<1)	0	0	0
多発性硬化症	1 (<1)	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	2 (<1)	0	0	0
温度覚鈍麻	1 (<1)	0	0	0
眼障害	5 (1)	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
失明	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
霧視	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
眼乾燥	0	1 (<1)	0	1 (<1)
眼そう痒症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
流涙増加	0	0	1 (<1)	1 (<1)
結膜炎	1 (<1)	0	0	0
眼瞼紅斑	1 (<1)	0	0	0
眼痛	1 (<1)	0	0	0
眼充血	1 (<1)	0	0	0
耳および迷路障害	3 (<1)	5 (1)	9 (2)	14 (2)
回転性めまい	2 (<1)	4 (<1)	7 (2)	11 (1)
耳鳴	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
耳垢栓塞	0	1 (<1)	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
耳不快感	0	0	1 (<1)	1 (<1)
耳痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
聴力低下	0	0	1 (<1)	1 (<1)
心臓障害	6 (1)	8 (2)	11 (3)	19 (2)
頻脈	1 (<1)	2 (<1)	5 (1)	7 (<1)
動悸	4 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	5 (<1)
第一度房室ブロック	1 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
洞性徐脈	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
伝導障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
期外収縮	0	0	1 (<1)	1 (<1)
上室性期外収縮	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血管障害	26 (6)	170 (41)	151 (36)	321 (39)
潮紅	18 (4)	145 (35)	129 (31)	274 (33)
ほてり	6 (1)	26 (6)	25 (6)	51 (6)
充血	0	0	3 (<1)	3 (<1)
高血圧	2 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
起立性低血圧	1 (<1)	0	0	0
蒼白	1 (<1)	0	0	0
末梢性虚血	1 (<1)	0	0	0

表 2.7.6.5.1.2.11.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (2)	16 (4)	15 (4)	31 (4)
鼻漏	0	7 (2)	4 (<1)	11 (1)
咳嗽	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
呼吸困難	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
口腔咽頭痛	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
喘息	0	2 (<1)	0	2 (<1)
鼻閉	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
アレルギー性鼻炎	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
上気道咳症候群	0	0	2 (<1)	2 (<1)
鼻出血	0	0	1 (<1)	1 (<1)
胸水	0	1 (<1)	0	1 (<1)
気道うっ血	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
副鼻腔うっ血	0	0	1 (<1)	1 (<1)
咽喉刺激感	0	1 (<1)	0	1 (<1)
咽喉絞扼感	0	0	1 (<1)	1 (<1)
息詰まり	1 (<1)	0	0	0
咽喉乾燥	1 (<1)	0	0	0
発声障害	1 (<1)	0	0	0
しゃっくり	1 (<1)	0	0	0
ラ音	1 (<1)	0	0	0
胃腸障害	90 (22)	144 (35)	156 (38)	300 (36)
下痢	28 (7)	38 (9)	49 (12)	87 (11)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
悪心	23 (6)	40 (10)	43 (10)	83 (10)
上腹部痛	21 (5)	33 (8)	42 (10)	75 (9)
腹痛	15 (4)	29 (7)	25 (6)	54 (7)
嘔吐	7 (2)	18 (4)	22 (5)	40 (5)
消化不良	7 (2)	15 (4)	15 (4)	30 (4)
胃腸障害	4 (<1)	9 (2)	17 (4)	26 (3)
腹部不快感	7 (2)	9 (2)	6 (1)	15 (2)
胃食道逆流性疾患	4 (<1)	4 (<1)	11 (3)	15 (2)
便秘	7 (2)	4 (<1)	9 (2)	13 (2)
鼓腸	4 (<1)	7 (2)	6 (1)	13 (2)
胃炎	1 (<1)	5 (1)	7 (2)	12 (1)
口内乾燥	0	8 (2)	3 (<1)	11 (1)
腹部膨満	5 (1)	3 (<1)	7 (2)	10 (1)
おくび	0	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
便失禁	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
排便回数増加	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
逆流性食道炎	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
便意切迫	0	0	2 (<1)	2 (<1)
十二指腸潰瘍	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
口の感覚鈍麻	0	2 (<1)	0	2 (<1)
流涎過多	0	2 (<1)	0	2 (<1)
下腹部痛	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
異常便	0	1 (<1)	0	1 (<1)
唾液欠乏	0	1 (<1)	0	1 (<1)
小腸炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
心窩部不快感	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
食中毒	0	0	1 (<1)	1 (<1)
胃障害	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
歯肉痛	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
歯周炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
舌障害	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
歯痛	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
口唇のひび割れ	1 (<1)	0	0	0
大腸炎	2 (<1)	0	0	0
胃腸出血	1 (<1)	0	0	0
歯肉炎	1 (<1)	0	0	0
胃酸過多	1 (<1)	0	0	0
口唇乾燥	1 (<1)	0	0	0
口内炎	2 (<1)	0	0	0
肝胆道系障害	3 (<1)	4 (<1)	5 (1)	9 (1)
肝障害	0	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
肝細胞融解性肝炎	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
胆汁うっ滞性肝炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
高トランスアミナーゼ血症	0	1 (<1)	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
胆石症	1 (<1)	0	0	0
高ビリルビン血症	2 (<1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	47 (12)	102 (25)	106 (25)	208 (25)
そう痒症	12 (3)	34 (8)	27 (6)	61 (7)
紅斑	2 (<1)	17 (4)	28 (7)	45 (5)
発疹	5 (1)	22 (5)	15 (4)	37 (4)
多汗症	5 (1)	9 (2)	10 (2)	19 (2)
寝汗	2 (<1)	7 (2)	7 (2)	14 (2)
蕁麻疹	0	5 (1)	7 (2)	12 (1)
全身性そう痒症	1 (<1)	5 (1)	5 (1)	10 (1)
皮膚灼熱感	0	3 (<1)	6 (1)	9 (1)
全身紅斑	0	4 (<1)	3 (<1)	7 (<1)
そう痒性皮疹	0	4 (<1)	3 (<1)	7 (<1)
アレルギー性皮膚炎	1 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
脱毛症	8 (2)	1 (<1)	4 (<1)	5 (<1)
皮膚乾燥	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
光線過敏性反応	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
全身性皮疹	0	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
ざ瘡	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
皮膚炎	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
湿疹	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
アレルギー性そう痒症	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
紅斑性皮疹	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
斑状皮疹	0	0	2 (<1)	2 (<1)
皮膚のつっぱり感	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
皮膚熱感	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
接触性皮膚炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
紅色症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
紅色汗疹	0	1 (<1)	0	1 (<1)
顔面感覚鈍麻	0	0	1 (<1)	1 (<1)
爪破損	0	1 (<1)	0	1 (<1)
痒疹	0	1 (<1)	0	1 (<1)
乾癬	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
丘疹性皮疹	0	1 (<1)	0	1 (<1)
酒さ	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
皮膚色素過剰	0	1 (<1)	0	1 (<1)
皮膚刺激	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
皮膚反応	0	0	1 (<1)	1 (<1)
斑状出血	1 (<1)	0	0	0
多形紅斑	1 (<1)	0	0	0
点状出血	1 (<1)	0	0	0
光線性皮膚症	1 (<1)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (<1)	0	0	0
皮膚障害	1 (<1)	0	0	0

表 2.7.6.5.1.2.11.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
皮膚病変	2 (<1)	0	0	0
皮下結節	1 (<1)	0	0	0
顔面腫脹	1 (<1)	0	0	0
毛細血管拡張症	1 (<1)	0	0	0
乾皮症	1 (<1)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	14 (3)	11 (3)	19 (5)	30 (4)
関節痛	4 (<1)	6 (1)	5 (1)	11 (1)
筋痙縮	1 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	6 (<1)
背部痛	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
四肢痛	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
頚部痛	0	0	3 (<1)	3 (<1)
筋骨格硬直	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
筋肉痛	5 (1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
関節炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
骨痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
側腹部痛	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
筋力低下	3 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
四肢の結節	0	0	1 (<1)	1 (<1)
線維筋痛	1 (<1)	0	0	0
多発性関節炎	1 (<1)	0	0	0
重感	1 (<1)	0	0	0

表 2.7.6.5.1.2.11.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
腎および尿路障害	31 (8)	40 (10)	31 (7)	71 (9)
蛋白尿	17 (4)	18 (4)	17 (4)	35 (4)
血尿	7 (2)	9 (2)	7 (2)	16 (2)
ミクロアルブミン尿	4 (<1)	11 (3)	4 (<1)	15 (2)
ケトン尿	2 (<1)	5 (1)	6 (1)	11 (1)
排尿困難	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
頻尿	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
尿失禁	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
アルブミン尿	0	0	1 (<1)	1 (<1)
出血性膀胱炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
糖尿	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
腎機能障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
腎臓痛	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
尿臭異常	0	1 (<1)	0	1 (<1)
肋骨脊柱角圧痛	1 (<1)	0	0	0
腎結石症	2 (<1)	0	0	0
生殖系および乳房障害	11 (3)	5 (1)	10 (2)	15 (2)
無月経	2 (<1)	0	3 (<1)	3 (<1)
月経障害	0	0	2 (<1)	2 (<1)
不規則月経	0	0	2 (<1)	2 (<1)
バルトリン腺炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
乳房腫瘤	0	0	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
乳房痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
月経困難症	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
勃起不全	3 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
月経遅延	0	1 (<1)	0	1 (<1)
希発月経	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
頻発月経	0	1 (<1)	0	1 (<1)
閉経後出血	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
腟出血	0	1 (<1)	0	1 (<1)
生殖器病変	1 (<1)	0	0	0
骨盤痛	1 (<1)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (5)	28 (7)	35 (8)	63 (8)
疲労	9 (2)	13 (3)	15 (4)	28 (3)
熱感	1 (<1)	6 (1)	6 (1)	12 (1)
発熱	3 (<1)	1 (<1)	5 (1)	6 (<1)
無力症	0	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
倦怠感	0	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
胸痛	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
胸部不快感	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
歩行障害	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
粘膜乾燥	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
腫脹	0	2 (<1)	0	2 (<1)
悪寒	0	0	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
不快感	0	0	1 (<1)	1 (<1)
冷感	0	0	1 (<1)	1 (<1)
重力性浮腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
高熱	0	1 (<1)	0	1 (<1)
インフルエンザ様疾患	4 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
易刺激性	0	0	1 (<1)	1 (<1)
粘膜の炎症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
末梢性浮腫	4 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
圧痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
口渇	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ヘルニア痛	1 (<1)	0	0	0
臨床検査	44 (11)	51 (12)	80 (19)	131 (16)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8 (2)	19 (5)	20 (5)	39 (5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (<1)	10 (2)	11 (3)	21 (3)
尿中アルブミン陽性	8 (2)	6 (1)	13 (3)	19 (2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (<1)	9 (2)	7 (2)	16 (2)
尿中蛋白陽性	8 (2)	2 (<1)	8 (2)	10 (1)
リンパ球数減少	0	3 (<1)	5 (1)	8 (<1)
体重減少	1 (<1)	5 (1)	3 (<1)	8 (<1)
血中副甲状腺ホルモン増加	2 (<1)	2 (<1)	5 (1)	7 (<1)
肝酵素上昇	2 (<1)	2 (<1)	5 (1)	7 (<1)
β２ミクログロブリン増加	1 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	6 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
尿中血陽性	1 (<1)	1 (<1)	5 (1)	6 (<1)
尿中ケトン体陽性	0	1 (<1)	5 (1)	6 (<1)
白血球数減少	0	2 (<1)	4 (<1)	6 (<1)
肝機能検査異常	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
血中クレアチニン増加	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
体重増加	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
尿中β２ミクログロブリン増加	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
血中クレアチン増加	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
血液学的検査異常	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
尿中白血球陽性	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
血中ブドウ糖増加	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
リンパ球形態異常	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
好中球数増加	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
血中重炭酸塩増加	0	1 (<1)	0	1 (<1)
血中コレステロール増加	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血中ブドウ糖減少	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
血圧上昇	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血中ナトリウム減少	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血中尿素増加	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
体温上昇	0	0	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.2.11.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
尿中結晶陽性	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
心筋虚血の心電図所見	0	1 (<1)	0	1 (<1)
心電図ＱＴ延長	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
好酸球数異常	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ヘモグロビン減少	0	0	1 (<1)	1 (<1)
低比重リポ蛋白増加	0	0	1 (<1)	1 (<1)
リンパ球数増加	0	1 (<1)	0	1 (<1)
リンパ球百分率減少	0	1 (<1)	0	1 (<1)
好中球数減少	0	1 (<1)	0	1 (<1)
好中球百分率増加	0	1 (<1)	0	1 (<1)
血小板数	0	1 (<1)	0	1 (<1)
赤血球数減少	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
尿中赤血球陽性	0	0	1 (<1)	1 (<1)
呼吸数増加	0	0	1 (<1)	1 (<1)
尿円柱	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ビタミンＢ１２減少	0	1 (<1)	0	1 (<1)
白血球数増加	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
抗甲状腺抗体陽性	1 (<1)	0	0	0
細菌検査陽性	1 (<1)	0	0	0
血中重炭酸塩減少	1 (<1)	0	0	0
血中ビリルビン増加	2 (<1)	0	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (<1)	0	0	0

表 2.7.6.5.1.2.11.1-2　本試験でみられた全ての有害事象の一覧（因果関係あり）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012
中枢神経系機能検査異常	1 (<1)	0	0	0
好酸球数増加	1 (<1)	0	0	0
ヘマトクリット減少	1 (<1)	0	0	0
心音異常	1 (<1)	0	0	0
高比重リポ蛋白増加	1 (<1)	0	0	0
脳核磁気共鳴画像異常	1 (<1)	0	0	0
膀胱超音波検査異常	1 (<1)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (<1)	0	0	0
挫傷	1 (<1)	0	0	0
転倒	1 (<1)	0	0	0
反復性挫傷	1 (<1)	0	0	0

NOTE 1: Treatment-related is defined as events with a 'possibly' or 'related' relationship to study drug.
2: Numbers in parentheses are percentages.
3: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
4: A subject was counted only once within each system organ class/preferred term.
5: Preferred terms are presented by decreasing incidence in the total column within each system organ class.

SOURCE: BG12MS/109MS301/CSR/T-AE-SOCPT-TXREL.SAS　DATE: 07JUN2011
Source: 5.3.5.1-2 109MS301, Table 14-108

2.7.6.5.1.2.11.2　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 9 月 29 日～ 同年*　11 月 28 日 総投与期間：61 日	被験者 ID：　210* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：黒人又はアフリカ系米国人 性別：女性	死亡に至った SAE：自動車事故 MedDRA 用語：交通事故 SAE 番号：[redacted]BI033845 事象発現までの期間：61 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　210*　は、自動車事故で死亡した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 既往歴にはベル麻痺があった。コデインに対するアレルギーが報告された。本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本症例は治験薬初回投与を [redacted] 年 9 月 29 日に受け、治験薬最終投与を同年 11 月 28 日に受けた。治験薬投与を 61 日間受けた。 同年 11 月 29 日（62 日目）、本症例は自動車事故に遭い、病院到着時に死亡が確認された。治験責任医師は、死亡が自動車事故によるものであったことと、自動車事故前の数日間の本症例の行動に変化がなかったことを確認した。剖検は行われたが、結果の報告はなかった。治験責任医師は、自動車事故を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。治験薬最終投与日は同年 11 月 28 日で、試験中止日は同年 11 月 29 日であった。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 9 月 9 日～ 同年*　9 月 13 日 総投与期間：5 日	被験者 ID：　136* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：5[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	死亡に至った SAE：自転車事故、頭蓋脳外傷 MedDRA 用語：交通事故、外傷性脳損傷 SAE 番号：[redacted]BI024422 事象発現までの期間：5 日 RRMS の 5[redacted] 歳女性被験者　136*　は、同年 9 月 13 日、自転車で走行中に交通事故に遭い、外傷性脳損傷を負った。いずれの事象も SAE と報告された。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 報告された主な既往歴はなかった。本事象発現時の併用薬には、ダルテパリン、臭化イプラトロピウム、オメプラゾール、ペリンドプリル、カルバマゼピン、及びメトプロロール酒石酸塩があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 9 月 9 日に受け、治験薬最終投与を同年 9 月 13 日に受けた。治験薬投与を合計で 5 日間受けた。 同年 9 月 13 日（5 日目）、本症例は自転車事故で外傷性脳損傷を発現し、入院した。飲酒運転の車を避けようとして自転車から落ちたと報告された。治験薬投与は中止された。頭部 CT 検査では、硬膜下血腫及び脳挫傷が認められた。入院日及び同年 9 月 14 日に脳神経外科的介入が行われた。しかし、同年 9 月 18 日、本症例は昏睡状態が続き、入院中に肺炎桿菌による院内気管支肺炎を合併し、メロペネムが投与された。 頭部 CT による経過観察では、脳挫傷及び脳浮腫が認められ、依然として昏睡状態が続いた（National Institute of Health Stroke Scale：35）。気管切開及び栄養管留置を施された。 入院中に、回帰熱も合併し、アモキシシリンの投与が追加された。喀痰及び尿の培養では、多剤耐性緑膿菌が検出された。詳細不明の抗生物質がさらに投与された。 予後は依然として不良であったため、治療を中止するための同意を家族から得て、苦痛を

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		取り除く処置が行われた。本症例は同年 12 月 16 日に死亡した。 治験責任医師は、交通事故及び外傷性脳損傷を重度と評価し、いずれの事象も治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。治験薬投与は同年 9 月 13 日に中止され、本症例はこれらの事象の結果として同年 12 月 16 日に試験を中止した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 7 月 8 日～ 翌々年* 5 月 11 日 総投与期間：673 日	被験者 ID：[redacted] 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：腺筋症、単純な右卵巣嚢胞 MedDRA 用語：腺筋症、卵巣嚢胞 SAE 番号：[redacted]BI038262 事象発現までの期間：504 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者 [redacted] は、翌年 11 月 23 日に腺筋症及び卵巣嚢胞の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。既往歴には、喘息、高血圧、うつ病、鉄欠乏、及び頭痛があった。ペニシリンに対するアレルギーが報告された。本事象発現時の併用薬には、鉄剤、炭酸カルシウム、イブプロフェン、及びフルオシノニドがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 7 月 8 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 5 月 11 日に受けた。治験薬投与を 673 日間受けた。 同年 9 月、腺筋症と診断された。翌年 11 月 23 日（504 日目）、本症例は入院し、腟式子宮摘除及び右側卵管卵巣摘除を受けた。手術報告書によると、わずかに肥大した子宮及び 3 × 3 cm の単純な右卵巣嚢胞が認められ、これは良性であるように見えると報告された。入院中の治療薬には、オンダンセトロン、ヒドロモルホン、フェンタニル、イブプロフェン、及パラセタモールがあった。入院中、治験薬投与は中断された。本症例は翌年 11 月 24 日に退院し、翌々年 1 月 19 日に本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は、腺筋症及び卵巣嚢胞を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象の結果として治験薬投与は翌年 11 月 22 日に中断され、その 3 日後に再開された。本症例は翌々年 5 月 12 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 2 月 12 日～ 翌年*　12 月 16 日 総投与期間：673 日	被験者 ID：　499* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：男性	SAE：意識消失 MedDRA 用語：意識消失 SAE 番号：[redacted]BI036946 事象発現までの期間：620 日 RRMS の 2[redacted] 歳男性被験者　499*　は、翌年 10 月 24 日に意識消失が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 主な既往歴には、胃炎、うつ病、及び不眠症があった。本事象発現時の併用薬には、アスコルビン酸、ジフェンヒドラミン塩酸塩、ユビデカレノン、及びシルデナフィルがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 2 月 12 日に受け、治験薬最終投与を翌年 12 月 16 日に受けた。治験薬投与を合計で 673 日間受けた。 翌年 10 月 24 日（620 日目）、本症例は自動車運転中に意識を失い、事故を起こし、救急車の中で意識を取り戻した。挫症が認められた。 病院到着時、発作を示す活動は脳波に現れず、頭部 CT でも急性所見は認められなかった。本事象に対し治療は行われなかった。翌年 10 月 24 日に本事象から回復したと報告され、本症例は 24 時間の経過観察を受けて救急治療室を退院した。全身性の疼痛の有害事象が翌年 10 月 25 日に報告され、オキシコドン塩酸塩が投与された。疼痛は中等度と評価され、治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と判定され、翌年 11 月 1 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、意識消失を重度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌年 12 月 16 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 8 月 11 日～ 翌年*　9 月 7 日 総投与期間：394 日	被験者 ID：　209* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：5[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：下腹部痛のために入院 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：下腹部痛のために入院 MedDRA 用語：下腹部痛 SAE 番号：[redacted]BI030679 事象発現までの期間：394 日 RRMS の 5[redacted] 歳女性被験者　209*　は、翌年 9 月 8 日に下腹部痛が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 既往歴には、卵巣嚢腫摘出術があった（10 年前）。本事象発現時の併用薬には、イブプロフェンがあった。ペニシリン及びバリウムに対するアレルギーが報告された。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 8 月 11 日に受け、治験薬最終投与を翌年 9 月 7 日に受けた。治験薬投与を 393 日間受けた。 翌年の夏、本症例は食欲減退及び体重減少を訴えた。翌年 9 月 8 日（394 日目）、本症例は下腹部痛のために入院し、治験薬投与は中止された。入院時の骨盤部 CT 検査の結果は正常であった。 血液化学的検査、血液学的検査、尿検査、及び微生物学的検査も実施された（結果の報告はなかった）。確定診断には至らなかったが、かかりつけ医は憩室炎を疑った。 本症例は詳細不明の抗生物質の静脈内投与を入院日から 2 日間受け、退院前の翌年 9 月 10 日に本事象から回復したと報告された。本症例は、経口コトリモキサゾールの投与を退院日から 7 日間受けた。入院中の追加の検査として、翌年 10 月 23 日に部分的結腸内視鏡検査が行われたが、これは本症例の不快感のために完了しなかった。追加の手技が計画されたが、

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		本症例はその後、本試験への参加を継続する同意を撤回した。 治験責任医師は、下腹部痛を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定した。本事象の結果として治験薬投与は翌年 9 月 7 日に中止されたが、本症例は試験の追跡調査を翌年 12 月 2 日の同意撤回まで継続した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 12 月 6 日～ 翌年*　1 月 14 日 総投与期間：40 日	被験者 ID：　501* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：5[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：男性	SAE：抑うつ気分を伴う適応障害、自殺念慮 MedDRA 用語：抑うつ気分を伴う適応障害、自殺念慮 SAE 番号：[redacted]BI013262 事象発現までの期間：510 日 RRMS の 5[redacted] 歳男性被験者　501*　は、翌々年 4 月 28 日に抑うつ気分を伴う適応障害及び自殺念慮の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 既往歴には、上室性頻脈及び単核球症に続発した脳炎があった。本事象発現時の併用薬には、タムスロシンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 12 月 6 日に受け、治験薬最終投与を翌年 1 月 14 日に受けた。治験薬投与を 40 日間受けた。 うつ病は同年 12 月 26 日（21 日目）に初めて報告され、翌年 2 月から 8 月までベンラファキシンが投与された。本症例は翌年 1 月 14 日（40 日目）に試験を中止したが、試験の追跡調査への参加を継続した。 翌々年 4 月 17 日（治験薬投与中止から約 15 ヵ月経過していたが、試験の追跡調査への参加は継続されていた）、治験責任医師は二次性進行型多発性硬化症（MS）を疑った。翌週、疲労、失望、及び快感消失が強くなったように見えた。自殺念慮及びうつ病が認められたため、本症例は翌々年 4 月 28 日（510 日目）に入院した。ロラゼパム及びブプロピオンの投与が開始された。入院 2 日後の尿中薬物スクリーニングでは、ベンゾジアゼピン系薬物陽性であった。MRI 検査では、MS と一致する新規病巣が示され、軽度の大脳萎縮も示された。本症例は翌々年 5 月 5 日に退院したが、ブプロピオン及びロラゼパムは継続され、本事象は退院時に持続中であると報告された。ブプロピオン及びロラゼパムは中止され、翌々年 6 月 2 日

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		にミルタザピンの投与が開始された。本症例は退院後に精神科医及び心理学者による経過観察を受けた。治験責任医師は翌々年 7 月に本事象から回復したと報告した。 治験責任医師は、抑うつ気分を伴う適応障害及び自殺念慮を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本症例は本事象発現の約 15 ヵ月前に治験薬投与を中止していたが、翌々年 11 月 4 日の試験完了まで試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 11 月 11 日～ 翌々年* 9 月 13 日 総投与期間：672 日	被験者 ID： 502* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：黒人又はアフリカ系米国人 性別：女性	SAE：急性及び慢性骨盤内炎症、右側骨盤腔内腫瘤、骨盤痛悪化 MedDRA 用語：骨盤内炎症性疾患、骨盤腔内腫瘤、骨盤痛 SAE 番号：[redacted]BI040992 事象発現までの期間：396 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者 502* は、以下の事象を発現した： ● 翌年 12 月 11 日に骨盤内炎症性疾患、骨盤腔内腫瘤、及び骨盤痛の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられていた。 主な既往歴には、卵巣嚢胞（両側）、子宮筋腫、細菌性膣炎、及び陰部ヘルペスがあった。 これらの事象の発現時の併用薬には、アシクロビルがあった。本症例は、治験薬初回投与を[redacted] 年 11 月 11 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 9 月 13 日に受けた。治験薬投与を合計で 672 日間受けた。 翌年 11 月 25 日（380 日目）、本症例が急性右側骨盤痛及び骨盤腔内腫瘤を発現したと報告された。翌年 12 月 9 日、本症例は救急治療室を受診した。2 日後の 396 日目に入院した。CT 検査では、複雑な嚢胞腫瘤（12.5 × 11.3 cm）が示され、これは盲腸に隣接し、右下腹部に広範囲の炎症を伴い、腎臓の近傍腔に少量の遊離液体も認められた。 翌年 12 月 13 日、本症例は診査腹腔鏡検査を受けた。手術中、子宮、右子宮付属器、虫垂、盲腸、遠位回腸、及び大網にわたる 20 cm の右骨盤腔内腫瘤が認められ、切除された。同日、臍ヘルニアの関連事象が報告された。凍結切片から、急性又は慢性の炎症が明らかにされたが、悪性疾患を示す証拠は認められなかった。疼痛に対し、翌年 11 月 27 日から 12 月 11 日

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		まで経口アセチルサリチル酸が投与され、翌年 12 月 11 日にモルヒネ硫酸塩が静脈内投与された。翌年 12 月 18 日に退院した。骨盤内炎症性疾患、骨盤腔内腫瘤、及び骨盤痛の事象から翌々年 2 月 25 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、骨盤内炎症性疾患、骨盤腔内腫瘤、及び骨盤痛の事象を重度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。これらの事象の結果として治験薬投与は翌年 12 月 10 日から翌年 12 月 15 日まで中断され、本症例は翌々年 10 月 22 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 5 月 22 日～ 翌々年* 3 月 24 日 総投与期間：672 日	被験者 ID：503* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：胃腸出血 MedDRA 用語：胃腸出血 SAE 番号：[redacted]BI002441 事象発現までの期間：247 日 及び SAE：胃腸出血 MedDRA 用語：胃腸出血 SAE 番号：[redacted]BI012789 事象発現までの期間：320 日 及び SAE：右側の肺炎 MedDRA 用語：肺炎 SAE 番号：[redacted]BI036532 事象発現までの期間：531 日 及び SAE：敗血症 MedDRA 用語：敗血症 SAE 番号：[redacted]BI036532 事象発現までの期間：531 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　503*　は、以下の事象を発現した： ● 翌年 1 月 23 日に胃腸出血の SAE（1 回目）

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		● 翌年 4 月 6 日に胃腸出血の SAE（2 回目） ● 翌年 11 月 3 日に肺炎及び敗血症の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられていた。 既往歴には、重症筋無力症、片頭痛、うつ病、貧血、肥満、両側下肢浮腫、腎結石除去、胃バイパス手術後（4 年前）、及び腎結石症（18 年前）があった。GA（軽度の蕁麻疹）、ブタルビタール（軽度の蕁麻疹／発疹）、モダフィニル（軽度の蕁麻疹／発疹）、及びコデイン（軽度の蕁麻疹／発疹）に対するアレルギーが報告された。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 5 月 22 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 3 月 24 日に受けた。治験薬投与を 672 日間受けた。 SAE：胃腸出血（1 回目）（[redacted]BI002441） 本事象発現時の併用薬には、鉄剤、ガバペンチン、チザニジン、ベンラファキシン、ピリドスチグミン、ノルトリプチリン、トピラマート、フェンタニル（パッチ製剤）、ゾルピデム、ビサコジル、クロナゼパム、及びシアノコバラミンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 247 日間受けていた。 翌年 1 月 20 日（244 日目）、本症例は下痢、腹痛、及び断続的な嘔吐の有害事象を発現した。翌日、本症例は腹痛及び血便のために救急治療室を受診した。救急治療室では、ヘモグロビンは 6.5、ヘマトクリットは 19.8 で（それぞれ単位の報告はなかった）、腹部及び骨盤部 CT 検査では、急性の病態を示す証拠は示されなかった。本症例は、34 時間の経過観察後、胃腸出血と暫定診断されて入院した。結腸内視鏡検査、胃内視鏡検査、便培養、及び腸画像診

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		断を含む精密検査が実施されたが、異常所見は認められなかった。本症例は翌年 1 月 23 日から 26 日まで 4 単位の濃厚赤血球の輸血を受けた。翌年 1 月 28 日、ヘモグロビンは 9.6、ヘマトクリットは 29.8 であった。本事象から翌年 1 月 28 日に回復したと報告され、本症例は同日退院した。本症例は鉄剤の経口補給を継続するよう指導され、4 週間後に貧血が改善しなかった場合は鉄剤の静脈内投与が計画された。医師は貧血の原因が IFN による前治療にあったと判断した。治験責任医師は、胃バイパス歴が軽度の鉄欠乏性貧血の原因である可能性があると報告した。 治験責任医師は、胃腸出血を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定した。本事象の結果として治験薬投与は中断された。本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：胃腸出血（2 回目）（[redacted]BI012789） 本事象発現時の併用薬には、鉄剤、ガバペンチン、チザニジン、エシタロプラム、ピリドスチグミン、ノルトリプチリン、トピラマート、フェンタニル（パッチ製剤）、ゾルピデム、ビサコジル、クロナゼパム、シアノコバラミン、及びプロプラノロールがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 320 日間受けていた。 翌年 4 月 4 日（318 日目）、1 回目の胃腸出血から約 3 ヵ月後、本症例は両側後側（腎臓の上側）に徐々に進行する疼痛を発現し、地域の病院の救急治療室に救急搬送され、腹部超音波検査が行われた（結果の報告はなかった）。疼痛に対し静脈内ヒドロモルホン及びモルヒネの投与を受け、24 時間以内に退院し帰宅した。2 日後、本症例は経直腸的に鮮血を認め、再入院した。入院中、1 単位の濃厚赤血球の輸血を受けた。原因を評価するために、試験開腹術を待機的に受けることとなった。翌年 4 月 7 日に本事象から回復したが後遺症ありと報告

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		され、本症例は翌日退院した。不明の日付に、本症例は出血部位がステープラー留めされた胃なのか、前回の胃バイパス手術が行われた腸の部分なのかを評価するために、胃バイパスの外科医を受診した（既往歴を参照のこと）。最終報告によると、本症例はさらに評価を受けるために、試験開腹することを検討されていた。 治験責任医師は、胃腸出血を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象の結果として治験薬投与は翌年 4 月 6 日から 8 日まで中断されたが、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：肺炎及び敗血症（[redacted]BI036532） 本事象発現時の併用薬には、鉄剤、ビサコジル、ガバペンチン、チザニジン、エシタロプラム、エソメプラゾール、ピリドスチグミン、ノルトリプチリン、トピラマート、norgesic patch（アスピリン／カフェイン／オルフェナドリンのパッチ製剤）、ゾルピデム、ビサコジル、クロナゼパム、シアノコバラミン、及びプロプラノロールがあった。これらの事象の発現時、本症例は治験薬投与を 530 日間受けていた。 翌年 11 月 2 日（530 日目）、本症例は発熱、悪寒（chills）、及び呼吸困難を発現し、地域の救急治療室で検査を受けた。右側の肺炎及び敗血症と診断されて翌日入院した。翌年 11 月 3 日、胸部 X 線では、右側の中葉及び下葉に斑状の肺炎性の陰影が示され、H1N1 検査は陰性で、詳細不明の胸部検査では、右側の肺炎が示され、白血球数は 19.3（単位の報告はなかった）であった。 静脈内セフトリアキソン、アジスロマイシン、タゾバクタム／ピペラシリン、レボフロキサシン、及び経口オセルタミビルの投与が翌年 11 月 3 日に開始された。翌日、詳細不明の微生物学的検査が実施されたが培養の結果は陰性で、胸部 X 線では右肺に多葉性の浸潤が示さ

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		れ、白血球数は 12.5 であった。入院中、本症例は 48 時間の経過観察のために集中治療室に滞在したが、挿管も人工喚起も受けなかった。 翌年 11 月 6 日、軽度の低酸素症は改善し、白血球数は正常化し、発熱も緩和した。同日、経口レボフロキサシン及びアモキシシリン／クラブラン酸の投与が開始され、本症例は退院した。翌年 11 月 15 日に肺炎及び敗血症の SAE から回復したと報告された。 治験責任医師は、肺炎及び敗血症を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定した。これらの事象の結果として治験薬投与は一時的に中断され、翌年 11 月 7 日に再開された。本症例は翌々年 3 月 24 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 2 月 13 日～ 同年*　8 月 3 日 総投与期間：172 日	被験者 ID：　504* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：疼痛症候群 - 背部 MedDRA 用語：背部痛 SAE 番号：[redacted]BI013257 事象発現までの期間：49 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　504*　は、同年 4 月 2 日に背部痛が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 既往歴には、腰部の慢性疼痛及び攣縮、頚部痛、不安、うつ病、並びに片頭痛があった。サルファ剤含有薬物に対するアレルギーが報告された。本事象発現時の併用薬には、バクロフェン、oxycocet（オキシコドン／アセトアミノフェン）、デュロキセチン、メチルフェニデート、及びジアゼパムがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 2 月 13 日に受け、治験薬最終投与を同年 8 月 3 日に受けた。治験薬投与を 172 日間受けた。 同年 4 月 2 日（49 日目）、本症例は顔面及び腰部の疼痛を含む右側のしびれ感が増強したため救急治療室を受診し、MS 増悪と診断され入院した。同年 4 月 2 日、腰椎 MRI では、軽微な退行性の椎間板異常が認められた。胸部 X 線では、急性の心肺病変は認められなかった。本症例は、静脈内メチルプレドニゾロン（IVMP）の投与を 3 日間（同年 4 月 1 日～3 日）受けた。同年 4 月 3 日に退院した。本事象の結果として治験薬投与は約 3 日間中断された。治験責任医師は、本事象が MS 再発であったと確信できなかったため、医師報告用語を「多発性硬化症の増悪」から「疼痛症候群-背部」に変更すると報告した。同年 4 月 3 日に背部痛から回復したと報告された。 治験責任医師は、背部痛を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象の結果として治験薬投与は同年 4 月 1 日から 3 日まで中断されたが、本症

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		例は同年 8 月 3 日の同意撤回まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 2 月 24 日～ 翌年*　10 月 19 日 総投与期間：603 日	被験者 ID：　505* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：子宮頚部癌 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：子宮頚部癌 MedDRA 用語：子宮頚部癌 SAE 番号：[redacted]BI032049 事象発現までの期間：556 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　505*　は、翌年 9 月 2 日に子宮頚部癌の SAE と診断された。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、陰部ヘルペス及び右下肢の感覚障害があった。詳細不明の吸入剤に対するアレルギーが報告された。本事象発現時の併用薬には、セレコキシブ、ガバペンチン、バラシクロビル塩酸塩、アマンタジン、カルバマゼピン、及びオメプラゾールがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 2 月 24 日に受け、治験薬最終投与を翌年 10 月 19 日に受けた。治験薬投与を合計で 603 日間受けた。 不明の日付に、ヒトパピローマウイルス検査で陽性となった。翌年 7 月 13 日、子宮頸部細胞診検査で異常が認められた。翌年 9 月 2 日（556 日目）、子宮頚部及び子宮内膜生検を伴うコルポスコピーが実施された。病理検査から、子宮頚管内上皮内腺癌及び子宮頚部癌が明らかにされた。翌年 9 月 29 日、コルポスコピーが繰り返された。病理検査から、表在性高分化型腺癌及び上皮内腺癌と確認された。翌年 10 月 8 日の PET CT 検査では転移は認められず、病期は IB1 と分類された。3 日後に、根治的子宮摘出、両側広汎性子宮全摘、及び骨盤リンパ節郭清（病期決定のため）が実施され、合併症は起きなかった。術後診断は子宮頚部腺癌であった。翌年 10 月 11 日に本事象から回復したと報告された。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		治験責任医師は、子宮頚部癌を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。治験薬投与は翌年 10 月 19 日に中止されたが、本症例は翌々年 1 月 7 日の試験完了まで試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 12 月 9 日～ 翌々年* 10 月 11 日 総投与期間：672 日	被験者 ID： 506* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：難治性片頭痛 MedDRA 用語：片頭痛 SAE 番号：[redacted]BI002132 事象発現までの期間：407 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者 506* は、翌々年 1 月 19 日に片頭痛の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 主な既往歴には、片頭痛、約 30 年前の頭蓋骨骨折、ヒトパピローマウイルス検査陽性、及び帯状疱疹があった。本事象発現時の併用薬には、イブプロフェン、ユビデカレノン、ナプロキセン、アセトアミノフェン／アセチルサリチル酸／カフェイン、アセトアミノフェン、カルシウム、魚油、ドキュセート、グアイフェネシン／プソイドエフェドリン、車前子親水性粘漿薬、及びプロメタジンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 12 月 9 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 10 月 11 日に受けた。治験薬投与を合計で 672 日間受けた。 翌年 12 月（日付の詳細不明）から、本症例は毎日頭痛を発現した。翌々年 1 月 12 日、頭痛の専門医を受診した。本症例は、体重減少、睡眠障害、嗄声、耳の知覚不全、回転性めまい、及び錯感覚を訴えた。片頭痛発作重積を伴うが前兆を伴わない難治性片頭痛と診断された。本症例の投薬計画が変更され、OTC 薬は中止され、経口ナブメトン及びプロクロルペラジンの投与が開始された。片頭痛は改善せず、翌々年 1 月 19 日（407 日目）、入院した。本事象に対しては、翌々年 1 月 19 日から 21 日まで静脈内ジヒドロエルゴタミンが、翌々年 1 月 20 日にチモロール（継続中）がさらに投与された。翌々年 1 月 21 日、本事象から回復したと報告され、本症例は退院した。 治験責任医師は、片頭痛を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 10 月 12 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 1 月 5 日～ 翌年*　4 月 26 日 総投与期間：477 日	被験者 ID：　507* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：うっ血性心不全 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：うっ血性心不全 MedDRA 用語：うっ血性心不全 SAE 番号：[redacted]BI013985 事象発現までの期間：477 日 及び 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：心筋症 MedDRA 用語：心筋症 事象発現までの期間：478 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　507*　は、翌年 4 月 26 日にうっ血性心不全の SAE が、翌年 4 月 27 日に心筋症の有害事象が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、高血圧、頭痛、軽度の不安、及びうつ病があった。ペニシリン及び選択的セロトニン再取り込み阻害薬に対するアレルギーが報告された。これらの事象の発現時の併用薬には、イブプロフェン、ブプロピオン塩酸塩、エレトリプタン臭化水素酸塩、アルプラゾラム、セチリジン塩酸塩、及びベンラファキシン塩酸塩があった。MS の主な前治療歴には、21 ヵ月間のミトキサントロンがあり、これは治療コース完了時の 5 年前の 12 月に中止された。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 1 月 5 日に受け、治験薬最終投与を翌年 4 月 26 日に受けた。治験薬投与を合計で 477 日間受けた。 翌年 4 月 26 日（477 日目）、予定外の来院中に、ここ 2 週間にわたる労作性呼吸困難の進行性の悪化、胸部重圧感、動悸、及び起座呼吸のために入院した。心エコー像では、約 20%の

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		心駆出率、広範囲（全ての心房と心室）の拡張型心筋症、乳頭筋機能不全の徴候を伴う僧帽弁肥厚、大動脈弁正常、左室壁厚正常、広範囲の重度の左室及び右室の運動低下、三尖弁及び肺動脈弁正常、心嚢液貯留の徴候なし、並びに心臓内腫瘤が示された。そのため、心筋症によるうっ血性心不全と診断され、治験薬投与は永続的に中止された。 本事象に対し、ジゴキシン、フロセミド、アセチルサリチル酸、及びメトプロロール酒石酸塩が投与された。本症例は翌年 4 月 28 日に退院し、間欠性の息切れに対し翌年 4 月 28 日から 8 月 12 日までフロセミドの追加投与を、高血圧に対し翌年 4 月 28 日から 10 月 21 日までカルベジロールの投与を受けた。翌年 5 月 17 日、症状が再発し、静脈内フロセミドが投与された。 翌年 5 月 26 日、本症例は心臓病専門医を受診した。本症例はそれまでに息切れのエピソードを何回か発現し、利尿薬の投与を受けた。CT 血管造影では、冠動脈は正常であった。心筋症はミトキサントロン療法に続発したものと考えられた。 翌年 11 月 2 日、本症例は植込み型二腔自動除細動器の留置を成功裏に受けた。本症例は翌年 11 月 3 日に退院した。 治験責任医師は、うっ血性心不全を重度、心筋症を中等度と評価し、いずれの事象も治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。これらの事象の結果として治験薬投与は翌年 4 月 26 日に中止されたが、本症例は翌々年 2 月 16 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 9 月 9 日～ 同年*　11 月 3 日 総投与期間：56 日	被験者 ID：　508* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 事象発現までの期間：43 日 及び SAE：便秘 MedDRA 用語：便秘 SAE 番号：[redacted]BI015072 事象発現までの期間：210 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　508*　は、同年 10 月 21 日に MS 再発が、翌年 4 月 6 日に便秘の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 既往歴には、うつ病及び子宮頚部スミア異常があった。コデイン及びペニシリンに対するアレルギーが報告された。MS の前治療歴には、36 ヵ月間の GA があったが、これは妊娠のために中止された。別の MS 治療として、ナタリズマブ、静脈内免疫グロブリン、IFNβ-1b、及び IFNβ-1a の投与も受けていたが、これらは全て忍容性不良のために開始から 2 ヵ月以内に中止された。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 9 月 9 日に受け、治験薬最終投与を同年 11 月 3 日に受けた。治験薬投与を 56 日間受けた。 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：MS 再発 MS 再発時の併用薬には、ベンラファキシンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 43 日間受けていた。 同年 10 月 21 日（43 日目）、本症例は MS 再発を発現した。6 日後に実施された臨床検査で

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		は、ベースラインからの著しい変化は認められなかった。本症例は、IVMP、経口プレドニゾン、ガバペンチン、及びアセトアミノフェン／ヒドロコドンの投与を受けた。翌年 1 月に本事象から回復した。 治験責任医師は、MS 再発を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象の結果として治験薬投与は同年 11 月 3 日に中止されたが、本症例は試験への参加を継続し、翌年 1 月に GA による代替 MS 治療を開始した。 SAE：便秘（[redacted]BIO15072） 本事象発現時の併用薬には、デュロキセチン、GA、及びエソメプラゾールがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 56 日間完了し、治験薬投与中止から 154 日間が経過していた。 翌年 4 月 6 日（210 日目）、本症例は「便秘に続発した腹痛及び悪心」を発現し、入院した。約 1 ヵ月にわたり便秘及び腹痛が増強したために、胃腸科の診察を受けていたと報告された。内視鏡検査では、胃炎及び胃食道逆流症の徴候が明らかにされたが、他の病変は認められなかった。 本症例は、悪心の増強を伴う腹痛の増強、食欲不振、及び食事量低下と脱水を訴え、救急治療室を受診した。入院の 2 日前の腹部 X 線では、下行結腸に大量の便が認められたが、閉塞は確認されなかった。胸部 X 線に所見は認められなかった。 輸液、浣腸、ドキュセート、マクロゴール、及びセンナが開始された。翌年 5 月 6 日、本症例は中等度の「便秘に続発した腹痛及び悪心」を発現し、同日入院した。翌年 5 月 6 日の臨床検査の結果から、白血球数 13.6 × 1000/μL（基準値：4.0～10.0 × 1000/μL）が示され、これは 2 日後に基準値まで回復した。最終診断は「便秘に続発した腹痛及び悪心」であった。翌

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		年 7 月 6 日に本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は、便秘を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本症例は、翌年 5 月 18 日の治験責任医師の判断による試験中止まで、試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 5 月 1 日～ 翌年*　1 月 18 日 総投与期間：263 日	被験者 ID：　509* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：黒人又はアフリカ系米国人 性別：男性	SAE：左下肢（大腿部）の深部静脈血栓症 MedDRA 用語：深部静脈血栓症 SAE 番号：[redacted]BI021153 事象発現までの期間：106 日 RRMS の 3[redacted] 歳男性被験者　509*　は、同年 8 月 14 日に深部静脈血栓症が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 既往歴には、喘息、肥満、うつ病、及び頭痛があった。アスピリンに対するアレルギーが報告された。本事象発現時の併用薬には、サルブタモール、モダフィニル、及びガバペンチンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 5 月 1 日に受け、治験薬最終投与を翌年 1 月 18 日に受けた。治験薬投与を 263 日間受けた。 同年 7 月 23 日、本症例は左下肢の浮腫を訴え、救急治療室を受診し、MS 再発と診断された。同年 8 月 14 日、試験来院中に、治験責任医師は左下肢の著しい腫脹を認め、ドプラ超音波検査では、左の総大腿静脈、浅大腿静脈、膝窩静脈、脛骨腓骨静脈、及び前脛骨静脈に深部静脈血栓症が示された。本症例は広範囲の蜂巣炎を伴う遠位深部静脈血栓症と診断された。入院日に、静脈内セファゾリンの 3 日間の投与、皮下エノキサパリンの 7 日間の投与が開始された。経口ワルファリンが同年 8 月 18 日に開始され、本症例は翌日退院した。 MS 再発及び左下肢の蜂巣炎は非重篤な有害事象と報告され、いずれも入院中に回復した。ワルファリン治療は継続され、報告時に本事象から回復していなかった。 治験責任医師は、深部静脈血栓症を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は、翌年 1 月 19 日の同意撤回まで、本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 11 月 6 日～ 翌々年* 9 月 8 日 総投与期間：673 日	被験者 ID： 510* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：治験実施計画書に規定されていない MS 再発（視神経炎）、血糖値上昇 MedDRA 用語：多発性硬化症再発、血中ブドウ糖増加 SAE 番号：[redacted]BI003403 事象発現までの期間：95 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者 510* は、翌年 2 月 8 日に MS 再発及び血中ブドウ糖増加の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、頭痛、錯感覚、糖尿病、肥満、うつ病、及び不安があった。MS の前治療歴には、忍容性不良のために中止された 2 ヵ月間の IFNβ-1a（最終投与は 4 年前の 6 月）及び効果不十分のために中止された 3 日間の静脈内ヒト免疫グロブリン G（最終投与は前年 12 月）があった。これらの事象の発現時の併用薬には、メチルプレドニゾロン酢酸エステル、ヒドロコドン、バクロフェン、ナブメトン、プレガバリン、及びリドカインがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 11 月 6 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 9 月 8 日に受けた。治験薬投与を合計で 673 日間受けた。 翌年 1 月 3 日、本症例は眼痛及び霧視の新規発症を訴え、視神経炎及び血糖値上昇と診断され入院した。翌年 1 月 8 日、MRI では MS／脱髄に関連すると考えられる白質の変化が明らかにされた。明らかな新規病巣も、前回の所見の進行も、異常の増強も認められなかった。視神経に異常は認められなかった。 翌年 2 月 8 日（95 日目）、本症例は MS 再発及び血糖値上昇と診断された。本症例は試験中を通して高血糖状態であった。血中ブドウ糖は、スクリーニング時で 7.095 mmol/L、翌年 2 月 8 日で 8.91 mmol/L、試験最終日で 10.12 mmol/L であった（基準値：3.85～6.325 mmol/L）。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		MS 再発に対し IVMP の投与が翌年 2 月 8 日から 10 日まで、血糖値上昇に対してはインスリンの投与が翌年 2 月 8 日から 13 日まで、経口グリベンクラミドの投与が翌年 2 月 11 日から 13 日まで行われた。本症例は、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの投与を受けたときに血糖値が上昇したことがあったため、経過観察と血中ブドウ糖のモニタリングのために入院した。翌年 2 月 13 日に退院し、同日に眼の MS 再発から回復したと報告された。血糖値上昇から翌年 4 月 24 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、MS 再発及び血糖値上昇を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 9 月 9 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 2 月 28 日～ 翌々年* 1 月 4 日 総投与期間：677 日	被験者 ID： 511* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：インフルエンザ様症状 MedDRA 用語：インフルエンザ様疾患 SAE 番号：[redacted]BI040905 事象発現までの期間：653 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者 511* は、翌年 12 月 11 日にインフルエンザ様症状の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 主な既往歴には、片頭痛、髄膜炎、うつ病、不眠症、高血圧、及び口腔ヘルペスがあった。グリセリンに対するアレルギーが報告された。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 2 月 28 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 1 月 4 日に受けた。治験薬投与を合計で 677 日間受けた。翌年 12 月 7 日、本症例は悪心、嘔吐、及び下痢を含むインフルエンザ様症状を発現した。翌年 12 月 11 日（653 日目）、持続する悪心、嘔吐、及び下痢のために入院した。体温は 37.8°C で、頻脈及び脱水が認められた。便培養は陰性であった。 入院中の他の検査には以下があった： MRI では、急性の頭蓋内異常は示されなかったが、右後側前頭頂葉前部の新規病巣 1 個及び汎副鼻腔炎が認められた。 腹部超音波検査は正常と報告された。 便培養は正常で、サルモネラ菌、赤痢菌、及び大腸菌は認められなかった。 入院中、治験薬投与は一時的に中止された。悪心及び嘔吐に対し静脈内オンダンセトロンの投与が翌年 12 月 11 日から 15 日まで、胃痙攣に対し経口ジサイクロミン塩酸塩の投与が翌

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		年 12 月 12 日から翌々年 1 月 1 日まで行われた。翌年 12 月 16 日、本症例は安定した状態で退院した。退院時の治療薬には、下痢に対する次サリチル酸ビスマスがあった。翌年 12 月 17 日、本症例は治験薬投与を再開した。 治験責任医師は、インフルエンザ様疾患を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定した。本事象中、治験薬投与は一時的に中断された。本症例は翌々年 1 月 4 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 12 月 3 日～ 翌年*　8 月 11 日 総投与期間：253 日	被験者 ID：512* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：自殺念慮 MedDRA 用語：自殺念慮 SAE 番号：[redacted]BI010416 事象発現までの期間：132 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　512*　は翌年 4 月 12 日に自殺念慮の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 既往歴には、躁病エピソード、パニック障害、不眠症、髄膜腫、心疾患、心電図異常（異常の詳細は不明）、肺虚脱後の状態、鉄欠乏性貧血、腹部膨満、全身性関節痛、及び頭痛があった。本事象発現時の併用薬には、アセトアミノフェン／ヒドロコドン、ジクロフェナク、及びオメプラゾールがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 12 月 3 日に受け、治験薬最終投与を翌年 8 月 11 日に受けた。治験薬投与を 253 日間受けた。 翌年 4 月 12 日（132 日目）、本症例は自殺念慮を発現した。翌年 4 月 21 日の定期来院時、本症例から翌年 4 月 12 日に精神科施設に 24 時間入院したと報告された。本症例は当時、大きな不安、興奮、自殺したいと感じたため、救急診療部を受診した。 本症例は、車から飛び降りようと考えたと報告した。精神科施設に転院され、翌年 4 月 12 日に治療のために自発的に入院した。本症例はうつ病の治療のために服用していたデュロキセチンを経済状態のために使い果たしていたと報告された。本症例は、翌年 2 月に母親を亡くし、長男との関係にも問題を抱えていた。 検査時、本症例はこぎれいな身なりをしており、協力的で、人、時間、及び場所に見当識があった。本症例の情緒は落ち着いていた。妄想症、妄想、及び幻覚の症状はなかった。本症例の思考過程は理論的で、記憶に障害はなかった。本症例には部分的な洞察力があり、基礎

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		知識は平均的であった。 治療を行った医師は、入院時診断として、Axis I：大うつ病性障害（再発）、死別、親子関係の問題；Axis II：遅延；Axis III：疼痛、多発性硬化症；Axis IV：コーピング；及び Axis V：55 と報告した。 翌年 4 月 13 日、尿毒物スクリーニングは陰性であった。甲状腺刺激ホルモン及びビタミン B12 は正常であった。 退院時、本症例は気分が良かったと報告された。本症例は自殺念慮を拒み、「家族のために生きたい」と考えたことが報告された。本症例はデュロキセチンの連日投与を再開し、疼痛コントロールのためのアセトアミノフェン／オキシコドン（用時使用）が処方された。自殺念慮から翌年 4 月 12 日に回復したと報告された。翌年 4 月 13 日に退院した。 治験責任医師は、本事象の原因はデュロキセチンを使い果たし、必要に応じて再処方を受けられなかったためにデュロキセチンの服用を翌年 4 月 8 日から 12 日まで一時的に中止したことにあったと報告した。 治験責任医師は、自殺念慮を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌年 8 月 13 日の同意撤回まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 5 月 19 日～ 翌々年* 4 月 1 日 総投与期間：683 日	被験者 ID： 513* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：5[redacted] 歳 民族／人種：アジア人 性別：女性	SAE：腹腔内出血、貧血 MedDRA 用語：腹膜出血、貧血 SAE 番号：[redacted]BI028863 事象発現までの期間：157 日 及び SAE：子宮筋腫、月経障害 MedDRA 用語：子宮平滑筋腫、月経障害 SAE 番号：[redacted]BI004942 事象発現までの期間：264 日 RRMS の 5[redacted] 歳女性被験者　513*　は、以下の事象を発現した： ● 同年 10 月 22 日に腹膜出血及び貧血の SAE ● 翌年 2 月 6 日に子宮平滑筋腫、月経障害、及び骨盤痛の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられていた。 主な既往歴には、低脂血症、甲状腺機能低下症、B 型肝炎、大腸ポリープ、十二指腸潰瘍、便秘、うつ病、子宮頸部細胞診検査異常、頭痛、頚髄神経根障害、口唇単純ヘルペス、及び鉄欠乏性貧血があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 5 月 19 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 4 月 1 日に受けた。治験薬投与を合計で 683 日間受けた。 SAE：腹膜出血及び貧血（[redacted]BI028863）

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		これらの事象の発現時の併用薬には、レボチロキシン、イブプロフェン、アマンタジン、メクロジン、ガバペンチン、ビサコジル、炭酸カルシウム、パロキセチン、及びロラゼパムがあった。これらの事象の発現時、本症例は治験薬投与を 157 日間受けていた。 同年 10 月 22 日（157 日目）、腹痛が 3 日間続いたため救急治療室を受診し、腹膜出血及び貧血のために入院した。関連事象として月経過多も報告された。腹骨盤部 CT 検査では当初、急性虫垂炎の診断が示唆された。腹腔鏡検査では、虫垂の概観は正常で炎症もなく、200 mL の腹腔内出血が認められたが明瞭な出血源は分からなかった。骨盤内の広範囲の探索にもかかわらず、出血源は見つからなかった。治験責任医師は、この出血は恐らく逆流を伴う月経血増加の結果であったと結論付けた。 ヘマトクリットの結果は、同年 10 月 22 日で低値、32%、同年 10 月 23 日で 27%、同年 10 月 24 日で 31.7%、同年 10 月 30 日で 34%であった。同年 10 月 23 日、プロトロンビン時間検査の結果は 11.2 秒、部分トロンボプラスチン時間検査の結果は 29.6 秒であった。 同年 10 月 25 日、本症例は退院した。腹膜出血及び貧血からそれぞれ同年 10 月 22 日及び同年 10 月 30 日に回復したと報告された。本症例は、その後産婦人科を外来受診し、腹腔鏡下子宮膣上部切断術を受けるよう勧められた（以下の SAE を参照のこと）。 治験責任医師は、腹膜出血及び貧血を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。月経過多及び腹膜出血の結果として治験薬投与は同年 10 月 21 日から 28 日まで中断された。貧血の結果として本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：子宮平滑筋腫及び月経障害（[redacted]BI004942） これらの事象の発現時の併用薬には、レボチロキシン、イブプロフェン、アマンタジン、メ

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		クロジン、ガバペンチン、ビサコジル、パロキセチン、ロラゼパム、メチルセルロース、オメプラゾール、マクロゴール、及びメチルフェニデート塩酸塩があった。これらの事象の発現時、本症例は治験薬投与を 264 日間受けていた。 本事象に先立って、本症例は月経過多を発現した（前述の SAE を参照のこと）。翌年 2 月 6 日（264 日目）、本症例は子宮平滑筋腫及び月経障害のために入院した。本症例は骨盤痛も発現した。翌年 2 月 6 日、腹腔鏡下子宮摘出が実施された。病理検査では、子宮内膜に腺筋症が明らかにされ、子宮内膜増殖症、異型、及び悪性疾患は認められなかった。 子宮平滑筋腫及び月経障害から翌年 2 月 6 日に回復したと報告され、本症例は翌年 2 月 8 日に退院した。骨盤痛は翌年 2 月 27 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、子宮平滑筋腫及び月経障害を重度と、骨盤痛を中等度と評価し、いずれも治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。子宮平滑筋腫及び月経障害の結果として治験薬投与は中断された（日付は不明）。骨盤痛の事象に対する治験薬の処置は取られなかった。本症例は翌々年 4 月 1 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 11 月 7 日～ 翌々年* 9 月 11 日 総投与期間：675 日	被験者 ID： 514* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：男性	SAE：胸痛 - 心臓と関連のない MedDRA 用語：非心臓性胸痛 SAE 番号：[redacted]BI001504 事象発現までの期間：72 日 RRMS の 4[redacted] 歳男性被験者 514* は、翌年 1 月 17 日に非心臓性胸痛の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、高コレステロール血症及びうつ病があった。ペニシリンに対するアレルギーが報告された。本事象発現時の併用薬には、酒石酸トルテロジン及びシンバスタチンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 11 月 7 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 9 月 11 日に受けた。治験薬投与を合計で 675 日間受けた。 翌年 1 月 15 日、本症例は胸痛（中等度と評価され、「関連なし」と判定された）を発現し、翌年 1 月 17 日（72 日目）に入院した。本症例は、疼痛を軽度から中等度で、一定で、胸骨下にあり、鈍く、ときどき頚部及び左腕に放散するうずく痛みと説明した。疼痛は労作時、呼吸時、動作時に改善も悪化もしなかった。検査では、トロポニン及び心電図は正常であった。翌年 1 月 18 日、心エコー像検査では、虚血は認められず、運動中に症状がでることもなかった。重大な弁膜疾患は認められなかった。安静時の左室機能は正常であった。翌年 1 月 18 日、臨床検査の結果は、総コレステロール 231 mg/dL（基準値：0～200 mg/dL）、トリグリセリド 166 mg/dL（基準値：0～150 mg/dL）、低密度リポ蛋白（LDL）コレステロール 148 mg/dL（基準値：0～129 mg/dL）、高密度リポ蛋白コレステロール 49 mg/dL（基準値：40～110 mg/dL）であった。 翌年 1 月 17 日、本症例は三硝酸グリセリンの投与を受けた。翌年 1 月 18 日、非心臓性胸痛

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		は回復したと報告され、本症例は退院した。翌年 1 月 23 日、胸痛が再発し、非重篤な事象（軽度と評価され、「おそらく関連なし」と判定された）がさらに報告された。翌年 2 月 14 日、血管造影が行われ、結果は正常と報告された。翌日、アムロジピンメシル酸塩の投与が開始された。治験薬投与は翌年 2 月 18 日から 25 日まで中断され、翌年 3 月 10 日に本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は、非心臓性胸痛を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 9 月 11 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 9 月 25 日～ 翌年*　2 月 23 日 総投与期間：152 日	被験者 ID：　232* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：ヒスパニック系 性別：女性	SAE：軽微な痒み、持続性全身性潮紅 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：軽微な痒み、持続性全身性潮紅 MedDRA 用語：そう痒症、潮紅 SAE 番号：[redacted]BI005806 事象発現までの期間：152 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　232*　は、翌年 2 月 23 日にそう痒症及び潮紅の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。主な既往歴には、甲状腺機能低下症及び再発性副鼻腔炎があった。本事象発現時の併用薬にはレボチロキシンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 9 月 25 日に受け、治験薬最終投与を翌年 2 月 23 日に受けた。治験薬投与を合計で 152 日間受けた。 同年 10 月 10 日、本症例は潮紅（軽度と評価され、「関連あり」と判定された）を発現し、これは翌年 2 月 23 日に回復したと報告された。翌年 2 月 23 日（152 日目）、本症例はそう痒症及び潮紅を発現した。治験責任医師はこれらの事象を医学的に重大と評価し、SAE として報告した。治験責任医師は、紅斑を伴う潮紅及びそう痒症が治験薬投与後の 1 時間以内に発現し、「数時間」続いたと報告した。治験薬投与は中止され、いずれの事象からも追加の介入なしに同日中に回復したと報告された。 治験責任医師は潮紅及びそう痒症を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定した。本事象の結果として治験薬投与は翌年 2 月 23 日に中止された。翌年 3 月 14 日、本症例は IFNβ-1a の週 1 回非盲検投与による MS 治療を開始した。本症例は仕事のスケジュールとの都合がつかず、試験への参加を継続することができず、翌年 8 月 31 日

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		に試験を中止した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 11 月 24 日～ 同年*　12 月 6 日 総投与期間：13 日	被験者 ID：233* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：アナフィラキシー様反応 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：アナフィラキシー様反応 MedDRA 用語：アナフィラキシー様反応 SAE 番号：[redacted]BI033149 事象発現までの期間：13 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者 233*　は、同年 12 月 6 日にアナフィラキシー様反応の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 既往歴には、片頭痛、うつ病、及びイブプロフェンによる胃潰瘍があった。アスピリン及びプロポキシフェン／アセトアミノフェンに対するアレルギーが報告された。本事象発現時の併用薬には、ドロスピレノン／エチニルエストラジオール、オキシコドン／アセトアミノフェン、ビタミン B 複合体、ベンラファキシン、スマトリプタン、ナドロール、及びセチリジンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 11 月 24 日に受け、治験薬最終投与を同年 12 月 6 日に受けた。治験薬投与を 13 日間受けた。 本症例は治験薬初回投与日に潮紅及びそう痒症を発現し、セチリジンの投与を受けて同日中に当該事象から回復した。このアナフィラキシー様事象の 5 日前、本症例は治験薬を初めて 2 錠服用し、一過性のそう痒症及び紅斑を発現した。本事象の 2 日前、本症例は夜の治験薬服用後に一過性のそう痒症及び紅斑を発現した。 同年 12 月 6 日（13 日目）、本症例はアナフィラキシー様反応を発現した。この日、本症例は治験薬を 09 時 45 分に服用し、12 時 00 分（午後）に潮紅を、12 時 50 分に息切れを発現

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		した。本事象のために、本症例は薬局に車で向かい、ジフェンヒドラミンを購入･服用し、そのまま車で ER を受診した。 本症例は息切れ、舌及び喉の血管浮腫、全身性潮紅、並びに全身性浮腫を訴えた。症状は突然発症したと説明された。バイタルサインは、体温 ＝36.1°C、脈拍数 ＝89 bpm、呼吸数 ＝26 回/分、血圧 ＝160/82 mmHg、酸素飽和度 ＝100%（大気）であった。耳、鼻、喉、及び口の周りにそう痒性の発疹が認められた。発熱、耳痛、咽喉痛、咳嗽、喘鳴、ラ音、上気道性喘鳴、胸痛、腹痛、悪心、及び嘔吐はなかった。心電図は正常であった。臨床検査は行われなかった。 13 時 54 分に静脈内ジフェンヒドラミン及びファモチジンが投与された。14 時 06 分のバイタルサインは、血圧=140/79 mmHg、心拍数= 79 bpm で、発疹は軽減した。その後静脈内デキサメタゾン及び経口プレドニゾンが投与された。本症例は 16 時 00 分に ER を退院した。退院時診断には、アレルギー反応及び血圧上昇があった。退院時の治療薬には、経口ヒドロキシジン及び経口プレドニゾンがあった。 同年 12 月 7 日、舌の血管浮腫、疲労、及び息切れは持続し、同年 12 月 8 日、本症例は引き続き非湿性咳嗽を発現した。治験責任医師は、本症例に舌の血管浮腫、疲労、及び息切れが同年 12 月 8 日まで、非湿性咳嗽が同年 12 月 9 日まで発現したと報告した。同年 12 月 9 日にアナフィラキシー様反応から回復したと報告された。 治験責任医師はアナフィラキシー様反応を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あり」と判定した。治験薬投与は同年 12 月 6 日に中止され、本症例は本事象の結果として同年 12 月 22 日に試験を中止した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted]年 7 月 22 日～ 同年*　12 月 7 日 総投与期間：139 日	被験者 ID：　515* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted]歳 民族／人種：白人 性別：男性	SAE：虚血性脳卒中 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：虚血性脳卒中 MedDRA 用語：虚血性脳卒中 SAE 番号：[redacted]BI033381 事象発現までの期間：139 日 RRMS の 4[redacted]歳男性被験者　515*　は、同年 12 月 7 日に虚血性脳卒中の SAE が発現した。 本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 既往歴には、冠動脈心疾患、高血圧、心筋梗塞、及び消化性潰瘍疾患があった。本事象発現時の併用薬には、ベタキソロール、アムロジピン、及びアセチルサリチル酸があった。本症例は、治験薬初回投与を[redacted]年 7 月 22 日に受け、治験薬最終投与を同年 12 月 7 日に受けた。治験薬投与を 139 日間受けた。 同年 12 月 7 日（139 日目）、本症例は虚血性脳卒中を発現した。本症例の脳卒中リスク因子には、高血圧及び冠動脈疾患があった。 本症例は回転性めまい、悪心、及び嘔吐のために ER を受診し、静脈内メトクロプラミドの投与を受けた。症状は 12 時間以内に徐々に回復した。同年 12 月 8 日、MRI で左小脳に最近の梗塞が示された。 アトルバスタチン及びエシタロプラムの投与が同年 12 月 8 日に、クロピドグレルの投与が同年 12 月 9 日に、トリフルサルの投与が同年 12 月 10 日に開始された。経過観察のために本症例はさらに 3 日間入院した。入院中、臨床検査が行われ、治験責任医師はその結果が「正常であるか又は虚血性脳卒中並びに冠動脈心疾患及び高血圧の既往歴と一致するかのいずれか」であると報告した。入院中に実施された心臓評価では、治療下に安定した冠動脈心疾

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		患と一致する結果が示された。 治験責任医師は虚血性脳卒中を重度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。治験薬投与は同年 12 月 7 日に中止され、本症例は同年 12 月 11 日に試験への参加を継続する同意を撤回した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 11 月 12 日～ 翌々年* 9 月 14 日 総投与期間：672 日	被験者 ID：　516* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：男性	SAE：肝酵素上昇 MedDRA 用語：肝酵素上昇 SAE 番号：[redacted]BI026595 事象発現までの期間：283 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI030763 事象発現までの期間：659 日 RRMS の 3[redacted] 歳男性被験者　516*　は、翌年 8 月 21 日に肝酵素上昇の SAE を、翌々年 9 月 1 日に MS 再発の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 本症例に報告された主な既往歴はなかった。MS の前治療歴には、4 年前の 2 週間の IFNβ-1b、3 年前の 7 ヵ月間のミトキサントロン、効果不十分のために前年 1 月に中止された 21 ヵ月間の GA、及び効果不十分のために同年 6 月に中止された 15 ヵ月間の IFNβ-1a があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 11 月 12 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 9 月 14 日に受けた。治験薬投与を 672 日間受けた。 SAE：肝酵素上昇（[redacted]BI026595） 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 283 日間受けていた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		翌年 8 月 19 日、ALT が 314 U/L となったが、他の肝機能検査値は基準値内であった（下記表を参照のこと）。治験薬投与は翌日中断された。本事象発現時又はその前後に持続中であった他の非重篤な有害事象には、上腹部痛、全身の発疹、及び MS 症状の悪化（左眼の後側眼球痛と同眼の軽度の視力低下）があった。この MS 症状の悪化に対して本症例は IVMP 及び経口オメプラゾールの投与を 274 日目から 278 日目まで受けた。 翌年 8 月 21 日（283 日目）、肝毒性の可能性を評価するために本症例は入院した。入院時の身体検査では、バイタルサイン正常、洞調律を伴う心拍数正常、及び病的徴候のない腹部（肝臓辺縁正常、脾臓辺縁正常、腸音正常）という結果であった。上腹部超音波検査では、閉塞も腫瘤も認められなかった。入院日の ALT は 245 U/L（基準値：0～40）まで低下した。入院日の他の検査結果は、AST：40 U/L（基準値：0～38）、総ビリルビン：0.59 mg/dL（基準値：0～1.0）、直接ビリルビン 0.16 mg/dL（基準値：0～0.3）、及び間接ビリルビン 0.43 mg/dL（基準値の報告なし）であった。ALT は翌年 8 月 24 日に 143 U/L まで低下し、本症例は翌日退院した。翌年 8 月 31 日、肝機能検査値は基準値内であり、介入なしに翌日本事象から回復したと報告された。 治験薬投与は翌年 9 月 23 日（316 日目）に再開され、ALT 及び AST は 664 日目まで基準値内にあった（このときの値はそれぞれ 132 U/L 及び 57 U/L であった）。翌々年 9 月 15 日（673 日目）の最終来院時、ALT は 51 U/L、AST は 16 U/L であった。 試験中の特定の日付の肝機能検査の結果は以下のようであった：

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

<table>
<tr><th>治験薬投与</th><th>被験者の詳細</th><th>叙述</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>日付（試験日）</th><th>ALP（U/L）
基準値：
31～129</th><th>ALT（U/L）
基準値：
6～43</th><th>AST（U/L）
基準値：
11～36</th><th>総ビリルビン
（μmol/L）
基準値：3.42～
20.52</th></tr>
<tr><td>[redacted]年 11 月 12 日
（ベースライン）</td><td>33</td><td>17</td><td>13</td><td>6</td></tr>
<tr><td>翌年*　8 月 19 日
（281 日目）</td><td>32</td><td>314</td><td>29</td><td>8</td></tr>
<tr><td>翌年*　8 月 21 日
（283 日目～入院中）</td><td>報告なし</td><td>245</td><td>40</td><td>0.59 mg/dL
（基準値：0～1）</td></tr>
<tr><td>翌年*　8 月 24 日
（285 日目～入院中）</td><td>報告なし</td><td>143</td><td>報告なし</td><td>報告なし</td></tr>
<tr><td>翌年*　8 月 31 日
（293 日目）</td><td>33</td><td>38</td><td>15</td><td>12</td></tr>
<tr><td>翌年*　9 月 23 日
（316 日目）</td><td>29</td><td>19</td><td>15</td><td>10</td></tr>
<tr><td>翌々年* 9 月 6 日
（664 日目）</td><td>29</td><td>132</td><td>57</td><td>8</td></tr>
<tr><td>翌々年* 9 月 15 日
（673 日目～最終試験来院）</td><td>29</td><td>51</td><td>16</td><td>12</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		治験責任医師は肝酵素上昇を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。治験責任医師は他の薬物との相互作用の可能性を除外しなかった。本事象の結果として試験薬投与は一時的に中断されたが、本症例は試験への参加を継続した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI030763） 本事象発現時の併用薬には、メラトニンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を659 日間受けていた。 翌々年 8 月 31 日、本症例がここ 2 日間で左側に傾いた不安定歩行を発現したと報告された。翌日（659 日目）、本症例は神経科医（検査担当医）による検査を受け、MS 再発と診断され、入院した。 神経学的検査では、垂直方向の眼振、軽度の企図振戦、及び不安定歩行が示された。ロンベルク試験は陽性であった。100 メートルの歩行後、本症例は両側からの補助が必要であった。入院中の臨床検査の結果は、白血球数：12.68 × 10^9/L（基準値 ＝3.8～10.5）、好中球：11.7 × 10^9/L（基準値 ＝1.6～6.5）、リンパ球：0.68 × 10^9/L（基準値 ＝1.5～3.6）、好中球：92.3%（45～75）、リンパ球：5.4%（基準値 ＝ 20～51）、好酸球：0.0%（基準値 ＝ 0.5～10.0）、尿酸：1.8 mg/dL（基準値 ＝2.4～7.0）、コレステロール：218 mg/dL（基準値 ＝100～200）、LDL コレステロール：157 mg/dL（基準値 ≤130）、及びアルカリホスファターゼ（ALP）：33 U/L（基準値 ＝40～129）であった。心電図は正常と報告された。 本症例は IVMP の投与を入院日から 4 日間受けた。本症例の状態は大きく改善し、翌々年 9 月 6 日に退院した。治験責任医師は、本症例の翌々年 9 月 2 日の白血球数上昇について、感染徴候が認められなかったことから、原因は感染ではなくメチルプレドニゾロン投与にあっ

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		たと報告した。症状は完全に回復し、本事象から翌々年 9 月 11 日に回復したと報告された。治験責任医師は、MS 再発を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 9 月 15 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 11 月 14 日～ 翌々年* 9 月 16 日 総投与期間：672 日	被験者 ID： 517* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：アジア人 性別：女性	SAE：内側半月板断裂 MedDRA 用語：半月板障害 SAE 番号：[redacted]BI029392 事象発現までの期間：291 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者 517* は、翌年 8 月 31 日に半月板障害の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 既往歴の報告はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 11 月 14 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 9 月 16 日に受けた。治験薬投与を合計で 672 日間受けた。 翌年 8 月 31 日（291 日目）、本症例は転倒して内側半月板断裂を発現した。5 日後、本症例は整形外科医を受診し、翌年 9 月 4 日から 15 日まで経口イブプロフェン及びアセトアミノフェンの投与を受けたが、症状は改善しなかった。本症例は翌年 9 月 7 日に診断的関節鏡検査を受けるために入院し、内側半月板切除術を受けた。翌年 9 月 9 日、本症例は退院し、本事象から翌年 12 月 9 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、半月板障害を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 9 月 16 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 7 月 17 日～ 翌年* 3 月 25 日 総投与期間：252 日	被験者 ID： 498* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：アジア人 性別：女性	治験薬投与前の SAE：血尿（臨床検査の有害事象）、蛋白尿（臨床検査の有害事象） MedDRA 用語：血尿、蛋白尿 SAE 番号：[redacted]BI038029 事象発現までの期間：-8 日 及び SAE：MS 再発（INEC によって確定された再発） MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI018091 事象発現までの期間：685 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　498* は、以下の事象を発現した： ● 同年 7 月 9 日に血尿及び蛋白尿の治験薬投与前の SAE ● 翌々年 6 月 1 日に MS 再発の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられていた。 既往歴には、うつ病があった。報告された MS の前治療歴はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 7 月 17 日に受け、治験薬最終投与を翌年 3 月 25 日に受けた。治験薬投与を合計で 252 日間受けた。治験薬投与は妊娠のために中止され、待機的妊娠中絶が行われた。 治験薬投与前の SAE：血尿及び蛋白尿（[redacted]BI038029） これらの事象の発現時に併用薬の報告はなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		本症例はスクリーニング期間にあったため、治験薬初回投与をまだ受けていなかった。同年6月12日（-35日目）、尿中赤血球濃度は33×10^{12}個/L（基準値：4.1～5.6 × 10^{12}個/L）であったが、蛋白は検出されなかった。同年7月9日（-8日目）、本症例は血尿及び蛋白尿の評価のために入院し、これらの事象はSAEと報告された。同年7月16日（-1日目）、尿中赤血球は5×10^{12}個/Lと基準値内であり、潜血は改善していた。ところが、尿中に微量の蛋白が検出された。同日、血尿及び蛋白尿は回復したと報告された。 治験責任医師は、血尿及び蛋白尿を軽度と評価し、本症例が治験薬投与をまだ受けていなかったため、いずれの事象も治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。 SAE：MS再発（[redacted]BI018091） 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を252日間完了し、治験薬投与中止から433日間が経過していた。 本症例は、詳細不明の日付に15日間にわたる歩行困難を発現し始めた。翌々年6月1日（685日目）、本症例はMS再発のために入院した。検査では両下肢の脱力が明らかにされた。頭部及び胸椎MRIでは重大な所見は認められなかった。翌々年6月1日から5日までIVMPが投与され、翌々年6月2日から7日まで理学療法が施行された。本事象から翌々年6月8日に回復したと報告され、本症例は退院した。 治験責任医師は、MS再発を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。妊娠の結果として治験薬投与は翌年3月25日に中止された。本症例は翌々年7月1日の試験完了まで試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 7 月 8 日～ 翌々年* 5 月 24 日 総投与期間：686 日	被験者 ID： 519* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：アジア人 性別：女性	SAE：間脳症候群（過剰な睡眠、過剰な食事、及び多飲症。これは先天性でも内分泌性でもなく、神経性である） MedDRA 用語：間脳性内分泌障害 SAE 番号：[redacted]BI022493 事象発現までの期間：53 日 及び SAE：治験実施計画書に規定されていない MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI020898 事象発現までの期間：665 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　519* は、同年 8 月 29 日に間脳症候群の SAE が、翌々年 5 月 3 日に MS 再発の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 報告された既往歴はなかったが、スクリーニング中に糖尿病であることが判明した。MS の前治療歴には、52 ヵ月間のアザチオプリンがあり、これは前年 9 月に被験者の意思によって中止された。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 7 月 8 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 5 月 24 日に受けた。治験薬投与を合計で 686 日間受けた。 SAE：間脳症候群（[redacted]BI022493） 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 53 日間受けていた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		同年 8 月 28 日（52 日目）、本症例は疲労及び軽度の傾眠状態を訴えた。翌日、本症例は多飲症、多尿、多食症、軽度の発熱を発現し、「長時間寝て起きたら」歩くことが困難になったと説明した。本症例は同年 8 月 30 日に間脳症候群のために入院し、入院時に低ナトリウム血症が認められた。同年 8 月 29 日から 9 月 4 日まで経口オフロキサシンが投与され、本症例は同年 9 月 4 日に退院した。低ナトリウム血症は同日に回復したと報告された。 同年 9 月 6 日（61 日目）、本症例は支離滅裂な会話が始まり、発熱し、同年 9 月 7 日、多飲症、多尿、及び多食症の再発のために再入院した。詳細不明の日付に、治験薬投与は一時的に中止された。 同年 9 月 9 日、尿検査で糖尿が示された。同年 9 月 13 日の尿培養及び感受性試験は陰性であった。同年 11 月 11 日の MRI では、第三脳室周囲の視神経交差部に脱髄が示唆される限局病巣が示された。本症例は、ガバペンチン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、ラベプラゾール、ピペラシリン／タゾバクタム、セルトラリン、アモキシシリン／クラブラン酸、テルブタリン硫酸塩／ブロムヘキシン塩酸塩／グアイフェネシン／メントール、及びインスリンの投与を受けた。状態は改善し、意識レベルも向上し、ナトリウム濃度は正常値まで回復した。本症例は同年 9 月 20 日に退院した。退院時の治療薬には、ラベプラゾール及びインスリンがあった。本事象から同年 11 月 26 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、間脳性内分泌障害を重度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。治験薬投与は本事象のために詳細不明の日付に一時的に中止され、同年 12 月 3 日に再開された。本症例は本試験への参加を継続し、翌々年 5 月 24 日に試験を完了した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI020898）

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 665 日間受けていた。 翌々年 5 月 1 日、本症例は左下肢から鼡径部にかけて約 15～30 秒間続く間欠性のしびれ感を訴えた。翌々年 5 月 2 日、本症例は尿閉を発現し、カテーテルが挿入され、約 1400 mL の尿が排出された。本症例は MS 再発のために翌日（665 日目）入院した。MRI では、MS と一致する所見が示された。翌々年 5 月 3 日から 6 日まで IVMP が投与された。本事象から翌々年 5 月 11 日に回復し、本症例は翌々年 5 月 13 日に退院した。 治験責任医師は、MS 再発を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 5 月 24 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 10 月 30 日～ 翌々年* 9 月 3 日 総投与期間：674 日	被験者 ID：　520* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：アジア人 性別：女性	SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI033715 事象発現までの期間：43 日 及び SAE：胃炎 MedDRA 用語：胃炎 SAE 番号：[redacted]BI002379 事象発現までの期間：450 日 及び SAE：神経学的症状の悪化 MedDRA 用語：神経学的症状 SAE 番号：[redacted]BI002379 事象発現までの期間：450 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　520*　は、以下の事象を発現した： ● 同年 12 月 11 日に MS 再発の SAE ● 翌々年 1 月 22 日に胃炎及び神経学的症状の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられていた。 既往歴には、貧血があった。MS の前治療歴は報告されなかった。本症例は、治験薬初回投

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		与を[redacted]年 10 月 30 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 9 月 3 日に受けた。治験薬投与を合計で 674 日間受けた。 SAE：MS 再発（[redacted]BI033715） 本事象発現時の併用薬には、ガバペンチン、バクロフェン、及びオクスカルバゼピンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 43 日間受けていた。 同年 12 月 3 日、本症例は頚部及び左腕の疼痛を発現し、その後、数日間にわたる脱力及びしびれ感の悪化を発現した。同年 12 月 11 日（43 日目）、本症例は MS 再発を発現した。頚部硬直のため、CSF の検査が行われ、髄膜炎は除外された。MRI では、頚髄に MS 再発の診断と一致する変化が示された。同年 12 月 13 日から 17 日まで IVMP が投与された。本症例は本事象から翌年 1 月 15 日に回復したと報告され、同日退院した。 治験責任医師は、MS 再発を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。 SAE：胃炎及び神経学的症状（[redacted]BI002379） 本事象発現時の併用薬には、プレガバリンがあった。これらの事象の発現時、本症例は治験薬投与を 450 日間受けていた。 翌々年 1 月 15 日、本症例は嘔吐、唇の擦過傷、及び舌の発赤を発現した。翌々年 1 月 20 日、本症例は唇の擦過傷の亢進、腹痛、脱力、めまい、持続する嘔吐、嚥下痛、及び眼振を発現した。翌々年 1 月 22 日（450 日目）、本症例は胃炎及び神経学的症状悪化のために入院した。本症例は胃炎に対し翌々年 1 月 22 日から 31 日まで経口ラベプラゾール及びドンペリドンの投与を受けた。神経学的症状悪化に対する治療には、翌々年 1 月 22 日から 31 日までの経口

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		ベタヒスチン塩酸塩及びカルバマゼピン並びに翌々年 1 月 22 日から 2 月 15 日までの経口ガバペンチンがあった。いずれの事象も翌々年 1 月 27 日に回復したと報告され、本症例は同日退院した。 治験責任医師は胃炎を重度、神経学的症状を中等度と評価し、いずれの事象も治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。これらの事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 9 月 3 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 2 月 26 日～ 翌年*　9 月 総投与期間：不明	被験者 ID：　521* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：5[redacted] 歳 民族／人種：アジア人 性別：女性	SAE：発熱による入院、嘔吐による入院 MedDRA 用語：発熱、嘔吐 SAE 番号：[redacted]BI002150 事象発現までの期間：329 日 及び SAE：発熱（発熱による入院） MedDRA 用語：発熱 SAE 番号：[redacted]BI009359 事象発現までの期間：388 日 RRMS の 5[redacted] 歳女性被験者　521*　は、以下の事象を発現した： ● 翌年 1 月 20 日に発熱及び嘔吐の SAE ● 翌年 3 月 20 日に発熱の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられていた。 既往歴には、高血圧があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 2 月 26 日に受け、治験薬最終投与を翌年 9 月（日の記録なし）に受けた。治験薬投与を受けた日数は不明である。 SAE：発熱及び嘔吐（[redacted]BI002150） 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。これらの事象の発現時、本症例は治験薬投与を 329 日間受けていた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		本症例は翌年 1 月 18 日に発熱及び嘔吐を発現し、翌年 1 月 19 日に四肢の脱力を発現した。翌年 1 月 20 日（329 日目）、本症例は発熱及び嘔吐のために入院した。低グレードの発熱は間欠的であった。悪寒（rigor）、頚部痛、及び頭痛はなかった。体温は 38.9°C であった。 本事象に対する治療薬には、アセトアミノフェン、塩化カリウム、パントプラゾール、セフトリアキソン、及びセフィキシムがあった。本症例は併発した MS 増悪に対しメチルプレドニゾロンの投与も受けていた。いずれの事象も翌年 2 月 1 日に回復し、本症例は同日退院した。 治験責任医師は、発熱及び嘔吐を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は試験への参加を継続した。 SAE：発熱（[redacted]BI009359） 本事象発現時の併用薬には、パントプラゾールがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 388 日間受けていた。 翌年 2 月 22 日、本症例は尿路感染（中等度と評価され、「関連なし」と判定された）を発現した。翌年 3 月 20 日（388 日目）、本症例は発熱のために入院した。尿検査から尿路感染（アシネトバクター属）が示された。胸部 X 線は正常であった。[redacted] 年 3 月 22 日の腹部超音波検査は正常であった。 本事象に対する治療薬には、シプロフロキサシン、詳細不明の他の β ラクタム系抗生物質、アセトアミノフェン、トラマドール塩酸塩、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、及びアミカシンがあった。本症例は本事象から翌年 3 月 28 日に回復し、同日退院した。 治験責任医師は、発熱を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は追跡調査不能となった翌年 10 月 28 日まで試

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 2 月 19 日～ 同年*　8 月 17 日 総投与期間：180 日	被験者 ID：　522* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：アジア人 性別：女性	SAE：急性冠動脈症候群 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：急性冠動脈症候群 MedDRA 用語：急性冠動脈症候群 SAE 番号：[redacted]BI025192 事象発現までの期間：174 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　522*　は、同年 8 月 11 日に急性冠動脈症候群と診断され、これは SAE と報告された。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 既往歴には、高血圧及び糖尿病があった。本事象発現時の併用薬には、アムロジピン／アテノロール、オルメサルタン、及びメトホルミンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 2 月 19 日に受け、治験薬最終投与を同年 8 月 17 日に受けた。治験薬投与を合計で 180 日間受けた。 同年 8 月 10 日、本症例は急性胸痛を発現した。心電図が実施され、異常な結果が得られた。同年 8 月 11 日（174 日目）、本症例は急性冠動脈症候群のために入院し、治験薬投与は中止された。同年 8 月 17 日、追加の心電図の結果から側壁虚血が示唆され、冠血管造影で重大な冠動脈疾患と確定されたため、冠動脈バイパス術が行われ、治験薬投与は同日に中止された。 治験責任医師は、クレアチンキナーゼ、クレアチンキナーゼ-MB、及びトロポニンの濃度が測定されなかったことを確認した。手術後、本症例は安定していたと報告され、本事象から同年 8 月 29 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、急性冠動脈症候群を重度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		なし」と判定した。本事象の結果として治験薬投与は同年 8 月 17 日に中止された。本症例は同年 9 月 10 日に試験を中止した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 8 月 20 日～ 翌々年* 6 月 22 日 総投与期間：672 日	被験者 ID：　523* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：アジア人 性別：男性	SAE：右側胸水 MedDRA 用語：胸水 SAE 番号：[redacted]BI006989 事象発現までの期間：555 日 RRMS の 2[redacted] 歳男性被験者 523*　は、翌々年 2 月 25 日に胸水と診断され、これは SAE と報告された。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 主な既往歴の報告はなく、本事象発現時に報告された併用薬もなかった。MS の前治療歴は報告されなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 8 月 20 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 6 月 22 日に受けた。治験薬投与を合計で 672 日間受けた。 翌々年 2 月 15 日、本症例は咳嗽及び胸痛を伴う発熱を発現し、アセトアミノフェンの投与を受けたが、回復しなかった。TyphiDot IGM（腸チフス検査）及びマラリア原虫検査が翌々年 2 月 22 日及び 23 日に実施され、いずれの結果も陰性であった。翌々年 2 月 23 日、胸部 X 線に右側胸水が認められ、これは翌々年 2 月 25 日（555 日目）に SAE と報告された。この日、被検者は病院で治療を受けていた。本症例は翌々年 2 月 25 日から経口ピリドキシン塩酸塩、エタンブトール、ピラジナミド、リファンピシン、及びイソニアジドを含む抗結核薬の投与を受けた（継続中）が、結核の確認検査は行われなかった。3 年後の 2 月 9 日に本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は胸水を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 8 月 25 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 10 月 1 日～ 翌々年* 7 月 9 日 総投与期間：647 日	被験者 ID：　524* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：アジア人 性別：女性	SAE：発作エピソード延長 MedDRA 用語：痙攣 SAE 番号：[redacted]BI034680 事象発現までの期間：83 日 及び SAE：治験実施計画書に規定されていない MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI028337 事象発現までの期間：324 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　524*　は、同年 12 月 22 日に痙攣の SAE が、翌年 8 月 20 日に MS 再発の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 既往歴には、てんかんがあった（通常は年に 5～6 回の発作を発現し、複数の薬剤［カルバマゼピン、クロバザム、及びレベチラセタム］の併用投与が必要であった）。MS の前治療歴には、2 年前の 9 月の 1 日間のミトキサントロンがあり、これは忍容性不良のために中止された。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 10 月 1 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 7 月 9 日に受けた。治験薬投与を合計で 647 日間受けた。 SAE：痙攣（[redacted]BI034680） 本事象発現時の併用薬には、カルシウム、カルバマゼピン、クロバザム、レベチラセタム、メチルコバラミン、クロナゼパム、ドンペリドン、制酸薬、及びセフォニシドがあった。本

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		事象発現時、本症例は治験薬投与を 83 日間受けていた。 同年 12 月 22 日（83 日目）、本症例は発作エピソード延長を発現した。本症例は自宅でジアゼパムを服用したが、効果がなく、入院した。発作後、本症例は左手を動かすことができなかった。本事象に対する治療薬には、同年 12 月 22 日から 25 日までの経口アセトアミノフェン、レベチラセタム、静脈内ブドウ糖／塩化ナトリウム、フェニトインナトリウム、マンニトール、セフトリアキソン、ピラセタム、及びメチルプレドニゾロンがあった。本症例は本事象から同年 12 月 24 日に回復したと報告され、同日退院した。 治験責任医師は、痙攣を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は試験への参加を継続した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI028337） 本事象発現時の併用薬には、カルシウム、カルバマゼピン、及びクロバザムがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 324 日間受けていた。 翌年 8 月 19 日、本症例は全身性強直性間代性発作を発現し、引き続き左側脱力を特徴とする神経学的状態が悪化した。翌年 8 月 20 日（324 日目）、本症例は MS 再発のために入院した。MRI では、前回の検査結果と比べても重大な変化は認められなかった。 本事象に対する治療薬には、翌年 8 月 20 日から 25 日までの経口クロバザム、バルプロ酸、プレガバリン、ニメスリド、及びゾルピデム酒石酸塩並びに静脈内セフトリアキソン、バルプロ酸、ロラゼパム、及びメチルプレドニゾロンがあった。本症例は翌年 8 月 25 日に退院した。退院時の治療薬には、経口クロバザム、パントプラゾール、炭酸カルシウム／ビタミン D3、及びゾルピデム酒石酸塩があった。本事象から翌年 10 月 3 日に回復したが後遺症ありと報告された。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		治験責任医師は、MS 再発を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は同意を撤回した翌々年 7 月 9 日まで治験薬投与を継続し、翌々年 10 月 7 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 11 月 18 日～ 翌々年* 9 月 20 日 総投与期間：672 日	被験者 ID：　525* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：アジア人 性別：女性	SAE：治験実施計画書に規定されていない MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI002635 事象発現までの期間：70 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI026247 事象発現までの期間：274 日 及び SAE：H1N1（ブタインフルエンザ）が疑われる発熱 MedDRA 用語：H1N1 インフルエンザ SAE 番号：[redacted]BI022287 事象発現までの期間：308 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI022252 事象発現までの期間：589 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　525*　は、以下の事象を発現した： ● 翌年 1 月 26 日、翌年 8 月 18 日、及び翌々年 6 月 29 日に MS 再発の SAE

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		● 翌年 9 月 21 日に H1N1 インフルエンザの SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられていた。 報告された主な既往歴はなかった。MS の前治療歴は報告されなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 11 月 18 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 9 月 20 日に受けた。治験薬投与を合計で 672 日間受けた。 SAE：MS 再発（[redacted]BI002635） 本事象発現時の併用薬には、パントプラゾールがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 70 日間受けていた。 翌年 1 月 26 日（70 日目）、本症例は重度の回転性めまい及び霧視を発現し、MS 再発のために入院した。入院中の治療薬には、翌年 1 月 26 日から 30 日までの静脈内ラニチジン及び IVMP 並びに経口メチルコバラミンがあった。本事象から翌年 2 月 1 日に回復したと報告され、本症例は同日退院した。 治験責任医師は、MS 再発を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は試験への参加を継続した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI026247） 本事象発現時に併用薬の報告はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 274 日間受けていた。 不明の日付に、本症例は歩行困難、補助なしでの起立及び歩行不能、並びに左側に転倒する

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		傾向を発現し、翌年 8 月 18 日（274 日目）に MS 再発のために入院した。本事象に対し翌年 8 月 18 日から 22 日まで IVMP が投与された。本症例は翌年 8 月 22 日に退院し、退院時の治療薬には翌年 8 月 22 日から 28 日までの経口メチルプレドニゾロン、ドンペリドン、パントプラゾール、炭酸カルシウム／ビタミン D3、及びビタミン類があった。本事象から翌年 8 月 28 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、MS 再発を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は試験への参加を継続した。 SAE：H1N1 インフルエンザ（[redacted]BI022287） 本事象発現時に併用薬の報告はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 308 日間受けていた。 翌年 9 月 21 日（308 日目）、本症例は 5 日間の発熱、歩行困難、便秘、咳嗽、体の痛み、及び胸部圧迫感を発現した。本症例は H1N1 インフルエンザのために同日入院した。H1N1 検査は陽性となり、胸部 X 線の結果は正常であった。本事象に対する治療薬には、翌年 9 月 21 日の経口カルバマゼピン及びビタミン類並びに翌年 9 月 21 日から 26 日までの静脈内アモキシシリン／クラブラン酸、経口アセトアミノフェン、経口ラニチジン塩酸塩、オセルタミビル、及び経口アジスロマイシンがあった。本事象から翌年 9 月 26 日に回復したと報告され、本症例は同日退院した。 治験責任医師は、H1N1 インフルエンザを重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は試験への参加を継続した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI022252）

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		本事象発現時に併用薬の報告はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 589 日間受けていた。 翌々年 6 月 29 日（589 日目）、本症例は 3 日間の右下肢の脱力を発現し、引き続き歩行不能となり、MS 再発のために入院した。本事象に対し翌々年 6 月 29 日から 7 月 5 日まで IVMP が投与された。本症例は翌々年 7 月 5 日に退院し、退院時の治療薬には 5 日間コースの経口パントプラゾール及び炭酸カルシウム／ビタミン D3 があった。本事象から翌々年 7 月 5 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、MS 再発を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 10 月 11 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 6 月 25 日～ 翌々年* 4 月 29 日 総投与期間：674 日	被験者 ID：　356* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：アジア人 性別：女性	SAE：右橈骨の骨折 MedDRA 用語：橈骨骨折 SAE 番号：[redacted]BI030000 事象発現までの期間：123 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　356*　は、同年 10 月 25 日に橈骨骨折の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 既往歴には、甲状腺機能低下症及びうつ病があった。本事象発現時の併用薬にはレボチロキシンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 6 月 25 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 4 月 29 日に受けた。治験薬投与を 674 日間受けた。 同年 10 月 24 日（122 日目）、本症例は道を歩いているときに自転車に衝突された。本症例は転倒して橈骨の頭頂部と頚部を骨折した。翌日入院し、開放関節形成術が行われた。本症例は感染予防のために静脈内アミカシン及びセフォペラゾンの投与を 2 日間受けた。疼痛及び不安の治療も受けた。本症例は手をギプスで固定されて同年 10 月 26 日に退院した。治験責任医師は、ギプスは翌年 1 月 6 日に外され、本事象から回復したと報告した。 治験責任医師は、右橈骨骨折を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。治験薬投与は継続され、本症例は翌々年 4 月 30 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 7 月 5 日～ 翌々年* 5 月 9 日 総投与期間：674 日	被験者 ID：　526* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：アジア人 性別：女性	SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI012673 事象発現までの期間：297 日 及び SAE：胃腸炎 MedDRA 用語：胃腸炎 SAE 番号：[redacted]BI014975 事象発現までの期間：317 日 及び SAE：MS 再発（INEC によって確定されていない） MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI034800 事象発現までの期間：479 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI010642 事象発現までの期間：628 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　526*　は、以下の事象を発現した： ● 翌年 4 月 27 日、翌年 10 月 26 日、及び翌々年 3 月 24 日に MS 再発の SAE

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		● 翌年 5 月 17 日に胃腸炎の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられていた。 既往歴には、肺結核があった。MS の前治療歴には、5 ヵ月間のアザチオプリンがあり、これは忍容性不良のために 6 年前の 2 月に中止された。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 7 月 5 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 5 月 9 日に受けた。治験薬投与を合計で 674 日間受けた。 SAE：MS 再発（[redacted]BI012673） 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 297 日間受けていた。 翌年 4 月 27 日（297 日目）、本症例は MS 再発を発現し、入院した。本事象に対し翌年 4 月 27 日から 5 月 1 日まで IVMP が投与された。本症例は翌年 5 月 2 日に退院し、本事象から翌年 5 月 15 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、MS 再発を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は試験への参加を継続した。 SAE：胃腸炎（[redacted]BI014975） 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 317 日間受けていた。 翌年 5 月 17 日（317 日目）、本症例は胃腸炎を発現し、嘔吐及び軟便のために入院した。本

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		症例は翌年 5 月 17 日から 22 日までノルフロキサシン、オンダンセトロン、ロペラミド、セファロスポリン、パントプラゾール、アセトルファン、経口補水療法、及びアシドフィルス菌の投与を受けた。本症例は翌年 5 月 22 日に退院し、本事象から同日に回復したと報告された。退院時の治療薬には、ノルフロキサシン、チニダゾール、ドンペリドン、補水療法、アシドフィルス菌、及びパントプラゾールがあった。 治験責任医師は、胃腸炎を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は試験への参加を継続した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI034800） 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 479 日間受けていた。 翌年 10 月 26 日（479 日目）、本症例は両眼の視力低下を発現し、入院した。本症例は MS 再発と診断された。本事象に対し翌年 10 月 26 日から 30 日まで IVMP が投与された。本症例の状態は改善し、翌年 11 月 2 日に退院した。本事象から翌年 12 月 21 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、MS 再発を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は試験への参加を継続した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI010642） 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 628 日間受けていた。 翌々年 3 月 21 日、本症例は左下肢の脱力及び歩行困難を発現した。翌々年 3 月 24 日（628

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		日目)、本症例は入院し、MS 再発と診断された。本事象に対し、翌々年 3 月 24 日から 26 日まで IVMP が、翌々年 3 月 24 日から 4 月 7 日までバクロフェン、シンバスタチン、及びビタミン B 複合体が投与された。本事象から翌々年 3 月 26 日に回復したと報告され、本症例は翌々年 3 月 28 日に退院した。 治験責任医師は、MS 再発を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 5 月 10 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 8 月 6 日～ 翌々年* 6 月 7 日 総投与期間：671 日	被験者 ID：　527* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：アジア人 性別：男性	SAE：ウイルス性の発熱 MedDRA 用語：ウイルス感染 SAE 番号：[redacted]BI004197 事象発現までの期間：552 日 RRMS の 2[redacted] 歳男性被験者　527*　は、翌々年 2 月 8 日にウイルス感染の SAE が発現した。 本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 報告された主な既往歴はなかった。本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 8 月 6 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 6 月 7 日に受けた。治験薬投与を合計で 671 日間受けた。 本症例は翌々年 2 月 5 日（549 日目）に発熱、咳嗽、及び体の痛みを訴え、これは翌日に非重篤なウイルス感染と報告された。3 日後、本症例はウイルス感染の治療のために入院し、H1N1 感染が疑われた。入院時の咽頭スワブの結果は H1N1 陰性であった。本症例は、経口オセルタミビル及び経口アセトアミノフェンの投与を翌々年 2 月 8 日から 10 日まで、経口セフロキシムの投与を翌々年 2 月 8 日から 12 日まで受けた。本事象から翌々年 2 月 10 日に回復したと報告され、同日退院した。 治験責任医師は、ウイルス感染を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 6 月 8 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 8 月 12 日～ 翌々年* 6 月 15 日 総投与期間：673 日	被験者 ID：　528* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：アジア人 性別：女性	SAE：両膝及び肘関節の関節炎 MedDRA 用語：多発性関節炎 SAE 番号：[redacted]BI014971 事象発現までの総投与期間：280 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　528*　は、翌年 5 月 18 日に多発性関節炎の SAE が発現した。 本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 既往歴には、リウマチ性心疾患があった。本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 8 月 12 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 6 月 15 日に受けた。治験薬投与を合計で 673 日間受けた。 翌年 5 月 18 日（280 日目）、本症例は前の週から両側の膝痛を発現していたが、両膝の滑膜滲出液のために入院した。入院時の検査の結果、C 反応性蛋白及び赤血球沈降速度の増加が示された（値の報告なし）。入院日から開始された治療薬には、4 日間の経口フルコナゾール並びに 15 日間のイブプロフェン／パラセタモール及びラベプラゾール／domstol（ドンペリドン）があった。本症例は入院の翌日に退院した。治験責任医師は、最終診断が両膝及び肘関節の急性関節炎となったことと、本事象が翌年 6 月 15 日に完全に回復したことを報告した。 治験責任医師は、多発性関節炎を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 6 月 16 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 9 月 5 日～ 翌年*　5 月 15 日 総投与期間：253 日	被験者 ID：　529* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：アジア人 性別：男性	SAE：腹部結核 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：腹部結核 MedDRA 用語：消化器結核 SAE 番号：[redacted]BI012785 事象発現までの期間：235 日 及び SAE：全身性強直性間代性発作 MedDRA 用語：大発作痙攣 SAE 番号：[redacted]BI036084 事象発現までの期間：425 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI036627 事象発現までの期間：431 日 RRMS の 2[redacted] 歳インド人男性被験者　529*　は、以下の事象を発現した： ● 翌年 4 月 27 日に消化器結核の SAE ● 翌年 11 月 3 日に大発作痙攣の SAE ● 翌年 11 月 9 日に MS 再発の SAE 本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		主な既往歴の報告も、MS の前治療歴の報告もなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 9 月 5 日に受け、治験薬最終投与を翌年 5 月 15 日に受けた。治験薬投与を 253 日間受けた。 SAE：消化器結核（[redacted]BI012785） 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 235 日間受けていた。 翌年 4 月 27 日（235 日目）、本症例は腹痛を訴えた。超音波検査で、両側胸水、中等度の腹水、及び複数の腹部リンパ節が明らかにされ、本症例は同日入院した。入院翌日に腹水検体が検査され、腹部結核と診断された。 本事象に対し、翌年 4 月 29 日にリファンピシン／イソニアジド、ピラジナミド、エタンブトール、ピリドキシン、パントプラゾール、ドンペリドン、及びビタミン B 複合体の投与が開始され、本症例は同日退院した。治験薬投与は退院から 16 日後に中止された。治験責任医師は、本症例が抗結核治療中に無症候で、結核の既往歴がなく、感染源も不明であったと報告した。本事象から翌々年 2 月 28 日の完全に回復したと報告された。 治験責任医師は、消化器結核を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定した。本事象の結果として治験薬投与は中止されたが、本症例は試験の追跡調査への参加を継続した。 SAE：大発作痙攣（[redacted]BI036084） 本事象発現時の併用薬には、リファンピシン、ピラジナミド、エタンブトール、ピリドキシン、パントプラゾール、ドンペリドン、及びビタミン B 複合体があった。本事象発現時、本

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		症例は治験薬投与を 253 日間完了し、治験薬投与中止から 172 日間が経過していた。 翌年 11 月 3 日（425 日目）、本症例は全身性強直性間代性発作のエピソードを発現し、引き続き発作後錯乱及び傾眠状態を発現し、入院した。MRI（日付の報告なし）では、元々の MS 病巣以外に局所異常は認められなかった。治療は入院日に開始され、これにはフェニトインナトリウム、ジアゼパム、ラニチジン、及びオクスカルバゼピンがあった。本症例は回復し、入院日の翌日に本事象から回復したと報告された。本症例は翌年 11 月 5 日に退院した。 治験責任医師は、大発作痙攣を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。最初の事象の結果として治験薬投与は中止されていたが（上述の消化器結核を参照のこと）、本症例は試験の追跡調査への参加を継続した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI036627） 本事象発現時の併用薬には、リファンピシン、ピラジナミド、エタンブトール、ピリドキシン、パントプラゾール、ドンペリドン、ビタミン B 複合体、及びオクスカルバゼピンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 253 日間完了し、治験薬投与中止から 196 日間が経過していた。 MS 再発の症状は翌年 11 月 5 日に始まり、左眼の視力低下及び会話と歩行の困難があった。本症例は MS 再発と診断されて 4 日後（431 日目）に入院し、IVMP 及びパントプラゾールの投与を入院日から 3 日間受けた。本症例は翌年 11 月 11 日に退院し、本事象から回復したと報告された。治験責任医師は、本症例が遠方に住んでいたための社会的理由による入院であり、治験薬投与のために治験実施施設を毎日受診することが不可能であったと報告した。 治験責任医師は、MS 再発を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定し

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		た。最初の事象の結果として治験薬投与は中止されていたが（上述の消化器結核を参照のこと）、本症例は翌々年 1 月 8 日の治験責任医師の判断による試験中止まで試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 11 月 25 日～ 翌々年* 9 月 27 日 総投与期間：672 日	被験者 ID： 530* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：アジア人 性別：男性	SAE：熱性脳症 MedDRA 用語：脳症 SAE 番号：[redacted]BI017483 事象発現までの期間：197 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI039134 事象発現までの期間：365 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI017842 事象発現までの期間：543 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI026457 事象発現までの期間：617 日 RRMS の 2[redacted] 歳男性被験者 530* は、以下の事象を発現した： ● 翌年 6 月 9 日に脳症の SAE

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		● 翌年 11 月 24 日、翌々年 5 月 21 日、及び翌々年 8 月 3 日に MS 再発の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられていた。 報告された既往歴はなかった。MS の前治療歴の報告はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 11 月 25 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 9 月 27 日に受けた。治験薬投与を合計で 672 日間受けた。 SAE：脳症（[redacted]BI017483） 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 197 日間受けていた。 翌年 6 月 9 日（197 日目）、本症例は発熱及び傾眠状態のために入院し、これは熱性脳症と報告された。本事象に対する治療薬には、翌年 6 月 9 日から 13 日までの静脈内アーテスネート、静脈内セファロスポリン、パントプラゾール、マンニトール、及びアセトアミノフェンがあった。本症例は翌年 6 月 13 日に退院し、同日に本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は、脳症を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。 本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は試験への参加を継続した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI039134） 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 365 日間受けていた。 翌年 11 月 24 日（365 日目）、本症例は入院し、MS 再発と診断された。本事象に対する治療

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		薬には、翌年 11 月 24 日から 26 日までの IVMP、オンダンセトロン、及びパントプラゾールがあった。本症例は部分的に回復し、翌年 11 月 26 日に退院した。本事象から翌々年 1 月 19 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、MS 再発を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は試験への参加を継続した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI017842） 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 543 日間受けていた。 翌々年 5 月 19 日、本症例は左顔面のしびれ感、平衡失調、及び構語障害亢進を発現した。翌々年 5 月 21 日（543 日目）、本症例は入院し、MS 再発と診断された。翌々年 5 月 21 日から 23 日まで IVMP が投与され、症状は改善した。翌々年 5 月 24 日、本症例は退院し、同日に本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は、MS 再発を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は試験への参加を継続した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI026457） 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 617 日間受けていた。 翌々年 7 月 30 日、本症例は MS 再発を発現し、翌々年 8 月 3 日（617 日目）、入院し、本事象は SAE と報告された。翌々年 8 月 3 日から 5 日まで IVMP が投与され、症状は改善した。本症例は翌々年 8 月 5 日に退院し、同日に本事象から回復したと報告された。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		治験責任医師は、MS 再発を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。本症例は治験薬投与を継続し、翌々年 9 月 28 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 6 月 28 日～ 翌々年* 4 月 12 日 総投与期間：654 日	被験者 ID：　531* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：5[redacted] 歳 民族／人種：アジア人 性別：男性	SAE：MS 再発 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI037210 事象発現までの期間：504 日 及び 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：二次進行型 MS MedDRA 用語：二次性進行型多発性硬化症 事象発現までの期間：588 日 及び SAE：被検者が IFNβ-1a 治療に切り替えたことによる観察を目的とした入院 MedDRA 用語：医学的観察 SAE 番号：[redacted]BI012779 事象発現までの期間：655 日 及び SAE：発熱 MedDRA 用語：発熱 SAE 番号：[redacted]BI014261 事象発現までの期間：669 日 RRMS の 5[redacted] 歳男性被験者　531*　は、以下の事象を発現した： ● 翌年 11 月 13 日に MS 再発の SAE

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		● 翌々年 2 月 5 日に二次進行型 MS の有害事象 ● 翌々年 4 月 13 日に医学的観察の SAE ● 翌々年 4 月 27 日に発熱の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられていた。 既往歴には、高血圧があった。MS の前治療歴の報告はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 6 月 28 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 4 月 12 日に受けた。治験薬投与を合計で 654 日間受けた。 SAE：MS 再発（[redacted]BI037210）／治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：MS 再発 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 504 日間受けていた。 本症例は両下肢の進行性の脱力を発現し、左下肢の脱力は右下肢より弱かった。本症例の状態は悪化し、翌年 11 月 13 日（504 日目）に入院し、MS 再発と診断された。本事象に対し翌年 11 月 13 日に IVMP の投与及び理学療法の施行が行われた。本症例は翌年 11 月 16 日に退院し、同日に本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は、MS 再発を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象及び以下の二次進行型 MS の事象（下記参照のこと）の結果として治験薬投与は翌々年 4 月 12 日に中止された。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：二次進行型 MS 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 588 日間受けていた。 翌々年 2 月 5 日（588 日目）、本症例は二次進行型 MS を発現し、報告時に本事象から回復していなかった。 治験責任医師は、二次進行型 MS を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象の結果として治験薬投与は翌々年 4 月 12 日に中止され、本症例の MS 治療は翌々年 4 月 15 日に IFNβ-1a に切り替えられた。本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：IFNβ-1a 治療に切り替えたことによる観察を目的とした入院（[redacted]BI012779） 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 654 日間完了し、治験薬投与中止から 1 日間が経過していた。 翌々年 4 月 13 日（655 日目）、本症例は、IFNβ-1a 切り替え後の観察のために入院した。IFNβ-1a の初回投与は翌々年 4 月 15 日に行われた。本症例は IFNβ-1a 投与を受けて 4 時間以内に悪寒（chills）及び悪寒（rigor）を伴った発熱を発現した。発熱は同日軽快した。翌々年 4 月 16 日、発熱が再発し、アセトアミノフェン及びクロルゾキサゾンが投与された。本症例は翌々年 4 月 22 日に退院し、クロルゾキサゾンの投与は継続された。本事象から翌々年 4 月 24 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、医学的観察を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。 SAE：発熱（[redacted]BI014261）

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 654 日間完了し、治験薬投与中止から 15 日間が経過していた。 翌々年 4 月 25 日（669 日目）、本症例は発熱症状を発現し、翌々年 4 月 27 日に発熱のために入院した。本事象に対し、アモキシシリン、アセトアミノフェン、及びラニチジン塩酸塩が投与された。本症例の状態は改善し、翌々年 5 月 1 日に退院した。同日に本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は、発熱を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。 本症例は翌々年 5 月 3 日の試験完了まで試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 7 月 5 日～ 翌々年* 5 月 31 日 総投与期間：696 日	被験者 ID：　532* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：5[redacted] 歳 民族／人種：アジア人 性別：男性	SAE：アキレス腱断裂 MedDRA 用語：腱断裂 SAE 番号：[redacted]BI031916 事象発現までの期間：141 日 RRMS の 5[redacted] 歳男性被験者 532* は、同年 11 月 22 日に腱断裂の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 報告された主な既往歴はなかった。本事象発現時の併用薬には、メトホルミンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 7 月 5 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 5 月 31 日に受けた。治験薬投与を合計で 696 日間受けた。 同年 11 月 22 日（141 日目）、本症例は浴室で滑って転倒した 2 日後に、腱断裂のために入院した。身体検査では、左アキレス腱に 5 × 1 cm の裂傷が認められた。入院日にアキレス腱修復が行われた。同年 11 月 28 日、本症例は退院した。同年 12 月 23 日、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は腱断裂を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。 本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 6 月 24 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 6 月 24 日～ 同年*　11 月 25 日 総投与期間：155 日	被験者 ID：518* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：アジア人 性別：女性	SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI017017 事象発現までの期間：12 日 及び SAE：蜂巣炎 MedDRA 用語：蜂巣炎 SAE 番号：[redacted]BI017607 事象発現までの期間：20 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　518*　は、同年 7 月 5 日に MS 再発の SAE が、同年 7 月 13 日に蜂巣炎の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 主な既往歴の報告はなかった。MS の前治療歴には、7 ヵ月間のメトトレキサートがあり、これは効果不十分のために前年 8 月に中止された。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 6 月 24 日に受け、治験薬最終投与を同年 11 月 25 日に受けた。治験薬投与を合計で 155 日間受けた。 SAE：MS 再発（[redacted]BI017017） 本事象発現時の併用薬には、アミトリプチリン、フマル酸第一鉄／葉酸、及びプレガバリンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 12 日間受けていた。 同年 7 月 5 日（12 日目）、本症例は MS 再発を発現した。本症例は重度の左視神経炎を発現

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		した。検査では、左眼の瞳孔は光に反応しなかった。左眼の視力は光覚のみまで低下した。左眼の視覚誘発電位は P100 潜時延長を示した。本症例は本事象のために同年 7 月 7 日に入院した。本事象に対し同年 7 月 7 日から 11 日まで IVMP が投与された。本症例は同年 7 月 12 日に退院し、退院時の治療薬には経口プレドニゾロンがあった。本事象から同年 7 月 12 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、MS 再発を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は試験への参加を継続した。 SAE：蜂巣炎（[redacted]BI017607） 本事象発現時の併用薬には、フマル酸第一鉄／葉酸及びプレドニゾロンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 20 日間受けていた。 同年 7 月 13 日（20 日目）、本症例は蜂巣炎を発現した。蜂巣炎は、MS 再発に対し投与され同年 7 月 11 日に投与が終了していたメチルプレドニゾロンの右手の注射部位に発現した。本症例に蜂巣炎に至る外傷歴はなかった。創縁切除及び植皮が同年 7 月 28 日に行われた。本事象に対する治療薬には、同年 7 月 15 日から 21 日までの静脈内クリンダマイシン、同年 7 月 16 日から 29 日までの静脈内セフォペラゾン及びスルバクタム、並びに同年 7 月 30 日から 8 月 5 日までの経口オフロキサシンがあった。翌年 4 月 14 日に本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は、蜂巣炎を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は個人的理由のために同意を撤回した同年 12 月 15 日まで試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 7 月 11 日～ 翌年*　6 月 10 日 総投与期間：335 日	被験者 ID：　533* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：アジア人 性別：女性	SAE：蝶形骨洞炎 MedDRA 用語：副鼻腔炎 SAE 番号：[redacted]BI019768 事象発現までの期間：25 日 及び SAE：胃炎 MedDRA 用語：胃炎 SAE 番号：[redacted]BI022336 事象発現までの期間：49 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI026479 事象発現までの期間：88 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI032340 事象発現までの期間：144 日 及び SAE：ウイルス性の発熱 MedDRA 用語：ウイルス感染

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		SAE 番号：[redacted]BI033439 事象発現までの期間：154 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI004711 事象発現までの期間：216 日 及び 有害事象：ULN の 5 倍を超えるベースライン後の ALT／AST MedDRA 用語：該当なし 事象発現までの期間：223 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI014216 及び [redacted]BI017934 事象発現までの期間：305 日 及び 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 事象発現までの期間：334 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者 533*　は、以下の事象を発現した：

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		● 同年 8 月 4 日に副鼻腔炎の SAE ● 同年 8 月 28 日に胃炎の SAE ● 同年 12 月 11 日にウイルス感染の SAE ● 翌年 2 月 18 日に ULN の 5 倍を超えるベースライン後の ALT／AST の有害事象 ● 同年 10 月 6 日、同年 12 月 1 日、翌年 2 月 11 日、翌年 5 月 11 日、及び翌年 6 月 9 日に MS 再発の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられていた。 主な既往歴の報告はなかった。MS の前治療歴には、6 ヵ月間のメトトレキサートがあり、これは効果不十分のために前年 8 月に中止された。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 7 月 11 日に受け、治験薬最終投与を翌年 6 月 10 日に受けた。治験薬投与を合計で 335 日間受けた。 SAE：副鼻腔炎（[redacted]BI019768） 本事象発現時の併用薬には、アミトリプチリンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 25 日間受けていた。 同年 8 月 2 日、本症例は嘔吐、めまい、及び不安定を発現した。同年 8 月 4 日（25 日目）、本症例は入院し、MRI で副鼻腔炎の SAE と診断された。本事象に対する治療薬には、同年 8 月 5 日から 12 日までの静脈内モキシフロキサシン及び同年 8 月 7 日から 12 日までの経口セチリジン塩酸塩があった。本症例は同年 8 月 12 日に退院し、退院時の治療薬には経口クロナゼパム及びバクロフェンがあった。本事象から同年 8 月 12 日に回復したと報告された。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		治験責任医師は、副鼻腔炎を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は試験への参加を継続した。 SAE：胃炎（[redacted]BI022336） 本事象発現時の併用薬には、バクロフェン及びシンナリジンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 49 日間受けていた。 同年 8 月 28 日（49 日目）、本症例は持続性のしゃっくり、嘔吐、上腹部痛のために入院した。腹部超音波検査で食道裂孔ヘルニアが認められ、胃炎と診断された。ヘリコバクター感染検査は陰性であった。本事象に対する治療薬には、同年 8 月 29 日から 9 月 2 日までの mucaine（オキセサゼイン／水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウムの経口薬）及び同年 9 月 1 日の筋肉内プロクロルペラジンがあった。本症例は同年 9 月 2 日に退院し、退院時の治療薬には経口ドンペリドン及びラベプラゾールがあった。本事象から同年 9 月 2 日に回復したと報告された。 治験責任医師は胃炎を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定した。本事象の結果として治験薬投与量は減量されたが、本症例は試験への参加を継続した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI026479） 本事象発現時の併用薬には、バクロフェン及びラベプラゾールがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 88 日間受けていた。 同年 10 月 4 日、本症例は不安定、複視、及び右顔面のしびれ感を 5 日間発現した。同年 10 月 6 日（88 日目）、本症例は MS 再発のために入院した。MRI 検査では、右外側髄質及び脳

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		橋に新規 T2 高信号病巣が示された。本事象に対し同年 10 月 7 日から 11 日まで IVMP が投与された。同年 10 月 13 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。退院時の治療薬には、経口アルプラゾラム、ドンペリドン、及びラベプラゾールがあった。 治験責任医師は、MS 再発を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は試験への参加を継続した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI032340） 本事象発現時の併用薬には、ガバペンチン及びメコバラミンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 144 日間受けていた。 同年 12 月 1 日（144 日目）、本症例は MS 再発のために入院し、同年 12 月 1 日から 3 日まで IVMP の投与を、同年 12 月 1 日から 11 日まで経口クロナゼパム、ガバペンチン、及びメコバラミンの投与を受けた。本症例は再発に関連する不安に対し同年 12 月 1 日から 31 日まで経口ドンペリドン及びラベプラゾールの投与も受けた。同年 12 月 4 日、本症例は本事象から回復したと報告され、退院した。 治験責任医師は、MS 再発を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は試験への参加を継続した。 SAE：ウイルス感染（[redacted]BI033439） 本事象発現時の併用薬には、クロナゼパム、ガバペンチン、メコバラミン、ドンペリドン、及びラベプラゾールがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 154 日間受けていた。同年 12 月 11 日（154 日目）、本症例はウイルス感染のために入院した。本症例は頭痛及び不安定を訴えた。本事象に対する治療薬には、同年 12 月 11 日から 14 日までの静脈内セフト

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		リアキソン及びアセトアミノフェン及び同年 12 月 12 日から 13 日までの becosules-z（葉酸／ビタミン B1／ビタミン B12／ビタミン B2／ビタミン B3／ビタミン B5／ビタミン B6／ビタミン C／ビタミン H／硫酸亜鉛一水和物の経口薬）があった。同年 12 月 14 日、本事象から回復したと報告され、本症例は退院した。 治験責任医師は、ウイルス感染を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は試験への参加を継続した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI004711） 本事象発現時の併用薬には、プレガバリンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 216 日間受けていた。 翌年 2 月 10 日、本症例は不安定、頭痛、嘔吐、及び運動失調を発現した。翌年 2 月 11 日（216 日目）、本症例は MS 再発のために入院した。翌日、MRI では複数の部位に脱髄の徴候が認められた。本事象に対し翌年 2 月 12 日から 16 日まで IVMP が投与された。翌年 2 月 18 日、本事象から回復したと報告され、本症例は退院した。 治験責任医師は、MS 再発を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は試験への参加を継続した。 有害事象：ULN の 5 倍を超えるベースライン後の ALT／AST 本事象発現時の併用薬には、プレガバリン、ドンペリドン、及びラベプラゾールがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 223 日間受けていた。 翌年 2 月 18 日（223 日目）、本症例は ULN の 5 倍を超えるベースライン後の ALT／AST を発現した。肝機能検査の結果を下表に示す。本事象に対し翌年 2 月 25 日から 5 月 11 日まで

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

<table>
<tr><th>治験薬投与</th><th>被験者の詳細</th><th>叙述</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>マリアアザミが経口投与された。翌年 3 月 20 日、ALT 及び AST の値は基準値内まで低下した。

肝機能検査の結果は下記のとおりであった：

<table>
<tr><th>日付
（試験日）</th><th>ALP（U/L）
基準値：31～106</th><th>ALT（U/L）
基準値：6～34</th><th>AST（U/L）
基準値：9～34</th><th>総ビリルビン（μmol/L）
基準値：3.4～20.5</th></tr>
<tr><td>同年*　7 月 10 日
（ベースライン）</td><td>85</td><td>14</td><td>17</td><td>9</td></tr>
<tr><td>翌年*　2 月 18 日
（223 日目）</td><td>82</td><td>205</td><td>35</td><td>5</td></tr>
<tr><td>翌年*　3 月 20 日
（253 日目）</td><td>93</td><td>16</td><td>18</td><td>7</td></tr>
</table>

重症度及び本事象と治験薬投与との因果関係に関する情報は報告されていない。本症例は試験への参加を継続した。

<u>SAE：MS 再発（[redacted]BI014216 及び [redacted]BI017934）</u>
<u>治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：MS 再発</u>
本事象発現時の併用薬には、ドンペリドン、ラベプラゾール、プレガバリン、マリアアザミ、及びアミトリプチリン塩酸塩があった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 305 日間受けていた。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		翌年 5 月 11 日（305 日目）、本症例は MS 再発のために入院した。本症例は部分的に回復し、翌年 5 月 19 日に退院したが、本 SAE は回復していなかった。 翌年 6 月 8 日、本症例は重度の不安定及び四肢の脱力を発現し、補助なしに歩くことができなかった。2 日後（335 日目）、本症例は MS 再発のために入院した。MRI では、大脳基底核に脱髄と一致する所見が示された。 最初の 5 月の事象に対する治療薬には、翌年 5 月 12 日から 16 日までの IVMP 及び翌年 5 月 12 日から 18 日までの経口クロナゼパムがあった。2 回目の事象に対する治療薬には、翌年 6 月 12 日から 16 日までの IVMP があった。本事象から回復したと報告され、本症例は翌年 7 月 13 日に退院した。 治験責任医師は、両事象を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本有害事象の結果として治験薬投与は翌年 6 月 10 日に中止された。本症例は翌々年 5 月 21 日の試験完了まで試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 7 月 20 日～ 翌々年* 5 月 26 日 総投与期間：676 日	被験者 ID：　534* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：アジア人 性別：女性	SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI033848 事象発現までの期間：149 日 及び SAE：ウイルス感染後疲労 MedDRA 用語：ウイルス感染後疲労症候群 SAE 番号：[redacted]BI001791 事象発現までの期間：548 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　534*　は、同年 12 月 15 日に MS 再発の SAE が、翌々年 1 月 18 日にウイルス感染後疲労症候群の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 報告された主な既往歴はなかった。MS の前治療歴には、2 ヵ月間のメトトレキサートがあり、これは忍容性不良のために 2 年前の 12 月に中止された。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 7 月 20 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 5 月 26 日に受けた。治験薬投与を合計で 676 日間受けた。 SAE：MS 再発（[redacted]BI033848） 本事象発現時の併用薬には、ナプロキセン及びパントプラゾールがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 149 日間受けていた。 同年 12 月 14 日、本症例は MS 再発を発現した。同年 12 月 15 日（149 日目）、本症例は MS

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		再発のために入院し、右眼の視力喪失を訴えた。同日、視覚誘発電位検査では、右眼の P100 潜時延長が示され、本症例は視神経炎と診断された。本事象に対し同年 12 月 15 日から 19 日までメチルプレドニゾロンが投与された。本症例の視力は改善し、同年 12 月 20 日に退院し、同日に本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は、MS 再発を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなかった。 SAE：ウイルス感染後疲労症候群（[redacted]BI001791） 本事象発現時の併用薬には、オンダンセトロンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 548 日間受けていた。 翌々年 1 月 17 日、本症例はめまい及び嘔吐の症状を含むウイルス感染後疲労症候群を発現した。この時点で発熱及び上気道症状も認められた。翌々年 1 月 18 日（548 日目）、本症例はウイルス感染後疲労症候群のために入院した。同日、本症例は歩行困難及び一過性の意識消失を発現し始めた。本事象に対する治療薬には、翌々年 1 月 8 日から 20 日までのオンダンセトロン及び翌々年 1 月 18 日のプロメタジンがあった。治療によって症状は緩和し、本症例は翌々年 1 月 20 日に退院した。同日に本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は、ウイルス感染後疲労症候群を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 5 月 26 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 2 月 20 日～ 翌年*　12 月 20 日 総投与期間：669 日	被験者 ID：　353* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：アジア人 性別：女性	SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI026442 事象発現までの期間：181 日 及び SAE：感染性下痢 MedDRA 用語：感染性下痢 SAE 番号：[redacted]BI026924 事象発現までの期間：187 日 及び SAE：ライター症候群 MedDRA 用語：ライター症候群 SAE 番号：[redacted]BI028850 事象発現までの期間：200 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者 353* は、同年 8 月 19 日に MS 再発の SAE が、同年 8 月 25 日に感染性下痢の SAE が、同年 9 月 7 日にライター症候群の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 主な既往歴の報告も、MS の前治療歴の報告もなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 2 月 20 日に受け、治験薬最終投与を翌年 12 月 20 日に受けた。治験薬投与を合計で 669 日間受けた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		SAE：MS 再発（[redacted]BI026442） 本事象発現時の併用薬には、ロサルタンカリウム、アミトリプチリン、プレガバリン、及びジクロフェナクがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 181 日間受けていた。 同年 8 月 13 日、本症例は視力低下、めまい、及び不安定の症状を伴う MS 再発を発現した。同年 8 月 19 日（181 日目）、本症例は MS 再発のために入院した。同年 8 月 20 日、頭部及び頚椎 MRI では、脱髄が示唆される新規病巣が脳及び頚髄に示された。記録された唯一の臨床検査異常は空腹時血中ブドウ糖増加 161 mg/dL（基準値：60～100 mg/dL）であった。本事象に対する治療薬には、同年 8 月 19 日から 23 日までの IVMP 並びに経口クロナゼパム及びラベプラゾールがあった。本症例は同年 8 月 24 日に部分的に回復し、退院した。本事象から同年 10 月 31 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、MS 再発を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は試験への参加を継続した。 SAE：感染性下痢（[redacted]BI026924） 本事象発現時の併用薬には、アミトリプチリン及びプレガバリンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 187 日間受けていた。 同年 8 月 25 日（187 日目）、本症例は感染性下痢のために入院した。本症例は発熱を伴う下痢を 2 日前から発現していた。入院時、便潜血陽性であった。便の顕微鏡検査では、膿細胞（20～25 個／強拡大視野［HPF］）、赤血球（4～6 個／HPF）、及び細菌（陽性、種類不明）が示された。 本事象に対する治療薬には、同年 8 月 25 日の経口塩酸ロペラミド、及び同年 8 月 25 日から 28 日までの経口サッカロマイセス・ブラウディ並びに静脈内メトロニダゾール及びオフロ

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		キサシンがあった。本症例は本事象から同年 8 月 26 日に回復したと報告され、同年 8 月 28 日に退院した。 治験責任医師は、感染性下痢を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は試験への参加を継続した。 SAE：ライター症候群（[redacted]B I02 8850） 本事象発現時の併用薬には、ヒドロキシジンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 200 日間受けていた。 同年 9 月 7 日（200 日目）、本症例はライター症候群（下痢後の反応性脊椎関節炎）のために入院した。入院時の臨床検査の結果は、WBC 数 13100 個/cm^3（基準値：4000～11300 個/cm^3）、ヘモグロビン 9.6 g/dL（基準値：12～15 g/dL）、赤血球沈降速度 80 mm/hr（基準値：<25 mm/hr）、クレアチニン 0.8 mg/dL（基準値：0.5～0.9 mg/dL）、及び尿酸 2.3 mg/dL（基準値：<5.7 mg/dL）であった。 本事象に対する治療薬には、同年 9 月 7 日の筋肉内ジクロフェナク、同年 9 月 7 日から 9 日までの経口ナプロキセン、同年 9 月 7 日から 10 日までの経口オメプラゾール、及び同年 9 月 7 日から 10 月 5 日までの経口ドキシサイクリンがあった。本事象から同年 9 月 11 日に回復したと報告され、本症例は同日退院した。 治験責任医師は、ライター症候群を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌年 12 月 20 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 3 月 1 日～ 翌年*　2 月 1 日 総投与期間：338 日	被験者 ID：　349* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：アジア人 性別：女性	SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI014878 事象発現までの期間：75 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI021346 事象発現までの期間：130 日 及び SAE：頭痛及び発熱を伴う副鼻腔炎 MedDRA 用語：副鼻腔炎 SAE 番号：[redacted]BI032128 事象発現までの期間：220 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI032128、[redacted]BI036634 事象発現までの期間：224 日、256 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		SAE 番号：[redacted]BI041987 事象発現までの期間：299 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI003976 事象発現までの期間：341 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI008434 事象発現までの期間：378 日 及び SAE：血管迷走神経性失神 MedDRA 用語：失神 SAE 番号：[redacted]BI010027 事象発現までの期間：390 日 及び SAE：尿路感染 MedDRA 用語：尿路感染 SAE 番号：[redacted]BI010027 事象発現までの期間：394 日

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI012635 事象発現までの期間：408 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI017590 事象発現までの期間：453 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI032459 事象発現までの期間：568 日 及び SAE：尿路感染 MedDRA 用語：尿路感染 SAE 番号：[redacted]BI042856 事象発現までの期間：648 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　349*　は、以下の事象を発現した：

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		● 同年 5 月 14 日、同年 7 月 8 日、同年 10 月 10 日、同年 11 月 11 日、同年 12 月 24 日、翌年 2 月 4 日、翌年 3 月 13 日、翌年 4 月 12 日、翌年 5 月 27 日、及び翌年 9 月 19 日に MS 再発の SAE ● 同年 10 月 6 日に副鼻腔炎の SAE ● 翌年 3 月 25 日に失神の SAE ● 翌年 3 月 29 日及び翌年 12 月 8 日に尿路感染の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられていた。 主な既往歴の報告はなかった。報告された MS の前治療歴はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 3 月 1 日に受け、治験薬最終投与を翌年 2 月 1 日に受けた。治験薬投与を合計で 338 日間受けた。. SAE：MS 再発（[redacted]BI014878） 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 75 日間受けていた。 本症例は同年 5 月 12 日から始まった左腕の脱力及び歩行困難を訴えた。同年 5 月 14 日（75 日目）、本症例は MS 再発のために入院した。 頭部及び頚椎 MRI では、脱髄と一致する病巣が示された。本事象に対する治療薬には、同年 5 月 14 日から 16 日までの IVMP、同年 5 月 18 日の経口ビサコジル、並びに同年 5 月 14 日から 19 日までの経口クロナゼパム及び経口オメプラゾールがあった。本事象から同年 5 月 19 日に回復したと報告され、本症例は同日退院した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		治験責任医師は、MS 再発を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。 SAE：MS 再発（[redacted]BI021346） 本事象発現時の併用薬には、メチルコバラミン及びガバペンチンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 130 日間受けていた。 同年 7 月 7 日、本症例は MS 再発を発現し、翌日（130 日目）入院した。2 日後の頚椎 MRI では、脱髄と一致する新規病巣が示された。 本症例は本事象に対し同年 7 月 9 日から 13 日までメチルプレドニゾロンの投与を、同年 7 月 9 日から 14 日までカルバマゼピンの投与を受けた。同年 7 月 14 日、本事象から回復したと報告され、本症例は同日退院した。 治験責任医師は、MS 再発を重度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなかった。 SAE：副鼻腔炎（[redacted]BI032128）及び MS 再発（[redacted]BI032128、[redacted]BI036634） これらの事象の発現時の併用薬には、カルバマゼピンがあった。これらの事象の発現時、本症例は治験薬投与を 220 日間受けていた。 同年 10 月 6 日（220 日目）、本症例は発熱（1 日間）並びに頭痛、体の痛み、及び疲労（2 日間）を発現し入院した。本症例は副鼻腔炎と診断された（前日に軽度の事象として発現し始めた）。本症例は同年 10 月 6 日から 15 日までオフロキサシンの投与を受け、また静脈内オンダンセトロンの投与も受けた。 同年 10 月 9 日、本事象から回復したと報告され、本症例は退院する予定であったが、同日

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		に四肢不全麻痺を発現した。そのため同年 10 月 10 日（224 日目）、別の MS 再発のために入院は延期された。入院中の MRI では MS と一致する変化が示された。 入院中の治療薬には、5 日間の IVMP 並びに経口バクロフェン、mucaine（オキセサゼイン／水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウムの経口薬）、及び静脈内メトクロプラミドがあった。本症例は同年 10 月 15 日に退院した。 同年 11 月 6 日、本症例は歩行困難及び頚部より下側のしびれ感を伴う MS 再発を発現した。同年 11 月 11 日（256 日目）、本症例は MS 再発のために再入院した。頚椎 MRI では、頚髄に新規病巣が示された。 入院中の治療薬には、静脈内ラベプラゾール、同年 11 月 13 日から 12 月 30 日までの経口カルバマゼピン、mucaine（オキセサゼイン／水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム）、及び経口ラニチジン、同年 11 月 16 日から翌年 3 月 19 日までの経口バクロフェン、並びに理学療法があった。 同年 11 月 24 日、本症例は退院し、補助なしで歩くことができた。本 MS 再発の SAE は同年 12 月 2 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、副鼻腔炎を中等度と、MS 再発を重度と評価し、いずれの事象も治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。これらの事象に対する治験薬の処置はなかった。 SAE：MS 再発（[redacted]BI041987） 本事象発現時の併用薬には、メコバラミンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 299 日間受けていた。 同年 12 月 21 日、本症例は新たに左腕と左下肢の脱力を伴う MS 再発を発現した。同年 12 月 24 日（299 日目）、本症例は MS 再発のために再入院した。入院時の臨床評価では、左不

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		全片麻痺及び右側の感覚鈍磨が認められた。 本事象に対する治療薬には、同年 12 月 25 日から 29 日までの IVMP、同年 12 月 31 日からのカルバマゼピン（継続中）、同年 12 月 31 日から翌年 2 月 1 日までのモダフィニル、及び同年 12 月 31 日から翌年 3 月 18 日までの neurobion（ビタミン B1／ビタミン B6／ビタミン B12）があった。本症例は同年 12 月 31 日に退院した。本事象から翌年 1 月 15 日に回復したが後遺症ありと報告された。 治験責任医師は、MS 再発を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。 本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。 SAE：MS 再発（[redacted]BI003976） 本事象発現時の併用薬には、アセトアミノフェンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 338 日間完了し、治験薬投与中止から 3 日間が経過していた。 本事象発現に先立ち、翌年 2 月 1 日に、治験薬投与は MS 疾患進行のために中止され、本症例は MS に対し IFNβ-1a による非盲検治療を開始し、これは翌年 12 月 27 日まで継続された。 翌年 2 月 3 日、本症例は MS 再発を発現し、そのため翌年 2 月 4 日（341 日目）に入院した。 本事象に対する治療薬には、翌年 2 月 4 日から 8 日までの IVMP、翌年 2 月 5 日から 10 日までの静脈内フルコナゾール、及び翌年 2 月 7 日から 3 月 19 日までの経口バクロフェンがあった。 本症例は翌年 2 月 10 日に退院し、本事象から翌年 2 月 15 日に回復したが後遺症ありと報告された。 治験責任医師は、MS 再発を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。 本症例は IFNβ-1a による MS 治療を継続した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		SAE：MS 再発（[redacted]BI008434） 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 338 日間完了し、治験薬投与中止から 40 日間が経過していた。 翌年 3 月 9 日、本症例は歩行困難を特徴とする MS 再発を発現した。翌年 3 月 12 日、状態が悪化し、翌年 3 月 13 日（378 日目）、本症例は MS 再発のために入院した。本症例は翌年 3 月 13 日から 17 日まで IVMP の投与を受け、また経口ドンペリドン及びラベプラゾールの投与も受けた。翌年 3 月 19 日、本事象から回復したが後遺症ありと報告され、本症例は退院した。 治験責任医師は、MS 再発を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本症例は IFNβ-1a による MS 治療を継続した。 SAE：失神（[redacted]BI010027）及び尿路感染（[redacted]BI010027） 本事象発現時の併用薬には、livogen（フマル酸第一鉄／葉酸）、セフォペラゾン／スルバクタム、及びクロナゼパムがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 338 日間完了し、治験薬投与中止から 52 日間が経過していた。 翌年 3 月 25 日（390 日目）、本症例は発熱及び全身の痛み後の失神のために入院した。本症例は、入院後に悪寒（chills）及び悪寒（rigor）を発現し、血圧は 90/60 mmHg であった。尿検査では膿細胞が認められ、尿培養では腸球菌が検出された。白血球は上昇しなかった（6.2×10^9/L）。 翌年 3 月 29 日（394 日目）、尿路感染が報告された。翌年 3 月 31 日の腹部超音波検査では、胆石症が認められた。本症例は尿路感染に対し翌年 3 月 29 日から 4 月 4 日まで静脈内生理

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		食塩水、経口アセトアミノフェン、及び静脈内セフォペラゾン／スルバクタムの投与を受けた。翌年 4 月 4 日、尿路感染は回復したと報告された。本症例は翌年 4 月 5 日に退院し、失神は同日に回復したと報告された。 治験責任医師は、失神及び尿路感染を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本症例は IFNβ-1a による MS 治療を継続した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI012635） 本事象発現時の併用薬には、クロナゼパムがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 338 日間完了し、治験薬投与中止から 70 日間が経過していた。 翌年 4 月 10 日、本症例は座位と起立の困難及び右側の感覚鈍麻を発現し、これは MS 再発と報告された。翌年 4 月 12 日（408 日目）、本症例は MS 再発のために入院し、本事象に対し翌年 4 月 12 日から 16 日まで IVMP の投与を受けた。本症例は翌年 4 月 18 日に退院した。本事象から翌年 5 月 5 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、MS 再発を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本症例は IFNβ-1a による MS 治療を継続した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI017590） 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 338 日間完了し、治験薬投与中止から 115 日間が経過していた。 翌年 5 月 26 日、本症例は両下肢の脱力及び尿閉を突然発現した。本症例は第 10 胸椎（T10）より下側及び左上肢の感覚低下も発現した。翌年 5 月 27 日（453 日目）、本症例は別の MS 再発のために入院した。本症例は本事象に対し翌年 5 月 27 日から 6 月 6 日まで IVMP の投

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		与を受け、また理学療法の施行も受けた。翌年 8 月 24 日、本症例は退院したが、本事象から報告時に回復していなかった。 治験責任医師は、MS 再発を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本症例は IFNβ-1a による MS 治療を継続した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI032459） 本事象発現時の併用薬には、アミトリプチリン塩酸塩があった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 338 日間完了し、治験薬投与中止から 230 日間が経過していた。 翌年 9 月 16 日、本症例は右腕及び顔面の脱力及びしびれ感並びに視力低下を 1 日間発現し、これは軽度の MS 再発と報告された。翌年 9 月 19 日（568 日目）、本症例は MS 再発のために入院した。入院中、本症例は院内尿路感染のエピソードを 1 回以上発現し、抗生物質の投与を受けた。 本事象に対する治療薬には、翌年 9 月 20 日から 24 日までの IVMP 及び翌年 9 月 22 日から 10 月 18 日までの静脈内フルコナゾール及び di-gesic（デキストロプロポキシフェン塩酸塩／パラセタモールの経口薬）があった。翌年 11 月 19 日、本症例は退院した。報告時に本事象から回復していなかった。 治験責任医師は、MS 再発を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本症例は IFNβ-1a による MS 治療を継続した。 SAE：尿路感染（[redacted]BI042856） 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 338 日間完了し、治験薬投与中止から 307 日間が経過していた。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		翌年 12 月 5 日（645 日目）、本症例は発熱及び悪寒（chills）を発現し始め、これは尿路感染と報告された。翌年 12 月 8 日（648 日目）、本症例は尿路感染のために入院した。本事象に対する治療薬には、翌年 12 月 8 日から 17 日までの静脈内セフォペラゾン／スルバクタム、翌年 12 月 10 日から 17 日までの経口ドキシサイクリン、及び翌年 12 月 14 日から 17 日までの経口アセクロフェナクがあった。本事象から翌年 12 月 17 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、尿路感染を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本症例は IFNβ-1a による MS 治療を継続し、その最終投与を翌年 12 月 27 日に受けた。 本症例は翌々年 1 月 3 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 7 月 17 日～ 翌々年* 5 月 18 日 総投与期間：671 日	被験者 ID： 535* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：アジア人 性別：女性	SAE：胃腸炎 MedDRA 用語：胃腸炎 SAE 番号：[redacted]BI018349 事象発現までの期間：6 日 及び SAE：治験実施計画書に規定されていない MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI018349 事象発現までの期間：6 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI022491 事象発現までの期間：44 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者 535* は、以下の事象を発現した： ● 同年 7 月 22 日及び同年 8 月 29 日に MS 再発の SAE ● 同年 7 月 22 日に胃腸炎の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられていた。 報告された主な既往歴はなかった。MS の前治療歴には、24 ヵ月間のミトキサントロンがあ

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		り、これは効果不十分のために前年 4 月に中止された。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 7 月 17 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 5 月 18 日に受けた。治験薬投与を合計で 671 日間受けた。 SAE：MS 再発（[redacted]BI018349）及び胃腸炎（[redacted]BI018349） これらの事象の発現時の併用薬には、ガバペンチン及び炭酸カルシウム／ビタミン D3 があった。これらの事象の発現時、本症例は治験薬投与を 6 日間受けていた。 同年 7 月 19 日、本症例は MS 再発を発現した。同年 7 月 22 日、本症例は MS 再発のために入院した。本症例は、嘔吐及び下痢を伴う中等度の胃腸炎も発現し、胃腸炎も SAE と報告された。MRI では、MS と一致する所見が示された。 本症例は MS 再発に対し同年 7 月 24 日から 9 月 2 日まで IVMP 及び経口プレドニゾロンの投与を受けた。胃腸炎は同年 7 月 25 日に回復したと報告され、この MS 再発は同年 8 月（日の報告なし）に回復したと報告された。 治験責任医師は、MS 再発及び胃腸炎を中等度と評価し、いずれの事象も治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。これらの事象に対する治験薬の処置は取られなかった。 SAE：MS 再発（[redacted]BI022491） 本事象発現時の併用薬には、メチルプレドニゾロンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 44 日間受けていた。 同年 8 月 26 日、本症例は MS 再発を発現した。同年 8 月 29 日（44 日目）、本症例は MS 再発のために再入院した。治験責任医師は、これが右核間性眼筋麻痺を含め、本症例の 15 回目の再発であると報告した。同年 8 月 29 日、心電図及び尿検査の結果は基準値内であった。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		本症例は MS 再発に対し同年 9 月 2 日まで IVMP 投与を継続した。本症例は同年 9 月 2 日に退院し、本事象から同年 9 月 4 日に後遺症もなく回復したと報告された。 治験責任医師は、MS 再発を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。これらの事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 5 月 19 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 1 月 13 日～ 翌年*　11 月 17 日 総投与期間：674 日	被験者 ID：　536* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：アイルランド人／トルコ人 性別：女性	SAE：右卵巣嚢胞破裂 MedDRA 用語：卵巣嚢胞破裂 SAE 番号：[redacted]BI010161 事象発現までの期間：78 日 及び SAE：術後低血圧；術後発熱 MedDRA 用語：処置による低血圧；術後発熱 SAE 番号：[redacted]BI022420 事象発現までの期間：185 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　536*　は同年 3 月 31 日に卵巣嚢胞破裂（右側）の SAE が、同年 7 月 16 日に処置による低血圧及び術後発熱の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 既往歴には、高コレステロール血症、頚椎症（2 年前）、及び子宮内膜症があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 1 月 13 日に受け、治験薬最終投与を翌年 11 月 17 日に受けた。治験薬投与を合計で 674 日間受けた。 SAE：卵巣嚢胞破裂（[redacted]BI010161） 本事象発現時の併用薬には、アセトアミノフェン及びイブプロフェンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 78 日間受けていた。 同年 3 月 29 日、本症例は腹痛及び嘔吐を発現し、治験薬投与は翌日一時的に中止された。 同年 3 月 31 日（78 日目）、本症例は入院し、卵巣嚢胞破裂と診断された。本症例は便秘も

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		発現した。同年 4 月 2 日に行われた超音波検査では、両卵巣に多嚢胞性卵巣症候群が示唆される卵胞パターンが認められた。右卵巣周囲の右付属器に感染が示唆される付属器遊離液が認められた。明瞭な付属器腫瘤はなかった。同年 5 月 16 日に行われた骨盤部超音波検査の結果は両側多嚢胞性卵巣と一致した。 本症例は卵巣嚢胞破裂に対し同年年 3 月 31 日から 4 月 9 日までトラマドールの投与を受けた。本症例は同年 4 月 7 日に退院し、本事象から同年 4 月 14 日に回復したと報告された。 治験責任医師は卵巣嚢胞破裂を重度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象のために治験薬投与は同年 3 月 30 日に一時的に中止された。 SAE：処置による低血圧及び術後発熱（[redacted]BI022420） これらの事象の発現時の併用薬には、ランソプラゾール及びアセトアミノフェンがあった。 これらの事象の発現時、本症例は治験薬投与を 185 日間受けていた。 同年 7 月 16 日（185 日目）、本症例は既存の子宮内膜症の診断的腹腔鏡検査及びレーザー治療のための待機的手術のために入院した。術後、本症例は術後低血圧及び術後発熱を発現し、安定するまで入院を継続した。治験薬投与は同年 7 月 15 日の投与を最後に一時的に中止された。本症例は入院中の治験薬投与を望まなかったため、報告時に治験薬投与を中止していた。 本事象に対する治療薬には、術後疼痛に対するジクロフェナク及び同年 7 月 16 日から 21 日までのトリメトプリムがあった。これらの事象は同年 7 月 18 日に回復したと報告され、本症例は同日退院した。 治験責任医師は、処置による低血圧及び術後発熱いずれも中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。これらの事象のために治験薬投与は同年 7 月 15 日に一時

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		的に中止された。本症例は翌年 12 月 16 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 4 月 16 日～ 同年*　4 月 16 日 総投与期間：1 日	被験者 ID：　123* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：アレルギー反応 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：アレルギー反応 MedDRA 用語：過敏症 SAE 番号：[redacted]BI010173 事象発現までの期間：1 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　123*　は、同年 4 月 16 日に過敏症の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 既往歴には、肺炎、椎間板突出、及び脊柱管狭窄症があった。ペニシリンに対するアレルギーが報告された。本事象発現時の併用薬には、チュチュワシ、ウコン、zepidium riegemi、及びキャッツクローなどの生薬製剤があった。本症例は治験薬投与を同年 4 月 16 日の 1 日間受けた。 同年 4 月 16 日（1 日目）、本症例は治験薬初回投与の 2 時間後に過敏症を発現した。ベースラインでの血圧は 130/80 mmHg、心拍数は 84 bpm、体温は 36.8°C であった。治験薬投与から約 2 時間後、本症例は 38.2°C の発熱、ほてり、及び発疹を発現したが、皮膚病変は認められず、血圧は 160/100 mmHg、心拍数は 104 bpm であった。 治験責任医師は本症例が皮膚の発赤（両手を除く全身）、胸やけ、及び下痢を発現したと報告した。治験責任医師はまた、本症例が軽度の急性胸痛も発現したが、これは放散せず、10 分間続いたと報告した。蕁麻疹、血管浮腫、喘鳴、呼吸困難、及び咳嗽は発現せず、皮膚病変も認められなかった。 本事象発現から 30 分後、IVMP が投与された。バイタルサインは約 2 時間後にベースラインまで回復し（血圧 ＝140/80 mmHg、心拍数 ＝72 bpm、及び体温 ＝36.3°C）、本症例は回復

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		した。臨床検査は行われなかった。本症例は同年 4 月 16 日に入院し、一晩の経過観察が行われた。本事象から同年 4 月 16 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、過敏症を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あり」と判定した。 治験薬投与は同年 4 月 16 日に中止され、本症例は本事象の結果として同年 5 月 14 日に試験を中止した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 10 月 15 日～ 翌々年* 8 月 19 日 総投与期間：674 日	被験者 ID：　355* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI020131 事象発現までの期間：260 日 及び 有害事象：腸真菌感染 MedDRA 用語：真菌性消化管感染 事象発現までの期間：不明 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者 355* は、翌年 7 月 1 日に MS 再発の SAE が、翌々年 7 月（日の記録なし）に真菌性消化管感染の有害事象が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 主な既往歴には、湿疹があった。これらの事象の発現時に報告された併用薬はなかった。報告された MS の前治療歴はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 10 月 15 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 8 月 19 日に受けた。治験薬投与を合計で 674 日間受けた。 SAE：MS 再発（[redacted]BI020131） 本事象発現時、本症例は治験薬投与を 260 日間受けていた。 翌年 6 月 16 日、本症例は MS 再発を発現した。症状には、両下肢及び顔面の知覚不全並びに疲労があった。翌年 7 月 1 日（260 日目）、本症例は MS 再発のために入院した。翌年 7 月 1 日から 5 日まで IVMP が投与された。翌年 7 月 2 日、本症例は退院し、同日に本事象から回復したと報告された。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		治験責任医師は、MS 再発を重度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。 有害事象：真菌性消化管感染 本事象発現時に本症例が受けていた治験薬投与期間の詳細は不明であった。 翌々年 7 月（日の記録なし）、本症例は真菌性消化管感染を発現した。経口ナイスタチンが投与された。報告時に本事象から回復していなかった。 治験責任医師は、真菌性消化管感染を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 8 月 19 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 1 月 28 日～ 翌年*　11 月 30 日 総投与期間：672 日	被験者 ID：　537* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：子宮筋腫 MedDRA 用語：子宮平滑筋腫 SAE 番号：[redacted]BI039122 事象発現までの期間：308 日 及び SAE：基底細胞癌 MedDRA 用語：基底細胞癌 SAE 番号：[redacted]BI009864 事象発現までの期間：402 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者 537*　は、同年 12 月 1 日に子宮平滑筋腫の SAE と、翌年 3 月 5 日に基底細胞癌の SAE と診断された。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 主な既往歴には、子宮筋腫、高コレステロール血症、膀胱炎、及び不妊手術があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 1 月 28 日に受け、治験薬最終投与を翌年 11 月 30 日に受けた。治験薬投与を合計で 672 日間受けた。 SAE：子宮平滑筋腫（[redacted]BI039122） 本事象発現時の併用薬には、ロラゼパムがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 308 日間受けていた。 同年 12 月 1 日（308 日目）、子宮平滑筋腫が報告された。本症例は同年 12 月 3 日に入院し、同日に待機的子宮摘出を受けた。本症例には数年前から子宮平滑筋腫があることが知られて

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		いた。子宮摘出が行われ、合併症は起きなかった。本症例は同年 12 月 6 日に退院し、同日に本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は、子宮平滑筋腫を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。 SAE：基底細胞癌（[redacted]BI009864） 本事象発現時の併用薬には、ロラゼパムがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 402 日間受けていた。 翌年 3 月 5 日（402 日目）、本症例は予防的皮膚スクリーニング時に確認された斑の切除及び生検のために入院した。皮膚科医は上背部及び左乳房に 3 個の斑を確認した。入院日及び翌年 3 月 10 日に切除及び生検が行われた。組織検査の結果から、左肩甲骨上の皮膚からの真皮上層部における初期基底細胞癌化及び著明な炎症要素を伴う日光性角化症、右肩甲骨上の皮膚からの 0.15 mm 厚の表在性多核性基底細胞癌、並びに左乳房の切除真皮上層部における細胞に富んだ組織球症が明らかにされた。基底細胞癌は完全には切除されず、完全切除が翌年 4 月 13 日に予定された。 翌年 4 月 13 日、右鎖骨部位にある基底細胞癌の切除が行われた。腫瘍深度の境界は明瞭であったが（腫瘍の厚さは 0.8 mm であった）、側面の境界は不明瞭であった。翌年 4 月 23 日、右肋骨部位の小再切除が行われ、境界は明瞭と推定された。本事象から翌年 4 月 23 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、基底細胞癌を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌年 12 月 1 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与頻度： 投与期間： [redacted] 年 2 月 17 日～ 翌年*　12 月 21 日 総投与期間：673 日	被験者 ID：　538* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：左側の卵巣嚢胞 MedDRA 用語：卵巣嚢胞 SAE 番号：[redacted]BI001999 事象発現までの期間：323 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　538*　は、翌年 1 月 5 日に卵巣嚢胞の切除のために入院した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、橋本甲状腺炎があった。本事象発現時の併用薬には、レボチロキシンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 2 月 17 日に受け、治験薬最終投与を翌年 12 月 21 日に受けた。治験薬投与を合計で 673 日間受けた。 同年 11 月､腹骨盤部超音波検査から左卵巣嚢胞が明らかにされた｡翌年 1 月 5 日(323 日目)、本症例は待機的外科的切除のために入院し、卵巣嚢胞は SAE と報告された。左卵巣嚢胞の切除は腹腔鏡下に実施され、合併症は起きなかった。翌年 1 月 6 日、本症例は退院し、同日に本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は、卵巣嚢胞を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌年 12 月 22 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 2 月 26 日～ 翌年*　12 月 26 日 総投与期間：669 日	被験者 ID：　539* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：子宮内膜症 MedDRA 用語：子宮内膜症 SAE 番号：[redacted]BI015966 事象発現までの期間：77 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　539*　は、同年 5 月 13 日に子宮内膜症の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、排尿障害及び子宮摘出があった。本事象発現時の併用薬には、ヨウ化カリウムがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 2 月 23 日に受け、治験薬最終投与を翌年 12 月 26 日に受けた。治験薬投与を合計で 669 日間受けた。 同年 5 月 13 日（77 日目）、本症例は既に診断されていた子宮内膜症の外科的治療のために入院した。同日、非重篤な膀胱炎も報告された。右側の骨盤境下卵巣部分切除、左卵巣の嚢胞開窓術、及び腸の癒着剥離などの外科的介入が行われた。病理所見は子宮内膜嚢胞と一致し、悪性疾患の疑いも証拠も認められなかった。手術後に合併症は起きず、本症例は同年 5 月 16 日に退院した。報告時に本事象から回復していなかった。 治験責任医師は、子宮内膜症を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌年 12 月 27 日の試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 10 月 18 日～ 翌々年* 8 月 20 日 総投与期間：673 日	被験者 ID： 540* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：脳振盪 MedDRA 用語：脳振盪 SAE 番号：[redacted]BI000741 事象発現までの期間：443 日 及び SAE：自己愛性人格障害、全般性不安障害 MedDRA 用語：自己愛性人格障害、全般性不安障害 SAE 番号：[redacted]BI026284 事象発現までの期間：497 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　540* は翌々年 1 月 2 日に脳振盪の SAE と、翌々年 2 月 25 日に自己愛性人格障害及び全般性不安障害の SAE と診断された。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、緊張性頭痛、全般性てんかん発作、及び睡眠障害があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 10 月 18 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 8 月 20 日に受けた。BG00012 240 mg BID の投与を合計で 673 日間受けた。 SAE：脳振盪（[redacted]BI000741） 本事象発現時の併用薬には、レベチラセタム、ヨウ化カリウム、及びレボノルゲストレルがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 443 日間受けていた。 翌々年 1 月 1 日、本症例は友人らとお酒を飲んでいた。出かけるときにつまずいて、ドアに頭部を打ち、頭部が切れ、一時的に意識を失った。本症例は本事象に関する記憶がなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		翌々年 1 月 2 日（443 日目）、本症例は脳振盪のために入院した。頭部 X 線の結果は正常で、合併症も見られず、本症例は翌々年 1 月 3 日に退院し、同日に本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は、脳振盪を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は試験への参加を継続した。 SAE：自己愛性人格障害及び全般性不安障害（[redacted]BI026284） これらの事象の発現時の併用薬には、ヨウ化カリウム及びレベチラセタムがあった。これらの事象の発現時、本症例は治験薬投与を 497 日間受けていた。 翌年 12 月の歯科受診中に、本症例は初めて重度のパニック発作を発現した。翌週以降、パニック発作は頻度及び重症度が悪化し、抑うつ気分も併発した。本症例は、パニック発作に際し、ジアゼパム又はロラゼパムの服用を開始した。シタロプラムが翌々年 2 月 10 日に処方され、翌々年 2 月 17 日に用量が増量された。本症例は心理療法を受けるよう助言を受けた。 翌々年 2 月 25 日（497 日目）、本症例は自己愛性人格障害及び全般性不安障害と診断され、翌々年 2 月 27 日に精神科に入院した。翌々年 3 月 21 日、シタロプラムは中止された。翌々年 5 月 15 日、プレガバリンの投与が開始された。翌々年 5 月 26 日、本症例は退院し、自己愛性人格障害及び全般性不安障害の事象から同日に回復したと報告された。本症例は心理療法を外来で継続した。 治験責任医師は、自己愛性人格障害を重度と、全般性不安障害を中等度と評価し、いずれの事象も治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。これらの事象に対する治験薬の処置は取られなかった。本症例は翌々年 8 月 20 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 7 月 16 日～ 同年*　11 月 28 日 総投与期間：136 日	被験者 ID：　541* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：男性	治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 事象発現までの期間：117 日 及び SAE：鼓膜炎、外耳炎 MedDRA 用語：鼓膜炎、外耳炎 SAE 番号：[redacted]BI009213 事象発現までの期間：597 日 RRMS の 2[redacted] 歳男性被験者　541*　は、以下の事象を発現した： ● 同年 11 月 9 日に MS 再発の有害事象 ● 翌々年 3 月 4 日に鼓膜炎及び外耳炎の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられていた。 主な既往歴には、腎症を伴う連鎖球菌感染があった。MS の前治療歴には、効果不十分のために 3 年前の 5 月に中止された 15 ヵ月間の IFNβ-1a 及び忍容性不良のために同年 4 月に中止された 35 ヵ月間の IFNβ-1a があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 7 月 16 日に受け、治験薬最終投与を同年 11 月 28 日に受けた。治験薬投与を合計で 136 日間受けた。 <u>治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：MS 再発</u> 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 117 日

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		間受けていた。 同年 11 月 9 日（117 日目）、本症例は MS 再発を発現した。本事象に対する治療の報告はなかった。本事象から翌年 2 月 9 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、MS 再発を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象の結果として治験薬投与は同年 11 月 28 日の投与を最後に中止された。本症例は翌年 3 月 2 日に月 1 回の静脈内ナタリズマブによる MS 治療を開始した。 SAE：鼓膜炎及び外耳炎（[redacted]BI009213） これらの事象の発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 136 日間完了し、治験薬投与中止から 461 日間が経過していた。 翌々年 2 月中旬、本症例は左耳痛を発現し、ミコナゾール及び局所フルプレドニデンの投与を受けたが、効果は見られなかった。翌々年 3 月 4 日（597 日目）、本症例は鼓膜炎及び外耳炎のために入院した。同日、耳、鼻、及び喉の検査で右耳の鼓膜に傷はなく刺激作用は示されなかった。左耳の耳垢は硬くなり、真菌のコロニー形成が認められ、鼓膜及び耳道に鮮紅色の炎症反応が認められた。リンネ試験及びウェーバー検査では、病的な結果は示されなかった。臨床検査値は、白血球（12.2 × 1000/μL）を除き、基準値内にあった。左耳道スワブによる微生物学的検査では、病原菌は検出されず、CT 検査でも解剖学的な破壊の徴候は示されなかった。翌々年 3 月 5 日の聴力図では、両耳の聴力正常が示され、ティンパノグラムでも両耳の正常なピークが示された。翌々年 3 月 9 日の錐体骨 CT 検査では、いずれの側にも、外耳道の悪性疾患の徴候も、肉眼的な骨の破壊も、鼓膜の偏向も認められなかった。本事象に対する治療薬には、フルプレドニデン、ミコナゾール、及びセフロキシムがあった。本症例の状態は改善し、翌々年 3 月 11 日に退院した。いずれの事象からも同日に回復した

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		と報告された。 治験責任医師は、鼓膜炎及び外耳炎を中等度と評価し、いずれの事象も治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。治験薬投与は既に中止されていたため、本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。本症例は翌々年 6 月 30 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 9 月 24 日～ 翌々年* 8 月 5 日 総投与期間：681 日	被験者 ID：　542* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：右側難聴の治療法-戦略の可能性を評価するための入院 MedDRA 用語：検査 SAE 番号：[redacted]BI018814 事象発現までの期間：611 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　542*　は、翌々年 5 月 27 日に検査の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、第 1 度 AV ブロック及び聴力低下があった。本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 9 月 24 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 8 月 5 日に受けた。治験薬投与を合計で 681 日間受けた。 本症例は試験参加前の 3 年前に聴力低下を発現し始め、これが悪化し、右耳の難聴となった。翌々年 5 月 27 日（611 日目）、本症例は追加の評価及び治療のために入院した。 耳、鼻、及び喉の検査では、正常所見が明らかにされた。聴力検査では、右側の難聴及び左側の全周波聴力損失が確認された。スピーチ聴力図では、補聴器なしの場合、80 dB で 45%の確度で左側のみ 1 音節が理解され、補聴器を付けた場合、65 dB で 50%の確度で 1 音節が理解されることが示された。耳音響放射は左側のみに認められた。脳幹の聴力検査では、右側に誘発反応はなく、左側では最大で 60 dB まで誘発反応があることが明らかにされ、複合活動電位誘発反応は右側に検出された。CT 及び MRI 検査では、錯体領域／小脳橋角に正常所見が示された。 全ての所見に加え、結果（MS を含む）の集中的な議論を考慮すると、治療法として BiCROS 及び周波数変調機器の試用が推奨された。右側には可能性として人工内耳植込みが考慮された。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		翌々年 5 月 28 日、本症例は周波数変調機能付き BiCROS 補聴器の推奨を受け入れて退院し、同日に本事象から回復したと考えられた。 治験責任医師は、検査を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。 本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。本症例は翌々年 8 月 5 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 9 月 25 日～ 翌々年* 7 月 28 日 総投与期間：672 日	被験者 ID：　543* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：感冒 MedDRA 用語：鼻咽頭炎 SAE 番号：[redacted]BI005615 事象発現までの期間：149 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　543*　は、翌年 2 月 20 日に鼻咽頭炎の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 主な既往歴には、不眠症及び感冒があった。本事象発現時の併用薬には、トリミプラミンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 9 月 25 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 7 月 28 日に受けた。治験薬投与を合計で 672 日間受けた。 翌年 2 月 20 日（149 日目）、本症例は発熱及び右鼠径リンパ節腫脹を発現し、感冒のために入院した。本事象に対する治療の報告はなかった。本症例は翌年 2 月 23 日に退院し、本事象から翌年 2 月 26 日に回復したと報告された。 治験責任医師は鼻咽頭炎を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。本症例は翌々年 7 月 29 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 5 月 15 日～ 同年*　7 月 7 日 総投与期間：54 日	被験者 ID： 544* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：胃腸障害 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：胃腸障害 SAE 番号：[redacted]BI013607 MedDRA 用語：胃腸障害 事象発現までの期間：13 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者 544*　は、同年 5 月 27 日に胃腸障害の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 既往歴には、肝腫大（無症候性で、肝酵素正常）、頭痛、甲状腺腫、及び片頭痛があった。ペニシリンに対するアレルギーが報告された。本事象発現時の併用薬には、ヨウ化カリウムがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 5 月 15 日に受け、治験薬最終投与を同年 7 月 7 日に受けた。治験薬投与を 54 日間受けた。 本症例は胃腸症状を同年 5 月 25 日（11 日目）に初めて発現し、この時点でオメプラゾールの投与が開始された。本症例の症状は続く 2 日間で悪化し、同年 5 月 27 日、本症例は悪心を伴う痙攣性心窩部痛を含む重度の腹部症状のために病院を受診した。体温は 40°C であった。翌日、本症例は下痢を発現した。 同年 5 月（日の報告なし）の胃内視鏡検査では、軽微な前庭部胃炎が明らかにされたが、潰瘍及び裂孔ヘルニアは認められなかった。同年 5 月 28 日のノロウイルス、サルモネラ、赤痢菌、エルシニア、及びカンピロバクターの検査結果は陰性であった。ヘリコバクターウレアーゼ検査によるヘリコバクター・ピロリ検査の結果は陽性であった。本症例は、静脈内セフロキシム（同年 5 月 27 日～29 日）、経口セフロキシム（同年 5 月 30 日～6 月 7 日）、及びパントプラゾール（同年 6 月 13 日～19 日）の投与を受けた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		症状は徐々に軽減し、下痢は 3 日後に止まり、痙攣は回復中であった。経口栄養にも徐々に慣れ、問題は起きなかった。本症例は同年 5 月 31 日に退院し、外来診療に移行し、ヘリコバクター・ピロリ感染の追加治療が予定された。ヘリコバクター感染のために治験薬投与は 3 日間中断され、治験責任医師はこれを中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。治験薬投与の再開は 2 回試みられたが、胃腸障害の症状が再発した。胃腸障害は同年 7 月 7 日に回復したと報告され、治験薬投与は同日中止された。 治験責任医師は、胃腸障害を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定した。治験薬投与は同年 7 月 7 日に中止され、本症例は本事象の結果として同年 7 月 24 日に試験を中止した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 7 月 24 日～ 翌々年* 5 月 31 日 総投与期間：677 日	被験者 ID：　545* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：子宮摘出 MedDRA 用語：子宮摘出 SAE 番号：[redacted]BI029066 事象発現までの期間：413 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　545*　は、翌年 9 月 9 日に子宮摘出の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、子宮筋腫、関節リウマチ、及び乾癬があった。本事象発現時の併用薬には、iberogast（マガリバナ／当帰／マリアアザミ／クサノオウ／キャラウェイの実／甘草／薄荷／セイヨウヤマハッカの葉／カモミールの花）があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 7 月 24 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 5 月 31 日に受けた。治験薬投与を合計で 677 日間受けた。 翌年 9 月 9 日（413 日目）、本症例は子宮筋腫による待機的子宮摘出を受けるために入院した。術後、術後腹痛に対しメタミゾールが投与された。翌年 9 月 12 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は、本事象を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象の結果として治験薬投与は翌年 9 月 8 日から 10 日まで中断された。本症例は翌々年 6 月 1 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 8 月 19 日～ 翌々年* 6 月 23 日 総投与期間：674 日	被験者 ID： 546* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：MS 再発と一致するコルチコステロイド投与後の中等度のインフルエンザ MedDRA 用語：インフルエンザ SAE 番号：[redacted]BI013623 事象発現までの期間：613 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者 546* は、翌々年 4 月 23 日にインフルエンザの SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。主な既往歴には、高コレステロール血症、EBV 感染、アレルギー性気管支喘息、及び部分的卵巣切除（右側）があった。本事象発現時の併用薬には、ブデソニド、ヨウ化カリウム、メタミゾール、フルニソリド、シンバスタチン、トルペリゾン、及びパントプラゾールがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 8 月 19 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 6 月 23 日に受けた。治験薬投与を合計で 674 日間受けた。 翌々年 4 月 21 日、本症例は頭痛、悪心、及び倦怠感を発現した。翌々年 4 月 23 日（613 日目）、本症例はインフルエンザのために入院した。本事象に対する治療薬には、翌々年 4 月 22 日から 23 日までの経口アモキシシリン、翌々年 4 月 23 日から 28 日までの経口アンピシリン、翌々年 4 月 26 日から 28 日までの経口アンブロキソール、及び翌々年 4 月 27 日から 5 月 3 日までの経口アセチルシステインがあった。本症例は翌々年 4 月 28 日に退院したが、軽度の咳嗽及び倦怠感は持続していた。本事象から翌々年 5 月 9 日に回復したと報告された。治験責任医師はインフルエンザを中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。本症例は翌々年 6 月 24 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 12 月 4 日～ 翌々年* 10 月 7 日 総投与期間：673 日	被験者 ID：　547* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：頭痛、MS 再発 MedDRA 用語：頭痛、多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI010956 事象発現までの期間：125 日、126 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI015600 事象発現までの期間：168 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　547*　は、翌年 4 月 7 日に頭痛の SAE が、翌年 4 月 8 日及び翌年 5 月 20 日に MS 再発の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、高トリグリセリド血症、限局性てんかん発作、不全麻痺（顔面、右側、末梢）、不安、うつ病エピソード、過食症／食欲不振、卵巣嚢胞、及び虫垂切除があった。GA 及びペニシリンに対するアレルギーが報告された。MS の前治療歴には、効果不十分のために 3 年前の 4 月に中止された 2 ヵ月間の IFNβ-1b、治療が成功した 2 年前の 4 月に中止された 11 ヵ月間のミトキサントロン、妊娠のために前年 1 月に中止された 6 ヵ月間のナタリズマブ、及びアレルギー／紅斑のために同年 6 月に中止された 6 ヵ月間の GA があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 12 月 4 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 10 月 7 日に受けた。治験薬投与を合計で 673 日間受けた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		SAE：頭痛及び MS 再発（[redacted]BI010956） 本事象発現時の併用薬には、ドロスピレノン／エチニルエストラジオールがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 125 日間受けていた。 翌年 4 月 2 日（120 日目）、本症例は MS 再発の症状を発現した。本症例は特に字を書いているときに右手の協調障害を発現した。翌年 4 月 7 日（125 日目）、本症例は頭痛を発現した。本症例は翌年 4 月 8 日（126 日目）に入院し、頭部 CT 検査を受け（MS と一致する変化が示されたと報告された）、MS 再発と診断された。MS 再発に対し、翌年 4 月 9 日から 11 日まで皮下ヘパリンカルシウム、経口パントプラゾール、及び IVMP が投与された。翌年 4 月 11 日、本症例は退院したが、微細運動障害、回転性めまい、及び霧視の後遺症が残った。MS 再発は同日に回復したと報告された。頭痛から翌年 6 月（日の詳細不明）に回復したと報告された。 治験責任医師は頭痛を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。MS 再発は中等度と評価され、治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。いずれの事象に対しても治験薬の処置は取られなかった。本症例は試験への参加を継続した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI015600） 本事象発現時の併用薬には、ドロスピレノン／エチニルエストラジオールがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 168 日間受けていた。 翌年 5 月 18 日、本症例は右足の錯感覚及び足関節背屈の軽度の脱力を発現した。また、切迫性尿失禁が翌年 5 月 13 日から悪化してきたと報告された。翌年 5 月 20 日（168 日目）、本症例は MS 再発のために入院した。本事象に対し、翌年 5 月 20 日から 22 日まで IVMP が

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		投与された。本症例は翌年 5 月 22 日に退院し、同日に本事象から回復したと報告された。切迫性尿失禁は持続していた。非重篤な MS 再発が翌年 5 月 22 日に報告されたが、これは翌年 6 月 23 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、MS 再発を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。本症例は翌々年 10 月 7 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 11 月 12 日～ 翌々年* 1 月 5 日 総投与期間：420 日	被験者 ID：　126* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：虫垂炎 MedDRA 用語：虫垂炎 SAE 番号：[redacted]BI033562 事象発現までの期間：30 日 及び 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：腹痛 MedDRA 用語：腹痛 事象発現までの期間：398 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者 126*　は、同年 12 月 11 日に虫垂炎の SAE が、翌年 12 月 14 日に腹痛の有害事象が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 既往歴には、喘息、神経皮膚炎、及びうつ病があった。ペニシリンに対するアレルギーが報告された。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 11 月 12 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 1 月 5 日に受けた。治験薬投与を 420 日間受けた。 SAE：虫垂炎（[redacted]BI033562） 本事象発現時の併用薬には、フルチカゾン／サルメテロール（吸入薬）、シタロプラム、トリミプラミン、及びエチニルエストラジオール／エトノゲストレルがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 30 日間受けていた。 本症例は、気分が悪くなり、上腹部痛も発現し、治験薬投与を約 2 週間半中断していたと報告された。症状はここ 2 日間でさらに悪化し、同年 12 月 9 日（28 日目）の臨床評価では虫

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		垂炎の可能性があると報告された。本症例は同年 12 月 11 日に入院し、同日に腹腔鏡下虫垂切除術を受け、2 日後に退院した。本事象から虫垂切除術の日に回復したと報告されたが、治験責任医師は本症例がある程度の腹痛及び切開部周囲の痛みを手術から約 5～6 週間訴えたが、それ以上の問題はなかったと報告した。 治験責任医師は虫垂炎を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。 <u>治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：腹痛</u> 本事象発現時の併用薬には、フルチカゾン／サルメテロール（吸入薬）、シタロプラム、トリミプラミン、イブプロフェン、及びエチニルエストラジオール／エトノゲストレルがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 398 日間受けていた。 試験中に腹痛の有害事象がこれまでに 3 回発現していた：22 日目（虫垂切除術の前）、143 日目（治験薬服用後に発現し、10 日後に回復し、用量減量に至った胃痛）、及び 258 日目（1 日で回復）。これらの事象は全て軽度と評価され、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定され、介入なしに回復した。 翌年 12 月 14 日（398 日目）、本症例は 4 回目の腹痛を発現した。本事象から介入なしに 22 日後に回復し、治験薬投与は中止された。 治験責任医師は、翌年 12 月 14 日の腹痛を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定した。治験薬投与は翌々年 1 月 5 日に中止され、本症例は本事象の結果として翌々年 2 月 12 日に試験を中止した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 1 月 5 日～ 同年*　11 月 16 日 総投与期間：316 日	被験者 ID：　127* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：男性	SAE：躁症状 MedDRA 用語：躁病 SAE 番号：[redacted]BI014363 事象発現までの期間：127 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI019846 事象発現までの期間：173 日 及び 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：蛋白尿 MedDRA 用語：蛋白尿 事象発現までの期間：225 日 及び SAE：神経学的症状の悪化 MedDRA 用語：神経学的症状 SAE 番号：[redacted]BI037447 事象発現までの期間：295 日 RRMS の 4[redacted] 歳男性被験者　127*　は、以下の事象を発現した： ● 同年 5 月 11 日に躁病の SAE ● 同年 6 月 26 日に MS 再発の SAE

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		● 同年 8 月 17 日に蛋白尿の有害事象 ● 同年 10 月 26 日に神経学的症状の悪化の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられていた。 主な既往歴には、前立腺肥大、尋常性ざ瘡、及び女性化乳房があった。これらの事象の発現時に報告された併用薬はなかった。MS の前治療歴には、13 年前に中止された 18 ヵ月間のアザチオプリン、10 年前に中止された 16 ヵ月間の IFNβ-1b、及び 9 年前に中止された 12 ヵ月間の IFNβ-1a があり、全て効果不十分による中止であった。本症例はまた GA の投与を 9 ヵ月間受けたが、忍容性不良のために 2 年前の 8 月に中止された。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 1 月 5 日に受け、治験薬最終投与を同年 11 月 16 日に受けた。治験薬投与を合計で 316 日間受けた。 <u>SAE：躁症状（[redacted]BI014363）</u> 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 127 日間受けていた。 同年 2 月の初め、本症例は軽度の妄想症状を発現し始めた。同年 5 月 11 日（127 日目）、本症例は被害妄想を発現し、躁症状のために入院した。治験薬投与は一時的に中止された。 本症例は、人々が自分の家の玄関のドアの合い鍵を作成して何かを盗むために自分の家に侵入してきたと妄想した。精神科医の診断は、急性多形性精神障害で、統合失調症の徴候は認められなかった。本症例は躁症状に対し同年 5 月から同年 10 月 25 日まで経口アミトリプチリン塩酸塩、クエチアピンフマル酸塩、及びハロペリドールの投与を受け、状態は急速に改

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		善した。 本症例は自分自身及び他者に危害を加えないと判断され、同年 6 月 3 日に退院し、同日に本事象から回復したと報告された。その後、症状は発現せず、本症例は治験実施計画書の要件を遵守することができた。治験薬投与は同年 5 月 19 日に継続された。 治験責任医師は、躁病を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。治験薬投与は同年 5 月 12 日から 18 日まで中断されたが、治験薬投与の盲検解除は行われず、本症例は試験への参加を継続した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI019846） 本事象発現時の併用薬には、経口アミトリプチリン塩酸塩、クエチアピンフマル酸塩、及びハロペリドールがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を合計で 173 日間受けていた。同年 6 月 26 日（173 日目）、本症例は左腕及び左下肢の脱力、不安定歩行、及び嚥下障害を発現し、MS 再発のために入院した。MS 再発に対して同年 6 月 26 日から 30 日まで IVMP が投与され、本症例の状態は急速に改善した。本症例は同年 6 月 30 日に退院し、同日に本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は、MS 再発を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：蛋白尿 本事象発現時の併用薬には、経口アミトリプチリン、クエチアピン、及びハロペリドールがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 225 日間受けていた。 同年 8 月 17 日（225 日目）、尿検査の結果、蛋白尿が認められ、治験薬投与は中止された。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

<table>
<tr><th>治験薬投与</th><th>被験者の詳細</th><th>叙述</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>報告時に本事象から回復していなかった。

下表に主な臨床検査値を要約する：

<table>
<tr><th>日付（試験日）</th><th>尿中 RBC（基準値：0～3 HPF）</th><th>尿中ベータ-2微量グロブリン（基準値：0～0.29）</th><th>尿中微量アルブミン（基準値：0～1.8 mg/L）</th><th>クレアチニン（基準値：44.2 ～ 106.08 µmol/L）</th></tr>
<tr><td>[redacted]年1月5日（ベースライン）</td><td>1</td><td>0.25</td><td>1.1</td><td>67</td></tr>
<tr><td>同年*　3月31日（86日目）</td><td>6</td><td>0.40</td><td>1.9</td><td>67</td></tr>
<tr><td>同年*　4月15日（101日目）</td><td>1</td><td>0.95</td><td>2.7</td><td>-</td></tr>
<tr><td>同年*　6月17日（164日目）</td><td>1</td><td>＜0.22</td><td>1.0</td><td>65</td></tr>
<tr><td>同年*　8月17日（225日目）</td><td>4</td><td>-</td><td>-</td><td>78</td></tr>
<tr><td>同年*　9月9日（248日目）</td><td>-</td><td>-</td><td>2.2</td><td>74</td></tr>
<tr><td>同年*　11月17日（317日目）</td><td>2</td><td>-</td><td>2.0</td><td>62</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		治験責任医師は、蛋白尿を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定した。本事象の結果として治験薬投与は同年 11 月 16 日に中止され、本症例は翌日に試験を中止した。 SAE：神経学的症状の悪化（[redacted]BI037447） 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 295 日間受けていた。 同年 10 月 26 日（295 日目）、本症例は両下肢の脱力を発現し、歩行中の不安定が悪化した。本症例は神経学的症状悪化のために同日入院した。頚椎及び MRI では、新規病巣は示されなかった。理学療法が施行され、状態は改善した。本症例は同年 10 月 30 日に退院し、本事象から同年 11 月 30 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、神経学的症状悪化を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかったが、非重篤な蛋白尿の結果として治験薬投与は同年 11 月 16 日に永続的に中止され、本症例は翌日に試験を中止した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 11 月 15 日～ 同年*　12 月 22 日 総投与期間：38 日	被験者 ID：　246* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：5[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：咳嗽 MedDRA 用語：咳嗽 事象発現までの期間：1 日 及び SAE：心不全（NYHA 分類 II 度） MedDRA 用語：心不全 SAE 番号：[redacted]BI010288 事象発現までの期間：118 日 RRMS の 5[redacted] 歳女性被験者　246*　は、同年 11 月 15 日に咳嗽の有害事象が、翌年 3 月 11 日に心不全の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、レイノー病、高血圧、頚椎関節症、緑内障、労作性呼吸困難、及び心不整脈があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 11 月 15 日に受け、治験薬最終投与を同年 12 月 22 日に受けた。治験薬投与を合計で 38 日間受けた。 <u>治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：咳嗽</u> 本事象発現時の併用薬には、ドルゾラミド塩酸塩、ラニチジン塩酸塩、リシノプリル、イブプロフェン、及びニンニクがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 1 日間受けていた。 同年 11 月 15 日（1 日目）、本症例は咳嗽を発現した。介入なしに翌年 3 月 7 日に本事象から回復したと報告された。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		治験責任医師は、咳嗽を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あり」と判定した。本事象の結果として治験薬投与は同年 12 月 22 日に中止された。 SAE：NYHA 分類 II 度の心不全（[redacted]BI010288） 本事象発現時の併用薬には、ドルゾラミド塩酸塩、ラニチジン塩酸塩、リシノプリル、イブプロフェン、及びニンニクがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 38 日間完了し、治験薬投与中止から 80 日間が経過していた。 本症例は同年 4 月から心不全が示唆される呼吸困難及び消耗を訴えていた。報告された心血管疾患リスク因子には、レイノー病、高血圧、及び不整脈の既往歴に加え、心疾患、脳血管疾患、高コレステロール血症、及び糖尿病の家族歴があった。翌年 2 月 6 日に測定された心電図では、二段脈が示され、本症例は追加の検査のために循環器科に紹介された。翌年 3 月 11 日（118 日目）、心不全（NYHA 分類 II 度）が報告された。 試験中の各来院時に記録された心電図の結果には異常が認められた。翌年 5 月 7 日及び翌々年 9 月 30 日、頻回の心室期外収縮（2 倍を超える）が認められ、翌年 10 月 15 日、心房期外収縮が認められた。 経胸壁心エコー（日付は不明）では、45～50%の駆出率が明らかにされた。肺機能検査では、末梢気道及び中枢気道に閉塞も狭窄も認められず、中枢気道変位も認められなかった。電子ビームコンピュータ断層撮影では、冠動脈の石灰化は認められなかった。 臨床検査値は、甲状腺機能低下症が示唆される甲状腺刺激ホルモン上昇及び FT4 低下を除き、基準値内であった。 翌年 7 月 23 日の冠動脈造影検査では、高血圧性心疾患が認められたが、重大な血管狭窄はなく、肺循環圧も正常であった。そのため、降圧薬は修正された。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		本事象に対する治療薬には、翌年 4 月 25 日からの 1 日 1 回のアセチルサリチル酸（継続中）、翌年 4 月 25 日から 7 月 22 日までの 1 日 2 回のカルベジロール、1 日 1 回のリシノプリル、及び 1 日 1 回のヒドロクロロチアジドがあった。報告時に本事象から回復していなかった。治験責任医師は、心不全を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。治験薬投与は既に中止されていたが、本症例は翌々年 11 月 25 日の試験完了まで試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 12 月 19 日～ 翌々年* 11 月 12 日 総投与期間：695 日	被験者 ID： 548* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：シェーグレン症候群 MedDRA 用語：シェーグレン症候群 SAE 番号：[redacted]BI016867 事象発現までの期間：527 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者 548* は、翌々年 5 月 28 日にシェーグレン症候群と診断された。 本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、ラクトース不耐性があった。本事象発現時に報告された併用薬はなかった。 本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 12 月 19 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 11 月 12 日に受けた。治験薬投与を合計で 695 日間受けた。 本事象発現前に（日付は不明）、本症例は顔面の発疹を発現した。本症例はまた本事象発現前に、口内乾燥の症状増加を約 6 週間前から、複視を約 3 週間前から訴えていた。翌々年 5 月 28 日（527 日目）、本症例はシェーグレン症候群のために入院した。臨床検査の結果から、中等度の ANA 抗体、抗 SSA 抗体、及び抗 SSB 抗体の上昇が示された。 臨床検査の要約を下記する（翌々年 5 月 29 日）： 抗体 / 結果 / 範囲 ANA / 陽性 / - SSA 抗体 / 185 / 0～7 U/mL SSB 抗体 / 15 / 0～7 U/mL シルマーテストの結果に特に所見は認められなかった。唾液腺の生検から、グレード I のリ

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		ンパ球浸潤が明らかにされた。治療は行われなかった。本症例は翌々年 6 月 5 日に退院し、同日に本事象から回復したと考えられた。 治験責任医師は、シェーグレン症候群を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。本症例は翌々年 11 月 13 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 3 月 4 日～ 翌々年* 1 月 4 日 総投与期間：672 日	被験者 ID：　549* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：左扁桃周囲膿瘍 MedDRA 用語：扁桃周囲膿瘍 SAE 番号：[redacted]BI023678 事象発現までの期間：496 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　549*　は、翌年 7 月 12 日に扁桃周囲膿瘍の SAE と診断された。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、うつ病及び左肘関節痛があった。本事象発現時の併用薬には、フルオキセチン及びプレドニゾロンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 3 月 4 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 1 月 4 日に受けた。治験薬投与を合計で 672 日間受けた。 翌年 7 月 12 日（496 日目）、本症例は咽頭痛及び全般的な体調不良のために入院した。本症例は扁桃周囲膿瘍と診断された。翌年 7 月 12 日から 14 日まで静脈内フェノキシメチルペニシリンが投与された。本症例は翌年 7 月 14 日に退院し、同日に本事象から回復したと考えられた。 治験責任医師は、扁桃周囲膿瘍を重度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。本症例は翌々年 1 月 5 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 11 月 28 日～ 翌々年* 3 月 23 日 総投与期間：482 日	被験者 ID： 247* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：乳癌 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：乳癌 MedDRA 用語：乳癌 SAE 番号：[redacted]BI007153 事象発現までの期間：462 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者 247* は、翌々年 3 月 9 日に乳癌の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 報告された主な既往歴はなかった。本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 11 月 28 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 3 月 23 日に受けた。治験薬投与を合計で 482 日間受けた。 翌々年 2 月 17 日、本症例は乳房撮影を受けて腫瘤が明らかにされ、翌々年 2 月 18 日の生検で癌と確認された。翌々年 3 月 9 日（468 日目）、本症例の乳癌が SAE と報告され、治験薬投与は中止された。同日、本症例はセンチネルリンパ節生検を伴う乳房腫瘤切除を受けるために入院した。センチネルリンパ節に腫瘍は認められなかった。手術は完了し、合併症は起きなかった。 翌々年 3 月 17 日、本症例は良好な状態で退院し、本事象から回復したが後遺症ありと報告された。本症例は翌々年 3 月 23 日から 5 月 13 日まで乳房の放射線療法を受け、引き続き翌々年 6 月 2 日からタモキシフェンの投与を受けた。 治験責任医師は、乳癌を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象の結果として治験薬投与は翌々年 3 月 23 日に中止され、本症例は翌々年 11 月 4 日の試験完了まで試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 10 月 24 日～ 翌々年* 9 月 1 日 総投与期間：678 日	被験者 ID：　550* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：不妊手術のための入院（女性の腹腔鏡下不妊手術） MedDRA 用語：女性の不妊手術 SAE 番号：[redacted]BI029644 事象発現までの期間：670 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　550*　は、翌々年 8 月 24 日に待機的不妊手術を受けた。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、乾癬及び片頭痛があった。本事象発現時の併用薬には、アセトアミノフェン及びイブプロフェンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 10 月 24 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 9 月 1 日に受けた。治験薬投与を合計で 678 日間受けた。 翌々年 8 月 24 日（670 日目）、本症例は待機的不妊手術のために入院した。本症例は入院中に、輸液、メタミゾール、クロラゼプ酸、及び certoparin（低分子ヘパリン）の投与を受けた。入院中は特に問題なく経過した。本症例は翌々年 8 月 25 日に良好な状態で退院し、同日に本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は、本事象を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象のために治験薬投与は中止され（期間は不明）、本症例は翌々年 9 月 1 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 5 月 19 日～ 翌々年* 3 月 25 日 総投与期間：676 日	被験者 ID： 551* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：男性	SAE：低血糖症 MedDRA 用語：低血糖症 SAE 番号：[redacted]BI000408 事象発現までの総投与期間：208 日 及び SAE：H1 N1 インフルエンザ MedDRA 用語：H1N1 インフルエンザ SAE 番号：[redacted]BI028356 事象発現までの総投与期間：470 日 RRMS の 2[redacted] 歳男性被験者 551* は、同年 12 月 12 日に低血糖症の SAE が、翌年 8 月 31 日に H1N1 インフルエンザの SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 既往歴には、インスリン依存性糖尿病、膵機能不全、及び右眼の再発性虹彩炎があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 5 月 19 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 3 月 25 日に受けた。治験薬投与を合計で 676 日間受けた。 SAE：低血糖症（[redacted]BI000408） 本事象発現時の併用薬には、インスリン、インスリングラルギン、及びプレガバリンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 208 日間受けていた。 同年 12 月 12 日（208 日目）、本症例は大量の発汗、空腹、及び失見当識を発現した。血中ブドウ糖の検査結果は、25 mg/dL（基準値：70～10 mg/dL）であった。本症例は入院し、グ

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		ルコースの静脈内投与を受けた。同年 12 月 13 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。治験責任医師は、新たに開始されたプレガバリンと治験薬投与との相互作用が本事象に考えられる要因の 1 つであると報告した。 治験責任医師は、低血糖症を重度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は試験への参加を継続した。 SAE：H1N1 インフルエンザ（[redacted]BIO28356） 本事象発現時の併用薬には、プレガバリン及びインスリンデテミルがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 470 日間受けていた。 翌年 8 月 29 日、本症例は発熱（38.5°C）、疲労、及び倦怠感を含む症状を発現した。本症例は翌年 8 月 31 日に入院し、ここで悪心及び嘔吐を発現した。同日、検査により H1N1 インフルエンザが確認された。他の所見は、発熱（38.2°C）を除いて正常であった。本症例はオセルタミビル及びパラセタモールにより治療された。翌年 9 月 2 日の退院後に、完全な回復が達成されるまでオセルタミビルによる経口治療が行われ、本事象から翌年 9 月 6 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、H1N1 インフルエンザを中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 3 月 25 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 3 月 9 日～ 翌々年* 1 月 10 日 総投与期間：673 日	被験者 ID：　552* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：男性	SAE：血管腫左前腕 MedDRA 用語：血管腫 SAE 番号：[redacted]BI019953 事象発現までの期間：106 日 RRMS の 3[redacted] 歳男性被験者　552*　は、同年 6 月 22 日に SAE として報告された血管腫を発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 本症例の関連する既往歴には、左前腕の血管腫があった。本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 3 月 9 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 1 月 10 日に受けた。本症例は、合計 673 日間プラセボの投与を受けた。 試験 106 日目の同年 6 月 22 日に、本症例は入院し、左前腕に先在する血管腫の評価を受けた。左前腕の MRI により、前腕血管の動静脈奇形が認められ、入院日に外科的治療が行われた。本事象から同年 6 月 23 日に回復したと報告され、本症例は同日退院した。 治験責任医師は、血管腫を軽度と評価し、血管腫が既存疾患であったため、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 1 月 10 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 4 月 17 日～ 翌々年* 2 月 18 日 総投与期間：673 日	被験者 ID： 553* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：体位性めまい MedDRA 用語：頭位性回転性めまい SAE 番号：[redacted]BI018580 事象発現までの総投与期間：97 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者 553* は、同年 7 月 22 日に体位性めまいの SAE が発現した。 本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 既往歴には、脳卒中、高血圧、及び高コレステロール血症があった。本事象発現時の併用薬には、アセチルサリチル酸、シンバスタチン、及びイブプロフェンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 4 月 17 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 2 月 18 日に受けた。治験薬投与を 673 日間受けた。 同年 7 月 22 日（97 日目）の夜に、本症例は悪心を伴う体位性めまいにより入院した。本症例は、いかなる負傷又はダニ咬傷も思い出せなかった。日付は不明であるが、MRI により、スザック症候群のエビデンス、特に小脳橋角又は脳幹における出血又は腫瘤は認められなかった。本症例は、IVMP 及びメトクロプラミド（同年 7 月 21 日に投与された）並びに浮遊耳石置換法（同年 7 月 22 日に行われた）により治療された。本事象から同年 7 月 26 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、体位性めまいを重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 2 月 18 日の試験完了まで試験への参加を継続した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 5 月 29 日～ 翌々年* 4 月 8 日 総投与期間：680 日	被験者 ID： 554* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：不明な小球性貧血（鉄欠乏性貧血） MedDRA 用語：小球性貧血 SAE 番号：[redacted]BI012487 事象発現までの総投与期間：330 日 及び SAE：非転位型内側大腿骨頚部骨折 MedDRA 用語：大腿骨頚部骨折 SAE 番号：[redacted]BI033378 事象発現までの総投与期間：507 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　554*　は、翌年 4 月 23 日に小球性貧血と診断され、翌年 10 月 17 日に大腿骨頚部骨折を発現した。いずれの事象も SAE であった。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 本症例の既往歴には、不妊症に対するホルモン療法があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 5 月 29 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 4 月 8 日に受けた。治験薬投与を 680 日間受けた。 SAE：小球性貧血（[redacted]BI012487） 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 330 日間受けていた。 翌年 4 月 23 日（330 日目）に、血液検査は 8 g/dL のヘモグロビンを示し、本症例は同日入院した。ヘモグロビン、ヘマトクリット、フェリチン、及び鉄濃度が入院中にモニターされ

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		た（以下の表を参照）。内視鏡検査及び腹部超音波検査は正常であった。ヘリコバクター・ピロリ感染症が診断された。婦人科検査により、子宮ポリープ存在の可能性が示された。鉄吸収試験を行った後、硫酸第一鉄による治療が開始された。ヘリコバクター感染症は、クラリスロマイシン、メトロニダゾール、及びパントプラゾールにより治療された。本症例は翌年 4 月 28 日に安定した状態で退院し、本事象から回復したと報告された。翌年 7 月 16 日のヘモグロビン検査は、12.2 g/dL の結果を示した。 入院中の臨床及び確認検査は、全て翌年 4 月 23 日～28 日に行われたと報告され、これらの正確な日付は不明であった。 臨床血液検査の結果には、以下が含まれた。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

<table>
<tr><th>治験薬投与</th><th>被験者の詳細</th><th>叙述</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>日付：</th><th>ヘモグロビン（g/dL）
病院基準値：
12.0～16.0</th><th>ヘマトクリット（%）
病院基準値：
35～50</th><th>フェリチン（ng/mL）
病院基準値：
5～204</th><th>鉄（μg/dL）
病院基準値：
25～156</th></tr>
<tr><td>[redacted]年5月29日（試験ベースライン）</td><td>9.6</td><td>35</td><td>利用不可</td><td>利用不可</td></tr>
<tr><td>翌年*　4月23～28日*</td><td>8.0</td><td>28.8</td><td>3.3（利用可能な唯一の値）</td><td>41</td></tr>
<tr><td>翌年*　4月23～28日*</td><td>8.4</td><td>27.6</td><td>–</td><td>41</td></tr>
<tr><td>翌年*　4月23～28日*</td><td>7.9</td><td>27.9</td><td>–</td><td>178</td></tr>
<tr><td>翌年*　4月23～28日*</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>218</td></tr>
<tr><td>翌年*　4月23～28日*</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>166</td></tr>
<tr><td>翌年*　7月16日（入院後）</td><td>12.2</td><td>41</td><td>利用不可</td><td>利用不可</td></tr>
</table>
* 全ての病院検査は翌年4月23～28日に行われた：正確な日付は確認できなかった。
治験責任医師は小球性貧血を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		SAE：大腿骨頚部骨折（[redacted]BIO33378） 本事象発現時の併用薬には、硫酸第一鉄があった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を507 日間受けていた。 翌年 10 月 17 日（507 日目）に、本症例は自宅で転倒し、救急処置室を訪れて、左股関節部における疼痛を訴えた。臨床検査により、左鼠径部における激痛及び圧迫並びに疼痛による左脚への体重負荷ができないことが明らかになった。骨盤及び左股関節部放射線写真は、非転位型内側大腿骨頚部骨折を示した。閉鎖整復及び 3 本のねじによる骨接合術が、入院日に左股関節部領域で行われた。術後経過は合併症を伴わなかった。鎮痛、消炎、腫脹減退、及び血栓阻害措置が同時に行われた。術後及び退院前に行われた X 線検査に変化はなく、左大腿骨頚部におけるねじの正確な位置が示された。本症例は翌年 10 月 29 日に退院した。 治験責任医師は、大腿骨頚部骨折を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 4 月 8 日の試験完了まで試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 1 月 26 日～ 翌年*　12 月 21 日 総投与期間：695 日	被験者 ID：　555* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：大脳静脈（横静脈洞）の血栓症 MedDRA 用語：大脳静脈血栓症 SAE 番号：[redacted]BI004979 事象発現までの期間：745 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者 555* が、翌々年 2 月 9 日に SAE と報告された脳静脈血栓症を発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 関連する既往歴には、腰椎間板脱出症（L4/L5）があった。本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 1 月 26 日に受け、治験薬最終投与を翌年 12 月 21 日に受けた。本症例は、合計 695 日間治験薬の投与を受け、本事象発現時には治験薬投与中止から合計 50 日間が経過していた。 治験薬投与中止から 4 週間後の翌々年 1 月 20 日に、浮動性めまいが発現した。翌々年 2 月 9 日（745 日目）に、本症例は MRI で診断された横静脈洞血栓症により入院した。翌々年 2 月 11 日に経口フェンプロクーモンによる治療が開始された。本症例は、翌々年 2 月 16 日に退院したが、本事象は報告時点で依然解消していなかった。 治験責任医師は大脳静脈血栓症を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定した。治験薬投与は本事象発現時に既に完了していたが、本症例は翌々年 2 月 11 日の完了まで試験の追跡調査への参加を継続した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 11 月 17 日～ 翌年*　4 月 20 日 総投与期間：155 日	被験者 ID：　249* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：5[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：男性	治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：肩帯から頭部までの断続的な発赤 MedDRA 用語：紅斑 事象発現までの期間：34 日 及び SAE：本症例は左手首を骨折した。 MedDRA 用語：手首関節骨折 SAE 番号：[redacted]BI004206 事象発現までの期間：71 日 及び 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：全身の発赤 MedDRA 用語：全身性紅斑 事象発現までの期間：155 日 RRMS の 5[redacted] 歳男性被験者　249*　は、以下の事象を発現した： ● 同年 12 月 20 日に紅斑の有害事象 ● 翌年 1 月 26 日に手首骨折の SAE ● 翌年 4 月 20 日に全身性紅斑の有害事象 これらの事象の発現時、本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられていた。 関連する既往歴には、高血圧、甲状腺機能低下症、うつ病、及び気腫があった。痔疾軟膏への

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		アレルギーが報告された。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 11 月 17 日に受け、治験薬最終投与を翌年 4 月 20 日に受けた。治験薬投与を合計で 155 日間受けた。 有害事象：紅斑 本事象発現時の併用薬には、レボチロキシン、メトプロロール、ヨウ化カリウム、エナラプリル／ヒドロクロロチアジド合剤、フルオキセチン、及びラニチジンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 34 日間受けていた。 同年 12 月 20 日（34 日目）、本症例は肩帯から頭部までの断続的な発赤を発現した。 介入は行われず、同事象から翌年 4 月に回復したと報告された。 治験責任医師は、紅斑を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定した。本症例は、翌年 5 月 11 日に持続する紅斑の結果として試験を中止した（以下の紅斑の次の事象を参照）。 SAE：手首関節骨折（[redacted]BI004206） 本事象発現時の併用薬には、レボチロキシン、メトプロロール、ヨウ化カリウム、エナラプリル／ヒドロクロロチアジド合剤、フルオキセチン、ラニチジン、及びイブプロフェンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 71 日間受けていた。 翌年 1 月 26 日（71 日目）、本症例は、階段から転落後の左手首骨折が持続し、入院した。同日、手首の手術が行われた。本症例は翌年 1 月 28 日に退院し、本事象から翌年 7 月 14 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、手首関節骨折を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		有害事象：全身性紅斑 本事象発現時の併用薬には、レボチロキシン、メトプロロール、ヨウ化カリウム、エナラプリル／ヒドロクロロチアジド合剤、フルオキセチン、ラニチジン、及びイブプロフェンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 155 日間受けていた。 以前試験中に、本症例は皮膚の発赤（翌年 1 月 7 日；軽度で「関連あるかもしれない」と判定された）及び顔面から腹部にかけて断続的な発赤（翌年 1 月 31 日～2 月 4 日；中等度で「関連あるかもしれない」と判定された）を発現し、介入を行わずに回復したと報告された。翌年 4 月 20 日（155 日目）、本症例は全身性紅斑を発現した。治験薬投与は中止され、同事象から同日回復したと考えられた。 治験責任医師は、全身性紅斑を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あり」と判定した。治験薬投与は翌年 4 月 20 日に中止され、本症例は本事象の結果として翌年 5 月 11 日に試験を中止した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 6 月 13 日～ 同年*　10 月 13 日 総投与期間：123 日	被験者 ID：　024* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：治験実施計画書に規定されていない MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI020911 事象発現までの期間：64 日 及び 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：腕及び脚の無感覚 MedDRA 用語：感覚鈍麻 事象発現までの期間：87 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　024*　は、同年 8 月 15 日に MS 再発の SAE が、同年 9 月 7 日に感覚鈍麻の有害事象が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 関連する既往歴には、うつ病があった。MS に対する以前の治療には、7 年前の 1 月に中止された 3 ヵ月間の IFNβ-1b ; 7 年前の 4 月に中止された 3 ヵ月間の GA ; 及び 5 年前の 6 月に中止された 18 ヵ月間の IFNβ-1a があった。3 種類の薬剤は全て忍容性不良により中止された。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 6 月 13 日に受け、治験薬最終投与を同年 10 月 13 日に受けた。治験薬投与を合計で 123 日間受けた。 <u>SAE：MS 再発（[redacted]BI020911）</u> 事象発現時の併用薬には、ラニチジン、シタロプラム、アミトリプチリンオキシド、ガバペンチン、トルテロジン、トラセミド、プレガバリン、トルペリゾン、及びゾピクロンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 64 日間受けていた。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		同年 8 月 10 日に、本症例は初めて両下肢の脱力を発現した。5 日後（64 日目）に、MS 再発のために入院した。MS 再発に対し同年 8 月 27 日から 31 日まで IVMP が投与された。本症例は本事象から同年 9 月 6 日に回復したと報告され、同日退院した。 治験責任医師は、MS 再発を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は試験への参加を継続した。 <u>有害事象：感覚鈍麻</u> 事象発現時の併用薬には、ラニチジン、シタロプラム、アミトリプチリンオキシド、ガバペンチン、トルテロジン、トラセミド、プレガバリン、トルペリゾン、及びゾピクロンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 87 日間受けていた。 同年 9 月 7 日（87 日目）に、本症例は感覚鈍麻を発現した。本事象に対する介入は行われず、感覚鈍麻は報告時に持続していた。 治験責任医師は、感覚鈍麻を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象の結果として治験薬投与は同年 10 月 13 日に中止され、本症例は同日試験を中止した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 2 月 28 日～ 翌々年* 1 月 4 日 総投与期間：676 日	被験者 ID：　557* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：コルチコステロイドへのアレルギーに対する予定された入院患者検査 MedDRA 用語：アレルギー検査 SAE 番号：[redacted]BI039280 事象発現までの期間：193 日 及び SAE：MS の入院患者リハビリテーションへの予約入院 MedDRA 用語：多発性硬化症 SAE 番号：[redacted]BI040137 事象発現までの期間：266 日 及び SAE：MS 再発（治験実施計画書に規定されている） MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI020292 事象発現までの期間：476 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　557*　は、以下の事象を発現した： ● 同年 9 月 8 日に入院患者アレルギー検査の SAE ● 同年 11 月 20 日に MS の SAE ● 翌年 6 月 18 日に MS 再発の SAE 本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、不安障害があった。メチルプレドニゾロンへのアレルギーの可能性が報告

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		された。MS の治療歴には、前年 10 月に中止された 10 ヵ月間の IFNβ-1a 及び前年 11 月に中止された 1 ヵ月間の IFNβ-1b の投与があった。どちらの中止も忍容性不良によるものであった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 2 月 28 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 1 月 4 日に受けた。本症例は、治験薬投与を合計で 676 日間受けた。 SAE：アレルギー検査（[redacted]BI039280） 本事象発現時の併用薬には、ノルゲストレル／エチニルエストラジオール、ガバペンチン、及びシタロプラムがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 193 日間受けていた。 本症例は、治験薬の初回投与前にコルチコステロイドへのアレルギー反応の疑いを発現した。同年 9 月 8 日（193 日目）、本症例は、入院中にアレルギー検査を受けた。本症例は本事象から同年 9 月 10 日に回復したと報告され、同日退院した。 治験責任医師は、アレルギー検査結果を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。 SAE：MS（[redacted]BI040137） 本事象発現時の併用薬には、ノルゲストレル／エチニルエストラジオール、及びガバペンチンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 266 日間受けていた。 同年 11 月 20 日（266 日目）、本症例は、MS による入院患者リハビリテーションへの入院を選択した。検査又は治療の報告はなかった。本症例は本事象から同年 12 月 11 日に回復したと報告され、同日退院した。 治験責任医師は、MS を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		SAE：MS 再発（[redacted]BI020292） 本事象発現時の併用薬には、ノルゲストレル／エチニルエストラジオール、シタロプラム、プレガバリン、ベンフォチアミンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 476 日間受けていた。 被験者は、翌年 5 月 6 日（433 日目）に MS 再発の発現が始まった。翌年 6 月 3 日、頚椎の MRI は活動型 MS の病巣に一致する所見を示した。翌年 6 月 18 日（476 日目）、本症例は入院した。本症例は、翌年 6 月 18 日～6 月 23 日に MS 再発に対して IV デキサメタゾンにより治療された。本症例は翌年 6 月 23 日に退院し、同日に本事象から回復したと報告された。治験責任医師は、MS 再発を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 1 月 4 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 2 月 17 日～ 翌年*　11 月 22 日 総投与期間：644 日	被験者 ID：　132* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：5[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：不明の診断による腎新生物 MedDRA 用語：腎新生物 事象発現までの期間：633 日 及び SAE：尿路上皮細胞の癌 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：尿路上皮細胞の癌 MedDRA 用語：移行上皮癌 SAE 番号：[redacted]BI041223 事象発現までの期間：644 日 RRMS の 5[redacted] 歳女性被験者　132*　は、翌年 11 月 11 日に腎新生物の有害事象を報告し、その後、これは翌年 11 月 22 日に移行上皮癌の SAE と報告された。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 本症例の関連する既往歴には、高血圧（21 年間の長期にわたる）、高コレステロール血症、異常リポ蛋白血症、肝腫大、肥満、及び適応障害があった。さらに、40 pack-year の喫煙歴があった。これらの事象発現時の併用薬には、カンデサルタン、アテノロール、トリアムテレン／ヒドロクロロチアジド、シンバスタチン、及びベザフィブラートがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 2 月 17 日に受け、治験薬最終投与を翌年 11 月 22 日に受けた。治験薬投与を合計で 644 日間受けた。 翌年 10 月 25 日（616 日目）、本症例は血尿（尿検査で潜血 1+）が認められ、右腎盂内の腫瘤を示した詳細不明の診断法につながった。尿検査結果はベースラインにおける基準値内で

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		あった。血清中クレアチニン、尿中微量アルブミン及び尿中ベータ-2 微量グロブリンは、本症例の試験参加を通じて基準値内であった。 本症例は、翌年 12 月 8 日に右腎摘除を受けた。組織学的検査は、尿路上皮（移行）細胞癌を示した。腫瘍は完全に切除された。移行上皮癌（尿路上皮細胞癌）の事象から、翌年 12 月 8 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、腎新生物の最初に報告された有害事象を中等度と評価し、続いて移行上皮癌の SAE を重度で治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と報告した。本事象の結果として治験薬投与は翌年 11 月 22 日に中止され、本症例は翌々年 1 月 17 日に試験を中止した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 10 月 8 日～ 翌々年* 8 月 10 日 総投与期間：672 日	被験者 ID：　558* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：両股関節部の変形性股関節症 MedDRA 用語：変形性関節症 SAE 番号：[redacted]BI030766 事象発現までの期間：352 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　558*　は、翌年 9 月 24 日に SAE として変形性関節症を報告された。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 本症例の関連する既往歴には、高血圧、脚の血栓性静脈炎、両側の股関節症、軽度うつ病、及び不安があった。事象発現時の併用薬には、クロナゼパム、塩酸アマンタジン、ビソプロロール、フォシノプリル、エスシタロプラムシュウ酸塩、及びニトラゼパムがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 10 月 8 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 8 月 10 日に受けた。治験薬投与を合計で 672 日間受けた。 翌年 9 月 24 日（352 日目）、本症例は両側の股関節炎に対する予定された股関節部関節形成術のために入院した。治験薬投与は、翌年 10 月 3 日に手術のために中断された。本症例は、翌年 9 月 24 日に完全右股関節部関節形成術を受け、成功した。入院中に、本症例は 2 単位の濃縮 RBC を輸血され、広範囲にわたる理学療法を受けた。 治験薬の投与は、翌年 10 月 14 日に再開された。翌年 10 月 16 日、本事象から回復したと報告され、本症例は退院した。治験責任医師の報告によると、手術は本症例の無作為化前には計画されなかった。 治験責任医師は、変形性関節症を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。治験薬の投与は、これらの事象の結果として翌年 10 月 3 日に一時的に中止され、翌年 10 月 14 日に再開された。本症例は翌々年 9 月 8 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 11 月 12 日～ 翌々年* 9 月 15 日 総投与期間：673 日	被験者 ID：　399* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：甲状腺摘除（Struma Thyroidea） MedDRA 用語：甲状腺腫 SAE 番号：[redacted]BI011332 事象発現までの期間：135 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　399* は、翌年 3 月 26 日に甲状腺腫の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 本症例の関連する既往歴には、甲状腺左葉の嚢胞があった。本事象発現時の併用薬には、クロナゼパムがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 11 月 12 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 9 月 15 日に受けた。合計で治験薬投与を 673 日間受けた。 翌年 3 月 26 日（135 日目）、本症例は甲状腺摘除のために入院した。翌年 3 月 27 日に、甲状腺摘除が行われたが、この処置は無作為化前には計画されていなかった。合併症の報告はなかった。治験薬の投与は、詳細不明日に中断された。翌年 4 月 1 日、本事象から回復したと報告され、本症例は退院した。治験薬の投与は、翌年 4 月 3 日に再開された。 治験責任医師は、甲状腺腫を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象の結果として治験薬投与は中断され、翌年 4 月 3 日に再開された。本症例は翌々年 10 月 14 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 12 月 17 日～ 翌年*　4 月 28 日 総投与期間：133 日	被験者 ID：　028* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：下痢 MedDRA 用語：下痢 事象発現までの期間：123 日 及び SAE：大腸炎 MedDRA 用語：大腸炎 SAE 番号：[redacted]BI013267 事象発現までの期間：138 日 及び SAE：潰瘍性大腸炎 MedDRA 用語：潰瘍性大腸炎 SAE 番号：[redacted]BI026804 事象発現までの期間：250 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　028*　は、以下の事象を発現した： ● 翌年 4 月 18 日に下痢の有害事象 ● 翌年 5 月 3 日に大腸炎の SAE ● 翌年 8 月 23 日に潰瘍性大腸炎の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられていた。 本症例の関連する既往歴には、頭痛、うつ病、パニック発作、果糖不耐症、及び背部痛があ

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		った。ペニシリンに対するアレルギーが報告された。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 12 月 17 日に受け、治験薬最終投与を翌年 4 月 28 日に受けた。治験薬投与を合計で 133 日間受けた。 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：下痢 SAE：大腸炎（[redacted]BI013267） 本事象発現時の併用薬には、エスシタロプラムシュウ酸塩及びロルノキシカムがあった。有害事象発現時に、本症例は治験薬投与を 123 日間受けており、SAE 発現時に、133 日間の治験薬投与を完了し、治験薬投与中止から 5 日間が経過していた。 翌年 4 月 18 日（123 日目）、本症例は、下腹痛を伴う 1 日 5～6 回の下痢が発現した。翌年 4 月 15 日から 28 日に、治験薬投与は不規則に行われ、4 月 28 日に有害事象による恒久的な投与中止も報告された。翌年 5 月 3 日（治験薬投与中止後 5 日）、本症例は入院した。翌年 5 月 6 日に行われた大腸生検では、慢性炎症性腸疾患は確実には排除できなかったが、細菌性大腸炎と一致する所見が示された。 事象に対する治療には、翌年 5 月 3 日から 5 日までの IV 電解質溶液、5 月 5 日から 6 月 3 日までの直腸内ブデソニド及び 5 月 5 日から 6 月 10 日までの経口メサラジンがあった。翌年 5 月 7 日、大腸炎から回復したと報告され、本症例は翌日退院した。下痢は退院後も持続し、翌年 6 月 5 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、下痢及び大腸炎を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定した。下痢の有害事象の結果として、治験薬投与は翌年 4 月 28 日に中止された。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		SAE：潰瘍性大腸炎（[redacted]BI026804） 本事象発現時の併用薬には、ロルノキシカム、エスシタロプラムシュウ酸塩、及びメサラジンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 133 日間完了し、治験薬投与中止から 117 日間が経過していた。 翌年 8 月 16 日に、本症例は持続性の下痢及び下腹痛の発現が始まった。8 月 21 日に、本症例は発熱した。8 月 23 日（250 日目）、本症例は入院し、潰瘍性大腸炎と診断された。本症例は、8 月 23 日に開始された経口メサラジンにより治療されたが、報告時に回復していなかった。9 月 5 日、本事象から回復したと報告され、本症例は退院した。 治験責任医師は、潰瘍性大腸炎を中等度と評価し、本事象発現の 117 日前に中止されていた治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本症例は、試験の追跡調査への参加を継続し、3 年後の 2 月 2 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 6 月 30 日～ 翌々年* 5 月 6 日 総投与期間：676 日	被験者 ID：　559* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：胆嚢結石症 MedDRA 用語：胆石症 SAE 番号：[redacted]BI006277 事象発現までの期間：606 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　559*　は、翌々年 2 月 25 日に胆石症のために入院した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、尿路感染症、水痘、及び麻疹があった。本事象発現時の併用薬には、パントプラゾール、メタミゾール、及びエチニルエストラジオール／エトノゲストレルがあった。 本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 6 月 30 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 5 月 6 日に受けた。治験薬投与を 676 日間受けた。 翌々年 1 月 5 日に、胆石症による腹痛が発現した。その他の症状には、胃食道逆流性疾患、裂孔ヘルニア、胃炎及び十二指腸炎があった。本症例の肝酵素（ベースラインでは正常）は、翌々年 1 月 12 日に高かった（ALT = 111 U/L、AST = 50 U/L、その他の値は正常）。治験薬投与は中断され、肝酵素は 10 日後に正常に戻った（以下の表を参照）。1 月中、胆石症の症状に対してメトクロプラミド、ブスコパン、及びパントプラゾールによる治療が行われた。翌々年 2 月 25 日（606 日目）、本症例は予定された胆嚢切除のために入院した。手術は全身麻酔下で入院日に行われた。治験薬投与は、入院日から 4 日間中断された。術後経過は順調で、同事象から回復したと報告され、本症例は翌々年 3 月 1 日に退院した。肝酵素は、本症例の残りの試験参加を通じて引き続き正常であった。 事象関連の肝機能検査の結果は以下のとおりである：

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

<table>
<tr><th>治験薬投与</th><th>被験者の詳細</th><th>叙述</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>日付
（試験日）</th><th>ALP（U/L）
基準値:31～129</th><th>ALT（U/L）
基準値：6～43</th><th>AST（U/L）
基準値：11～36</th><th>総ビリルビン
（μmol/L）
基準値：3.42～
20.52</th></tr>
<tr><td>同年*　5 月 26 日
（ベースライン）</td><td>40</td><td>12</td><td>15</td><td>15</td></tr>
<tr><td>翌々年* 1 月 12 日
（562 日目）</td><td>34</td><td>111</td><td>50</td><td>13</td></tr>
<tr><td>翌々年* 1 月 22 日
（572 日目）</td><td>38</td><td>20</td><td>14</td><td>10</td></tr>
<tr><td>翌々年* 3 月 11 日
（退院後 10 日）</td><td>37</td><td>13</td><td>10</td><td>7</td></tr>
</table>
治験責任医師は、胆石症を重度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。治験薬投与は本事象の結果として入院中に 4 日間中断されたが、本症例は翌々年 5 月 7 日に試験を完了した。
</td></tr>
</table>

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 7 月 1 日～ 翌々年* 5 月 10 日 総投与期間：679 日	被験者 ID：　560* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：5[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：卵巣嚢胞 MedDRA 用語：卵巣嚢胞 SAE 番号：[redacted]BI003068 事象発現までの総投与期間：538 日 RRMS の 5[redacted] 歳女性被験者　560*　は、翌年 12 月 20 日に卵巣嚢胞の切除のために入院した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 本症例の既往歴には、1999 年以後の卵巣嚢胞、子宮筋腫、神経皮膚炎、及び掻爬があった。ヨウ素に対するアレルギーが報告された。本事象発現時の併用薬には、タムスロシン、トルテロジン、及びエチレフリンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 7 月 1 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 5 月 10 日に受けた。治験薬投与を合計で 679 日間受けた。 翌年 12 月 20 日（538 日目）、本症例は卵巣嚢胞を除去する予定された手術のために入院した。翌年 12 月 21 日の腹腔鏡下手術中に、右側付属器及び子宮に異常は認められなかった。左側のオレンジ大の滑らかな卵巣嚢胞が除去された。組織学的検査は、単一の漿液性卵巣嚢胞を示した。本症例は術後に症状がなく、翌年 12 月 23 日に健康状態で退院した。 治験責任医師は、卵巣嚢胞を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 5 月 10 日の試験完了まで試験への参加を継続した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 3 月 4 日～ 翌々年* 1 月 2 日 総投与期間：670 日	被験者 ID：　561* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：大陰唇膿瘍左側 MedDRA 用語：外陰部膿瘍 SAE 番号：[redacted]BI022778 事象発現までの期間：125 日 及び SAE：腎仙痛左側 MedDRA 用語：腎仙痛 SAE 番号：[redacted]BI043039 事象発現までの期間：628 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　561*　は、同年 7 月 6 日に外陰部膿瘍の SAE 及び翌年 11 月 21 日に腎仙痛の SAE を発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 関連する既往歴には、高血圧及び腎結石があった。ペニシリンに対するアレルギーが報告された。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 3 月 4 日に受け、治験薬最終投与を翌年 1 月 2 日に受けた。治験薬投与を合計で 670 日間受けた。 SAE：外陰部膿瘍（[redacted]BI022778） 事象発現時の併用薬には、酢酸メドロキシプロゲステロン、メトプロロール、ヒドロクロロチアジド／リシノプリル、及び塩酸セチリジンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 125 日間受けていた。 同年 7 月 6 日（125 日目）、本症例は外陰部膿瘍のために入院した。治療には、膿瘍ドレナ

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		ージ；経口ミダゾラム；及び同年 7 月 6 日の IV プロポフォール、アセトアミノフェン、塩酸アルフェンタニル、及びジクロフェナクがあった。同年 7 月 7 日に、本症例は退院した；退院時の薬剤には、7 月 7 日から 12 日までの局所用クリンダマイシンがあった。本事象から同年 7 月 12 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、外陰部膿瘍を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は試験への参加を継続した。 SAE：腎仙痛（[redacted]BI043039） 事象発現時の併用薬には、メトプロロール、酢酸メドロキシプロゲステロン、塩酸セチリジン、及びカンデサルタンシレキセチルがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 628 日間受けていた。 翌年 11 月 21 日（628 日目）、本症例は腎仙痛のために入院した。骨盤の CT は、左側の腎結石症を示した。腎結石は自然に通過し、本事象から翌年 11 月 22 日に回復したと報告された。本症例は同日退院し、尿 pH アルカリ化に対する治療が継続された。 治験責任医師は、腎仙痛を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は試験への参加を継続した。本症例は翌々年 1 月 3 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 9 月 18 日～ 翌々年* 7 月 20 日 総投与期間：672 日	被験者 ID：　562* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：胃腸炎 MedDRA 用語：胃腸炎 SAE 番号：[redacted]BI022913 事象発現までの期間：18 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　562* は、同年 10 月 5 日に胃腸炎の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 本症例の関連する既往歴には、慢性遊走性紅斑及び再発性膀胱炎があった。本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 9 月 18 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 7 月 20 日に受けた。治験薬投与を合計で 672 日間受けた。 同年 10 月 2 日に、本症例は胃腸炎を発現した。10 月 5 日（18 日目）、本症例は胃腸炎のために入院した。本症例は脱水を示し、同年 10 月 5 日から 8 日まで静脈内輸液による治療を受けた。翌々年 10 月 8 日、本事象から回復したと報告され、本症例は退院した。 治験責任医師は、胃腸炎を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。 治験薬投与は事象の結果として中断され、本症例は翌々年 7 月 20 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 9 月 14 日～ 翌々年* 2 月 1 日 総投与期間：507 日	被験者 ID： 256* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	有害事象：肝障害 MedDRA 用語：肝障害 事象発現までの期間：27 日 及び 治験薬の投与中止及／又はび試験の中止に至った重篤でない有害事象：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 事象発現までの期間：476 日 及び SAE：自然流産 MedDRA 用語：自然流産 SAE 番号：[redacted]BI015586 事象発現までの期間：621 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　256* は、以下の事象を発現した： ● 同年 10 月 10 日に肝障害の有害事象 ● 翌々年 1 月 1 日に MS 再発の有害事象 ● 翌々年 5 月 26 日に自然流産の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられていた。 主な既往歴には、片頭痛があった。MS の治療歴には、31 ヵ月間のコルチコステロイドがあり、これは本試験に登録するために同年 7 月に中止された。本症例は、治験薬初回投与を

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

<table>
<tr><th>治験薬投与</th><th>被験者の詳細</th><th>叙述</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>[redacted]年 9 月 14 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 2 月 1 日に受けた。治験薬投与を合計で 507 日間受けた。

<u>有害事象：肝障害</u>
本事象発現時、本症例は治験薬投与を 27 日間受けていた。本事象発現時の併用薬には、フェモデン及びメシル酸ジヒドロエルゴタミンがあった。
同年 10 月 10 日（27 日目）、本症例は肝障害を発現した。肝機能検査の結果を下表に示す。治験薬投与は、本事象の結果として詳細不明日に中断された。肝機能検査の結果は同年 10 月 22 日に正常に戻り、試験参加を通じて正常が維持された（508 日目を除く；ALT 40 U/L）。本事象から翌年 2 月 6 日に回復したと報告された。

肝機能検査の結果は下記のとおりであった：

<table>
<tr><th>日付（試験日）</th><th>ALP
（U/L）
基準値：31～106</th><th>ALT
（U/L）
基準値：6～34</th><th>AST
（U/L）
基準値：9～34</th><th>総ビリルビン
（μmol/L）
基準値：3.4～20.5 L</th></tr>
<tr><td>[redacted]年 9 月 14 日（ベースライン）</td><td>46</td><td>29</td><td>17</td><td>5</td></tr>
<tr><td>同年*　10 月 10 日（27 日目）</td><td>50</td><td>252</td><td>128</td><td>7</td></tr>
<tr><td>同年*　10 月 22 日（39 日目）</td><td>43</td><td>35</td><td>20</td><td>6</td></tr>
<tr><td>同年*　11 月 7 日（54 日目）</td><td>47</td><td>23</td><td>19</td><td>6</td></tr>
</table>

治験責任医師は、肝障害を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」</td></tr>
</table>

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		と判定した。本事象の結果として治験薬投与は一時的に中断された。本症例は詳細不明日に治験薬投与を再開し、試験を継続した。 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：MS 再発 本事象発現時、本症例は治験薬投与を 476 日間受けていた。事象発現時の併用薬には、フェモデン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、及びシタロプラムヒドロブロミドがあった。 翌々年 1 月 1 日（476 日目）、本症例は MS 再発を発現し、治験薬投与が中止された。翌々年 1 月 6 日から 8 日まで IVMP が投与された。1 月 8 日、本事象から回復したと報告された。 翌々年 2 月 2 日に IFNβ-1a による MS に対する非盲検治療が開始され、翌々年 4 月 20 日まで週 1 回継続された。 治験責任医師は、MS 再発を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。 治験薬投与は本事象の結果として翌々年 2 月 1 日に中止されたが、本症例は翌々年 8 月 17 日の終了まで試験参加を継続した。 SAE：自然流産（[redacted]BI015586） 本事象発現時、本症例は治験薬投与を 597 日間完了し、治験薬投与中止から 116 日間が経過していた。事象発現時の併用薬には、フェモデン及びメシル酸ジヒドロエルゴタミンがあった。 本事象前に、治験薬投与は翌々年 2 月 1 日に中止された。IFNβ-1a による治療は、翌々年 2 月 2 日から行われ、4 月 6 日に中止された。翌々年 4 月 25 日（590 日目）、本症例は妊娠検査結果が陽性であった。本症例は、翌々年 4 月 27 日から 5 月 26 日まで、妊娠中プロゲステロン型ホルモンサポートによる治療を受けた。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		翌々年 5 月 26 日（621 日目）、本症例は自然流産を発現した。掻爬術が行われ、本事象から翌々年 5 月 26 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、自然流産を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本症例は治験薬投与を受けていなかったため、本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。本症例は翌々年 8 月 17 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 2 月 2 日～ 翌年*　11 月 21 日 総投与期間：659 日	被験者 ID：　563* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI0127321 事象発現までの期間：149 日 及び SAE：下腿静脈瘤 MedDRA 用語：静脈瘤 SAE 番号：[redacted]BI014530 事象発現までの期間：425 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　563*　は、同年 6 月 29 日に MS 再発の SAE が、翌年 4 月 1 日に静脈瘤の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 被験者の関連する既往歴には、右脚の静脈瘤及び低マグネシウム血症があった。両事象発現時の併用薬には、乳酸マグネシウム、ノルゲストレル／エチニルエストラジオール、及びディオスミン／ヘスペリジンがあった。MS の治療歴には、9 ヵ月間のアザチオプリン投与があり、本症例の状態が改善したため、1995 年 9 月に中止された。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 2 月 2 日に受け、治験薬最終投与を翌年 11 月 21 日に受けた。治験薬投与を合計で 659 日間受けた。 SAE：MS 再発（[redacted]BI0127321） 本事象発現時、本症例は治験薬投与を 149 日間受けていた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		同年 6 月 29 日（149 日目）、本症例は MS 再発のために入院した。MS 再発に対し同年 7 月 1 日から 5 日まで IVMP が投与された。本症例は本事象からは同年 7 月 2 日に回復したと報告され、7 月 5 日に退院した。 治験責任医師は、MS 再発を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。 SAE：静脈瘤（[redacted]BI014530） 本事象発現時、本症例は治験薬投与を 425 日間受けていた。 翌年 4 月 1 日（425 日目）、本症例は前々年 8 月に始まった静脈瘤（右脚）を発現し、予定された手術のために入院した。外科手術が行われ、合併症の発生はなかった。本症例は本事象から翌年 4 月 7 日に回復したと報告され、同日退院した。 治験責任医師は、下肢静脈瘤を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌年 12 月 21 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 1 月 22 日～ 同年*　9 月 30 日 総投与期間：253 日	被験者 ID：　564* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：卵巣嚢胞（左側） MedDRA 用語：卵巣嚢胞 SAE 番号：[redacted]BI038804 事象発現までの期間：653 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　564*　は、翌年 11 月 4 日に卵巣嚢胞の切除のために入院した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 報告された主な既往歴はなかった。本事象発現時の併用薬には、バクロフェン、IFNβ-1a、プロゲステロン、及びセチリジンがあった。アンピシリンに対するアレルギーが報告された。MS に対する治療歴には、効果不十分により中止された 10 年前における 6 ヵ月間のアザチオプリン及び前年 8 月に中止された 3 ヵ月間のコルチコステロイド投与があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 1 月 22 日に受け、治験薬最終投与を同年 9 月 30 日に受けた。治験薬投与を 253 日間受けた。 翌年 10 月 21 日（MS 進行による治験薬投与中止後 400 日）、超音波検査により、長さ 60 mm の左卵巣における低エコー嚢胞（遊離液体を伴わない）が認められた。この所見に基づき、本症例は翌年 11 月 4 日（653 日目）に入院し、翌日、全身麻酔下で腹腔鏡下左付属器摘出が行われた。本症例は合併症を伴わずに回復した。本症例は翌年 11 月 7 日に退院し、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は、卵巣嚢胞を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。治験薬投与は MS 進行により本事象の 400 日前に中止されており、本症例は、同年 9 月 30 日以降 IFNβ-1a による代替 MS 治療が行われていた。本症例は翌年 12 月 21 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 9 月 11 日～ 翌々年* 7 月 13 日 総投与期間：671 日	被験者 ID：　565* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：5[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：子宮平滑筋腫 MedDRA 用語：子宮平滑筋腫 SAE 番号：[redacted]BI035692 事象発現までの期間：392 日 RRMS の 5[redacted] 歳女性被験者　565*　は、翌年 10 月 7 日に SAE と報告された子宮平滑筋腫に対する予定された手術を受けた。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、高血圧及び子宮肥大があった。本事象発現時の併用薬には、レボチロキシン、ニメスリド、アルファカルシドール、グルコン酸カルシウム／カルシウムラクトビオナート、イバンドロン酸、ラミプリル、及び塩酸トラマドールがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 9 月 11 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 7 月 13 日に受けた。治験薬投与を合計で 671 日間受けた。 定期的な婦人科受診中に、骨盤の超音波検査により、子宮内膜ポリープが認められた。翌年 10 月 7 日（392 日目）、本症例は入院し、翌日子宮平滑筋腫に対する予定された手術による子宮鏡検査及びアブレーションが行われ、合併症の発生はなかった。 翌年 10 月 9 日、組織学的検査報告により平滑筋腫が明らかになった。本症例は本事象から翌年 10 月 8 日に回復したと報告され、翌日健康状態で退院した。 治験責任医師は、子宮平滑筋腫を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 7 月 14 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 2 月 3 日～ 翌年*　12 月 6 日 総投与期間：672 日	被験者 ID：　566* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：結腸内視鏡検査による入院 MedDRA 用語：結腸内視鏡検査 SAE 番号：[redacted]BI035622 事象発現までの期間：520 日 及び SAE：MS 再発入院 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI031860 事象発現までの期間：590 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　566*　は、翌年 7 月 7 日に結腸内視鏡検査を受け、翌年 9 月 15 日に MS 再発の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 関連する既往歴には、高血圧、うつ病症候群、及び結節性甲状腺腫があった。報告された MS の前治療歴はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 2 月 3 日に受け、治験薬最終投与を翌年 12 月 6 日に受けた。治験薬投与を合計で 672 日間受けた。 SAE：結腸内視鏡検査（[redacted]BI035622） 本事象発現時の併用薬には、バクロフェン、セルトラリン、水酸化カルシウム、及びオキシブチニンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 520 日間受けていた。 本症例は、翌年 4 月 10 日（432 日目）からの鼓腸を発現した。本症例は、鼓腸に対して翌年 4 月 12 日から 5 月 2 日まで経口ジメチコン及びドロタベリン、並びに翌年 4 月 30 日から

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		5 月 16 日まで経口パンクレアチンによる治療を受けた。翌年 7 月 7 日（520 日目）、本症例は結腸内視鏡検査のために入院し、正常であった。結腸内視鏡検査日にマクロゴール／電解質による治療が行われた。本症例は本事象から翌年 7 月 8 日に回復したと報告され、同日退院した。 治験責任医師は、結腸内視鏡検査を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。 SAE：MS 再発（[redacted]BI031860） 本事象発現時の併用薬には、セルトラリンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 585 日間受けていた。 翌年 9 月 10 日（585 日目）、本症例は、不安定感、両脚及び左腕の脱力、並びに左半身の感覚障害を発現した。翌年 9 月 15 日（590 日目）、本症例は MS 再発のために入院した。 本事象に対する治療には、翌年 9 月 15 日から 19 日までの経口ランソプラゾール及び IVMP があった。本症例は本事象から同年 9 月 19 日に回復したと報告され、全身状態良好で同日退院した。 治験責任医師は、MS 再発を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌年 12 月 7 日の試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 5 月 26 日～ 翌々年* 3 月 29 日 総投与期間：673 日	被験者 ID：　567* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：尿管瘤 MedDRA 用語：尿管瘤 SAE 番号：[redacted]BI010169 事象発現までの総投与期間：292 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　567*　は、翌年 3 月 13 日に尿管瘤のために入院した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 既往歴には、右尿管瘤、右腎嚢胞、及び尿路感染症があった（全て同年 5 月に発生した）。 併用薬には、シプロテロン／エチニルエストラジオールがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 5 月 26 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 3 月 29 日に受けた。治験薬投与を 673 日間受けた。 翌年 3 月 13 日（292 日目）、本症例は、右尿管瘤及び慢性尿路感染症の診断により入院した。尿管瘤は、同年 5 月に最初に診断された。 翌年 3 月 20 日、尿管瘤は外科的に修復され、本症例は 3 月 21 日から 25 日に経口シプロフロキサシンにより治療された。本症例は、手術日の午後及び夕方の治験薬投与を受けなかった。本症例は翌年 3 月 23 日に状態が改善して退院し、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は、尿管瘤を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。 治験薬投与は本事象の結果として 1 日中断され、本症例は翌々年 3 月 30 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 1 月 21 日～ 翌年*　4 月 9 日 総投与期間：445 日	被験者 ID：　141* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI005804 事象発現までの総投与期間：397 日 及び SAE：胆汁うっ滞性肝炎 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：胆汁うっ滞性肝炎 MedDRA 用語：胆汁うっ滞性肝炎 SAE 番号：[redacted]BI011342 事象発現までの総投与期間：446 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　141*　は、同年 2 月 20 日に MS 再発を発現し、翌年 4 月 10 日に胆汁うっ滞性肝炎と診断された。いずれの事象も SAE であった。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 既往歴には、高ビリルビン血症、脊椎の変形性関節疾患、うつ病、及び下肢静脈瘤の手術があった。MS の前治療歴には、4 年前の 6 月に終了した 20 ヵ月間の IFNβ-1b があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 1 月 21 日に受け、治験薬最終投与を翌年 4 月 9 日に受けた。治験薬投与を 445 日間受けた。 <u>SAE：MS 再発（[redacted]BI005804）</u> 本事象発現時の併用薬には、チザニジンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 397 日間受けていた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		翌年 2 月 20 日（397 日目）、本症例は、回転性めまい及び著しい不全対麻痺を含む MS 再発の症状により入院した。本症例は、翌年 2 月 20 日から 24 日まで IVMP の投与を受け、2 月 24 日に退院し、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は、MS 再発を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。 SAE：胆汁うっ滞性肝炎（[redacted]BI011342） 本事象発現時の併用薬には、チザニジンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 446 日間受けていた。 本症例の治験薬投与前の肝機能検査値は、スクリーニング時の高い総ビリルビン（29 µmol/L）及びベースライン 1 日目の高い ALP（111 U/L）が顕著であった。その他の肝機能検査値は、来院時に正常であった（以下の表を参照）。 治験薬投与開始後は、試験の最初の 393 日を通じて本症例の血液化学的検査は安定を示し、ALT は基準値の 11～22 U/L、AST は 12～25 U/L、ALP は 51～67 U/L、GGT は 7～9 U/L、及び乳酸脱水素酵素（LDH）は 105～122 U/L であった。その同一期間中に、総ビリルビンは断続的に上昇し、18～37 µmol/L（基準値：3.42～20.52）の範囲で、本症例の高ビリルビン血症（恐らくジルベール病）の病歴と一致した。 翌年 3 月 16 日（MS 再発のための入院の約 3 週間後）、本症例の ALT、AST、及び総ビリルビンは高かった（以下の表を参照）。翌年 4 月 8 日の次の試験来院時に、肝機能検査値の異常（今度は ALP、GGT、及び LDH も含む）はピークに達した。 高 ALT 及び AST に基づき、治験薬投与は中止され、本症例は翌年 4 月 10 日（446 日目）に可能なウイルス性肝炎の評価のために入院した。治験責任医師によると、事象発現時の全身

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		の脱力感を除いて症状はなかった。A、B、及び C 型肝炎に対する検査は陰性で、血清中の正常な抗核（ANA）及び抗ミトコンドリア抗体血清学的検査により、自己免疫の病因は除外された。更なる臨床検査では、肝機能障害のその他の兆候は認められなかった（すなわち、正常なプロトロンビン指数、国際標準比、総タンパク量、及びアルブミン）。腹部超音波検査は正常であった。 リン脂質及びビタミンによる治療が、翌年 4 月 20 日に開始された。高トランスアミナーゼ血症は改善し、総ビリルビンは引き続き安定した値であった。本症例は本事象から回復したと報告され、翌年 4 月 21 日に退院したが、胆汁うっ滞性肝炎が診断され、肝機能の追跡調査が指示された。本事象から翌年 4 月 21 日に回復したと報告された。翌年 4 月 28 日、ALT、AST、GGT、及びビリルビンに対する結果は、治験責任医師により正常と報告された（具体的な値は入手できなかった）。 試験を通じて実施された所定の肝機能検査の結果は、以下のとおりであった：

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

<table>
<tr><th>治験薬投与</th><th>被験者の詳細</th><th>叙述</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>日付
（試験日、説明）</th><th>ALP
（U/L）
基準値：
31～106</th><th>ALT
（U/L）
基準値：
6～34</th><th>AST
（U/L）
基準値：
9～34</th><th>総ビリルビン
（μmol/L）
基準値：
3.42～20.52</th><th>GGT
（U/L）
基準値：
4～49</th><th>LDH
（U/L）
基準値：
53～234</th></tr>
<tr><td>前年*　12 月 20 日（−32 日目：スクリーニング）</td><td>73</td><td>14</td><td>19</td><td>29</td><td>9</td><td>116</td></tr>
<tr><td>[redacted]年 1 月 21 日（ベースライン 1 日目）</td><td>111</td><td>26</td><td>28</td><td>5</td><td>40</td><td>145</td></tr>
<tr><td>翌年*　2 月 16 日（393 日目：MS 再発）</td><td>54</td><td>12</td><td>14</td><td>17</td><td>7</td><td>95</td></tr>
<tr><td>翌年*　3 月 16 日（421 日目：高 ALT 及び AST の発現）</td><td>63</td><td>122</td><td>72</td><td>28</td><td>12</td><td>125</td></tr>
<tr><td>翌年*　4 月 8 日（444 日目：肝機能検査値上昇のピーク）</td><td>151</td><td>1276</td><td>827</td><td>38</td><td>173</td><td>2710</td></tr>
<tr><td>翌年*　6 月 8 日（505 日目：ALT 及び AST 正常化）</td><td>72</td><td>38</td><td>31</td><td>29</td><td>39</td><td>110</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		治験責任医師は、胆汁うっ滞性肝炎を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定した。本事象の結果として治験薬投与は翌年 4 月 9 日に中止された。本症例は、試験継続を選択し、翌年 11 月 25 日に同意を撤回するまで、IFNβ-1a による代替 MS 治療を受けた。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 1 月 31 日～ 翌年*　12 月 1 日 総投与期間：671 日	被験者 ID：　568* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：甲状腺腫（外科処置） MedDRA 用語：甲状腺腫 SAE 番号：[redacted]BI006117 事象発現までの期間：371 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者 568* は、翌年 2 月 4 日に甲状腺腫の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 既往歴の報告はなかった。本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 1 月 31 日に受け、治験薬最終投与を翌年 12 月 1 日に受けた。治験薬投与を合計で 671 日間受けた。 翌年 2 月 4 日（371 日目）、本症例は甲状腺腫のために入院した。翌年 2 月 5 日に行われた生検は結節性再生を示し、甲状腺摘出術が行われた。翌年 2 月 7 日、本事象から回復したと報告され、本症例は退院した。翌年 2 月 10 日、本症例はレボチロキシンの服用を開始した。治験責任医師は、甲状腺腫を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌年 12 月 2 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 6 月 4 日～ 翌々年* 4 月 6 日 総投与期間：672 日	被験者 ID：　569* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：5[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：男性	SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI017339 事象発現までの期間：371 日 及び SAE：脊髄内腫瘍-シュヴァン鞘腫 MedDRA 用語：神経鞘腫 SAE 番号：[redacted]BI037244 事象発現までの期間：531 日 RRMS の 5[redacted] 歳男性被験者　569*　は、翌年 6 月 9 日に MS 再発の SAE 及び翌年 11 月 16 日に神経鞘腫の SAE を発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 既往歴には、椎間板症（L5/S1）があった。MS の前治療歴はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 6 月 4 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 4 月 6 日に受けた。治験薬投与を 672 日間受けた。 SAE：MS 再発（[redacted]BI017339） 本事象発現時の併用薬には、ペントキシフィリンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 371 日間受けていた。 翌年 6 月 9 日（371 日目）、本症例は左脚の脱力により入院し、MS 再発と診断された。本症例は、翌年 6 月 10 日から 14 日まで IVMP 及び経口ランソプラゾールの投与を受けた。翌日に本

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		事象から回復したと報告された。左脚の脱力が骨髄内腫瘍により引き起こされた可能性があることが後に報告された（以下の神経鞘腫の説明を参照）。 治験責任医師は、MS 再発を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は試験への参加を継続した。 SAE：神経鞘腫（[redacted]BI037244） 本事象発現時の併用薬には、ペントキシフィリンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 531 日間受けていた。 翌年 11 月 16 日（531 日目）、被験者は、神経鞘腫の予定された外科処置のために入院した。本症例は、以前左脚の脱力のために入院していた（上記の MS 再発に対する報告を参照［[redacted]BI017339］）。 翌年 11 月 17 日の脊椎の磁気共鳴スペクトロスコピーは、脊柱管内腔のほぼ全体を占める T-10 レベルにおける一律なコントラスト増強により限定的な固体塊（サイズ 1.5～2.0 cm）を示した。腫瘍の切除を伴う T-10 椎弓切除が行われ、合併症はみられなかった。組織病理学的報告では、神経鞘腫と診断された。術後に、本症例には著しい左脚の脱力及び感覚変化があった。翌年 11 月 26 日、本症例は歩行器を使って歩くことができ、良好な全身状態で退院し、帰宅した。同日に本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は、神経鞘腫を重度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 4 月 7 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 6 月 11 日～ 翌々年* 4 月 8 日 総投与期間：667 日	被験者 ID：　570* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：子宮からの出血による産婦人科病棟への入院 MedDRA 用語：子宮出血 SAE 番号：[redacted]BI005105 事象発現までの期間：232 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　570* は、翌年 1 月 28 日に子宮出血の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 既往歴には、高コレステロール血症、頭痛、及びうつ病があった。事象発現時の併用薬には、セルトラリン、カルバマゼピン、及びアスコルビン酸第一鉄があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 6 月 11 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 4 月 8 日に受けた。治験薬投与を 667 日間受けた。 翌年 1 月 28 日（232 日目）、本症例は子宮からの出血を発現し、入院した。子宮鏡検査及び子宮掻爬術が行われた。本症例は退院し、本事象から翌年 1 月 29 日に回復したと報告された。翌年 2 月 18 日、本症例のヘモグロビンは 132 g/L（基準値：116～164 g/L）、ヘマトクリットは 39%（基準値：34～48）であった。 治験責任医師は、子宮出血を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 4 月 9 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 6 月 19 日～ 翌々年* 3 月 2 日 総投与期間：622 日	被験者 ID：　571* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI032824 事象発現までの期間：170 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI001803 事象発現までの期間：212 日 及び SAE：両側卵巣嚢胞 MedDRA 用語：卵巣嚢胞 SAE 番号：[redacted]BI031927 事象発現までの期間：456 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　571*　は、以下の事象を発現した： ● 同年 12 月 5 日及び翌年 1 月 16 日に MS 再発の SAE ● 翌年 9 月 17 日に卵巣嚢胞の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられていた。 既往歴には、白血球減少症があった。MS に対する前治療歴には、本症例が 11 ヵ月間投与さ

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		れ、効果不十分により 6 年前の 2 月に中止された IFNβ-1a ; 2 ヵ月間投与され、効果不十分により 6 年前の 4 月に中止されたプラスマフェレシス ; 9 ヵ月間投与され、効果不十分により 5 年前の 1 月に中止された IFNβ-1a ; 及び 23 ヵ月間投与され、この薬剤の最大許容用量に達したため 3 年前の 1 月に中止されたミトキサントロンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 6 月 19 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 3 月 2 日に受けた。治験薬投与を 622 日間受けた。 SAE：MS 再発（[redacted]BI032824） 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 170 日間受けていた。 MS 再発は同年 12 月 3 日（168 日目）に始まり、2 日後、本症例は両腕及び脚の脱力により入院した。本症例は IVMP の投与を同年 12 月 5 日から 5 日間受けた。本症例の状態は改善し、同年 12 月 10 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は、MS 再発を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。 SAE：MS 再発（[redacted]BI001803） 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 212 日間受けていた。 MS 再発は翌年 1 月 14 日（210 日目）に始まり、2 日後、本症例は入院した。本症例は翌年 1 月 17 日から 5 日間 IVMP の投与を受けた。本症例の状態は改善し、翌年 1 月 22 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		治験責任医師は、MS 再発を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。 SAE：卵巣嚢胞（[redacted]BI031927） 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 456 日間受けていた。 翌年 9 月 17 日（456 日目）、本症例は両側の卵巣嚢胞による腹痛を発現し、入院した。卵巣嚢胞に対する治療には、開腹、付属器摘出、及び右卵巣の部分切除術があった。本症例は、入院中にセファゾリン、エノキサパリン、パラセタモール、クロルプロマジン、メトロニダゾール、及びフラジジン（日付及び投与経路の情報なし）の投与も受けた。入院中、治験薬投与は 6 日間中断された。翌年 9 月 25 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は、両側卵巣嚢胞を重度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。本症例は、MS 進行により治験薬投与が翌々年 3 月 2 日に中止され、同意を撤回するまで試験を継続した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 1 月 8 日～ 翌年*　11 月 9 日 総投与期間：671 日	被験者 ID：　572* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：5[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI012391 事象発現までの期間：65 日 及び SAE：一過性脳虚血発作 MedDRA 用語：一過性脳虚血発作 SAE 番号：[redacted]BI028013 事象発現までの期間：584 日 RRMS の 5[redacted] 歳女性被験者　572*　は、同年 3 月 13 日に MS 再発及び翌年 8 月 14 日に一過性脳虚血発作と診断された。 本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 本症例の関連する既往歴には、高血圧、頚髄症、及び腰部椎間板疾患があった。報告された MS の前治療歴はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 1 月 8 日に受け、治験薬最終投与を翌年 11 月 9 日に受けた。治験薬投与を合計で 671 日間受けた。 SAE：MS 再発（[redacted]BI012391） 本事象発現時の併用薬には、ペリンドプリル、テトラゼパム、ペントキシフィリン、アムロジピン、トコフェロール、オメプラゾール、及びビタミン／リン脂質があった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 65 日間受けていた。 同年 3 月 13 日（65 日目）、本症例は、回転性めまい、平衡感覚障害、及び両脚の脱力を発

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		現し、MS 再発のために入院した。同年 3 月 13 日から 17 日まで IVMP が投与された。本症例は本事象から 3 月 18 日に回復したと報告され、同日退院した。 治験責任医師は、MS 再発を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。 SAE：一過性脳虚血発作（[redacted]BI028013） 本事象発現時の併用薬には、ペリンドプリル、テトラゼパム、ペントキシフィリン、アムロジピン、トコフェロール、オメプラゾール、及びジクロフェナクがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 584 日間受けていた。 翌年 8 月 14 日（584 日目）、高血圧症及び喫煙歴がある本症例は、一時的な軽度の左側の脱力を発現し、頭痛を報告した。同日、本症例は、一過性脳虚血発作（TIA）により入院した。入院時に、本症例の血圧は 180/120 mm Hg で、ECG、頭部 CT、頚動脈超音波、腹部超音波、及び胸部 X 線検査は全て正常と報告されたが、血糖値が高かった（正確な値の報告なし）。本症例は翌年 8 月 14 日から 20 日まで、皮下エノキサパリン及び経口ピラセタムの投与を受け、治験責任医師によると一過性脳虚血発作の症状が数時間後に軽減した。本症例は本事象から翌年 8 月 20 日に回復したと報告され、同日退院した。 治験責任医師は、一過性脳虚血発作を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌年 11 月 10 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 2 月 13 日～ 翌年*　12 月 21 日 総投与期間：678 日	被験者 ID：　573* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：5[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：右頚静脈におけるステントの植込み MedDRA 用語：静脈ステント挿入 SAE 番号：[redacted]BI041682 事象発現までの期間：673 日 RRMS の 5[redacted] 歳女性被験者　573*　は、翌年 12 月 16 日に静脈ステント挿入を受けた。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、巨赤芽球性貧血、糖尿病、不安、及びうつ病があった。 事象発現時の併用薬には、ピネン／カンフェン／ボルネオール／アネトール／フェンコン／シネオール（Rowatinex）及びカバ／カモミール／パセリ（*Petroselinum sativum*）／インゲンマメ（*Phaseolus vulgaris*）／クランベリー／クエン酸カリウム／クエン酸ナトリウム（Urosept）があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 2 月 13 日に受け、治験薬最終投与を翌年 12 月 21 日に受けた。治験薬投与を合計で 678 日間受けた。 本事象前に、本症例は右頚静脈の狭窄を診断された。翌年 12 月 16 日（673 日目）、本症例は静脈ステント挿入のために入院し、右頚静脈にステントの植込みを受けた。本事象に対する治療には、翌年 12 月 16 日からの経口クロピドグレル、アセチルサリチル酸、皮下エノキサパリン、及びオメプラゾールの投与もあった。翌年 12 月 17 日に、本事象から回復したと報告され、本症例は退院した。 治験責任医師は、静脈ステント挿入を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌年 12 月 22 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 6 月 26 日～ 翌々年* 4 月 26 日 総投与期間：670 日	被験者 ID： 574* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：胃腸炎による脱水 MedDRA 用語：胃腸炎 SAE 番号：[redacted]BI017434 事象発現までの期間：15 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者 574* は、同年 7 月 10 日に胃腸炎と診断された。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、乾癬があった。本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 6 月 26 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 4 月 26 日に受けた。治験薬投与を合計で 670 日間受けた。 同年 7 月 7 日、本症例は下痢及び嘔吐による脱水を発現した。同年 7 月 10 日（15 日目）、下痢及び嘔吐が悪化し、体温 38.0°C を伴った。本症例は胃腸炎による脱水のために入院した。同年 7 月 10 日、腹部超音波検査により胆石症が認められた。治験薬投与は同年 7 月 11 日から 14 日まで一時的に中止された。同年 7 月 14 日、胃鏡検査により十二指腸潰瘍及び胃炎が認められた。本事象に対する治療には、同年 7 月 10 日から 14 日までの経口オメプラゾール投与があった。本症例は同年 7 月 14 日に退院し、同日に本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は、胃腸炎を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定した。本事象の結果として治験薬投与は一時的に中断された。本症例は翌々年 4 月 27 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 10 月 16 日～ 翌々年* 1 月 7 日 総投与期間：449 日	被験者 ID： 363* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：入院 - 気管支過誤腫 MedDRA 用語：肺の良性新生物 SAE 番号：[redacted]BI002799 事象発現までの期間：105 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者 363* は、翌年 1 月 28 日に肺の良性新生物の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、不眠症及び喫煙（1 日 20 本）があった。事象発現時の併用薬には、塩酸オピプラモール、塩酸オキシブチニン、及び塩酸チザニジンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 10 月 16 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 1 月 7 日に受けた。治験薬投与を合計で 449 日間受けた。 翌年 1 月 13 日、ルーチンの胸部 X 線検査により、右肺に病巣が認められ、翌年 1 月 19 日の胸部 CT で確認された。翌年 1 月 28 日（105 日目）、本症例は翌年 2 月 2 日の右開胸術のために入院し、病巣が切除された。組織学的検査により、過誤腫が認められた。治験薬投与は、本事象のために翌年 2 月 2 日から 4 日まで一時的に中止された。本事象は翌年 2 月 5 日に回復したと報告され、本症例は同日退院した。 治験責任医師は、肺の良性新生物を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。治験薬投与は、本事象の結果として 2 月 2 日に一時的に中止され、2 月 5 日に再開された。翌々年 1 月 7 日、IFNβ-1a による代替 MS 治療が開始された。本症例は翌々年 9 月 8 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 10 月 1 日～ 翌々年* 8 月 1 日 総投与期間：670 日	被験者 ID： 359* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：5[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：舌咽神経痛 MedDRA 用語：舌咽神経痛 SAE 番号：[redacted]BI039279 事象発現までの期間：427 日 及び 有害事象：甲状腺結節 MedDRA 用語：甲状腺新生物 事象発現までの期間：437 日 RRMS の 5[redacted] 歳女性被験者　359* は、翌年 12 月 1 日に舌咽神経痛及び翌年 12 月 11 日に甲状腺結節と診断された。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 主な既往歴の報告はなかった。本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 10 月 1 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 8 月 1 日に受けた。治験薬投与を合計で 670 日間受けた。 翌年 11 月 29 日、本症例は、嚥下及び咀嚼により悪化した舌及び喉頭域の疼痛、口領域における無感覚、筋肉痛、並びに歩行不安定を発現した。翌年 12 月 1 日（427 日目）、本症例は舌咽神経痛と診断され、MS 再発が疑われたため入院した。翌年 12 月 3 日、MRI で MS と一致する変化が示された。 治療には、翌年 12 月 1 日から 15 日までの IV トラマドール、翌年 12 月 1 日から翌々年 1 月 5 日までの経口カルバマゼピン及び翌年 12 月 5 日から 15 日までの IV リドカイン投与があった。翌年 12 月 4 日、本症例は、舌及び喉頭域並びに頚部右側における発作性の疼痛を

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		除いて改善した。 翌年 12 月 11 日、本症例は頚部の超音波検査を受け、甲状腺結節が認められた。翌年 12 月 18 日、本症例は疼痛から解放されて退院し、甲状腺結節の臨床観察が予定された。翌々年 2 月 2 日、喉頭鏡検査の評価では変化はみられず、舌咽神経痛は同日回復したと報告された。甲状腺結節は報告時に回復していなかった。 治験責任医師は、舌咽神経痛を重度と、甲状腺新生物を中等度と評価し、いずれの事象も治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 8 月 2 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 10 月 29 日～ 翌々年* 8 月 31 日 総投与期間：672 日	被験者 ID： 575* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：男性	SAE：右側睾丸水瘤 MedDRA 用語：陰嚢水瘤 SAE 番号：[redacted]BI012659 事象発現までの期間：519 日 RRMS の 3[redacted] 歳男性被験者 575* は、翌々年 3 月 31 日に陰嚢水瘤の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 報告された主な既往歴はなかった。事象発現時の併用薬には、バルプロ酸（「気分改善」のため）及びリバスチグミン（「記憶及び集中力改善」のため）があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 10 月 29 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 8 月 31 日に受けた。治験薬投与を 672 日間受けた。 翌々年 2 月 17 日、本症例は翌々年 2 月 3 日に初めて気付いた右側睾丸の水瘤を報告した。翌々年 3 月 31 日（519 日目）、本症例は入院し、翌日水瘤は外科的に摘出され、合併症はなかった。本症例は翌々年 4 月 3 日に良好な状態で退院し、ジクロフェナク及び経口シプロフロキサシンを 7 日間服用するよう指示を受けた。本事象から翌々年 4 月 9 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、陰嚢水瘤を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 9 月 1 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 5 月 14 日～ 翌々年* 4 月 6 日 総投与期間：693 日	被験者 ID：　346* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：ヒスパニック系 性別：女性	SAE：皮膚アレルギー MedDRA 用語：アレルギー性皮膚炎 SAE 番号：[redacted]BI005931 事象発現までの期間：647 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者 346* は、翌々年 2 月 18 日にアレルギー性皮膚炎が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 主な既往歴には、高血圧、甲状腺機能亢進症、及び胃疾患があった。事象発現時の併用薬には、アテノロール、メラトニン、クロナゼパム、ガバペンチン、レボチロキシン、プレガバリン、オメプラゾール、ブロモプリド、トロメタモール、及びピコスルファートナトリウムがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 5 月 14 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 4 月 6 日に受けた。治験薬投与を合計で 693 日間受けた。 翌々年 2 月 7 日、本症例は咽頭炎を発現し、翌々年 2 月 10 日から 18 日までアモキシシリン及びクラブラン酸カリウムによる治療を受けた。翌々年 2 月 19 日（647 日目）、本症例はアレルギー性皮膚炎のために入院した。本症例は、アモキシシリン及びクラブラン酸カリウムへのアレルギー反応と考えられる身体の発疹、そう痒、及び紅斑を示した。本事象に対する治療には、翌々年 2 月 18 日の筋肉内クロルフェニラミンマレイン酸塩、IVMP、及び経口ロラタジン並びに翌々年 2 月 18 日から 21 日までの経口塩酸フェキソフェナジン及び塩酸ラニチジンの投与があった。本事象から翌々年 2 月 21 日に回復したと報告された。治験責任医師は、アレルギー性皮膚炎を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 4 月 7 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 9 月 10 日～ 翌々年* 7 月 20 日 総投与期間：679 日	被験者 ID： 576* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：ヒスパニック系 性別：女性	SAE：胃腸炎 MedDRA 用語：胃腸炎 SAE 番号：[redacted]BI021858 事象発現までの期間：293 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者 576* は、翌年 6 月 29 日に胃腸炎と診断された。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 報告された主な既往歴はなかった。本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 9 月 10 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 7 月 20 日に受けた。治験薬投与を合計で 679 日間受けた。 翌年 6 月 27 日、本症例は浮動性めまい及び食後の嘔吐を報告した。翌年 6 月 29 日（293 日目）、本症例は胃腸炎のために入院した。本事象に対する治療には、翌年 6 月 29 日から翌年 7 月 2 日までの IV ジメンヒドリナート並びに経口ベタヒスチン及びニモジピンの投与があった。翌年 7 月 2 日、腹部超音波検査は正常で、本事象から回復したと報告され、本症例は退院した。 治験責任医師は、胃腸炎を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 7 月 21 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 8 月 11 日～ 翌年*　8 月 27 日 総投与期間：382 日	被験者 ID：038* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：うつ病（MS 再発による） MedDRA 用語：うつ病 SAE 番号：[redacted]BI003028 事象発現までの総投与期間：172 日 及び 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 事象発現までの期間：352 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　038*　は、翌年 1 月 29 日にうつ病の SAE 及び翌年 7 月 28 日に MS 再発の有害事象が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 既往歴には、うつ病及び貧血があった。MS の前治療歴はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 8 月 11 日に受け、治験薬最終投与を翌年 8 月 27 日に受けた。治験薬投与を 382 日間受けた。 SAE：うつ病（[redacted]BI003028） 本事象発現時の併用薬には、イブプロフェンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 172 日間受けていた。 うつ病（MS 再発により引き起こされたと考えられる）が、同年 12 月 30 日（142 日目）に始まり、情緒不安定及び右脚の脱力を含む症状を伴った。本症例は、MS 再発によるうつ病のために翌年 1 月 29 日に入院した。本症例は IVMP の投与を入院日から 3 日間受け、1 月

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		31 日に退院した。本事象から退院日に回復したと報告された。 治験責任医師は、MS 再発によるうつ病を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：MS 再発 本事象発現時の併用薬には、イブプロフェンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 352 日間受けていた。 翌年 7 月 28 日（352 日目）、本症例は、MS 再発の非重篤な事象を発現し、7 月 31 日から 3 日間 IVMP の投与を受けた。治験薬投与は翌年 8 月 27 日に中止され、本症例は 9 月 30 日に IFNβ-1a による代替 MS 治療が開始され、MS 再発は 10 月 6 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、MS 再発を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。治験薬投与は事象の結果として翌年 8 月 27 日に中止され、本症例は翌年 10 月 20 日に試験参加を継続する同意を撤回した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 2 月 10 日～ 翌年*　12 月 13 日 総投与期間：672 日	被験者 ID：　577* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：静脈瘤の悪化、両脚 MedDRA 用語：静脈瘤 SAE 番号：[redacted]BI009703 事象発現までの期間：400 日 及び 有害事象：肝臓脂肪症 MedDRA 用語：脂肪肝 事象発現までの期間：539 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　577*　は、翌年 3 月 16 日に静脈瘤悪化及び翌年 8 月 2 日に肝臓脂肪症が認められた。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、両下肢の静脈瘤及び肝酵素の慢性中等度上昇があった。これらの事象の発現時に報告された併用薬はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 2 月 10 日に受け、治験薬最終投与を翌年 12 月 13 日に受けた。治験薬投与を合計で 672 日間受けた。 SAE：静脈瘤（[redacted]BI009703） 翌年 3 月 16 日（400 日目）、本症例は静脈瘤悪化のために入院した。同日、両脚の静脈切除術が行われた。翌年 3 月 18 日、本症例は退院し、翌年 3 月 21 日、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は、静脈瘤を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本 SAE に対する治験薬の処置はなく、本症例は試験への参加を継続した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		有害事象：脂肪肝 翌年 8 月 2 日（539 日目）、本症例は脂肪肝と診断された。ベースラインの肝機能検査値は基準値内であった。ALP 及び ALT の上昇は同年 4 月 2 日（52 日目）、また AST の上昇は同年 9 月 21 日（224 日目）に始まった。これらは試験終了時（673 日目）に持続していた。試験参加中の肝機能検査値の要約を、以下の表に示す。本事象は報告時に回復していなかった。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

<table>
<tr><th>治験薬投与</th><th>被験者の詳細</th><th>叙述</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>日付（試験日）</th><th>ALP（U/L）
基準値
31～106</th><th>ALT（U/L）
基準値
6～34</th><th>AST（U/L）
基準値
9～34</th><th>総ビリルビン
（μmol/L）
基準値
3.4～20.5</th></tr>
<tr><td>同年*　2 月 9 日
（1 日目）</td><td>104</td><td>22</td><td>25</td><td>9</td></tr>
<tr><td>同年*　4 月 2 日
（52 日目）</td><td>109</td><td>35</td><td>34</td><td>13</td></tr>
<tr><td>同年*　5 月 26 日
（106 日目）</td><td>87</td><td>34</td><td>27</td><td>15</td></tr>
<tr><td>同年*　9 月 21 日
（224 日目）</td><td>111</td><td>36</td><td>35</td><td>11</td></tr>
<tr><td>翌年*　2 月 8 日
（364 日目）</td><td>117</td><td>54</td><td>42</td><td>9</td></tr>
<tr><td>翌年*　8 月 2 日
（539 日目）</td><td>131</td><td>48</td><td>39</td><td>12</td></tr>
<tr><td>翌年*　9 月 16 日
（584 日目）</td><td>122</td><td>35</td><td>31</td><td>9</td></tr>
<tr><td>翌年*　12 月 14 日
（673 日目）</td><td>129</td><td>36</td><td>35</td><td>16</td></tr>
</table>
治験責任医師は、脂肪肝を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌年 12 月 14 日の試験を完了した。
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 12 月 17 日～ 翌々年* 10 月 19 日 総投与期間：672 日	被験者 ID：　578* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：右踝骨折 MedDRA 用語：足関節部骨折 SAE 番号：[redacted]BI023860 事象発現までの期間：570 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　578*　は、翌々年 7 月 9 日に足関節部骨折と診断された。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、高血圧及び頭痛があった。テルビナフィンに対するアレルギーが報告された。事象発現時に報告された併用薬には、ノルゲスチメート／エチニルエストラジオール、レボセチリジン二塩酸塩、及びビソプロロールがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 12 月 17 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 10 月 19 日に受けた。治験薬投与を合計で 672 日間受けた。 翌々年 7 月 9 日（570 日目）、本症例は 2 段を踏み外した後右踝を骨折した。右脚の X 線検査により、右外踝骨折が認められた。翌々年 7 月 16 日、本症例は外科的な骨接合術を受け、術後に運動不足を伴った。1 週間後に、被験者は全身状態良好で退院した。翌々年 8 月 26 日、被験者は、外踝骨折修復部位の術後創感染を発現し、アモキシシリン／クラブラン酸による治療を受けた。 本事象から翌々年 9 月 24 日に回復したと報告された。翌々年 8 月 26 日から 12 月 5 日までのアモキシシリン／クラブラン酸による治療にもかかわらず、術後創感染は依然持続していた。 治験責任医師は、足関節部骨折を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 12 月 7 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 7 月 30 日～ 翌年*　4 月 9 日 総投与期間：254 日	被験者 ID：　148* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：不明 性別：男性	SAE：うつ病 MedDRA 用語：うつ病 SAE 番号：[redacted]BI011335 事象発現までの期間：254 日 及び 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：うつ病 MedDRA 用語：うつ病 事象発現までの期間：256 日 RRMS の 3[redacted] 歳男性被験者　148*　には、翌年 4 月 9 日に報告されたうつ病の SAE 及び 4 月 11 日のうつ病の有害事象があった。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、睡眠障害及び不安があった。本事象発現時に報告された併用薬には、ゾピクロン、アルプラゾラム、及びエスシタロプラムシュウ酸塩があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 7 月 30 日に受け、治験薬最終投与を翌年 4 月 9 日に受けた。治験薬投与を合計で 254 日間受けた。 試験組入れ前に、本症例はうつ病の症状発現歴が報告された。翌年 1 月 20 日、被験者はうつ病及び不眠症を発現した。翌年 4 月 9 日（254 日目）、うつ病は SAE と報告され、不眠症の悪化を伴い、体重減少及び攻撃性が関連した。翌々年 4 月 10 日、被験者はうつ病により入院し、治験薬投与は中断された。本症例は、翌年 4 月 10 日に開始された経口アルプラゾラム及びエスシタロプラムシュウ酸塩の投与を受けた（いずれも報告時に継続中であった）。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		翌年 4 月 11 日（256 日目）、うつ病の症状は改善し、うつ病の SAE から回復したと報告され、うつ病の非重篤な有害事象が報告された。治験薬投与は中止された。本症例は翌年 4 月 11 日に退院した。本事象は報告時に回復していなかった。 治験責任医師は、うつ病の SAE を重度、うつ病の有害事象を中等度と評価し、いずれの事象も治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。治験薬投与は、最初は、SAE が最初に報告された日付である翌年 4 月 9 日に最終投与した後中断され、次に、翌年 4 月 11 日に恒久的に中止された。本症例は、治験責任医師の判断により翌年 6 月 4 日に試験が中止された。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 6 月 11 日～ 同年*　9 月 30 日 総投与期間：112 日	被験者 ID：　149* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：発疹 MedDRA 用語：発疹 事象発現までの期間：1 日 及び SAE：自殺企図 MedDRA 用語：自殺企図 SAE 番号：[redacted]BI005930 事象発現までの期間：590 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　149*　は、同年 6 月 11 日に発疹及び翌々年 1 月 21 日に自殺企図の SAE を発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、うつ病、不安、片頭痛、背部痛、及び喘息があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 6 月 11 日に受け、治験薬最終投与を同年 9 月 30 日に受けた。治験薬投与を合計で 112 日間受けた。 <u>治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：発疹</u> 本事象発現時の併用薬には、イブプロフェン及びシプロテロン／エチニルエストラジオールがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を合計で 1 日間受けていた。 同年 6 月 11 日（1 日目）、本症例は、発疹、腹痛、悪心、及び回転性めまいの有害事象を発現し、治験薬投与は中止された。本症例は、同年 6 月 11 日から同年 7 月 8 日まで経口抗ヒスタミン薬及び同年 7 月 8 日から 15 日まで経口エバスチンによる治療を受けた。発疹は同

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		年 9 月に回復したと報告され、回転性めまいは翌年 2 月 25 日に回復したと報告された。腹痛及び悪心の事象は、報告時に持続していた。 治験責任医師は、発疹を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あり」と判定した。腹痛、悪心、及び回転性めまいの事象は軽度と評価され、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。治験薬投与は同年 9 月 30 日に発疹により中止されたが、本症例は試験参加を継続した。翌年 7 月 20 日、本症例は GA による代替 MS 治療を開始した。 SAE：自殺企図（[redacted]BI005930） 本事象発現時の併用薬には、GA、イブプロフェン、シプロテロン／エチニルエストラジオール、アルプラゾラム、及びシタロプラムがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 112 日間完了し、治験薬投与中止から 488 日間が経過していた。 本症例は、同年 10 月 15 日（127 日目）にうつ病の症状を発現した。翌々年 1 月 21 日（590 日目）、本症例は、薬剤（エスシタロプラムシュウ酸塩 3 錠、アルプラゾラム 28 錠、シタロプラム 19 錠、及びヒドロキシジン 2 錠）摂取後の自殺企図のために入院した。母親が 2 ヵ月前に死亡し、本症例は対応困難であることが報告された。さらに、本症例は経済的問題があり、失業中であった。 胃洗浄が行われた。本事象から翌々年 1 月 22 日に後遺症もなく回復したと報告され、本症例は同日退院した。 治験責任医師は、自殺企図を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。同年 9 月 30 日に中止されていたため、本事象に対する治験薬の処置は取られなかったが、本症例は試験の追跡調査における参加を継続し、翌々年 6 月 21 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 9 月 25 日～ 翌年*　2 月 9 日 総投与期間：138 日	被験者 ID：　150* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：不明 性別：女性	治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：行動変化 MedDRA 用語：異常行動 事象発現までの期間：1 日 及び SAE：ベル麻痺 MedDRA 用語：第 7 脳神経麻痺 SAE 番号：[redacted]BI016715 事象発現までの期間：235 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　150*　は、同年 9 月 25 日に異常行動を示し、翌年 5 月 17 日に第 7 脳神経麻痺の SAE を発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 主な既往歴はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 9 月 25 日に受け、治験薬最終投与を翌年 2 月 9 日に受けた。治験薬投与を合計で 138 日間受けた。 <u>治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：異常行動</u> 本事象発現時の併用薬には、アルプラゾラム及びパロキセチンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 1 日間受けていた。 同年 9 月 25 日（1 日目）、本症例は異常行動を示し、治験薬投与は中止された。本症例は、不安のために翌年 1 月 21 日から経口ブロマゼパムによる治療を受けた（報告時に継続中）。本事象から翌年 2 月 9 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、異常行動を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれな

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		い」と判定した。本事象のため治験薬投与は翌年 2 月 9 日に中止されたが、本症例は試験への参加を継続した。 SAE：ベル麻痺（[redacted]BI016715） 本事象発現時の併用薬には、ブロマゼパム；デキストロメトルファン／グアイフェネシン、フェニレフリン、クロルフェニラミンマレイン酸塩；ジフルコルトロン吉草酸エステル；及びデスロラタジンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 138 日間完了し、治験薬投与中止から 98 日間が経過していた。 翌年 5 月 17 日（235 日目）、本症例は左顔面の脱力を訴えた。翌日（治験薬投与中止の 98 日後）、本症例はベル麻痺（左顔面神経麻痺）により入院した。翌年 5 月 19 日の MRI は、Gd 造影病変を示さず、5 月 22 日の筋電図は、左顔面神経は安定しているが、重度の脱神経を示した。MS 再発を示唆する兆候又は症状はなかった。翌年 5 月 18 日から 20 日まで IVMP が、翌年 5 月 21 日から 30 日まで経口プレドニゾロンが投与された。本症例は翌年 5 月 20 日に退院し、本事象から 3 年後の 1 月 12 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、ベル麻痺を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本症例は翌々年 8 月 30 日の試験完了まで試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 11 月 20 日～ 翌々年* 9 月 28 日 総投与期間：678 日	被験者 ID：　579* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：不明 性別：女性	SAE：下肢静止不能症候群の疑い MedDRA 用語：下肢静止不能症候群 SAE 番号：[redacted]BI032480 事象発現までの期間：614 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　579* は、翌々年 7 月 26 日に下肢静止不能症候群の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 主な既往歴には、頚部痛及び尿路感染があった。コデインに対するアレルギーが報告された。本事象発現時の併用薬には、塩化トロスピウム、ガバペンチン、エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル、エスシタロプラムシュウ酸塩、アルフゾシン、バラシクロビル、及びトラマドールがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 11 月 20 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 9 月 28 日に受けた。治験薬投与を合計で 678 日間受けた。 不明日に、本症例は嗜眠状態の発現が始まった。翌々年 7 月 26 日（614 日目）、本症例は不眠症を発現し、睡眠ポリグラフを受けるために入院した。睡眠検査は睡眠時無呼吸について陰性であった。しかし、本症例は、動けないほどの下肢静止不能症候群、不安、強迫行動、頭痛、及び異常感覚を示した。 甲状腺機能は正常であった。追加検査は、低いビタミン B-12（0.17、正常下限 = 0.20）及び鉄分欠乏（33 で低フェリチン）を示した。不安、強迫行動、及び不眠症に対する薬剤及びビタミン B-12 補給に加え、下肢静止不能症候群に対する鉄の補給及び認知行動療法のための精神科医の受診が推奨された。 本症例は翌々年 7 月 27 日に退院した。本事象は報告時に回復していなかった。 治験責任医師は、下肢静止不能症候群を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそら

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		く関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 9 月 28 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 1 月 7 日～ 翌年*　11 月 3 日 総投与期間：666 日	被験者 ID：　580* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：不明 性別：男性	SAE：肛門膿瘍 MedDRA 用語：肛門膿瘍 SAE 番号：[redacted]BI008034 事象発現までの期間：420 日 RRMS の 4[redacted] 歳男性被験者　580*　は、翌年 3 月 2 日に肛門膿瘍の SAE を発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 主な既往歴には、脂質異常症及び黒色腫があった。事象発現時の併用薬には、アセトアミノフェン、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル、インドラミン、モダフィニル、スクラルファート、及びランソプラゾールがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 1 月 7 日に受け、治験薬最終投与を翌年 11 月 3 日に受けた。治験薬投与を合計で 666 日間受けた。 翌年 2 月 20 日から、本症例は、痔疾、肛門裂傷、及び肛門膿瘍による直腸痛を発現した。翌年 3 月 2 日（420 日目）、本症例は入院し、肛門膿瘍が SAE として報告された。翌年 3 月 3 日、全身麻酔下で、結腸内視鏡検査が行われ、2 つの裂溝が切除された。翌年 3 月 4 日、本事象から回復したと報告され、翌年 3 月 5 日、本症例は退院した。 治験責任医師は、肛門膿瘍を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌年 11 月 4 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 9 月 29 日～ 同年*　10 月 11 日 総投与期間：13 日	被験者 ID：　263* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：不明 性別：女性	治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：うっ血性洞炎 MedDRA 用語：胃炎 事象発現までの期間：8 日 及び SAE：うっ血性洞炎 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：うっ血性洞炎 MedDRA 用語：胃炎 SAE 番号：[redacted]BI028741 事象発現までの期間：18 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　263*　は、同年 10 月 6 日に胃炎、同年 10 月 16 日に胃炎の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 本症例の既往歴には、関節リウマチ、貧血、及び A 型肝炎があった。水酸化クロロキンへのアレルギーが報告された。本事象発現時の併用薬には、ケトプロフェン、トラマドール、葉酸、及びエソメプラゾールマグネシウム水和物があった。本症例は、治験薬初回投与を[redacted] 年 9 月 29 日に受け、治験薬最終投与を同年 10 月 11 日に受けた。治験薬投与を合計で 13 日間受けた。 同年 10 月 6 日（8 日目）、本症例は、胃炎として報告された心窩部痛を発現し、治験薬投与は同年 10 月 11 日に中止された。同年 10 月 13 日、腹部超音波検査は正常と報告された。胃炎は同年 10 月 16 日（18 日目）に SAE と報告された。胃の内視鏡検査はうっ血性洞炎を示した。胃炎に対して同年 10 月 17 日から経口エソメプラゾールマグネシウム水和物が投

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		与された（治療は報告時に継続中）。本事象は改善したが、報告時に持続していた。 治験責任医師は、胃炎の両事象を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定した。治験薬投与は本事象の結果として同年 10 月 11 日に中止され、本症例は同年 10 月 28 日に試験を中止した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 9 月 9 日～ 翌年*　10 月 15 日 総投与期間：402 日	被験者 ID：　043* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：不明 性別：女性	SAE：左脚の動脈虚血 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：左脚の動脈虚血 MedDRA 用語：末梢虚血 SAE 番号：[redacted]BI033557 事象発現までの期間：403 日 RRMS の 4[redacted] 歳の喫煙者である女性被験者　043*　は、翌年 10 月 16 日に末梢虚血の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 主な既往歴には、甲状腺機能低下症、高コレステロール血症、及びパーソナージュ-ターナー症候群があった。事象発現時の併用薬には、レボチロキシン、エチニルエストラジオール／デソゲストレル、アリメマジン酒石酸塩、ドネペジル塩酸塩、アトルバスタチンカルシウム、コレカルシフェロール、ラクツロース、及びマクロゴールがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 9 月 9 日に受け、治験薬最終投与を翌年 10 月 15 日に受けた。治験薬投与を合計で 402 日間受けた。 翌年 8 月から、本症例は両脚の脱力及び感覚異常を発現した。翌年 10 月 15 日、全四肢で疼痛が増大した。その後、本症例は歩行困難をきたす右足及び脚における疼痛を訴えた。右足はチアノーゼになり、冷たく、翌年 10 月 16 日（403 日目）、本症例は末梢虚血のために入院し、治験薬投与は中止された。 胸部及び腹部の CT 血管造影法により、動脈の異常又は肺塞栓症の兆候は認められなかった。脚の動脈のドプラ超音波法により、右膝窩動脈の閉塞を伴う動脈疾患及び末梢部への血管再生が極小の脛腓幹部が明らかになった。静脈のドプラ超音波法は、右大腿膝窩静脈における深部静脈血栓症を示した。本症例は、緊急時血管再生術を必要とする右膝窩動脈

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		及び脛腓幹部の閉塞による右脚の急性虚血と診断された。処置中に、右膝窩の線維素性血栓が認められた。 治療には、ロスバスタチン、パントプラゾール、リジン・アセチルサリチル酸、ペントキシフィリン、フォンダパリヌクス、及びアセトアミノフェン投与があった。その後、本症例は改善したが、運動性続発症及び足底面の過敏症を伴った。本事象から翌年 10 月 23 日に回復したと報告され、同日退院した。 治験責任医師は、末梢虚血を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定した。本事象の結果として治験薬投与は翌年 10 月 15 日に中止され、本症例は翌年 11 月 30 日に試験を中止した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 11 月 12 日～ 翌々年* 5 月 22 日 総投与期間：558 日	被験者 ID：　153* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：男性	SAE：肺炎 MedDRA 用語：肺炎 SAE 番号：[redacted]BI026914 事象発現までの期間：329 日 及び SAE：てんかん、誤嚥性肺炎 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：てんかん、誤嚥性肺炎 MedDRA 用語：てんかん、誤嚥性肺炎 SAE 番号：[redacted]BI013043 事象発現までの期間：534 日 RRMS の 3[redacted] 歳男性被験者　153*　は、以下の事象を発現した： ● 翌年 10 月 5 日に肺炎の SAE ● 翌々年 4 月 28 日にてんかんの SAE ● 翌々4 月 29 日に誤嚥性肺炎の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられていた。 主な既往歴には、蛋白尿及び喫煙があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 11 月 12 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 5 月 22 日に受けた。治験薬投与を合計で 558 日間受けた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		SAE：肺炎（[redacted]BI026914） 本事象発現時に報告された併用薬はなかった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 329 日間受けていた。 翌年 10 月 5 日（329 日目）、本症例は肺炎と診断され、入院した。本事象のために治験薬投与は一時的に中止された。翌年 10 月 7 日、胸部 X 線は肺浸潤を示した。 本症例は挿管され、2 日間換気が行われた。本症例は、翌年 10 月 7 日から 10 月不明日（日付の記録なし）までアモキシシリン・クラブラン酸、10 月 7 日から 20 日まで IV アセチルシステイン、翌年 10 月 7 日から 30 日まで皮下ナドロパリンカルシウム、翌年 10 月 7 日から 12 月 10 日までフェノテロール臭化水素酸塩とイプラトロピウム臭化物水和物の吸入及び翌年 10 月 7 日から 20 日まで呼吸療法による治療を受けた。本事象から翌年 10 月 20 日に回復したと報告され、本症例は同日退院した。 治験責任医師は、肺炎を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。 本事象の結果として治験薬投与は一時的に中止された。 SAE：てんかん及び誤嚥性肺炎（[redacted]BI013043） 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：てんかん及び誤嚥性肺炎 これらの事象発現時に報告された併用薬はなかった。これらの事象の発現時、本症例は治験薬投与を 534 日間受けていた。 翌々年 4 月 28 日（534 日目）、本症例において発作が発現し、入院した。翌々年 4 月 29 日、本症例は、胸部 X 線により確認され、発作に続発したと推定される誤嚥性肺炎も診断され

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		た。翌々年 4 月 28 日～5 月 18 日に行われた MRI 検査では、複数の活動性病変が示された。翌々年 4 月 28 日～5 月 7 日に IV レベチラセタム、4 月 28 日～5 月 18 日にジアゼパム及び翌々年 5 月 8 日に開始された経口レベチラセタム（報告時に継続中）による治療が行われた。本事象から翌々年 5 月 18 日に回復したと報告され、本症例は同日退院した。 治験責任医師は、発作及び誤嚥性肺炎を重度と評価し、いずれも治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。治験薬投与は翌々年 5 月 22 日に中止され、本症例は本事象の結果として同日に試験を中止した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 6 月 12 日～ 同年*　6 月 19 日 総投与期間：8 日	被験者 ID：　581* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：男性	SAE：意識状態の変化、発熱による入院、頭痛による入院 MedDRA 用語：意識変容状態、発熱、頭痛 SAE 番号：[redacted]BI027279 事象発現までの期間：72 日 RRMS の 2[redacted] 歳男性被験者　581* は、同年 8 月 22 日に、意識変容状態、発熱、及び頭痛の SAE を発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 既往歴には、1 型糖尿病、糖尿病性昏睡、頭痛、及びトキソプラズマ症があった。事象発現時の併用薬には、インスリングラルギン、インスリンアスパルト、ロペラミド、セルトラリン、トピラマート、イブプロフェン、及びトラマドールがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 6 月 12 日に受け、治験薬最終投与を同年 6 月 19 日に受けた。治験薬投与を 8 日間受けた。 治験薬投与は、同年 6 月 19 日に治験責任医師の判断で中止されていた。約 2 ヵ月後の 8 月 22 日に、本症例は意識変容状態、発熱、及び頭痛により入院した。入院日の検査には、全て正常と報告された血液検査、胸部 X 線、EEG、及び ECG 並びに蛋白尿を示した尿検査（アルブミン 25 mg/dL；基準値：0～10 mg/dL）があった。治験責任医師によると、異常な高血糖値は検出されなかった。 本症例は、コントロール不良な 1 型糖尿病、自然寛解する発熱、及び慢性片頭痛と診断された。インスリンアスパルト及びインスリングラルギンによる治療は事象発現時に継続中で、投与量の調節により継続された。その他の治療薬には、パラセタモール及びジクロフェナクがあった。治験責任医師によると、意識変容状態は不良な糖尿病コントロールに関

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		連する可能性があった。同年 8 月 25 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は、意識変容状態を中等度、頭痛及び発熱を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。治験薬投与は、治験責任医師の判断により、これらの事象の約 2 ヵ月前に中止されていた。本症例は、同年 10 月 15 日の治験責任医師の判断による試験中止まで、試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 10 月 22 日～ 同年*　10 月 22 日 総投与期間：1 日	被験者 ID：　154* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：全身潮紅 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：全身潮紅 MedDRA 用語：潮紅 SAE 番号：[redacted]BI022720 事象発現までの期間：1 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　154*　は、同年 10 月 22 日に潮紅の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 既往歴には、再発性頭痛、頻脈、再発性膀胱感染症、及び消化不良があった。事象発現時の併用薬には、フェモデン及びオフロキサシン（膀胱感染症に対する）があった。本症例は治験薬投与を [redacted] 年 10 月 22 日に 1 日間受けた。 同年 10 月 22 日（治験薬の初回服用から約 30 分後）に、本症例は暖かい感じがあり、発汗し、腹部中央の鋭い痛みを発現した。本症例は、全身に赤い発疹を発現した。救急処置室へ到着と同時に、被験者の発疹は痒みを伴い始めた。発疹は、均質で白化していると説明された。本症例は、悪心、振戦、及び低血圧にも苦しみ、これらは全体的な事象「体のほてり及び全身潮紅」の症状と確認された。同年 10 月 22 日（時間は不明）の血圧の数値には、脈拍数 100～110 bpm で 90/60 mmHg、脈拍数 99 bpm で 95/60 mmHg、及び脈拍数 110 bpm で 95/55 mmHg があった。また、体温は 38.5°C で自然に回復し、これに対する病巣は認められなかった。白血球数は 12.2×10^9/L（基準値 ＝4～10×10^9/L）であった。 IVMP、プロメタジン、及びラニチジンが投与された。そう痒、疼痛、及び紅斑は改善した。悪心はおくびとともに持続し、IV アリザプリドが投与された。その他の皮膚症状又は全身症状の発生はなく、喘鳴又は呼吸困難や咽頭領域の腫脹感もなかった。本事象から同年 10

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		月 22 日に回復したと報告された。被験者は「はるかに気分がよくなった」と述べ、10 月 23 日に退院した。 治験責任医師は、潮紅を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あり」と判定した。 治験薬投与は同年 10 月 22 日に中止され、本症例は本事象の結果として 10 月 22 日に試験を中止した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 11 月 19 日～ 翌々年* 9 月 22 日 総投与期間：673 日	被験者 ID：　347* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：スティーブンス・ジョンソン症候群 MedDRA 用語：スティーブンス・ジョンソン症候群 SAE 番号：[redacted]BI012504 事象発現までの期間：504 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　347*　は、翌々年 4 月 6 日にスティーブンス・ジョンソン症候群の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 既往歴には、三叉神経痛があった。本事象発現時の併用薬には、カルバマゼピンがあった。 本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 11 月 19 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 9 月 22 日に受けた。治験薬投与を合計で 673 日間受けた。 スキー休日から戻った後の翌々年 3 月 31 日、本症例は発疹を発現し、2 日後に皮膚科を受診した。モメタゾンフランカルボン酸エステル及びベタメタゾンによる治療が行われたが、発疹は悪化した。翌々年 4 月 2 日に、生検が行われた。翌々年 4 月 6 日（504 日目）、生検結果に基づき、本症例はカルバマゼピンの既知のリスクであるスティーブンス・ジョンソン症候群（多形浸出性紅斑）と診断され、症状の悪化により入院した。本症例は、翌々年 4 月 8 日から 14 日まで経口アシクロビル、IV フルクロキサシリン、及びメチルプレドニゾロン、翌々年 4 月 8 日から翌々年 6 月 2 日までベタメタゾンジプロピオン酸エステル及びモメタゾン、翌々年 4 月 15 日から翌々年 5 月 11 日まで経口メチルプレドニゾロン及び翌々年 4 月 27 日から翌々年 5 月 3 日まで IVMP による治療が行われた。本症例は翌々年 4 月 14 日に退院した。本事象から翌々年 8 月 25 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、本事象を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。本症例は、本事象（発現から約 4 ヵ月後に回復）を通じて治験薬投与を継続し、回復後も 1 ヵ月間継続したが再発はなかった。本症例は翌々年 9 月 22 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳[redacted]	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted]年 2 月 13 日～ 翌年*　12 月 15 日 総投与期間：672 日	被験者 ID：　582* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted]歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：ベーカー嚢胞右膝 MedDRA 用語：滑液嚢腫 SAE 番号：[redacted]BI004191 事象発現までの期間：357 日 RRMS の 4[redacted]歳女性被験者　582*　は、翌年 2 月 3 日に滑液嚢腫の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 主な既往歴には、2 型糖尿病、高血圧、及び高脂血症があった。事象発現時に報告された併用薬には、カンデサルタンシレキセチル、アセトアミノフェン／コデイン、アトルバスタチンカルシウム、メトホルミン塩酸塩、グリクラジド、エスシタロプラムシュウ酸塩、塩酸セチリジン、及びセファレキシンがあった。本症例は、治験薬初回投与を[redacted]年 2 月 13 日に受け、治験薬最終投与を翌年 12 月 15 日に受けた。治験薬投与を合計で 672 日間受けた。 同年 8 月 4 日、本症例は、右膝の疼痛を報告した。同年 8 月 18 日の検査では、顕著な結果はなかった。同年 9 月 4 日に行われた超音波検査は、小さい膝蓋上包の滲出を示した。同年 9 月 22 日の右膝の MRI は、ベーカー嚢胞及び内側半月の非転位断裂を示した。翌年 2 月 3 日（357 日目）、ベーカー嚢胞が報告され、本症例は、右膝の関節鏡検査及び嚢胞のドレナージのために入院した。同日、本事象から回復したと報告され、本症例は退院した。 治験責任医師は、滑液嚢腫を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。本症例は翌年 12 月 16 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 3 月 12 日～ 翌々年* 2 月 9 日 総投与期間：700 日	被験者 ID：　583* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：裂孔ヘルニア MedDRA 用語：裂孔ヘルニア SAE 番号：[redacted]BI008235 事象発現までの期間：356 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　583*　は、翌年 3 月 2 日に裂孔ヘルニアと診断された。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、高血圧、腎盂腎炎／膀胱炎、及び胆嚢摘出があった。本事象発現時に報告された併用薬には、レボノルゲストレル、アセチルサリチル酸、イブプロフェン、及びアセトアミノフェンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 3 月 12 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 2 月 9 日に受けた。治験薬投与を合計で 700 日間受けた。 本症例は、断続的な背部及び腹部痛、悪心及び嘔吐の進行中の症状を報告した。本症例は、腹部及び背部痛の重度の症状発現により同年 11 月 29 日に救急科を訪れ、同年 12 月 11 日に一般外科の受診を勧められた。同年 12 月 15 日の胃鏡検査により裂孔ヘルニアが認められ、これが症状の最も可能性の高い原因と考えられた。翌年 1 月 18 日、胃内 24 時間 pH 検査は高酸値及び重度の逆流を示し、裂孔ヘルニアを治療する手術が勧められた。翌年 3 月 2 日（356 日目）、本症例は腹腔鏡下 Nissen 胃底皺襞形成術のために入院した。治験薬投与は、翌年 3 月 2 日に一時的に中止されたが、翌年 3 月 12 日に再開された。 治療薬には、翌年 3 月 2 日の IV デキサメタゾン、フェンタニル、ミダゾラム、パレコキシブ、プロポフォール、ロクロニウム、スキサメトニウム；筋肉内グラニセトロン；及び経口ジクロフェナク、並びに翌年 3 月 2 日から 3 日の筋肉内メトクロプラミド、経口オキシコドン、及び皮下エノキサパリンがあった。本事象から翌年 3 月 4 日に回復したと報告さ

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		れた。 治験責任医師は、裂孔ヘルニアを中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。治験薬投与は本事象により一時的に中断され、本症例は翌々年 2 月 10 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 10 月 7 日～ 翌々年* 8 月 4 日 総投与期間：667 日	被験者 ID：　584* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：上腹壁ヘルニア MedDRA 用語：腹部ヘルニア SAE 番号：[redacted]BI020362 事象発現までの期間：260 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　584*　は、翌年 6 月 23 日に腹部ヘルニアと診断された。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、小児喘息及び不安／うつ病があった。本事象発現時の併用薬には、セルトラリン及びエチニルエストラジオール／レボノルゲストレルがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 10 月 7 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 8 月 4 日に受けた。治験薬投与を合計で 667 日間受けた。 翌年 6 月 23 日（260 日目）、本症例は 10 年前に最初に認められた腹部ヘルニアの外科的修復のために入院した。本事象に対するその他の治療の報告はなかった。翌年 6 月 26 日、本事象から回復したと報告され、本症例は退院した。 治験責任医師は、腹部ヘルニアを重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あり」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 8 月 5 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 8 月 8 日～ 翌々年* 6 月 9 日 総投与期間：671 日	被験者 ID：　585* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：尿路感染 MedDRA 用語：尿路感染 SAE 番号：[redacted]BI024861 事象発現までの期間：46 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者 585* は、同年 9 月 22 日に尿路感染の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、ベル麻痺、僧帽弁逆流症、及び妊娠性糖尿病があった。本事象発現時の併用薬には、アセトアミノフェンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 8 月 8 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 6 月 9 日に受けた。治験薬投与を合計で 671 日間受けた。同年 9 月 18 日、本症例は間欠熱（39°C 以内）、頭痛、嗜眠、及び硬直を発現した。同年 9 月 22 日（46 日目）、本症例は尿路感染のために入院した。同日、本症例の白血球数は 13.4 × 10^9/L（基準値：4.0～11.0 × 10^9/L）であった。尿中白血球数は 500 × 10^6/L 超（基準値：10 × 10^6/L 未満）、尿中赤血球数は 500 × 10^6/L（基準値：13 × 10^6/L 未満）であった。尿培養は大腸菌について陽性であった。同年 10 月 2 日、腎臓の超音波検査により、古い皮質の瘢痕と考えられる左腎中極内の皮質菲薄化の限局性領域が認められた。その他の異常は確認されなかった。 本事象に対する治療薬には、同年 9 月 22 日の IV ゲンタマイシン及び同年 9 月 22 日から 25 日までの IV アンピシリンがあった。同年 9 月 25 日、本症例は退院し、同年 9 月 25 日から 10 月 9 日まで経口トリメトプリムが投与された。本事象から同年 10 月 2 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、尿路感染を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれな

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		い」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 6 月 10 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 6 月 20 日～ 同年*　7 月 6 日 総投与期間：17 日	被験者 ID：　160* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：便秘による可能性が高い腹痛 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：便秘による可能性が高い腹痛 MedDRA 用語：便秘 SAE 番号：[redacted]BI014085 事象発現までの期間：14 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　160*　は、同年 7 月 3 日に便秘の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 既往歴には、小児喘息、湿疹、及び子宮内膜症があった。本事象発現時の併用薬には、イブプロフェン及び車前子親水性粘漿薬（メタムシル）があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 6 月 20 日に受け、治験薬最終投与を同年 7 月 6 日に受けた。治験薬投与を 17 日間受けた。 同年 7 月 2 日、本症例は、消失するが 8 時間後にはさらに重度になって繰り返す痙攣及び悪心に苦しんだ。本症例は、これらの症状の発現前 3～4 日間に排便がなかった。本症例は重度の下腹部痛のために翌日（14 日目）入院した。 その日の腹部 X 線検査は、正常な腹部ガス像及び結腸内の中程度の便量を示し、その他の異常はなかった。尿培養では、皮膚細菌叢の増殖はごくわずかで、血清妊娠検査は陰性であった。2 日後の腹部及び骨盤の CT 検査では、関連する異常は示されなかった。 本症例は、静脈内輸液；便秘に対するラクツロース；腹痛に対するパラセタモール、コデイン、及びモルヒネ；並びに悪心に対するメトクロプラミド及びシクリジンによる治療を受けた。腹痛はラクツロースの使用により改善した。同年 7 月 5 日、本症例は便秘と診断

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		され、退院した。治験薬投与は、同年 7 月 3 日から 6 日まで中断された。 治験薬投与再開の直後に、本症例は潮紅及び腹痛を発現した。本症例はその日に病院に戻り、鎮痛剤による治療を受けたが入院はせず、治験薬投与は中止された。 便秘は同年 8 月 6 日に回復したと報告された。この入院中の臨床検査結果は、カルシウム（2.1 mmol/L［基準値 = 2.2～2.6 mmol/L］）; ナトリウム（135 mmol/L［基準値 = 136～146 mmol/L］）、及び GGT（43 U/L［基準値 = 10～35 U/L］）の非常に軽微な異常を除き、血液化学的検査値及び肝機能検査値について正常と報告された。WBC（12.4 × 10^9/L［基準値 =4.0～11.0 × 10^9/L］）に軽度の上昇があった。 ヘマトクリット及び血小板は基準値内であった。 治験責任医師は、便秘を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あり」と判定した。 治験薬投与は同年 7 月 6 日に中止され、本症例は本事象の結果として同年 7 月 17 日に試験を中止した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 4 月 4 日～ 翌々年* 2 月 2 日 総投与期間：670 日	被験者 ID：　586* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：5[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：左肺下葉肺炎 MedDRA 用語：肺炎 SAE 番号：[redacted]BI042155 事象発現までの期間：635 日 RRMS の 5[redacted] 歳女性被験者　586*　は、翌年 12 月 29 日に左肺下葉肺炎と診断された。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、喘息、非心臓性胸痛、心悸亢進、良性発作性頭位目まい、及び背部痛があった。本事象発現時に報告された併用薬には、サルメテロール、プロピオン酸フルチカゾン、キシナホ酸サルメテロール、オメプラゾール、オキシブチニン、イブプロフェン、アセトアミノフェン、及びバクロフェンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 4 月 4 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 2 月 2 日に受けた。治験薬投与を合計で 670 日間受けた。 翌年 12 月 29 日（635 日目）、本症例は左肺下葉肺炎と診断された。本症例は来院し、発熱、悪寒、並びに脱力及び疲労の増悪を訴えた。検査時に、本症例は発熱し（体温 39.0°C）、乾性咳嗽を伴った。関連する検査結果は WBC 11.4 × 10^9/L（基準値：4～11 × 10^9/L）及び C 反応性蛋白 143 mg/L（基準値：5 mg/L 未満）を示した。左肺下葉気管支肺炎が胸部 X 線検査により確認された。 本事象に対する治療薬には、翌年 12 月 29 日から 30 日までの IV アモキシシリン／クラブラン酸及び経口ロキシスロマイシンがあった。翌年 12 月 30 日、本症例は退院し、退院時の治療薬は経口アモキシシリン／クラブラン酸であった。本事象から翌々年 1 月 5 日に回復したと報告された。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		治験責任医師は、肺炎を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 2 月 2 日に試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg BID 投与期間： [redacted] 年 10 月 17 日～ 翌年*　12 月 11 日 総投与期間：422 日	被験者 ID：　587* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：5[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：ウイルス性迷路炎 MedDRA 用語：ウイルス性迷路炎 SAE 番号：[redacted]BI015643 事象発現までの総投与期間：580 日 RRMS の 5[redacted] 歳女性被験者　587*　は、翌々年 5 月 18 日にウイルス性迷路炎の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。既往歴には、高血圧、喘息、及び片頭痛があった。本事象発現時の併用薬には、アマンタジン、ベンドロフルメチアジド、サルブタモール、スマトリプタン、パラセタモール／メトクロプラミド、オメプラゾール、及び局所ヒドロコルチゾンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 10 月 17 日に受け、治験薬最終投与を翌年 12 月 11 日に受けた。本症例は、治験薬投与を 422 日間受け、本事象は治験薬投与中止から 158 日後及びナタリズマブによる代替 MS 治療開始から 150 日後に生じた。 翌々年 5 月 18 日、本症例は、発熱、頚部強直に関連した頭痛、及び回転性めまいにより来院した。本症例は同日入院し、体温は 37.7°C、脳脊髄液の評価は正常と報告された。本症例は、入院日から IV セフトリアキソン、経口イブプロフェン、パラセタモール、及びプロクロルペラジンによる治療が行われた。本症例は翌々年 5 月 20 日に退院し、同日に本事象から回復したと報告された。本症例は、5 月 25 日には職場復帰が十分なほど回復していた。本症例は 5 月 26 日に診療所を訪れ、軽度の耳鳴及び浮動性めまいの持続が認められた。聴力検査により、左耳の聴力低下が認められ、本症例は耳鼻咽喉科に紹介された。 治験責任医師は、ウイルス性迷路炎を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。治験薬投与は MS 進行によ

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		り本事象の 158 日前に中止され、本症例は、翌年 12 月 19 日以後にナタリズマブによる代替 MS 治療を受けていた。本症例は翌々年 9 月 17 日の試験完了まで試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 5 月 7 日～ 同年*　6 月 14 日 総投与期間：39 日	被験者 ID：　272* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：5[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：男性	SAE：確認された BG00012 へのアレルギー反応 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：確認された BG00012 へのアレルギー反応 MedDRA 用語：過敏症 SAE 番号：[redacted]BI021262 事象発現までの期間：29 日 RRMS の 5[redacted] 歳男性被験者　272*　は、同年 6 月 4 日に過敏症の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 既往歴には、冠動脈疾患（血管形成）、喘息、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、及び不安があった。本事象発現時の併用薬には、サルブタモール、アセチルサリチル酸、エゼチミブ、ベザフィブラート、及びアトルバスタチンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 5 月 7 日に受け、治験薬最終投与を同年 6 月 14 日に受けた。治験薬投与を 39 日間受けた。 治験責任医師は、本症例の好酸球数が治験薬投与開始後に増加したと報告し、これは治験責任医師によると治験薬投与へのアレルギー反応の可能性を示した。同年 5 月 6 日（-1 日目の治験薬投与開始前）、好酸球数は基準値内であった（以下の表を参照）。 本症例は、施設に知らせずに同年 5 月 29 日に治験薬服用を停止し、その後、同年 6 月 4 日に治験薬 1 錠の 1 日 3 回投与により再開した。同年 6 月 12 日、好酸球値は、1.56×10^9/L（基準値：0.00～0.57×10^9/L）及び 10.9%（基準値：0.00～60.8%）であった。本症例は 6 月 16 日に施設に連絡し、その時治験薬の服用を直ちに中止するよう助言された。治験薬の最終投与は同年 6 月 14 日であった。同年 7 月 27 日、好酸球数は 1.01×10^9/L であった。同年 7

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

<table>
<tr><th>治験薬投与</th><th>被験者の詳細</th><th>叙述</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>月 30 日、好酸球数は 0.5 × 10^9/L であった。治験責任医師の報告によると、本症例は、治験薬投与中止前に全身的に体調不良で、状態は中止後に回復した。本事象から 7 月 30 日に回復したと報告された。

関連する血液学的検査結果は以下のとおりであった：

<table>
<tr><th>日付
（試験日）</th><th>WBC
（× 10^9/L）
RR= 3.8～
10.7</th><th>単球
（× 10^9/L）
RR= 0.12
～0.92</th><th>リンパ球
（× 10^9/L）
RR= 0.8～
3.0</th><th>好塩基球
（× 10^9/L）
RR= 0～
0.2</th><th>好酸球
（× 10^9/L）
RR= 0～
0.57</th><th>好酸球
(%)
RR= 0～
6.8</th><th>好中球
（× 10^9/L）
RR = 1.96
～7.23</th></tr>
<tr><td>同年* 5 月 6 日（ベースライン）</td><td>11.6</td><td>0.7</td><td>2.29</td><td>0.07</td><td>0.39</td><td>3.3</td><td>8.15</td></tr>
<tr><td>同年* 6 月 4 日（29 日目：5 日間の中断後に治験薬投与再開）</td><td>16.33</td><td>0.67</td><td>2.85</td><td>0.1</td><td>0.78</td><td>4.8</td><td>11.94</td></tr>
<tr><td>同年* 6 月 18 日（43 日目：この日の 4 日前に治験薬投与を中止）</td><td>11.52</td><td>0.65</td><td>2.37</td><td>0.1</td><td>0.69</td><td>5.9</td><td>7.72</td></tr>
<tr><td>同年* 7 月 29 日（84 日目：好酸球が正常に戻り、事象が回復）</td><td>10.49</td><td>0.55</td><td>2.28</td><td>0.07</td><td>0.5</td><td>4.8</td><td>7.1</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		治験責任医師は、過敏症を中等度であった医学的に重要な事象と評価し、治験薬との因果関係を「関連あり」と判定した。治験薬投与は同年 6 月 14 日に事象の結果として中止されたが、本症例は翌々年 4 月 20 日の試験完了まで試験の追跡調査に引き続き参加した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 8 月 15 日～ 翌々年* 6 月 16 日 総投与期間：671 日	被験者 ID：　589* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：左母指の腱切断 MedDRA 用語：腱断裂 SAE 番号：[redacted]BI014285 事象発現までの期間：612 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　589*　は、翌々年 4 月 18 日に腱断裂の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 既往歴には、うつ病及び疲労があった。本事象発現時の併用薬には、フルオキセチン、セチリジン、及びパラセタモールがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 8 月 15 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 6 月 16 日に受けた。治験薬投与を 671 日間受けた。 翌々年 4 月 10 日、皿の乾燥中に、グラスが割れ、左母指の腱が切断された。本症例は、全身麻酔薬下での損傷修復のために入院した翌々年 4 月 18 日（612 日目）まで損傷の程度に気付かなかった。本症例は翌々年 4 月 19 日に退院し、本事象から翌々年 5 月 11 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、腱断裂を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 6 月 17 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 12 月 12 日～ 翌年*　11 月 17 日 総投与期間：341 日	被験者 ID：　590* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：4[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：男性	SAE：左脛骨遠位端骨折 MedDRA 用語：脛骨骨折 SAE 番号：[redacted]BI026291 事象発現までの期間：250 日 RRMS の 4[redacted] 歳男性被験者　590*　は、翌年 8 月 18 日に脛骨を骨折した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 主な既往歴には、高コレステロール血症があった。本事象発現時に報告された併用薬には、トリメトプリムがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 12 月 12 日に受け、治験薬最終投与を翌年 11 月 17 日に受けた。治験薬投与を合計で 341 日間受けた。 翌年 8 月 18 日（250 日目）、本症例は滑って転倒した後に左脛骨遠位端を骨折した。足関節部の X 線検査により、骨折が確認された。翌年 8 月 26 日、本症例は、全身麻酔下で骨折の観血的整復及び内固定術を受けた。本事象に対し鎮痛薬が投与された。本症例は、翌年 8 月 28 日に膝下にギブスした状態で退院した。本事象から翌年 12 月 23 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、脛骨骨折を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。治験薬投与は、翌年 11 月 17 日に MS 進行により中止され、本症例は翌年 11 月 26 日に IFNβ-1a による代替 MS 治療を開始した。本症例は翌々年 10 月 7 日の試験完了まで試験への参加を継続した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： BG00012 240 mg TID 投与期間： [redacted] 年 6 月 24 日～ 翌年*　9 月 7 日 総投与期間：441 日	被験者 ID：　273* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：混血南アフリカ人 性別：女性	治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：両脚脱力 MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 事象発現までの期間：420 日 及び SAE：脳幹再発に関連した MS 再発、嘔吐 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：脳幹再発に関連した MS 再発、嘔吐 MedDRA 用語：多発性硬化症再発、嘔吐 SAE 番号：[redacted]BI026587 事象発現までの期間：424 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者 273* は、翌年 8 月 17 日に MS 再発並びに 8 月 21 日に MS 再発及び嘔吐の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 主な既往歴には、喘息及び甲状腺機能低下症があった。本事象発現時に報告された併用薬には、サルブタモール、ブデソニド、レボチロキシン、アセトアミノフェン、アミトリプチリン、カルバマゼピン、及びノルエチステロンエナンタートがあった。MS の前治療歴は報告されなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 6 月 24 日に受け、治験薬最終投与を翌年 9 月 7 日に受けた。治験薬投与を合計で 441 日間受けた。 翌年 8 月 17 日（420 日目）、本症例に両脚の脱力が発現し、治験薬投与は中止された。翌日、脱力は増悪し、本症例は、回転性めまい、悪心、嘔吐、会陰周囲の無感覚、及び極度の疲労を発現した。これらの症状は、嘔吐を伴う MS 再発（いずれも SAE として報告された）

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		のために翌年 8 月 21 日（424 日目）の入院につながり、治験薬投与は恒久的に中止された。本症例は、翌年 8 月 21 日から 23 日まで IVMP 及びプロクロルペラジンによる治療を受けた。翌年 8 月 24 日、本症例は退院し、治験薬投与が再開された。 翌年 9 月 7 日、治験薬投与は恒久的に中止された。 翌年 9 月 18 日、本症例は、MS に対して筋肉内 IFNβ-1a による週 1 回の治療を開始し、翌々年 4 月 26 日まで継続した。これらの事象は翌々年 2 月 1 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、MS 再発及び嘔吐の有害事象及び SAE を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。治験薬投与は両事象の結果として翌年 9 月 7 日に中止されたが、本症例は翌々年 4 月 30 日の試験完了まで試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 7 月 3 日～ 翌々年* 1 月 21 日 総投与期間：568 日	被験者 ID：　051* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：左乳房の分泌管内癌 治験薬の投与中止及び／又は試験の中止に至った重篤でない有害事象：左乳房の分泌管内癌 MedDRA 用語：乳癌 SAE 番号：[redacted]BI003937 事象発現までの期間：561 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　051*　は、翌々年 1 月 14 日に乳癌と診断された。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 主な既往歴には、高カルシウム血症及び骨減少症があった。本事象発現時の併用薬には、ベタヒスチン、ペントキシフィリン、及びビンポセチンがあった。 本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 7 月 3 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 1 月 21 日に受けた。治験薬投与を合計で 568 日間受けた。 翌々年 1 月 14 日（561 日目）、左乳房の分泌管内癌が報告され、乳房のマンモグラフィー及び超音波検査が腫瘤を示し、生検は左乳房の高悪性度浸潤性腺管癌を示し、翌々年 1 月 15 日に確定診断された。翌々年 1 月 31 日、本症例は入院し、左乳房の 1/4 切除術に続き、放射線療法及び化学療法を受けた。本症例は翌々年 2 月 4 日に退院した。本事象は報告時に持続していた。 治験責任医師は、乳癌を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。 治験薬投与は翌々年 1 月 21 日に中止され、本症例は本事象の結果として翌々年 3 月 9 日に試験を中止した。

表 2.7.6.5.1.2.11.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
投与群： プラセボ 投与期間： [redacted] 年 12 月 18 日～ 翌々年* 10 月 16 日 総投与期間：669 日	被験者 ID：　368* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：うつ病の悪化 MedDRA 用語：うつ病 SAE 番号：[redacted]BI003901 事象発現までの期間：25 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　368*　は、翌年 1 月 11 日にうつ病の SAE が発現した。本症例は 109MS301 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 関連する既往歴には、うつ病があった。本事象発現時の併用薬には、アマンタジン塩酸塩、エスシタロプラム、バクロフェン、アルファカルシドール、カルトレイトプラス、及びプレガバリンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 12 月 18 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 10 月 16 日に受けた。治験薬投与を合計で 669 日間受けた。 本症例は、3 年前の最初の MS の症状後に反応性うつ病と診断された。翌年 1 月 11 日（25 日目）、本症例は、うつ病の悪化を発現し、観察のために入院した。本症例は、うつ病に対する治療を受けなかった。本事象から翌年 1 月 16 日に回復したと報告され、本症例は同日退院した。 治験責任医師はうつ病を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 10 月 16 日に試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた