2.7.6.5.1.3 109MS302 試験

記載箇所：[5.3.5.1-3]

2.7.6.5.1.3.1 試験方法の要約

表 2.7.6.5.1.3.1-1 試験方法の要約

項目	内容
治験の標題	A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate 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 年目の臨床的再発率の低下に関して BG00012 が有効であるかどうかを検討する。 副次目的： 以下の点に関して投与 2 年目の BG00012 の有効性をプラセボ投与時と比較する。 ● MRI コホートでの磁気共鳴画像（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 MRI 検査における新規 T1 低信号病巣数の減少 ● 再発被験者の割合の低下 ● 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 週間持続するか、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 週間持続することによって評価される障害進行に対する抑制効果 三次目的 BG00012 の安全性及び忍容性、投与 2 年目におけるグラチラマー酢酸塩（コパキソン® [GA]）対プラセボと比較した BG00012 対プラセボの相対的ベネフィット - リスク、並びに以下の事項についてプラセボ投与時と比較した BG00012 の有効性を評価する。 ● 投与 1 年目の臨床的再発率の低下 ● 投与 1 年目及び 2 年目の多発性硬化症機能評価（MSFC）により評価される障害進行速度の抑制効果 ● 被験者の全般的健康感を評価する視覚的評価（VAS） ● 健康関連 QOL 質問票 SF-36（SF-36） ● EuroQoL 5 項目健康調査票（EQ-5D） ● 投与 1 年目の再発した被験者の割合 ● 静注ステロイド療法を要した再発 ● 投与 1 年目及び 2 年目の MS に関連する入院件数

項目	内容
	● MRI コホートでの投与 1 年目の MRI 検査における新規 T1 低信号病巣数 ● MRI コホートでの投与 1 年目及び 2 年目の MRI 検査における T1 低信号病巣容積 ● MRI コホートでの投与 1 年目及び 2 年目の MRI 検査における T2 高信号病巣容積 ● MRI コホートでの投与 1 年目及び 2 年目の MRI 検査におけるガドリニウム（Gd）造影病巣容積 ● MRI コホートでの投与 1 年目の 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 ● MRI コホートでの投与 1 年目及び 2 年目の MRI 検査における Gd 造影病巣数 ● MRI コホートでの投与 2 年間にわたる脳萎縮 ● MRI コホートでの投与 1 年目及び 2 年目の磁化移動比（MTR） ● MSFC の構成要素である 3-Second Paced Auditory Serial Addition Test（3 秒間隔で連続的に聴覚提示される 1 桁の数字について、前後の数字を順次足していく認知能力検査［PASAT 3］）におけるベースライン時から投与 1 年目及び 2 年目の変化量より評価される認知機能 ● PASAT 3 における 12 週間持続する標準偏差の 0.5 倍（0.5 SD）に相当する悪化の発現時期 ● 低コントラストの Sloan letter チャートにより評価されるベースライン時から投与 1 年目及び 2 年目の視覚機能の変化
治験方法	本試験は、再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者を対象とした第 III 相多施設共同無作為化二重盲検（BG00012／プラセボのみ）評価者盲検プラセボ対照実薬対照並行群間用量比較試験である。組入れ基準に該当した被験者を、BG00012 240 mg 1 日 2 回（BID）、BG00012 240 mg 1 日 3 回（TID）、プラセボ、及び GA 20 mg 1 日 1 回（QD）皮下（SC）投与の 4 群に 1：1：1：1 の比で無作為割付けした。無作為化は実施医療機関ごとに層別化した。BG00012 及びプラセボ投与の被験者は、投与 1 週目のみ 1 カプセル／回を TID 経口投与し、それ以降は 2 カプセル／回を TID 経口投与した。治験薬投与期間は 96 週間であった。治験薬投与期間を完了し、長期継続投与試験（BG00012 の 109MS303 試験）に登録しなかった被験者は 4 週間後（100 週目）に追跡調査来院を実施することとした。 本試験のデザインには、再発又は障害進行が確認された被験者に対する規定のレスキュー治療の選択肢が盛り込まれた（Lublin and Reingold 2001; Polman et al., 2008）。特に、本試験中に神経科医の独立した委員会（独立神経評価委員会［INEC］）により確認された再発が 2 回認められ、治験薬を 48 週間以上投与された被験者、又は本試験中に障害進行が確認された被験者は、変更されたスケジュールで試験に残り続ける間、既承認の代替 MS 治療薬に切り替えるか、若しくはそれらの治療を断るかのいずれかの選択肢により、無作為化試

項目	内容
	験を継続するように勧められた。どちらを選択するかにかわらず、BG00012及びプラセボ投与の被験者の元々の割付けについては盲検のままとした。
治験の対象	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満たす者： (1) 書面で同意文書が得られる者であり、条例で規定されている保健情報（PHI：protected health information）の使用と開示を承諾した者 (2) 同意取得時の年齢が 18～55 歳の者 (3) McDonald の診断基準改訂版の 1～4（Polman et al., 2005）に該当する 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 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、一次性進行型 MS、二次性進行型 MS、又は進行性再発型 MS 患者と診断された者。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

項目	内容
	(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 型肝炎抗体及び／又は B 型肝炎表面抗原が陽性であった者 (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）、又は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 $0.7 \times 10^3/\mu L$ 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®、BG00012、又は GA 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、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

項目	内容
	(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、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：1232 例（各群 308 例） ［目標症例数の設定根拠］ 被験者は、プラセボ、BG00012 240 mg BID、BG00012 240 mg TID、又は GA 投与に 1：1：1：1 の比で無作為割付けした。プラセボ群における年間再発率（ARR）が約 0.61 になるのに対し、BG00012 群では約 0.456 になるものと予測された。1 群（BG00012 又はプラセボ）あたり 308 例の症例数により、BG00012 群における投与 2 年目の ARR についてプラセボ群と比較して 25%の低下（0.61 と 0.456 の差）を約 84%の検出率で検出することができると考えられた。また、2 年間における脱落率を 23%と仮定した。無作為割付けを 1：1：1：1 の比としたため、GA 群にも 308 例を割り付けることとした。本試験における目標症例数は 1232 例とした。 組入れ例数：1430 例（プラセボ群：363 例、BG00012 240 mg BID 群：362 例、BG00012 240 mg TID 群：345 例、GA 群：360 例） 総投与例数：1417 例（プラセボ群：363 例、BG00012 240 mg BID 群：359 例、BG00012 240 mg TID 群：345 例、GA 群：350 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）：1417 例（プラセボ群：363 例、BG00012 240 mg BID 群：359 例、BG00012 240 mg TID 群：345 例、GA 群：350 例） 有効性解析対象集団 ITT 解析対象集団：1417 例（プラセボ群：363 例、BG00012 240 mg BID 群：359 例、BG00012 240 mg TID 群：345 例、GA 群：350 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）：681 例（プラセボ群：167 例、BG00012 240 mg BID 群：169 例、BG00012 240 mg TID 群：170 例、GA 群：175 例） Per-protocol（PP）解析対象集団（あらかじめ規定した重大な試験実施計画書からの逸脱が認められた被験者を除いた ITT 解析対象集団）：1323 例（プラセボ群：351 例、BG00012 240 mg BID 群：332 例、BG00012 240 mg TID 群：303 例、GA 群：337 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）：1417 例（プラセボ群：363 例、BG00012 240 mg BID 群：359 例、BG00012 240 mg TID 群：344 例、GA 群：351 例）

項目	内容
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塡した経口製剤である。 投与方法：BG00012 240 mg BID 群及び TID 群ともに、投与 1～7 日目は TID、1 回 1 カプセル、投与 8 日目以降は TID、1 回 2 カプセルを経口投与（ただし、BG00012 240 mg BID 群の昼は対応するプラセボを投与）。 ロット番号：[redacted]
対照薬/ロット番号	GA：20 mg GA は GA 20 mg 及びマンニトール 40 mg を含む無色～微黄色の透明の滅菌非発熱性の液体 1.0 mL を単回使用のプレフィルドシリンジに充塡したものである。被験者は非盲検下で GA 群に無作為化された。 投与方法：1 日 1 回、SC 投与 ロット番号：[redacted]
	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塡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塡した経口製剤である。 投与方法：投与 1～7 日目は TID、1 回 1 カプセル、投与 8 日目以降は TID、1 回 2 カプセルを経口投与 ロット番号：[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。治験薬投与を中止した被験者については試験に残り、代替 MS 治療薬に切り替えたかどうかにかかわらず、追跡調査を実施した。
評価項目	有効性評価項目： 再発評価、MRI 検査、EDSS、MS に関連した入院、MSFC、VFT、VAS、SF-36、及び EQ-5D。再発評価は、検査担当医の所見を基に、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

項目	内容
	に適合したと判定された再発（客観的再発）は、その後 INEC が評価した。 薬力学的（PD）評価項目： BG00012 の PD 特性検討のためメッセンジャーリボ核酸のマイクロアレイ解析用の全血検体が採取されたが、これらの検体は解析されなかった。 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
解析方法	有効性の主要評価項目は、投与 2 年目の ARR とした。主解析には、ITT 解析対象集団における INEC により確認された再発のみを含め、代替 MS 治療薬使用時の再発は除外した。各投与群における未調整の ARR は、各投与群における総再発回数をその投与群の総曝露量（人年、代替 MS 治療薬を使用していた期間を除く）で除して算出した。この評価項目は、ベースライン時の EDSS スコア（2.0 以下対 2.0 超）、ベースライン時の年齢（40 歳未満対 40 歳以上）、地域、及び試験組入れ前 1 年間における再発回数に対して調整した負の二項回帰モデルを用いて解析した。対数変換した試験参加期間（年）を「オフセット」パラメータとしてモデルに含めた。以下の 4 種類の感度分析を実施した：(1) PP 解析対象集団における INEC により確認された再発、(2) 計画外の再発評価を記録した症例報告書（CRF）に記録された ITT 解析対象集団における客観的再発（治験実施計画書で規定された客観的再発の基準を満たした再発）、(3) ITT 解析対象集団における全ての再発（客観的再発の基準を満たした再発、又は INEC により確認された再発であるかを問わず、計画外の再発評価を記録した CRF に記録された全ての再発）、(4) 被験者が代替 MS 治療薬に切り替える前及び切り替えた後に認められた INEC により確認されたた再発。これらの解析では主解析と同じ解析法（負の二項回帰）を用いた。 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、投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T1 低信号病巣数）、Cox 比例ハザードモデル、及び Kaplan-Meier の積極限推定量（EDSS スコアの上昇から判定した投与 2 年目の再発被験者の割合及び投与 2 年目の障害進行）があった。MRI 副次評価項目及び再発被験者の割合の主解析では、被験者が代替 MS 治療薬に切り替えた後のデータは除外した。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（BG00012 対プラセボ、及び GA 対プラセボ）の調整のため、閉検定手順を用いた。 GA 投与と比較した BG00012 の有効性は、主要評価項目及び副次評価項目の

項目	内容
	低下／減少率に関する点推定値及び 95%信頼区間（CI）を用いて評価した。
治験責任医師	[redacted]他、計 205 名
治験調整医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（[redacted]）他、計 200 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）

2.7.6.5.1.3.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.1.3.2-1 に示す。

全世界の 28 ヵ国の 200 施設において計 1430 例を無作為割付けし、1417 例が治験薬の投与を受けた。

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.5.1.3.2-2 に示す。

13 例（BG00012 240 mg BID 群 3 例及び GA 群 10 例）は無作為化されたが投与されなかったため、定義により ITT 及び安全性解析対象集団から除外した。BG00012 240 mg BID 群の 3 例のうち 2 例は同意の撤回、残りの 1 例は ECG の検査結果に異常が認められたことに対する治験責任医師による撤回であった。GA 群 10 例のうち 8 例は非盲検下での GA 投与に無作為化されたことがわかったことによる同意の撤回、残りの 2 例については撤回の理由が記されていなかった。

無作為化された 1430 例のうち、1417 例（プラセボ群、BG00012 240 mg BID 群、BG00012 240 mg TID 群、及び GA 群に無作為化された被験者は、それぞれ 363、359、345、及び 350 例）を ITT 解析対象集団とした。安全性解析対象集団は治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者と定義され、1417 例（それぞれ 363、359、344、及び 351 例）とした。BG00012 240 mg TID 群に無作為化された 1 例は、実際には GA が投与された。そのため、ITT 解析対象集団（無作為化例として解析）及び安全性解析対象集団（投与例として解析）の被験者分布は異なっている。

PP 解析対象集団は、プラセボ群、BG00012 240 mg BID 群、BG00012 240 mg TID 群、及び GA 群それぞれ 351、332、303、及び 337 例の計 1323 例とした。

MRI コホートは ITT 解析対象集団の 48%からなり、全世界の 17 ヵ国の 111 施設に組み入れられ、MRI 評価試験に参加した 681 例（プラセボ群、BG00012 240 mg BID 群、BG00012 240 mg TID 群、及び GA 群それぞれ 167、169、170、及び 175 例）が含まれた。MRI 施設に無作為化された全ての被験者は本試験の MRI 評価試験への参加を選択することができ、約 95%が参加することを選択した。

ITT 解析対象集団の全投与群において、1000 例（71%）が治験薬投与を完了し、1127 例（80%）が試験を完了した。

表 2.7.6.5.1.3.2-1　被験者の内訳

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA	Total
Number of subjects randomized	363	362	345	360	1430
Number of subjects dosed	363 (100)	359 (100)	345 (100)	350 (100)	1417 (100)
Number of subjects who completed study drug	234 (64)	253 (70)	249 (72)	264 (75)	1000 (71)
Number of subjects who discontinued study drug	129 (36)	106 (30)	96 (28)	86 (25)	417 (29)
MS relapse	18 (5)	6 (2)	3 (<1)	6 (2)	33 (2)
MS progression	8 (2)	7 (2)	5 (1)	8 (2)	28 (2)
Adverse event	21 (6)	36 (10)	38 (11)	27 (8)	122 (9)
Lost to follow-up	7 (2)	8 (2)	4 (1)	8 (2)	27 (2)
Consent withdrawn	14 (4)	9 (3)	15 (4)	10 (3)	48 (3)
Investigator decision	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	8 (<1)
Subject non-compliance	9 (2)	4 (1)	3 (<1)	3 (<1)	19 (1)
Death	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Other	49 (13)	34 (9)	27 (8)	21 (6)	131 (9)

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 randomized study treatment and end of study case report forms.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-ACCTSUBJ.SAS　　DATE: 19OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.2-1　被験者の内訳

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA	Total
Number of subjects who completed study	278 (77)	284 (79)	273 (79)	292 (83)	1127 (80)
Number of subjects who withdrew from study	85 (23)	75 (21)	72 (21)	58 (17)	290 (20)
Adverse event	11 (3)	21 (6)	26 (8)	10 (3)	68 (5)
Lost to follow-up	11 (3)	9 (3)	8 (2)	11 (3)	39 (3)
Consent withdrawn	14 (4)	9 (3)	17 (5)	17 (5)	57 (4)
Investigator decision	6 (2)	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	11 (<1)
Subject non-compliance	8 (2)	4 (1)	3 (<1)	3 (<1)	18 (1)
Death	1 (<1)	0	0	1 (<1)	2 (<1)
Other	34 (9)	30 (8)	17 (5)	14 (4)	95 (7)

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 randomized study treatment and end of study case report forms.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-ACCTSUBJ.SAS　　DATE: 19OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 18

表 2.7.6.5.1.3.2-2　解析対象集団の内訳

Population	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA	Total
Number of subjects randomized	363 (100)	362 (100)	345 (100)	360 (100)	1430 (100)
ITT population	363 (100)	359 (>99)	345 (100)	350 (97)	1417 (>99)
Per-protocol population	351 (97)	332 (92)	303 (88)	337 (94)	1323 (93)
Safety population	363 (100)	359 (>99)	344 (>99)	351 (98)	1417 (>99)
MRI cohort	167 (46)	169 (47)	170 (49)	175 (49)	681 (48)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages based on randomized subjects.
2: ITT population is defined as all subjects who were randomized and received at least 1 dose of study treatment (BG00012, placebo or GA).
3: Per-protocol population is defined as subjects from the ITT population without any major protocol violations.
4: Safety population is defined as all subjects who received at least 1 dose of study drug (including placebo, BG00012 and GA).
5: MRI cohort is defined as subjects from the ITT population, from sites selected to perform MRI assessment and have any MRI data.
6: One subject randomized to the BG00012 TID but took GA during the duration of the study and therefore, was counted in the GA group in the Safety population and was counted in BG00012 TID group in ITT population.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-DS-POPGROUP.SAS　　DATE: 10NOV2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 19

2.7.6.5.1.3.3 登録中止の内訳

治験薬の投与中止率はプラセボ群で 36%に対し、BG00012 240 mg BID 群 30%、BG00012 240 mg TID 群 28%、及び GA 群 25%であった。投与中止の主な理由は、「その他」（プラセボ群 13%、BG00012 240 mg BID 群 9%、BG00012 240 mg TID 群 8%、及び GA 群 6%）及び有害事象（プラセボ群 6%、BG00012 240 mg BID 群 10%、BG00012 240 mg TID 群 11%、及び GA 群 8%）であった。全投与群において、33 例（2%：プラセボ群 5%、BG00012 240 mg BID 群 2%、BG00012 240 mg TID 群 1%未満、及び GA 群 2%）が MS 再発のため投与を中止した。

試験中止率についても、プラセボ群（23%）及び BG00012 群（BG00012 240 mg BID 群、BG00012 240 mg TID 群のいずれも 21%）は同様で、GA 群では若干低かった（17%）。最も多かった試験中止の理由は、BG00012 群では「有害事象」（BG00012 240 mg BID 群 6%、BG00012 240 mg TID 群 8%）、プラセボ群で「その他」（9%）、及び GA 群で「同意の撤回」（5%）であった。

2.7.6.5.1.3.4 被験者の背景

2.7.6.5.1.3.4.1 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 2.7.6.5.1.3.4.1-1 に示す。

ITT 解析対象集団では、4 つの投与群における人口統計学的特性に関して不均衡はみられなかった。ITT 解析対象集団のうち、70%が女性であった、年齢は 18～56 歳の範囲（平均 37.3 歳）で、59%が 40 歳未満であった。大半の被験者（84%）は白人であった。平均体重は 72.10 kg で、平均体格指数は 25.38 kg/m^2 であった。PP 解析対象集団の人口統計学的特性は ITT 解析対象集団と同様であった。

MRI コホート及び非 MRI コホート別の人口統計学的特性を表 2.7.6.5.1.3.4.1-2 に示す。

MRI コホートの人口統計学的特性は非 MRI コホートと全般的に同様であり、各コホート内では、各投与群にわたって人口統計学的特性は同様であった。

地理的要因、各国の医療制度の種類及び保健医療へのアクセスに基づいて、3 つの地域を規定した。大半の被験者（66%）は地域 3（東欧諸国、インド、及びメキシコ）出身であり、19%が地域 1（米国及びプエルトリコ）、及び 15%が地域 2（西欧諸国、カナダ、コスタリカ、イスラエル、及びニュージーランド）出身であった。各地域内における人口統計学的特性は 4 つの投与群にわたり同様であった。

表 2.7.6.5.1.3.4.1-1　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	GA	Total
Number of subjects in ITT population	363 (100)	359 (100)	345 (100)	350 (100)	1417 (100)
Age (yrs)					
18-19	5 (1)	5 (1)	3 (<1)	5 (1)	18 (1)
20-29	83 (23)	73 (20)	71 (21)	80 (23)	307 (22)
30-39	125 (34)	130 (36)	119 (34)	130 (37)	504 (36)
40-49	111 (31)	104 (29)	112 (32)	101 (29)	428 (30)
50-55	38 (10)	47 (13)	40 (12)	34 (10)	159 (11)
>55	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
n	363	359	345	350	1417
Mean	36.9	37.8	37.8	36.7	37.3
SD	9.24	9.35	9.39	9.06	9.26
Median	37.0	38.0	38.0	36.0	37.0
Min, Max	18, 56	18, 55	18, 55	18, 55	18, 56
<40	213 (59)	208 (58)	193 (56)	215 (61)	829 (59)
>=40	150 (41)	151 (42)	152 (44)	135 (39)	588 (41)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Region 1 includes United States (including Puerto Rico). Region 2 includes Western European countries (Belgium, France, Germany, Greece, Ireland, and Spain), Canada, Costa Rica, Israel, and New Zealand. Region 3 includes Eastern European countries (Belarus, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Estonia, Latvia, Macedonia, Moldova, Poland, Romania, Serbia, Slovakia, and Ukraine), India, and Mexico.

SOURCE: BG12MS/109MS302/CSR/T-DM-DEMOG.SAS　　DATE: 19OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.4.1-1　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	GA	Total
Sex					
Female	251 (69)	245 (68)	250 (72)	247 (71)	993 (70)
Male	112 (31)	114 (32)	95 (28)	103 (29)	424 (30)
Race					
White	305 (84)	304 (85)	292 (85)	290 (83)	1191 (84)
Asian	28 (8)	28 (8)	26 (8)	25 (7)	107 (8)
Other	10 (3)	14 (4)	12 (3)	13 (4)	49 (3)
Unknown	11 (3)	11 (3)	10 (3)	11 (3)	43 (3)
Black or African American	9 (2)	2 (<1)	5 (1)	11 (3)	27 (2)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0
Region (a)					
Region 1	73 (20)	65 (18)	64 (19)	66 (19)	268 (19)
Region 2	55 (15)	55 (15)	52 (15)	50 (14)	212 (15)
Region 3	235 (65)	239 (67)	229 (66)	234 (67)	937 (66)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Region 1 includes United States (including Puerto Rico). Region 2 includes Western European countries (Belgium, France, Germany, Greece, Ireland, and Spain), Canada, Costa Rica, Israel, and New Zealand. Region 3 includes Eastern European countries (Belarus, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Estonia, Latvia, Macedonia, Moldova, Poland, Romania, Serbia, Slovakia, and Ukraine), India, and Mexico.

SOURCE: BG12MS/109MS302/CSR/T-DM-DEMOG.SAS　　DATE: 19OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.4.1-1　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	GA	Total
MRI cohort					
Yes	167 (46)	169 (47)	170 (49)	175 (50)	681 (48)
No	196 (54)	190 (53)	175 (51)	175 (50)	736 (52)
Height (cm)					
n	363	358	345	349	1415
Mean	168.9	168.5	167.7	168.2	168.3
SD	9.44	9.90	9.48	9.78	9.65
Median	168.0	168.0	167.0	167.0	168.0
Min, Max	142, 194	135, 200	132, 195	142, 198	132, 200
Weight (kg)					
n	361	359	345	350	1415
Mean	72.64	71.90	72.48	71.38	72.10
SD	16.897	17.892	17.800	19.137	17.929
Median	70.00	68.90	68.30	67.15	69.00
Min, Max	43.0, 152.3	34.0, 162.3	40.0, 151.0	35.2, 143.5	34.0, 162.3

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Region 1 includes United States (including Puerto Rico). Region 2 includes Western European countries (Belgium, France, Germany, Greece, Ireland, and Spain), Canada, Costa Rica, Israel, and New Zealand. Region 3 includes Eastern European countries (Belarus, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Estonia, Latvia, Macedonia, Moldova, Poland, Romania, Serbia, Slovakia, and Ukraine), India, and Mexico.

SOURCE: BG12MS/109MS302/CSR/T-DM-DEMOG.SAS　　DATE: 19OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.4.1-1　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	GA	Total
Body mass index (kg/m^2)					
n	361	358	345	349	1413
Mean	25.45	25.22	25.72	25.14	25.38
SD	5.572	5.582	5.954	5.963	5.766
Median	24.56	24.36	24.52	24.06	24.38
Min, Max	16.6, 57.0	14.0, 70.2	15.7, 56.0	15.2, 56.1	14.0, 70.2

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Region 1 includes United States (including Puerto Rico). Region 2 includes Western European countries (Belgium, France, Germany, Greece, Ireland, and Spain), Canada, Costa Rica, Israel, and New Zealand. Region 3 includes Eastern European countries (Belarus, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Estonia, Latvia, Macedonia, Moldova, Poland, Romania, Serbia, Slovakia, and Ukraine), India, and Mexico.

SOURCE: BG12MS/109MS302/CSR/T-DM-DEMOG.SAS　　DATE: 19OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 20

表 2.7.6.5.1.3.4.1-2　MRI コホート及び非 MRI コホート別の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性の概要

Page 1 of 2

	MRI cohort		
	Yes	No	Total
Number of subjects	681 (100)	736 (100)	1417 (100)
Age			
Mean	37.5	37.1	37.3
Median	37.0	37.0	37.0
Gender			
Female	478 (70)	515 (70)	993 (70)
Male	203 (30)	221 (30)	424 (30)
Region (a)			
Region 1	134 (20)	134 (18)	268 (19)
Region 2	79 (12)	133 (18)	212 (15)
Region 3	468 (69)	469 (64)	937 (66)
Baseline EDSS score			
Mean	2.5	2.6	2.6
Median	2.5	2.5	2.5

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Region 1 includes United States (including Puerto Rico). Region 2 includes Western European countries (Belgium, France, Germany, Greece, Ireland, and Spain), Canada, Costa Rica, Israel, and New Zealand. Region 3 includes Eastern European countries (Belarus, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Estonia, Latvia, Macedonia, Moldova, Poland, Romania, Serbia, Slovakia, and Ukraine), India, and Mexico.

SOURCE: BG12MS/109MS302/CSR/T-DEMOGBASE-MRI-NONMRI.SAS　　DATE: 01NOV2011

表 2.7.6.5.1.3.4.1-2　MRI コホート及び非 MRI コホート別の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性の概要

	MRI cohort		
	Yes	No	Total
Prior MS treatment			
Yes	263 (39)	309 (42)	572 (40)
Approved treatment for RRMS (Interferon beta, GA or Natalizumab)	195 (29)	220 (30)	415 (29)
No	418 (61)	427 (58)	845 (60)
Number of relapses within past 12 months			
Mean	1.3	1.4	1.4
Median	1.0	1.0	1.0
Time since first MS symptoms (yrs)			
Mean	7.9	7.4	7.7
Median	7.0	6.0	6.0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.
(a) Region 1 includes United States (including Puerto Rico). Region 2 includes Western European countries (Belgium, France, Germany, Greece, Ireland, and Spain), Canada, Costa Rica, Israel, and New Zealand. Region 3 includes Eastern European countries (Belarus, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Estonia, Latvia, Macedonia, Moldova, Poland, Romania, Serbia, Slovakia, and Ukraine), India, and Mexico.

SOURCE: BG12MS/109MS302/CSR/T-DEMOGBASE-MRI-NONMRI.SAS　　DATE: 01NOV2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 21

2.7.6.5.1.3.4.2 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 2.7.6.5.1.3.4.2-1 に示す。

スクリーニング時、ITT 解析対象集団の大半の被験者（83%）は MS の McDonald の診断基準 1 に合致し、診断基準 2、3、及び 4 に合致した被験者はそれぞれ 10%、5%、及び 2%であった。

ベースライン時の EDSS スコアを表 2.7.6.5.1.3.4.2-2 に示す。

ITT 解析対象集団のうち、ベースライン時の EDSS スコアの平均（中央値）は 2.56（2.50）であり、2.0 超の被験者は 55%であった。

再発歴を表 2.7.6.5.1.3.4.2-3 に示す。

直近 1 年間の再発回数は、ITT 解析対象集団の 27%の被験者で 2 回、5%の被験者で 3 回以上であり、この期間の平均再発回数は 1.4 回であった。

MS の既往歴を表 2.7.6.5.1.3.4.2-4 に示す。

初発からの平均罹患期間は 7.7 年であり、その範囲（0～35 年）は広かった。MS 確定診断からの平均期間は 4.7 年（範囲：0～33 年）であった。

ベースライン時の MS の疾患特性は、ITT 解析対象集団及び MRI コホート内での投与群間で同様であった（表 2.7.6.5.1.3.4.1-2）。MRI コホートにおいて、MRI パラメータは投与群間で同様であった。MRI コホートは非 MRI コホートと全般的に同様であり、ベースライン時の疾患特性に関して、ITT 解析対象集団を代表するものであった。

表 2.7.6.5.1.3.4.2-1　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	GA	Total
Number of subjects in ITT population	363 (100)	359 (100)	345 (100)	350 (100)	1417 (100)
McDonald criteria					
1(a)	309 (85)	291 (81)	284 (82)	294 (84)	1178 (83)
2(b)	37 (10)	38 (11)	40 (12)	32 (9)	147 (10)
3(c)	12 (3)	22 (6)	17 (5)	19 (5)	70 (5)
4(d)	5 (1)	8 (2)	4 (1)	5 (1)	22 (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: 109MS302/CSR/T-MCD.SAS　　DATE: 11OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 22

表 2.7.6.5.1.3.4.2-2　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	GA	Total
Number of subjects in ITT population	363 (100)	359 (100)	345 (100)	350 (100)	1417 (100)
EDSS score					
0	13 (4)	15 (4)	15 (4)	18 (5)	61 (4)
1.0	27 (7)	30 (8)	29 (8)	25 (7)	111 (8)
1.5	51 (14)	55 (15)	55 (16)	52 (15)	213 (15)
2.0	69 (19)	61 (17)	60 (17)	61 (17)	251 (18)
2.5	42 (12)	33 (9)	34 (10)	35 (10)	144 (10)
3.0	47 (13)	55 (15)	50 (14)	42 (12)	194 (14)
3.5	51 (14)	50 (14)	49 (14)	57 (16)	207 (15)
4.0	32 (9)	28 (8)	25 (7)	29 (8)	114 (8)
4.5	18 (5)	19 (5)	17 (5)	17 (5)	71 (5)
5.0	13 (4)	12 (3)	11 (3)	14 (4)	50 (4)
>5.0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
<=2.0	160 (44)	161 (45)	159 (46)	156 (45)	636 (45)
>2.0	203 (56)	198 (55)	186 (54)	194 (55)	781 (55)

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

SOURCE: 109MS302/CSR/T-BASEDSS.SAS　　DATE: 19OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.4.2-2　ベースライン時の EDSS スコア（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA	Total
n	363	359	345	350	1417
Mean	2.59	2.56	2.52	2.57	2.56
SD	1.170	1.202	1.185	1.223	1.194
Median	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
Min, Max	0.0, 5.0	0.0, 5.5	0.0, 5.0	0.0, 5.0	0.0, 5.5

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

SOURCE: 109MS302/CSR/T-BASEDSS.SAS　　DATE: 19OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS301, Table 23

表 2.7.6.5.1.3.4.2-3　再発歴（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA	Total
Number of subjects in ITT population	363 (100)	359 (100)	345 (100)	350 (100)	1417 (100)
Number of relapses within the previous 3 years					
0	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	8 (<1)
1	76 (21)	75 (21)	70 (20)	76 (22)	297 (21)
2	148 (41)	146 (41)	132 (38)	142 (41)	568 (40)
3	81 (22)	78 (22)	81 (23)	80 (23)	320 (23)
>= 4	54 (15)	59 (16)	59 (17)	50 (14)	222 (16)
Unknown	1 (<1)	0	1 (<1)	0	2 (<1)
n	362	359	344	350	1415
Mean	2.5	2.4	2.6	2.4	2.5
SD	1.46	1.27	1.50	1.32	1.39
Median	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Min, Max	0, 10	0, 8	0, 12	0, 10	0, 12

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-RELHIST.SAS　　DATE: 19OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.4.2-3　再発歴（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA	Total
Number of relapses within the past 12 months					
0	9 (2)	13 (4)	13 (4)	7 (2)	42 (3)
1	245 (67)	239 (67)	211 (61)	230 (66)	925 (65)
2	92 (25)	91 (25)	99 (29)	98 (28)	380 (27)
3	11 (3)	14 (4)	16 (5)	12 (3)	53 (4)
>= 4	5 (1)	2 (<1)	5 (1)	3 (<1)	15 (1)
Unknown	1 (<1)	0	1 (<1)	0	2 (<1)
n	362	359	344	350	1415
Mean	1.4	1.3	1.4	1.4	1.4
SD	0.80	0.63	0.72	0.64	0.70
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min, Max	0, 8	0, 4	0, 5	0, 5	0, 8
Time since most recent pre-study relapse in months					
n	362	359	345	350	1416
Mean	6.5	6.1	6.4	6.3	6.3
SD	5.72	4.24	5.51	6.25	5.47
Median	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Min, Max	1, 64	1, 42	1, 54	1, 80	1, 80

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-RELHIST.SAS　　DATE: 19OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS301, Table 24

表 2.7.6.5.1.3.4.2-4　MS の既往歴（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA	Total
Number of subjects in ITT population	363 (100)	359 (100)	345 (100)	350 (100)	1417 (100)
Time since first MS symptoms (yrs)					
n	363	359	345	350	1417
Mean	7.6	8.2	7.8	7.1	7.7
SD	5.98	6.89	6.70	5.92	6.39
Median	6.0	7.0	6.0	6.0	6.0
Min, Max	0, 33	0, 35	0, 33	0, 29	0, 35
Time since diagnosis of MS (yrs)					
n	363	359	345	350	1417
Mean	4.8	4.9	4.6	4.4	4.7
SD	5.01	5.11	5.23	4.70	5.01
Median	4.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Min, Max	0, 33	0, 30	0, 27	0, 24	0, 33
Dominant hand					
Left	31 (9)	27 (8)	21 (6)	16 (5)	95 (7)
Right	332 (91)	332 (92)	324 (94)	334 (95)	1322 (93)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-MSHIST.SAS　　DATE: 19OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 25

2.7.6.5.1.3.4.3 前治療及び併用療法

MS の前治療歴を表 2.7.6.5.1.3.4.3-1 に示す。

試験参加前、ITT 解析対象集団の 29%が既承認の病態修飾療法（IFNβ、GA、又はナタリズマブなど）による治療を受けたことがあり、40%が MS 治療薬の投与を 1 回以上受けたことがあった。

ITT 解析対象集団の大半の被験者（88%）は治験薬投与中に他の治療薬の投与を一回以上受けた。最もよく使用された併用薬（10%以上）は、メチルプレドニゾロン（31%）、パラセタモール（21%）、イブプロフェン（17%）、オメプラゾール（13%）、及びアモキシシリン（10%）であった。併用薬の使用は投与群間で同様であったが、メチルプレドニゾロンについては例外で、プラセボ群の 40%に投与されたのに対し、BG00012 240 mg BID 群、BG00012 240 mg TID 群、及び GA 群でそれぞれ 28%、24%、及 33%であった（表 2.7.6.5.1.3.4.3-2）。

治験薬から切り替えた代替 MS 治療薬を表 2.7.6.5.1.3.4.3-3 に示す。

全体で、被験者の 8%が代替 MS 治療薬に切り替えた（プラセボ群 11%に対して、BG00012 240 mg BID 群 7%、BG00012 240 mg TID 群 8%、及び GA 群 6%）。代替 MS 治療薬に切り替えた 115 例において、最もよく使用された治療薬は IFNβ-1a（90 例［78%］）であった。

表 2.7.6.5.1.3.4.3-1　MS の前治療歴（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA	Total
Number of subjects in ITT population	363 (100)	359 (100)	345 (100)	350 (100)	1417 (100)
Number of subjects who took any prior MS medication	147 (40)	148 (41)	138 (40)	139 (40)	572 (40)
Number of subjects who have taken the following medication prior to study entry					
INTERFERON BETA-1A	80 (22)	66 (18)	70 (20)	76 (22)	292 (21)
INTERFERON BETA-1B	43 (12)	42 (12)	39 (11)	33 (9)	157 (11)
NATALIZUMAB	6 (2)	2 (<1)	6 (2)	2 (<1)	16 (1)
GLATIRAMER	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	6 (<1)
Any of above MS medications	111 (31)	101 (28)	100 (29)	103 (29)	415 (29)
Other	50 (14)	59 (16)	60 (17)	50 (14)	219 (15)
CORTICOSTEROIDS	22 (6)	24 (7)	17 (5)	26 (7)	89 (6)
PLASMAPHERESIS	7 (2)	9 (3)	9 (3)	8 (2)	33 (2)
MITOXANTRONE	5 (1)	5 (1)	7 (2)	7 (2)	24 (2)
AZATHIOPRINE	7 (2)	5 (1)	5 (1)	3 (<1)	20 (1)
INVESTIGATIONAL DRUG	5 (1)	5 (1)	5 (1)	2 (<1)	17 (1)
IMMUNOGLOBULIN G HUMAN	5 (1)	5 (1)	5 (1)	0	15 (1)
INTERFERON ALFA	2 (<1)	3 (<1)	6 (2)	4 (1)	15 (1)
METHYLPREDNISOLONE	2 (<1)	3 (<1)	4 (1)	3 (<1)	12 (<1)
METHOTREXATE	4 (1)	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	9 (<1)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-MSTRTHIST.SAS　　DATE: 19OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.4.3-1　MS の前治療歴（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA	Total
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	0	6 (<1)
FAMPRIDINE	0	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
CORTISONE	0	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
CYCLOPHOSPHAMIDE	1 (<1)	0	1 (<1)	0	2 (<1)
BX 471	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
CICLOSPORIN	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
FINGOLIMOD	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
GABAPENTIN	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
IMMUNOSTIMULANTS	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
LAQUINIMOD	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
LASER THERAPY	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
MYCOPHENOLIC ACID	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
NALTREXONE	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
PREDNISOLONE	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
TEMSIROLIMUS	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
TRIMETAZIDINE	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-MSTRTHIST.SAS　　DATE: 19OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 29

表 2.7.6.5.1.3.4.3-2　10%以上の被験者で使用された併用薬（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA	Total
Number of subjects in ITT population	363 (100)	359 (100)	345 (100)	350 (100)	1417 (100)
Number of subjects taking any concomitant medication	330 (91)	321 (89)	298 (86)	300 (86)	1249 (88)
METHYLPREDNISOLONE	146 (40)	102 (28)	84 (24)	114 (33)	446 (31)
PARACETAMOL	76 (21)	74 (21)	68 (20)	73 (21)	291 (21)
IBUPROFEN	56 (15)	67 (19)	55 (16)	58 (17)	236 (17)
OMEPRAZOLE	58 (16)	48 (13)	42 (12)	30 (9)	178 (13)
AMOXICILLIN	33 (9)	30 (8)	45 (13)	28 (8)	136 (10)

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

SOURCE: BG12MS/109MS302/CSR/T-CM-COMMON10.SAS　　DATE: 23OCT2011
Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 31

表 2.7.6.5.1.3.4.3-3　治験薬から切り替えた代替 MS 治療薬（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA	Total
Number of subjects in ITT population	363 (100)	359 (100)	345 (100)	350 (100)	1417 (100)
Number of subjects taking any alternative MS medication	40 (11)	26 (7)	27 (8)	22 (6)	115 (8)
INTERFERON BETA-1A	34 (9)	16 (4)	19 (6)	21 (6)	90 (6)
GLATIRAMER	1 (<1)	6 (2)	2 (<1)	0	9 (<1)
NATALIZUMAB	3 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	8 (<1)
INTERFERON BETA-1B	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	4 (<1)
Any of the above MS medications	39 (11)	25 (7)	25 (7)	22 (6)	111 (8)
Other	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	4 (<1)
MITOXANTRONE	1 (<1)	0	1 (<1)	0	2 (<1)
AZATHIOPRINE	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
FINGOLIMOD	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: The first alternative MS medication was counted for subjects who received more than one alternative MS medication.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-CM-ALTMS.SAS　　DATE: 19OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 32

2.7.6.5.1.3.5 治験実施計画書からの重要な逸脱

CRF から見出された治験実施計画書からの逸脱は、モニタリング訪問中に臨床モニターにより再調査された。これらの軽微な逸脱は、被験者の PP 解析対象集団から除外されなかった。

CRF に記録された逸脱に加え、服薬率や選択基準／除外基準に関連する重大な逸脱を確認するため、臨床データベースを再調査した。統計解析計画書で規定されている治験実施計画書からの重大な逸脱や低い服薬率が認められた被験者は、PP 解析対象集団から除外した。この臨床データベースの再調査により、プラセボ群の 12 例（3%）、BG00012 240 mg BID 群の 27 例（7%）、BG00012 240 mg TID 群の 42 例（12%）、及び GA 群の 13 例（4%）に重大な逸脱が確認された。低い服薬率（総投与回数が、規定された回数の 70%未満であった被験者）が、4 つの投与群全体で最も多い重大な逸脱（85%）であり、続いて選択基準／除外基準の重大な逸脱（18%）であった（表 2.7.6.5.1.3.5-1）。

表 2.7.6.5.1.3.5-1　PP 解析対象集団から除外した被験者及びその理由の概要

Reasons for Exclusion	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA	Total
Number of subjects excluded from the Per-protocol population compared to the ITT population	12 (100)	27 (100)	42 (100)	13 (100)	94 (100)
Major inclusion/exclusion violation	2 (17)	4 (15)	7 (17)	4 (31)	17 (18)
Low study drug compliance (<70%)	10 (83)	24 (89)	36 (86)	10 (77)	80 (85)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Per-protocol population is defined as subjects from the ITT population without any major protocol violations.
3: A subject can be in more than one category.

SOURCE: BG12MS/109MS302/CSR/T-PPROT-EXC.SAS　　DATE: 17OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 100

2.7.6.5.1.3.6 投与状況

ITT 解析対象集団の 4 投与群全体で、治験薬の平均曝露期間は約 78 週間（中央値：96 週間）であった。治験薬の総曝露量はプラセボ群、BG00012 240 mg BID 群、BG00012 240 mg TID 群、及び GA 群でそれぞれ約 538、533、512、及び 547 人年であった。

2 年間の投与期間の初期、特に最初の 3 ヵ月間において、プラセボ群と比較して BG00012 群及び GA 群で投与中止に至る被験者が多く認められた（図 2.7.6.5.1.3.6-1）。

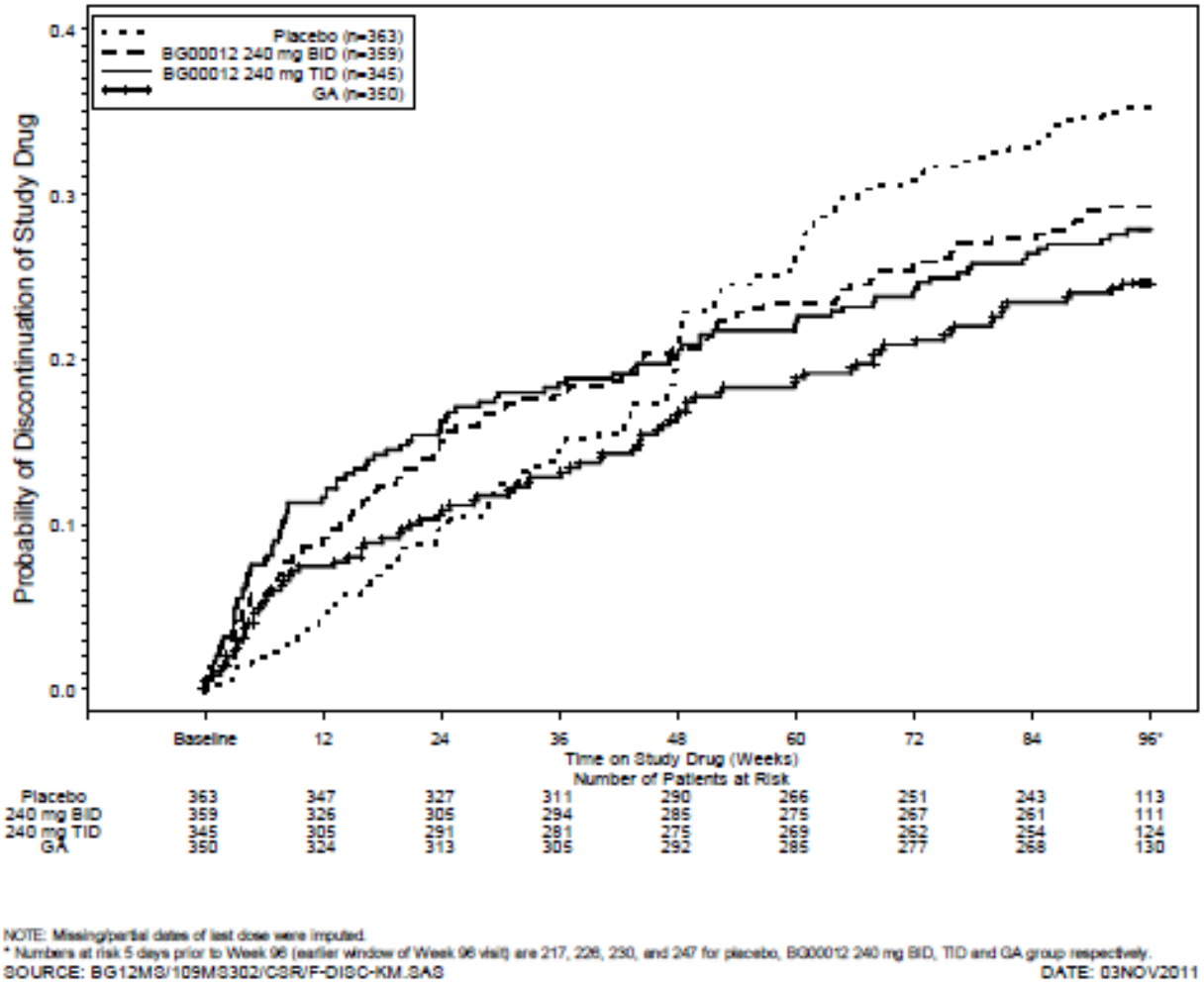


図 2.7.6.5.1.3.6-1　投与中止までの期間（ITT 解析対象集団）

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Figure 4

2.7.6.5.1.3.7 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。

有効性の主要及び副次評価項目の感度分析は全体的に主解析と一致しており、ほとんどの評価項目について、データの補完及び投与を中止し代替 MS 治療薬に切り替えた被験者データの打切りが有効性の結果又は結論に対して重要な影響を与えなかったことが示された。

2.7.6.5.1.3.7.1 主要評価項目

2.7.6.5.1.3.7.1.1 投与 2 年目の INEC により確認された再発の年間再発率

投与 2 年目の INEC により確認された ARR を、表 2.7.6.5.1.3.7.1-1 及び図 2.7.6.5.1.3.7.1-1 に示す。

投与 2 年目の調整した ARR は、プラセボ群で 0.401 であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群で 0.224、BG00012 240 mg TID 群で 0.198、及び GA 群で 0.286 であった。BG00012 240 mg BID 群及び TID 群では、投与 2 年目における調整した ARR がプラセボ群と比較して、それぞれ 44.0%（p<0.0001）及び 50.5%（p<0.0001）低下した。GA 群では、投与 2 年目の調整した ARR がプラセボ群と比較して 28.6%（p=0.0128）低下した。

表 2.7.6.5.1.3.7.1-1　投与 2 年目の INEC により確認された ARR（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of subjects in ITT population	363 (100)	359 (100)	345 (100)	350 (100)
Number of subjects with relapses of				
0	223 (61)	266 (74)	269 (78)	246 (70)
1	83 (23)	71 (20)	51 (15)	62 (18)
2	44 (12)	14 (4)	21 (6)	30 (9)
3	11 (3)	7 (2)	3 (<1)	8 (2)
>= 4	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (1)
Total number of relapses	212	124	106	163
Total number of subject-years followed	561.43	552.99	529.80	569.62

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.
Abbreviations: NS = P-value <= 0.050 that is not considered statistically significant due to the closed testing procedure.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-ARRI-2YR.SAS　　DATE: 19OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.1-1　投与 2 年目の INEC により確認された ARR（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.378	0.224	0.200	0.286
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.401 (0.329,0.488)	0.224 (0.179,0.282)	0.198 (0.156,0.252)	0.286 (0.232,0.353)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.560 (0.423,0.740)	0.495 (0.369,0.662)	0.714 (0.548,0.931)
Percentage reduction (active vs. placebo) (95% CI) (b)		44.0 (26.0, 57.7)	50.5 (33.8, 63.1)	28.6 (6.9, 45.2)
p-value (compared to placebo)		<0.0001	<0.0001	0.0128

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.
Abbreviations: NS = P-value <= 0.050 that is not considered statistically significant due to the closed testing procedure.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-ARRI-2YR.SAS　　DATE: 19OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.1-1　投与 2 年目の INEC により確認された ARR（ITT 解析対象集団）

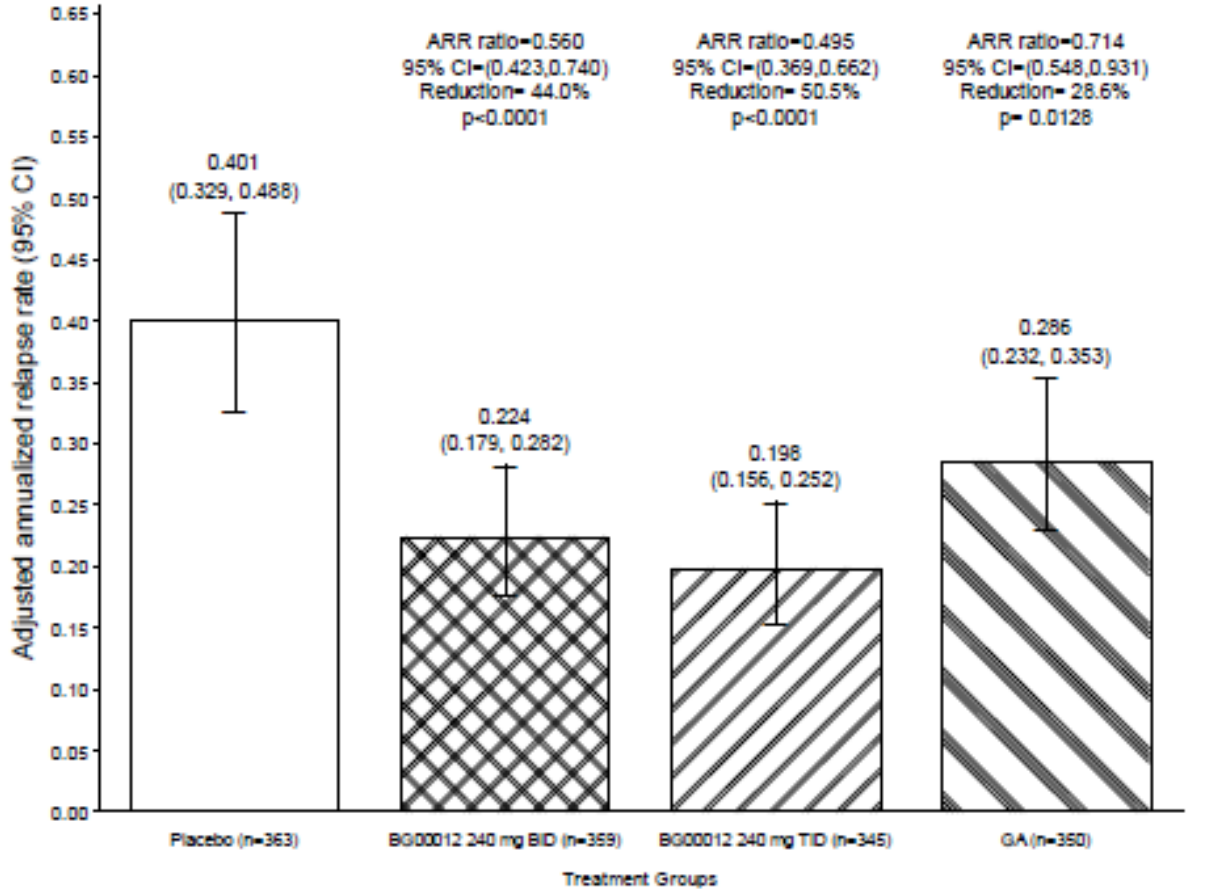
Page 3 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Subject relapse rate (c)				
n	363	359	345	350
Mean	0.497	0.266	0.315	0.351
SD	0.9014	0.5958	1.2002	0.8643
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.546	0.000, 0.526	0.000, 0.000	0.000, 0.540
Min, Max	0.00, 7.94	0.00, 5.14	0.00, 17.39	0.00, 10.15

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.
Abbreviations: NS = P-value <= 0.050 that is not considered statistically significant due to the closed testing procedure.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-ARRI-2YR.SAS　　DATE: 19OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 33



NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
2: 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.
3: ARR ratio with 95% CI, percent reduction and p-value are relative to placebo.
Abbreviations: NS = comparison with p-value <= 0.050 that is not considered statistically significant due to the closed testing procedure.
SOURCE: 109MS302/CSR/F-ARRI-2YR.SAS DATE: 14OCT2011

図 2.7.6.5.1.3.7.1-1 投与 2 年目の INEC により確認された ARR（ITT 解析対象集団）

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Figure 5

2.7.6.5.1.3.7.2 副次評価項目

2.7.6.5.1.3.7.2.1 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 2.7.6.5.1.3.7.2.1-1 に示す。

BG00012 240 mg BID 群及び TID 群では、投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数がプラセボ投与時と比較して、それぞれ 71%及び 73%減少した（平均値はプラセボ群 19.9 個に対し、BG00012 240 mg BID 群で 5.7 個及び BG00012 240 mg TID 群で 5.1 個、いずれも $p<0.0001$）。GA 群では、投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数がプラセボ群と比較して 54%減少した（GA 群 9.6 個、$p<0.0001$）。

表 2.7.6.5.1.3.7.2.1-1　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、主解析）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of subjects in MRI cohort	167	169	170	175
Number of lesions				
0	17 (12)	38 (27)	43 (31)	36 (24)
1	7 (5)	24 (17)	21 (15)	22 (14)
2	4 (3)	16 (11)	13 (9)	12 (8)
3	5 (4)	11 (8)	12 (9)	9 (6)
>=4	106 (76)	51 (36)	51 (36)	74 (48)
n	139	140	140	153
Mean	19.9	5.7	5.1	9.6
SD	25.27	11.07	8.73	19.11
Median	11.0	2.0	2.0	3.0
25th, 75th percentile	4.0, 26.0	0.0, 5.5	0.0, 6.0	1.0, 9.0
Min, Max	0, 119	0, 84	0, 63	0, 119
Adjusted mean (95% CI) (a)	17.4(13.5,22.4)	5.1 (3.9, 6.6)	4.7 (3.6, 6.2)	8.0 (6.3,10.2)
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.29(0.21,0.41)	0.27(0.20,0.38)	0.46(0.33,0.63)
% reduction (vs placebo) and (95% CI)(a)		71(59, 79)	73(62, 80)	54(37, 67)
p-value (a)		<0.0001	<0.0001	<0.0001

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.
(a) Percentage reduction, 95% CI and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T2 lesions. NS: P-value <= 0.050 that is not considered statistically significant due to the applicable closed testing procedure.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-MRI-T2-2YR.SAS　　DATE: 21OCT2011
Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 34

2.7.6.5.1.3.7.2.2 投与 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 2.7.6.5.1.3.7.2.2-1 に示す。

BG00012 240 mg BID 群及び TID 群では、投与 2 年目の新規 T1 低信号病巣数がプラセボ群と比較して、それぞれ 57%及び 65%減少した（平均値はプラセボ群 8.1 個に対し、BG00012 240 mg BID 群で 3.8 個、BG00012 240 mg TID 群で 2.7 個、いずれも $p<0.0001$）。GA 群では、投与 2 年目の新規 T1 低信号病巣数がプラセボ群と比較して 41%減少した（GA 群 4.5 個、$p=0.0021$）。

表 2.7.6.5.1.3.7.2.2-1　投与 2 年目の新規 T1 低信号病巣数（MRI コホート、主解析）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of subjects in MRI cohort	167	169	170	175
Number of lesions				
0	29 (21)	55 (39)	61 (44)	53 (34)
1	8 (6)	21 (15)	21 (15)	19 (12)
2	10 (7)	15 (11)	19 (14)	22 (14)
3-4	29 (21)	12 (9)	9 (6)	18 (12)
>=5	63 (45)	37 (26)	30 (21)	42 (27)
n	139	140	140	154
Mean	8.1	3.8	2.7	4.5
SD	10.43	6.91	5.09	8.13
Median	4.0	1.0	1.0	2.0
25th, 75th percentile	1.0, 11.0	0.0, 5.0	0.0, 3.0	0.0, 5.0
Min, Max	0, 47	0, 47	0, 45	0, 47
Adjusted mean (95% CI) (a)	7.0(5.3,9.2)	3.0 (2.3, 4.0)	2.4 (1.8, 3.2)	4.1 (3.2, 5.3)
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.43(0.30, 0.61)	0.35(0.24, 0.49)	0.59(0.42, 0.82)
% reduction (vs placebo) and (95% CI)(a)		57(39, 70)	65(51, 76)	41(18, 58)
p-value (a)		<0.0001	<0.0001	0.0021

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.
(a) Percentage reduction, 95% CI and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T1 lesions. NS: P-value <= 0.050 that is not considered statistically significant due to the applicable closed testing procedure.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-MRI-T1-2YR.SAS　　DATE: 21OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 35

2.7.6.5.1.3.7.2.3 投与 2 年目の再発被験者の割合

投与 2 年目の INEC により確認された再発被験者の割合を表 2.7.6.5.1.3.7.2.3-1 に示す。

投与 2 年目の INEC により確認された再発被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、プラセボ群、BG00012 240 mg BID 群、BG00012 240 mg TID 群でそれぞれ 41%、29%、及び 24%であった。BG00012 240 mg BID 群及び TID 群では、プラセボ群と比較して再発リスクがそれぞれ 34%（p=0.0020）及び 45%（p<0.0001）低下した。モデルから得られたハザード比（95%CI）は BG00012 240 mg BID 群及び TID 群で、それぞれ 0.66（0.51、0.86）及び 0.55（0.42、0.73）であることから、プラセボ群と比較して BG00012 240 mg BID 群及び TID 群の再発リスクがそれぞれ 34%（p=0.0020）及び 45%（p<0.0001）低下したことを示している。

GA 群の投与 2 年目の再発被験者の割合は 32%であった。GA 群では、プラセボ群と比較して投与 2 年目の再発リスクが 29%低下した（p=0.0097）。モデルから得られたハザード比（95%CI）は 0.71（0.55、0.92）であることから、プラセボ群と比較して投与 2 年目の再発リスクが GA 群では 29%（p=0.0097）低下したことを示している。

初回再発までの期間に関する Kaplan-Meier プロットの目視による検討から、プラセボ群の曲線が BG00012 240 mg BID 群と TID 群でほぼ重なっている曲線と投与 12 週目前に分岐することが示された（図 2.7.6.5.1.3.7.2.3-1）。プラセボ群及び BG00012 群の曲線の分岐は、投与 12 週目から 2 年にわたる投与期間の終わりまで継続して認められた。

表 2.7.6.5.1.3.7.2.3-1　投与 2 年目の INEC により確認された再発被験者の割合（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of subjects in ITT population	363 (100)	359 (100)	345 (100)	350 (100)
Number of subjects relapsed				
Yes	140 (39)	93 (26)	76 (22)	104 (30)
No (Censored) (a)	223 (61)	266 (74)	269 (78)	246 (70)
Estimated proportion (b) of subjects relapsed at				
0 weeks	0.000	0.000	0.000	0.000
12 weeks	0.122	0.095	0.075	0.085
24 weeks	0.231	0.135	0.117	0.139
36 weeks	0.275	0.174	0.160	0.198
48 weeks	0.318	0.206	0.191	0.239
60 weeks	0.346	0.236	0.205	0.259
72 weeks	0.360	0.256	0.219	0.281

NOTE 1: Only relapses confirmed by the INEC are included in the analysis.
2: Subjects who did not experience a relapse prior to switching to alternative MS medications or withdrew from study are censored at the time of switch/withdrawal.
(a) Subjects who did not have a relapse.
(b) Based on the Kaplan-Meier product limit method, up to 96 weeks.
(c) Earlier window of Week 96 visit.
(d) 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 applicable closed testing procedure.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-RLPSI-2YR.SAS　　DATE: 19OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.2.3-1　投与 2 年目の INEC により確認された再発被験者の割合（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
84 weeks	0.387	0.277	0.233	0.308
96 weeks minus 5 days (c)	0.401	0.291	0.241	0.321
96 weeks (2 years)	0.410	0.291	0.241	0.321
Number of subjects at risk (b)				
0 weeks	363	359	345	350
12 weeks	311	304	292	308
24 weeks	265	274	269	281
36 weeks	243	256	249	257
48 weeks	220	241	235	237
60 weeks	201	228	229	229
72 weeks	188	219	220	218
84 weeks	177	210	210	206
96 weeks minus 5 days (c)	164	192	195	189
96 weeks	122	127	143	156

NOTE 1: Only relapses confirmed by the INEC are included in the analysis.
2: Subjects who did not experience a relapse prior to switching to alternative MS medications or withdrew from study are censored at the time of switch/withdrawal.
(a) Subjects who did not have a relapse.
(b) Based on the Kaplan-Meier product limit method, up to 96 weeks.
(c) Earlier window of Week 96 visit.
(d) Based on 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 applicable closed testing procedure.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-RLPSI-2YR.SAS　　DATE: 19OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.2.3-1　投与 2 年目の INEC により確認された再発被験者の割合（ITT 解析対象集団）

Page 3 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Time (weeks) to first relapse (b)				
10th percentile	9.00	14.00	16.71	15.86
25th percentile	29.86	71.71	NA	57.43
50th percentile (Median)	NA	NA	NA	NA
Hazard ratio (active/placebo)		0.66	0.55	0.71
(95% CI) (d)		(0.51, 0.86)	(0.42, 0.73)	(0.55, 0.92)
Percentage reduction (active versus placebo)		34.0	44.6	28.6
(95% CI) (d)		(14.1, 49.3)	(26.6, 58.1)	(7.8, 44.6)
p-value (compared to placebo) (d)		0.0020	<0.0001	0.0097

NOTE 1: Only relapses confirmed by the INEC are included in the analysis.
2: Subjects who did not experience a relapse prior to switching to alternative MS medications or withdrew from study are censored at the time of switch/withdrawal.
(a) Subjects who did not have a relapse.
(b) Based on the Kaplan-Meier product limit method, up to 96 weeks.
(c) Earlier window of Week 96 visit.
(d) Based on 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 applicable closed testing procedure.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-RLPSI-2YR.SAS　　DATE: 19OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 36

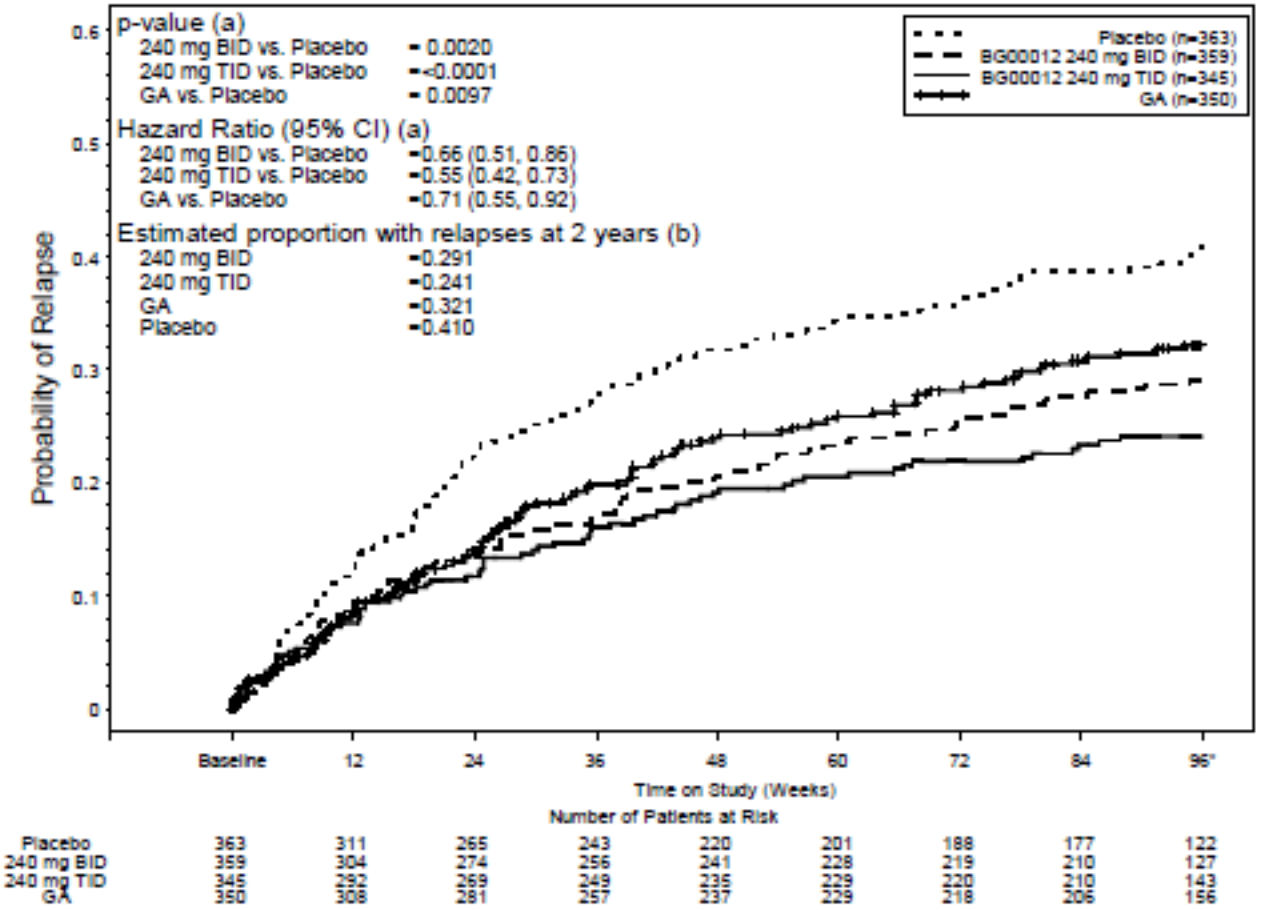


図 2.7.6.5.1.3.7.2.3-1　INEC により確認された初回再発までの期間（ITT 解析対象集団）

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Figure 7

2.7.6.5.1.3.7.2.4 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障害進行開始までの期間を表 2.7.6.5.1.3.7.2.4-1 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、プラセボ群で 16.9%であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群、BG00012 240 mg TID 群、及び GA 群でそれぞれ 12.8%、13.0%、及び 15.6%であった。モデルから得られたハザード比は、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群でそれぞれ 0.79（95%CI：0.52, 1.19; p=0.2536）、及び 0.76（95% CI：0.50, 1.16; p=0.2041）であることから、プラセボ群と比較して BG00012 240 mg BID 群及び TID 群で投与 2 年目の 12 週間持続する障害進行のリスクがそれぞれ 21%及び 24%低下したことを示している。BG00012 群とプラセボ群の分岐は投与 48 週目で認められ、残りの試験期間を通して 2 年間継続した（図 2.7.6.5.1.3.7.2.4-1）。GA 群のモデルから得られたハザード比は 0.93（95% CI：0.63, 1.37; p=0.7036）であったことから、プラセボ群と比較してリスクが 7%低下したことを示している。

感度分析でも同様に、BG00012 の投与によりプラセボ投与時と比較して障害進行のリスクが一貫して低減したこと、GA 投与時とプラセボ投与時との差は統計学的に有意ではなかったことが示された（図 2.7.6.5.1.3.7.2.4-2）。

追加の感度分析では、24 週間の持続により判定した障害進行について実施した（表 2.7.6.5.1.3.7.2.4-2）。投与 2 年目の 24 週間持続する障害進行が認められた被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値がプラセボ群では 12.5%であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群でそれぞれ 7.8%及び 8.6%であった。モデルから得られたハザード比（95%CI）は、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群でそれぞれ 0.62（0.37、1.03）及び 0.67（0.40、1.11）であることから、プラセボ群と比較して 24 週間持続する障害進行のリスクがそれぞれ 38.3%及び 33.1%低下したことを示しており、BG00012 240 mg BID 群では統計学に有意な差に近い値であった（BG00012 240 mg BID 群及び TID 群でそれぞれ p=0.0630 及び p=0.1172、図 2.7.6.5.1.3.7.2.4-2）。

表 2.7.6.5.1.3.7.2.4-1　投与 2 年目の EDSS スコアの上昇から判定した障害進行開始までの期間
（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点での 109MS303 試験のデータ［ITT 解析対象集団］）

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of subjects in ITT population	363	359	345	350
Number of subjects in ITT population for EDSS (a)	363 (100)	359 (100)	345 (100)	350 (100)
Number of subjects progressed	52 (14)	40 (11)	38 (11)	48 (14)
Time (weeks) to progression (b)				
10th percentile	57.4	60.1	61.0	48.1
25th percentile	NA	NA	NA	NA
50th percentile	NA	NA	NA	NA

NOTE 1: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS >=1.0 confirmed for 12 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 12 weeks.
2: Subjects are 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 applicable closed testing procedure.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-PROG-12WK.SAS　　DATE: 28OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.2.4-1　投与 2 年目の EDSS スコアの上昇から判定した障害進行開始までの期間
（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点での 109MS303 試験のデータ［ITT 解析対象集団］）

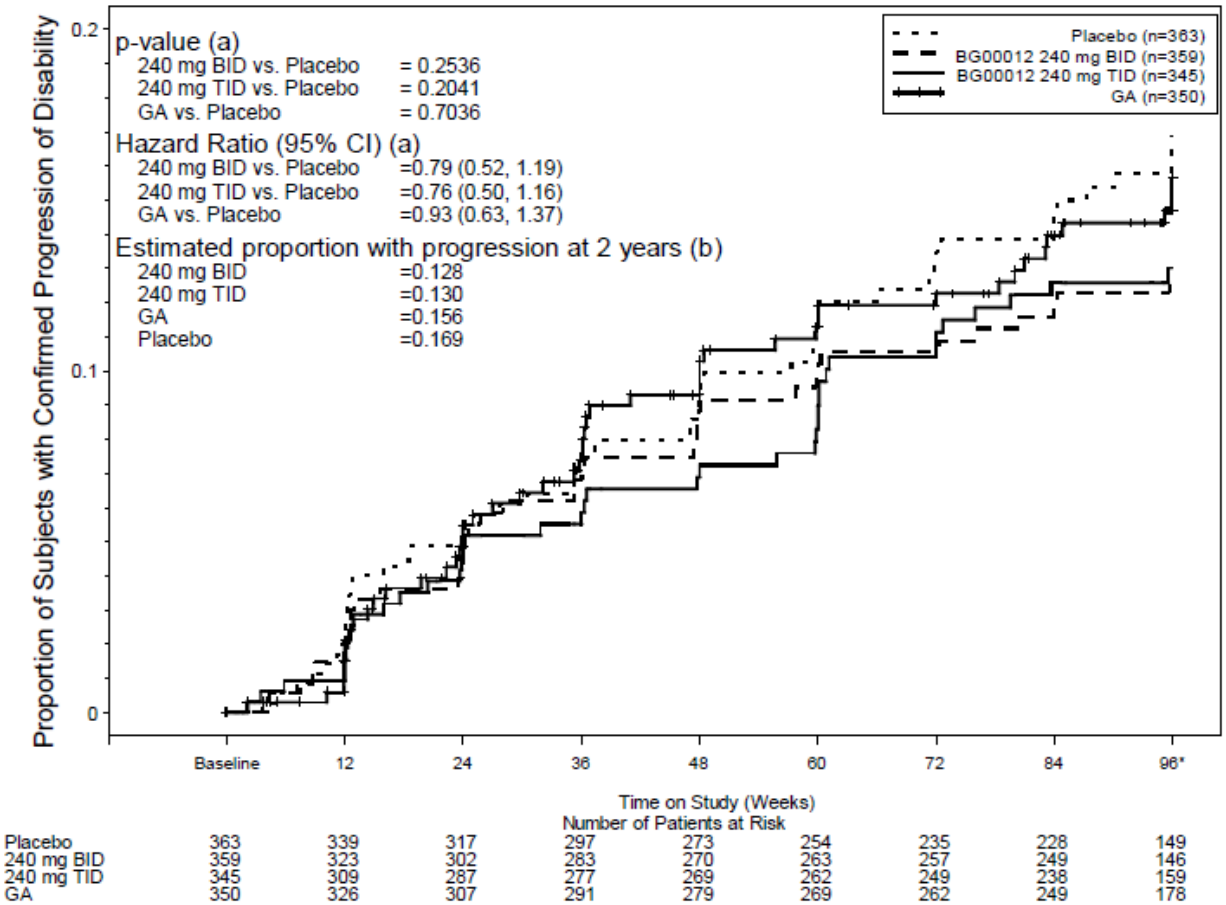
Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Estimated proportion of subjects with progression at 2-years (b)	0.169	0.128	0.130	0.156
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.79 (0.52, 1.19)	0.76 (0.50, 1.16)	0.93 (0.63, 1.37)
Percentage reduction (active versus placebo) (95% CI) (c)		21.4 (-18.8, 47.9)	23.8 (-15.9, 49.8)	7.3 (-37.2, 37.4)
p-value (compared to placebo) (c)		0.2536	0.2041	0.7036

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 applicable closed testing procedure.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-PROG-12WK.SAS　　DATE: 28OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 38



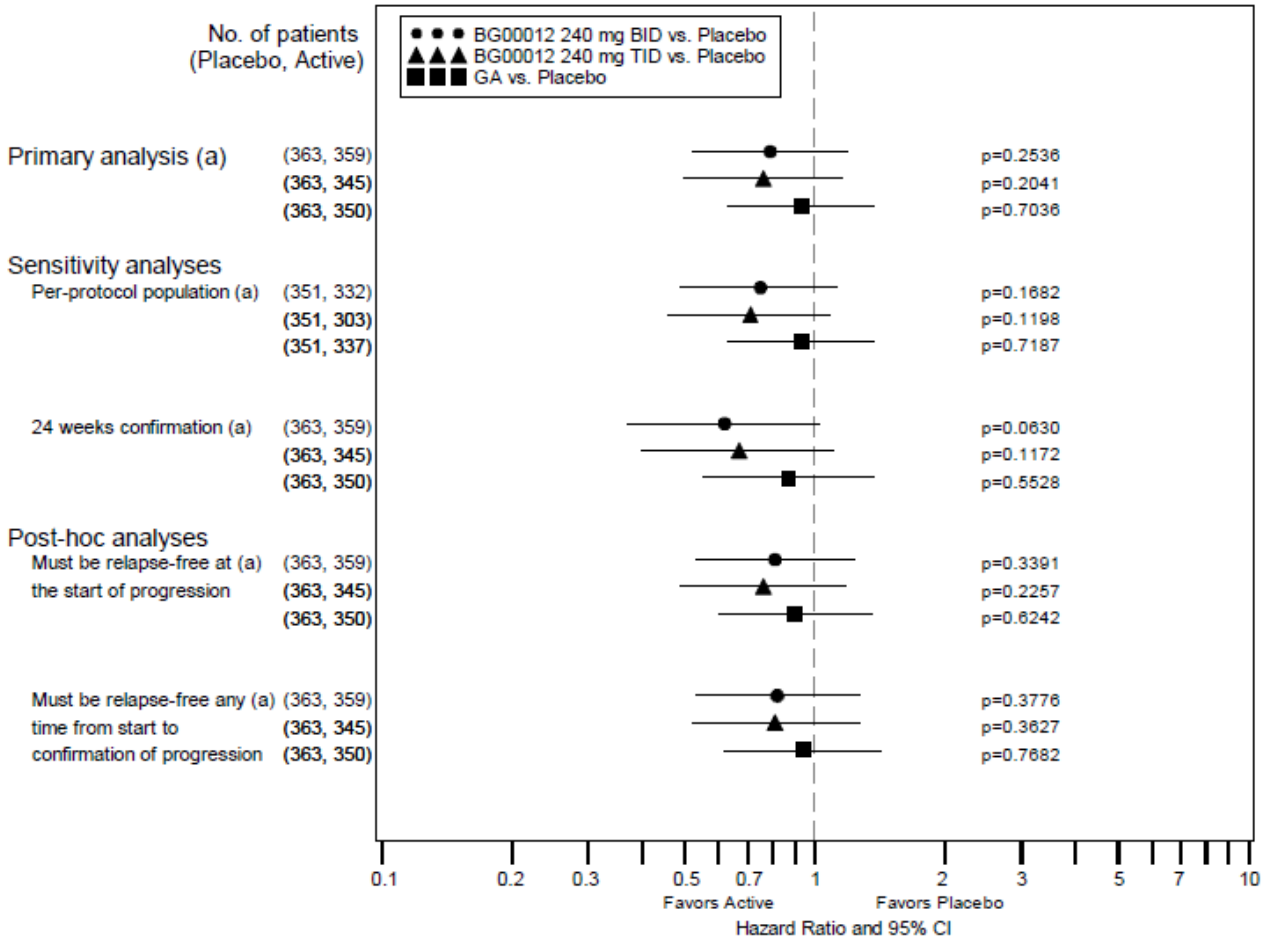
Number of Patients at Risk

Placebo	363	339	317	297	273	254	235	228	149
240 mg BID	359	323	302	283	270	263	257	249	146
240 mg TID	345	309	287	277	269	262	249	238	159
GA	350	326	307	291	279	269	262	249	178

NOTE: Confirmed progression of disability is defined as at least 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS >=1.0 confirmed for 12 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 12 weeks.
(a) P-value and hazard ratio (active/placebo) based on a Cox proportional hazards model, adjusted for age (<40 vs >=40), baseline EDSS and region.
(b) Kaplan-Meier estimate of the proportion of subjects confirmed progression within 2 years.
Abbreviations: NS = comparison with p-value <= 0.050 that is not considered statistically significant due to the applicable closed testing procedure.
* Numbers at risk 5 days prior to Week 96 (earlier window of Week 96 visit) are 205, 220, 222, and 231 for placebo, BG00012 240 mg BID, TID and GA group respectively.
SOURCE: 109MS302/CSR/F-PROG-12WK.SAS DATE: 04NOV2011

図 2.7.6.5.1.3.7.2.4-1 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: 5.3.5.1-3 109MS302, Figure 9



NOTE: The primary, sensitivity and post-hoc analyses were all based on Cox proportional hazards model, adjusted for the same covariates.
(a) Hazard ratio (active/placebo) and 95% CI based on Cox proportional hazards model. The model adjusted for baseline EDSS value, region and baseline age (<40 vs >=40). The sensitivity analyses differ from the primary analyses in the subjects included, or the length of the confirmation, or criteria for confirmation.
SOURCE: 109MS302/CSR/F-PROG-FOREST.SAS
DATE: 04NOV2011

図 2.7.6.5.1.3.7.2.4-2　投与 2 年目の 12 週間持続する障害進行開始までの期間（主解析及び感度分析）

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Figure 25

表 2.7.6.5.1.3.7.2.4-2　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
（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日時点での 109MS303 試験のデータ［ITT 解析対象集団、感度分析］）

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of subjects in ITT population	363	359	345	350
Number of subjects in ITT population for EDSS (a)	363 (100)	359 (100)	345 (100)	350 (100)
Number of subjects progressed	39 (11)	24 (7)	25 (7)	34 (10)
Time (weeks) to progression (b)				
10th percentile	60.1	NA	NA	72.1
25th percentile	NA	NA	NA	NA
50th percentile	NA	NA	NA	NA

NOTE 1: Confirmed progression of disability is defined as at least a 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS >=1.0 confirmed for 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 applicable closed testing procedure.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-PROG-24WK.SAS　　DATE: 28OCT2011

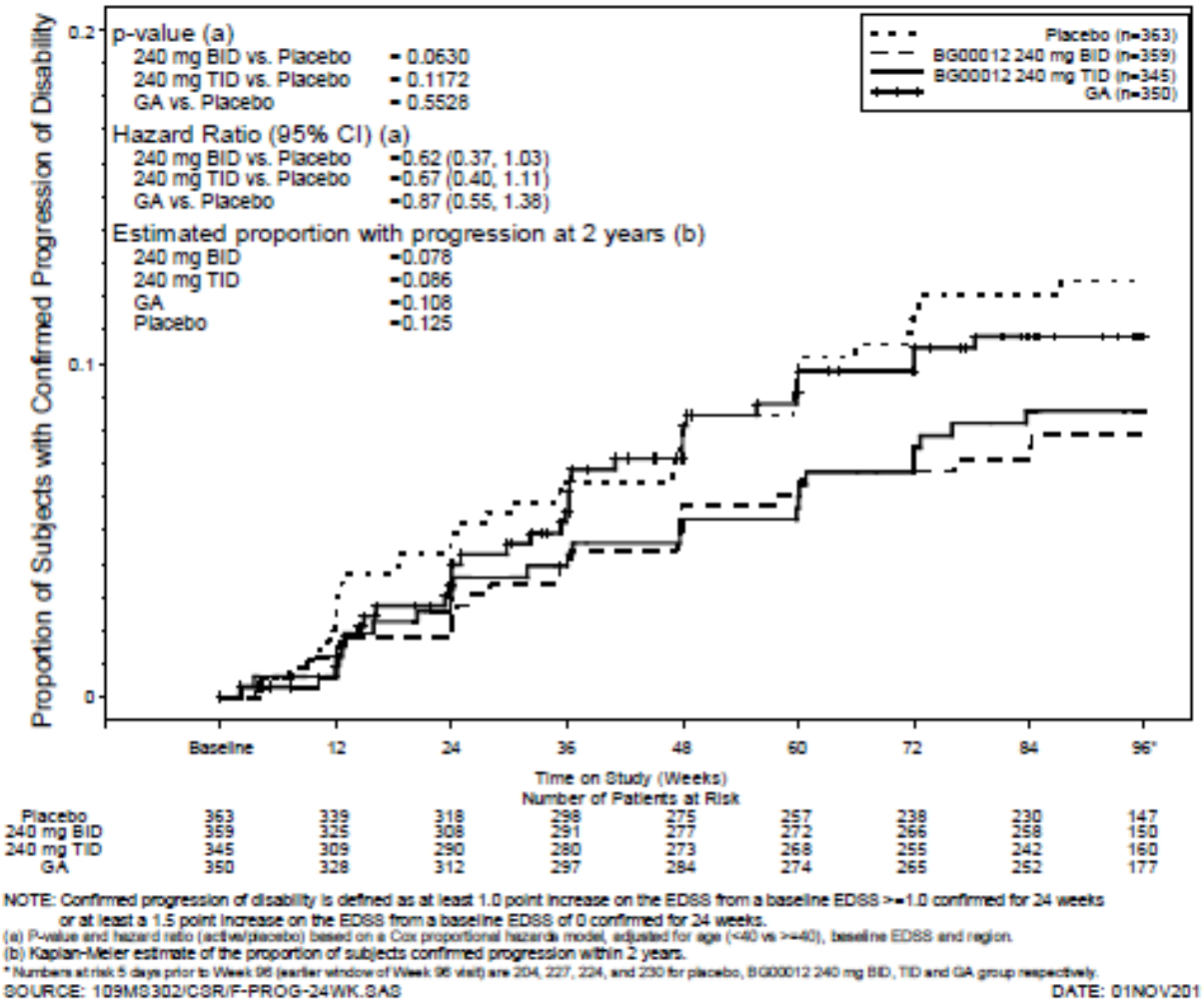
表 2.7.6.5.1.3.7.2.4-2　投与 2 年目の EDSS スコアの上昇から判定した 24 週間持続する障害進行開始までの期間
（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点での 109MS303 試験のデータ［ITT 解析対象集団、感度分析］）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Estimated proportion of subjects with progression at 2-years (b)	0.125	0.078	0.086	0.108
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.62 (0.37, 1.03)	0.67 (0.40, 1.11)	0.87 (0.55, 1.38)
Percentage reduction (active versus placebo) (95% CI) (c)		38.3 (-2.7, 62.9)	33.1 (-10.6, 59.5)	13.0 (-37.8, 45.1)
p-value (compared to placebo) (c)		0.0630	0.1172	0.5528

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 applicable closed testing procedure.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-PROG-24WK.SAS　　DATE: 28OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 119



NOTE: Confirmed progression of disability is defined as at least 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS >=1.0 confirmed for 24 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 24 weeks.
(a) P-value and hazard ratio (active/placebo) based on a Cox proportional hazards model, adjusted for age (<40 vs >=40), baseline EDSS and region.
(b) Kaplan-Meier estimate of the proportion of subjects confirmed progression within 2 years.
* Numbers at risk 5 days prior to Week 96 (earlier window of Week 96 visit) are 204, 227, 224, and 230 for placebo, BG00012 240 mg BID, TID and GA group respectively.
SOURCE: 109MS302/CSR/F-PROG-24WK.SAS
DATE: 01NOV201

図 2.7.6.5.1.3.7.2.4-3　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

（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点での 109MS303 試験のデータ［ITT 解析対象集団］）

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Figure 26

2.7.6.5.1.3.7.3 三次評価項目

2.7.6.5.1.3.7.3.1 有効性の比較（BG00012 対 GA）

投与 2 年目のプラセボに対する BG00012 及び GA のベネフィット／リスクの比較を表 2.7.6.5.1.3.7.3.1-1 に示す。

BG00012 と GA の有効性の比較では、以下に示す通り BG00012 投与により各項目で GA 投与時を上回るさらなる低減（95%CI）が示された。

- GA 群の調整した ARR（0.286）と比較した BG00012 240 mg BID 群及び TID 群の調整した ARR（それぞれ 0.224 及び 0.198）の低下率は、それぞれ 21.6%（95% CI：−4.7, 41.3%）及び 30.7%（95% CI：6.5, 48.7%）であった。
- GA 群の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（8.0 個）と比較した BG00012 240 mg BID 群及び TID 群の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（それぞれ 5.1 個及び 4.7 個）の減少率は、それぞれ 36.4%（95% CI：11.7, 54.1%）及び 40.9%（95% CI：17.9, 57.5%）であった。
- GA 群の新規 T1 低信号病巣数の調整した平均値（4.1 個）と比較した BG00012 240 mg BID 群及び TID 群の新規 T1 低信号病巣数の調整した平均値（それぞれ 3.0 個及び 2.4 個）の減少率は、それぞれ 26.4%（95% CI：−4.3, 48.1%）及び 41.0%（95% CI：16.1, 58.5%）であった。
- GA 群の INEC により確認された再発被験者の割合と比較した BG00012 240 mg BID 群及び TID 群の再発被験者の割合のハザード比から求めた再発リスクの低下率は、それぞれ 7.7%（95% CI：−22.2, 30.2%）及び 22.4%（95% CI：−4.3, 42.3%）であった。
- GA 群の持続的障害進行と比較した BG00012 240 mg BID 群及び TID 群の持続的障害進行のハザード比の低下率は、それぞれ 15.1%（−29.1, 44.2%）及び 17.7%（−26.0, 46.3%）であった。

表 2.7.6.5.1.3.7.3.1-1　投与 2 年目のプラセボに対する BG00012 及び GA のベネフィット／リスクの比較

Page 1 of 3

Endpoint	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of subjects in ITT population	363 (100)	359 (100)	345 (100)	350 (100)
Number of subjects in the MRI cohort	167	169	170	175
Annualized relapse rate(INEC confirmed relapses) at 2 years				
Adjusted annualized relapsed rate	0.401	0.224	0.198	0.286
Pct reduction - active versus placebo		44.0	50.5	28.6
(95% CI)		(26.0, 57.7)	(33.8, 63.1)	(6.9, 45.2)
p-value		<0.0001	<0.0001	0.0128
Pct reduction - BG00012 versus GA		21.6	30.7	
(95% CI)		(-4.7, 41.3)	(6.5, 48.7)	
Number of new or newly enlarging T2 lesions at 2 years (MRI cohort)				
n	139	140	140	153
Adjusted mean	17.4	5.1	4.7	8.0
Pct reduction - active versus placebo		70.7	72.8	53.9
(95% CI)		(59.1, 79.0)	(62.1, 80.5)	(36.6, 66.6)
p-value		<0.0001	<0.0001	<0.0001
Pct reduction - BG00012 versus GA		36.4	40.9	
(95% CI)		(11.7, 54.1)	(17.9, 57.5)	

NOTE: Analysis models for active versus placebo comparisons are described within the individual primary analysis tables of the endpoints. Same models were used for BG00012 versus GA comparisons.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-ENDPOINTS3.SAS　　DATE: 28OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.1-1　投与 2 年目のプラセボに対する BG00012 及び GA のベネフィット／リスクの比較

Page 2 of 3

Endpoint	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of new T1 hypointense lesions (MRI cohort)				
n	139	140	140	154
Adjusted mean	7.0	3.0	2.4	4.1
Pct reduction - active versus placebo		56.9	65.4	41.4
(95% CI)		(38.6, 69.7)	(50.6, 75.8)	(17.6, 58.3)
p-value		<0.0001	<0.0001	0.0021
Pct reduction - BG00012 versus GA		26.4	41.0	
(95% CI)		(-4.3, 48.1)	(16.1, 58.5)	
Proportion of subjects relapsed (INEC confirmed relapses) at 2 years				
Kaplan-Meier estimate	0.410	0.291	0.241	0.321
Hazard ratio - active versus placebo		0.66	0.55	0.71
(95% CI)		(0.51, 0.86)	(0.42, 0.73)	(0.55, 0.92)
Pct reduction - active versus placebo		34.0	44.6	28.6
(95% CI)		(14.1, 49.3)	(26.6, 58.1)	(7.8, 44.6)
p-value		0.0020	<0.0001	0.0097
Pct reduction - BG00012 versus GA		7.7	22.4	
(95% CI)		(-22.2, 30.2)	(-4.3, 42.3)	

NOTE: Analysis models for active versus placebo comparisons are described within the individual primary analysis tables of the endpoints. Same models were used for BG00012 versus GA comparisons.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-ENDPOINTS3.SAS　　DATE: 28OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.1-1　投与 2 年目のプラセボに対する BG00012 及び GA のベネフィット／リスクの比較

Page 3 of 3

Endpoint	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Sustained progression of disability at 2 years				
Kaplan-Meier estimate	0.169	0.128	0.130	0.156
Hazard ratio - active versus placebo		0.79	0.76	0.93
(95% CI)		(0.52, 1.19)	(0.50, 1.16)	(0.63, 1.37)
Pct reduction - active versus placebo		21.4	23.8	7.3
(95% CI)		(-18.8, 47.9)	(-15.9, 49.8)	(-37.2, 37.4)
p-value		0.2536	0.2041	0.7036
Pct reduction - BG00012 versus GA		15.1	17.7	
(95% CI)		(-29.1, 44.2)	(-26.0, 46.3)	

NOTE: Analysis models for active versus placebo comparisons are described within the individual primary analysis tables of the endpoints. Same models were used for BG00012 versus GA comparisons.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-ENDPOINTS3.SAS　　DATE: 28OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 39

2.7.6.5.1.3.7.3.2 投与 1 年目の年間再発率

投与 1 年目の INEC により確認された ARR を表 2.7.6.5.1.3.7.3.2-1 に示す。

BG00012 240 mg BID 群及び TID 群で投与 1 年目の INEC により確認された調整した ARR（プラセボ群で 0.462 に対して、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群でそれぞれ 0.262 及び 0.250）がプラセボ群と比較してそれぞれ 43.3%（p=0.0002）及び 46.0%（p<0.0001）低下した。GA 群で投与 1 年目の INEC により確認された ARR（0.339）がプラセボ群と比較して 26.6%（p=0.0298）低下した。

表 2.7.6.5.1.3.7.3.2-1　投与 1 年目の INEC により確認された ARR（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of subjects in ITT population	363 (100)	359 (100)	345 (100)	350 (100)
Number of subjects with relapses of				
0	252 (69)	291 (81)	285 (83)	271 (77)
1	76 (21)	59 (16)	50 (14)	57 (16)
2	35 (10)	8 (2)	9 (3)	19 (5)
3	0	1 (<1)	0	2 (<1)
>= 4	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Total number of relapses	146	78	72	105
Total number of subject-years followed	312.62	294.69	280.51	300.91

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: 109MS302/CSR/T-ARRI-1STYR.SAS　　DATE: 19OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.2-1　投与 1 年目の INEC により確認された ARR（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Unadjusted annualized relapse rate (a)	0.467	0.265	0.257	0.349
Adjusted annualized relapse rate (95% CI) (b)	0.462 (0.378,0.565)	0.262 (0.204,0.337)	0.250 (0.192,0.324)	0.339 (0.271,0.425)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.567 (0.420,0.766)	0.540 (0.397,0.736)	0.734 (0.555,0.970)
Percentage reduction (active vs. placebo) (95% CI) (b)		43.3 (23.4, 58.0)	46.0 (26.4, 60.3)	26.6 (3.0, 44.5)
p-value (compared to placebo)		0.0002	<0.0001	0.0298

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: 109MS302/CSR/T-ARRI-1STYR.SAS　　DATE: 19OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.2-1　投与 1 年目の INEC により確認された ARR（ITT 解析対象集団）

Page 3 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Subject relapse rate (c)				
n	363	359	345	350
Mean	0.515	0.276	0.336	0.374
SD	0.9447	0.6500	1.2289	0.9254
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 1.084	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Min, Max	0.00, 7.94	0.00, 5.14	0.00, 17.39	0.00, 10.15

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: 109MS302/CSR/T-ARRI-1STYR.SAS　　DATE: 19OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 40

2.7.6.5.1.3.7.3.3 投与 1 年目の再発被験者の割合

投与 1 年目の INEC により確認された再発被験者の割合を表 2.7.6.5.1.3.7.3.3-1 に示す。

投与 1 年目の INEC により確認された再発被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、プラセボ群、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群でそれぞれ 31.8%、20.6%、及び 19.1%であった。BG00012 240 mg BID 群及び TID 群で投与 1 年目の再発のリスクがプラセボ群と比較してそれぞれ 36.8%（p=0.0030）及び 42.5%（p=0.0006）低下した。GA 群の投与 1 年目の INEC により確認された再発率は 23.9%であった。GA 群で投与 1 年目の再発リスクがプラセボ群と比較して 28.7%（p=0.0217）低下した。

表 2.7.6.5.1.3.7.3.3-1　投与 1 年目の INEC により確認された再発被験者の割合（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of subjects in ITT population	363 (100)	359 (100)	345 (100)	350 (100)
Number of subjects relapsed				
Yes	111 (31)	68 (19)	60 (17)	79 (23)
No (Censored) (a)	252 (69)	291 (81)	285 (83)	271 (77)
Estimated proportion of subjects relapsed at (b)				
0 weeks	0.000	0.000	0.000	0.000
12 weeks	0.122	0.095	0.075	0.085
24 weeks	0.231	0.135	0.117	0.139
36 weeks	0.275	0.174	0.160	0.198
48 weeks	0.318	0.206	0.191	0.239
Number of subjects at risk (b)				
0 weeks	363	359	345	350
12 weeks	311	304	292	308

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: 109MS302/CSR/T-RLPSI-1YR.SAS　　DATE: 14OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.3-1　投与 1 年目の INEC により確認された再発被験者の割合（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
24 weeks	265	274	269	281
36 weeks	243	256	249	257
48 weeks	220	241	235	237
Time (weeks) to first relapse (b)				
10 percentile	9.00	14.00	16.71	15.86
25 percentile	29.86	NA	NA	NA
50 percentile (Median)	NA	NA	NA	NA
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (c)		0.63 (0.47, 0.86)	0.58 (0.42, 0.79)	0.71 (0.53, 0.95)
Percentage reduction (active versus placebo) (95% CI) (c)		36.8 (14.5, 53.4)	42.5 (21.2, 58.0)	28.7 (4.8, 46.6)
p-value (compared to placebo) (c)		0.0030	0.0006	0.0217

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: 109MS302/CSR/T-RLPSI-1YR.SAS　　DATE: 14OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 41

2.7.6.5.1.3.7.3.4 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 2.7.6.5.1.3.7.3.4-1 に示す。

投与 2 年目の静注ステロイド療法を要した調整した ARR は、プラセボ群で 0.344 であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群でそれぞれ 0.194 及び 0.176 であった。モデルから得られたプラセボ群に対する再発率比は、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群でそれぞれ 0.564（p=0.0002）及び 0.514（p<0.0001）であった。投与 2 年目における静注ステロイド療法を要した ARR は、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群でそれぞれ 43.6%（p=0.0002）及び 48.6%（p<0.0001）低下した。

投与 2 年目の静注ステロイド療法を要した調整した ARR は、GA 群で 0.256 であり、モデルから得られたプラセボ群に対する再発率比は 0.744（p=0.0404）であった。GA 群で投与 2 年目の静注ステロイド療法を要した調整した ARR がプラセボ群と比較して 25.6%（p=0.0404）低下した。

表 2.7.6.5.1.3.7.3.4-1　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 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of subjects in ITT population	363 (100)	359 (100)	345 (100)	350 (100)
Number of subjects with relapses requiring IV steroid use				
0	233 (64)	277 (77)	276 (80)	254 (73)
1	81 (22)	63 (18)	48 (14)	59 (17)
2	39 (11)	11 (3)	17 (5)	27 (8)
3	8 (2)	7 (2)	3 (<1)	6 (2)
>= 4	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (1)
Total number of relapses requiring IV steroid use	191	110	95	147
Total subject-years followed	561.43	552.99	529.80	569.62

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: 109MS302/CSR/T-ARRSTER-2YR.SAS　　DATE: 14OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.4-1　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 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Unadjusted annualized rate of relapses requiring IV steroid use(a)	0.340	0.199	0.179	0.258
Adjusted annualized rate of relapse requiring IV steroid use (95% CI) (b)	0.344 (0.278,0.424)	0.194 (0.152,0.247)	0.176 (0.136,0.228)	0.256 (0.204,0.320)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.564 (0.418,0.759)	0.514 (0.377,0.699)	0.744 (0.561,0.987)
Percentage reduction (active vs. placebo) (95% CI) (b)		43.6 (24.1, 58.2)	48.6 (30.1, 62.3)	25.6 (1.3, 43.9)
p-value (compared to placebo)		0.0002	<0.0001	0.0404

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: 109MS302/CSR/T-ARRSTER-2YR.SAS　　DATE: 14OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.4-1　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 3 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Subject rate of relapse requiring IV steroid use (c)				
n	363	359	345	350
Mean	0.436	0.238	0.272	0.320
SD	0.8417	0.5795	1.1295	0.8466
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.544	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.537
Min, Max	0.00, 7.94	0.00, 5.14	0.00, 17.39	0.00, 10.15

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: 109MS302/CSR/T-ARRSTER-2YR.SAS　　DATE: 14OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 42

2.7.6.5.1.3.7.3.5 投与 2 年目の MS に関連した入院

投与 2 年目の MS に関連した入院を表 2.7.6.5.1.3.7.3.5-1 に示す。

いずれの投与群においても投与 2 年目の MS に関連した調整した年間入院率は低く、プラセボ群で 0.055 であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群でそれぞれ 0.038 及び 0.028 であり、プラセボ群に対しそれぞれ 32%（p=0.1092）及び 50%（p=0.0098）低下した。

GA 群の投与 2 年目の MS に関連した調整した年間入院率は 0.032 であった。GA 群で投与 2 年目の MS に関連した調整した年間入院率がプラセボ群と比較して 43%（p=0.0282）低下した。

表 2.7.6.5.1.3.7.3.5-1　投与 2 年目の MS に関連した入院（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of subjects in ITT population	363 (100)	359 (100)	345 (100)	350 (100)
Number of subjects with MS-related hospitalization				
0	318 (88)	325 (91)	320 (93)	321 (92)
1	35 (10)	28 (8)	23 (7)	24 (7)
2	8 (2)	6 (2)	2 (<1)	5 (1)
3	2 (<1)	0	0	0
>= 4	0	0	0	0
Total number of MS-related hospitalization	57	40	27	34
Total subject-years followed	561.43	552.99	529.80	569.62
Unadjusted annualized rate of MS-related hospitalization (a)	0.102	0.072	0.051	0.060

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: 109MS302/CSR/T-ARRHOSP-2YR.SAS　　DATE: 17OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.5-1　投与 2 年目の MS に関連した入院（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Adjusted annualized rate of MS-related hospitalization (95% CI) (b)	0.055 (0.036,0.086)	0.038 (0.023,0.061)	0.028 (0.016,0.047)	0.032 (0.019,0.052)
Rate ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.676 (0.419,1.091)	0.499 (0.295,0.846)	0.574 (0.350,0.942)
p-value (compared to placebo)		0.1092	0.0098	0.0282
Subject rate of MS-related hospitalization(c)				
n	363	359	345	350
Mean	0.128	0.079	0.073	0.079
SD	0.4144	0.2866	0.3299	0.3700
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
25th, 75th percentile	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Min, Max	0.00, 3.17	0.00, 2.19	0.00, 2.90	0.00, 4.35

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: 109MS302/CSR/T-ARRHOSP-2YR.SAS　　DATE: 17OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 43

2.7.6.5.1.3.7.3.6 MSFC

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

投与 2 年目の MSFC の z-スコアのベースライン時からの変化量及び推移をそれぞれ表 2.7.6.5.1.3.7.3.6-1 及び図 2.7.6.5.1.3.7.3.6-1 に示す。

投与 2 年目の MSFC の z-スコアのベースライン時からの平均変化量は、プラセボ群で−0.034 であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群でそれぞれ 0.017（p=0.0576）及び 0.018（p=0.1986）であった。経時的な結果により、BG00012 群での改善及びプラセボ群での悪化が示されたが、BG00012 群及びプラセボ群間の差は統計学的にいずれも有意ではなかった。GA 群の投与 2 年目の MSFC の z-スコアの平均変化量は 0.049（プラセボ群に対して p=0.0512）であった。

投与 2 年目の PASAT 3 の z-スコアのベースライン時からの平均変化量は、プラセボ群と比較して BG00012 群の改善傾向を示した。平均変化量は、プラセボ群で 0.094 であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群でそれぞれ 0.130（p=0.1096）及び 0.150（p=0.2368）であった。GA 群の平均変化量は 0.158（p=0.2498）であった。

投与 2 年目の T25FW のベースライン時からの平均変化量は、BG00012 群で改善傾向を示し、プラセボ群と比較して有意な改善を示した。平均変化量は、プラセボ群で−0.239 であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群でそれぞれ−0.133（p=0.1983）及び−0.121（p=0.0380）であった。GA 群の T25FW の z-スコアの平均変化量（−0.073）も BG00012 240 TID 群と同様に、投与 2 年目においてプラセボ群と比較して有意な改善を示した（p=0.0070）。

投与 2 年目の 9HPT の z-スコアのベースライン時からの平均変化量は、プラセボ群で 0.043 であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群、BG00012 240 mg TID 群、及び GA 群でそれぞれ 0.053（p=0.5357）、0.026（p=0.7258）、及び 0.062（p=0.6262）であった。

表 2.7.6.5.1.3.7.3.6-1　投与 2 年目の MSFC の z-スコアのベースライン時からの変化量（ITT 解析対象集団、主解析）

Page 1 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of subjects in ITT population	363	359	345	350
Change from baseline to 2 years (Week 96)				
25-Foot Walk Z-Score				
n	358	351	332	341
Mean	-0.239	-0.133	-0.121	-0.073
SD	1.3508	0.8139	1.4962	1.0217
Median	-0.035	-0.021	-0.028	-0.014
Min, Max	-14.00, 6.29	-9.06, 2.04	-14.24, 14.05	-10.68, 8.65
p-value (a)		0.1983	0.0380	0.0070

NOTE 1: Z-scores were calculated based on a reference population baseline mean of 7.098 and a standard deviation of 7.095 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 47.987 and standard deviation of 11.427 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: 109MS302/CSR/T-MSFCZ-CHG-2YR.SAS　　DATE: 14OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.6-1　投与 2 年目の MSFC の z-スコアのベースライン時からの変化量（ITT 解析対象集団、主解析）

Page 2 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
9 HPT Z-Score				
n	358	351	332	341
Mean	0.043	0.053	0.026	0.062
SD	0.6095	0.5648	0.5529	0.6083
Median	0.033	0.050	0.006	0.068
Min, Max	-2.02, 3.45	-2.64, 2.02	-2.36, 3.09	-2.80, 4.19
p-value (a)		0.5357	0.7258	0.6262

NOTE 1: Z-scores were calculated based on a reference population baseline mean of 7.098 and a standard deviation of 7.095 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 47.987 and standard deviation of 11.427 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: 109MS302/CSR/T-MSFCZ-CHG-2YR.SAS　　DATE: 14OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.6-1　投与 2 年目の MSFC の z-スコアのベースライン時からの変化量（ITT 解析対象集団、主解析）

Page 3 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
PASAT 3 Z-Score				
n	358	350	332	340
Mean	0.094	0.130	0.150	0.158
SD	0.5848	0.6485	0.5675	0.6667
Median	0.088	0.088	0.088	0.088
Min, Max	-2.19, 2.19	-4.11, 2.36	-3.06, 2.10	-2.89, 3.41
p-value (a)		0.1096	0.2368	0.2498

NOTE 1: Z-scores were calculated based on a reference population baseline mean of 7.098 and a standard deviation of 7.095 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 47.987 and standard deviation of 11.427 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: 109MS302/CSR/T-MSFCZ-CHG-2YR.SAS　　DATE: 14OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.6-1　投与 2 年目の MSFC の z-スコアのベースライン時からの変化量（ITT 解析対象集団、主解析）

Page 4 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
MSFC Composite Z-Score				
n	358	350	332	340
Mean	-0.034	0.017	0.018	0.049
SD	0.5611	0.4569	0.6130	0.4906
Median	0.024	0.053	0.043	0.056
Min, Max	-4.81, 2.06	-3.72, 1.30	-5.97, 4.77	-3.73, 2.93
p-value (a)		0.0576	0.1986	0.0512

NOTE 1: Z-scores were calculated based on a reference population baseline mean of 7.098 and a standard deviation of 7.095 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 47.987 and standard deviation of 11.427 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: 109MS302/CSR/T-MSFCZ-CHG-2YR.SAS　　DATE: 14OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 128

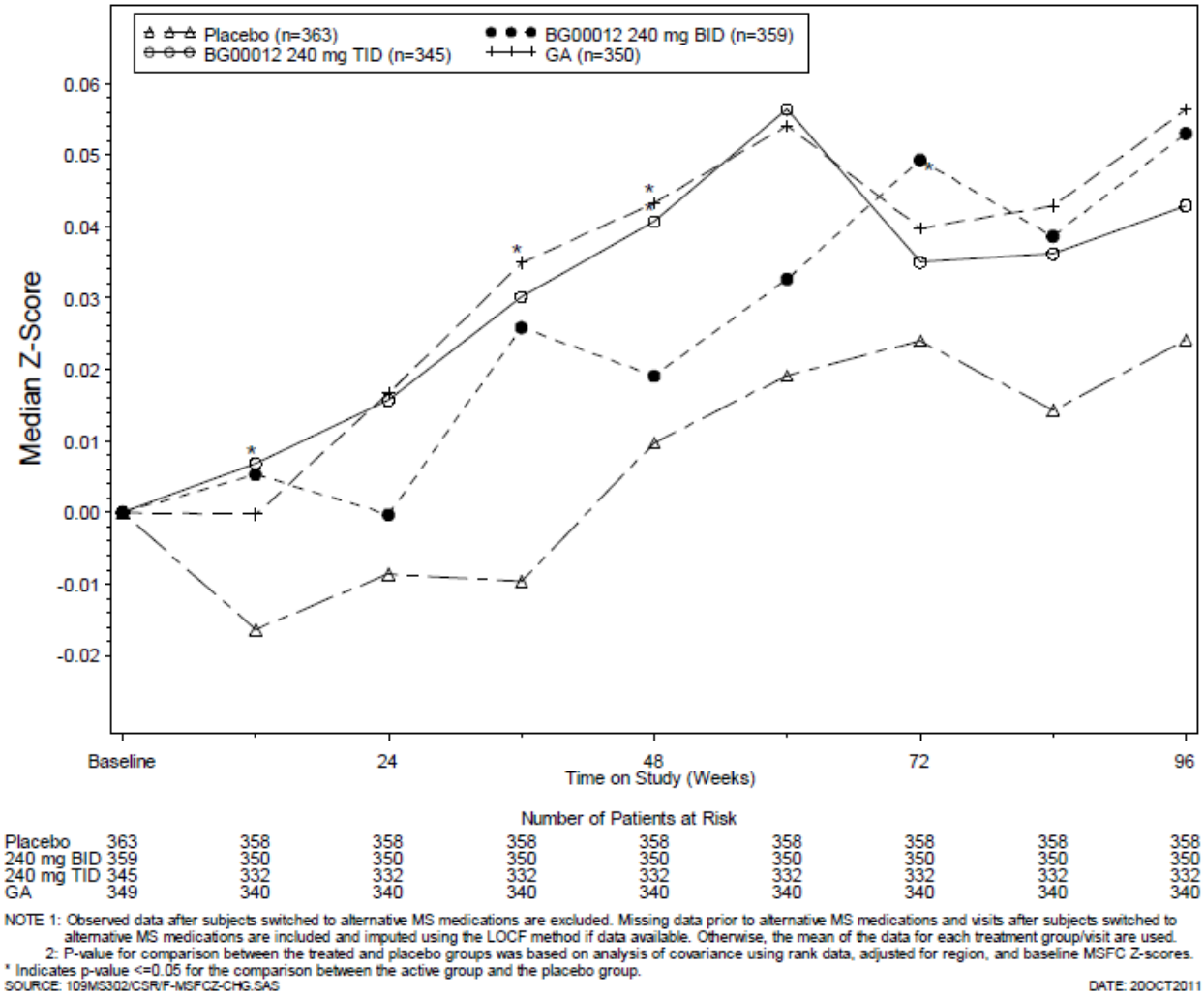


図 2.7.6.5.1.3.7.3.6-1　ベースライン時からの MSFC の z-スコアの推移（ITT 解析対象集団、主解析）

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Figure 11

(2) 認知機能障害の進行開始までの期間

投与 2 年目の認知機能障害の進行開始までの期間を表 2.7.6.5.1.3.7.3.6-2 に示す。

各投与群の 16%未満の被験者で認知機能障害の進行開始（12 週後に確認された PASAT 3 において 0.5 SD の悪化とあらかじめ規定）がみられ、プラセボ群と BG00012 群又は GA 群との差は統計学的に有意ではなかった。

表 2.7.6.5.1.3.7.3.6-2　投与 2 年目の認知機能障害の進行開始までの期間（PASAT 3 における 0.5 SD の低下、12 週間持続［ITT 解析対象集団］）

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of subjects in ITT population	363 (100)	359 (100)	345 (100)	350 (100)
Number of subjects progressed	45 (12)	42 (12)	38 (11)	49 (14)
Time (weeks) to progression (a)				
10th percentile	36.29	48.00	48.00	48.14
25th percentile	NA	NA	NA	NA
50th percentile	NA	NA	NA	NA
Estimated proportion of subjects with progression at 2-years (a)	0.140	0.137	0.130	0.159
Hazard ratio (active/placebo) (95% CI) (b)		0.95 (0.63, 1.45)	0.90 (0.59, 1.39)	1.09 (0.73, 1.64)

NOTE 1: Confirmed progression of disability in cognitive decifit is defined as 0.5 SD decrease from the the baseline PASAT 3 Z-score, 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) 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: 109MS302/CSR/T-PROG-PASAT5SD.SAS　　DATE: 04NOV2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.6-2　投与 2 年目の認知機能障害の進行開始までの期間（PASAT 3 における 0.5 SD の低下、12 週間持続［ITT 解析対象集団］）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Percentage reduction (active versus placebo) (95% CI) (b)		4.5 (-45.4, 37.3)	9.8 (-38.9, 41.4)	-9.4 (-63.9, 27.0)
p-value (compared to placebo) (b)		0.8288	0.6398	0.6644

NOTE 1: Confirmed progression of disability in cognitive decifit is defined as 0.5 SD decrease from the the baseline PASAT 3 Z-score, 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) 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: 109MS302/CSR/T-PROG-PASAT5SD.SAS　　DATE: 04NOV2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 44

2.7.6.5.1.3.7.3.7 VFT

投与 2 年目の VFT スコアにおけるベースライン時からの変化量を表 2.7.6.5.1.3.7.3.7-1 に示す。

BG00012 群及び GA 群のいずれについても Sloan letter チャートの 100%、2.5%、並びに 1.25%レベルのスコアの平均値及び中央値において、プラセボ群と比較してより小さな低下が認められ、VFT でプラセボを上回る改善が示された。しかし、投与 2 年目において投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

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で−0.5 であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群で−0.3（p=0.5858）及び TID 群で−0.2（p=0.6147）であった。2.5%の低コントラストの 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−0.9 であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群で 0.1（p=0.0620）及び TID 群で−0.3（p=0.4685）であった。また、1.25%の低コントラストの 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−1.7 であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群で−0.4（p=0.0526）及び TID 群で−1.5（p=0.7877）であった。

GA 群においては、100%、2.5%、及び 1.25%のコントラストの Sloan letter チャートにおける VFT スコアの平均変化量は、それぞれ 0.1（p=0.1606）、0.0（p=0.1041）、及び−0.9（p=0.3097）であり、プラセボ群との統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.5.1.3.7.3.7-1　投与 2 年目の VFT スコアにおけるベースライン時からの変化量（ITT 解析対象集団、主解析）

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of subjects in ITT population	363	359	345	350
Contrast Level				
100% Chart				
n	363	359	345	350
Mean	-0.5	-0.3	-0.2	0.1
SD	5.49	6.24	6.24	5.49
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-26, 33	-60, 25	-45, 48	-60, 19
p-value (compared to placebo) (a)		0.5858	0.6147	0.1606

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: 109MS302/CSR/T-VFT-CHG-2YR.SAS　　DATE: 11OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.7-1　投与 2 年目の VFT スコアにおけるベースライン時からの変化量（ITT 解析対象集団、主解析）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
2.5% Chart				
n	363	359	344	350
Mean	-0.9	0.1	-0.3	0.0
SD	9.42	8.46	8.72	8.09
Median	-1.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-36, 31	-23, 33	-34, 47	-32, 26
p-value (compared to placebo) (a)		0.0620	0.4685	0.1041
1.25% Chart				
n	362	358	344	348
Mean	-1.7	-0.4	-1.5	-0.9
SD	10.40	10.10	9.82	10.45
Median	-2.0	-1.0	-1.0	0.0
Min, Max	-38, 58	-39, 40	-35, 27	-40, 31
p-value (compared to placebo) (a)		0.0526	0.7877	0.3097

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: 109MS302/CSR/T-VFT-CHG-2YR.SAS　　DATE: 11OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 45

2.7.6.5.1.3.7.3.8 MRI 評価項目

(1) 投与 1 年目の新規 T1 低信号病巣数

各来院時における新規 T1 低信号病巣数を表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-1 に示す。

BG00012 240 mg BID 群及び TID 群では、投与 1 年目における新規 T1 低信号病巣数は、プラセボ群と比較してそれぞれ 41%（p=0.0030）及び 60%（p<0.0001）有意に減少した。

表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-1　各来院時における新規 T1 低信号病巣数（MRI コホート、主解析）

Page 1 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of subjects in MRI cohort	167	169	170	175
Week 48 (new lesions from baseline to Week 48)				
0	36 (26)	64 (46)	67 (48)	63 (41)
1	18 (13)	19 (14)	24 (17)	28 (18)
2	19 (14)	17 (12)	21 (15)	15 (10)
3-4	22 (16)	12 (9)	12 (9)	22 (14)
>=5	44 (32)	28 (20)	16 (11)	26 (17)
n	139	140	140	154
Mean	4.2	2.7	1.6	2.8
SD	5.33	5.30	2.54	5.07
Median	2.0	1.0	1.0	1.0
25th, 75th percentile	0.0, 6.0	0.0, 3.0	0.0, 2.0	0.0, 3.0
Min, Max	0, 27	0, 41	0, 16	0, 33
Adjusted mean (a)	3.7	2.2	1.5	2.6
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.59(0.42, 0.84)	0.40(0.28, 0.57)	0.70(0.50, 0.98)
% reduction (vs placebo) and (95% CI)(a)		41(16, 58)	60(43, 72)	30(2, 50)
p-value (a)		0.0030	<0.0001	0.0402

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

SOURCE: 109MS302/CSR/T-MRI-T1.SAS　　DATE: 24OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-1　各来院時における新規 T1 低信号病巣数（MRI コホート、主解析）

Page 2 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Week 96 (new lesions from Week 48 to Week 96)				
0	44 (32)	90 (64)	96 (69)	86 (56)
1	23 (17)	23 (16)	15 (11)	27 (18)
2	16 (12)	8 (6)	8 (6)	12 (8)
3-4	18 (13)	10 (7)	10 (7)	14 (9)
>=5	38 (27)	9 (6)	11 (8)	15 (10)
n	139	140	140	154
Mean	4.0	1.2	1.1	1.7
SD	5.82	3.61	3.02	3.91
Median	2.0	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 6.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 2.0
Min, Max	0, 28	0, 29	0, 29	0, 29
Adjusted mean (a)	3.3	1.0	0.9	1.5
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.30(0.19, 0.46)	0.29(0.18, 0.45)	0.45(0.29, 0.69)
% reduction (vs placebo) and (95% CI)(a)		70(54, 81)	71(55, 82)	55(31, 71)
p-value (a)		<0.0001	<0.0001	0.0002

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

SOURCE: 109MS302/CSR/T-MRI-T1.SAS　　DATE: 24OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-1　各来院時における新規 T1 低信号病巣数（MRI コホート、主解析）

Page 3 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Week 96 (new lesions from baseline to Week 96)				
0	29 (21)	55 (39)	61 (44)	53 (34)
1	8 (6)	21 (15)	21 (15)	19 (12)
2	10 (7)	15 (11)	19 (14)	22 (14)
3-4	29 (21)	12 (9)	9 (6)	18 (12)
>=5	63 (45)	37 (26)	30 (21)	42 (27)
n	139	140	140	154
Mean	8.1	3.8	2.7	4.5
SD	10.43	6.91	5.09	8.13
Median	4.0	1.0	1.0	2.0
25th, 75th percentile	1.0, 11.0	0.0, 5.0	0.0, 3.0	0.0, 5.0
Min, Max	0, 47	0, 47	0, 45	0, 47
Adjusted mean (a)	7.0	3.0	2.4	4.1
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.43(0.30, 0.61)	0.35(0.24, 0.49)	0.59(0.42, 0.82)
% reduction (vs placebo) and (95% CI)(a)		57(39, 70)	65(51, 76)	41(18, 58)
p-value (a)		<0.0001	<0.0001	0.0021

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

SOURCE: 109MS302/CSR/T-MRI-T1.SAS　　DATE: 24OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 46

(2) 投与 1 年目及び 2 年目の T2 高信号病巣容積

各来院時における T2 高信号病巣容積を表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-2 に示す。

BG00012 240 mg BID 群及び TID 群では、投与 1 年目における T2 高信号病巣容積は、プラセボ群と比較して有意に減少し（それぞれ $p<0.0001$ 及び $p=0.0002$）、投与 2 年目まで継続した（いずれも $p<0.0001$）。

表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-2　各来院時における T2 高信号病巣容積（MRI コホート）

Page 1 of 2

		Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of subjects in MRI cohort		167	169	170	175
Baseline	n	167	169	169	174
	Mean	14594.8	13876.2	12826.5	13788.8
	SD	13267.20	13347.74	13384.51	13562.13
	Median	10822.0	9701.0	7767.0	9434.5
	Min, Max	460, 60595	136, 76147	494, 66553	333, 72727
Week 48 (1 year)	n	139	140	140	153
	Mean	13601.3	12534.7	12557.6	13225.2
	SD	11674.71	11384.34	12458.33	13778.81
	Median	11341.0	9256.5	8006.5	8733.0
	Min, Max	457, 62417	175, 58050	394, 68112	392, 79780
Change from baseline to 1 year	n	139	140	139	153
	Mean	641.2	-756.4	-595.8	-439.6
	SD	3095.81	2284.06	3652.73	3280.77
	Median	367.0	-378.5	-100.0	-259.0
	Min, Max	-18991, 10932	-9812, 8076	-31590, 7062	-12808, 12337
p-value (a)			<0.0001	0.0002	<0.0001

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) on ranked data, adjusted for region and baseline T2 lesion volume.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-MRI-T2VOL.SAS　　DATE: 18OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-2　各来院時における T2 高信号病巣容積（MRI コホート）

Page 2 of 2

		Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Week 96 (2 years)	n	139	140	140	153
	Mean	13742.0	12235.1	12166.1	12568.7
	SD	10332.81	10837.42	10640.00	12406.16
	Median	13742.0	9752.5	11367.5	9158.0
	Min, Max	451, 53884	168, 59615	508, 44852	304, 68443
Change from 1 year to 2 years	n	139	140	140	153
	Mean	248.4	-361.4	-208.5	-340.8
	SD	2377.41	1538.55	1819.63	3145.17
	Median	248.4	-361.4	-208.5	-264.0
	Min, Max	-7355, 11595	-8507, 5207	-6672, 5700	-11337, 16318
p-value (a)			<0.0001	0.0562	0.0026
Change from baseline to 2 years	n	139	140	139	153
	Mean	744.7	-1035.8	-800.5	-946.0
	SD	3662.44	2657.15	3933.29	3766.58
	Median	744.7	-705.5	-347.0	-689.0
	Min, Max	-23104, 17637	-13758, 9958	-29064, 7788	-11537, 24796
p-value (a)			<0.0001	<0.0001	<0.0001

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) on ranked data, adjusted for region and baseline T2 lesion volume.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-MRI-T2VOL.SAS　　DATE: 18OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 141

(3) 投与 1 年目及び 2 年目の Gd 造影病巣容積

各来院時における Gd 造影病巣容積を表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-3 に示す。

BG00012 240 mg BID 群及び TID 群では、投与初期の 6 ヵ月目における Gd 造影病巣容積は、プラセボ群と比較して有意に減少した（$p<0.0001$ 及び $p=0.0085$）。その投与効果は、投与 2 年目まで継続した（$p<0.0001$ 及び $p=0.1151$）。ベースライン時から投与 1 年目の結果も、投与 6 ヵ月目で観察されたものと同様であった（いずれも $p<0.0001$）。

表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-3　各来院時における Gd 造影病巣容積（MRI コホート）

Page 1 of 3

		Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of subjects in MRI cohort		167	169	170	175
Baseline	n	166	168	166	175
	Mean	226.3	290.9	235.0	311.8
	SD	562.94	789.78	787.12	920.65
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0
	Min, Max	0, 3791	0, 6462	0, 7319	0, 8114
Week 24	n	144	147	144	161
	Mean	142.6	46.0	30.9	162.5
	SD	488.39	179.60	106.70	686.12
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0
	Min, Max	0, 5301	0, 1241	0, 893	0, 7697
Change from baseline to Week 24	n	143	147	142	161
	Mean	-31.1	-284.5	-184.5	-91.7
	SD	506.99	805.53	745.04	560.41
	Median	0.0	-21.0	0.0	0.0
	Min, Max	-3316, 3987	-5818, 1241	-7319, 400	-2686, 2905
p-value (a)			<0.0001	0.0085	0.0764

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) on ranked data, adjusted for region and baseline Gd lesion volume.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-MRI-GDVOL.SAS　　DATE: 21OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-3　各来院時における Gd 造影病巣容積（MRI コホート）

Page 2 of 3

		Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Week 48 (1 year)	n	144	147	144	161
	Mean	188.2	27.0	55.4	77.0
	SD	435.94	101.19	235.55	244.64
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0
	Min, Max	0, 4197	0, 834	0, 1994	0, 1849
Change from baseline to 1 year	n	143	147	142	161
	Mean	31.2	-321.4	-162.1	-181.7
	SD	529.48	807.79	674.31	611.95
	Median	0.0	-37.0	0.0	0.0
	Min, Max	-3496, 4132	-5946, 724	-6070, 1013	-4008, 1720
p-value (a)			<0.0001	<0.0001	<0.0001

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) on ranked data, adjusted for region and baseline Gd lesion volume.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-MRI-GDVOL.SAS　　DATE: 21OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-3　各来院時における Gd 造影病巣容積（MRI コホート）

Page 3 of 3

		Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Week 96 (2 years)	n	144	147	144	161
	Mean	140.8	35.9	42.0	45.6
	SD	338.16	128.46	148.97	135.77
	Median	20.0	0.0	0.0	0.0
	Min, Max	0, 2656	0, 1184	0, 1261	0, 983
Change from 1 year to 2 years	n	144	147	144	161
	Mean	-16.6	19.6	-19.9	-14.9
	SD	337.48	133.95	258.59	193.95
	Median	-15.8	0.0	0.0	0.0
	Min, Max	-1044, 2467	-574, 1048	-1714, 1149	-1663, 918
p-value (a)			<0.0001	0.0244	0.0057
Change from baseline to 2 years	n	143	147	142	161
	Mean	-7.2	-251.8	-181.7	-202.5
	SD	448.59	595.55	738.54	573.45
	Median	0.0	-61.0	0.0	-21.0
	Min, Max	-3570, 2656	-3655, 1074	-7219, 773	-4943, 643
p-value (a)			<0.0001	0.1151	0.0031

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) on ranked data, adjusted for region and baseline Gd lesion volume.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-MRI-GDVOL.SAS　　DATE: 21OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 144

(4) 投与 1 年目及び 2 年目の T1 低信号病巣容積

各来院時における T1 低信号病巣容積を表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-4 に示す。

T1 低信号病巣容積の増加が全ての投与群で認められたが、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群での増加は投与 1 年目で数値的に小さく（それぞれ p=0.2607 及び p=0.6719）、投与 2 年目ではプラセボ群と比較して有意に小さかった（それぞれ p=0.0022 及び p=0.0011）。

表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-4　各来院時における T1 低信号病巣容積（MRI コホート）

Page 1 of 2

		Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of subjects in MRI cohort		167	169	170	175
Baseline	n	166	168	166	175
	Mean	3722.2	3594.0	3135.0	3337.5
	SD	5261.88	5180.89	4606.49	4729.48
	Median	1762.5	1472.5	1368.0	1344.0
	Min, Max	0, 32636	0, 30903	0, 32218	0, 28852
Week 48 (1 year)	n	139	140	140	154
	Mean	3745.4	3329.5	3569.5	3245.2
	SD	5509.00	4541.46	5139.88	4462.43
	Median	1871.0	1657.0	1829.0	1328.0
	Min, Max	0, 33014	0, 29530	0, 39195	0, 26480
Change from baseline to 1 year	n	138	140	138	154
	Mean	179.9	154.6	180.9	81.5
	SD	1054.51	1253.73	1117.33	1258.38
	Median	67.5	3.5	22.0	2.5
	Min, Max	-2717, 6223	-2212, 10956	-3614, 6977	-5152, 6426
p-value (a)			0.2607	0.6719	0.1412

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) on ranked data, adjusted for region and baseline T1 hypointense lesion volume.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-MRI-T1VOL.SAS　　DATE: 18OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-4　各来院時における T1 低信号病巣容積（MRI コホート）

Page 2 of 2

		Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Week 96 (2 years)	n	139	140	140	154
	Mean	3878.0	3352.1	3421.9	3393.6
	SD	4684.08	4154.05	3851.61	4360.81
	Median	3878.0	2125.0	2681.5	1884.5
	Min, Max	0, 33114	0, 28492	0, 17922	0, 21863
Change from baseline to 2 years	n	138	140	138	154
	Mean	342.4	198.1	190.7	214.7
	SD	878.46	1380.00	1204.16	1389.03
	Median	335.7	92.0	64.0	79.0
	Min, Max	-2866, 4989	-5746, 9918	-5908, 5956	-4604, 7646
p-value (a)			0.0022	0.0011	0.0009

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) on ranked data, adjusted for region and baseline T1 hypointense lesion volume.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-MRI-T1VOL.SAS　　DATE: 18OCT2011
Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 145

(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

各来院時における新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数を表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-5 に示す。

BG00012 240 mg BID 群及び TID 群で投与 1 年目における新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数はプラセボ群と比較して少なかった。調整した平均病巣数の比は、プラセボ群と比較してそれぞれ 67%及び 70%（いずれも $p<0.0001$）と、有意な減少を示した。

表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-5　各来院時における新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数（MRI コホート、主解析）

Page 1 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of subjects in MRI cohort	167	169	170	175
Week 48 (new lesions from baseline to Week 48)				
0	24 (17)	50 (36)	58 (41)	45 (29)
1	10 (7)	30 (21)	20 (14)	28 (18)
2	9 (6)	9 (6)	15 (11)	13 (8)
3	6 (4)	13 (9)	11 (8)	17 (11)
>=4	90 (65)	38 (27)	36 (26)	50 (33)
n	139	140	140	153
Mean	10.6	3.5	2.9	5.6
SD	13.62	6.17	4.57	12.06
Median	6.0	1.0	1.0	2.0
25th, 75th percentile	2.0, 14.0	0.0, 4.0	0.0, 4.0	0.0, 4.0
Min, Max	0, 67	0, 42	0, 24	0, 101
Adjusted mean (a)	9.5	3.1	2.8	4.6
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.33(0.24, 0.46)	0.30(0.21, 0.42)	0.48(0.35, 0.67)
% reduction (vs placebo) and (95% CI)(a)		67(54, 76)	70(58, 79)	52(33, 65)
p-value (a)		<0.0001	<0.0001	<0.0001

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.
(a) Percentage reduction, 95% CI and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T2 lesions.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-MRI-T2.SAS　　DATE: 24OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-5　各来院時における新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数（MRI コホート、主解析）

Page 2 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Week 96 (new lesions from Week 48 to Week 96)				
0	29 (21)	70 (50)	66 (47)	68 (44)
1	10 (7)	29 (21)	27 (19)	26 (17)
2	8 (6)	11 (8)	10 (7)	11 (7)
3	15 (11)	6 (4)	11 (8)	7 (5)
>=4	77 (55)	24 (17)	26 (19)	41 (27)
n	139	140	140	153
Mean	9.4	2.2	2.3	4.1
SD	13.14	5.35	4.84	9.15
Median	4.0	0.5	1.0	1.0
25th, 75th percentile	1.0, 11.0	0.0, 2.0	0.0, 3.0	0.0, 4.0
Min, Max	0, 67	0, 42	0, 39	0, 70
Adjusted mean (a)	8.0	2.0	1.9	3.4
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.24(0.17, 0.36)	0.24(0.16, 0.35)	0.43(0.30, 0.62)
% reduction (vs placebo) and (95% CI)(a)		76(64, 83)	76(65, 84)	57(38, 70)
p-value (a)		<0.0001	<0.0001	<0.0001

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.
(a) Percentage reduction, 95% CI and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T2 lesions.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-MRI-T2.SAS　　DATE: 24OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-5　各来院時における新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数（MRI コホート、主解析）

Page 3 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Week 96 (new lesions from baseline to Week 96)				
0	17 (12)	38 (27)	43 (31)	36 (24)
1	7 (5)	24 (17)	21 (15)	22 (14)
2	4 (3)	16 (11)	13 (9)	12 (8)
3	5 (4)	11 (8)	12 (9)	9 (6)
>=4	106 (76)	51 (36)	51 (36)	74 (48)
n	139	140	140	153
Mean	19.9	5.7	5.1	9.6
SD	25.27	11.07	8.73	19.11
Median	11.0	2.0	2.0	3.0
25th, 75th percentile	4.0, 26.0	0.0, 5.5	0.0, 6.0	1.0, 9.0
Min, Max	0, 119	0, 84	0, 63	0, 119
Adjusted mean (a)	17.4	5.1	4.7	8.0
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.29(0.21, 0.41)	0.27(0.20, 0.38)	0.46(0.33, 0.63)
% reduction (vs placebo) and (95% CI)(a)		71(59, 79)	73(62, 80)	54(37, 67)
p-value (a)		<0.0001	<0.0001	<0.0001

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Observed data after subjects switched to alternative MS medications are excluded. Missing data prior to alternative MS medications and visits after subjects switched to alternative MS medications are included and imputed using the constant rate assumption.
(a) Percentage reduction, 95% CI and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for region and baseline volume of T2 lesions.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-MRI-T2.SAS　　DATE: 24OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 107

(6) 投与 1 年目及び 2 年目の Gd 造影病巣数

各来院時における Gd 造影病巣数を表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-6 に示す。

プラセボ群と比較して、BG00012 群で Gd 造影病巣数が有意に減少し、その効果は投与 6 ヵ月目（いずれも $p<0.0001$）から認められ、投与 1 年目（いずれも $p<0.0001$）及び投与 2 年目（それぞれ $p<0.0001$ 及び $p=0.0001$）まで継続した。

表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-6　各来院時における Gd 造影病巣数（MRI コホート、主解析）

Page 1 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of subjects in MRI cohort	167	169	170	175
Week 24				
0	82 (57)	117 (80)	112 (78)	108 (67)
1	24 (17)	15 (10)	17 (12)	26 (16)
2	10 (7)	8 (5)	9 (6)	8 (5)
3-4	12 (8)	4 (3)	3 (2)	9 (6)
>=5	16 (11)	3 (2)	3 (2)	10 (6)
n	144	147	144	161
Mean	1.7	0.5	0.5	1.6
SD	3.89	1.46	1.18	7.48
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 2.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 1.0
Min, Max	0, 36	0, 11	0, 9	0, 88

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 NOCB (for skipped Week 24 or Week 48 visit).
(a) Odds ratio, percentage reduction and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on ordinal logistic regression, adjusted for region and baseline number of GD lesions.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-MRI-GD.SAS　　DATE: 01NOV2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-6　各来院時における Gd 造影病巣数（MRI コホート、主解析）

Page 2 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Odds ratio (95% CI) (a)		0.20(0.11, 0.34)	0.31(0.18, 0.52)	0.58(0.37, 0.92)
Percentage reduction (active vs. placebo) (95% CI) (a)		80.5 (65.6, 88.9)	69.3 (48.3, 81.8)	42.1 (8.2, 63.4)
p-value (a)		<0.0001	<0.0001	0.0201

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 NOCB (for skipped Week 24 or Week 48 visit).
(a) Odds ratio, percentage reduction and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on ordinal logistic regression, adjusted for region and baseline number of GD lesions.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-MRI-GD.SAS　　DATE: 01NOV2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-6　各来院時における Gd 造影病巣数（MRI コホート、主解析）

Page 3 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Week 48				
0	79 (55)	126 (86)	118 (82)	117 (73)
1	22 (15)	8 (5)	14 (10)	24 (15)
2	10 (7)	7 (5)	4 (3)	7 (4)
3-4	10 (7)	3 (2)	6 (4)	5 (3)
>=5	23 (16)	3 (2)	2 (1)	8 (5)
n	144	147	144	161
Mean	2.2	0.4	0.4	0.7
SD	5.60	1.58	1.07	1.86
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 2.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 1.0
Min, Max	0, 47	0, 16	0, 7	0, 15
Odds ratio (95% CI) (a)		0.13(0.07, 0.23)	0.23(0.13, 0.39)	0.37(0.23, 0.59)
Percentage reduction (active vs. placebo) (95% CI) (a)		87.3 (76.7, 93.1)	77.4 (61.2, 86.8)	63.1 (40.5, 77.1)
p-value (a)		<0.0001	<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 NOCB (for skipped Week 24 or Week 48 visit).
(a) Odds ratio, percentage reduction and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on ordinal logistic regression, adjusted for region and baseline number of GD lesions.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-MRI-GD.SAS　　DATE: 01NOV2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-6　各来院時における Gd 造影病巣数（MRI コホート、主解析）

Page 4 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Week 96				
0	88 (61)	118 (80)	116 (81)	124 (77)
1	25 (17)	16 (11)	16 (11)	19 (12)
2	8 (6)	4 (3)	7 (5)	6 (4)
3-4	3 (2)	4 (3)	4 (3)	3 (2)
>=5	20 (14)	5 (3)	1 (<1)	9 (6)
n	144	147	144	161
Mean	2.0	0.5	0.4	0.7
SD	5.59	1.67	1.18	1.75
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 47	0, 16	0, 11	0, 9
Odds ratio (95% CI) (a)		0.26(0.15, 0.46)	0.35(0.20, 0.59)	0.39(0.24, 0.65)
Percentage reduction (active vs. placebo) (95% CI) (a)		73.6 (54.0, 84.8)	65.2 (40.7, 79.6)	60.7 (35.0, 76.3)
p-value (a)		<0.0001	0.0001	0.0003

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 NOCB (for skipped Week 24 or Week 48 visit).
(a) Odds ratio, percentage reduction and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on ordinal logistic regression, adjusted for region and baseline number of GD lesions.

SOURCE: 109MS302/CSR/T-MRI-GD.SAS　　DATE: 01NOV2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 147

(7) 脳萎縮

各来院時における投与 6 ヵ月から 2 年目までの脳容積変化率（PBVC）を表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-7 に示す。

投与 6 ヵ月から 2 年目までの PBVC の中央値がプラセボ群で−0.765%であったのに対し、BG00012 BID 群及び TID 群ではそれぞれ−0.720%（p=0.8306）及び−0.745%（p=0.5621）であった。

ベースライン時から投与 2 年目までの PBVC は、プラセボ群（-0.945%）と比較して BG00012 BID 群（−0.660%［p=0.0645］）及び TID 群（−0.750%［p=0.2636］）及び GA 群（−0.960［p=0.8802］）で低かったが、その差は統計学的に有意ではなかった（5.3.5.1-3 109MS302, Table 47）。

表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-7　投与 6 ヵ月から 2 年目までの PBVC（MRI コホート）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of subjects in MRI cohort	167	169	170	175
Percentage change from Week 24 to Week 48 (1 year)				
n	144	147	144	161
Mean	-0.186	-0.408	-0.229	-0.279
SD	0.8039	0.7251	0.6260	0.6936
Median	-0.205	-0.250	-0.270	-0.280
Min, Max	-2.70, 3.28	-4.60, 0.66	-2.24, 2.00	-2.71, 1.76
p-value (a)		0.0857	0.4636	0.1190
Percentage change from Week 24 to Week 96 (2 years)				
n	144	147	144	161
Mean	-0.801	-0.886	-0.636	-0.645
SD	1.4016	1.7165	1.4250	1.4064
Median	-0.765	-0.720	-0.745	-0.640
Min, Max	-7.26, 3.78	-13.80, 3.15	-7.15, 5.94	-5.94, 5.28
p-value (a)		0.8306	0.5621	0.7063

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: 109MS302/CSR/T-MRI-MTR-PBVC.SAS　　DATE: 21OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 151

(8) 投与 1 年目及び 2 年目の MTR（全脳の MTR）

各来院時における全脳の MTR におけるベースライン時からの変化率を表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-8 に示す。

投与 2 年目におけるベースライン時からの全脳の MTR の変化率の範囲は、プラセボ群で−16.4～36.5%、BG00012 240 mg BID 群では−33.5～22.8%、BG00012 240 mg TID 群では−33.0～29.9%の幅であった。ベースライン時からの MTR の平均変化率はプラセボ群で 0.393%、BG00012 240 mg BID 群で−0.853%（p=0.0640）、BG00012 240 mg TID 群で−0.665%（p=0.1078）であった。投与 1 年目でも同様の結果が認められた。

MTR データは大きな変動があり、意味のある解析結果を得ることはできなかった。投与 1 年目及び 2 年目において、BG00012 群及び GA 群の中央値は比較的変わらず、プラセボ群も同様であった。

表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-8　各来院時における全脳の MTR の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	GA
Number of subjects in MRI cohort	167	169	170	175
1 year (Week 48)				
n	132	129	127	141
Mean	-0.044	-0.804	-0.588	0.228
SD	5.3710	3.4478	5.9593	6.1332
Median	-0.307	-0.495	-0.251	0.000
Min, Max	-18.89, 33.20	-21.44, 10.32	-29.63, 32.01	-19.81, 54.50
p-value (a)		0.2607	0.4082	0.7253
2 years (Week 96)				
n	132	129	127	141
Mean	0.393	-0.853	-0.665	-0.018
SD	5.1677	4.9050	5.2614	5.8727
Median	0.316	-0.444	-0.327	-0.018
Min, Max	-16.43, 36.46	-33.45, 22.76	-33.02, 29.86	-19.45, 57.77
p-value (a)		0.0640	0.1078	0.4708

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: 109MS302/CSR/T-MRI-MTR-PCHG.SAS　　DATE: 14OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 48

(9) Gd 造影病巣の T1 低信号病巣への転換

投与 2 年目における投与 24 及び 48 週目までに発生した Gd 造影病巣の T1 低信号病巣（ブラックホール）への転換を表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-9 に示す。

投与 2 年目において、最初の投与 24 及び 48 週目までに発生した Gd 造影病巣のうち、プラセボ群では 52%がブラックホールに転換したのに対し、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群ではそれぞれ 55%（p=0.6954）及び 54%（p=0.7503）であった。

表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-9　投与 2 年目における投与 24 及び 48 週目までに発生した Gd 造影病巣の T1 低信号病巣（ブラックホール）への転換（MRI コホート）

Page 1 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of subjects in MRI cohort	167	169	170	175
Week 24				
Number of subjects with Gd lesions	50	26	27	44
Total number of Gd lesions	189 (100)	65 (100)	57 (100)	222 (100)
Total converted to black holes at Week 96	103 (54)	40 (62)	32 (56)	103 (46)
Odds ratio (95% CI) (a)		1.40 (0.78, 2.50)	1.15 (0.60, 2.23)	0.80 (0.49, 1.31)
p-value (a)		0.2636	0.6725	0.3671

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded, based on the alternative MS meds status at Week 24 or 48.
3: Only subjects with Gd lesions at Week 24 or 48 and followed to Week 96 are included in the analysis.
(a) P-value for comparison between the active and placebo groups, based on logistic regression on the lesions level based on the GEE (Generalized Estimating Equation method which accounts for correlation of lesions within the same subject), and adjusted for baseline number of Gd lesions and visit(Week 24 and 48 combined data only).

SOURCE: 109MS302/CSR/T-MRI-GD-BH.SAS　　DATE: 06DEC2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-9　投与 2 年目における投与 24 及び 48 週目までに発生した Gd 造影病巣の T1 低信号病巣（ブラックホール）への転換（MRI コホート）

Page 2 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Week 48				
Number of subjects with Gd lesions	53	15	22	35
Total number of Gd lesions	223 (100)	33 (100)	47 (100)	79 (100)
Total converted to black holes at Week 96	113 (51)	14 (42)	24 (51)	41 (52)
Odds ratio (95% CI) (a)		0.65 (0.24, 1.77)	1.01 (0.51, 1.98)	0.98 (0.51, 1.86)
p-value (a)		0.3953	0.9795	0.9448

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded, based on the alternative MS meds status at Week 24 or 48.
3: Only subjects with Gd lesions at Week 24 or 48 and followed to Week 96 are included in the analysis.

(a) P-value for comparison between the active and placebo groups, based on logistic regression on the lesions level based on the GEE (Generalized Estimating Equation method which accounts for correlation of lesions within the same subject), and adjusted for baseline number of Gd lesions and visit(Week 24 and 48 combined data only).

SOURCE: 109MS302/CSR/T-MRI-GD-BH.SAS　　DATE: 06DEC2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.8-9　投与 2 年目における投与 24 及び 48 週目までに発生した Gd 造影病巣の T1 低信号病巣（ブラックホール）への転換（MRI コホート）

Page 3 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Week 24 and 48 Combined				
Number of subjects with Gd lesions	74	34	36	56
Total number of Gd lesions	412 (100)	98 (100)	104 (100)	301 (100)
Total converted to black holes at Week 96	216 (52)	54 (55)	56 (54)	144 (48)
Odds ratio (95% CI) (a)		1.12 (0.64, 1.95)	1.08 (0.67, 1.75)	0.83 (0.55, 1.25)
p-value (a)		0.6954	0.7503	0.3634

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded, based on the alternative MS meds status at Week 24 or 48.
3: Only subjects with Gd lesions at Week 24 or 48 and followed to Week 96 are included in the analysis.

(a) P-value for comparison between the active and placebo groups, based on logistic regression on the lesions level based on the GEE (Generalized Estimating Equation method which accounts for correlation of lesions within the same subject), and adjusted for baseline number of Gd lesions and visit(Week 24 and 48 combined data only).

SOURCE: 109MS302/CSR/T-MRI-GD-BH.SAS　　DATE: 06DEC2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 49

2.7.6.5.1.3.7.3.9 患者報告評価票

VAS 及び SF-36 の患者報告評価票より、BG00012 群及び GA 群の被験者における身体的側面及び身体機能の改善傾向が示された。

(1) VAS スコアによる健康感

投与 2 年目の VAS スコアのベースライン時からの平均変化量は、プラセボ群で−3.9 であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群、並びに GA 群でそれぞれ 0.3（p=0.0003）、−0.3（p=0.0025）及び 2.1（p<0.0001）であった（表 2.7.6.5.1.3.7.3.9-1）。

表 2.7.6.5.1.3.7.3.9-1　健康感：投与 2 年目の VAS スコアのベースライン時からの変化量（ITT 解析対象集団、主解析）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of subjects in ITT population	363	359	345	350
n	355	351	338	343
Mean	-3.9	0.3	-0.3	2.1
SD	21.24	22.01	20.64	22.32
Median	-3.5	1.0	-1.0	1.0
Min, Max	-73, 71	-77, 63	-69, 88	-68, 88
p-value (compared to placebo) (a)		0.0003	0.0025	<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: 109MS302/CSR/T-VAS-CHG-2YR.SAS　　DATE: 11OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 50

(2) SF-36

プラセボ群、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群のベースライン時の身体的健康度スコアの平均値はそれぞれ 42.94、43.07、及び 43.02 であった（5.3.5.1-3 109MS302, Table 158）。投与 2 年目のベースライン時からの平均変化量は、プラセボ群で−0.71 であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群でそれぞれ 0.49（p=0.0217）及び 0.33（p=0.0519）であった（身体的側面及び身体機能において、BG00012 240 mg BID 群で有意な改善及び BG00012 240 mg BID 群で改善傾向を示した［表 2.7.6.5.1.3.7.3.9-2］）。投与 2 年目の、BG00012 240 mg BID 群における身体機能（p=0.0250）、日常役割機能（身体、p=0.0348）及び全体的健康感（p=0.0243）、並びに BG00012 240 mg TID 群における身体機能（p=0.0022）及び日常役割機能（精神、p=0.0426）の各下位尺度で、プラセボ群に対して BG00012 群で有意差が認められた。

プラセボ群、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群のベースライン時の精神的健康度スコアの平均値はそれぞれ 44.76、45.42、及び 44.90 であった（5.3.5.1-3 109MS302, Table 158）。投与 2 年目において、精神的健康度のベースライン時からの平均変化量はプラセボ群で−0.07 であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群でそれぞれ 0.45（p=0.1671）及び 0.11（p=0.6868）であった（精神的な健康状態にわずかな変化若しくは変化なしであったことを示す）。BG00012 群及びプラセボ群間の差は統計学的に有意ではなかったが、プラセボ群と比較して、BG00012 群の精神的な健康状態の改善傾向が示された（表 2.7.6.5.1.3.7.3.9-2）。

GA 群の結果は BG00012 群の結果と同様であった。ベースライン時の身体的及び精神的健康度スコアの平均値はそれぞれ 43.19 及び 44.77 であった。投与 2 年目の身体的及び精神的健康度スコアの平均値の増加量はそれぞれ 0.42（プラセボ群に対して p=0.0259）及び 0.20（p=0.6487）であった（表 2.7.6.5.1.3.7.3.9-2）。GA 群のプラセボ群に対する有意差は、投与 2 年目の身体機能（p=0.0236）、体の痛み（p=0.0133）及び全体的健康感（p=0.0317）の各下位尺度でも認められた。

表 2.7.6.5.1.3.7.3.9-2　投与 2 年目の SF-36 のスコアのベースライン時からの変化量（ITT 解析対象集団、主解析）

Page 1 of 5

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of subjects in ITT population	363	359	345	350
SF-36 Physical Functioning Score				
n	352	349	332	339
Mean	-2.15	0.77	1.71	0.27
SD	18.949	18.915	18.280	16.472
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-75.0, 80.0	-85.0, 80.0	-50.0, 70.0	-70.0, 75.0
p-value (compared to placebo) (a)		0.0250	0.0022	0.0236
SF-36 Role-Physical Score				
n	351	348	330	338
Mean	-2.24	3.15	0.98	0.31
SD	36.683	39.285	40.025	37.040
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-100.0, 100.0	-100.0, 100.0	-100.0, 100.0	-100.0, 100.0
p-value (compared to placebo) (a)		0.0348	0.1525	0.4332

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: 109MS302/CSR/T-SF36-CHG-2YR.SAS　　DATE: 11OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.9-2　投与 2 年目の SF-36 のスコアのベースライン時からの変化量（ITT 解析対象集団、主解析）

Page 2 of 5

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
SF-36 Bodily-Pain Score				
n	351	349	333	339
Mean	-1.28	0.15	1.57	2.30
SD	21.761	23.289	21.097	21.797
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-78.0, 68.0	-79.0, 69.0	-59.0, 62.0	-60.0, 72.0
p-value (compared to placebo) (a)		0.1930	0.1222	0.0133
SF-36 General Health Score				
n	348	345	333	334
Mean	-0.58	1.67	-0.60	1.86
SD	15.757	17.634	17.149	15.845
Median	-1.86	0.00	0.00	1.90
Min, Max	-39.5, 47.0	-45.0, 62.0	-52.0, 55.0	-55.0, 65.0
p-value (compared to placebo) (a)		0.0243	0.7770	0.0317

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: 109MS302/CSR/T-SF36-CHG-2YR.SAS　　DATE: 11OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.9-2　投与 2 年目の SF-36 のスコアのベースライン時からの変化量（ITT 解析対象集団、主解析）

Page 3 of 5

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
SF-36 Vitality Score				
n	349	347	333	338
Mean	0.36	2.01	-1.02	1.07
SD	17.654	19.199	18.034	17.536
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-65.0, 60.0	-45.0, 85.0	-80.0, 55.0	-90.0, 61.7
p-value (compared to placebo) (a)		0.0788	0.2562	0.3934
SF-36 Social Functioning Score				
n	350	349	333	339
Mean	-0.58	0.57	0.36	-0.05
SD	23.013	21.450	22.216	22.718
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-75.0, 100.0	-62.5, 75.0	-75.0, 87.5	-87.5, 75.0
p-value (compared to placebo) (a)		0.1792	0.4913	0.5951

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: 109MS302/CSR/T-SF36-CHG-2YR.SAS　　DATE: 11OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.9-2　投与 2 年目の SF-36 のスコアのベースライン時からの変化量（ITT 解析対象集団、主解析）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
SF-36 Role-Emotional Score				
n	348	346	331	337
Mean	-3.34	-0.96	1.90	1.42
SD	40.494	38.423	41.031	42.045
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-100.0, 100.0	-100.0, 100.0	-100.0, 100.0	-100.0, 100.0
p-value (compared to placebo) (a)		0.3270	0.0426	0.0539
SF-36 Mental Health Score				
n	349	347	333	338
Mean	0.59	1.65	0.58	0.31
SD	17.758	16.351	16.577	16.812
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-52.0, 76.0	-44.0, 60.0	-64.0, 60.0	-64.0, 56.0
p-value (compared to placebo) (a)		0.1057	0.8034	0.8654

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: 109MS302/CSR/T-SF36-CHG-2YR.SAS　　DATE: 11OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.9-2　投与 2 年目の SF-36 のスコアのベースライン時からの変化量（ITT 解析対象集団、主解析）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
SF-36 Mental Component Scale				
n	344	341	328	330
Mean	-0.07	0.45	0.11	0.20
SD	10.170	9.795	9.720	10.289
Median	-0.49	-0.15	0.12	0.35
Min, Max	-33.7, 39.5	-28.8, 41.1	-41.5, 26.8	-29.6, 39.2
p-value (compared to placebo) (a)		0.1671	0.6868	0.6487
SF-36 Physical Component Scale				
n	344	341	328	330
Mean	-0.71	0.49	0.33	0.42
SD	7.429	7.854	7.573	7.575
Median	-0.65	0.23	0.47	0.70
Min, Max	-26.9, 24.0	-28.4, 24.2	-21.5, 22.5	-27.4, 27.1
p-value (compared to placebo) (a)		0.0217	0.0519	0.0259

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: 109MS302/CSR/T-SF36-CHG-2YR.SAS　　DATE: 11OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 51

(3) EQ-5D

ベースライン時の EQ-5D スコア及び EQ VAS スコアの平均値は投与群間で同様であった（5.3.5.1-3 109MS302, Table 160）。投与 2 年目の EQ VAS スコアのベースライン時からの平均変化量は、BG00012 240 mg BID 群及び TID 群でそれぞれ−1.64（p=0.1783）及び−0.82（p=0.1272）であった（表 2.7.6.5.1.3.7.3.9-3）。

GA 群の EQ-5D スコアはベースライン時から変わらず、プラセボ群と同様であった。投与 2 年目の EQ VAS スコアのベースライン時からの平均変化量は、プラセボ群−2.39 に対して 1.04 であり、プラセボ群と比較して健康状態の有意な改善が示された（p=0.0031、表 2.7.6.5.1.3.7.3.9-3）。

表 2.7.6.5.1.3.7.3.9-3　投与 2 年目の EQ-5D スコアのベースライン時からの変化量（ITT 解析対象集団、主解析）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Number of subjects in ITT population	363	359	345	350
Mobility				
n	251	262	249	266
No problems	121 (48)	143 (55)	132 (53)	139 (52)
Some problems	129 (51)	118 (45)	117 (47)	126 (47)
Severe problems	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Self-care				
n	251	262	249	266
No problems	220 (88)	227 (87)	208 (84)	219 (82)
Some problems	29 (12)	34 (13)	41 (16)	47 (18)
Severe problems	2 (<1)	1 (<1)	0	0

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: 109MS302/CSR/T-EQ5D-CHG-2YR.SAS　　DATE: 11OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.9-3　投与 2 年目の EQ-5D スコアのベースライン時からの変化量（ITT 解析対象集団、主解析）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Usual activities				
n	248	261	247	266
No problems	131 (53)	151 (58)	133 (54)	144 (54)
Some problems	111 (45)	107 (41)	110 (45)	119 (45)
Severe problems	6 (2)	3 (1)	4 (2)	3 (1)
Pain/discomfort				
n	249	262	249	266
No problems	106 (43)	106 (40)	91 (37)	116 (44)
Some problems	136 (55)	151 (58)	154 (62)	145 (55)
Severe problems	7 (3)	5 (2)	4 (2)	5 (2)
Anxiety/depression				
n	249	262	249	266
No problems	107 (43)	118 (45)	109 (44)	114 (43)
Some problems	136 (55)	142 (54)	134 (54)	143 (54)
Severe problems	6 (2)	2 (<1)	6 (2)	9 (3)

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: 109MS302/CSR/T-EQ5D-CHG-2YR.SAS　　DATE: 11OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.9-3　投与 2 年目の EQ-5D スコアのベースライン時からの変化量（ITT 解析対象集団、主解析）

Page 3 of 4

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
EQ-5D index score (a)				
n	349	345	331	338
Mean	0.71	0.73	0.72	0.71
SD	0.208	0.193	0.199	0.212
Median	0.73	0.73	0.73	0.73
Min, Max	-0.3, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	-0.1, 1.0
Change from baseline				
n	349	345	331	338
Mean	0.00	0.01	0.00	0.00
SD	0.198	0.213	0.187	0.198
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-0.7, 1.0	-0.6, 1.6	-0.7, 0.9	-0.8, 0.9
p-value (compared to placebo) (b)		0.1454	0.6057	0.7835

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: 109MS302/CSR/T-EQ5D-CHG-2YR.SAS　　DATE: 11OCT2011

表 2.7.6.5.1.3.7.3.9-3　投与 2 年目の EQ-5D スコアのベースライン時からの変化量（ITT 解析対象集団、主解析）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	GA
Subject assessment of health scale (a)				
n	350	347	331	337
Mean	65.60	68.23	67.79	69.31
SD	19.823	19.918	18.507	19.407
Median	70.00	70.00	70.00	70.35
Min, Max	12.5, 100.0	8.0, 100.0	0.0, 100.0	5.0, 100.0
Change from baseline				
n	350	347	331	337
Mean	-2.39	-1.64	-0.82	1.04
SD	17.855	17.941	17.297	19.262
Median	-2.00	-0.50	-1.00	0.50
Min, Max	-64.0, 77.5	-60.5, 50.2	-50.0, 53.5	-95.0, 69.0
p-value (compared to placebo) (b)		0.1783	0.1272	0.0031

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: 109MS302/CSR/T-EQ5D-CHG-2YR.SAS　　DATE: 11OCT2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 52

2.7.6.5.1.3.7.4 主要評価項目、副次評価項目、及び三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 年目の調整した年間再発率）及び副次評価項目（投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数、新規 T1 低信号病巣数、再発被験者の割合、及び EDSS スコアの上昇により判定した障害進行)、並びに三次評価項目（Gd 造影病巣数）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 2～4)、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。

上記全ての評価項目の部分集団解析において、主解析結果と一致しており、人口統計学的特性及び MS 疾患特性の部分集団において BG00012 240 mg BID 群及び TID 群の臨床及び MRI 評価項目に対する治療効果はおおむね同様であった。

2.7.6.5.1.3.8 安全性

2.7.6.5.1.3.8.1 有害事象

本試験でみられた全ての有害事象は、MedDRA バージョン 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 2.7.6.5.1.3.8.1-1 に、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 2.7.6.5.1.3.10.1-1 及び表 2.7.6.5.1.3.10.1-2 に示す。

本試験期間中の全体の有害事象の発現率は、プラセボ群、BG00012 群、及び GA 群でそれぞれ 92%、93%、及び 87%であった。重度の有害事象（それぞれ 13%、13%、13%)、重篤な有害事象（SAE、22%、16%、17%)、及び投与中止に至った有害事象（10%、12%、10%）の発現率については投与群間で同様であった。

最もよくみられた有害事象（BG00012 群で 5%以上）のうち、プラセボ群の発現率より BG00012 群のほうが 3%以上高い有害事象は、潮紅又はほてり、消化管事象（下痢、悪心、上腹部痛、腹痛、及び嘔吐)、上気道感染、並びに皮膚事象（そう痒症、発疹、及び紅斑）であった。

BG00012 群のほとんどの有害事象の発現率は、試験期間を通じて変わらないか低下した。潮紅（潮紅及びほてり）並びに潮紅様事象（灼熱感、熱感、及び紅斑）の発現率は、投与 1 ヵ月目が最も高く、投与 2 ヵ月目に低下し、その後の試験期間は低い（個々の有害事象の発現率が 1%未満）ままであった。消化管症状及び胃腸障害についても同様の傾向が認められた。

GA 群の全体的な安全性特性は、既承認の Copaxone®の添付文書及び文献に記載されている結果と同様であった。最も多くみられた有害事象のうち、プラセボ群と比較して GA 群で高い発現率が認められた有害事象（発現率が 3%以上の有害事象のうち、プラセボ群よりも 2%以上高い有害事象）は、注射部位紅斑（9%)、注射部位疼痛（8%)、注射部位そう痒感（4%)、及び注射部位腫脹（3%）の投与時反応であった。

表 2.7.6.5.1.3.8.1-1　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	GA
Number of subjects in safety population	363 (100)	359 (100)	344 (100)	703 (100)	351 (100)
Number of subjects with an event	333 (92)	338 (94)	316 (92)	654 (93)	304 (87)
Number of subjects with a moderate or severe event	245 (67)	233 (65)	228 (66)	461 (66)	210 (60)
Number of subjects with a severe event	47 (13)	48 (13)	40 (12)	88 (13)	45 (13)
Number of subjects with an unlikely, possibly or related event	245 (67)	282 (79)	275 (80)	557 (79)	220 (63)
Number of subjects with a possibly or related event	146 (40)	236 (66)	234 (68)	470 (67)	152 (43)
Number of subjects with a related event	24 (7)	97 (27)	93 (27)	190 (27)	91 (26)

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

SOURCE: BG12MS/109MS302/CSR/T-AE-SUMMARY.SAS　　DATE: 03NOV2011

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012	GA
Number of subjects with a serious event	79 (22)	61 (17)	54 (16)	115 (16)	60 (17)
Number of subjects discontinuing treatment due to an event	38 (10)	44 (12)	41 (12)	85 (12)	35 (10)
Number of subjects withdrawing from study due to an event	10 (3)	21 (6)	25 (7)	46 (7)	11 (3)

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

SOURCE: BG12MS/109MS302/CSR/T-AE-SUMMARY.SAS DATE: 03NOV2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 53

2.7.6.5.1.3.8.2 死亡

本試験期間中又は最終投与後 30 日以内に 3 例の死亡例が報告された。プラセボ群 1 例（虚血性脳卒中）、BG00012 240 mg TID 群 1 例（多発性硬化症、腫瘤様多発性硬化症）、及び GA 群 1 例（自殺）であった。

被験者 344*（プラセボ群）は 5[redacted]歳女性の RRMS 患者で、虚血性脳卒中のため死亡した。被験者はプラセボを 340 日間投与された。高コレステロール血症及び深部静脈血栓症（DVT）の既往歴並びに喫煙歴があった。事象発現時の関連のある併用薬として、acenocoumarol（DVT 既往歴のため）及び本事象発現前日に切り替えた IFNβ-1a が含まれた。入院日、被験者は嘔吐及び転倒した。コンピューター断層撮影（CT）検査により、浮腫を伴う虚血性脳梗塞が認められた。入院の翌日に昏睡状態に陥り、死亡した。治験責任医師は虚血性脳卒中が死因であると報告し、本事象は治験薬とおそらく関連なしと判定された。

被験者 345*（BG00012 240 mg TID 群）は、5[redacted]歳女性の RRMS 患者で、多発性硬化症再発の合併症（腫瘤様多発性硬化症）に関連して死亡した。被験者は BG00012 の投与を 196 日間受け、最終投与の 23 日後に死亡した。被験者は一過性脳虚血発作及び卵円孔開存（閉鎖栓による治療後の状態）歴があった。本事象発現時の重要な併用薬に、ジピリダモール／アセチルサリチル酸が含まれた。BG00012 の最終投与の約 1 週間後、嘔吐を発現し、経口摂取を拒否した。その後球麻痺による構音障害、右不全片麻痺及び右顔面脱力のため入院した。MRI 検査により、広範囲の浮腫を伴った大きな腫瘤様多発性硬化症（おそらく急性散在性脳脊髄炎）病巣及び正中線が 4 mm 左にシフトしていることが確認された。静注ステロイド、マンニトール、及びダルテパリンナトリウムを投与された。入院治療には尿路感染及び著しい白血球数増加を伴った。入院 15 日目、神経学的状態は急速に悪化し、CT 検査により脳の浮腫及び出血が第 4 脳室に広がっていることが確認された。被験者は同日死亡し、MS 及び脳室内の脳出血が死因と考えられた。本事象は治験責任医師により治験薬と関連あるかもしれないと判定された。

被験者 350*（GA 群）は、2[redacted]歳男性の RRMS 患者であり、最終投与の約 3 週間後に銃による自殺で死亡した。被験者は GA の投与を約 506 日間受けた。本事象は治験責任医師により治験薬とおそらく関連なしと判定された。

死亡例の叙述については、表 2.7.6.5.1.3.10.2-1 に示す。

2.7.6.5.1.3.8.3 その他の重篤な有害事象

多発性硬化症再発は全ての投与群において最も多くみられた SAE であった（プラセボ群、BG00012 群、GA 群でそれぞれ 14%、10%、及び 10%）。消化管関連の SAE 発現率は、BG00012 群でわずかに高かった（それぞれ 1%未満、1%、及び 0%）が、BG00012 群の消化管関連の各 SAE の発現率は低かった（1%未満）。器官別大分類（SOC）「免疫系障害」の SAE（アナフィラキシー反応及び過敏症）の発現率において、GA 群でわずかな上昇が認められた（BG00012 群 0%、GA 群 1%未満）。

SAE がみられた被験者の叙述については 5.3.5.1-3 109MS302, 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 2.7.6.5.1.3.10.2-1 に示す。

2.7.6.5.1.3.8.4 中止に至った有害事象

最もよくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は、多発性硬化症再発で、その発現率は

プラセボ群、BG00012 群、及び GA 群でそれぞれ 5%、1%、及び 2%であった。BG00012 群では治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、SOC「胃腸障害」（プラセボ群 1%未満、BG00012 群 4%）及び潮紅（プラセボ群 0%、BG00012 群 3%）が多くみられた。

全体的に試験中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群（3%）及び GA 群（3%）と比較して、BG00012 群で高かった（7%）。全ての 3 つの投与群で、最もよくみられた試験中止に至った有害事象の発現率は 1%未満であった。全体的に、試験中止に至った有害事象のパターンは投与中止に至った有害事象で認められたものと同様であった。

2.7.6.5.1.3.8.5 その他の重要な有害事象

感染の発現率はプラセボ群、BG00012 群、及び GA 群でそれぞれ 50%、56%、及び 50%であった。BG00012 群とプラセボ群との間にみられたわずかな差は、鼻咽頭炎、上気道感染、副鼻腔炎、及び胃腸炎の各事象でみられた発現率の差によるものと考えられた。重篤な感染を含め、BG00012 を投与された被験者に感染リスクの上昇はなく、BG00012 群において日和見感染の報告はなかった。

BG00012 群において、重篤な虚血性心血管系又は脳血管系事象は報告されなかった。

全体的に SOC「腎および尿路障害」の有害事象の発現率は、投与群間で同様であった（プラセボ群、BG00012 群、及び GA 群でそれぞれ 18%、18%、及び 17%）。蛋白尿の発現率において若干の上昇がみられた（プラセボ群、BG00012 群、及び GA 群でそれぞれ 7%、9%、及び 9%）。腎不全の SAE はなかった。腎機能検査において、投与群間に特筆すべき差は認められなかった。初期の腎損傷に対する 2 つの潜在的なバイオマーカーである尿 B2M 及び微量アルブミンの結果は投与群間で同様であり、投与期間を通じて臨床的に重要な変化はみられなかった。

BG00012 群において悪性疾患は報告されなかった。プラセボ群の 1 例（乳房新生物）及び GA 群の 4 例（基底細胞癌、子宮頚部癌、子宮内膜癌、及び転移性甲状腺癌）で悪性疾患が報告された。

2.7.6.5.1.3.8.6 臨床検査及びバイタルサイン

2.7.6.5.1.3.8.6.1 臨床検査

臨床的に重要な血液学的臨床検査値異常を表 2.7.6.5.1.3.8.6.1-1 に示す。

投与 8～48 週目において、BG00012 を投与された被験者の白血球数及びリンパ球数の平均値及び中央値の減少が認められ、それ以降は一定になった。白血球数及びリンパ球数の平均値及び中央値は基準値内であった。白血球数 3.0×10^9/L 未満が認められた被験者は、BG00012 群、GA 群、及びプラセボ群でそれぞれ 9%、2%、及び 1%であり、一方リンパ球数 0.50×10^9/L 未満が認められた被験者の割合は、それぞれ 5%、1%未満、及び 1%未満であった。リンパ球数 0.50×10^9/L 未満が認められた被験者で重篤な感染は報告されなかった。

表 2.7.6.5.1.3.8.6.1-1　臨床的に重要な血液学的臨床検査値異常

Page 1 of 2

Laboratory Parameters	Criterion	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012	GA
Number of subjects in safety population		363	359	344	703	351
WBC (total)(x10^9/L)	Total n	361 (100)	355 (100)	338 (100)	693 (100)	347 (100)
	<3.0	4 (1)	34 (10)	25 (7)	59 (9)	7 (2)
	>=16	16 (4)	11 (3)	9 (3)	20 (3)	10 (3)
Lymphocyte (x10^9/L)	Total n	361 (100)	355 (100)	338 (100)	693 (100)	347 (100)
	<0.8	12 (3)	106 (30)	73 (22)	179 (26)	13 (4)
	<0.5	2 (<1)	18 (5)	14 (4)	32 (5)	1 (<1)
	>12	0	0	0	0	0
Neutrophils(x10^9/L)	Total n	361 (100)	355 (100)	338 (100)	693 (100)	347 (100)
	<=1.0	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	3 (<1)
	<1.5	7 (2)	11 (3)	10 (3)	21 (3)	8 (2)
	>=12	21 (6)	14 (4)	10 (3)	24 (3)	10 (3)
RBC(x10^12/L)	Total n	361 (100)	355 (100)	338 (100)	693 (100)	347 (100)
	<=3.3	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	0
	>=6.8	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
Hemoglobin(g/L)	Total n	361 (100)	355 (100)	338 (100)	693 (100)	347 (100)
	<=100	20 (6)	19 (5)	14 (4)	33 (5)	12 (3)

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
2: Total n is the number of subjects in the safety population with at least one post-baseline value. This is the denominator for percentages in parentheses.

SOURCE: BG12MS/109MS302/CSR/T-LB-HE-OUTLIER.SAS　　DATE: 04NOV2011

表 2.7.6.5.1.3.8.6.1-1　臨床的に重要な血液学的臨床検査値異常

Page 2 of 2

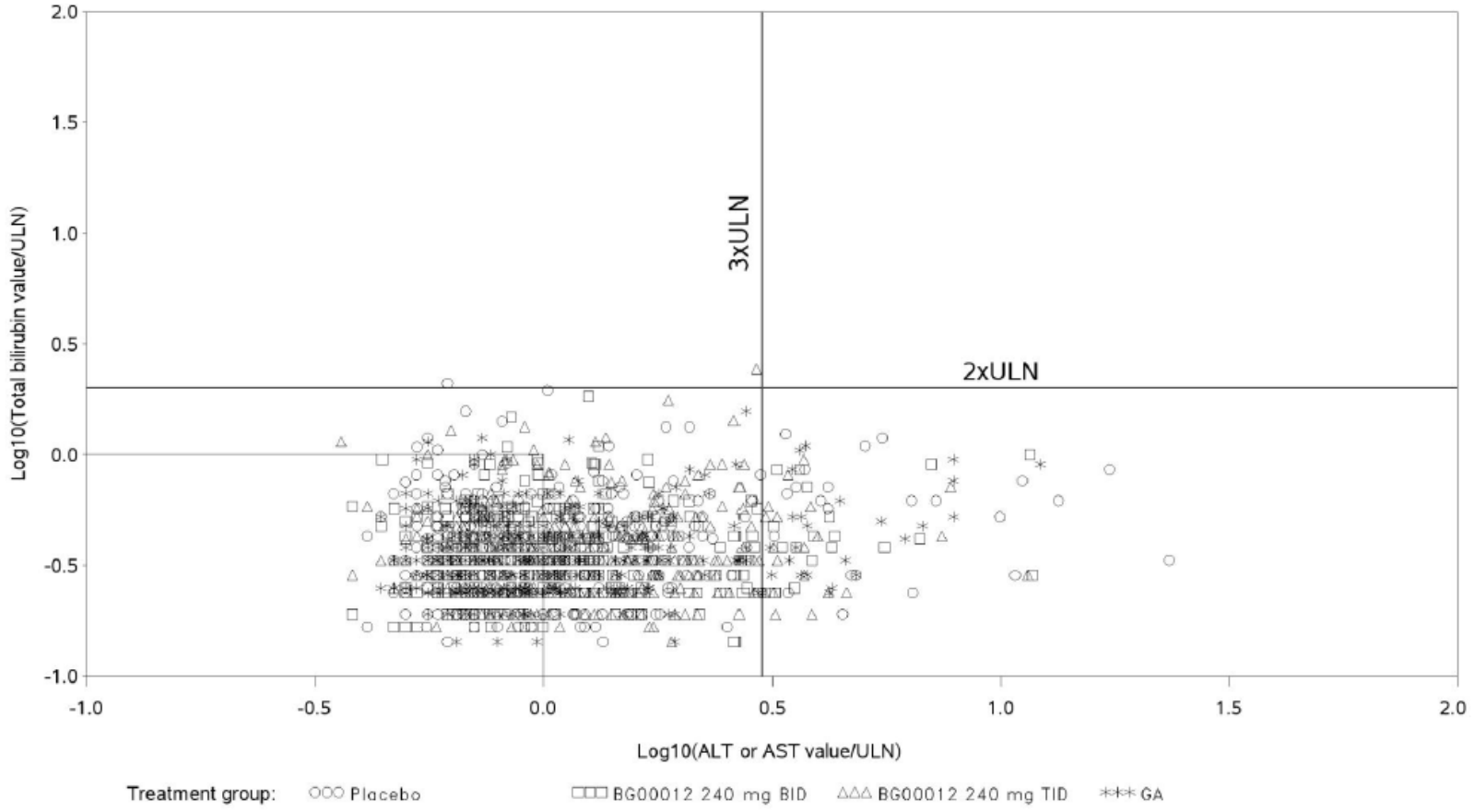
Laboratory Parameters	Criterion	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Total BG00012	GA
Platelet count(x10^9/L)	Total n	361 (100)	354 (100)	338 (100)	692 (100)	345 (100)
	<=100	3 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	3 (<1)
	>=600	3 (<1)	0	0	0	2 (<1)

NOTE 1: Data after subjects switched to alternative MS medications are excluded.
2: Total n is the number of subjects in the safety population with at least one post-baseline value. This is the denominator for percentages in parentheses.

SOURCE: BG12MS/109MS302/CSR/T-LB-HE-OUTLIER.SAS　　DATE: 04NOV2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 59

全般的に、BG00012 を投与された被験者で主に投与期間の初期に肝トランスアミナーゼ上昇の発現率が上昇した。肝トランスアミナーゼ上昇が認められた大半の被験者は ULN の 3 倍未満の値であった。ALT 又は AST について、ULN の 3 倍以上又は 5 倍超が認められた被験者の割合は投与群間で差がなかった。いずれのトランスアミナーゼの上昇（ULN の 3 倍超）も総ビリルビンの ULN の 2 倍超を伴わなかった。Hy's law の基準を満たす事象及び肝障害は認められなかった（図 2.7.6.5.1.3.8.6.1-1）。



Note: For subjects without any ALT/AST elevations >= 3xULN, the subject's total bilirubin at the time of maximum ALT/AST (relative to ULN) and the maximum ALT/AST value(relative to ULN) are plotted. For subjects with only 1 ALT/AST elevation >= 3xULN, the total bilirubin and the ALT/AST value at the time of this ALT/AST elevation are plotted. For subjects with more than 1 ALT/AST elevation >= 3xULN, the maximum total bilirubin among these ALT/AST elevations and the concurrent ALT/AST value are plotted. Values are plotted as log10(value/ULN).
SOURCE: BG12MS/109MS302/CSR/F-BCBIL-CALTST-DIST.SAS
DATE: 04NOV2011

図 2.7.6.5.1.3.8.6.1-1　ALT/AST に対する総ビリルビンの分布

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Figure 21

SOC「臨床検査」の有害事象として報告された臨床検査値異常による一時的な投与中断は、プラセボ群、BG00012 群、及び GA 群でそれぞれ 1%未満、2%、及び 2%で認められた。肝トランスアミナーゼ上昇の各有害事象の発現率は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（プラセボ群、BG00012 群、及び GA 群でそれぞれ 0%、1%未満、及び 1%）を除いて 1%未満であった。

2.7.6.5.1.3.8.7 バイタルサイン、身体的所見及び体重

バイタルサインや体重について、いずれの投与群においても臨床的に重要な変化はみられなかった。

QTc 間隔やその他の ECG パラメータについて、いずれの投与群においても臨床的に重要な変化はみられなかった。

2.7.6.5.1.3.9 結論

本試験の結果より、BG00012 240 mg を BID 又は TID で 2 年間投与したとき、プラセボ投与時と比較して臨床的再発が有意に減少し、その他の疾患活動性の臨床的及び MRI 評価項目対する頑健な有効性を示した。これらの評価項目における有効性は、全体的に全てのあらかじめ規定した部分集団に渡って認められた。さらに、投与初期の 6 ヵ月目から認められた頑健な有効性は試験終了まで継続した。いずれの BG00012 の投与法も、感染や悪性疾患のリスク増大を伴わず、優れた安全性プロファイルを示した。潮紅や消化管関連事象を含むよく認められる有害事象の発現率は、経時的に低下した。

以上より、本試験の有効性及び安全性の結果から、BG00012 は MS 患者に有益な有効性、好ましい忍容性、及び安全性プロファイルを兼ね備えた簡単な経口投与による治療選択を提供する可能性を有することが示唆された。BG00012 及び GA とのベネフィット／リスクの比較により、BG00012 が GA と同様の安全性で、より一層の有効性をもたらしたことが更に示され、以上より、既承認の広く処方されている RRMS 治療の第一選択薬に対する全般的に好ましいベネフィット／リスクプロファイルが示唆された。

2.7.6.5.1.3.10 付表

2.7.6.5.1.3.10.1 本試験でみられた全ての有害事象の一覧

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1 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	GA
Number of subjects in safety population	363 (100)	359 (100)	344 (100)	703 (100)	351 (100)
Number of subjects with an event	333 (92)	338 (94)	316 (92)	654 (93)	304 (87)
感染症および寄生虫症	183 (50)	200 (56)	191 (56)	391 (56)	175 (50)
鼻咽頭炎	58 (16)	62 (17)	63 (18)	125 (18)	51 (15)
尿路感染	42 (12)	52 (14)	41 (12)	93 (13)	46 (13)
上気道感染	34 (9)	36 (10)	47 (14)	83 (12)	27 (8)
インフルエンザ	22 (6)	20 (6)	25 (7)	45 (6)	15 (4)
気管支炎	14 (4)	14 (4)	22 (6)	36 (5)	16 (5)
副鼻腔炎	11 (3)	18 (5)	18 (5)	36 (5)	11 (3)
胃腸炎	7 (2)	14 (4)	13 (4)	27 (4)	5 (1)
咽頭炎	13 (4)	13 (4)	11 (3)	24 (3)	14 (4)
ウイルス性胃腸炎	8 (2)	9 (3)	13 (4)	22 (3)	6 (2)
鼻炎	7 (2)	14 (4)	7 (2)	21 (3)	8 (2)
気道感染	9 (2)	6 (2)	10 (3)	16 (2)	9 (3)
口腔ヘルペス	12 (3)	9 (3)	5 (1)	14 (2)	6 (2)
耳感染	4 (1)	3 (<1)	9 (3)	12 (2)	2 (<1)
ウイルス性上気道感染	7 (2)	7 (2)	5 (1)	12 (2)	7 (2)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
帯状疱疹	4 (1)	5 (1)	6 (2)	11 (2)	2 (<1)
外陰腟真菌感染	5 (1)	2 (<1)	9 (3)	11 (2)	5 (1)
扁桃炎	7 (2)	5 (1)	4 (1)	9 (1)	2 (<1)
膀胱炎	8 (2)	5 (1)	3 (<1)	8 (1)	5 (1)
喉頭炎	3 (<1)	3 (<1)	5 (1)	8 (1)	1 (<1)
消化管感染	1 (<1)	2 (<1)	4 (1)	6 (<1)	2 (<1)
ウイルス性消化管感染	3 (<1)	4 (1)	2 (<1)	6 (<1)	1 (<1)
中耳炎	0	4 (1)	1 (<1)	5 (<1)	1 (<1)
ウイルス性気道感染	3 (<1)	4 (1)	1 (<1)	5 (<1)	0
歯膿瘍	6 (2)	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	4 (1)
蜂巣炎	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	1 (<1)
麦粒腫	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	0
爪真菌症	1 (<1)	4 (1)	0	4 (<1)	0
レンサ球菌性咽頭炎	4 (1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	1 (<1)
腟感染	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	5 (1)
ウイルス感染	1 (<1)	4 (1)	0	4 (<1)	5 (1)
細菌尿	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
肺炎	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	6 (2)
細菌性副鼻腔炎	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0
歯感染	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	6 (2)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
急性副鼻腔炎	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
細菌感染	0	2 (<1)	0	2 (<1)	0
感染性結膜炎	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
毛包炎	0	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)
せつ	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	0
口腔カンジダ症	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0
骨盤内炎症性疾患	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0
咽頭扁桃炎	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)
腹壁膿瘍	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
ダニ症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
急性扁桃炎	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
無症候性細菌尿	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
乳房蜂巣炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
ウイルス性気管支炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
子宮頚管炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
デング熱	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
感染性皮膚炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
ダグラス窩膿瘍	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
熱性感染症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
ロタウイルス胃腸炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
陰部ヘルペス	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
ジアルジア症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
歯肉感染	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
ヘリコバクター性胃炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
ヘリコバクター感染	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
切開部位感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
咬傷感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
感染性嚢腫	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
カンジダ性間擦疹	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
迷路炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
下気道感染	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
爪感染	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
急性中耳炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
爪囲炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
歯周感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
歯髄炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腎盂腎炎	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
急性腎盂腎炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
皮膚細菌感染	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
皮膚感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
軟部組織感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
ブドウ球菌感染	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
皮下組織膿瘍	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
癜風	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
気管炎	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
腸チフス熱	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
細菌性尿路感染	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
真菌性尿路感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
泌尿生殖器真菌感染	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
細菌性腟炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
水痘	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
外陰部炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
外陰部腟カンジダ症	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
虫垂炎	0	0	0	0	1 (<1)
ボレリア感染	3 (<1)	0	0	0	0
カンジダ症	0	0	0	0	1 (<1)
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (<1)
医療機器関連感染	1 (<1)	0	0	0	0
細菌性心内膜炎	1 (<1)	0	0	0	0
眼感染	1 (<1)	0	0	0	0
真菌感染	0	0	0	0	1 (<1)
皮膚真菌感染	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
細菌性性器感染	0	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
泌尿生殖器感染	1 (<1)	0	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	1 (<1)
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	0	1 (<1)
感染性皮脂嚢腫	1 (<1)	0	0	0	0
感染	0	0	0	0	1 (<1)
寄生虫感染	0	0	0	0	1 (<1)
限局性感染	1 (<1)	0	0	0	0
ライム病	0	0	0	0	1 (<1)
乳腺炎	1 (<1)	0	0	0	0
乳様突起炎	0	0	0	0	1 (<1)
ムンプス	1 (<1)	0	0	0	0
口腔真菌感染	1 (<1)	0	0	0	0
外耳炎	0	0	0	0	1 (<1)
子宮傍組織炎	0	0	0	0	1 (<1)
耳下腺炎	0	0	0	0	1 (<1)
細菌性咽頭炎	2 (<1)	0	0	0	1 (<1)
ウイルス感染後疲労症候群	1 (<1)	0	0	0	0
術後膿瘍	1 (<1)	0	0	0	0
術後創感染	1 (<1)	0	0	0	0
膿胸	0	0	0	0	1 (<1)
膿疱性皮疹	0	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
卵管卵巣炎	1 (<1)	0	0	0	0
敗血症	1 (<1)	0	0	0	0
白癬感染	1 (<1)	0	0	0	0
気管気管支炎	0	0	0	0	1 (<1)
膣膿瘍	1 (<1)	0	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	1 (<1)	0	0	0	0
創傷感染	2 (<1)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)	10 (3)	4 (1)	4 (1)	8 (1)	9 (3)
子宮平滑筋腫	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
乳腺線維腺腫	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
泌尿生殖器新生物	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
メラノサイト性母斑	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
皮膚乳頭腫	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
アクロコルドン	1 (<1)	0	0	0	0
基底細胞癌	0	0	0	0	1 (<1)
リンパ節の良性新生物	1 (<1)	0	0	0	0
甲状腺の良性新生物	1 (<1)	0	0	0	0
乳房新生物	1 (<1)	0	0	0	0
子宮頚部癌	0	0	0	0	1 (<1)
子宮内膜癌	0	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
線維腫	1 (<1)	0	0	0	0
線維性組織球腫	0	0	0	0	1 (<1)
脂肪腫	0	0	0	0	1 (<1)
モートン神経腫	1 (<1)	0	0	0	0
皮膚の新生物	1 (<1)	0	0	0	0
転移性甲状腺癌	0	0	0	0	1 (<1)
甲状腺新生物	1 (<1)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	20 (6)	22 (6)	24 (7)	46 (7)	11 (3)
貧血	9 (2)	7 (2)	13 (4)	20 (3)	4 (1)
リンパ球減少症	1 (<1)	4 (1)	4 (1)	8 (1)	0
白血球減少症	0	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)	0
リンパ節症	4 (1)	4 (1)	1 (<1)	5 (<1)	4 (1)
白血球増加症	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0
好中球増加症	2 (<1)	0	3 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
好酸球増加症	0	2 (<1)	0	2 (<1)	0
鉄欠乏性貧血	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
好中球減少症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
脾腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血小板減少症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
妊娠貧血	1 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
低色素性貧血	0	0	0	0	1 (<1)
免疫系障害	5 (1)	5 (1)	12 (3)	17 (2)	8 (2)
季節性アレルギー	2 (<1)	3 (<1)	5 (1)	8 (1)	3 (<1)
薬物過敏症	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	2 (<1)
過敏症	2 (<1)	0	3 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
食物アレルギー	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
造影剤アレルギー	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
家塵アレルギー	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
免疫不全症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
続発性免疫不全症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	2 (<1)
内分泌障害	5 (1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	3 (<1)
甲状腺機能低下症	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
副甲状腺機能亢進症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
原発性副甲状腺機能亢進症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
副腎腫瘤	1 (<1)	0	0	0	0
甲状腺腫	0	0	0	0	1 (<1)
甲状腺機能亢進症	2 (<1)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	22 (6)	23 (6)	18 (5)	41 (6)	20 (6)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
食欲減退	4 (1)	7 (2)	4 (1)	11 (2)	4 (1)
脱水	0	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)	0
高コレステロール血症	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	2 (<1)
高血糖	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	1 (<1)
ビタミンD欠乏	2 (<1)	0	4 (1)	4 (<1)	3 (<1)
高脂血症	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
脂質異常症	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0
耐糖能障害	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
２型糖尿病	0	2 (<1)	0	2 (<1)	0
糖尿病	0	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
痛風	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
高トリグリセリド血症	3 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	4 (1)
高尿酸血症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	3 (<1)
低カリウム血症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
低リン酸血症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
ビタミン欠乏症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
食欲亢進	3 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
ケトーシス	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
１型糖尿病	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
電解質失調	1 (<1)	0	0	0	0
葉酸欠乏	1 (<1)	0	0	0	0
妊娠糖尿病	1 (<1)	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
低ナトリウム血症	1 (<1)	0	0	0	0
肥満	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
精神障害	75 (21)	55 (15)	42 (12)	97 (14)	60 (17)
うつ病	35 (10)	24 (7)	15 (4)	39 (6)	30 (9)
不安	14 (4)	16 (4)	10 (3)	26 (4)	7 (2)
不眠症	18 (5)	15 (4)	10 (3)	25 (4)	13 (4)
感情障害	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	1 (<1)
気分変化	0	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	0
抑うつ気分	7 (2)	3 (<1)	0	3 (<1)	4 (1)
睡眠障害	4 (1)	3 (<1)	0	3 (<1)	2 (<1)
リビドー減退	0	2 (<1)	0	2 (<1)	0
気分動揺	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
身体表現性障害	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
ストレス	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	4 (1)
双極１型障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
歯ぎしり	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
抑うつ症状	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
初期不眠症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
神経症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
パニック発作	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
落ち着きのなさ	0	1	(<1) 0	1 (<1)	0
睡眠発作	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
自殺念慮	0	1	(<1) 0	1 (<1)	2 (<1)
自殺企図	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
適応障害	0	0	0	0	1 (<1)
感情不安定	4 (1)	0	0	0	2 (<1)
怒り	1 (<1)	0	0	0	0
不安障害	2 (<1)	0	0	0	0
閉所恐怖症	0	0	0	0	1 (<1)
自殺既遂	0	0	0	0	1 (<1)
性的興奮障害	1 (<1)	0	0	0	0
多幸気分	1 (<1)	0	0	0	0
故意の自傷行為	0	0	0	0	1 (<1)
精神障害	0	0	0	0	1 (<1)
中期不眠症	1 (<1)	0	0	0	0
神経過敏	2 (<1)	0	0	0	1 (<1)
緊張	1 (<1)	0	0	0	0
神経系障害	225 (62)	172 (48)	159 (46)	331 (47)	178 (51)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
多発性硬化症再発	155 (43)	110 (31)	85 (25)	195 (28)	119 (34)
頭痛	49 (13)	52 (14)	46 (13)	98 (14)	46 (13)
錯感覚	31 (9)	21 (6)	21 (6)	42 (6)	15 (4)
感覚鈍麻	21 (6)	11 (3)	19 (6)	30 (4)	16 (5)
浮動性めまい	15 (4)	14 (4)	8 (2)	22 (3)	9 (3)
灼熱感	8 (2)	7 (2)	9 (3)	16 (2)	0
筋痙直	11 (3)	7 (2)	7 (2)	14 (2)	7 (2)
片頭痛	6 (2)	7 (2)	6 (2)	13 (2)	6 (2)
坐骨神経痛	3 (<1)	6 (2)	4 (1)	10 (1)	2 (<1)
多発性硬化症	4 (1)	5 (1)	1 (<1)	6 (<1)	7 (2)
下肢静止不能症候群	1 (<1)	1 (<1)	4 (1)	5 (<1)	4 (1)
感覚障害	3 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	1 (<1)
ウートホフ現象	3 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	1 (<1)
平衡障害	3 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	2 (<1)
レルミット徴候	4 (1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	1 (<1)
傾眠	3 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	2 (<1)
失神	0	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	2 (<1)
三叉神経痛	4 (1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	2 (<1)
認知障害	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
味覚異常	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
前兆を伴う片頭痛	0	3 (<1)	0	3 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
神経痛	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
緊張性頭痛	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
振戦	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (1)
帯状感	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
手根管症候群	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
注意力障害	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
異常感覚	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
構語障害	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0
顔面不全麻痺	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
不全片麻痺	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
神経圧迫	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0
後頭神経痛	0	0	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
味覚消失	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
健忘	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
運動失調	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
良性頭蓋内圧亢進	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
頚髄神経根痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
頚原性頭痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
不器用	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
泣き	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
体位性めまい	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
てんかん	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
顔面神経障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
顔面部神経痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
大発作痙攣	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
知覚過敏	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
過眠症	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
思考散乱	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
脳圧低下	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
意識消失	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
記憶障害	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	5 (1)
感覚異常性大腿神経痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
末梢性ニューロパチー	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
視神経炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
部分発作	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
神経根痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
頚髄神経根炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
感覚消失	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
失語症	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
中枢神経系病変	1 (<1)	0	0	0	0
中枢痛症候群	1 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
小脳症候群	1 (<1)	0	0	0	0
脳血管発作	1 (<1)	0	0	0	0
脳血管障害	0	0	0	0	1 (<1)
頚腕症候群	1 (<1)	0	0	0	0
痙攣	2 (<1)	0	0	0	0
ジストニー	0	0	0	0	1 (<1)
顔面痙攣	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
蟻走感	0	0	0	0	1 (<1)
頭部動揺	0	0	0	0	1 (<1)
片側頭痛	2 (<1)	0	0	0	1 (<1)
ホルネル症候群	1 (<1)	0	0	0	0
反射亢進	2 (<1)	0	0	0	1 (<1)
肋間神経痛	1 (<1)	0	0	0	0
腰髄神経根障害	1 (<1)	0	0	0	0
仮面状顔貌	0	0	0	0	1 (<1)
不全単麻痺	0	0	0	0	1 (<1)
不随意性筋収縮	0	0	0	0	1 (<1)
眼振	1 (<1)	0	0	0	0
起立不耐性	0	0	0	0	1 (<1)
周期性四肢運動障害	0	0	0	0	1 (<1)
腓骨神経麻痺	0	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
睡眠の質低下	0	0	0	0	1 (<1)
失神寸前の状態	0	0	0	0	2 (<1)
足根管症候群	0	0	0	0	1 (<1)
振動覚亢進	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
第７脳神経麻痺	1 (<1)	0	0	0	0
視野欠損	1 (<1)	0	0	0	0
第６脳神経麻痺	0	0	0	0	1 (<1)
眼障害	44 (12)	28 (8)	33 (10)	61 (9)	29 (8)
眼痛	4 (1)	8 (2)	7 (2)	15 (2)	6 (2)
結膜炎	3 (<1)	8 (2)	5 (1)	13 (2)	3 (<1)
霧視	7 (2)	3 (<1)	8 (2)	11 (2)	6 (2)
複視	4 (1)	3 (<1)	5 (1)	8 (1)	4 (1)
眼瞼痙攣	3 (<1)	1 (<1)	4 (1)	5 (<1)	0
眼乾燥	3 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	1 (<1)
視力障害	4 (1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
眼の異常感	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	0
アレルギー性結膜炎	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
眼充血	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
視力低下	10 (3)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	4 (1)
両眼球運動障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
眼瞼炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
白内障	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
眼運動障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
眼瞼嚢胞	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
眼瞼下垂	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
緑内障	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
遠視	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
流涙増加	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
眼筋麻痺	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
視神経萎縮	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
全眼球炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
光視症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
老視	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
強膜炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
一過性失明	0	0	0	0	1 (<1)
片側失明	0	0	0	0	1 (<1)
嚢下白内障	1 (<1)	0	0	0	0
結膜出血	0	0	0	0	1 (<1)
眼瞼紅斑	1 (<1)	0	0	0	0
眼のアレルギー	0	0	0	0	1 (<1)
眼そう痒症	1 (<1)	0	0	0	0
眼部腫脹	0	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
眼瞼そう痒症	1 (<1)	0	0	0	0
ホームズ・アディー瞳孔	1 (<1)	0	0	0	0
虹彩毛様体炎	0	0	0	0	1 (<1)
近視	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
羞明	2 (<1)	0	0	0	0
翼状片	1 (<1)	0	0	0	0
ブドウ膜炎	0	0	0	0	2 (<1)
硝子体出血	1 (<1)	0	0	0	0
耳および迷路障害	28 (8)	18 (5)	21 (6)	39 (6)	24 (7)
回転性めまい	22 (6)	9 (3)	13 (4)	22 (3)	15 (4)
耳痛	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	1 (<1)
耳鳴	2 (<1)	4 (1)	0	4 (<1)	2 (<1)
耳閉	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	0
頭位性回転性めまい	2 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
耳出血	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
耳そう痒症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
外耳痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
聴力低下	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
乗物酔い	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
鼓膜充血	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
耳垢栓塞	0	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
難聴	1 (<1)	0	0	0	0
外耳道紅斑	1 (<1)	0	0	0	0
耳不快感	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
耳管機能障害	0	0	0	0	1 (<1)
中耳の炎症	1 (<1)	0	0	0	0
前庭性運動失調	0	0	0	0	1 (<1)
心臓障害	14 (4)	18 (5)	19 (6)	37 (5)	19 (5)
頻脈	2 (<1)	4 (1)	2 (<1)	6 (<1)	6 (2)
心室性期外収縮	3 (<1)	1 (<1)	5 (1)	6 (<1)	0
動悸	2 (<1)	4 (1)	1 (<1)	5 (<1)	3 (<1)
上室性期外収縮	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	1 (<1)
第一度房室ブロック	0	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	2 (<1)
徐脈	0	0	4 (1)	4 (<1)	2 (<1)
洞性徐脈	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0
心臓瘤	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
期外収縮	0	2 (<1)	0	2 (<1)	0
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0	2 (<1)	0	2 (<1)	0
狭心症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
右脚ブロック	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
心筋症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
僧帽弁逸脱	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
上室性不整脈	1 (<1)	0	0	0	0
心房細動	0	0	0	0	1 (<1)
左脚ブロック	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
伝導障害	3 (<1)	0	0	0	1 (<1)
心筋炎	0	0	0	0	1 (<1)
洞性頻脈	1 (<1)	0	0	0	0
上室性頻脈	1 (<1)	0	0	0	0
発作性頻脈	0	0	0	0	1 (<1)
血管障害	39 (11)	128 (36)	108 (31)	236 (34)	24 (7)
潮紅	13 (4)	110 (31)	83 (24)	193 (27)	6 (2)
ほてり	8 (2)	18 (5)	19 (6)	37 (5)	4 (1)
高血圧	12 (3)	5 (1)	11 (3)	16 (2)	13 (4)
充血	0	2 (<1)	4 (1)	6 (<1)	0
血腫	2 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
低血圧	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	0
起立性低血圧	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	0
動脈障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
動脈硬化症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
レイノー現象	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
毛細血管脆弱	1 (<1)	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
高血圧クリーゼ	1 (<1)	0	0	0	0
腹腔内血腫	0	0	0	0	1 (<1)
末梢冷感	1 (<1)	0	0	0	0
静脈炎	1 (<1)	0	0	0	0
静脈狭窄	1 (<1)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	51 (14)	47 (13)	51 (15)	98 (14)	41 (12)
咳嗽	17 (5)	16 (4)	18 (5)	34 (5)	9 (3)
口腔咽頭痛	14 (4)	12 (3)	21 (6)	33 (5)	15 (4)
鼻漏	3 (<1)	5 (1)	3 (<1)	8 (1)	1 (<1)
鼻出血	4 (1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	2 (<1)
アレルギー性鼻炎	0	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	2 (<1)
副鼻腔うっ血	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	0
呼吸困難	3 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)	7 (2)
口腔咽頭不快感	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
上気道咳症候群	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0
喘息	0	2 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
発声障害	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
鼻閉	5 (1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
湿性咳嗽	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
咽喉刺激感	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	0
喘鳴	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
アレルギー性副鼻腔炎	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
しゃっくり	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
鼻乾燥	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
鼻中隔弯曲	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
呼吸時疼痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
副鼻腔嚢胞	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
副鼻腔分泌過多	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
咽頭紅斑	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
気胸	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
気道うっ血	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
低音性連続性ラ音	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
咽喉絞扼感	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
上気道うっ血	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
アレルギー性咳嗽	1 (<1)	0	0	0	0
アレルギー性咽頭炎	2 (<1)	0	0	0	0
アレルギー性呼吸器疾患	1 (<1)	0	0	0	0
アレルギー性呼吸器症状	1 (<1)	0	0	0	0
息詰まり	0	0	0	0	1 (<1)
咽喉乾燥	1 (<1)	0	0	0	0
喀血	1 (<1)	0	0	0	0
過換気	1 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
低換気	0	0	0	0	1 (<1)
鼻部不快感	1 (<1)	0	0	0	0
鼻茸	1 (<1)	0	0	0	0
鼻中隔穿孔	0	0	0	0	1 (<1)
気道の炎症	1 (<1)	0	0	0	0
季節性鼻炎	0	0	0	0	1 (<1)
副鼻腔障害	1 (<1)	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	2 (<1)
くしゃみ	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
声帯の炎症	1 (<1)	0	0	0	0
胃腸障害	115 (32)	152 (42)	171 (50)	323 (46)	65 (19)
下痢	28 (8)	45 (13)	50 (15)	95 (14)	14 (4)
悪心	29 (8)	40 (11)	51 (15)	91 (13)	15 (4)
上腹部痛	17 (5)	36 (10)	33 (10)	69 (10)	4 (1)
腹痛	15 (4)	27 (8)	26 (8)	53 (8)	4 (1)
嘔吐	13 (4)	25 (7)	23 (7)	48 (7)	8 (2)
消化不良	8 (2)	12 (3)	16 (5)	28 (4)	6 (2)
胃腸障害	2 (<1)	9 (3)	14 (4)	23 (3)	2 (<1)
便秘	14 (4)	9 (3)	11 (3)	20 (3)	9 (3)
胃炎	5 (1)	10 (3)	9 (3)	19 (3)	4 (1)
歯痛	5 (1)	6 (2)	11 (3)	17 (2)	4 (1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
腹部不快感	2 (<1)	7 (2)	6 (2)	13 (2)	1 (<1)
胃食道逆流性疾患	7 (2)	7 (2)	2 (<1)	9 (1)	2 (<1)
口内乾燥	0	2 (<1)	5 (1)	7 (<1)	1 (<1)
下腹部痛	1 (<1)	2 (<1)	4 (1)	6 (<1)	0
食中毒	1 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)	1 (<1)
腹部膨満	3 (<1)	0	5 (1)	5 (<1)	0
鼓腸	4 (1)	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	2 (<1)
歯周炎	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	0
嚥下障害	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	2 (<1)
痔核	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	1 (<1)
胃酸過多	1 (<1)	4 (1)	0	4 (<1)	0
腹部圧痛	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
便失禁	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0
腹部硬直	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
齲歯	0	2 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
心窩部不快感	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
歯肉出血	0	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)
歯肉炎	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
舌痛	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
嚥下痛	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
口内炎	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
異常便	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
アフタ性口内炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
便通不規則	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
口腔灼熱感症候群	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
大腸炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
結腸ポリープ	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
クローン病	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
憩室穿孔	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
腸憩室	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
十二指腸潰瘍	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
十二指腸炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腸炎	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
胃障害	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
胃潰瘍	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
胃十二指腸炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
胃腸出血	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
歯肉痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
歯肉腫脹	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
吐血	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
裂孔ヘルニア	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
口の感覚鈍麻	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
胃排出不全	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
炎症性腸疾患	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腸閉塞	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
口腔内潰瘍形成	3 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
食道出血	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
食道潰瘍	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
口腔内痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
膵臓障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
膵機能不全	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
膵炎	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
口の錯感覚	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
歯周病	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
肛門周囲痛	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
逆流性胃炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
唾液管閉塞	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
舌苔	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
臍ヘルニア	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
根尖肉芽腫	0	0	0	0	1 (<1)
便意切迫	0	0	0	0	2 (<1)
変色便	0	0	0	0	1 (<1)
出血性胃炎	0	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
消化器痛	2 (<1)	0	0	0	1 (<1)
歯肉紅斑	0	0	0	0	1 (<1)
痔出血	0	0	0	0	1 (<1)
過敏性腸症候群	1 (<1)	0	0	0	0
急性膵炎	1 (<1)	0	0	0	0
直腸出血	1 (<1)	0	0	0	0
直腸攣縮	0	0	0	0	1 (<1)
逆流性食道炎	0	0	0	0	1 (<1)
歯の発育障害	1 (<1)	0	0	0	0
埋伏歯	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
歯の脱落	1 (<1)	0	0	0	0
肝胆道系障害	5 (1)	2 (<1)	7 (2)	9 (1)	6 (2)
胆道ジスキネジー	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
胆石症	2 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
胆管結石	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肝嚢胞	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
脂肪肝	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
肝炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
高ビリルビン血症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肝障害	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
中毒性肝炎	1 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
皮膚および皮下組織障害	63 (17)	101 (28)	101 (29)	202 (29)	59 (17)
発疹	13 (4)	24 (7)	28 (8)	52 (7)	8 (2)
そう痒症	11 (3)	20 (6)	24 (7)	44 (6)	7 (2)
紅斑	5 (1)	16 (4)	21 (6)	37 (5)	6 (2)
脱毛症	6 (2)	10 (3)	6 (2)	16 (2)	7 (2)
多汗症	3 (<1)	6 (2)	10 (3)	16 (2)	5 (1)
蕁麻疹	5 (1)	5 (1)	4 (1)	9 (1)	2 (<1)
全身性そう痒症	2 (<1)	4 (1)	4 (1)	8 (1)	3 (<1)
アレルギー性皮膚炎	2 (<1)	4 (1)	2 (<1)	6 (<1)	1 (<1)
皮膚乾燥	3 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)	1 (<1)
ざ瘡	6 (2)	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	4 (1)
皮膚炎	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	1 (<1)
そう痒性皮疹	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	0
斑状皮疹	1 (<1)	0	4 (1)	4 (<1)	0
酒さ	0	4 (1)	0	4 (<1)	0
皮膚灼熱感	0	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	0
薬疹	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0
寝汗	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
紅斑性皮疹	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0
全身性皮疹	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	2 (<1)	0	2 (<1)	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
接触性皮膚炎	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
斑状出血	3 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
湿疹	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
過角化	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
皮膚疼痛	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0
痒疹	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
皮膚色素過剰	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
皮膚硬結	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
皮膚病変	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	0
皮膚反応	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
皮膚のつっぱり感	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0
顔面腫脹	0	0	2 (<1)	2 (<1)	4 (1)
日光性角化症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
水疱	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
皮膚弛緩症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
全身紅斑	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
顔面感覚鈍麻	3 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
特発性蕁麻疹	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
嵌入爪	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
毛孔性角化症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
網状皮斑	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
爪破損	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
色素沈着障害	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
丘疹性皮疹	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
瘢痕	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
脂腺障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
脂漏	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
皮膚色素脱失	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
皮膚変色	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
皮膚剥脱	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
皮膚刺激	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
皮膚潰瘍	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
皮下結節	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
毛細血管拡張症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
一過性棘融解性皮膚症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血管浮腫	0	0	0	0	1 (<1)
冷汗	1 (<1)	0	0	0	0
頭部粃糠疹	0	0	0	0	1 (<1)
皮膚嚢腫	2 (<1)	0	0	0	1 (<1)
剥脱性発疹	1 (<1)	0	0	0	0
皮下出血	0	0	0	0	1 (<1)
毛質異常	1 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
紅色汗疹	1 (<1)	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向	0	0	0	0	1 (<1)
脂肪組織萎縮症	0	0	0	0	1 (<1)
後天性リポジストロフィー	0	0	0	0	1 (<1)
爪床障害	1 (<1)	0	0	0	0
神経皮膚炎	0	0	0	0	1 (<1)
光線過敏性反応	0	0	0	0	1 (<1)
ばら色粃糠疹	2 (<1)	0	0	0	0
前癌性皮膚病変	1 (<1)	0	0	0	0
アレルギー性そう痒症	1 (<1)	0	0	0	0
乾癬	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
猩紅熱様発疹	1 (<1)	0	0	0	0
小水疱性皮疹	1 (<1)	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	1 (<1)
皮膚小結節	0	0	0	0	1 (<1)
裂毛	1 (<1)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	104 (29)	91 (25)	103 (30)	194 (28)	82 (23)
背部痛	33 (9)	35 (10)	36 (10)	71 (10)	32 (9)
関節痛	26 (7)	20 (6)	27 (8)	47 (7)	17 (5)
四肢痛	29 (8)	21 (6)	26 (8)	47 (7)	21 (6)
筋痙縮	14 (4)	13 (4)	21 (6)	34 (5)	8 (2)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
頚部痛	9 (2)	16 (4)	12 (3)	28 (4)	5 (1)
筋力低下	10 (3)	6 (2)	10 (3)	16 (2)	6 (2)
筋骨格痛	5 (1)	3 (<1)	11 (3)	14 (2)	8 (2)
筋肉痛	11 (3)	7 (2)	7 (2)	14 (2)	4 (1)
重感	1 (<1)	5 (1)	1 (<1)	6 (<1)	2 (<1)
滑液包炎	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	0
椎間板突出	0	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	0
筋骨格系胸痛	0	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	1 (<1)
変形性脊椎症	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	0
側腹部痛	0	0	3 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
関節腫脹	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
変形性関節症	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0
骨粗鬆症	0	3 (<1)	0	3 (<1)	0
腱炎	4 (1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0
骨痛	2 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	0
椎間板障害	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
関節滲出液	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0
関節硬直	0	0	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
骨壊死	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
骨減少症	0	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)
滑液嚢腫	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
腱鞘炎	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
関節炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
関節障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
尾骨痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
四肢不快感	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
中足骨痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
筋拘縮	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
筋緊張	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
筋骨格不快感	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
筋骨格硬直	5 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)	9 (3)
ミオキミア	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
筋硬化症	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
筋炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
骨端症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
膝蓋大腿部痛症候群	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
関節周囲炎	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
足根洞症候群	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
シェーグレン症候群	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
滑膜障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
斜頚	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
弾発指	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
外骨腫	0	0	0	0	2 (<1)
線維筋痛	1 (<1)	0	0	0	0
成長痛	0	0	0	0	1 (<1)
運動性低下	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
筋肉疲労	1 (<1)	0	0	0	0
筋固縮	0	0	0	0	1 (<1)
筋攣縮	2 (<1)	0	0	0	1 (<1)
結節性変形性関節症	1 (<1)	0	0	0	0
顎痛	3 (<1)	0	0	0	1 (<1)
関節リウマチ	2 (<1)	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (<1)	0	0	0	0
脊柱変形	1 (<1)	0	0	0	0
滑膜炎	1 (<1)	0	0	0	0
腱障害	1 (<1)	0	0	0	0
腎および尿路障害	64 (18)	57 (16)	69 (20)	126 (18)	58 (17)
蛋白尿	25 (7)	29 (8)	35 (10)	64 (9)	30 (9)
ミクロアルブミン尿	13 (4)	14 (4)	19 (6)	33 (5)	15 (4)
血尿	15 (4)	7 (2)	15 (4)	22 (3)	10 (3)
排尿困難	3 (<1)	3 (<1)	4 (1)	7 (<1)	1 (<1)
尿失禁	3 (<1)	4 (1)	2 (<1)	6 (<1)	3 (<1)
ケトン尿	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
腎結石症	3 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	1 (<1)
糖尿	4 (1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	2 (<1)
尿意切迫	3 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	5 (1)
頻尿	3 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	3 (<1)
排尿躊躇	3 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	1 (<1)
アルブミン尿	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
白血球尿	2 (<1)	0	3 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
膀胱機能障害	0	2 (<1)	0	2 (<1)	0
非感染性膀胱炎	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
グロブリン尿	0	2 (<1)	0	2 (<1)	0
緊張性膀胱	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
尿閉	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)
膀胱穿孔	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
着色尿	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腎下垂症	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
起立性蛋白尿症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腎嚢胞	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
腎障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
慢性腎不全	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腎臓痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腎尿細管性アシドーシス	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
切迫性尿失禁	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
膀胱憩室	1 (<1)	0	0	0	0
高血圧性腎症	0	0	0	0	1 (<1)
失禁	0	0	0	0	1 (<1)
ネフローゼ症候群	0	0	0	0	1 (<1)
神経因性膀胱	1 (<1)	0	0	0	0
夜間頻尿	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
膿尿	0	0	0	0	1 (<1)
腎仙痛	1 (<1)	0	0	0	0
尿路の炎症	1 (<1)	0	0	0	0
尿路痛	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
妊娠、産褥および周産期の状態	3 (<1)	0	0	0	0
自然流産	2 (<1)	0	0	0	0
妊娠浮腫	1 (<1)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	23 (6)	30 (8)	26 (8)	56 (8)	26 (7)
月経困難症	2 (<1)	5 (1)	4 (1)	9 (1)	3 (<1)
卵巣嚢胞	2 (<1)	6 (2)	1 (<1)	7 (<1)	3 (<1)
勃起不全	0	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	0
月経過多	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	3 (<1)
不規則月経	5 (1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	5 (1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
不正子宮出血	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	5 (1)
無月経	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	3 (<1)
乳房嚢胞	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
頻発月経	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
乳房痛	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0
子宮出血	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
腟出血	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
乳房分泌	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
乳房障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
乳房出血	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
乳房圧痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
子宮頚部の炎症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
性交困難	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
射精障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
線維嚢胞性乳腺疾患	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
乳汁漏出症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
月経障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
月経遅延	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
乳頭障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
骨盤痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
前立腺炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
前立腺腫大	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
精巣痛	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
外陰腟乾燥	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
外陰腟そう痒症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
バルトリン嚢腫	2 (<1)	0	0	0	0
乳房腫大	0	0	0	0	1 (<1)
乳房硬結	1 (<1)	0	0	0	0
乳房腫瘤	1 (<1)	0	0	0	0
子宮頚部上皮異形成	1 (<1)	0	0	0	0
子宮頚管ポリープ	0	0	0	0	1 (<1)
機能性子宮出血	0	0	0	0	1 (<1)
閉経後出血	1 (<1)	0	0	0	0
腟分泌物	1 (<1)	0	0	0	0
外陰腟痛	1 (<1)	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	1 (<1)
角膜ジストロフィー	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
異形成母斑症候群	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
先天性心臓疾患	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
ラウン・ギャノン・レバイン症候群	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
過誤腫	0	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
一般・全身障害および投与部位の状態	80 (22)	76 (21)	85 (25)	161 (23)	133 (38)
疲労	33 (9)	37 (10)	33 (10)	70 (10)	30 (9)
発熱	19 (5)	11 (3)	25 (7)	36 (5)	17 (5)
無力症	12 (3)	13 (4)	7 (2)	20 (3)	15 (4)
疼痛	4 (1)	8 (2)	7 (2)	15 (2)	5 (1)
末梢性浮腫	7 (2)	5 (1)	9 (3)	14 (2)	4 (1)
熱感	1 (<1)	7 (2)	5 (1)	12 (2)	4 (1)
インフルエンザ様疾患	0	2 (<1)	7 (2)	9 (1)	3 (<1)
歩行障害	5 (1)	4 (1)	4 (1)	8 (1)	6 (2)
非心臓性胸痛	2 (<1)	1 (<1)	6 (2)	7 (<1)	3 (<1)
胸部不快感	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	1 (<1)
胸痛	0	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	3 (<1)
悪寒	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	4 (1)
顔面痛	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
倦怠感	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
医療機器による疼痛	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0
びくびく感	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
全身性浮腫	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
閉塞性ヘルニア	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
高熱	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
炎症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
注入部位血腫	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
注射部位血腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)	5 (1)
易刺激性	3 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
局所腫脹	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
足のもつれ	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
腫瘤	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
軟部組織の炎症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
腫脹	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
温度変化不耐症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
血管穿刺部位出血	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
血管穿刺部位疼痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
血管穿刺部位反応	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
適用部位浮腫	0	0	0	0	1 (<1)
嚢胞	1 (<1)	0	0	0	0
嚢胞破裂	0	0	0	0	1 (<1)
異常感	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
冷感	1 (<1)	0	0	0	0
体温変動感	1 (<1)	0	0	0	0
全身症状	1 (<1)	0	0	0	0
空腹	1 (<1)	0	0	0	0
注射直後反応	0	0	0	0	4 (1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
注射部位変色	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位乾燥	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位知覚不全	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位紅斑	0	0	0	0	31 (9)
注射部位血管外漏出	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位出血	0	0	0	0	2 (<1)
注射部位過敏反応	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位肥厚	0	0	0	0	3 (<1)
注射部位硬結	0	0	0	0	7 (2)
注射部位炎症	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位腫瘤	0	0	0	0	7 (2)
注射部位結節	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位浮腫	0	0	0	0	3 (<1)
注射部位疼痛	0	0	0	0	29 (8)
注射部位そう痒感	0	0	0	0	13 (4)
注射部位発疹	0	0	0	0	3 (<1)
注射部位反応	0	0	0	0	5 (1)
注射部位瘢痕	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位腫脹	0	0	0	0	10 (3)
注射部位蕁麻疹	0	0	0	0	3 (<1)
注射部位熱感	0	0	0	0	3 (<1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
微石症	0	0	0	0	1 (<1)
壊死	0	0	0	0	1 (<1)
浮腫	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
口渇	1 (<1)	0	0	0	0
臨床検査	107 (29)	93 (26)	93 (27)	186 (26)	106 (30)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	25 (7)	16 (4)	22 (6)	38 (5)	20 (6)
尿中アルブミン陽性	15 (4)	22 (6)	14 (4)	36 (5)	18 (5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (3)	16 (4)	12 (3)	28 (4)	14 (4)
尿中蛋白陽性	10 (3)	18 (5)	7 (2)	25 (4)	15 (4)
尿中血陽性	4 (1)	10 (3)	8 (2)	18 (3)	4 (1)
尿中β２ミクログロブリン増加	11 (3)	7 (2)	9 (3)	16 (2)	5 (1)
白血球数減少	0	9 (3)	7 (2)	16 (2)	1 (<1)
血中副甲状腺ホルモン増加	2 (<1)	8 (2)	7 (2)	15 (2)	2 (<1)
血中ブドウ糖増加	3 (<1)	4 (1)	8 (2)	12 (2)	7 (2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (2)	6 (2)	5 (1)	11 (2)	8 (2)
白血球数増加	5 (1)	6 (2)	4 (1)	10 (1)	5 (1)
ヘモグロビン減少	4 (1)	6 (2)	2 (<1)	8 (1)	1 (<1)
尿中ケトン体陽性	2 (<1)	4 (1)	3 (<1)	7 (<1)	2 (<1)
体重減少	0	4 (1)	3 (<1)	7 (<1)	3 (<1)
尿中白血球陽性	6 (2)	3 (<1)	4 (1)	7 (<1)	9 (3)
ヘマトクリット減少	2 (<1)	4 (1)	2 (<1)	6 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
肝酵素上昇	5 (1)	5 (1)	1 (<1)	6 (<1)	7 (2)
リンパ球数減少	1 (<1)	4 (1)	2 (<1)	6 (<1)	1 (<1)
尿中赤血球陽性	3 (<1)	5 (1)	1 (<1)	6 (<1)	2 (<1)
血中カリウム増加	0	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	1 (<1)
血中トリグリセリド増加	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	6 (2)
好中球数増加	5 (1)	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	2 (<1)
体温上昇	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	1 (<1)
尿中ブドウ糖陽性	3 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	3 (<1)
好中球数減少	0	4 (1)	0	4 (<1)	1 (<1)
赤血球数減少	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	0
ビタミンD減少	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	1 (<1)
血中ビリルビン増加	5 (1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
好酸球数増加	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0
高比重リポ蛋白増加	0	0	3 (<1)	3 (<1)	0
血小板数減少	2 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)	3 (<1)
ビタミンD増加	1 (<1)	0	3 (<1)	3 (<1)	0
体重増加	5 (1)	0	3 (<1)	3 (<1)	4 (1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
β２ミクログロブリン増加	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
血中コレステロール増加	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
血中クレアチニン増加	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	6 (2)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	0
心電図異常	3 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
心拍数増加	2 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	0
リンパ球形態異常	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
血小板数増加	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
抗痙攣剤濃度減少	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
細菌検査陽性	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
血中アルカリホスファターゼ異常	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
血中カルシウム減少	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
血中クレアチニン異常	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
血中免疫グロブリンM増加	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血中鉄減少	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
血中ケトン体増加	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
血中副甲状腺ホルモン異常	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血中カリウム減少	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血圧低下	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
拡張期血圧上昇	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血圧上昇	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血中尿素増加	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
血中尿酸増加	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
心雑音	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
尿中結晶陽性	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
白血球百分率数異常	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
心電図ＱＴ延長	3 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	5 (1)
心電図ＳＴ部分下降	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
心電図Ｔ波振幅減少	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
好酸球百分率増加	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
大腸菌検査陽性	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
胃内ｐＨ上昇	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
眼圧上昇	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
肝機能検査異常	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
リンパ球数増加	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
単球数増加	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
脳核磁気共鳴画像異常	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
赤血球数増加	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
腎機能検査異常	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
抗核抗体増加	1 (<1)	0	0	0	0
血中ビリルビン異常	0	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
血中ビリルビン減少	1 (<1)	0	0	0	0
血中カルシウム増加	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
血中クロール減少	1 (<1)	0	0	0	0
血中クレアチン異常	1 (<1)	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	1 (<1)
血中乳酸脱水素酵素異常	0	0	0	0	1 (<1)
血中副甲状腺ホルモン減少	1 (<1)	0	0	0	0
血中リン減少	1 (<1)	0	0	0	0
血中リン増加	1 (<1)	0	0	0	0
収縮期血圧上昇	1 (<1)	0	0	0	0
血中ナトリウム増加	0	0	0	0	2 (<1)
心電図ＰＲ延長	1 (<1)	0	0	0	0
心電図異常ＱＲＳ群	1 (<1)	0	0	0	0
心電図２相性Ｔ波	0	0	0	0	1 (<1)
心電図Ｔ波逆転	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
好酸球数異常	1 (<1)	0	0	0	0
全血球数異常	1 (<1)	0	0	0	0
握力低下	0	0	0	0	2 (<1)
Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (<1)	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	1 (<1)
リンパ球数異常	0	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
後骨髄球百分率増加	1 (<1)	0	0	0	0
単球数減少	0	0	0	0	1 (<1)
骨髄球百分率増加	1 (<1)	0	0	0	0
好中球数異常	0	0	0	0	1 (<1)
好中球百分率異常	1 (<1)	0	0	0	0
便潜血陽性	0	0	0	0	1 (<1)
ＱＲＳ軸異常	2 (<1)	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (<1)	0	0	0	1 (<1)
尿細胞診異常	1 (<1)	0	0	0	0
前庭機能検査異常	0	0	0	0	1 (<1)
ビタミンＢ１２減少	1 (<1)	0	0	0	0
白血球数異常	0	0	0	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	55 (15)	49 (14)	49 (14)	98 (14)	41 (12)
転倒	11 (3)	9 (3)	13 (4)	22 (3)	14 (4)
挫傷	8 (2)	10 (3)	7 (2)	17 (2)	5 (1)
関節捻挫	3 (<1)	8 (2)	6 (2)	14 (2)	3 (<1)
肉離れ	3 (<1)	4 (1)	4 (1)	8 (1)	1 (<1)
足骨折	0	5 (1)	1 (<1)	6 (<1)	2 (<1)
節足動物咬傷	4 (1)	1 (<1)	4 (1)	5 (<1)	2 (<1)
処置による疼痛	1 (<1)	1 (<1)	4 (1)	5 (<1)	2 (<1)
交通事故	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	3 (<1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
サンバーン	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	1 (<1)
足関節部骨折	0	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	1 (<1)
擦過傷	2 (<1)	0	4 (1)	4 (<1)	2 (<1)
靭帯断裂	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	0
四肢損傷	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	3 (<1)
半月板障害	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
皮膚裂傷	3 (<1)	0	3 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
むち打ち損傷	1 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)	3 (<1)
創傷	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0
節足動物刺傷	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
眼外傷	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
大腿骨骨折	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
関節脱臼	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	0
骨格損傷	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
歯牙破折	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
偶発的過量投与	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
アルコール中毒	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
動物咬傷	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
鎖骨骨折	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
顔面損傷	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
顔面骨骨折	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
尾骨骨折	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
頭部損傷	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
瘢痕ヘルニア	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
損傷	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
靭帯損傷	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
頚部損傷	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
神経損傷	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
過量投与	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
処置後出血	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
処置後浮腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
術後発熱	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
処置による悪心	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
処置による嘔吐	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
橈骨骨折	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
反復性挫傷	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
脊椎圧迫骨折	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
滑膜断裂	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
熱傷	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
外傷性血腫	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
ワクチン接種合併症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
創し開	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
手首関節骨折	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
動物による引っかき傷	0	0	0	0	1 (<1)
気圧性中耳炎	0	0	0	0	1 (<1)
第２度熱傷	1 (<1)	0	0	0	0
脳振盪	0	0	0	0	2 (<1)
角膜擦過傷	1 (<1)	0	0	0	0
上顆炎	0	0	0	0	1 (<1)
前腕骨折	0	0	0	0	1 (<1)
眼内異物	1 (<1)	0	0	0	0
手骨折	2 (<1)	0	0	0	4 (1)
関節損傷	4 (1)	0	0	0	0
口唇損傷	0	0	0	0	1 (<1)
筋損傷	1 (<1)	0	0	0	0
処置後合併症	2 (<1)	0	0	0	1 (<1)
外傷後疼痛	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
術後創合併症	0	0	0	0	1 (<1)
網膜損傷	1 (<1)	0	0	0	0
ストレス骨折	0	0	0	0	1 (<1)
腱損傷	1 (<1)	0	0	0	0
腱断裂	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
治療薬毒性	1 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA
上肢骨折	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
有毒性刺傷	1 (<1)	0	0	0	0
第７神経損傷	0	0	0	0	1 (<1)
外科および内科処置	3 (<1)	4 (1)	2 (<1)	6 (<1)	4 (1)
抜歯	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
乳房腫瘤摘除	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
子宮摘出	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
椎間板手術	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
治療食	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
子宮頚部円錐切除	1 (<1)	0	0	0	0
入院	0	0	0	0	1 (<1)
不妊手術	0	0	0	0	1 (<1)
鼻甲介切除	1 (<1)	0	0	0	0
社会環境	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
閉経	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
元タバコ使用者	1 (<1)	0	0	0	0
社会問題	1 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-1　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	GA

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/109MS302/CSR/T-AE-SOCPT.SAS　　DATE: 03NOV2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 175

表 2.7.6.5.1.3.10.1-2　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	GA
Number of subjects in safety population	363 (100)	359 (100)	344 (100)	703 (100)	351 (100)
Number of subjects with a treatment-related event	146 (40)	236 (66)	234 (68)	470 (67)	152 (43)
感染症および寄生虫症	25 (7)	35 (10)	31 (9)	66 (9)	19 (5)
鼻咽頭炎	7 (2)	7 (2)	8 (2)	15 (2)	5 (1)
尿路感染	8 (2)	8 (2)	5 (1)	13 (2)	4 (1)
口腔ヘルペス	2 (<1)	5 (1)	2 (<1)	7 (<1)	0
上気道感染	1 (<1)	4 (1)	3 (<1)	7 (<1)	2 (<1)
インフルエンザ	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	1 (<1)
ウイルス性胃腸炎	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0
帯状疱疹	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0
外陰腟真菌感染	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0
気管支炎	2 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	0
蜂巣炎	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
胃腸炎	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
消化管感染	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0
爪真菌症	0	2 (<1)	0	2 (<1)	0
気道感染	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0
鼻炎	0	2 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
乳房蜂巣炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
熱性感染症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-2　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	GA
毛包炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
陰部ヘルペス	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
ヘリコバクター性胃炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
カンジダ性間擦疹	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
中耳炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
咽頭炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
腎盂腎炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
副鼻腔炎	3 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
細菌性副鼻腔炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
癜風	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
腟感染	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
細菌性腟炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
細菌性心内膜炎	1 (<1)	0	0	0	0
歯肉感染	0	0	0	0	1 (<1)
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	0	1 (<1)
麦粒腫	1 (<1)	0	0	0	0
感染	0	0	0	0	1 (<1)
細菌性咽頭炎	1 (<1)	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (<1)	0	0	0	0
咽頭扁桃炎	0	0	0	0	1 (<1)
敗血症	1 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-2　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	GA
気管炎	0	0	0	0	2 (<1)
外陰部腟カンジダ症	1 (<1)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0
メラノサイト性母斑	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
子宮平滑筋腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血液およびリンパ系障害	2 (<1)	9 (3)	8 (2)	17 (2)	4 (1)
リンパ球減少症	1 (<1)	4 (1)	3 (<1)	7 (<1)	0
白血球減少症	0	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)	0
貧血	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
好酸球増加症	0	2 (<1)	0	2 (<1)	0
好中球減少症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
好中球増加症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
鉄欠乏性貧血	1 (<1)	0	0	0	0
リンパ節症	0	0	0	0	3 (<1)
免疫系障害	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
食物アレルギー	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
過敏症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	2 (<1)
内分泌障害	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-2　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	GA
副甲状腺機能亢進症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
甲状腺機能低下症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
代謝および栄養障害	6 (2)	9 (3)	6 (2)	15 (2)	5 (1)
食欲減退	2 (<1)	5 (1)	2 (<1)	7 (<1)	4 (1)
高コレステロール血症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0
脱水	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
高血糖	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
低カリウム血症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
食欲亢進	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
２型糖尿病	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
ビタミンD欠乏	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
高カリウム血症	0	0	0	0	1 (<1)
高トリグリセリド血症	2 (<1)	0	0	0	0
精神障害	8 (2)	9 (3)	8 (2)	17 (2)	4 (1)
うつ病	2 (<1)	4 (1)	3 (<1)	7 (<1)	2 (<1)
不安	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	1 (<1)
不眠症	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	1 (<1)
睡眠障害	0	2 (<1)	0	2 (<1)	0
気分変化	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
落ち着きのなさ	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-2　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	GA
感情不安定	1 (<1)	0	0	0	0
性的興奮障害	1 (<1)	0	0	0	0
神経過敏	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
緊張	1 (<1)	0	0	0	0
神経系障害	35 (10)	38 (11)	33 (10)	71 (10)	25 (7)
頭痛	15 (4)	19 (5)	13 (4)	32 (5)	7 (2)
多発性硬化症再発	11 (3)	8 (2)	5 (1)	13 (2)	4 (1)
灼熱感	2 (<1)	4 (1)	4 (1)	8 (1)	0
浮動性めまい	4 (1)	4 (1)	4 (1)	8 (1)	4 (1)
錯感覚	1 (<1)	1 (<1)	4 (1)	5 (<1)	1 (<1)
傾眠	0	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	2 (<1)
片頭痛	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0
味覚異常	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
感覚鈍麻	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
味覚消失	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
帯状感	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
頚原性頭痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
認知障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
構語障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
不全片麻痺	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
失神	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-2　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	GA
振戦	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
三叉神経痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
ウートホフ現象	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
手根管症候群	1 (<1)	0	0	0	0
中枢神経系病変	1 (<1)	0	0	0	0
痙攣	1 (<1)	0	0	0	0
てんかん	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
大発作痙攣	1 (<1)	0	0	0	0
レルミット徴候	1 (<1)	0	0	0	0
仮面状顔貌	0	0	0	0	1 (<1)
多発性硬化症	3 (<1)	0	0	0	1 (<1)
神経痛	1 (<1)	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	2 (<1)
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	1 (<1)
眼障害	6 (2)	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)	2 (<1)
眼瞼痙攣	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
結膜炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
複視	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
眼痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
眼充血	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
霧視	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
視力低下	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-2　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	GA
結膜出血	0	0	0	0	1 (<1)
眼乾燥	1 (<1)	0	0	0	0
眼瞼紅斑	1 (<1)	0	0	0	0
眼瞼そう痒症	1 (<1)	0	0	0	0
視力障害	1 (<1)	0	0	0	0
耳および迷路障害	3 (<1)	6 (2)	1 (<1)	7 (<1)	1 (<1)
回転性めまい	3 (<1)	4 (1)	1 (<1)	5 (<1)	1 (<1)
耳痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
乗物酔い	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
心臓障害	1 (<1)	6 (2)	5 (1)	11 (2)	11 (3)
動悸	1 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)	2 (<1)
徐脈	0	0	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
頻脈	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	4 (1)
狭心症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
第一度房室ブロック	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
期外収縮	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
上室性期外収縮	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
心室性期外収縮	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
心房細動	0	0	0	0	1 (<1)
心筋炎	0	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-2　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	GA
発作性頻脈	0	0	0	0	1 (<1)
血管障害	19 (5)	123 (34)	93 (27)	216 (31)	8 (2)
潮紅	11 (3)	107 (30)	79 (23)	186 (26)	6 (2)
ほてり	5 (1)	16 (4)	16 (5)	32 (5)	2 (<1)
充血	0	2 (<1)	4 (1)	6 (<1)	0
高血圧	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
低血圧	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
起立性低血圧	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血腫	0	0	0	0	1 (<1)
腹腔内血腫	0	0	0	0	1 (<1)
末梢冷感	1 (<1)	0	0	0	0
静脈炎	1 (<1)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (2)	9 (3)	7 (2)	16 (2)	10 (3)
咳嗽	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	0
鼻漏	1 (<1)	4 (1)	1 (<1)	5 (<1)	1 (<1)
発声障害	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0
鼻閉	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
鼻乾燥	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
副鼻腔うっ血	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
咽喉刺激感	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-2　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	GA
咽喉絞扼感	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
上気道咳症候群	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
咽喉乾燥	1 (<1)	0	0	0	0
呼吸困難	1 (<1)	0	0	0	5 (1)
鼻出血	1 (<1)	0	0	0	0
低換気	0	0	0	0	1 (<1)
鼻部不快感	1 (<1)	0	0	0	0
上気道うっ血	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
胃腸障害	47 (13)	99 (28)	109 (32)	208 (30)	13 (4)
悪心	19 (5)	33 (9)	40 (12)	73 (10)	7 (2)
下痢	10 (3)	26 (7)	33 (10)	59 (8)	1 (<1)
上腹部痛	9 (2)	29 (8)	27 (8)	56 (8)	2 (<1)
腹痛	7 (2)	19 (5)	17 (5)	36 (5)	1 (<1)
嘔吐	3 (<1)	14 (4)	15 (4)	29 (4)	2 (<1)
胃腸障害	2 (<1)	8 (2)	13 (4)	21 (3)	0
消化不良	3 (<1)	7 (2)	7 (2)	14 (2)	0
胃炎	2 (<1)	6 (2)	4 (1)	10 (1)	1 (<1)
便秘	1 (<1)	5 (1)	2 (<1)	7 (<1)	0
胃食道逆流性疾患	2 (<1)	4 (1)	2 (<1)	6 (<1)	0
腹部不快感	0	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	0
鼓腸	3 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	1 (<1)
口内乾燥	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-2　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	GA
胃酸過多	0	2 (<1)	0	2 (<1)	0
腹部膨満	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
下腹部痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
腹部硬直	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腹部圧痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
異常便	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
便通不規則	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
十二指腸炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
心窩部不快感	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
胃障害	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
胃潰瘍	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
胃腸出血	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
歯肉炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
舌痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
胃排出不全	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
嚥下痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
食道出血	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
膵炎	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
舌苔	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
大腸炎	0	0	0	0	1 (<1)
肝胆道系障害	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	0
胆管結石	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-2　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	GA
胆道ジスキネジー	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
肝炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肝障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
中毒性肝炎	1 (<1)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	22 (6)	70 (19)	68 (20)	138 (20)	23 (7)
そう痒症	6 (2)	18 (5)	19 (6)	37 (5)	3 (<1)
発疹	5 (1)	19 (5)	18 (5)	37 (5)	3 (<1)
紅斑	2 (<1)	14 (4)	18 (5)	32 (5)	5 (1)
多汗症	1 (<1)	5 (1)	7 (2)	12 (2)	3 (<1)
脱毛症	1 (<1)	7 (2)	1 (<1)	8 (1)	1 (<1)
全身性そう痒症	2 (<1)	4 (1)	3 (<1)	7 (<1)	2 (<1)
蕁麻疹	1 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	0
そう痒性皮疹	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	0
皮膚乾燥	1 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)	0
紅斑性皮疹	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0
全身性皮疹	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0
皮膚灼熱感	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0
斑状皮疹	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	0
皮膚色素過剰	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)
皮膚反応	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
皮膚炎	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-2　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	GA
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
薬疹	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
全身紅斑	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
毛孔性角化症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
網状皮斑	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
爪破損	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
皮膚疼痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
痒疹	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
丘疹性皮疹	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
酒さ	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
皮膚色素脱失	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
皮膚剥脱	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
皮下結節	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
一過性棘融解性皮膚症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
ざ瘡	3 (<1)	0	0	0	0
斑状出血	0	0	0	0	1 (<1)
剥脱性発疹	1 (<1)	0	0	0	0
毛質異常	1 (<1)	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向	0	0	0	0	1 (<1)
脂肪組織萎縮症	0	0	0	0	1 (<1)
後天性リポジストロフィー	0	0	0	0	1 (<1)
寝汗	1 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-2　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	GA
光線過敏性反応	0	0	0	0	1 (<1)
アレルギー性そう痒症	1 (<1)	0	0	0	0
乾癬	0	0	0	0	1 (<1)
皮膚硬結	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
皮膚小結節	0	0	0	0	1 (<1)
顔面腫脹	0	0	0	0	2 (<1)
裂毛	1 (<1)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	10 (3)	10 (3)	14 (4)	24 (3)	6 (2)
筋痙縮	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	1 (<1)
筋肉痛	3 (<1)	1 (<1)	4 (1)	5 (<1)	1 (<1)
四肢痛	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	0
関節痛	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0
背部痛	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
頚部痛	0	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)
関節腫脹	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
四肢不快感	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
中足骨痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
筋緊張	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
筋力低下	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
骨減少症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
重感	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-2　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	GA
成長痛	0	0	0	0	1 (<1)
筋拘縮	1 (<1)	0	0	0	0
筋攣縮	1 (<1)	0	0	0	0
筋骨格痛	1 (<1)	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
腎および尿路障害	19 (5)	20 (6)	31 (9)	51 (7)	11 (3)
蛋白尿	10 (3)	12 (3)	18 (5)	30 (4)	5 (1)
ミクロアルブミン尿	5 (1)	8 (2)	10 (3)	18 (3)	3 (<1)
血尿	5 (1)	2 (<1)	5 (1)	7 (<1)	2 (<1)
アルブミン尿	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
着色尿	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
排尿困難	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
ケトン尿	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腎結石症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
慢性腎不全	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腎尿細管性アシドーシス	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
尿閉	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
糖尿	2 (<1)	0	0	0	0
白血球尿	2 (<1)	0	0	0	0
ネフローゼ症候群	0	0	0	0	1 (<1)
排尿躊躇	2 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-2　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	GA
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (<1)	0	0	0	0
自然流産	1 (<1)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	3 (<1)	5 (1)	6 (2)	11 (2)	4 (1)
不規則月経	2 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	0
頻発月経	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
乳房嚢胞	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
乳房痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
月経困難症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
射精障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
勃起不全	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
月経過多	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
月経障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
月経遅延	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
不正子宮出血	0	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
卵巣嚢胞	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
乳房腫大	0	0	0	0	1 (<1)
子宮頚部上皮異形成	1 (<1)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (4)	26 (7)	23 (7)	49 (7)	98 (28)
疲労	8 (2)	13 (4)	8 (2)	21 (3)	6 (2)
無力症	3 (<1)	6 (2)	3 (<1)	9 (1)	5 (1)
熱感	1 (<1)	4 (1)	5 (1)	9 (1)	4 (1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-2　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	GA
インフルエンザ様疾患	0	0	4 (1)	4 (<1)	2 (<1)
胸部不快感	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
悪寒	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
末梢性浮腫	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)
疼痛	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
発熱	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	6 (2)
胸痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
顔面痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
びくびく感	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
高熱	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
適用部位浮腫	0	0	0	0	1 (<1)
異常感	1 (<1)	0	0	0	0
空腹	1 (<1)	0	0	0	0
注射直後反応	0	0	0	0	4 (1)
注射部位変色	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位乾燥	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位知覚不全	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位紅斑	0	0	0	0	30 (9)
注射部位血管外漏出	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位血腫	0	0	0	0	5 (1)
注射部位出血	0	0	0	0	2 (<1)
注射部位過敏反応	0	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-2　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	GA
注射部位肥厚	0	0	0	0	3 (<1)
注射部位硬結	0	0	0	0	7 (2)
注射部位炎症	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位腫瘤	0	0	0	0	6 (2)
注射部位結節	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位浮腫	0	0	0	0	3 (<1)
注射部位疼痛	0	0	0	0	27 (8)
注射部位そう痒感	0	0	0	0	13 (4)
注射部位発疹	0	0	0	0	3 (<1)
注射部位反応	0	0	0	0	5 (1)
注射部位瘢痕	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位腫脹	0	0	0	0	10 (3)
注射部位蕁麻疹	0	0	0	0	3 (<1)
注射部位熱感	0	0	0	0	3 (<1)
易刺激性	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
壊死	0	0	0	0	1 (<1)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	2 (<1)
浮腫	0	0	0	0	1 (<1)
口渇	1 (<1)	0	0	0	0
臨床検査	43 (12)	50 (14)	44 (13)	94 (13)	31 (9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	17 (5)	9 (3)	14 (4)	23 (3)	10 (3)
尿中アルブミン陽性	4 (1)	11 (3)	6 (2)	17 (2)	5 (1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-2　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	GA
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1)	8 (2)	7 (2)	15 (2)	9 (3)
尿中蛋白陽性	4 (1)	7 (2)	4 (1)	11 (2)	2 (<1)
白血球数減少	0	5 (1)	6 (2)	11 (2)	1 (<1)
尿中β２ミクログロブリン増加	4 (1)	3 (<1)	6 (2)	9 (1)	1 (<1)
尿中血陽性	1 (<1)	4 (1)	2 (<1)	6 (<1)	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (1)	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	3 (<1)
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	0
体温上昇	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0
リンパ球数減少	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
尿中赤血球陽性	1 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)	0
血中ビリルビン増加	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	2 (<1)	0	2 (<1)	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
ヘマトクリット減少	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
ヘモグロビン減少	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
肝酵素上昇	4 (1)	2 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
好中球数減少	0	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)
好中球数増加	0	2 (<1)	0	2 (<1)	0
血小板数減少	0	2 (<1)	0	2 (<1)	0
尿中ケトン体陽性	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
体重減少	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.5.1.3.10.1-2　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	GA
抗痙攣剤濃度減少	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
β２ミクログロブリン増加	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
血中アルカリホスファターゼ異常	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
血中コレステロール増加	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血中クレアチニン増加	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
血中ブドウ糖増加	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
血中副甲状腺ホルモン異常	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血圧上昇	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血中尿素増加	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
尿中結晶陽性	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
白血球百分率数異常	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
心電図ＱＴ延長	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	3 (<1)
好酸球数増加	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
好酸球百分率増加	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
心拍数増加	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
高比重リポ蛋白増加	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肝機能検査異常	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
リンパ球形態異常	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
赤血球数減少	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0

表 2.7.6.5.1.3.10.1-2　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	GA
腎機能検査異常	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
体重増加	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
白血球数増加	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
血中カルシウム増加	1 (<1)	0	0	0	0
血中リン減少	1 (<1)	0	0	0	0
心電図ＰＲ延長	1 (<1)	0	0	0	0
心電図Ｔ波逆転	0	0	0	0	1 (<1)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
偶発的過量投与	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
サンバーン	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
挫傷	1 (<1)	0	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/109MS302/CSR/T-AE-SOCPT-TXREL.SAS　DATE: 03NOV2011

Source: 5.3.5.1-3 109MS302, Table 179

2.7.6.5.1.3.10.2 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 2.7.6.5.1.3.10.2-1 死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 8 日～ 翌々年* 7 月 11 日 総投与期間：672 日	被験者 ID： 592* 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：左足第 2 中足骨の骨折；転倒 MedDRA 用語：足骨折；転倒 SAE 番号：[redacted]BI000096 事象発現までの期間：113 日 及び SAE：月経過多 MedDRA 用語：月経過多 SAE 番号：[redacted]BI041229 事象発現までの期間：441 日 RRMS の 5[redacted] 歳女性被験者 592* において同年 12 月 29 日に転倒及び足骨折が、翌年 11 月 22 日に月経過多が発現した。本症例は 109MS302 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、身体疼痛及び月経過多があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 9 月 8 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 7 月 11 日に受けた。治験薬投与を合計で 672 日間受けた。 SAE：足骨折（[redacted]BI000096） 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 113 日間受けていた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 12 月 29 日（113 日目）、本症例は転倒して左足第 2 中足骨を骨折し、翌日の X 線で骨折が確認された。 ギプス包帯が巻かれ、本事象に対し経口炭酸カルシウム／コレカルシフェロール、ラニチジン、アセチルシステイン、及びビタミン B 複合体が同年 12 月 30 日から 3 日間投与された。 転倒及び足骨折は、それぞれ同年 12 月 29 日及び翌年 1 月 31 日に回復したと報告された。 治験責任医師は転倒及び足骨折を軽度と評価し、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、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：月経過多（[redacted]BI041229） 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 441 日間受けていた。 翌年 8 月 9 日、本症例において月経過多（中等度と評価され、「関連なし」と判定された）が発現し、治療として筋注用（IM）カルバゾクロム、経口トラネキサム酸、硫酸銅、フマル酸第一鉄、硫酸マンガン、葉酸、アスコルビン酸、bioflavonoid、鉄／葉酸、及び亜鉛が投与された。翌年 9 月 27 日の腹部超音波検査で明らかな病巣は認められなかった。翌年 10 月 30 日、101 g/L（基準値：116～164 g/L）のヘモグロビン減少（軽度と評価され、「関連なし」と判定された）の有害事象が報告された。ヘマトクリットは 34%（基準値：34～48%）、RBC 数は 4.2×10^{12}/L（基準値：4.1～5.6×10^{12}/L）であった。翌年 12 月 29 日、鉄補充後のヘモグロビンレベル 123 g/L が報告された。 翌年 11 月 22 日（441 日目）、本症例は月経過多に関係する診断検査のために入院した。 翌年 11 月 23 日、子宮頚部及び子宮内膜の生検が行われた。子宮内膜の生検で分泌期子宮内膜が、子宮頚部の生検で分泌期子宮内膜及び扁平上皮化生が明らかになった。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		月経過多の事象に対する治療薬の報告はなかった。本事象から翌年 11 月 24 日に回復したと報告された。 治験責任医師は月経過多を重度と評価し、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 12 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 18 日～ 翌々年* 6 月 14 日 総投与期間：666 日	被験者 ID：　593* 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：蜂巣炎 - 右足 MedDRA 用語：蜂巣炎 SAE 番号：[redacted]BI017846 事象発現までの期間：285 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　593*　において翌年 5 月 29 日に蜂巣炎が発現した。本症例は 109MS302 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、貧血があった。本事象発現時の併用薬には、鉄剤があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 8 月 18 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 6 月 14 日に受けた。治験薬投与を合計で 666 日間受けた。 翌年 5 月 24 日、右足の蜂巣炎（軽度と評価され、「関連なし」と判定された）の有害事象が報告された。翌年 5 月 29 日（285 日目）、本症例は蜂巣炎のために入院した。皮膚科医によると、感染性湿疹が原因であった。入院時の血沈は 40 mm/h（ULN：25 mm/h）であった。白血球（WBC）数の報告はなかった。ヘモグロビンは 10.7 g/dL（基準値：12～15 g/dL）、平均赤血球（RBC）容量は 74.1 μm^3（基準値：80～96 μm^3）であった。 本事象に対し、IV clindamycin、経口アミトリプチリン及び局所過マンガン酸カリウムが入院日から 6 日間、局所プロピレングリコールが 52 日間投与された。蜂巣炎時の真菌感染予防としてフルコナゾールも投与された。本症例は翌年 6 月 3 日に退院し、本事象から翌年 7 月 19 日に回復したと報告された。退院時の治療薬は経口 clindamycin であった。 治験責任医師は蜂巣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取られなかった。本症例は翌々年 6 月 14 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 1 日～ 翌々年* 7 月 2 日 総投与期間：670 日	被験者 ID：　594* 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：発熱 MedDRA 用語：発熱 SAE 番号：[redacted]BI032452 事象発現までの期間：38 日 及び SAE：尿中 β2 ミクログロブリン増加 MedDRA 用語：尿中 β2 ミクログロブリン増加 SAE 番号：[redacted]BI018090 事象発現までの期間：274 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　594*　において同年 10 月 8 日に発熱が、翌年 6 月 1 日に尿中 β2 ミクログロブリン増加が発現した。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 関連する既往歴の報告はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 9 月 1 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 7 月 2 日に受けた。治験薬投与を合計で 670 日間受けた。 SAE：発熱（[redacted]BI032452） 本事象発現時の併用薬には、クロナゼパム及びモダフィニルがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 38 日間受けていた。 同年 10 月 8 日（38 日目）、本症例は浴室で意識を失った状態で発見された。数時間後に完全に意識を取り戻した際、1 回の嘔吐を報告したが、咬舌はなかった。本症例は同日、発熱（体温の報告なし）のために入院した。過去に行われた日付不明の複数回の CT 検査で、慢性脱

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		髄の不可逆的神経膠症領域が認められた。同年 10 月 9 日の CT 検査では、新規病巣及びコントラスト強調は認められなかった。分析用の脳脊髄液の採取は行われなかった。同年 10 月 8 日の WBC 数は 7500/mm^3、血沈は 26 mm/h、クレアチンホスホキナーゼは 26.0 U/L であった（基準値の報告なし）。感染源は特定されなかった。治験責任医師は失神を非感染性発熱の症状と評価した。 本事象に対し、経口アセトアミノフェン及び IV ceftriaxone が入院日から 2 日間投与された。同年 10 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。退院時の治療薬は、「発作及び／失神予防」としての経口レベチラセタム（抗痙攣剤）であった。 治験責任医師は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なく、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：尿中 β2 ミクログロブリン増加（[redacted]BI018090） 本事象発現時の併用薬にはセルトラリン、レベチラセタム、及び塩酸シプロヘプタジンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 274 日間受けていた。 翌年 2 月 20 日及び翌年 5 月 11 日に本症例において尿中 β2 ミクログロブリン増加が発現し、治験実施計画書に従って腎臓専門医による評価が行われた。翌年 5 月 28 日（270 日目）、治験責任医師は軽度腎尿細管性アシドーシスの非重篤な有害事象を報告した。治験責任医師によると、動脈血ガス（ABG）（日付不詳）で軽度アシドーシスが認められたが、この診断の根拠は他に報告されなかった。顧問腎臓専門医が近位尿細管アシドーシスを排除する塩化アンモニウム負荷試験を提案したことも報告された。翌年 6 月 1 日（274 日目）、本症例は塩化アンモニウム投与と精密検査のために入院した。 本症例に高血圧又は糖尿病を含む腎疾患歴はなかった。ベースライン臨床検査データによる

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、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>と、尿中 B2M 値は正常で、尿中微量アルブミンが 2.5 mg/dL（基準値：0～1.8 mg/dL）とわずかに高かった。尿検査で尿中蛋白の値がほんのわずか高く、顕微鏡検査で少数の RBC 及び WBC が認められた。翌年 2 月 20 日、尿中 B2M が 1.08 mg/L（基準値：0～0.3 mg/L）に増加し、尿中微量アルブミンはわずかに上昇したままであった。翌年 5 月 11 日、尿中 B2M は減少したが、まだ 0.534 mg/L とわずかに高く、微量アルブミンは 5 mg/dL に増加していた。（下表参照。）翌年 5 月 11 日以降の尿中 B2M 及び微量アルブミン測定値は全て基準値内であった。
<table>
<tr><th>検査</th><th>同年 8 月 31 日
(ベースライン)</th><th>翌年 2 月 20 日</th><th>翌年 5 月 11 日</th></tr>
<tr><td>B2M
（0～0.3 mg/L）</td><td>正常</td><td>1.08</td><td>0.534</td></tr>
<tr><td>微量アルブミン
（0～1.8 mg/dL）</td><td>2.5</td><td>2.1</td><td>5.0</td></tr>
<tr><td>尿中血液</td><td>陰性</td><td>微量</td><td>1+</td></tr>
<tr><td>尿中ブドウ糖</td><td>陰性</td><td>陰性</td><td>陰性</td></tr>
<tr><td>尿中ケトン</td><td>陰性</td><td>微量（Trace H）</td><td>陰性</td></tr>
<tr><td>尿中蛋白</td><td>微量（Trace H）</td><td>微量（Trace H）</td><td>1+</td></tr>
</table>
本試験期間中の全ての腎機能検査値（血中尿素窒素［BUN］、クレアチニン、全ての血清電解質）はいずれの時点においても基準値内であった。尿 pH も試験期間を通じて基準値内（5.5～7）であった。尿検査では蛋白及びケトンが時折、微量～1+になった。ほとんどの尿検体が粘液で濁っており、少数の RBC 及び WBC が認められたが、時折多数の RBC が認められ</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		る検体がみられた。 入院中の臨床検査で血清クレアチニンは正常（0.5 mg/dL）であり、推定糸球体濾過率は 60 mL/min/1.73 m^2 超であった。尿酸（36.9 mg/dL）、クレアチニン（118.6 mg/dL）、及びリン（12.2 mg/dL）についての尿スポット検査も基準値内であった。 抗ヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1 及び抗 HIV-2 抗体は陰性であった。抗核抗体（ANA）は陰性であった。血清蛋白電気泳動の結果は正常であった。 翌年 6 月 2 日、本症例は塩化アンモニウム負荷試験を受け、結果は腎尿細管性アシドーシスについて陰性と報告された。塩化アンモニウム投与前のベースライン ABG では pH が 7.47、二酸化炭素分圧（pCO_2）が 30 mmHg、酸素分圧（pO_2）が 108 mmHg で、尿 pH は 6.4 であった。負荷投与後の ABG では pH が 7.48、pCO_2 が 23 mmHg、pO_2 が 106 mmHg で、尿 pH は 7.4 であった。ABG の酸塩基状態に関する算出値は、HCO_3 17 mmol/L、実質的塩基過剰 −4 mmol/L、標準塩基過剰−6 mmol/L、標準重炭酸濃度 21 mmol/L、及び総二酸化炭素 18 mmol/L であった。同日に後から実施した 3 回目の ABG で pH は 7.54、尿 pH は 7.8 であった。翌年 6 月 3 日、本症例は退院した。 本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。上述したように、翌年 5 月 11 日以降の尿中 B2M 及び微量アルブミン測定値は全て基準値内であった。治験責任医師は尿中 β2 ミクログロブリン増加を軽度と評価し、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。本症例は翌々年 7 月 2 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted] 年 6 月 11 日～ 翌年*　12 月 22 日 総投与期間：560 日	被験者 ID：　595* 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]BI005225 及び [redacted]BI008830 事象発現までの期間：252 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI039226 事象発現までの期間：517 日 及び SAE：そう痒症を伴う身体発疹 MedDRA 用語：そう痒性皮疹 SAE 番号：[redacted]BI002773 事象発現までの期間：594 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　595*　に以下の事象が発現した： ● 翌年 2 月 17 日及び翌年 11 月 9 日に MS 再発の SAE ● 翌々年 1 月 25 日にそう痒性皮疹の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられていた。 関連する既往歴には、高血圧、神経障害性疼痛、頚部及び肩の筋肉の痙直、並びに閉経があった。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 11 日

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		に受け、治験薬最終投与を翌年 12 月 22 日に受けた。治験薬投与を合計で 560 日間受けた。 SAE：MS 再発（[redacted]BI005225 及び [redacted]BI008830） 本事象発現時の併用薬にはテルミサルタン、アテノロール、クロニジン、バクロフェン、メコバラミン、プレガバリン、及びエペリゾンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 252 日間受けていた。 本症例において、翌年 2 月 13 日に右眼の視力喪失及び眼痛が発現した。同日、MS 再発（中等度と評価され、「関連なし」と判定された）が報告された。翌年 2 月 17 日（252 日目）、本症例は MS 再発のために入院した。本事象に対し、IVMP が 3 日間投与され、その後経口プレドニゾロンが 7 日間漸減投与された。本症例は翌年 2 月 20 日に退院した。本事象から報告時に回復していなかった。 退院後、MS 再発の症状は当初改善したが、左上下肢脱力、歩行困難、及び右下肢感覚消失が発現し始めた。本症例は翌年 3 月 15 日、MS 再発の継続を理由に再入院した。入院時の併用薬には、テルミサルタン、アテノロール、クロニジン、バクロフェン、プレガバリン、及びエペリゾンがあった。 本事象に対し、IVMP が 5 日間投与された。翌年 3 月 20 日、本症例は退院した。本事象から翌年 3 月 30 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、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI039226） 本事象発現時の併用薬にはヒドロクロロチアジド／テルミサルタン、クロニジン、バクロフ

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		ェン、プレガバリン、及びエペリゾンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 517 日間受けていた。 翌年 8 月 5 日、右下肢錯感覚（軽度と評価され、「関連なし」と判定された）が報告された。10 日後、本事象からプレガバリンによる治療後に回復したと報告された。翌年 11 月 9 日（517 日目）、本症例は両下肢の錯感覚及び脱力並びにサポートなしでの歩行不能を特徴とする MS 再発のために入院した。 本事象に対し、IVMP が 3 日間投与された。翌年 11 月 11 日、本症例は退院した。本事象から翌年 11 月 24 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取られなかったが、被験者が別の MS 治療薬への切り替えを希望したため、翌年 12 月 22 日に治験薬投与が中止された。翌年 12 月 23 日、IFNβ-1a による代替治療が開始され、本症例は本試験の追跡調査への参加を継続した。 SAE：そう痒性皮疹（[redacted]BI002773） 本事象発現時の併用薬にはヒドロクロロチアジド／テルミサルタン、クロニジン、バクロフェン、プレガバリン、及びエペリゾンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 560 日間完了し、治験薬投与中止から 33 日間が経過していた。本症例は翌年 12 月 23 日に IFNβ-1a による治療を開始した。 翌々年 1 月（正確な日付の報告なし）、本症例は全身の重度そう痒及び手足の腫脹を訴えて治験実施施設を訪れた。本症例を診察した治験責任医師は、これらの症状の IFNβ-1a 投与との因果関係を「関連あるかもしれない」と評価し、その投与中止を勧めた。翌々年 1 月 21 日に IFNβ-1a 投与を中止したところ、直ちに症状が緩和した。翌々年 1 月 25 日（594 日目）、

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		本症例はそう痒性皮疹のために入院した。 本事象に対し、経口フェキソフェナジンが 2 日間、IM マレイン酸フェニラミンが 4 日間投与された。本症例は翌々年 1 月 28 日に退院した。本事象から翌々年 2 月 16 日に回復したと報告された。 治験責任医師はそう痒性皮疹を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。そう痒性皮疹発現時には、既に治験薬投与が中止されていた。本症例は翌々年 4 月 13 日の試験完了まで本試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 3 日～ 翌々年* 3 月 30 日 総投与期間：697 日	被験者 ID：　596* 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：十二指腸炎 MedDRA 用語：十二指腸炎 SAE 番号：[redacted]BI015588 事象発現までの期間：18 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　596*　において同年 5 月 20 日に十二指腸炎が発現した。本症例は 109MS302 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、うつ病及び片頭痛があった。本事象発現時に併用薬の報告はなかった。 本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 5 月 3 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 3 月 30 日に受けた。治験薬投与を合計で 697 日間受けた。 本症例は、同年 5 月 20 日（18 日目）に腹痛及び嘔吐の症状で入院した。入院時の血清アミラーゼは 100 U/L（基準値 : 2.5～11.5 U/L）、血清リパーゼは 205 U/L（基準値 : 114～286 U/L）で、規定の尿検査結果に異常はなく、血沈は 12 mm/h（基準値：2～20 mm/h）、血清ビリルビンは 1.9 mg/dL（基準値：1 mg/dL 未満）、及び血清直接ビリルビンは 0.2 mg/dL（基準値：0.25 mg/dL 未満）であった。 日付不明の上部消化管内視鏡検査により、十二指腸炎所見が得られ、超音波検査の結果は正常であった。十二指腸炎と診断された。 本事象に対し、ドンペリドン及び pantoprazole が同年 5 月 21 日から同年 5 月 30 日まで投与された。同年 5 月 21 日、本事象から回復したと報告され、本症例は同年 5 月 25 日に退院した。 治験責任医師は十二指腸炎を重度と評価し、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。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 4 月 28 日の試験完了ま

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		で本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 27 日～ 翌々年* 4 月 19 日 総投与期間：693 日	被験者 ID：　591* 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：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI041680 事象発現までの期間：209 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　591*　において同年 12 月 21 日に MS 再発が発現した。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 関連する既往歴の報告も、MS の前治療歴の報告もなかった。本事象発現時に併用薬の報告はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 5 月 27 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 4 月 19 日に受けた。治験薬投与を合計で 693 日間受けた。 本症例において、同年 10 月 26 日に左脚脱力を特徴とする MS 再発の症状が発現し始めた。同年 11 月 10 日、ステロイド療法が勧められたが、本症例は断った。同年 12 月 21 日（209 日目）、本症例の症状は悪化し、治療のために入院した。本事象に対して IVMP が 5 日間投与され、状態は改善した。本事象から同年 12 月 25 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 4 月 20 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 22 日～ 翌々年* 4 月 7 日 総投与期間：625 日	被験者 ID：　163* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：1[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]BI031292 事象発現までの期間：71 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI025563 事象発現までの期間：372 日 及び SAE：MS 再発；右焦点性発作 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；右焦点性発作 MedDRA 用語：多発性硬化症再発；部分発作 SAE 番号：[redacted]BI006618 事象発現までの期間：581 日 RRMS の 1[redacted] 歳女性被験者　163*　に以下の事象が発現した： ● 同年 9 月 30 日に MS 再発の SAE ● 翌年 7 月 28 日に MS 再発の SAE ● 翌々年 2 月 22 日に MS 再発及び部分発作の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		に割り付けられていた。 関連する既往歴には、高コレステロールがあった。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 7 月 22 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 4 月 7 日に受けた。治験薬投与を合計で 625 日間受けた。 SAE：MS 再発（[redacted]BI031292） 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 71 日間受けていた。 同年 9 月 14 日、MS 再発（中等度と評価され、「関連なし」と判定された）が有害事象として報告された。同年 9 月 30 日（71 日目）、本症例は両眼の霧視増強、右手の振戦亢進、失調性歩行、及び感覚症状（脚錯感覚など）増加を特徴とする MS 再発の治療のために入院した。本事象に対し、IVMP が入院日から 5 日間投与された後、経口プレドニゾロンが 35 日間漸減投与された。他に理学療法並びに経口ベタメタゾン、経口クロナゼパム、及び経口炭酸カルシウムの投与が行われた。本症例は同年 10 月 6 日に退院し、本事象から翌年 1 月 4 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、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI025563） 本事象発現時の併用薬には、ベタメタゾン、クロナゼパム、及び炭酸カルシウムがあった。 本事象発現時、本症例は治験薬投与を 372 日間受けていた。 本症例において、翌年 7 月 23 日に複視（軽度と評価され、「おそらく関連なし」と判定され

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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）並びに手の振戦及び運動失調の増強を特徴とする MS 再発（軽度と評価され、「おそらく関連なし」と判定された）の有害事象が発現した。翌年 7 月 28 日（372 日目）、本症例は MS 再発の治療のために入院した。他に症状として霧視増強、反射亢進を伴う眼振、及び感覚症状増加があった。 本事象に対し、IVMP が翌年 7 月 29 日から 5 日間投与された。本症例は翌年 8 月 2 日に退院し、MS 再発の事象から翌年 8 月 18 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、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：MS 再発及び部分発作（[redacted]BI006618） 本事象発現時の併用薬には、ベタメタゾン、クロナゼパム、及び炭酸カルシウムがあった。 これらの事象の発現時、本症例は治験薬投与を 581 日間受けていた。 本症例において、翌々年 2 月 16 日に MS 再発（軽度と評価され、「おそらく関連なし」と判定された）の有害事象が発現した。翌々年 2 月 18 日、本症例は地方病院で神経科医の診察を受け、この神経科医が治験実施施設に患者を紹介した。治験責任医師によると、症状は焦点性発作を示唆した。翌々年 2 月 22 日（581 日目）、本症例は右焦点性発作を伴う MS 再発のために入院した。診察により、本症例の意識及び見当識に異常はなく、構語障害及び眼振はあるが、頭痛、嘔吐、発熱、意識消失歴はないことが明らかになった。治験責任医師は、焦点性発作を MS 再発又は脳炎によるものと評価した。造影剤を使用した MRI 検査で右前頭部における融合性の不完全なリング状増強病巣が認められたが、脳波（EEG）検査及び脳脊髄液検査の結果は正常であった。 本事象に対し、IVMP が翌々年 2 月 24 日から 5 日間、加えて経口ベタヒスチン、シンナリジ

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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、クロバザム、pantoprazole、フェニトイン、及びアセトアミノフェンが投与された。翌々年 3 月 1 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 再発及び部分発作を重度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。翌々年 4 月 7 日、これらの事象を理由に治験薬投与が中止され、翌日から IFNβ-1a による代替的な MS 治療が開始された。本症例は翌々年 5 月 25 日の試験完了まで本試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 9 日～ 翌年*　4 月 3 日 総投与期間：299 日	被験者 ID：　056* 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：発作 MedDRA 用語：痙攣 SAE 番号：[redacted]BI018910 事象発現までの期間：11 日 及び SAE：全身性強直性間代性発作 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：全身性強直性間代性発作 MedDRA 用語：大発作痙攣 SAE 番号：[redacted]BI011103 事象発現までの期間：297 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　056*　において同年 6 月 19 日に痙攣が、翌年 4 月 1 日に大発作痙攣が発現した。本症例は 109MS302 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骨軟化症、副甲状腺ホルモン増加、ビタミン D 減少、動脈管開存症（25 年前に手術）があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 6 月 9 日に受け、治験薬最終投与を翌年 4 月 3 日に受けた。治験薬投与を合計で 299 日間受けた。 SAE：痙攣（[redacted]BI018910） 本事象発現時の併用薬には、benzydamine hydrochloride、レボセチリジン、pantoprazole、及びバクロフェンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 11 日間受けていた。 同年 6 月 19 日（11 日目）、本症例は突然で初めての発作のために入院した。CT 検査で特記

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		すべき所見は認められなかった。同年 6 月 20 日の臨床検査により、低いが正常な血清カルシウム 8.4 mg/dL（基準値：8.4～10.2 mg/dL）及び低いナトリウム 131 mEq/L（基準値：136～145 mEq/L）が明らかになった。 バクロフェン投与が中止され、本事象に対して経口カルシウムが同年 6 月 19 日から投与され（継続中）、フェニトインも投与された（IV で 2 日間、その後経口で 5 日間）。本事象から同年 6 月 21 日に回復したと報告された。 治験責任医師は痙攣を中等度と評価し、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、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：大発作痙攣（[redacted]BI011103） 本事象発現時の併用薬には、インドオオバコ外皮及び levothyroxine があった。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 1 日（297 日目）、本症例において全身性強直性間代性発作が発現し、入院に至った。CT 検査で、びまん性大脳萎縮が認められた。翌年 4 月 5 日の MRI 検査で、側脳室周囲の白質における FLAIR 高信号域といくらかの萎縮変化を示す T2 高信号画像が明らかになった。本事象に対し、IV フェニトイン及び IV ロラゼパムが 2 日間投与された。本症例は本事象から翌年 4 月 5 日に回復したと報告され、同日退院した。 治験責任医師は大発作痙攣を中等度と評価し、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。本事象を理由に治験薬投与は翌年 4 月 3 日に中止された。本症例は追跡調査不能となった翌々年 6 月 14 日まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 10 日～ 翌年*　11 月 27 日 総投与期間：536 日	被験者 ID：　597* 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：急性胃腸炎 MedDRA 用語：胃腸炎 SAE 番号：[redacted]BI019219 事象発現までの期間：14 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者 ¨597*　において同年 6 月 23 日に胃腸炎が発現した。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 関連する既往歴の報告はなかった。本事象発現時の併用薬には、カルシウムがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 6 月 10 日に受け、治験薬最終投与を翌年 11 月 27 日に受けた。治験薬投与を合計で 536 日間受けた。 本症例において、同年 6 月 22 日に全身性疼痛及び発熱（約 38.9°C）が発現した。同年 6 月 23 日（14 日目）、本症例に 1 回の嘔吐及び軟便回数増加（1 日に 15～20 回）が発現した。排便回数の増加は経口塩酸ロペラミドでコントロールされた。全身脱力が続き、本症例は同年 6 月 23 日に胃腸炎で入院した。便培養検査、胸部 X 線、及び心電図（ECG）は全て正常であった。血液検査の値は、WBC 数が 11800/mm^3（基準値：4000～10000/mm^3）、リンパ球が 14%（基準値：20～40%）、AST が 33 U/L（基準値：32 U/L 未満）、及び ALT が 60 U/L（基準値：31 U/L 未満）であった以外は、全て基準値内であった。 本事象に対し、IV シプロフロキサシン及びメトロニダゾールが 3 日間、経口シプロフロキサシン及びメトロニダゾールが 6 日間投与された。本症例は同年 6 月 25 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、本症例は翌々年 4 月 8 日の試験完了まで本試験への参

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted]年7月2日～ 同年*　11月5日 総投与期間：127日	被験者ID：　320* 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：1型アナフィラキシー過敏症を伴う急性蕁麻疹様血管浮腫 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：1型アナフィラキシー過敏症を伴う急性蕁麻疹様血管浮腫 MedDRA用語：アナフィラキシー反応 SAE番号：[redacted]BI035871 事象発現までの期間：127日 RRMSの4[redacted]歳女性被験者　320*　において、同年11月5日にアナフィラキシー反応が発現した。本症例は109MS302試験に組み入れられ、GA群に割り付けられた。 関連する既往歴には、高血圧があった。本事象発現時の併用薬には、losartan、クロナゼパム、エスシタロプラム、及びナプロキセンがあった。本症例は、治験薬初回投与を[redacted]年7月2日に受け、治験薬最終投与を同年11月5日に受けた。治験薬投与を合計で127日間受けた。本症例において、同年11月5日（127日目）のGA投与後に血管浮腫、蕁麻疹、並びに腹痛、嘔吐、刺激感、浮動性めまい、悪寒、及び悪心を伴うアナフィラキシー反応が発現し、入院に至った。腹部超音波検査で脾腫及び軽度肝腫大が認められた。腹部X線では異常は認められなかった。入院時の他の臨床検査で、低い値のヘモグロビン 10.2 g/dL（基準値：12.0～15.0 g/dL）及びヘマトクリット30.7%（基準値：36～46%）、並びに高い値の好中球93%（基準値：40～80%）、及び血沈33 mm（70歳未満女性の基準値：20 mm未満）がみられた。尿検査及び尿培養検査で病原菌は認められず、便検査で特記すべき所見はみられなかった。同年11月6日に皮膚科医が診察し、「1型アナフィラキシー過敏症を伴う蕁麻疹様血管浮腫」と診断した。 本事象に対し、IVエソメプラゾールマグネシウム、tramadol、及びオンダンセトロンが同年

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		11 月 5 日に投与された。同年 11 月 5 日に治験薬投与は中止された。本症例は本事象から同年 11 月 6 日に回復したと報告され、同年 11 月 7 日に退院した。 治験責任医師はアナフィラキシー反応を中等度と評価し、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。これらの事象を理由に治験薬投与は同年 11 月 5 日に中止された。本症例は追跡調査不能となった翌々年 6 月 14 日まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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～ 翌々年* 4 月 14 日 総投与期間：673 日	被験者 ID： 598* 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：ウイルス性の発熱による入院 MedDRA 用語：ウイルス感染 SAE 番号：[redacted]BI034914 事象発現までの期間：486 日 RRMS の 5[redacted] 歳女性被験者 598* において、翌年 10 月 9 日にウイルス感染が発現した。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられた。 関連する既往歴の報告はなかった。本事象発現時の併用薬には、ゾルピデムがあった。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 14 日に受けた。治験薬投与を合計で 673 日間受けた。 翌年 10 月 5 日､2 日間持続する悪寒を伴う発熱とそれに続く全身脱力後にデング熱の疑い(中等度と評価され、「関連なし」と判定された）の有害事象が報告された。本症例の翌年 10 月 7 日の血小板数は 78 × 10^3/mm^3（基準値：100～400 × 10^3/mm^3)、翌日の値は 50 × 10^3/mm^3 であった。翌年 10 月 9 日（486 日目)、本症例はウイルス性の発熱のために入院した。同日の WBC 数は 5400/mm^3（基準値 : 3500～10000/mm^3)、血小板数は 41 × 10^3/mm^3 に減少しており、マラリア原虫の寄生は認められなかった。翌年 10 月 11 日の血清検査でデング及びデング抗原は陰性であった。最終的な診断はウイルス性の発熱であった。 本事象に対し、経口 aceclofenac が入院前 4 日間、経口総合ビタミン剤が入院日から 7 日間投与された。翌年 10 月 11 日、血小板数は 103 × 10^3/mm^3 に増加しており、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 4 月 15 日の試験完了まで本試

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted] 年 7 月 1 日～ 翌年*　5 月 6 日 総投与期間：310 日	被験者 ID：　321* 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 疾患進行（EDSS 障害） MedDRA 用語：多発性硬化症 事象発現までの期間：251 日 及び SAE：大腿骨頭の両側無腐性壊死の外科手術 MedDRA 用語：股関節手術 SAE 番号：[redacted]BI015396 事象発現までの期間：314 日 及び SAE：右大腿骨頭の両側無腐性壊死の外科手術 MedDRA 用語：股関節手術 SAE 番号：[redacted]BI041052 事象発現までの期間：510 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　321*　に以下の事象が発現した： ● 翌年 3 月 8 日の MS の有害事象 ● 翌年 5 月 10 日及び翌年 11 月 22 日の股関節手術の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられていた。 関連する既往歴の報告はなかった。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 7 月 1 日に受け、治験薬最終投与を翌年 5 月 6 日に受けた。治験薬投与

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		を合計で 310 日間受けた。 有害事象：MS 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 251 日間受けていた。 同年 12 月 10 日、MS 再発（中等度と評価され、「関連なし」と判定された）が報告された。翌年 3 月 8 日（251 日目）、継続中の MS 再発が MS 疾患進行として報告された。 本事象に対し、IVMP が同年 12 月（正確な日付の報告なし）に 4 日間投与された後、経口メチルプレドニゾロン（MP）が 9 日間漸減投与された。本事象を理由に治験薬投与は翌年 5 月 6 日に中止された。翌年 5 月 7 日に IM IFNβ-1a 投与が開始された。本事象から翌々年 2 月 10 日に回復したと報告された。 治験責任医師は多発性硬化症の進行を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象を理由に治験薬投与は翌年 5 月 6 日に中止された。翌年 5 月 7 日に IFNβ-1a による MS 治療が開始され、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：股関節手術（[redacted]BI015396 及び [redacted]BI041052） 本事象発現時の併用薬には、IFNβ-1a があった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 310 日間完了し、治験薬投与中止から 4 日間が経過していた。 翌年 3 月 8 日、両側大腿骨頭の骨壊死（重度と評価され、「関連なし」と判定された）が報告された。本事象に対し、カルシウム、バクロフェン、及びチザニジンが投与された。翌年 4 月 1 日、股関節の X 線正面側面像により、左大腿骨頭表面の扁平化した硬化表面及び右大腿骨頭の骨折が明らかになった。骨盤及び両側股関節の単純 MRI 検査では、関節の扁平化、

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		亀裂、及び軟骨の菲薄化が認められた。右大腿骨頚部の両側に骨髄浮腫を伴う軽度関節滲出液が認められた。所見は、二次性の変形性関節変化を伴う両股関節の無腐性壊死（グレード4）変化の可能性を示唆した。治験責任医師は、グルココルチコイド療法が原因である可能性を示唆した。翌年 5 月 10 日（314 日目）、本症例は股関節手術のために入院した。 本事象に対し、経口鉄剤、経口アセトアミノフェン、経口ドンペリドン、経口 risedronate、経口バクロフェン、経口カルバマゼピン、経口チザニジン、IV ジクロフェナク、IVMP、IV スルバクタム、IV セフォペラゾン、IV オンダンセトロン、経口 tramadol、及び経口 trifluoperazine が投与された（継続中）。翌年 5 月 13 日、左股関節における医療機器埋込みが行われた。翌年 5 月 28 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。 翌年 11 月 22 日（510 日目）、本症例は右大腿骨頭の股関節手術のために入院した。本事象発現時の併用薬には、ドンペリドン、tramadol、IFNβ-1a、及び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 310 日間完了し、治験薬投与中止から 200 日間が経過していた。 本事象に対し、IV amikacin、IV tramadol、IV セファゾリン、IM ジクロフェナク、経口 tramadol、経口オンダンセトロン、経口エトドラク、経口セフロキシム、経口ドンペリドン、経口アセトアミノフェンが投与され、翌年 11 月 25 日に右股関節における医療機器埋込みが行われた。同年 12 月 5 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、両股関節手術を重度と評価し、いずれも治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。治験薬投与は本事象発現時に既に中止されていたが、本症例は翌々年 6 月 7 日の試験完了まで本試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 30 日～ 翌々年* 4 月 5 日 総投与期間：676 日	被験者 ID：　599* 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：大腿骨頭（右）の骨折 MedDRA 用語：大腿骨骨折 SAE 番号：[redacted]BI020301 事象発現までの期間：378 日 RRMS の 5[redacted] 歳女性被験者　599* において翌年 6 月 11 日に大腿骨骨折が発現した。本症例は 109MS302 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、糖尿病、甲状腺機能低下症、及び左原発開放隅角緑内障があった。本事象発現時の併用薬には、tolterodine があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 5 月 30 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 4 月 5 日に受けた。治験薬投与を合計で 676 日間受けた。 翌年 6 月 11 日（378 日目）、本症例は転倒し、右脚で立つことや体重を支えることができなかった。本症例は入院し、X 線で右大腿骨頭の軽微な骨折が明らかになった。 入院中の治療として患脚の牽引に加え、IV pantoprazole が 3 日間、IV ゾレドロン酸が 1 日間、経口 nimesulide が 6 日間、及び経口沈降炭酸カルシウム／コレカルシフェロールが 27 日間投与された。本症例は、疼痛及び歩行困難が残るも安定した状態で翌年 6 月 16 日に退院した。本事象から翌年 8 月 3 日に回復したと報告された。 治験責任医師は大腿骨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 5 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 4 日～ 翌々年* 4 月 10 日 総投与期間：676 日	被験者 ID： 600* 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：男性	SAE：右膝関節痛、前十字靭帯損傷；右膝関節痛、内側半月板損傷 MedDRA 用語：靭帯損傷；半月板障害 SAE 番号：[redacted]BI001767 事象発現までの期間：219 日 RRMS の 3[redacted] 歳男性被験者　600*　において翌年 1 月 8 日に靭帯損傷及び半月板障害が発現した。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 本事象発現時に関連する既往歴及び併用薬の報告はなかった。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 10 日に受けた。治験薬投与を合計で 676 日間受けた。 本症例において、同年 12 月 14 日に歩行困難に至る右膝関節痛（中等度と評価され、「関連なし」と判定された）の有害事象が発現した。本症例は右膝 MRI 検査を受け、前十字靭帯のグレード 3 の断裂、内側半月板の前部及び前角領域におけるグレード 3 の限局性断裂、及び半月板断片の偏位が明らかになった。翌年 1 月 8 日（219 日目）、本症例は前十字靭帯及び内側半月版の損傷による右膝関節痛で入院し、前十字靭帯再建術を受けた。 術後治療として、経口セフポドキシムプロキセチルが 7 日間、ラニチジンが 10 日間、ジクロフェナクが 10 日間、セラペプターゼが 10 日間投与された。本症例は 5 日間の理学療法も受けた。治験薬投与は一時的に 9 日間中断された。本症例は翌年 1 月 13 日に退院し、本事象から翌年 3 月 17 日に回復したと報告された。 治験責任医師は靭帯損傷及び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。本事象を理由に翌年 1 月 8～16 日に治験薬投与が短期的に中断され、本症例は翌々年 4 月 11 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 10 日～ 翌々年* 4 月 17 日 総投与期間：677 日	被験者 ID：　601* 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：男性	SAE：フェノバルビタール毒性 MedDRA 用語：治療薬毒性 SAE 番号：[redacted]BI044798 事象発現までの期間：566 日 RRMS の 3[redacted] 歳男性被験者　601*　において、翌年 12 月 27 日に治療薬毒性が発現した。本症例は 109MS302 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、聴力低下があった。本事象発現時の併用薬には、フェノバルビタールがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 6 月 10 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 4 月 17 日に受けた。治験薬投与を合計で 677 日間受けた。 翌年 12 月 25 日、本症例において全身脱力、歩行困難、身体のふらつき、平衡障害、左眼の霧視、尿失禁、記憶障害、及び不明瞭発語が発現した。頭部外傷、発熱及び感染は除外された。翌年 12 月 27 日（566 日目）、本症例はこれらの症状のために入院した。本症例には最近の翌年 12 月 22 日に全身性強直性間代性発作が 2 回発現したが、医師を受診せず、介護者がフェノバルビタールの投与頻度を QD から TID に増やした結果、フェノバルビタール毒性に至った。入院時のバイタルサインは正常であり、身体検査で本症例の意識並びに時間、場所及び人についての見当識に異常はなかったが、両眼の中等度眼振及び四肢の反射亢進が認められた。臨床検査では総ビリルビンが 1.0 mg/dL（基準値：0.2～1.0 mg/dL）、AST が 39 U/L（基準値 : 0～37 U/L）、ALT が 48 U/L（基準値 : 0～42 U/L）、アルカリホスファターゼ（ALP）が 150 U/L（基準値：60～170 U/L）であった。 本事象に対し、IV ラニチジンが 2 日間、経口レベチラセタムが入院初日から投与された。翌年 12 月 29 日、本症例は退院し、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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		治験責任医師は治療薬毒性を中等度と評価し、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 4 月 18 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 30 日～ 翌年*　5 月 31 日 総投与期間：367 日	被験者 ID：　058* 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	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：367 日 及び SAE：MS 再発ではない疾患進行による MS の二次性進行 MedDRA 用語：二次性進行型多発性硬化症 SAE 番号：[redacted]BI026875 事象発現までの期間：424 日 RRMS の 2[redacted] 歳男性被験者　058*　において、翌年 6 月 1 日に MS 再発が、翌年 7 月 27 日に二次性進行型 MS が発現した。これらの事象の発現時、本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられていた。 関連する既往歴の報告も、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 5 月 30 日に受け、治験薬最終投与を翌年 5 月 31 日に受けた。治験薬投与を合計で 367 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> 本事象発現時の併用薬には、モダフィニルがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 367 日間受けていた。 翌年 6 月 1 日（368 日目）、本症例に発熱（軽度と評価され、「関連あり」と判定された）及び背部痛（軽度と評価され、「関連あり」と判定された）を伴う MS 再発が発現した。身体検査で歩行困難の増強及び脚のこわばりの増強が明らかになった。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		この MS 再発に対し IVMP が 3 日間投与された。付随する発熱及び腰痛に対し、経口イブプロフェン／アセトアミノフェンによる対症療法が行われた。翌年 6 月 1 日に治験薬投与が中止され、本症例は同日 IFNβ-1a による MS 治療を開始した。本事象から翌年 6 月 3 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。本事象を理由に翌年 6 月 1 日に治験薬投与が中止され、本症例は同日 IFNβ-1a による代替的な MS 治療を開始した。本症例は本試験の追跡調査への参加を継続した。 SAE：二次性進行型 MS（[redacted]BI026875） 本事象発現時の併用薬には、モダフィニル及び IFNβ-1a があった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 367 日間完了し、治験薬投与中止から 58 日間が経過していた。 翌年 7 月 27 日（424 日目）、本症例に神経学的徴候及び症状の悪化が発現し、MS の二次性進行と診断された。翌年 8 月 3 日、本症例は MS の二次性進行のために入院した。入院時には発熱もあり、腰痛を訴えた。本事象に対する治療は報告されなかったが、発熱に対して経口イブプロフェン／アセトアミノフェン、悪心に対して経口オンダンセトロンによる対症療法が行われた。 翌年 8 月 5 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は二次性進行型 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。治験薬投与は本事象発現前に中止されていた。本症例は追跡調査不能となった翌年 10 月 25 日まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 6 日～ 翌々年* 7 月 13 日 総投与期間：676 日	被験者 ID：　602* 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：男性	SAE：発作 MedDRA 用語：痙攣 SAE 番号：[redacted]BI006242 事象発現までの期間：532 日 RRMS の 3[redacted] 歳男性被験者　602*　において、翌々年 2 月 19 日に痙攣が発現した。本症例は 109MS302 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、脂肪腫の切除術があった。本事象発現時に併用薬の報告はなかった。 本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 9 月 6 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 676 日間受けた。 翌々年 2 月 19 日（532 日目）、本症例に四肢の不随意運動、口からの出血、尿失禁、及び瞬間的な意識消失を伴う発作が目撃された。本症例は入院し、熱はなく、意識及び見当識はあり、会話及び両手の握力は正常で、眼振や頚部強剛はなかった。バイタルサインは正常であった（血圧：128/86 mmHg、脈拍：102 bpm、呼吸数：16 回/分、パルスオキシメータで測定した室内空気呼吸時の酸素飽和度：97%）。臨床検査結果は、WBC 数が 12291/μL（基準値：4400～11300/μL）及び血中ナトリウムが 146 meq/L（基準値：136～142 meq/L）であった以外は、正常であった。また、ECG、EEG、及び胸部 X 線は正常であった。本症例は発作障害と診断され、フェニトイン及び oxcarbazepine 投与が開始された。本症例に発作の既往歴はなかった。翌々年 2 月 21 日、MRI 検査で大脳及び小脳の萎縮に加え、散在する複数の融合性病巣、両側脳室周囲の斑、並びに脳梁及び右大脳脚における皮質下白質が認められた。 本事象に対し経口フェニトインが 2 日間投与され、oxcarbazepine 投与が本報告時点で継続中であった。本事象から翌々年 2 月 19 日に回復したと報告され、本症例は翌々年 2 月 22 日に

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		退院した。 治験責任医師は痙攣を軽度と評価し、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 7 月 13 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 15 日～ 同年*　12 月 24 日 総投与期間：101 日	被験者 ID：　603* 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：片頭痛 MedDRA 用語：片頭痛 SAE 番号：[redacted]BI041992 事象発現までの期間：104 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI041992 事象発現までの期間：110 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　603*　において同年 12 月 27 日に片頭痛が、翌年 1 月 2 日に MS 再発が発現した。 これらの事象の発現時、本症例は 109MS302 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、混合性不安抑うつ及び最後の記録が試験の 10 年前の片頭痛があった。MS の前治療歴には、メトトレキサート 12 週間投与（本症例によって前年 3 月 30 日に中止）があった。本症例は治験薬初回投与を [redacted] 年 9 月 15 日に受け、治験薬最終投与を同年 12 月 24 日に受けた。治験薬投与を合計で 101 日間受けた。 <u>SAE：片頭痛（[redacted]BI041992）</u> 本事象発現時の併用薬には、デュロキセチン、ロラゼパム、oxcarbazepine、ゾルピデム及びナプロキセンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 101 日間完了し、治験薬投与

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		中止から 3 日間が経過していた。 本症例において、同年 12 月 24 日に片頭痛（中等度と評価され、「関連あるかもしれない」と判定された）が発現し、ナプロキセンが投与された。翌日嘔吐が発現した。本症例は治験責任医師に連絡し、ナプロキセン／ドンペリドンが処方された。症状が回復せず、その後、本症例は同年 12 月 27 日（104 日目）に入院した。入院時、本症例に意識及び見当識はあったが、左眼の羞明及び左半身のしびれ感を訴えた。その他に視覚症状及び神経学的症状はなかった。血液化学的検査及び血液学的検査で特記すべき所見は認められず、本症例は片頭痛と診断された。 入院日から開始された治療には、IV バルプロ酸及び生理食塩液、並びに経口ナラトリプタン及びベタメタゾン吉草酸エステルの投与があった。入院中のその後の治療には、IV ジクロフェナク、バルプロ酸、及びアセトアミノフェン、並びに経口バルプロ酸及び divalproex の迅速投与があった。 翌年 1 月 1 日にも軽度頭痛が持続していたが、状態は改善していた。片頭痛のためにまだ入院中であった翌年 1 月 2 日、本症例に後述する MS 再発が発現した。本症例は翌年 1 月 4 日に退院した。退院時の治療薬はプレドニゾロン、tramadol、アミトリプチリン、プロプラノロール、及び pantoprazole であった。片頭痛は翌年 1 月 12 日に回復したと報告された。 治験責任医師は片頭痛を重度と評価し、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取られなかった。治験薬投与は入院前の同年 12 月 24 日に中止されていたが、本症例は本試験の追跡調査への参加を継続した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI041992） 本事象発現時の併用薬には、デュロキセチン、ロラゼパム、oxcarbazepine、ゾルピデム、ベ

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		タメタゾン吉草酸エステル及びバルプロ酸があった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を101 日間完了し、治験薬投与中止から 9 日間が経過していた。 片頭痛（上記参照）で入院中であった同年 12 月 30 日、本症例に髄膜徴候を伴わない複視が発現した。翌年 1 月 2 日（110 日目）、神経学的検査で歩行に伴う右半身の核間性眼筋麻痺及び右半身の軽度無痛性しびれ感が明らかになった。MS 再発と診断された。 本事象に対し、IVMP が 3 日間投与された。本症例は翌年 1 月 4 日に退院し、退院時の治療薬はプレドニゾロン、tramadol、アミトリプチリン、プロプラノロール、及び pantoprazole であった。本事象から翌年 2 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中止されていたが、本症例は個人的理由のために同意を撤回した翌年 3 月 15 日まで本試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 19 日～ 翌々年* 7 月 21 日 総投与期間：671 日	被験者 ID：　604* 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：蜂巣炎（左ふくらはぎ） MedDRA 用語：蜂巣炎 SAE 番号：[redacted]BI011121 事象発現までの期間：192 日 及び AE：ALT／血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）値上昇；AST／血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）値上昇 MedDRA 用語：アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加；アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 事象発現までの期間：195 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　604*　において翌年 3 月 29 日に蜂巣炎が、翌年 4 月 1 日にアラニン・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増加が発現した。これらの事象の発現時、本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられていた。 関連する既往歴には、高コレステロールがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 9 月 19 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 7 月 21 日に受けた。治験薬投与を合計で 671 日間受けた。 SAE：蜂巣炎（[redacted]BI011121） 本事象発現時の併用薬には、アトルバスタチン及び ramipril があった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 192 日間受けていた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		本症例において、翌年 3 月 27 日に蜂巣炎（中等度と評価され、「関連あるかもしれない」と判定された）の有害事象が発現した。翌年 3 月 29 日（192 日目）、本症例は発熱及び左ふくらはぎの疼痛のために入院し、蜂巣炎と診断された。静脈ドプラ超音波検査でふくらはぎの軽度皮下浮腫が明らかになった。白血球増加症（中等度と評価され、「関連なし」と判定された）の付随する有害事象も報告された（臨床検査値の報告なし）。WBC 数は 18404/μL（基準値：4400～11300/μL）であった。翌年 4 月 2 日の静脈ドプラ検査で DVT は除外された。 入院中の治療として、SC enoxaparin が 1 日間、IV ceftriaxone が 2 日間、経口ロルノキシカムが 2 日間、IV／IM amikacin が 7 日間、IV／経口リネゾリドが 29 日間、経口オフロキサシンが 22 日間、IV／経口ジクロフェナクが 3 日間、及び局所硫酸マグネシウムが 4 日間投与された。翌年 4 月 3 日、本症例は退院し、蜂巣炎の事象は翌年 4 月 28 日に回復したと報告された。 治験責任医師は蜂巣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。蜂巣炎及び白血球増加症を理由に試験薬投与は一時的に中断され（期間の報告なし）、本症例は本試験への参加を継続した。 有害事象：アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加；アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 本事象発現時の併用薬には、アトルバスタチン、amikacin、及びリネゾリドがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 195 日間受けていた。 翌年 4 月 1 日（195 日目）、蜂巣炎の治療のために入院中（翌年 3 月 29 日～翌年 4 月 3 日）の本症例に ALT 増加（366 U/L）及び AST 増加（394 U/L）が発現した。入院中、本症例に enoxaparin、ceftriaxone、tramadol、ロルノキシカム、ジクロフェナク、及び amikacin が投与

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、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>された。

本事象に関連する肝機能検査値を下表に示す：
<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 9 月 19 日
（ベースライン）</td><td>101</td><td>34</td><td>26</td><td>6</td></tr>
<tr><td>翌年 3 月 5 日
（168 日目）</td><td>84</td><td>27</td><td>23</td><td>6</td></tr>
<tr><td>翌年 4 月 1 日
（195 日目）</td><td>420</td><td>366</td><td>394</td><td>21</td></tr>
<tr><td>翌年 4 月 6 日
（200 日目）</td><td>350</td><td>142</td><td>72</td><td>13</td></tr>
<tr><td>翌年 4 月 28 日目
（222 日目）</td><td>80</td><td>12</td><td>13</td><td>5</td></tr>
<tr><td>翌々年 7 月 21 日
（671 日目）</td><td>66</td><td>26</td><td>18</td><td>5</td></tr>
</table>
本事象に対する治療薬の報告はなかった。いずれの事象も翌年 4 月 28 日に回復したと報告された。
治験責任医師は ALT 及び AST の増加を重度と評価し、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 7 月 21 日</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 1 日～ 翌々年* 1 月 12 日 総投与期間：591 日	被験者 ID：　164* 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]BI023670 事象発現までの期間：57 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 の障害進行 MedDRA 用語：多発性硬化症 事象発現までの期間：514 日 及び SAE：動悸 MedDRA 用語：動悸 SAE 番号：[redacted]BI001569 事象発現までの期間：592 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　164*　に以下の事象が発現した： ● 同年 7 月 27 日に MS 再発の SAE ● 翌年 10 月 27 日に MS の有害事象 ● 翌々年 1 月 13 日に動悸の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられていた。 関連する既往歴の報告も、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 6 月 1 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 1 月 12 日に受けた。治験薬投与を合計で

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		591 日間受けた。 SAE：MS 再発（[redacted]BI023670） 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 57 日間受けていた。 本症例において、同年 7 月 25 日に排尿及び歩行困難が発現した。同年 7 月 27 日（57 日目）、本症例は MS 再発の治療のために入院した。 本事象に対して IVMP が投与されたが、MP 投与開始後にそう痒及び単収縮が発現し（アレルギー反応の疑い）、その後経口クロバザム及び IV デキサメタゾンが投与された。同年 8 月 5 日、本症例は退院し、同年 9 月 12 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「関連あるかもしれない」と判定した。本事象を理由に試験薬投与は同年 7 月 30 日から同年 9 月 18 日まで一時的に中断され、本症例は本試験への参加を継続した。 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 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 514 日間受けていた。 翌年 10 月 27 日（514 日目）、本症例に MS 疾患進行が発現し、治験薬投与は中止された。 本事象に対する治療薬の報告はなかった。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 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。本事象を理由に翌々年 1 月 12 日に治験薬投与が中止され、本症例は同日 IFNβ-1a による代替 MS 治療を開始した。本症例は本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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：動悸（[redacted]BI001569） 本事象発現時の併用薬には、IFNβ-1a があった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 591 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 1 月 13 日（592 日目）、本症例に戦慄、嘔吐、及び発熱が発現した。これらは最初の IFNβ-1a 投与後に始まり、本症例は観察のために入院した。臨床検査は実施されず、バイタルサインは報告されなかった。ECG で詳細不明の変化が認められ、動悸と診断された。 本症例は喫煙歴及び飲酒歴はなかった。動悸の既往歴は報告されなかった。ベースライン時の ECG で頻繁に心室期外収縮が認められ、本試験終了時まで持続した。 動悸に対する治療薬の報告はなかったが、嘔吐に対して IV ドンペリドン、発熱に対して経口アセトアミノフェン、及びアレルギーに対して経口セチリジンの単回投与による対症療法が行われた。入院と同日の翌々年 1 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。 治験責任医師は動悸を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象前に治験薬投与は既に中止されており、本症例は翌々年 5 月 9 日の試験完了まで本試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted] 年 8 月 12 日～ 翌年*　7 月 15 日 総投与期間：338 日	被験者 ID：　605* 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：RRMS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI010234 事象発現までの期間：226 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：RRMS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 事象発現までの期間：231 日 及び SAE：褥瘡 MedDRA 用語：褥瘡性潰瘍 SAE 番号：[redacted]BI032834 事象発現までの期間：406 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　605*　に以下の事象が発現した： ● 翌年 3 月 25 日に MS 再発の SAE ● 翌年 3 月 30 日に MS 再発の有害事象 ● 翌年 9 月 21 日に褥瘡性潰瘍の SAE 本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられた。 関連する既往歴の報告はなかった。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 8 月 12 日に受け、治験薬最終投与を翌年 7 月 15 日に受けた。治験薬投与を合計で 338 日間受けた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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試験の中止に至った SAE／AE：MS 再発（[redacted]BI010234） 本事象発現時の併用薬には、buspirone、oxcarbazepine、imipramine、ジクロフェナク、及び thiocolchicoside があった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 226 日間受けていた。 本症例において、翌年 2 月 27 日に MS 再発（中等度と評価され、「おそらく関連なし」と判定された）が発現した。翌年 3 月 24 日、本症例は 2～3 日持続する脚脱力及び不明瞭発語を報告した。翌年 3 月 25 日（226 日目）、本症例は MS 再発のために入院した。 神経学的検査によると、運動能力は右下肢が 2/5 インチ、左下肢が 3/5 インチであった。 本事象に対し、IVMP が入院日から 6 日間、その他に経口ジクロフェナク、経口 metaxalone が投与され、理学療法が行われた。 翌年 3 月 30 日（231 日目）、脱力が残ったまま本症例は退院し、治験責任医師は MS 再発をもはや重篤でないと判断した。 本事象に対し、経口バクロフェンが翌年 4 月 21 日から投与継続中、経口ビガバトリンが翌年 4 月 21 日から 28 日間投与され、経口チザニジンが翌年 9 月 22 日から投与継続中であった。治験薬投与は翌年 7 月 15 日に中止され、翌年 7 月 16 日に IFNβ-1a による MS 治療が開始された。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。MS 進行を理由に翌年 7 月 15 日に治験薬投与が中止された。翌年 7 月 16 日、IFNβ-1a による MS 治療が開始され、本症例は MS 再発を理由に本試験を中止した翌々年 1 月 6 日まで本試験の追跡調査への参加を継続した。 SAE：褥瘡性潰瘍（[redacted]BI032834）

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		本事象発現時の併用薬には、buspirone、oxcarbazepine、imipramine、ジクロフェナク、metaxalone、クロナゼパム、バクロフェン、及び IFNβ-1a 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 68 日間が経過していた。 翌年 9 月 10 日、腰部の褥瘡性潰瘍（軽度と評価され、「関連なし」と判定された）が報告された。翌年 9 月 21 日（406 日目）、本症例は発熱、悪寒、及び排尿時灼熱感を伴う褥瘡性潰瘍のデブリードマンのために入院した。 本事象に対し、外科的デブリードマンが行われ、経口アモキシシリン、経口 clavulanic acid、及び経口リネゾリドが 16 日間、経口メトロニダゾールが 14 日間投与された。翌年 10 月 6 日、本症例は退院した。本事象から翌々年 1 月 6 日に回復したと報告された。 治験責任医師は褥瘡性潰瘍を中等度と評価し、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 MS 再発を理由に本試験を中止した翌々年 1 月 6 日まで本試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 4 日～ 翌々年* 3 月 3 日 総投与期間：669 日	被験者 ID：　606* 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]BI005372 事象発現までの期間：266 日 及び SAE：急性背部痛 MedDRA 用語：背部痛 SAE 番号：[redacted]BI011351 事象発現までの期間：330 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　606*　において、翌年 1 月 24 日に MS 再発が、翌年 3 月 29 日に背部痛が発現した。本症例は 109MS302 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、蕁麻疹、悪心、心筋梗塞（たこつぼ症候群）、顔面皮膚癌（基底細胞）、良性乳房腫瘍、高コレステロール血症、尾骨痛、疲労、倦怠感、不眠症、食道炎、回転性めまい、胃不全麻痺、憩室、痔核、失神、及び頭痛があった。ヨウ素、ペニシリン及び硫黄に対するアレルギーが報告された。MS の前治療歴には、IFNβ-1a の 20 ヵ月間投与（経済的理由のために同年 2 月 9 日に中止）があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 5 月 4 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 3 月 3 日に受けた。治験薬投与を合計で 669 日間受けた。 SAE：MS 再発（[redacted]BI005372） 本事象発現時の併用薬には、フェキソフェナジン及びデュロキセチンがあった。本事象発現

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		時、本症例は治験薬投与を 266 日間受けていた。 翌年 1 月 24 日（266 日目）、本症例に MS 再発が発現し、翌日入院した。頭部並びに頚椎、胸椎及び腰椎の MRI 検査で活動性脱髄の所見は得られなかった。本事象に対して IVMP が 2 日間、その後経口 prednisone が 18 日間投与された。 本症例は翌年 1 月 28 日に退院した。本事象から翌年 2 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。本事象を理由に治験薬投与は中断され（期間の報告なし）、本症例は本試験への参加を継続した。 <u>SAE：背部痛（[redacted]BI011351）</u> 本事象発現時の併用薬には、ヒドロコルチゾン、ダルテパリン、及びデュ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 330 日間受けていた。 翌年 3 月（正確な日付の報告なし）、本症例に背部痛が発現し始めた。翌年 3 月 29 日（330 日目）、本症例は右脚への放散痛を伴う急性背部痛のために入院した。腰仙椎の MRI 検査で軽度脊椎管狭窄、椎間板膨隆、及び変性性変化が認められたが、脊髄圧迫はないと報告された。 本事象に対し、経口アセトアミノフェン／propoxyphene、IV ペチジン、IV hydromorphone、及び IV モルヒネが翌年 3 月 30 日に投与された。翌年 3 月 31 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は背部痛を重度と評価し、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 6 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 19 日～ 翌々年* 7 月（正確な日付の報告なし） 総投与期間：不明	被験者 ID： 607* 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	SAE：良性線維腫 MedDRA 用語：線維腫 SAE 番号：[redacted]BI002216 事象発現までの期間：155 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者 607* は、翌年 1 月 20 日に線維腫と診断された。本症例は 109MS302 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、血圧上昇、片頭痛、疲労、悪心、上気道感染、ビタミン D 減少、卵管結紮、及びループ式電気焼灼切除法があった。本事象発現時の併用薬には、エレトリプタン、モダフィニル、bupropion、セチリジン、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 8 月 19 日に受け、治験薬最終投与を翌年 7 月（正確な日付の報告なし）に受けた。治験薬投与を 681～712 日間受けた。 翌年 1 月 19 日、本症例に腹圧性排尿及び腹痛が発現した。尿検査で尿中蛋白が+2 であった。翌年 1 月 20 日（155 日目）、下腹部痛が著しく悪化し、腹部 CT で認められた左付属器腫瘤が超音波検査で確認されて本症例は入院した。血液学的検査で軽度貧血が認められ、尿検査では尿中蛋白が+1 に減っていた。同日、腫瘤が外科的に摘出された。術後疼痛管理のために経口 Percocet（オキシコドン／アセトアミノフェン）が投与された。 病理報告によると、梗塞を起こした線維腫とみられる新生物（11 cm）で、悪性の所見は認められなかった。本症例は翌年 1 月 22 日に退院した。本症例は翌年 2 月 2 日に経過観察のために来院した。その時点では軽微な創傷感染があったが、十分に回復しつつあった。本事象から翌年 2 月 2 日に回復したと報告された。 治験責任医師は線維腫を重度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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。本事象を理由に治験薬投与が一時的に中断され（正確な期間の報告なし）、本症例は個人的な悲劇のために試験終了来院に来られないとして翌々年 10 月 13 日に本試験を中止した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted] 年 10 月 29 日～ 翌々年* 9 月 8 日 総投与期間：680 日	被験者 ID：　608* 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：基底細胞癌 MedDRA 用語：基底細胞癌 SAE 番号：[redacted]BI035941 事象発現までの期間：652 日 RRMS の 4[redacted] 歳男性被験者　608*　は、翌々年 8 月 11 日に基底細胞癌と診断された。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられた。 関連する既往歴には、視神経炎及び左手第 4 指切断があった。本事象発現時に併用薬の報告はなかった。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 9 月 8 日に受けた。治験薬投与を合計で 680 日間受けた。 翌々年 3 月 9 日、被験者は鼻の近くの赤い腫物に気づき、皮膚科受診を指示された。翌々年 6 月 15 日、治験責任医師は被験者の眼と鼻の間の赤い腫物に気づき、基底細胞癌の有害事象が報告された。翌々年 8 月 11 日（652 日目）、病巣は完全に切除され、基底細胞癌が確認された。基底細胞癌は翌々年 8 月 11 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 9 月 8 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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～ 翌々年* 1 月 20 日 総投与期間：708 日	被験者 ID：　609* 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：アディー瞳孔 MedDRA 用語：ホームズ・アディー瞳孔 SAE 番号：[redacted]BI013046 事象発現までの期間：75 日 RRMS の 2[redacted] 歳男性被験者　609*　において、同年 4 月 27 日にホームズ・アディー瞳孔が発現した。本症例は 109MS302 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、あがり症、肥満、及び嚢胞切除があった。本事象発現時の併用薬には、プロプラノロールがあった。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々年 1 月 20 日に受けた。治験薬投与を合計で 708 日間受けた。 同年 4 月 26 日､本症例の右眼に亜急性に瞳孔拡大固定が発現した｡同年 4 月 27 日(75 日目)、本症例はホームズ・アディー瞳孔のために入院した。CT 及び MRI 検査で新規病巣は認められなかった。CT 血管造影で動脈瘤は認められなかった。眼科検査により、瞳孔が光に反応せず、調節機能を発揮しないことが明らかになった。右視野の側頭側半分に霧視があり、赤不飽和や眼球運動に伴う疼痛はなかった。0.125%ピロカルピンを使った検査で、15 及び 30 分後にどちらの瞳孔にも収縮のないことが明らかになった。 本事象に対する治療薬の報告はなかった。本症例は同年 4 月 28 日に退院し、本事象から同年 4 月 29 日に回復したと報告された。 治験責任医師はホームズ･アディー瞳孔を重度と評価し、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 1 月 20 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 2 日～ 翌々年* 5 月 2 日 総投与期間：670 日	被験者 ID：　610* 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：腹部左側の激しい疼痛 MedDRA 用語：腹痛 SAE 番号：[redacted]BI039123 事象発現までの期間：152 日 RRMS の 3[redacted] 歳男性被験者　610*　において、同年 11 月 30 日に腹痛が発現した。本症例は 109MS302 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、高コレステロール血症、及び間質性角膜炎があった。本事象発現時の併用薬には、リシノプリル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 7 月 2 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 5 月 2 日に受けた。治験薬投与を合計で 670 日間受けた。 同年 11 月 26 日、本症例に腹部左側の不快感が発現した。同年 11 月 30 日（152 日目）、放散痛を伴わない腹部左側の激しい疼痛が発現し、本症例は詳しい検査のために入院した。CT 検査で左下腹部に腸間膜又は脂肪に関係すると思われる腹膜垂炎に一致する炎症が認められた。 本事象に対する治療薬の報告はなかった。同年 12 月 1 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は腹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 5 月 2 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 16 日～ 翌年*　7 月 9 日 総投与期間：420 日	被験者 ID：　611* 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：自然流産 MedDRA 用語：自然流産 SAE 番号：[redacted]BI015488 事象発現までの期間：33 日 及び SAE：MS 症状による入院 MedDRA 用語：多発性硬化症 SAE 番号：[redacted]BI034817 事象発現までの期間：527 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　611*　において、同年 6 月 17 日に自然流産が、翌年 10 月 24 日に MS が発現した。本症例は 109MS302 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、胃食道逆流、頭痛、不安、及び子宮内膜症があった。メトクロプラミドに対するアレルギーが報告された。MS の前治療歴には、コルチコステロイド 7 週間投与（同年 5 月 4 日に中止）があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 5 月 16 日に受け、治験薬最終投与を翌年 7 月 9 日に受けた。治験薬投与を合計で 420 日間受けた。 SAE：自然流産（[redacted]BI015488） 本事象発現時の併用薬には、アセトアミノフェン、サリチル酸、ジフェンヒドラミン、ナプロキセン、ガバペンチン、Thomapyrin N（アセトアミノフェン／アスピリン／カフェイン）、及びアセトアミノフェン／クロルフェニラミン／dextromethorphan／pseudoephedrine があった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 33 日間受けていた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 10 日、本症例は妊娠を報告した。同年 6 月 17 日（33 日目）、定期検診の受診中に膣出血が発現した。翌日、本症例は妊娠約 12 週時の自然流産を報告した。治験責任医師は、本症例のそれまでの医学的状態から妊娠する確率は 2%、満期産に至る確率は 15%だったと報告した。 本事象に対する治療薬の報告はなく、本事象から翌年 6 月 17 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「おそらく関連なし」と判定した。本事象を理由に試験薬投与は一時的に中断された（期間の報告なし）が、本症例は本試験への参加を継続した。 治験薬投与は同意撤回により翌年 7 月 9 日に中止され、翌年 7 月 14 日に IFNβ-1a による代替的な MS 治療が開始された。 SAE：MS（[redacted]BI034817） 本事象発現時の併用薬には、アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン、ナプロキセン、Thomapyrin N（アセトアミノフェン／アスピリン／カフェイン）、アセトアミノフェン／クロルフェニラミン／dextromethorphan／pseudoephedrine、過酸化ベンゾイル、マグネシウム、サリチル酸、dextromethorphan／グアイフェネシン、ジメチコン、desvenlafaxine、IFNβ-1a、ナラトリプタン、ラニチジン、オメプラゾール、イブプロフェン、ニコチン酸、selenium sulfide、及び炭酸カルシウムがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 420 日間受け、治験薬投与中止から 107 日間が経過していた。 翌年 10 月 24 日（527 日目）、本症例は左脚及び顔面の脱力及びしびれ感を伴う MS のために入院した。 本事象に対し IV prednisone が 3 日間投与された。翌年 10 月 26 日の頚椎及び胸椎の MRI 検

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		査で、脱髄と一致する新規病巣が示された。本事象から翌年 10 月 27 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、MS 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。本事象発現時には、既に治験薬投与が中止されていた。本症例は、同意撤回による翌年 11 月 12 日の試験中止まで、本試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 13 日～ 翌々年* 1 月 13 日 総投与期間：672 日	被験者 ID： 612* 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：肺炎 MedDRA 用語：肺炎 SAE 番号：[redacted]BI017580 事象発現までの期間：120 日 RRMS の 5[redacted] 歳女性被験者 612* は、同年 7 月 10 日に肺炎と診断された。本症例は 109MS302 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、過去の肺炎、高血圧、高コレステロール血症、不安、下肢静止不能症候群、骨減少症、うつ病があり、頚椎椎間板切除及び癒合後状態であった。ペニシリン、イブプロフェン及び造影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、cyclobenzaprine、hydrocodone、オキシコドン、fluoxetine、結合型エストロゲン、ヒドロコルチゾン、ゾルピデム、olmesartan、エリスロマイシン、及びグアイフェネシンであった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 3 月 13 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 1 月 13 日に受けた。治験薬投与を合計で 672 日間受けた。 本症例には喫煙歴があった。 同年 7 月 10 日（120 日目）、本症例は微熱及び湿性咳嗽で入院した。右上肺葉肺炎と診断され、胸部の X 線及び CT で確認された。肺炎の病原体は同定されず、血液培養は陰性であった。 本事象に対し、経口レボフロキサシンが同年 7 月 10 日から 12 日間、同年 8 月 11 日から 10 日間及び同年 9 月 23 日から 10 日間、並びにイプラトロピウム／サルブタモールが同年 7 月 14 日から 50 日間投与された。本症例は同年 7 月 14 日に退院した。同年 7 月 21 日の胸部 X 線で、著しい改善が認められた。本事象から同年 10 月 2 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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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「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 13 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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～ 翌々年* 5 月 22 日 総投与期間：670 日	被験者 ID： 613* 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：L-4 L-5 椎間板ヘルニアの修復 MedDRA 用語：椎間板手術 SAE 番号：[redacted]BI017232 事象発現までの期間：645 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　613*　が翌々年 4 月 27 日に椎間板手術を受けた。本症例は 109MS302 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、DVT（右ふくらはぎ）、変形性関節症、先天性失明（右眼）、及び膝手術（前十字靭帯断裂、半月板断裂）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コンドロイチン／グルコサミンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 7 月 22 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 5 月 22 日に受けた。治験薬投与を合計で 670 日間受けた。 翌々年 4 月 27 日（645 日目）、本症例は L4/5 の選択的椎間板切除術のために入院した。鎮痛薬が投与され、本事象から同日回復したと報告された。外科手術中、翌年 12 月（正確な日付の報告なし）のコルチゾン注射によると考えられる脊髄液漏出が認められ、ブラッドパッチによる修復が行われた。本症例は一晩入院し、翌日退院した。 治験責任医師は椎間板手術を中等度と評価し、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 24 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 21 日～ 翌々年* 1 月 26 日 総投与期間：677 日	被験者 ID：　614* 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：憩室破裂 MedDRA 用語：憩室穿孔 SAE 番号：[redacted]BI025328 事象発現までの期間：187 日 RRMS の 5[redacted] 歳男性被験者　614*　において、同年 9 月 23 日に憩室穿孔が発現した。本症例は 109MS302 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、慢性副鼻腔炎、第 2 度熱傷（右耳、顔面、及び左腕）、及び右肩嚢胞切除術後状態があった。本事象発現時の併用薬には、フェニレフリ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 21 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 1 月 26 日に受けた。治験薬投与を合計で 677 日間受けた。 同年 9 月 23 日（187 日目）、本症例は悪心、嘔吐、及び腹痛で救急治療室を受診した。身体検査で腹部全体に反跳圧痛が認められ、右下腹部でより強かった。腹部及び骨盤の CT 検査で S 状結腸中部に自由空気が認められ、これに憩室炎及び憩室破裂に一致する炎症性変化が伴っていた。 同年 9 月 23 日、全身麻酔下で S 状結腸切除が実施された。本事象に対し、IV 乳酸加リンゲル液が同年 9 月 24 日に、IV メトロニダゾールが同年 9 月 24 日から 6 日間、IV ピペラシリン／タゾバクタムが同年 9 月 24 日から 7 日間、並びに IV galenic／ブドウ糖／塩化ナトリウム／塩化カリウム、レボフロキサシン、及び enoxaparin が同年 9 月 24 日から 8 日間投与された。同年 10 月 1 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は憩室穿孔を重度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象を理由に治験薬投与は中断され（期間の報告なし）、本症例は翌々年 1 月 26

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 13 日～ 翌々年* 8 月 30 日 総投与期間：687 日	被験者 ID：　615* 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：腸閉塞 MedDRA 用語：腸閉塞 SAE 番号：[redacted]BI032792 事象発現までの期間：360 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　615*　は、翌年 10 月 7 日に腸閉塞と診断された。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 関係する既往歴には、神経障害性疼痛、うつ病、及び不安があった。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、デュロキセチン、トラゾドン、チザニジン、及びロラゼパムがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 10 月 13 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 8 月 30 日に受けた。治験薬投与を合計で 687 日間受けた。 翌年 10 月 7 日（360 日目）、本症例は重度の腹痛及び嘔吐で入院した。胸部及び腹部の X 線で、小腸に一ヵ所拡張し空気の充満した弯曲部が認められた。腹部の CT 検査で小腸閉塞が認められ、さらに小さな非閉塞性左腎結石の偶発的所見が得られた。 小腸の用手整復が行われ、鎮痛薬、輸液、IV clindamycin 及びゲンタマイシンが投与された。同年 10 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。 治験責任医師は腸閉塞を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象を理由に治験薬投与は中断され（期間の報告なし）、本症例は翌々年 8 月 30 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 18 日～ 翌年*　3 月 1 日 総投与期間：165 日	被験者 ID：　062* 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：PR 間隔延長 - ECG MedDRA 用語：心電図 PR 延長 事象発現までの期間：162 日 及び SAE：急性胆嚢炎；胆石症 MedDRA 用語：急性胆嚢炎；胆石症 SAE 番号：[redacted]BI035271 事象発現までの期間：383 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者 062*　において、以下が診断された： ● 翌年 2 月 26 日に心電図 PR 延長の有害事象 ● 翌年 10 月 5 日に急性胆嚢炎及び胆石症の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられていた。 関連する既往歴には、小児期の逆流性腎症、膀胱感染、及び尾骨骨折があった。サルファ剤に対するアレルギーも報告された。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年 3 月 1 日に受けた。治験薬投与を合計で 165 日間受けた。 ベースライン時の ECG で、洞性徐脈（46 bpm）が認められた。本症例は 1 日にビールを 1 本程度飲むと報告した。 <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：心電図 PR 延長</u> 事象発現時の併用薬はセチリジン及びエチニルエストラジオール／レボノルゲストレルで

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 162 日間受けていた。 翌年 2 月 26 日（162 日目）、ECG で第一度房室ブロックを伴う PR 間隔延長が認められた。本事象に対する治療薬の報告はなかった。翌年 3 月 1 日に治験薬投与は中止された。本事象から翌年 4 月 19 日に回復したと報告された。 治験責任医師は心電図 PR 延長を中等度と評価し、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。翌年 3 月 1 日、本事象を理由に治験薬投与が中止され、翌年 5 月 26 日から IFNβ-1a による代替的な MS 治療が開始された。本症例は本試験の追跡調査への参加を継続した。 SAE：急性胆嚢炎；胆石症（[redacted]BI035271） 事象発現時の併用薬はセチリジン、エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル、及び IFNβ-1a であった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 165 日間完了し、治験薬投与中止から 218 日間が経過していた。 翌年 10 月 5 日（383 日目）、本症例はアイスクリームを食べて 1 時間後に発現して 4 時間続く急性右上腹部痛、悪心及び長引く嘔吐で救急治療室を受診した。身体検査では、マーフィー徴候を伴う右上腹部及び心窩部の著明な圧痛以外に特記すべき所見は認められなかった。血液学的検査及び血液化学的検査の結果は正常であった。hydromorphone 及びオンダンセトロンが投与され、本症例の疼痛及び悪心は著明に改善した。アセトアミノフェン／オキシコドンが処方され、外来での超音波検査が予定された。主治医による経過観察の指示を受けて本症例は同日、救急治療室から帰宅した。本症例の症状が持続し、その後同日中に再入院した。 超音波検査で胆石症が認められたが、急性胆嚢炎は認められなかった。ECG 及び関連する臨

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		床検査の結果は正常であった。翌年 10 月 6 日、腹腔鏡下で胆嚢切除が行われ、急性炎症と浮腫を起こしていた胆嚢が摘出された。術後報告及び病理報告は、急性胆嚢炎及び胆石症の診断を確認した。 入院中の追加的な治療として IV ファモチジン、hydromorphone、ブドウ糖／生理食塩液、アンピシリン、及びオンダンセトロン；SC ヘパリン；及び経口オキシコドン／アセトアミノフェンが投与された。いずれの事象も翌年 10 月 9 日に回復したと報告された。 治験責任医師は急性胆嚢炎及び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。治験薬投与は事象発現時に既に中止されており、本症例は翌々年 8 月 18 日の試験完了まで本試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 8 日～ 翌年*　11 月（正確な日付の報告なし） 総投与期間：不明	被験者 ID：　616* 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：アルコール中毒 MedDRA 用語：アルコール中毒 SAE 番号：[redacted]BI001840 事象発現までの期間：不明 RRMS の 4[redacted] 歳男性被験者　616*　において、翌年 12 月（正確な日付の報告なし）にアルコール中毒が発現した。本症例は 109MS302 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、両側喘鳴、閉所恐怖症、右前十字靭帯断裂（外科的に修復）、及び左足関節部骨折（外科的に修復）があった。本事象発現時の併用薬には、オキシコドンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 5 月 8 日に受け、治験薬最終投与を翌年 11 月（正確な日付の報告なし）に受けた。治験薬投与を 542～572 日間受けた。 翌年 11 月（正確な日付の報告なし）に治験薬投与が中止された。翌年 12 月（正確な日付の報告なし）、本症例がアルコール中毒のために入院したと報告された。本事象のそれ以上の詳細は報告されず、翌々年 1 月（正確な日付の報告なし）に回復したと報告された。 治験責任医師はアルコール中毒を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本症例は既に治験薬投与を中止していたが、追跡調査不能となった翌々年 2 月 16 日まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 10 日～ 翌々年* 4 月 14 日 総投与期間：674 日	被験者 ID：　617* 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：腹痛；悪心；嘔吐 MedDRA 用語：腹痛；悪心；嘔吐 SAE 番号：[redacted]BI002469 事象発現までの期間：576 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　617*　において、翌々年 1 月 6 日に腹痛、悪心、及び嘔吐が発現した。本症例は 109MS302 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、コレステロール上昇、甲状腺機能低下症、B 型肝炎、背部痛、副鼻腔炎、中耳炎、動悸、ビタミン D 欠乏、胃食道逆流、食道炎、胃炎、片頭痛、裂孔ヘルニア、不規則月経、骨減少症、消化性潰瘍、頚部痛、脚発疹、うつ病、不安、境界が明瞭な脚の色素過剰病変、及び足関節部骨折があった。エリスロマイシンに対するアレルギーも報告された。本事象発現時の併用薬には、levothyroxine、クロナゼパム、bupropion、フェキソフェナジン／pseudoephedrine、アセトアミノフェン／アセチルサリチル酸／カフェイン、butalbital／アセチルサリチル酸／カフェイン、ラニチジン、ジメンヒドリナート、ジフェンヒドラミン、モダフィニル、イブプロフェン、ナファゾリン／フェニラミン、オメプラゾール、カルメロース、フルチカゾン、及び各種栄養補助食品があった。本症例は、治験薬初回投与を[redacted]年 6 月 10 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 4 月 14 日に受けた。治験薬投与を合計で 674 日間受けた。 翌年 2 月 2 日、本症例に悪心及び嘔吐（いずれも軽度と評価され、「関連なし」と判定された）及び副鼻腔感染（中等度と評価され、「関連なし」と判定された）が同時に発現した。治療は受けず、これらの事象は翌日回復した。本症例は、翌々年 1 月 6 日（576 日目）に腹

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		痛並びに悪心及び嘔吐による脱水で入院した。入院時、本症例に熱はなく、バイタルサインは正常であった。腹壁防御及び腹部硬直を伴わない中等度の心窩部圧痛があった。臨床検査項目は全て基準値内であった。 これらの事象に対し、IV オンダンセトロンが 2 日間及び経口プロメタジン（継続中）が投与された。翌々年 1 月 7 日、本症例は退院し、これらの事象は回復したと報告された。 治験責任医師は腹痛、悪心、及び嘔吐を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。入院のために 2 回治験薬投与が行われなかった。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 4 月 15 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted] 年 7 月 6 日～ 翌々年* 5 月 11 日 総投与期間：675 日	被験者 ID：　618* 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：自殺企図 MedDRA 用語：自殺企図 SAE 番号：[redacted]BI014018 事象発現までの期間：644 日 RRMS の 5[redacted] 歳女性被験者　618*　は翌々年 4 月 10 日に自殺を試みた。 本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられた。 関連する既往歴には、頭痛、閉経後症状、歯痛、及び不眠症があった。本事象発現時の併用薬には、アセトアミノフェン、ゾルピデム、アセトアミノフェン／hydrocodone、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 7 月 6 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 5 月 11 日に受けた。治験薬投与を合計で 675 日間受けた。 翌々年 4 月 10 日（644 日目）、本症例は両手首への故意の自傷行為による自殺企図後に精神医学的評価のために入院した。精神医学的評価で本症例に躁病や精神病は認められず、MS への対処には苦労していたが、総合的に非常に機能的で自立的であった。同日、本症例は適応障害と診断された。 本事象に対し、経口 fluoxetine が投与された（継続中）。翌々年 4 月 11 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、自殺企図を重度と評価し、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 12 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 6 日～ 同年*　9 月 13 日 総投与期間：252 日	被験者 ID：　619* 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：大発作痙攣 MedDRA 用語：大発作痙攣 SAE 番号：[redacted]BI016519 事象発現までの期間：172 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　619*　において同年 6 月 25 日に大発作痙攣が発現した。本症例は 109MS302 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、発作、片頭痛、頭痛、不眠症、肺炎、及び消化器不調があった。ペニシリンに対するアレルギーも報告された。本事象発現時の併用薬には、イブプロフェン、アセトアミノフェン、Anovlar（ノルエチステロン／エチニルエストラジオール）、ゾルピデム、ラニチジン、phentermine、butalbital／アセチルサリチル酸、デュロキセチン、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 1 月 6 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 252 日間受けた。 同年 6 月 22 日、本症例が 2 回意識を失ったと報告された。同年 6 月 25 日（172 日目）、本症例は大発作痙攣で救急治療室を受診し、同事象から同日回復したと報告された。 同事象に対し、経口バルプロ酸が同年 6 月 25 日から投与された（継続中）。 治験責任医師は大発作痙攣を重度と評価し、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、治験薬最終投与を同年 9 月 13 日に受け、服薬率不良のために翌年 7 月 2 日に本試験が中止された。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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～ 翌年*　1 月 25 日 総投与期間：257 日	被験者 ID：　063* 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：急性膵炎 MedDRA 用語：急性膵炎 SAE 番号：[redacted]BI029978 事象発現までの期間：167 日 及び 有害事象：甲状腺小結節（不明） MedDRA 用語：甲状腺新生物 事象発現までの期間：239 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：256 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　063*　で以下の事象が報告された： ● 同年 10 月 27 日に急性膵炎の SAE ● 翌年 1 月 7 日に甲状腺新生物の有害事象 ● 翌年 1 月 24 日に MS 再発の有害事象 これらの事象の発現時、本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられていた。 関連する既往歴には、間欠性動悸、高血圧、妊娠糖尿病、片頭痛、うつ病、不安、脂肪肝、膵炎、及び胆嚢切除があった。ペニシリン、マイシン、及びサルファ剤に対するアレルギーが報告された。MS の前治療歴には、コルチコステロイド 6 ヵ月間投与（3 年前の 1 月［正

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、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>確な日付の報告なし］に不要として中止）の、ミトキサントロン 7 ヵ月間投与（3 年前の 5 月［正確な日付の報告なし］に不要として中止）、IFNβ-1a（Rebif®）33 ヵ月間投与（2 年前の 8 月 31 日に忍容性不良を理由に中止）、IFNβ-1a（Avonex®）7 ヵ月間投与（1 年前の 12 月 4 日に忍容性不良を理由に中止）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年 1 月 25 日に受けた。治験薬投与を合計で 257 日間受けた。

SAE：急性膵炎（[redacted]BI029978）
本事象発現時の併用薬には、ナプロキセン、メチルフェニデート塩酸塩、トラゾドン、及びカルバマゼピンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 167 日間受けていた。
同年 10 月 27 日（167 日目）、本症例に急性膵炎が発現し、同日入院した。背部に至る放散痛を伴った腹部及び右上腹部全体のびまん性疼痛で入院した。本症例は発汗、悪心、嘔吐、及び浮動性めまいを伴う重度の疼痛を報告した。吐血、嚥下障害、嚥下痛、及びメレナは否定した。本症例には 3～4 回の膵炎の既往歴があり、アミラーゼ値に軽度の安定した慢性的な上昇があり、胃腸（GI）不快感が続いていた。入院当日の内視鏡的逆行性胆道膵管撮影で、総肝管及び総胆管の軽～中等度拡張が認められ、遠位総胆管の一部に狭窄が疑われた。アミラーゼ検査の結果を下表に示す：

<table>
<tr><th>日付（試験日）</th><th>リパーゼ（単位の報告なし）
基準値：7～60</th><th>アミラーゼ（単位の報告なし）
基準値：25～125</th></tr>
<tr><td>同年 10 月 27 日（172 日目）</td><td>3478</td><td>3266</td></tr>
<tr><td>同年 10 月 28 日（173 日目）</td><td>161</td><td>623</td></tr>
<tr><td>同年 10 月 30 日（175 日目）</td><td>127</td><td>185</td></tr>
<tr><td>同年 10 月 31 日（176 日目）</td><td>176</td><td>167</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		本事象に対してオメプラゾール及びオンダンセトロンが 20 日間、pantoprazole が 4 日間投与された。同年 10 月 31 日、本症例は退院し、本事象から同日に回復したと考えられた。 治験責任医師は急性膵炎を重度と評価し、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、本症例は本試験への参加を継続した。 有害事象：甲状腺新生物 本事象発現時の併用薬には、ナプロキセン、メチルフェニデート塩酸塩、トラゾドン、トラマドール塩酸塩、チザニジン塩酸塩、及びカルバマゼピンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 239 日間受けていた。 翌年 1 月 7 日（239 日目）、本症例は甲状腺小結節と診断された。本事象に対する治療薬の報告はなく、本事象から報告時に回復していなかった。 治験責任医師は甲状腺新生物を軽度と評価し、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、本症例は本試験への参加を継続した。 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 本事象発現時の併用薬には、ナプロキセン、トラマドール塩酸塩、及びトラゾドンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 256 日間受けていた。 翌年 1 月 24 日（256 日目）、本症例に MS 再発が発現した。本事象に対する治療薬の報告はなかった。本事象から翌年 1 月 30 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。本事象を理由に治験薬投与は翌年 1 月 25 日に中止された。本症例は翌年 2 月 9 日の同

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		意撤回まで本試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 27 日～ 翌年*　8 月 6 日 総投与期間：254 日	被験者 ID：　064* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：3[redacted] 歳 民族／人種：黒人 性別：女性	SAE：糖尿病性ケトアシドーシス MedDRA 用語：糖尿病性ケトアシドーシス SAE 番号：[redacted]BI004101 事象発現までの期間：59 日 及び SAE：肝酵素上昇 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：肝酵素上昇 MedDRA 用語：肝酵素上昇 SAE 番号：[redacted]BI020399 事象発現までの期間：226 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　064*　が翌年 1 月 24 日に糖尿病性ケトアシドーシス、翌年 7 月 9 日に肝酵素上昇と診断された。これらの事象の発現時、本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられていた。 関連する既往歴には、インスリン依存型糖尿病及び筋痙縮があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 11 月 27 日に受け、治験薬最終投与を翌年 8 月 6 日に受けた。治験薬投与を合計で 254 日間受けた。 SAE：糖尿病性ケトアシドーシス（[redacted]BI004101） 本事象発現時の併用薬には、チザニジン、インスリンアスパルト、エスシタロプラムシュウ酸塩、及びセレコキシブがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 59 日間受けていた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 1 月 24 日（59 日目）、本症例に頻尿及び嘔吐が発現し、糖尿病性ケトアシドーシスで入院した。本症例は、インスリンポンプが適切に機能していなかったと報告した。 本事象に対しインスリンが投与された。翌年 1 月 24 日 8：00 における血中ブドウ糖濃度は 588 mg/dL（基準値：70～110 mg/dL）であった。18：30 における血中ブドウ糖濃度は 108 mg/dL で、本事象から同日回復したと報告された。 治験責任医師は糖尿病性ケトアシドーシスを重度と評価し、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、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：肝酵素上昇（[redacted]BI020399） 本事象発現時の併用薬には、チザニジン、インスリンアスパルト、及びエスシタロプラムシュウ酸塩があった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 226 日間受けていた。 翌年 7 月 9 日（226 日目）、本症例における肝酵素上昇が報告された。検査値の上昇に伴う症状は報告されなかった。治験責任医師は、本症例に肝酵素上昇の既往歴、最近の海外旅行、最近のウイルス性疾患、及び新規に使用を開始した薬剤がないことを確認した。飲酒は月に約 2 回と報告された。一過性の肝機能検査値上昇の考えらえる理由は不明と考えられた。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、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>本事象発現時の肝機能検査を下表に示す：
<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 11 月 27 日
（ベースライン）</td><td>112</td><td>15</td><td>21</td><td>3.42</td></tr>
<tr><td>翌年 6 月 10 日
（197 日目）</td><td>188</td><td>115</td><td>212</td><td>5.13</td></tr>
<tr><td>翌年 7 月 9 日
（226 日目）</td><td>287</td><td>413</td><td>795</td><td>6.84</td></tr>
<tr><td>翌年 8 月 6 日
（254 日目）</td><td>123</td><td>14</td><td>22</td><td>5.13</td></tr>
</table>
本事象に対する治療薬の報告はなかった。治験薬投与が翌年 7 月 10 日から翌年 8 月 6 日まで一時的に中断され、その後翌年 8 月 6 日に完全に中止された。本事象から翌年 8 月 13 日に回復したと報告された。
治験責任医師は肝酵素上昇を重度と評価し、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。本事象を理由に治験薬投与は翌年 8 月 6 日に中止され、本症例はその後翌年 8 月 13 日に本試験を中止した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted] 年 4 月 9 日～ 翌々年* 2 月 8 日 総投与期間：671 日	被験者 ID：　620* 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：うつ病亢進 MedDRA 用語：うつ病 SAE 番号：[redacted]BI013256 事象発現までの期間：8 日 及び SAE：MS 再発入院 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI021656 事象発現までの期間：92 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　620*　において、同年 4 月 16 日にうつ病が、同年 7 月 9 日に MS 再発が発現した。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられた。関連する既往歴には、パニック発作、片頭痛、うつ病、及び不眠症があった。アスピ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、IFNβ-1a の 3 ヵ月間投与（忍容性不良を理由に同年 1 月 4 日に中止）があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted]年 4 月 9 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 2 月 8 日に受けた。治験薬投与を合計で 671 日間受けた。 SAE：うつ病（[redacted]BI013256） 本事象発現時の併用薬には、アルプラゾラム、イブプロフェン、ゾルピデム、アセトアミノフェン／hydrocodone、及び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 8 日間受けていた。 12 年前からのうつ病歴があり、前年 7 月から前年 8 月までセルトラリン投与を受けていた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		本症例は前年 9 月から週 2 回セラピストに通い始めた。同年 4 月 16 日（8 日目）、本症例はうつ病のために自ら入院した。母親によると、本症例のうつ病は入院の約 3 ヵ月前に悪化し始めた。 本事象に対し、経口アリピプラゾール及び経口セルトラリンが 22 日間投与され、電撃療法が 5 セッション行われた。同年 5 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。 治験責任医師はうつ病を重度と評価し、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、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI021656） 本事象発現時の併用薬には、アルプラゾラム、イブプロフェン、トラゾドン、ロラゼパム、バクロフェン、及び hydromorphone があった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 92 日間受けていた。 同年 6 月 22 日、本症例に左手の痙直が発現し、MS 再発と診断された。同年 7 月 1 日に治験実施施設を受診したが、最近のうつ病のために外来での IV 治療薬による MS 治療は除外された。治験責任医師は、入院させてステロイド投与の潜在的副作用を観察する必要があると感じた。同年 7 月 9 日（92 日目）、本症例は症状の改善がないと報告し、その後 MS 再発の治療のために入院した。 本事象に対し、IVMP が 3 日間投与された。同年 7 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 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 2 月 9 日の試験完了まで本

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 30 日～ 翌年*　4 月 17 日 総投与期間：353 日	被験者 ID：　621* 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：構語障害；全身脱力 MedDRA 用語：構語障害；無力症 SAE 番号：[redacted]BI000086 事象発現までの期間：244 日 RRMS の 4[redacted] 歳男性被験者　621*　において、同年 12 月 29 日に構語障害及び無力症が発現した。本症例は 109MS302 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、高コレステロール、下肢静止不能症候群、葉酸欠乏、発作（11 年前に最後の 1 回）、頭痛、貧血、関節鏡下肩峰下除圧、及び関節鏡下遠位鎖骨切除があった。本事象発現時の併用薬には、イブプロフェン、ナプロキセン、ロピニロール、フェニトイン、テトラサイクリン、トブラマイシン、及びトブラマイシン／デキサメタゾンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 4 月 30 日に受け、治験薬最終投与を翌年 4 月 17 日に受けた。治験薬投与を合計で 353 日間受けた。 同年 12 月 28 日、本症例は全身脱力と会話障害で救急治療室を受診した。ECG は正常で、造影剤を使用しない CT 検査で急性の頭蓋内異常は認められなかった。同年 12 月 29 日（244 日目）、本症例は構語障害及び全身脱力のために入院した。造影剤を使用した及び使用しない MRI 検査により、MS に一致する広範囲の慢性病巣が認められ、急性脱髄、虚血、脳卒中、及び出血の所見は認められなかった。EEG は正常であった。 本事象に対する治療薬の報告はなかった。同年 12 月 30 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、構語障害及び無力症を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象を理由に治験薬投与は一時的に中断され（期間の報告なし）、本症例は

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 4 月 5 日の試験完了まで本試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted] 年 6 月 17 日～ 翌々年* 5 月 18 日 総投与期間：701 日	被験者 ID：　622* 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：大発作痙攣 MedDRA 用語：大発作痙攣 SAE 番号：[redacted]BI006105 事象発現までの期間：617 日 RRMS の 2[redacted] 歳男性被験者　622*　において翌々年 2 月 23 日に大発作痙攣が発現した。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられた。 関連する既往歴には、コレステロール及びトリグリセリド上昇、全身性の疼痛及び不快感、振戦、12 歳からの発作障害（12 年前から翌年 1 月までのバルプロ酸による治療）、下肢静止不能症候群、疲労、うつ病、肥満、並びに右手における金属製プレート／ねじがあった。本症例の発作歴の特徴はアブサンス又は部分発作で、大発作痙攣の既往はなかった。本事象発現時の併用薬には、イブプロフェンがあった。本症例は抗痙攣薬をまったく服用していなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 6 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 701 日間受けた。 翌々年 2 月 23 日（617 日目）、本症例は大発作痙攣で救急治療室を受診した。MRI 検査で新規病巣は示されなかった。覚醒時、傾眠時及び浅い睡眠時の EEG に異常はなく、てんかん様放電はなかった。本事象に対し、IV バルプロ酸が翌々年 2 月 23 日に投与され、本事象から同日回復したと報告された。 本症例は観察のために 24 時間入院した。退院時の治療薬は 3 日間の経口バルプロ酸及び翌々年 2 月 27 日開始のカルバマゼピン（継続中）であった。 治験責任医師は大発作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、本症例は翌々年 5 月 19 日の試験完了まで本試験への

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 14 日～ 翌々年* 8 月 20 日 総投与期間：676 日	被験者 ID：　623* 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：難治性頭痛；左頚部捻挫/肉離れ；後頭下神経痛 MedDRA 用語：頭痛；肉離れ；後頭神経痛 SAE 番号：[redacted]BI020144 事象発現までの期間：526 日 及び SAE：偽脳腫瘍 MedDRA 用語：良性頭蓋内圧亢進 SAE 番号：[redacted]BI013209 事象発現までの期間：550 日 及び SAE：嘔吐 - 難治性 MedDRA 用語：嘔吐 SAE 番号：[redacted]BI025551 事象発現までの期間：646 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　623*　で以下の事象が報告された： ● 翌々年 3 月 23 日に頭痛、肉離れ、及び後頭神経痛の SAE ● 翌々年 4 月 16 日に良性頭蓋内圧亢進の SAE ● 翌々年 7 月 21 日に嘔吐の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS302 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、微小下垂体腫瘍、2 型糖尿病及び過去の低血糖症、高血圧、高コレス

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		テロール血症、貧血、頻脈、喘息、僧帽弁逸脱、過敏性腸症候群、食道炎、胃不全麻痺、裂孔ヘルニア、迷走神経切断術を伴うニッセン胃底部造[illegible]術後状態、胃食道逆流性疾患、うつ病、両側膝関節炎、頭痛、無腐性壊死、肥満、レイノー病、浮腫（両側上下肢）、多嚢胞性卵巣、卵巣穿刺後状態、神経因性膀胱、テンションフリー経腟テープ術後状態（膀胱）、右膝関節鏡下手術、扁桃摘出術後状態、胆嚢切除、並びにバクロフェンポンプ埋め込み術後状態があった。フェンタニル、アモキシシリン、アジスロマイシン、clindamycin、CT 造影剤、ラテックス、及び prednisone 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 10 月 14 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 8 月 20 日に受けた。治験薬投与を合計で 676 日間受けた。 SAE：頭痛、肉離れ、及び後頭神経痛（[redacted]BI020144） これらの事象発現時の併用薬には、メクリジン、ジアゼパム、hyoscine、バクロフェン、レボノルゲストレル、ニフェジピン、ジフェンヒドラミン、スマトリプタン、チラクターゼ、ジクロフェナク、ファモチジン、プレドニゾロン、シンバスタチン、ミルタザピン、モルヒネ、naltrexone、塩化カリウム、フロセミド、hydromorphone、モンテルカスト、及びセチリジンがあった。これらの事象の発現時、本症例は治験薬投与を 526 日間受けていた。 翌々年 3 月 21 日、本症例に頚部痛及び嘔吐を伴う片頭痛が発現した。翌々年 3 月 23 日（526 日目）、本症例は片頭痛及び脱水のために入院した。CT 検査及び MRI 検査（造影剤使用及び不使用）は正常であった。 本事象に対し、MP が翌々年 3 月 23 日に IV で、翌々年 3 月 24 日に皮内で、皮内ブピバカインが翌々年 3 月 24 日に投与された。左内側中部僧帽筋及び右内側僧帽筋へのブピバカイン及び MP のトリガーポイント注射も実施された。翌々年 3 月 25 日、本症例は退院し、本事

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		象から回復したと報告された。 治験責任医師は、頭痛、肉離れ、及び後頭神経痛を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。これらの事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：良性頭蓋内圧亢進（[redacted]BI013209） 本事象発現時の併用薬には、メクリジン、ジアゼパム、hyoscine、バクロフェン、レボノルゲストレル、ニフェジピン、ジフェンヒドラミン、スマトリプタン、チラクターゼ、ジクロフェナク、ファモチジン、プレドニゾロン、シンバスタチン、ミルタザピン、塩化カリウム、フロセミド、hydromorphone、モンテルカスト、及び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 550 日間受けていた。 翌々年 4 月 16 日（550 日目）、本症例に頭痛、霧視、及び悪心が発現した。本症例は入院し、両側視神経乳頭浮腫がみつかった。MRI 検査は正常で、脱髄疾患の所見はなく、磁気共鳴血管造影（MRA）も正常であった。光覚で開口圧力 55 水柱センチメートルが明らかになった。偽脳腫瘍と診断され、肥満に関係すると考えられた。本事象に対し、経口アセタゾラミドが翌々年 4 月 16 日から（継続中）、経口ナプロキセンが翌々年 4 月 20 日から（継続中）、経口ジフェンヒドラミン及びプロクロルペラジンが 36 日間、経口 prednisone が 23 日間、経口トピラマートが翌々年 5 月 3 日から（継続中）投与された。翌々年 4 月 20 日、本症例は退院したが、報告時に本事象から回復していなかった。 治験責任医師は良性頭蓋内圧亢進を中等度と評価し、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、本症例は本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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：嘔吐（[redacted]BI025551） 本事象発現時の併用薬には、メクリジン、ジアゼパム、hyoscine、バクロフェン、レボノルゲストレル、ニフェジピン、ジフェンヒドラミン、スマトリプタン、ジクロフェナク、ファモチジン、プレドニゾロン、シンバスタチン、ミルタザピン、塩化カリウム、フロセミド、hydromorphone、モンテルカスト、及び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 646 日間受けていた。 翌々年 7 月 2 日、本症例に間欠性の嘔吐が発現して悪化し、翌々年 7 月 21 日（646 日目）に腹痛及び難治性嘔吐で入院した。身体検査で軽度の腹部心窩部圧痛が認められた。腹部の X 線では正常な腸内ガスパターンが認められ、腹腔内自由空気の所見は認められなかった。翌々年 7 月 21 日、食道胃十二指腸鏡検査で狭窄の所見は認められなかった。 本事象に対し、IV pantoprazole が翌々年 7 月 21 日に投与された。翌々年 7 月 22 日には、C2 の正中線から左 2 cm、C4 の正中線から右 2 cm の頚部傍脊柱筋に 0.5%ブピバカイン及び MP のトリガーポイント注射も行われた。翌々年 7 月 23 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、本症例は翌々年 10 月 1 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 2 日～ 翌年*　12 月 28 日 総投与期間：695 日	被験者 ID：　624* 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：ベンゾジアゼピン過量投与 MedDRA 用語：過量投与 SAE 番号：[redacted]BI036470 事象発現までの期間：280 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　624*　において、同年 11 月 8 日に過量投与があった。本症例は 109MS302 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、高コレステロール血症、うつ病、痙直、疲労、関節炎、片頭痛、ざ瘡、坐骨神経痛、及び単純ヘルペス 2 型があった。本事象発現時の併用薬には、リシノプリル／ヒドロクロロチアジド、シンバスタチン、アルプラゾラム、bupropion、チザニジン、ガバペンチン、メロキシカム、モダフィニル、セビメリン、スマトリプタン、及びエスゾピクロンがあった。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 12 月 28 日に受けた。治験薬投与を合計で 695 日間受けた。 同年 11 月 8 日（280 日目）、本症例はベンゾジアゼピン過量投与後の呼吸抑制及び低血圧で観察のために集中治療室に入った。過量投与は尿薬物スクリーニング検査で確認された。過量投与は故意によるものと報告された。 本事象に対し、経口クロナゼパムが同年 11 月 9 日から投与され（継続中）、アルプラゾラム投与が中止された。本事象から同年 11 月 12 日に回復したと報告された。 治験責任医師は過量投与を重度と評価し、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 12 月 28 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 1 日～ 翌々年* 1 月 25 日 総投与期間：422 日	被験者 ID： 287* 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：自殺企図 MedDRA 用語：自殺企図 SAE 番号：[redacted]BI014691 事象発現までの期間：187 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 - 治験実施計画書に規定されていない MedDRA 用語：多発性硬化症再発 事象発現までの期間：359 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　287*　は翌年 6 月 4 日に自殺を試み、翌年 11 月 23 日に MS 再発が発現した。本症例は 109MS302 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、夜間ミオクローヌス、不安、うつ病、慢性背部痛、骨粗鬆症、時折の不規則な心室期外収縮、及び片頭痛があった。MS の前治療歴には、IFNβ-1b の 3.5 ヵ月間投与（同年 2 月［正確な日付の報告なし］に重度副作用のために中止）及びメチルプレドニゾン 3 日間投与（治療が完了して同年 7 月 20 日に中止）があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted]年 12 月 1 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 1 月 25 日に受けた。治験薬投与を合計で 422 日間受けた。 SAE：自殺企図（[redacted]BI014691） 本事象発現時の併用薬には、hydrocodone／アセトアミノフェン、エストラジオール、tramadol、

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 187 日間受けていた。 翌年 6 月 4 日（187 日目）、本症例はクロナゼパムを大量に服用して自殺を試み、入院後に精神科治療室に移った。本症例は、自殺念慮及び過量服用を繰り返す重度の大うつ病と診断された。重度のストレス要因として未解決の離婚問題及び多発性硬化症があった。本事象に対する治療薬の報告はなかった。本事象から翌年 6 月 10 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、自殺企図を重度と評価し、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、本症例は本試験への参加を継続した。 <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> 本事象発現時の併用薬には、hydrocodone／アセトアミノフェン、エストラジオール、tramadol、アルプラゾラム、オメプラゾール、及びスクラルファートがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 359 日間受けていた。 翌年 11 月 23 日（359 日目）、本症例に MS 再発が発現した。本事象に対し、IVMP が 3 日間投与された。翌々年 1 月 25 日に治験薬投与が中止され、本症例は翌日 IFNβ-1a による代替的な MS 治療を開始した。本事象から翌々年 4 月 17 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。本事象を理由に翌々年 1 月 25 日に治験薬投与が中止され、本症例は翌日 IFNβ-1a による代替的な MS 治療を開始した。本症例は翌々年 11 月 18 日の試験完了まで本試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 5 日～ 翌年*　12 月 2 日 総投与期間：638 日	被験者 ID：　625* 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：背部肉離れ MedDRA 用語：肉離れ SAE 番号：[redacted]BI027552 事象発現までの期間：224 日 及び SAE：右下肢蜂巣炎 MedDRA 用語：蜂巣炎 SAE 番号：[redacted]BI039425 事象発現までの期間：639 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　625*　において、同年 10 月 14 日に背部肉離れが、翌年 12 月 3 日に蜂巣炎が発現した。本症例は 109MS302 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、糖尿病、高血圧、急性心不全、肺水腫、肺炎、肥満、うつ病、眼圧上昇、及び胆嚢切除があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 3 月 5 日に受け、治験薬最終投与を翌年 12 月 2 日に受けた。治験薬投与を合計で 638 日間受けた。 SAE：肉離れ（[redacted]BI027552） 本事象発現時の併用薬には、glipizide、フロセミド、カリウム、アセチルサリチル酸、メトプロロール、リシノプリル、アムロジピン、イブプロフェン、バクロフェン、及びアマンタジンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 224 日間受けていた。 同年 10 月 14 日（224 日目）、本症例は転倒後の背部肉離れで入院した。腰椎、左股関節及び

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		骨盤の X 線で骨折は認められなかった。 本事象に対して経口 ketorolac、ジアゼパム、及びアセトアミノフェン／オキシコドンが投与され、本事象から同年 10 月 15 日に回復したと報告された。同年 10 月 14～16 日まで治験薬投与は一時的に中断された。同年 10 月 16 日に被験者は退院した。 治験責任医師は肉離れを中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。 本事象を理由に同年 10 月 14 日から同年 10 月 16 日まで治験薬投与が一時的に中断され、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：蜂巣炎（[redacted]BI039425） 本事象発現時の併用薬には、glipizide、フロセミド、カリウム、アセチルサリチル酸、メトプロロール、リシノプリル、アムロジピン、プラバスタチン、イブプロフェン、バクロフェン、及びアマンタジンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 638 日間受け、治験薬投与中止から 1 日間が経過していた。 翌年 8 月 28 日（542 日目）、本症例に蜂巣炎（軽度と評価され、「関連なし」と判定された）の非重篤な有害事象が発現し、7 日間の経口抗生物質投与後に回復した。本事象発現前の翌年 12 月 2 日に本症例は MS 疾患進行を理由に治験薬投与を中止していた。翌年 12 月 3 日（639 日目）、本症例に発熱、下肢発赤、及び歩行困難が発現し、蜂巣炎で入院した。入院時の WBC 数は 18.9×10^9/L で、好中球絶対数（ANC）は 17.9×10^9/L、リンパ球絶対数（ALC）は 0.4×10^9/L であった。（本試験を通じ、規定した測定時の WBC 数及び ALC は正常であった。）血液培養は陰性であった。翌年 12 月 4 日の血中ブドウ糖は 231 mg/dL であった。 右下肢の静脈ドプラで、深部及び表在静脈系に急性又は慢性の閉塞所見は認められなかった。同日の ECG で、左軸偏位を伴う 102 bpm の洞性頻脈が明らかになった。胸部 X 線の結

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		果は正常であった。 蜂巣炎に対し、IV ketorolac、モルヒネ、及びバンコマイシンが翌年 12 月 3 日に、IV clindamycin が 3 日間投与された。翌年 12 月 3 日には頻脈に対してジルチアゼムも投与された。本事象から翌年 12 月 13 日に回復したと報告された。試験で規定された翌々年 1 月 6 日の全血算で、WBC、ANC、及び ALC（1.13×10^9/L）は正常であった。 治験責任医師は蜂巣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。本事象発現の 1 日前に、既に治験薬投与が中止されていた。翌々年 1 月 9 日、IFNβ-1a による代替 MS 治療が開始され、本症例は翌々年 2 月 3 日の試験完了まで本試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 15 日～ 翌々年* 6 月 18 日 総投与期間：673 日	被験者 ID： 626* 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：手首関節骨折 MedDRA 用語：手首関節骨折 SAE 番号：[redacted]BI040849 事象発現までの期間：483 日 RRMS の 5[redacted] 歳女性被験者 626* において翌年 12 月 10 日に手首関節骨折が発現した。本症例は 109MS302 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、2 型糖尿病、高血圧、高コレステロール血症、発作、片頭痛、子宮類線維症、貧血、足関節部骨折（前年）、及び腎結石症があった。本事象発現時の併用薬には、メトホルミン、グリメピリド、シンバスタチン、及びオキシブチニンがあった。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 18 日に受けた。治験薬投与を合計で 673 日間受けた。 翌年 12 月 8 日、本症例は転倒して手首関節を骨折した。同日救急治療室を受診し、X 線で橈骨手根関節に及ぶ右橈骨遠位端の粉砕角形成及び軽度嵌入骨折が確認された。翌年 12 月 10 日（483 日目）、本症例は入院し、右橈骨遠位端の関節間骨折の観血的整復固定術が行われた。 本事象に対し、鎮痛薬が投与された。翌年 12 月 11 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、本症例は翌々年 6 月 18 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 13 日～ 翌年*　4 月 28 日 総投与期間：138 日	被験者 ID：　370* 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：悪心；嘔吐 MedDRA 用語：悪心；嘔吐 SAE 番号：[redacted]BI026682 事象発現までの期間：3 日 及び SAE：不安 MedDRA 用語：不安 SAE 番号：[redacted]BI026682 事象発現までの期間：6 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　370*　に以下の事象が発現した： ● 同年 12 月 15 日に悪心及び嘔吐の SAE ● 同年 12 月 18 日に不安の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられていた。 関連する既往歴には、僧帽弁逸脱、心拍変調、肝裂傷、高コレステロール血症、胃食道逆流性疾患、片頭痛、不眠症、口唇ヘルペス、ざ瘡、及び豊胸形成術があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted]年 12 月 13 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 138 日間受けた。 SAE：悪心及び嘔吐（[redacted]BI026682） 本事象発現時の併用薬には、オメプラゾール、アシクロビル、シメチジン、及びイブプロフ

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		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 3 日間受けていた。 同年 12 月 15 日（3 日目）、本症例に悪心及び嘔吐が発現し、約 8 時間の嘔吐の後、脱水で同年 12 月 16 日に入院した。異常な臨床検査結果には、ブドウ糖 160 mg/dL（基準値：70～110 mg/dL）及び WBC 数 12.1 × 10^3/μL（基準値：4.0～10.9 × 10^3/μL）があった。 本事象に対し、IV プロクロルペラジンが 2 日間、さらに IV 生理食塩液、経口ジフェンヒドラミン、及びアトロピン（経路の報告なし）が投与された。治験薬投与は同年 12 月 16 日から中断された。同年 12 月 17 日、本症例は口から飲食することができ、嘔吐は回復したと報告された。悪心は同年 12 月 18 日に回復したと報告された。同日、本症例は退院した。 治験責任医師は悪心及び嘔吐を重度と評価し、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。これらの事象を理由に試験薬投与は同年 12 月 16 日から翌年 1 月 10 日まで一時的に中断され、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：不安（[redacted]BI026682） 本事象発現時の併用薬には、オメプラゾール、アシクロビル、シメチジン、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 3 日間受けていた。治験薬投与は悪心及び嘔吐を理由に同年 12 月 16 日から中断されていた。 同年 12 月 18 日（6 日目）、本症例に舌の腫脹、突出、及びしびれ感；歯の食いしばり；並びに顔面及び頚部の痙攣が発現した。本症例は不安反応と診断され、再入院した。臨床検査で特記すべき所見は認められなかった。 本事象に対する治療薬の報告はなかったが、本症例は頚部及び顔面の痙攣に対する経口 prednisone 及び悪心に対する IV オンダンセトロンの漸減投与を受けた。本事象から同年 12 月 18 日に回復したと報告された。本症例は同年 12 月 19 日に退院した。治験責任医師は、

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		舌腫脹及び歯の食いしばりをプロクロルペラジンの副作用の一部と考えた。 治験責任医師は不安を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象（及び他の事象）を理由に翌年 1 月 10 日まで治験薬投与が中断され、本症例はナタリズマブ療法開始のための翌年 7 月 1 日の試験中止まで、本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 11 日～ 翌年*　12 月 15 日 総投与期間：674 日	被験者 ID：　627* 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：右眼の視力低下 MedDRA 用語：視力低下 SAE 番号：[redacted]BI001745 事象発現までの期間：568 日 RRMS の 3[redacted]歳男性被験者　627*　において、翌年 8 月 31 日に視力低下が発現した。本症例は 109MS302 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、左脚骨折の修復手術があった（11 年前）。本事象発現時の併用薬には、ガバペンチン、アミトリプチリン、エスシタロプラムシュウ酸塩、及びバレニクリンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 2 月 11 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 674 日間受けた。 翌年 8 月 1 日、本症例に疲労、脱力、及び労働不能が発現し始めた。後日（正確な日付の報告なし）、本症例に右眼の視力低下が発現した。翌年 8 月 10 日、本症例に MS 再発が発現した。翌年 8 月 31 日（568 日目）、本症例は視力低下のために入院した。MRI 検査では、新規病巣は示されなかった。 本事象に対する治療薬は報告されなかったが、MS 症状に対して翌年 8 月 31 日から翌年 11 月 2 日まで IVMP が投与された。本症例は翌年 9 月 3 日に退院した。本事象から翌年 11 月 2 日に回復したと報告された。 治験責任医師は視力低下を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象を理由に治験薬投与は中断され（期間の報告なし）、本症例は翌年 12 月 15 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 5 日～ 同年*　10 月 4 日 総投与期間：30 日	被験者 ID：　628* 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]BI025035 事象発現までの期間：6 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　628*　において同年 9 月 10 日に胃腸炎が発現した。本症例は 109MS302 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、双極性障害があった。サルファ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、パロキセチンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted]年 9 月 5 日に受け、治験薬最終投与を同年 10 月 4 日に受けた。治験薬投与を合計で 30 日間受けた。 同年 9 月 10 日（6 日目）、本症例は悪心、10 回の嘔吐（3 回の吐血を含む）、及び脱水後に胃腸炎で入院した。本症例はコーヒー残渣様吐物、メレナ、及び血便排泄を否定した。身体検査及び臨床検査で特記すべき所見は認められなかった。 本事象に対して IV 輸液が投与され､嘔吐に対して IV オンダンセトロン及び pantoprazole が、疼痛に対してペチジン及びブプレノルフィンが単回投与された。同年 9 月 11 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。退院時の治療薬は、pantoprazole、プロメタジン、パロキセチン、ドネペジル、propoxyphene napsylate／アセトアミノフェン、及びアマンタジンであった。 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。本事象を理由に治験薬投与が同年 9 月 10 日の 1 日間中断され、その後同意が撤回された同年 10 月 4 日に中止された。本症例は同年 11 月 7 日まで本試験の追跡調査への参加を継続し

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 3 日～ 翌々年* 4 月 5 日 総投与期間：672 日	被験者 ID：　629* 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：下肢静止不能症候群 MedDRA 用語：下肢静止不能症候群 SAE 番号：[redacted]BI004843 事象発現までの期間：616 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　629*　において、翌々年 2 月 8 日に下肢静止不能症候群が発現した。本症例は 109MS302 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、うつ病、神経因性膀胱、頻脈、及び頭痛があった。本事象発現時の併用薬には、fluoxetine、ソタロール、オキシブチニン、及びシンナリジンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted]年 6 月 3 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 4 月 5 日に受けた。治験薬投与を合計で 672 日間受けた。 日付不明の日から本症例が胸部疼痛と形容する不快感を訴えた。翌々年 2 月 8 日（616 日目）、本症例は観察のために入院した。翌々年 2 月 9 日のバイタルサイン測定で血圧は 115/60 mmHg、脈拍は 68 bpm、体温は 36.7°C であった。ECG は正常であった。翌々年 2 月 10 日の心エコー検査及び胸部 X 線検査で異常所見はみられなかった。本症例は下肢静止不能症候群と診断され、これが疼痛の原因と考えられた。 本事象に対し、経口ロピニロールが翌々年 2 月 8 日から投与された（継続中）。翌々年 2 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。 治験責任医師は下肢静止不能症候群を軽度と評価し、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 4 月 6 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 7 日～ 翌々年* 5 月 18 日 総投与期間：681 日	被験者 ID：　630* 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：てんかん発作 MedDRA 用語：てんかん SAE 番号：[redacted]BI005226 事象発現までの期間：587 日 及び SAE：MS 疾患修飾薬（ミトキサントロン）投与（MS 進行による）のための入院 MedDRA 用語：多発性硬化症 SAE 番号：[redacted]BI019170 事象発現までの期間：682 日 RRMS の 3[redacted] 歳男性被験者　630*　において、翌々年 2 月 13 日にてんかんが、及び翌々年 5 月 19 日に MS が発現した。本症例は 109MS302 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、2 年前の発作及び慢性膀胱炎があった。MS の前治療歴には、IFNβ-1b の 22 ヵ月間投与（前年 12 月［正確な日付の報告なし］に忍容性不良のために中止）があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted]年 7 月 7 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 681 日間受けた。 SAE：てんかん（[redacted]BI005226） 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 587 日間受けていた。 翌々年 2 月 13 日（587 日目）、本症例は全般てんかん発作の検査のために入院した。CT 検査

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 ECG の結果は正常であった。翌々年 2 月 14 日、被験者に発作後無力症（軽度と評価され、「関連なし」と判定された）が発現した。EEG は正常で、焦点性変化やてんかんの徴候はなかった。MRI 検査で説得力のある対照的な頭蓋内病巣変化は認められなかった。翌々年 2 月 22 日に再度実施した MRI 検査の結果は正常であった。治験責任医師は、発作の誘因は同定されないと報告した。 本事象に対し、IV ジアゼパムが入院日に投与され、経口ラモトリギン投与が翌々年 2 月 14 日から開始された。本事象から翌々年 2 月 15 日に回復したと報告された。 治験責任医師はてんかんを重度と評価し、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、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：多発性硬化症（[redacted]BI019170） 本事象発現時の併用薬には、ラモトリギンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 681 日間完了し、治験薬投与中止から 1 日間が経過していた。 本症例において同年 11 月 10 日、翌年 10 月 24 日、及び翌々年 3 月 30 日に IVMP の投与を要する MS 再発の有害事象が発現した。翌々年 5 月 18 日、本症例は試験薬投与を完了した。本症例は翌々年 5 月 19 日（682 日目）、MS 進行及び新規 MS 治療薬（ミトキサントロン）への適合性を調べる安全性評価のために入院した。本事象に対し、IVMP が入院日から 5 日間投与された。翌々年 5 月 23 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 を軽度と評価し、「治験薬は疾患進行の予防に効果がなかった」として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 5 月 18 日に試験を完了した。翌々年 5 月 23 日、ミトキサントロンによる MS 治療が開始された。本症例は翌々年 6 月 20 日の試験完了まで本試験の追跡調査への参加を継

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 5 日～ 翌年*　1 月 1 日 総投与期間：58 日	被験者 ID：　289* 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：脱水による腎機能不全；ウイルス性胃腸炎 MedDRA 用語：脱水；ウイルス性胃腸炎 SAE 番号：[redacted]BI032044 事象発現までの期間：21 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：悪心 MedDRA 用語：悪心 事象発現までの期間：58 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　289*　に以下の事象が発現した： ● 同年 11 月 25 日に脱水及びウイルス性胃腸炎の SAE ● 翌年 1 月 1 日に悪心の有害事象 これらの事象の発現時、本症例は 109MS302 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、子宮内線維腫症があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 11 月 5 日に受け、治験薬最終投与を翌年 1 月 1 日に受けた。治験薬投与を合計で 58 日間受けた。 SAE：脱水及びウイルス性胃腸炎（[redacted]BI032044） 本事象発現時に併用薬の報告はなかった。これらの事象の発現時、本症例は治験薬投与を 21 日間受けていた。 同年 11 月 25 日（21 日目）、本症例は 10 日間の下痢及び嘔吐後に入院した。入院日の臨床検査結果は、血清ナトリウム 126 mmol/L（基準値：136～145 mmol/L）、カリウム 3.9 mmol/L

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		（基準値：3.5～5.1 mmol/L）、BUN 24.5 mmol/L（基準値：2.2～7.2 mmol/L）、クレアチニン 260 µmol/L（基準値：53～97 µmol/L）、血清ブドウ糖 7.6 mmol/L（基準値：4.1～5.6 mmol/L）、C 反応性蛋白 19 mg/L（基準値：10 mg/L 未満）、及び WBC 数 7.42×10^9/L（基準値：4～10×10^9/L）であった。同年 11 月 26 日の臨床検査結果は、ナトリウム 136 mmol/L、カリウム 2.7 mmol/L、及び BUN 17.3 mmol/L で、便培養検査では *Yersinia*、*Shigella*、*Salmonella*、*E. coli*、及び *Campylobacter* 陰性であった。同年 11 月 27 日の B 型及び C 型肝炎検査は陰性であった。本症例は脱水による腎機能不全及びウイルス性胃腸炎と診断された。 これらの事象に対し、IV 塩化ナトリウムが入院日から 3 日間、経口塩化カリウム及び経口補水塩が同年 11 月 26 日から 2 日間投与された。同年 11 月 28 日の臨床検査結果は、カリウム 3.4 mmol/L、BUN 4.2 mmol/L、クレアチニン 62 µmol/L、及び C 反応性蛋白 4 mg/L であった。本事象から同年 11 月 28 日に回復したと考えられた。 治験責任医師は脱水及びウイルス性胃腸炎を重度と評価し、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。これらの事象を理由に治験薬投与は同年 11 月 25 日から同年 12 月 9 日まで一時的に中断され、本症例は本試験への参加を継続した。 <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：悪心</u> 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 58 日間受けていた。 翌年 1 月 1 日（58 日目）、本症例に悪心が発現した。本事象に対する治療薬の報告はなかった。本事象から翌年 1 月 2 日に回復したと報告された。 治験責任医師は悪心を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あり」と判定した。本事象を理由に治験薬投与は翌年 1 月 1 日に中止された。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 12 月 2 日の治験責任医師の判断による試験中止まで、本試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 2 日～ 翌々年* 11 月 1 日 総投与期間：700 日	被験者 ID：　069* 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：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI031949 事象発現までの期間：283 日 及び SAE：左球後疼痛 MedDRA 用語：眼痛 SAE 番号：[redacted]BI012652 事象発現までの期間：491 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者 069*　において翌年 9 月 10 日に MS 再発が、翌々年 4 月 6 日に眼痛が発現した。本症例は 109MS302 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、乾癬及び血清ビリルビン低値があった。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 12 月 2 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 11 月 1 日に受けた。治験薬投与を合計で 700 日間受けた。 SAE：MS 再発（[redacted]BI031949） 本事象発現時の併用薬には、カルバマゼピンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 283 日間受けていた。 翌年 9 月 10 日（283 日目）、本症例に MS 再発が発現した。翌年 9 月 13 日、本症例は頭痛、一過性複視を伴う視力低下、左脚脱力、及び尿意切迫の症状悪化を報告した。翌年 9 月 14 日の神経学的検査で、MS 再発及び三叉神経痛の徴候が明らかになった。本症例は翌年 9 月

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		16 日に入院した。翌年 9 月 24 日の MRI 検査でびまん性斑が認められた。 本事象に対し、IVMP が翌年 9 月 17 日から 4 日間、もう 1 コースとして翌年 9 月 22 日から 2 日間投与され、その後経口 MP が 12 日間漸減投与された。本症例は翌年 9 月 25 日に退院し、本事象から翌年 11 月 10 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、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：眼痛（[redacted]BI012652） 本事象発現時の併用薬には、カルバマゼピン、皮膚緩和薬、及びベタメタゾンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 491 日間受けていた。 本症例において、翌々年 3 月 28 日に左眼痛（軽度と評価され、「関連なし」と判定された）が発現した。翌々年 4 月 6 日（491 日目）、本症例は眼痛及び霧視を特徴とする左側球後視神経炎の疑いで入院した。右脚脱力及び軽度平衡障害も訴えた。眼科検査で球後視神経炎は確認されず、翌々年 4 月 9 日の視覚誘発電位検査は陰性で、病理所見は認められなかった。 本事象に対し、局所ネオマイシン／ポリミキシン B／デキサメタゾンが 7 日間投与された。翌々年 4 月 9 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は眼痛を軽度と評価し、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 11 月 30 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 2 日～ 翌年*　1 月 24 日 総投与期間：207 日	被験者 ID：　631* 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：急性腎盂腎炎 MedDRA 用語：急性腎盂腎炎 SAE 番号：[redacted]BI000448 事象発現までの期間：187 日 及び 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：195 日 及び SAE：ダグラス窩の膿瘍；膀胱穿孔 MedDRA 用語：ダグラス窩膿瘍；膀胱穿孔 SAE 番号：[redacted]BI004192 事象発現までの期間：210 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　631*　において、以下が診断された： ● 翌年 1 月 4 日に急性腎盂腎炎の SAE ● 翌年 1 月 12 日に ULN の 5 倍を超えるベースライン後の ALT／AST ● 翌年 1 月 27 日にダグラス窩膿瘍及び膀胱穿孔の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS302 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、疲労があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 7 月 2 日に受け、治験薬最終投与を翌年 1 月 24 日に受けた。治験薬投与を合計で 207 日間受けた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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：急性腎盂腎炎（[redacted]BI000448） 本事象発現時の併用薬には、アスコルビン酸があった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 187 日間受けていた。 翌年 1 月 4 日（187 日目）、本症例は尿路感染、尿閉、及び 38°C の発熱で入院した。C 反応性蛋白は 213.8 mg/dL（基準値：0～10 mg/dL）であった。尿検査の結果は正常であったが、尿培養は *E coli* 陽性であった。超音波検査で腎盂小管系の拡張が明らかになった。本症例は急性腎盂腎炎と診断された。 本事象に対し、経口アモキシシリン／clavulanic acid が翌年 1 月 4 日から翌年 1 月 16 日まで投与された。本症例は翌年 1 月 11 日に退院し、本事象から翌年 1 月 16 日に回復したと報告された。 治験責任医師は急性腎盂腎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、本症例は本試験への参加を継続した。 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、アスコルビン酸及びアモキシシリン／clavulanic acid があった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 195 日間受けていた。 翌年 1 月 12 日（195 日目）、本症例において ULN の 5 倍を超える ALT／AST が明らかになった。本事象に関係する肝機能検査結果を以下に示す（ベースライン来院における検査結果が入手できないため、スクリーニング値を示す）：

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、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 6 月 8 日
（−24 日目、スクリーニング）</td><td>51</td><td>8</td><td>13</td><td>10</td></tr>
<tr><td>同年 12 月 15 日
（167 日目）</td><td>67</td><td>13</td><td>18</td><td>12</td></tr>
<tr><td>翌年 1 月 12 日
（195 日目）</td><td>87</td><td>211</td><td>159</td><td>4</td></tr>
<tr><td>翌年 1 月 18 日
（201 日目）</td><td>86</td><td>252</td><td>134</td><td>9</td></tr>
<tr><td>翌年 3 月 9 日
（251 日目）</td><td>68</td><td>17</td><td>16</td><td>6</td></tr>
</table>

被験者による同意撤回を理由に翌年 1 月 24 日に治験薬投与が中止された。
翌年 3 月 9 日の検査時には、肝機能検査値が基準値内に戻っていた。

<u>SAE：ダグラス窩膿瘍；膀胱穿孔（[redacted]BI004192）</u>
本事象発現時の併用薬には、アスコルビン酸があった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 207 日間受け、治験薬投与中止から 3 日間が経過していた。
翌年 1 月 27 日（210 日目）、本症例は急性腹症の徴候で入院した。超音波検査で膀胱穿孔を伴うダグラス窩膿瘍が明らかになり、治験責任医師は尿閉によるものと考えた。
本事象に対し、外科的修復が行われた。翌年 2 月 19 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、ダグラス窩膿瘍及び膀胱穿孔を重度と評価し、いずれも治験薬との因果関</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		係を「関連なし」と判定した。本事象発現時には、既に治験薬投与が中止されていた。本症例は翌年 5 月 12 日の同意撤回まで本試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 18 日～ 翌々年* 4 月 26 日 総投与期間：678 日	被験者 ID：　632* 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：敗血症 MedDRA 用語：敗血症 SAE 番号：[redacted]BI002206 事象発現までの期間：177 日 RRMS の 5[redacted] 歳女性被験者　632*　が同年 12 月 11 日に敗血症と診断された。本症例は 109MS302 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、高血糖、高コレステロール血症、オステオパシー、睡眠障害、子宮外妊娠、及び椎間板ヘルニア手術があった。本事象発現時の併用薬には、エストラジオール、カルシトリオール、オキサゼパム、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 6 月 18 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 678 日間受けた。 同年 12 月 5 日、臨床検査で 11.4×10^9/L（基準値：3.8～10.7×10^9 個/L）の WBC 数増加が明らかになった。同年 12 月 6 日、本症例に排尿困難（中等度と評価され、「おそらく関連なし」と判定された）が発現し、経口タムスロシンが投与された。さらに、尿路感染（重度と評価され、「関連あるかもしれない」と判定された）の疑い（未確定診断）及び体温上昇に対して経口ニトロフラントイン及びアジスロマイシンが投与された。同年 12 月 11 日（177 日目）、発熱、電解質平衡障害、及び脱水が発現し、本症例は敗血症で入院した。臨床検査では血沈が 98 mm/h（基準値：30 mm/h 未満）及び C 反応性蛋白が 180 mg/L（基準値：5 mg/L 未満）であった。敗血症の原因は同定されなかった。入院中その他の臨床検査結果は報告されなかった。 本事象に対し、IV ceftriaxone が入院日から 9 日間投与された。同年 12 月 19 日、本症例は退

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		院し、本事象から回復したと報告された。退院時の治療薬は経口セフィキシムであった。 治験責任医師は敗血症を重度と評価し、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。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 4 月 27 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted] 年 2 月 23 日～ 同年*　5 月 26 日 総投与期間：93 日	被験者 ID：　310* 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：アレルギー反応 MedDRA 用語：過敏症 SAE 番号：[redacted]BI017005 事象発現までの期間：91 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　310* において、同年 5 月 24 日に過敏症が発現した。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられた。 関連する既往歴には、呼吸困難を引き起こす鼻中隔の構造異常、慢性副鼻腔炎、及び外科的腱修復（右腕）があった。本事象発現時に併用薬の報告はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 2 月 23 日に受け、治験薬最終投与を同年 5 月 26 日に受けた。治験薬投与を合計で 93 日間受けた。 同年 5 月 24 日（91 日目）、治験薬注射の 2～3 分以内に本症例に顔面浮腫及び呼吸困難が発現した。救急治療室において、2～3 時間のうちに症状は治療することなく回復した。同年 5 月 26 日、本症例は治験実施施設で治験薬の注射を受けた。数分のうちにアレルギー反応が発現し、治験責任医師は「生命を脅かす事象に至った可能性がある」と考えた。 本事象に対し、IV ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム及び IV dimetindene maleate が投与された。症状は 3 時間後に回復し、本症例は帰宅した。本事象から同年 5 月 26 日に回復したと報告された。 治験責任医師は過敏症を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あり」と判定した。本事象を理由に治験薬投与は同年 5 月 26 日に中止された。本症例は別の治験に参加するために同年 11 月 17 日に本試験を中止するまで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted] 年 3 月 5 日～ 同年*　8 月 26 日 総投与期間：175 日	被験者 ID：　324* 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：両手の浮腫 MedDRA 用語：末梢性浮腫 SAE 番号：[redacted]BI032440 事象発現までの期間：194 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者 324*　において同年 9 月 14 日に末梢性浮腫が発現した。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられた。 関連する既往歴には、網膜血管攣縮があった。本事象発現時に併用薬の報告はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 3 月 5 日に受け、治験薬最終投与を同年 8 月 26 日に受けた。治験薬投与を合計で 175 日間受けた。 同年 4 月 21 日、本症例に発赤、熱感、及びそう痒を伴わない両手の浮腫（軽度と評価され、「関連あるかもしれない」と判定された）が発現した。同年 5 月 6 日に経口 diosmin 及び局所 escin による治療が開始された。同年 5 月 11 日、浮腫が悪化し、同年 6 月 1 日まで diosmin 及び escin の投与が続けられた。その後 2 ヵ月中に投与が開始された治療薬には、経口デスロラタジン及び IV 電解質溶液、L-lysine escinate、及び塩化ナトリウムがあった。本症例は治験薬最終投与を同年 8 月 26 日に受け、状態の改善がみられないことを理由にその時点で治験薬投与が中止された。同年 9 月 14 日（194 日目）、本症例は末梢性浮腫の継続治療のために入院した。同年 9 月 15 日の血液学的検査の結果は次のとおり：ヘモグロビン 128 g/L、WBC 数 8.1×10^9/L、RBC 数 4.4×10^{12}/L、単球 6%、リンパ球 23%、好塩基球 1%、好中球 63%、及び好酸球 5%（基準値の報告なし）。同年 9 月 16 日、全血検査におけるアレルゲン誘発好塩基球脱顆粒（基準値：0.4 以下）で Copaxone®（GA）(0.8)、α-リポ酸（0.9）、及び L-lysine escinatis（0.8）について陽性反応が、ビタミン B1/B6/B12（0.4）及び Actovegin（0.4）

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		について陰性反応が認められた。 入院中、本事象に対して経口フロセミド、アスパラギン酸カリウム、IM デキサメタゾン、リドカイン、チアミン、シアノコバラミン、及びピリドキシンが投与された。本症例は同年 9 月 25 日に退院したが、両手の浮腫は持続していた。治験薬投与中止後、症状は徐々に改善し、本事象から翌年 2 月 9 日に回復したと報告された。 治験責任医師は末梢性浮腫を中等度と評価し、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。本事象を理由に治験薬投与は同年 8 月 26 日に中止された。本症例は翌々年 2 月 3 日の試験完了まで本試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 20 日～ 翌年*　11 月 22 日 総投与期間：672 日	被験者 ID：　633* 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 - 治験実施計画書に規定されていない MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI005692 事象発現までの期間：396 日 及び SAE：社会的入院 - 扶助料受給のため MedDRA 用語：社会問題 SAE 番号：[redacted]BI022149 事象発現までの期間：508 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　633*　において、翌年 2 月 19 日に MS 再発が発現し、翌年 6 月 11 日に社会問題が発生した。本症例は 109MS302 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、貧血及び子宮筋腫があった。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 1 月 20 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 672 日間受けた。 SAE：MS 再発（[redacted]BI005692） 本事象発現時の併用薬には、トルペリゾン及び硫酸鉄があった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 396 日間受けていた。 翌年 2 月 17 日、本症例に脚脱力、歩行不安定性の悪化、及び認知変化が発現した。翌年 2 月 19 日（396 日目）、本症例は MS 再発の治療のために入院した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		本事象に対し、IVMP が入院日から 5 日間投与された。本症例は翌年 2 月 23 日に退院し、本事象から翌年 3 月 17 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、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：社会問題（[redacted]BI022149） 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 508 日間受けていた。 翌年 6 月 11 日（508 日目）、本症例は治験実施施設から離れたところに住んでおり、毎日の外来通院が実際的に困難で、社会的入院に至った。 入院中、EDSS スコアの 1.5 ポイント増加を理由に翌年 6 月 18 日から 6 日間血漿交換が行われた。翌年 6 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。 治験責任医師は社会問題を軽度と評価し、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 11 月 23 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 7 日～ 翌年*　5 月 1 日 総投与期間：299 日	被験者 ID：　634* 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：妊娠浮腫 MedDRA 用語：妊娠浮腫 SAE 番号：[redacted]BI019753 事象発現までの期間：491 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　634*　において、翌年 11 月 9 日に妊娠浮腫が発現した。本症例は 109MS302 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、月経痛及び線維腺腫を理由とする右乳腺の外科的切除があった。本事象発現時の併用薬には、硫酸鉄があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted]年 7 月 7 日に受け、治験薬最終投与を翌年 5 月 1 日に受けた。治験薬投与を合計で 299 日間受けた。本症例は妊娠し（翌年 4 月 27 日の最終月経；翌年 5 月 7 日に妊娠確認）、翌年 5 月 1 日に治験薬投与を中止した。 翌年 7 月 16 日、本症例は妊娠貧血と診断された。本事象についての臨床検査結果は報告されなかったが、RBC 数、ヘマトクリット及びヘモグロビン値はベースラインから翌年 9 月 2 日まで基準値内であった。翌年 8 月 4 日、本症例に切迫流産及び低置胎盤が発現した。翌年 9 月 2 日、2 回目の低置胎盤が発現した。翌年 11 月 9 日（491 日目）、本症例は妊娠浮腫のために入院した。本事象発現時、本症例は治験薬投与中止から 192 日間が経過していた。 本事象に対し、アミノフィリン、drotaverine、シアノコバラミン、ピリドキシン／マグネシウム、マグネシウム／カリウム、及び硫酸鉄が投与された。翌年 11 月 19 日、妊娠浮腫の事象から回復したと報告され、本症例は退院した。翌年 11 月 30 日に RBC 数が 4×10^{12}/L（基準値：4.1～5.6×10^{12}/L）まで減少したが、3 日後に貧血から回復したと考えられた。翌年 12 月 23 日の妊娠転帰（妊娠 37 週）は、合併症、奇形、及び感染を伴わない生産であった。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		治験責任医師は妊娠浮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。本事象発現時には、妊娠を理由に既に治験薬投与が中止されていた。本症例は翌々年 6 月 8 日の試験完了まで本試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted] 年 8 月 14 日～ 翌々年* 6 月 14 日 総投与期間：670 日	被験者 ID：　635* 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：不正子宮出血（子宮出血） MedDRA 用語：子宮出血 SAE 番号：[redacted]BI025854 事象発現までの期間：320 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　635* において、翌年 6 月 29 日に子宮出血が発現した。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられた。 関連する既往歴には、変形性脊椎症があった。本事象発現時に併用薬の報告はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 8 月 14 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 6 月 14 日に受けた。治験薬投与を合計で 670 日間受けた。 翌年 6 月 29 日（320 日目）、本症例は子宮出血のために入院した。組織学的検査で子宮内膜増殖症及び線維腺腫様ポリープが明らかになった。 本事象に対し、子宮内容除去、ダグラス窩ドレナージが実施され、経口ジドロゲステロンが投与された。翌年 6 月 30 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は子宮出血を軽度と評価し、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 6 月 15 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 17 日～ 翌々年* 1 月 31 日 総投与期間：686 日	被験者 ID：　636* 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：軽度気管炎 MedDRA 用語：気管炎 SAE 番号：[redacted]BI014964 事象発現までの期間：58 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　636*　において、同年 5 月 13 日に気管炎が発現した。本症例は 109MS302 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、気管炎、及び高血圧があった。本事象発現時の併用薬には、citalopram があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 3 月 17 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 1 月 31 日に受けた。治験薬投与を合計で 686 日間受けた。 同年 5 月 13 日（58 日目）、乾性咳嗽が約 6 ヵ月間続き、本症例は入院した。胸部 CT 検査は正常と報告された。気管支鏡検査で、気管上部の軽度炎症が認められた。 本事象に対し、同年 5 月 14 日から同年 10 月 31 日まで吸入ベクロメタゾンが投与された。 本事象から同年 5 月 18 日に回復したと報告された。 治験責任医師は気管炎を軽度と評価し、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、本症例は翌々年 1 月 31 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 31 日～ 同年*　4 月 21 日 総投与期間：22 日	被験者 ID：　294* 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：浮動性めまい MedDRA 用語：浮動性めまい 事象発現までの期間：1 日 及び SAE：冠動脈性心疾患の悪化 MedDRA 用語：冠動脈疾患 SAE 番号：[redacted]BI023417 事象発現までの期間：458 日 及び SAE：心臓性胸痛 MedDRA 用語：狭心症 SAE 番号：[redacted]BI031857 事象発現までの期間：不明 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　294*　で以下の事象が報告された： ● 同年 3 月 31 日に浮動性めまいの有害事象 ● 翌年 7 月 1 日に冠動脈疾患の SAE ● 翌年 9 月に狭心症の SAE 本症例は 109MS302 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、1 型糖尿病、橋本甲状腺炎、及び尋常性白斑があった。本被験者で報告された心臓危険因子には、喫煙及び時折の飲酒があった。体格指数（BMI）は 19.8 で正常であった（体重：48 kg、身長：157 cm）。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 3 月 31 日に

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		受け、治験薬最終投与を同年 4 月 21 日に受けた。治験薬投与を合計で 22 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：浮動性めまい 本事象発現時の併用薬には、インスリンがあった。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 3 月 31 日（1 日目）、本症例に浮動性めまいが発現した。 本事象に対する治療薬の報告はなかった。本事象から同年 4 月 21 日に回復したと報告された。 治験責任医師は浮動性めまいを軽度と評価し、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。同年 4 月 21 日、本事象を理由に治験薬投与が中止され、同年 4 月 29 日から IFNβ-1a による代替的な MS 治療が開始された。本症例は本試験の追跡調査への参加を継続した。 SAE：冠動脈疾患（[redacted]BI023417） 本事象発現時の併用薬には、インスリン及び ramipril があった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 22 日間受け、治験薬投与中止から 436 日間が経過していた。 ベースライン ECG は正常であった。 同年 7 月（正確な日付の報告なし）、本症例に冠動脈疾患の有害事象が発現したと報告された。本事象に対する治療薬の報告はなく、本事象から報告時に回復していなかった。本事象発現時の血圧は報告されなかった。ベースラインの血圧は 110/73 mmHg であった。本有害事象発現前に最後に報告された血圧は、同年 7 月 3 日の 123/76 mmHg であった。同年 9 月 29 日、本症例に高血圧の有害事象が発現し、ramipril が投与された。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 7 月 1 日（458 日目）、本症例は 1 年間持続していた呼吸困難のために入院した。負荷心エコー像により、冠動脈疾患が疑われ、血管造影で動脈硬化症が明らかになった。 本事象に対して翌年 7 月 1 日に冠動脈ステント挿入が行われ、翌日呼吸困難は回復した。翌年 7 月 3 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は冠動脈疾患を中等度と評価し、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発現時に既に中止されていたが、本症例は本試験の追跡調査への参加を継続した。 SAE：狭心症（[redacted]BI031857） 本事象発現時の併用薬には、インスリン及び ramipril があった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 22 日間完了し、治験薬投与中止から 498 日間が経過していた。 翌年 9 月（正確な日付の報告なし）、本症例は心筋梗塞の疑いで入院した。治験責任医師は、ECG 及び臨床検査の結果が入手できないと報告し、本症例に心筋梗塞が発現しなかったことを確認した。 本事象に対する治療薬の報告はなかった。1 日後に本症例は退院し、翌年 9 月（正確な日付の報告なし）に本事象から回復したと報告された。その後翌年 11 月 17 日に ECG が実施され、新規の左脚ブロック及び「臨床的に意義のある」状態低下が明らかになった。 治験責任医師は狭心症を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象発現時には、既に治験薬投与が中止されていた。本症例は翌年 11 月 19 日の同意撤回まで本試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 4 日～ 翌々年* 6 月 6 日 総投与期間：672 日	被験者 ID：　637* 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：膝蓋前滑液包炎 MedDRA 用語：滑液包炎 SAE 番号：[redacted]BI036186 事象発現までの期間：437 日 RRMS の 5[redacted] 歳男性被験者　637*　が翌年 10 月 14 日に滑液包炎と診断された。本症例は 109MS302 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、脚浮腫、中枢神経障害性疼痛、うつ病、肥満、尿意切迫、及び疲労があった。本事象発現時の併用薬には、プレガバリン、ブプレノルフィン、バクロフェン、ラモトリギン、venlafaxine、アマンタジン、トロスピウム、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 8 月 4 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 6 月 6 日に受けた。治験薬投与を合計で 672 日間受けた。 翌年 10 月 10 日、本症例に自転車事故後、左膝の疼痛及び腫脹が発現した。翌年 10 月 14 日（437 日目）、本症例は滑液包炎で入院し、左膝外科手術を受けた。 外科手術に加え、本事象に対して SC ダルテパリンが 21 日間投与された。本症例は翌年 10 月 23 日に退院したが、創傷出血を理由とする排液チューブ挿入のために翌年 10 月 26 日に再入院した。 さらに IV セフロキシムが 1 回投与された。翌年 11 月 3 日、本症例は退院した。本事象から翌年 12 月 20 日に回復したと報告された。 治験責任医師は滑液包炎を重度と評価し、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い。本症例は翌々年 6 月 7 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted] 年 6 月 18 日～ 翌々年* 4 月 22 日 総投与期間：674 日	被験者 ID： 638* 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：右前腕、橈骨骨折 MedDRA 用語：橈骨骨折 SAE 番号：[redacted]BI023094 事象発現までの期間：387 日 RRMS の 5[redacted] 歳女性被験者 638* において、翌年 7 月 9 日に橈骨骨折発現が報告された。 本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられた。 関連する既往歴には、橋本甲状腺炎後の甲状腺機能低下症があった。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、venlafaxine があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted]年 6 月 18 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 4 月 22 日に受けた。治験薬投与を合計で 674 日間受けた。 翌年 7 月 2 日、本症例は右腕を下にして転倒した。X 線で、関節面に骨幹端に向かう骨折線の分枝を伴った背側に傾斜する遠位橈骨骨折が明らかになった。翌年 7 月 9 日（387 日目）、本症例は橈骨骨折の外科的治療のために入院した。 本事象に対し、翌年 7 月 9 日に外科的骨接合が行われた。本事象から同日に回復したと報告された。本症例は翌年 7 月 14 日に退院した。 治験責任医師は橈骨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 5 月 19 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 7 日～ 翌々年* 3 月 17 日 総投与期間：680 日	被験者 ID：　639* 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：腱の部分断裂、右棘上筋及び右肩甲下筋 MedDRA 用語：腱断裂 SAE 番号：[redacted]BI011496 事象発現までの期間：343 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　639*　において、翌年 4 月 14 日に腱断裂の事象 2 件が発現した。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 関連する既往歴の報告はなかった。本事象発現時に併用薬の報告はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 5 月 7 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 3 月 17 日に受けた。治験薬投与を合計で 680 日間受けた。 本症例は過去に約 6 ヵ月間の右肩及び右腕の疼痛を訴えていた。翌年 3 月 12 日（310 日目）、右肩の MRI 検査で肩甲下筋及び棘上筋の部分断裂が明らかになった。翌年 4 月 14 日、本症例は肩甲下筋及び棘上筋の腱断裂のために入院した。 入院後、本事象に対して腱切離及び肩峰下減圧を伴う関節鏡検査が実施された。術後疼痛に対して経口 tilidine が翌年 4 月 14 日から 8 日間、経口 metamizole が翌年 4 月 14 日から 20 日間投与された。本症例は翌年 4 月 18 日に退院した。いずれの事象も翌年 5 月 3 日に回復したと報告された。 治験責任医師は腱断裂を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。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。本症例は翌々年 3 月 17 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 21 日～ 翌々年* 3 月 27 日 総投与期間：676 日	被験者 ID：　640* 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：膀胱機能障害悪化の不変の明確化 MedDRA 用語：膀胱機能障害 SAE 番号：[redacted]BI038822 事象発現までの期間：186 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　640*　において、同年 11 月 22 日に膀胱機能障害が発現した。本症例は 109MS302 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、うつ病及び間欠性頻脈性不整脈があった。ペニシリン及びガドペンテト酸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、セルトラリン及びエソメプラゾールがあった。本症例は、治験薬初回投与を[redacted]年 5 月 21 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 3 月 27 日に受けた。治験薬投与を合計で 676 日間受けた。 同年 7 月（正確な日付の報告なし）、膀胱機能障害（中等度と評価され、「関連なし」と判定された）の進行中の事象が報告された。同年 11 月 22 日（186 日目）、本症例に膀胱機能障害悪化が発現し、ビデオウロダイナミクスを含む泌尿器評価のために入院した。失禁を伴う排尿筋過活動と診断され、経口トロスピウム投与が同年 11 月 24 日から開始された（報告時に継続中）。同年 11 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。 治験責任医師は膀胱機能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 3 月 28 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted] 年 11 月 27 日～ 翌々年* 9 月 28 日 総投与期間：671 日	被験者 ID：　641* 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：自殺傾向 MedDRA 用語：自殺念慮 SAE 番号：[redacted]BI002198 事象発現までの期間：53 日 及び SAE：交通事故 MedDRA 用語：交通事故 SAE 番号：[redacted]BI016108 事象発現までの期間：162 日 及び SAE：交通事故後のむち打ち損傷 MedDRA 用語：むち打ち損傷 SAE 番号：[redacted]BI016108 事象発現までの期間：178 日 及び SAE：うつ病エピソード MedDRA 用語：うつ病 SAE 番号：[redacted]BI001345 事象発現までの期間：399 日 RRMS の 3[redacted] 歳男性被験者　641*　に以下の事象が発現した： ● 翌年 1 月 18 日に自殺念慮の SAE

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 7 日に交通事故の SAE ● 翌年 5 月 23 日にむち打ち損傷の SAE ● 翌年 12 月 30 日にうつ病の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられていた。 関連する既往歴には、乾癬、うつ病、尿管狭小、及び重複腎があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 11 月 27 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 671 日間受けた。 SAE：自殺念慮（[redacted]BI002198） 本事象発現時の併用薬には、venlafaxine があった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 53 日間受けていた。 翌年 1 月 18 日（53 日目）、本症例に自殺念慮が発現し、協調関係の葛藤と MS 診断の受容困難がきっかけとされた。本症例は同日、自発的に入院した。 本事象に対し、経口クエチアピンが 34 日間、経口ロラゼパムが 17 日間投与され、継続的な心理療法が行われた。本症例は翌年 2 月 26 日に退院し、本事象から同日に回復したと報告された。 治験責任医師は、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。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：交通事故及びむち打ち損傷（[redacted]BI016108） 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 162 日間受

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		けていた。 翌年 5 月 7 日（162 日目）、本症例が交通事故に巻き込まれた。意識消失はなく、診察及び X 線検査の結果は正常であった。事故から数日後、本症例に頭痛、回転性めまい、悪心、及び霧視が発現した。翌年 5 月 23 日（178 日目）、本症例は事故によるむち打ち損傷のために入院した。 悪心に対して IV ジメンヒドリナートが 4 日間、頭痛に対して IV メタミゾールが 4 日間投与され、経口ジクロフェナク投与が翌年 6 月 11 日に開始された。むち打ち損傷から翌年 7 月 10 日に回復したと報告された。 治験責任医師は、交通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。治験責任医師はむち打ち損傷を中等度と評価し、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、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：うつ病（[redacted]BI001345） 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 399 日間受けていた。既往歴にうつ病があり、翌年 7 月（正確な日付の報告なし）に神経衰弱（中等度と評価され、「関連なし」と判定された）の有害事象が報告された。 翌年 12 月 30 日（399 日目）、本症例はうつ病エピソードのために入院した。 入院中、本事象に対して経口 venlafaxine、ロラゼパム、リスペリドン、citalopram、及びミルタザピンが投与された。本症例は翌々年 2 月 19 日に退院した。本事象から翌々年 4 月 15 日に回復したと報告された。 治験責任医師はうつ病を重度と評価し、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 4 日の試験完了まで本試験への参

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 29 日～ 翌々年* 7 月 4 日 総投与期間：675 日	被験者 ID：　642* 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：外傷性の左膝十字靭帯断裂 MedDRA 用語：靭帯断裂 SAE 番号：[redacted]BI004829 事象発現までの期間：164 日 RRMS の 2[redacted] 歳男性被験者　642*　において翌年 2 月 8 日に靭帯断裂が発現した。本症例は 109MS302 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、左膝のスポーツ損傷（同年）、鎖骨骨折（前年）、及び季節性の口唇単純ヘルペスがあった。本事象発現時に併用薬の報告はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 8 月 29 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 7 月 4 日に受けた。治験薬投与を合計で 675 日間受けた。 翌年 2 月 8 日（164 日目）、本症例は左膝十字靭帯断裂修復の予定された修復手術のために入院した。 さらに本事象に対し、SC enoxaparin が 22 日間（手術前日から）、経口 metamizole 及び tramadol が 2 日間、経口イブプロフェンが 4 日間、経口 pantoprazole が 20 日間、並びに経口ジクロフェナクが 17 日間投与された。本症例は翌年 2 月 10 日に退院し、本事象から翌年 8 月 6 日に回復したと報告された。 治験責任医師は靭帯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 7 月 4 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted] 年 9 月 30 日～ 翌々年* 8 月 4 日 総投与期間：674 日	被験者 ID：　643* 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：失語症；意識消失 MedDRA 用語：失語症；意識消失 SAE 番号：[redacted]BI027525 事象発現までの期間：16 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　643*　において、同年 10 月 15 日に失語症及び意識消失が発現した。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられた。 関連する既往歴の報告も、MS の前治療歴の報告もなかった。本事象発現時に併用薬の報告はなかった。本被験者に発作障害や低血糖エピソードの既往はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted]年 9 月 30 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 674 日間受けた。 同年 10 月 5 日から 12 日にかけて本症例に MS 再発（軽度と評価され、「おそらく関連なし」と判定された）が発現し、IVMP が 5 日間投与された。同年 10 月 15 日（16 日目）、本症例が浴室で虚脱を起こし、意識を消失した。約 1 時間意識がなかった。発作の証拠はなかった（咬舌及び失禁なし）。意識回復後、本症例に運動性失語症及び痙性不全対麻痺が発現した。失語症は 3 時間以内に回復したが、軽度不全対麻痺は持続した。本症例は同日、評価のために入院した。MRI 検査で脳幹に新規の病巣がみつかった。血液化学的検査、EEG、及び ECG は正常であった。WBC 数は 18.5（基準値及び単位の報告なし）に増加し、最近のコルチコステロイド使用に関連があるかもしれないと思われた。 本事象に対する治療薬の報告はなかった。本症例は同年 10 月 18 日に退院し、これらの事象は回復したと思われた。 治験責任医師は、失語症及び意識消失の両方を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「おそ

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		らく関連なし」と判定した。治験責任医師によると、虚脱は直近の MS 再発と関連があったかもしれない。これらの事象を理由に治験薬投与は短期間中断された（期間の報告なし）。本症例は翌々年 9 月 2 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 5 日 総投与期間：671 日	被験者 ID：　644* 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：インフルエンザ - 確定診断例（おそらく H1N1） MedDRA 用語：H1N1 インフルエンザ SAE 番号：[redacted]BI039126 事象発現までの期間：301 日 RRMS の 5[redacted] 歳男性被験者　644*　が同年 11 月 30 日に H1N1 インフルエンザと診断された。本症例は 109MS302 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、高血圧があった。本事象発現時の併用薬には、ラベタロール、カルバマゼピン、ジクロフェナク、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 2 月 3 日に受け、治験薬最終投与を翌年 12 月 5 日に受けた。治験薬投与を合計で 671 日間受けた。 同年 11 月 30 日（301 日目）、本症例は発熱（38.5°C）、脱力、咽頭痛、及び鼻汁の発現後に H1N1 インフルエンザと診断された。同年 12 月 2 日の胸部 X 線の結果は正常であった。 本事象に対し、経口オセルタミビルが入院日から 5 日間、その後経口セファレキシンが 6 日間、経口アセチルシステインが 10 日間、経口アモキシシリン／clavulanic acid が 7 日間投与された。本事象から同年 12 月 18 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、本症例は翌年 12 月 29 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 23 日～ 翌々年* 2 月 27 日 総投与期間：676 日	被験者 ID：　645* 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：頬骨骨折 MedDRA 用語：顔面骨骨折 SAE 番号：[redacted]BI036102 事象発現までの期間：197 日 RRMS の 4[redacted] 歳男性被験者　645*　において、同年 11 月 5 日に顔面骨骨折が発現した。本症例は 109MS302 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、高トリグリセリド血症、背部痛、及び肩痛があった。本事象発現時の併用薬には、gemfibrozil 及びメロキシカムがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted]年 4 月 23 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 2 月 27 日に受けた。治験薬投与を合計で 676 日間受けた。 同年 11 月 5 日（197 日目）、本症例は自動車修理工場で転倒後、鼻骨及び頬骨の骨折で入院した。CT 検査でそれ以外の所見は得られなかった。 本事象に対し IM metamizole 及び経口セファレキシンが入院日から 9 日間投与された。同年 11 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。 治験責任医師は顔面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なく、本症例は翌々年 2 月 28 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted]年 4 月 23 日～ 同年* 12 月 10 日 総投与期間：232 日	被験者 ID： 646* 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 MedDRA 用語：子宮頚部癌 SAE 番号：[redacted]BI010026 事象発現までの期間：336 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者 646* は、翌年 3 月 24 日に子宮頚部癌と診断された。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられた。 関連する既往歴の報告はなかった。本事象発現時の併用薬には、ジクロフェナク、イブプロフェン、ジアゼパム、及びセルトラリンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 4 月 23 日に受け、治験薬最終投与を同年 12 月 10 日に受けた。治験薬投与を合計で 232 日間受けた。 本症例において、同年 11 月 1 日に皮膚線維腫（軽度と評価され、「関連なし」と判定された）が発現した。同年 11 月 24 日に摘出が行われ、本症例は回復したと考えられた。同年 11 月（正確な日付の報告なし）、本症例は膣分泌物の増加に気づいた。膣及び子宮頚部のスワブ検体培養で *Gardnerella vaginalis* 陽性（軽度と評価され、「おそらく関連なし」と判定された）であった。経口メトロニダゾールが投与され、本事象から同年 11 月 29 日に回復した。 本症例は翌年 1 月（正確な日付の報告なし）からの頻繁で長引く月経のため、翌年 2 月 19 日に婦人科医を受診した。子宮頚部新生物が疑われ、翌年 2 月 25 日に生検が行われた。結果は子宮頚部癌陽性であった。翌年 3 月 17 日の腹部 CT 検査は正常であった。翌年 3 月 24 日（336 日目）、子宮頚部癌の SAE が報告された。翌年 3 月 28 日、腹部及び骨盤の CT 検査で浸潤及びリンパ節症の徴候を伴わない線維症が明らかになった。同日評価された腫瘍マーカーの値は全て基準値内であった。翌年 3 月 30 日の MRI 検査で子宮傍浸潤の徴候及び左腸

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		骨傍領域における 1 個の腫大リンパ節が明らかになった。本症例は翌々年 4 月 1 日及び翌々年 6 月 22 日に婦人科の追跡検査を受けた。放射線治療の結果として大規模な骨盤線維症及び腟閉鎖が認められた。子宮頚部癌の進行及び再発の徴候はなかった。 本事象に対し、近距離照射療法（翌年 4 月 16 日～翌年 6 月 4 日）、放射線療法（翌年 5 月 11 日～翌年 6 月 16 日）、及び IV シスプラチン週 1 回投与（翌年 5 月 11 日～翌年 6 月 15 日）が行われた。翌年 9 月 3 日の追跡検査で良好な治療後反応が認められ、疾患進行の徴候はなかった。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、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。本事象に対する治験薬の処置は取られなかった。本被験者は個人の選択を理由に同年 12 月 10 日に治験薬投与を中止した。本症例は翌々年 3 月 21 日の試験完了まで本試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 18 日～ 翌々年* 4 月 19 日 総投与期間：671 日	被験者 ID：　647* 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：胆石症；総胆管結石症 MedDRA 用語：胆石症；胆管結石 SAE 番号：[redacted]BI025829 事象発現までの期間：53 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　647*　は、同年 8 月 9 日に胆石症及び胆管結石と診断された。本症例は 109MS302 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、胆石症、うつ症候群、及び右腎嚢胞があった。本事象発現時の併用薬には、ロラゼパム、トコフェロール、及びユビデカレノンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 6 月 18 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 4 月 19 日に受けた。治験薬投与を合計で 671 日間受けた。 同年 4 月（正確な日付の報告なし）、本症例は 109MS302 試験への登録前に胆石症と診断された。同年 6 月 17 日のベースライン時の血液化学的検査で総ビリルビン、ALP、ALT、及び AST の値は基準値内であった。同年 7 月 20 日の検査で 113 U/L（基準値：31～106 U/L）の ALP 増加が明らかになった。同年 7 月 31 日、本症例に悪心（中等度と評価され、「関連あるかもしれない」と判定された）、嘔吐、及び胃痛が発現し、総胆管結石症（重度と評価され、「関連あるかもしれない」と判定された）及び黄疸と診断された。治療及び関連する検査は報告されなかった。治験薬投与は同年 8 月 4 日から一時的に中断された。同年 8 月 9 日（53 日目）、本症例は胆石症及び総胆管結石症のために入院した。同年 8 月 17 日、内視鏡的逆行性胆道膵管撮影が実施されたが、複数の結石のために撮影は成功しなかった。同年 8 月 21 日、本症例は胆嚢切除を受けた。 本事象に対する治療薬の報告はなく、本事象から同年 8 月 21 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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		本症例は同年 9 月 1 日に退院した。同年 9 月 7 日の規定の試験来院における血液化学的検査により、37 μmol/L（基準値：3.42～20.52 μmol/L）の総ビリルビン増加、286 U/L の ALP 増加、64 U/L（基準値：6～34 U/L）の ALT 増加、及び 38 U/L の AST 増加が明らかになった。同年 10 月 7 日の次回試験来院までに、血液化学的検査の結果は ALP を除き正常化した。ALP は同年 11 月 30 日までやや増加したままであった。 治験責任医師は胆石症及び胆管結石を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象を理由に治験薬投与は同年 8 月 4 日から同年 11 月 24 日まで一時的に中断された。本症例は翌々年 4 月 20 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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～ 翌々年* 5 月 23 日 総投与期間：676 日	被験者 ID：　648* 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：気管支喘息増悪 MedDRA 用語：喘息 SAE 番号：[redacted]BI045284 事象発現までの期間：521 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　648*　において、翌年 12 月 19 日に喘息が発現した。本症例は 109MS302 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、気管支喘息、慢性腎盂腎炎、及び胃炎があった。ヨウ素造影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、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、フェノテロール／イプラトロピウム、アミノフィリン、アモキシシリン／clavulanic acid、チザニジン、tetrazepam、セルトラリン、トコフェロール、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 7 月 17 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 5 月 23 日に受けた。治験薬投与を合計で 676 日間受けた。 翌年 12 月 16 日、本症例に呼吸困難及び咳嗽が発現し、喘息（中等度と評価され、「関連なし」と判定された）と診断された。本症例は翌年 12 月 13 日に副鼻腔炎と診断されていた。副鼻腔炎に対してドキシサイクリンが投与されたが、翌年 12 月 16 日の喘息発作発現時にまだ継続中であった。喘息発作に対し、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、フェノテロール／イプラトロピウム、及びアミノフィリンが継続投与されたが、改善がなかった。翌年 12 月 19 日（521 日目）、本症例は喘息のために入院した。胸部聴診で多音笛音を伴う弱い呼吸及び律動的な心拍加速が明らかになった。酸素飽和度は 95%であった。 本事象に対し、吸入療法に加えて IVMP 及びテオフィリンが 4 日間、及び経口アミノフィリンが投与された。本症例は翌年 12 月 24 日に退院し、本事象から回復したと報告された。退

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		院時の治療薬には、アミノフィリン、フェノテロール／イプラトロピウム、及びベクロメタゾンプロピオン酸エステルがあった。 治験責任医師は喘息を中等度と評価し、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 24 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 23 日～ 翌々年* 8 月 19 日 総投与期間：667 日	被験者 ID：　649* 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：右手の中手骨骨折 MedDRA 用語：手骨折 SAE 番号：[redacted]BI008380 事象発現までの期間：455 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　649*　において、翌々年 1 月 19 日に手骨折が発現した。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 本事象発現時に関連する既往歴及び併用薬の報告はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 10 月 23 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 667 日間受けた。 本症例は翌々年 1 月 19 日（455 日目）、自動車事故における右手の中手骨骨折後に入院した。本事象に対し、翌々年 1 月 20 日に外科手術が行われた。本症例は翌々年 1 月 21 日に退院し、本事象から翌々年 2 月 12 日に回復したと報告された。 治験責任医師は手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なく、本症例は翌々年 8 月 20 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted]年 10 月 23 日～ 翌々年* 8 月 24 日 総投与期間：672 日	被験者 ID：　650* 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：不妊手術 MedDRA 用語：不妊手術 SAE 番号：[redacted]BI009362 事象発現までの期間：121 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　650*　は、翌年 2 月 20 日に計画された不妊手術を受けた。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられた。 関連する既往歴には、細胞診所見に基づく子宮頚部の切除術があった。本事象発現時の併用薬には、エチニルエストラジオール／gestodene があった。本症例は、治験薬初回投与を[redacted]年 10 月 23 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 8 月 24 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（121 日目）、本症例は避妊目的の計画された不妊手術のために入院した。婦人科検査で異常は認められなかった。 本事象に対する治療薬の報告はなかった。本事象から翌年 2 月 23 日に回復したと考えられた。 治験責任医師は不妊手術を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象を理由に治験薬投与は一時中断された（期間の報告なし）が、本症例は翌々年 9 月 22 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 21 日～ 翌々年* 8 月 22 日 総投与期間：671 日	被験者 ID：　651* 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：子宮頚部円錐切除 MedDRA 用語：子宮頚部円錐切除 SAE 番号：[redacted]BI008379 事象発現までの期間：58 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　651*　は、同年 12 月 17 日に子宮頚部円錐切除を受けた。本症例は 109MS302 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、同年からのヒト乳頭腫ウイルス（HPV）感染があった。本事象発現時の併用薬には、デソゲストレル・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 10 月 21 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 8 月 22 日に受けた。治験薬投与を合計で 671 日間受けた。 同年 12 月 17 日（58 日目）、本症例は入院し、細胞診の所見を理由に子宮頚部円錐切除を受けた。この外科手術は本症例の試験登録前に計画された。 この外科手術の合併症は報告されず、術後の婦人科所見は正常であった。同年 12 月 19 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は子宮頚部円錐切除を中等度と評価し、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 8 月 23 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 9 日～ 翌々年* 9 月 11 日 総投与期間：673 日	被験者 ID：　652* 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：頚椎脊椎症 MedDRA 用語：変形性脊椎症 SAE 番号：[redacted]BI003271 事象発現までの期間：435 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　652*　は、翌々年 1 月 16 日に変形性脊椎症と診断された。本症例は 109MS302 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、うつ病、腰痛、及び痙直があった。本事象発現時の併用薬には、クロナゼパム、citalopram、metamizole、tetrazepam、ジクロフェナク、バクロフェン、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 11 月 9 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 673 日間受けた。 本症例は同年 12 月 1 日に回転性めまい（軽度と評価され、「関連なし」と判定された）の有害事象を報告した。翌年 1 月 4 日、回転性めまいは回復したと報告され、背部痛（軽度と評価され、「関連なし」と判定された）の有害事象が報告された。いずれの事象に対しても治療薬の報告はなかった。本症例は、翌々年 1 月 16 日（435 日目）に回転性めまい、頚部痛、及び頭痛の症状で入院した。翌々年 1 月 19 日、X 線で頚椎脊椎症が明らかになった。 本事象に対し、鎮痛薬注入が行われた。翌々年 1 月 28 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は変形性脊椎症を軽度と評価し、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、本症例は翌々年 9 月 11 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 24 日～ 翌々年* 2 月 25 日 総投与期間：673 日	被験者 ID： 653* 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：腰痛 MedDRA 用語：背部痛 SAE 番号：[redacted]BI033574 事象発現までの期間：524 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者 653* において、翌年 9 月 29 日に背部痛が発現した。本症例は 109MS302 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、慢性腰痛及び両眼の緑内障があった。同事象発現時の併用薬には、イブプロフェン、ベタキソロール、tramadol、ケトプロフェン、アルプラゾラム、エスシタロプラム、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 4 月 24 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 2 月 25 日に受けた。治験薬投与を合計で 673 日間受けた。 翌年 9 月 29 日（524 日目）、本症例は左脚への放散痛を伴う腰痛で入院した。翌年 9 月 30 日の X 線で側弯症及び腰部脊椎関節症が明らかになった。翌年 10 月 2 日、CT 検査で脊椎関節症が確認され、L4 及び L5 の間の椎間板膨隆が明らかになった。 本事象に対し、IV trimecain、グアイフェネシン、及び metamizole が投与された。翌年 10 月 8 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は背部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 2 月 26 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 23 日～ 同年*　8 月 20 日 総投与期間：59 日	被験者 ID：　077* 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：バルトリン腺嚢胞 MedDRA 用語：バルトリン嚢腫 SAE 番号：[redacted]BI021063 事象発現までの期間：18 日 及び 治験薬の投与中止及び試験の中止に至った重篤な AE：細菌性心内膜炎 MedDRA 用語：細菌性心内膜炎 SAE 番号：[redacted]BI021176 事象発現までの期間：57 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　077*　は、同年 7 月 10 日にバルトリン嚢腫、同年 8 月 18 日に細菌性心内膜炎と診断された。本症例は 109MS302 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、高コレステロール血症、甲状腺機能正常性多結節性甲状腺腫、裂孔ヘルニア、下腿静脈瘤、及び腰仙部変形性脊椎関節症があった。本症例は、治験薬初回投与を[redacted] 年 6 月 23 日に受け、治験薬最終投与を同年 8 月 20 日に受けた。治験薬投与を合計で 59 日間受けた。 SAE：バルトリン嚢腫（[redacted]BI021063） 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 18 日間受けていた。 同年 7 月 9 日、本症例に陰唇痛が発現した。同年 7 月 10 日（18 日目）、本症例はバルトリン

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		嚢腫と診断され、入院した。 本事象に対し、同年 7 月 11 日に嚢胞の外科的切除が行われ、IM ジクロフェナク及び経口セフロキシムが投与された。同年 7 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。 治験責任医師はバルトリン嚢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、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：細菌性心内膜炎（[redacted]BI021176） 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 57 日間受けていた。 本症例は同年 6 月 26 日～同年 7 月 8 日にインフルエンザの有害事象を報告しており、これに対してクラリスロマイシンが投与された。その後本症例は、同年 7 月 11 日にバルトリン嚢腫切除のために入院した。同年 8 月 18 日（57 日目）、本症例は疲労、発熱、腰痛、及び左股関節痛の症状で入院した。入院中の心エコー像で、弁穿孔を伴う僧帽弁基部の細菌性疣贅が疑われ、経食道的心エコー像によって確認された。血液培養で *Enterococcus faecalis* の存在が明らかになった。 本事象に対し、IV アモキシシリン／clavulanic acid が 10 日間、amikacin が 14 日間、バンコマイシンが 11 日間投与された。同年 9 月 1 日に人工僧帽弁が植え込まれた。同年 9 月 1 日から同年 10 月 17 日まで術後抗生物質（amikacin、シプロフロキサシン、及びゲンタマイシン）投与が実施され、抗凝固療法が開始された。同年 10 月 17 日、INR が安定した状態で本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は細菌性心内膜炎を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれ

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		ない」と判定した。本事象を理由に治験薬投与は同年 8 月 20 日に中止され、本症例はその後同年 12 月 9 日に本試験を中止した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 4 月 30 日～ 翌々年* 3 月 10 日 総投与期間：680 日	被験者 ID：　654* 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：神経衰弱による呼吸困難 MedDRA 用語：無力症 SAE 番号：[redacted]BI016522 事象発現までの期間：51 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　654*　において、同年 6 月 19 日に神経衰弱が発現した。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。関連する既往歴の報告はなかった。本事象発現時に併用薬の報告はなかった。本症例は、治験薬初回投与を[redacted]年 4 月 30 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 3 月 10 日に受けた。治験薬投与を合計で 680 日間受けた。 同年 6 月 6 日、本症例に呼吸困難（軽度と評価され、「おそらく関連なし」と判定された）が発現し、治療は行われなかった。同年 6 月 19 日（51 日目）、本症例は呼吸困難のために入院した。入院中の肺活量測定、胸部 X 線、身体検査、ECG、及び心エコー検査は全て正常であった。入院時の ABG は、pH が 7.57（基準値の報告なし）、pO_2 が 61.1 mmHg（基準値：75～100 mmHg）、pCO_2 が 17 mmHg（基準値：35～45 mmHg）、酸素飽和度が 96.9%（基準値の報告なし）であった。治験責任医師は、本事象の一次原因が本症例の情動状態と神経症的背景であると報告した。本症例が評価のために精神科医に紹介された。最終的な診断は神経衰弱による呼吸困難であった。入院中、本症例に上気道感染（軽度と評価され、「おそらく関連なし」と判定された）の有害事象が発現した。上気道感染の事象に対する治療薬の報告はなかった。 神経衰弱に対し、経口 fluoxetine 及び経口 buspirone が投与された。同年 7 月 1 日、本症例は退院し、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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		治験責任医師は神経衰弱を中等度と評価し、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 3 月 11 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted]年 4 月 29 日～ 翌々年* 3 月 1 日 総投与期間：672 日	被験者 ID：　655* 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：肺炎；胸膜蓄膿 MedDRA 用語：肺炎；膿胸 SAE 番号：[redacted]BI031439 事象発現までの期間：518 日 RRMS の 4[redacted]歳男性被験者　655*　において、翌年 9 月 28 日に肺炎及び膿胸が発現した。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられた。 関連する既往歴の報告はなかった。本事象発現時に併用薬の報告はなかった。本症例は、治験薬初回投与を[redacted]年 4 月 29 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 3 月 1 日に受けた。治験薬投与を合計で 672 日間受けた。 翌年 9 月 21 日（511 日目）、本症例において発熱、胸痛、及び全身脱力の発現後、肺炎（中等度と評価され、「おそらく関連なし」と判定された）の有害事象が報告された。本事象に対し、スピラマイシンが翌年 9 月 23 日から投与された。本症例は改善せず、その後翌年 9 月 28 日（518 日目）に肺炎及び胸膜蓄膿で入院した。胸部 X 線で右側肺炎が確認された。 入院時の臨床検査結果は次のとおりであった：C 反応性蛋白 314.9 mg/L（基準値：10 mg/L 未満）、WBC 数 16.65 × 10^{13}/mL（基準値：4～11 × 10^{13}/mL）、フィブリノゲン 1367 mg/dL（基準値：200～400 mg/dL）、及び D ダイマー3402 mg/mL（基準値：0～500 mg/mL）。 これらの事象に対し、IV セフロキシムが 3 日間、IV シプロフロキサシンが 19 日間、経口アセトアミノフェンが 8 日間、経口トリアムシノロンが 28 日間、及び IV アジスロマイシンが 5 日間投与された。翌年 10 月 19 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は肺炎及び膿胸を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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。これらの事象を理由に治験薬投与は中断され（期間の報告なし）、本症例は翌々年 3 月 2 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 7 日～ 翌年*　8 月 総投与期間：不明	被験者 ID：　080* 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：乳房腫瘍の疑い 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：乳房腫瘍の疑い MedDRA 用語：乳房新生物 SAE 番号：[redacted]BI029050 事象発現までの期間：352 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　080*　は、翌年 8 月 15 日に乳房新生物と診断された。本症例は 109MS302 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、回転性めまい、尿失禁、2 回の帝王切開、及び虫垂切除があった。本事象発現時の併用薬には、fluoxetine、オキシブチニン、及び vinpocetine があった。 本症例は、治験薬初回投与を [redacted]年 9 月 7 日に受け、治験薬最終投与を翌年 8 月（正確な日付の報告なし）に受けた。治験薬投与を 328～359 日間受けた。 本症例は翌年 8 月 15 日の乳房自己触診で乳房腫瘍（中等度と評価され、「おそらく関連なし」と判定された）を疑い、治験薬用量が減量された。本症例は腫瘍専門医に紹介され、翌年 8 月 24 日（352 日目）の生検報告で新生物細胞（良性とも悪性とも記載なし）が明らかになった。 本事象に対する治療薬の報告はなかった。本事象から翌年 9 月（正確な日付の報告なし）に回復したと報告された。 治験責任医師は乳房新生物を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象を理由に翌年 8 月（正確な日付の報告なし）に治験薬投与は中止され、本症例は追跡調査不能となった翌々年 1 月 26 日まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted] 年 3 月 19 日～ 翌々年* 1 月 19 日 総投与期間：672 日	被験者 ID：　616* 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 - 入院 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI034850 事象発現までの期間：280 日 及び SAE：右脚深部静脈の血栓性静脈炎 MedDRA 用語：深部静脈血栓症 SAE 番号：[redacted]BI003158 事象発現までの期間：290 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者．616*　において同年 12 月 23 日に MS 再発が、翌年 1 月 2 日に DVT が発現した。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられた。 報告された関連する既往歴はなかった。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 3 月 19 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 1 月 19 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]BI034850） 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 280 日間受けていた。 同年 12 月 23 日（280 日目）、本症例は脚脱力及び歩行障害を報告し、MS 再発で入院した。本事象に対し、IVMP が同年 12 月 24 日から 6 日間投与された。同年 12 月 30 日、本症例は退院し、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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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なく、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：深部静脈血栓症（[redacted]BI003158） 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 290 日間受けていた。 本症例は MS 再発の治療後、同年 12 月 30 日に退院した。翌年 1 月 2 日（290 日目）、本症例に右脚の疼痛及び浮腫が発現し、深部静脈血栓症と診断された。ドプラ超音波検査で右脚膝窩静脈の血栓症が明らかになった。翌年 1 月 2 日、以下の臨床検査結果が報告された：D ダイマー1.84 μg/μL（基準値：0.0～0.5 μg/μL）、活性化部分トロンボプラスチン時間 28.5 秒（基準値：26～40 秒）、プロトロンビン時間 0.87 秒（基準値：12～16 秒）、及び国際標準化比 12.8（基準値：0.8～1.2）。翌年 1 月 4 日の D ダイマー再検査結果は 1.26 μg/mL であった。 本事象に対し、IV ヘパリンが翌年 1 月 2 日から 2 日間、IV 塩化ナトリウムが翌年 1 月 2 日から 4 日間、IM tramadol が翌年 1 月 2 日から 4 日間、及び SC ダルテパリンが翌年 1 月 4 日から 44 日間投与された。本症例は翌年 1 月 5 日に退院し、本事象から同時点で回復したと報告された。 治験責任医師は深部静脈血栓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、本症例は翌々年 2 月 9 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted] 年 4 月 10 日～ 翌々年* 2 月 8 日 総投与期間：670 日	被験者 ID：　657* 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：子宮筋腫 MedDRA 用語：子宮平滑筋腫 SAE 番号：[redacted]BI0013450 事象発現までの期間：320 日 RRMS の 5[redacted] 歳女性被験者　657*　は、翌年 2 月 23 日に子宮平滑筋腫と診断された。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられた。 報告された既往歴はなかった。本事象発現時に併用薬の報告はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 4 月 10 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 2 月 8 日に受けた。治験薬投与を合計で 670 日間受けた。 翌年 2 月 3 日、病院での婦人科検査時に本症例に子宮筋腫がみつかった。翌年 2 月 23 日（320 日目）、本症例は計画された筋腫核出術のために同院の婦人科に入院した。翌年 2 月 24 日に外科手術が実施され、合併症はなかった。翌年 2 月 25 日の臨床検査（基準値の報告なし）で、RBC 数 3.33×10^{12}/L（異常）、ヘモグロビン 10.3 g/dL（異常）、ヘマトクリット 30.9%（異常）、及び血小板 303 g/L（正常）が明らかになった。クレアチニン、ブドウ糖、尿酸、ナトリウム、及びカリウムの値は基準値内であった。 本事象に対し、セファゾリン、経口ミダゾラム、IV 電解質溶液、経口エスタゾラム、SC nadroparin、及びモルヒネの投与が翌年 2 月に開始された。他に、経口シプロフロキサシンが翌年 2 月 26 日から 5 日間、経直腸ストレプトキナーゼが翌年 2 月 26 日から 6 日間、経膣ヒアルロン酸が翌年 2 月 26 日から 10 日間、SC ダルテパリンが翌年 2 月 26 日から 12 日間投与された。本症例は翌年 2 月 26 日に退院し、本事象から同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

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 2 月 9 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted] 年 7 月 29 日～ 翌々年* 6 月 1 日 総投与期間：673 日	被験者 ID：　658* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：1[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：男性	SAE：MS 慢性脳脊髄静脈不全（CCSVI）入院 MedDRA 用語：脳血管障害* SAE 番号：[redacted]BI033647 事象発現までの期間：417 日 *データベースロック後の Biogen 社による本症例の詳しい審査後、治験依頼者は、本事象の適切な MedDRA コードは「脳血管障害」ではなく「静脈手術」であるという意見に達した。CCSVI は医学界において確立された診断ではなく、血管形成によるその治療にも賛否両論がある。 RRMS の 1[redacted] 歳男性被験者　658*　が翌年 9 月 18 日に「慢性脳脊髄静脈不全」（CCSVI）の診断のために静脈血管形成を受けた。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられた。 関連する既往歴の報告はなかった。本事象発現時に併用薬の報告はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 7 月 29 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 6 月 1 日に受けた。治験薬投与を合計で 673 日間受けた。 翌年 9 月 18 日（417 日目）、本症例は頚静脈の MRI 検査のために入院し、慢性脳脊髄静脈不全（CCSVI）と診断された。入院時の血液学的検査値は基準値内であった。 本事象に対し、入院日に内頚静脈の血管形成が行われ、SC nadroparin が翌年 9 月 18 日から 12 日間投与された。翌年 9 月 19 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 CCSVI 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 6 月 2 日の試験完了まで本試験への参

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted]年 8 月 27 日～ 翌々年* 6 月 27 日 総投与期間：670 日	被験者 ID：　659* 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：左大腿骨転子周囲骨折 MedDRA 用語：大腿骨骨折 SAE 番号：[redacted]BI034651 事象発現までの期間：39 日 及び SAE：MS 再発入院 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI041372 事象発現までの期間：454 日 RRMS の 5[redacted]歳女性被験者　659*　において、同年 10 月 4 日に大腿骨骨折、翌年 11 月 23 日に MS 再発が発現した。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられた。関連する既往歴には、非中毒性甲状腺腫、右卵巣嚢胞、甲状腺腫切除、及び右卵巣嚢胞切除があった。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 8 月 27 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 6 月 27 日に受けた。治験薬投与を合計で 670 日間受けた。 SAE：大腿骨骨折（[redacted]BI034651） 本事象発現時の併用薬には、levothyroxine があった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 39 日間受けていた。 同年 10 月 4 日（39 日目）、本症例は左脚損傷のために入院した。同日、本症例は X 線所見に基づいて左脚転子周囲骨折と診断された。血液学的検査及び血液化学的検査の結果は基準

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		値内であった。 本事象に対し、同年 10 月 4 日に IV セファゾリン、経口ヒドロキシジン、経口ケトプロフェン、IV アセトアミノフェン、経口 Capiven、経口 tramadol、及び IV ダルテパリンが投与され、左大腿骨骨折の吻合及び整復が行われた。翌年 10 月 8 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は大腿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なく、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI041372） 本事象発現時の併用薬には、levothyroxine があった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 454 日間受けていた。 翌年 5 月 27 日及び翌年 11 月 21 日、MS 再発（いずれも中等度と評価され、「関連なし」と判定された）が報告された。翌年 11 月 23 日（454 日目）、本症例に全身脱力及び協調運動困難が発現し、MS 再発のために入院した。 本事象に対し、IVMP が翌年 11 月 23 日から 5 日間、経口バクロフェンが翌年 11 月 30 日から 36 日間投与された。翌年 11 月 29 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「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 28 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 28 日 総投与期間：672 日	被験者 ID：　660* 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 再発による入院 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI009031 事象発現までの期間：37 日 及び SAE：左膝痛に関連する入院 MedDRA 用語：関節痛 SAE 番号：[redacted]BI042247 事象発現までの期間：602 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　660*　において、同年 4 月 2 日に MS 再発が、翌年 10 月 19 日に関節痛が発現した。本症例は 109MS302 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、及び無月経があった。MS の前治療歴には、ヒト免疫グロブリン G（IVIG）の 2 日間投与（5 年前の 3 月 27 日に中止［理由の報告なし］）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 12 月 28 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]BI009031） 本事象発現時の併用薬には、Zumeston（ジドロゲステロン／エストラジオール）、cyproterone／エチニルエストラジオール、doxepin、及び citalopram があった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 37 日間受けていた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 3 月 17 日、本症例は全身脱力、睡眠障害、不安、うつ病、過眠症、及び下肢錯感覚を訴えた。同年 3 月 27 日の試験来院 1 で治験実施施設を訪れ、全身脱力及び下肢錯感覚を報告した。同年 4 月 1 日、本症例は症状増強を報告し、同年 4 月 2 日に入院した。 本事象に対し IVMP が同年 4 月 3 日から 1 日間投与された。本事象から同年 4 月 7 日に回復したと報告され、本症例は不明の日付に退院した。 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、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：関節痛（[redacted]BI042247） 本事象発現時の併用薬には、cyproterone／エチニルエストラジオール、doxepin、及び citalopram があった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 602 日間受けていた。 翌年 1 月（正確な日付の報告なし）、本症例が膝痛を訴えた。翌年 2 月 25 日、超音波検査で左右の膝蓋骨 - 大腿骨関節の軟骨軟化症及び左膝窩の嚢胞が明らかになった。翌年 10 月 19 日（602 日目）に本症例は入院し、同日の関節鏡検査で滑膜肥大及びホッファ脂肪体、それに関節面の軽度損傷が明らかになった。滑膜切除及びホッファ脂肪体除去が行われた。 enoxaparin が 21 日間、clindamycin が 13 日間投与された。翌年 10 月 28 日、本症例は退院し、本事象から回復したと考えられた。 治験責任医師は関節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取られなかった。本症例は翌年 12 月 29 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted]年 9 月 30 日～ 翌年*　5 月 3 日 総投与期間：216 日	被験者 ID：　335* 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：子宮粘膜の癌 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：子宮粘膜の癌 MedDRA 用語：子宮内膜癌 SAE 番号：[redacted]BI013445 事象発現までの期間：182 日 及び SAE：アレルギー性のアナフィラキシー反応 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：アレルギー性のアナフィラキシー反応 MedDRA 用語：アナフィラキシー反応 SAE 番号：[redacted]BI013444 事象発現までの期間：216 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者 335*　は、翌年 3 月 30 日に子宮内膜癌と診断され、翌年 5 月 3 日にアナフィラキシー反応が発現した。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられた。 関連する既往歴には、月経過多、子宮腔掻爬、子宮頚管炎、過形成徴候を伴う子宮内膜、ビタミン過剰症、左眼内斜視、視力低下、高コレステロール血症、右卵巣嚢胞、脊椎痛、及び関節痛があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 9 月 30 日に受け、治験薬最終投与を翌年 5 月 3 日に受けた。治験薬投与を合計で 216 日間受けた。 SAE：子宮内膜癌（[redacted]BI013445）

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		本事象発現時の併用薬には、エチニルエストラジオール／norgestimate、レシチン、及びアマンタジンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 182 日間受けていた。 翌年 3 月 24 日、本症例は非周期的月経のために子宮頚管拡張及び子宮内掻爬を受けた。翌年 3 月 30 日（182 日目）、組織病理検査で子宮頚管炎、子宮内膜単純異型増殖症、及び子宮内膜の扁平上皮化生を伴う腺癌病巣が明らかになった。翌年 4 月 27 日、本症例は腫瘍科診察前の追加的な検査のために入院した。胸部 X 線は正常で、経腟的超音波検査により右卵巣の軽度嚢胞が、腹部 CT 検査によりリンパ節肥大が明らかになった。本症例は翌年 4 月 30 日に退院した。翌年 5 月 3 日に治験薬投与は中止された。翌年 5 月 27 日、本症例は付属器摘出、子宮摘出、及び腸骨リンパ節切除を受けた。 本事象に対し、IV セフロキシム、カルシウム、ミダゾラム、マグネシウム、SC nadroparin、SC モルヒネ、IV 塩化ナトリウム、metamizole、及びビタミン B が 6 日間投与された。 子宮内膜癌は翌年 5 月 31 日に回復したが後遺症ありと報告された。 翌年 6 月 9 日の組織病理検査で、子宮筋浸潤の徴候を伴わない子宮内膜粘膜内腺癌、慢性子宮頚管炎及び子宮頚内膜炎、ナボット小結節の腺びらん及び類表皮化、子宮頚管粘膜の限局性半類表皮化、病理学的徴候を伴わない左右の子宮傍結合組織、左右の付属器濾胞性嚢胞、子宮体の出血性嚢胞、卵巣の左付属器濾胞性嚢胞、左右の腸骨リンパ節炎、並びに子宮周囲の漿液性嚢胞が明らかになった。 治験責任医師は子宮内膜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。治験薬投与が翌年 5 月 3 日に中止され、本症例はその後子宮内膜癌及びアナフィラキシー反応を理由に翌年 8 月 13 日に本試験を中止した。 SAE：アナフィラキシー反応（[redacted]BI013444）

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		本事象発現時の併用薬には、エチニルエストラジオール／norgestimate、レシチン、及びアマンタジンがあった。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 5 月 3 日（216 日目）の GA 注射から 10 分後、本症例に顔面浮腫及び意識障害が、続いて短時間の意識消失が発現した。身体検査で、重大なクインケ浮腫、筋緊張低下、呼吸困難、及び気管支痙攣が認められた。おそらくアナフィラキシー性のショックと診断され、本症例は観察のために入院した。同日、治験薬投与は中止された。 本事象に対し、IV ヒドロコルチゾンが入院日に、クレマスチンが翌年 5 月 4 日から 3 日間投与された。翌年 5 月 6 日、本症例は退院し、アナフィラキシー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。治験薬投与が翌年 5 月 3 日に中止され、本症例はその後子宮内膜癌及びアナフィラキシー反応を理由に翌年 8 月 13 日に本試験を中止した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 23 日～ 翌年*　11 月 25 日 総投与期間：673 日	被験者 ID：　661* 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 再発による入院 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI010738 事象発現までの期間：91 日 及び SAE：子宮粘膜の破綻出血 MedDRA 用語：不正子宮出血 SAE 番号：[redacted]BI032144 事象発現までの期間：295 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者 661* において、同年 4 月 22 日に MS 再発が、同年 11 月 12 日に不正子宮出血が発現した。本症例は 109MS302 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、十二指腸潰瘍、貧血、甲状腺機能亢進症、及びうつ病があった。MS の前治療歴には、IFNβ-1b（治験薬）12 ヵ月間投与（前年 4 月 13 日の治験終了時に中止）があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 1 月 23 日に受け、治験薬最終投与を翌年 11 月 25 日に受けた。治験薬投与を合計で 673 日間受けた。 SAE：MS 再発（[redacted]BI010738） 本事象発現時の併用薬には、プロプラノロール、インダパミド、リシノプリル、バクロフェン、チザニジン、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 91 日間受けていた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 4 月 19 日、本症例が MS 再発（重度と評価され、「おそらく関連なし」と判定された）を報告した。同年 4 月 22 日（91 日目）、本症例は MS 再発のために入院した。 本事象に対し、IVMP が入院日から 5 日間投与された。本事象から同年 4 月 27 日に回復したと報告され、本症例は不明の日付に退院した。 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、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：不正子宮出血（[redacted]BI032144） 本事象発現時の併用薬には、プロプラノロール、インダパミド、リシノプリル、バクロフェン、チザニジン、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 295 日間受けていた。 同年 11 月 3 日（286 日目）、本症例に子宮出血（中等度と評価され、「おそらく関連なし」と判定された）が発現した。同年 11 月 12 日、不正子宮出血が報告された。同年 11 月 13 日、本症例は入院し、診断的子宮掻爬が行われた。組織病理評価で、慢性子宮頚管炎、過形成の徴候を伴う子宮内膜断片、子宮内膜単純増殖症、及び子宮筋層の断片が明らかになった。 本事象に対する治療薬の報告はなかった。本事象から同年 11 月 13 日に回復したと報告され、本症例は同日退院した。 治験責任医師は不正子宮出血を軽度と評価し、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 11 月 25 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted]年 1 月 29 日～ 翌年*　11 月 29 日 総投与期間：671 日	被験者 ID：　662* 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：MS 再発による入院 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI029860 事象発現までの期間：281 日 及び SAE：MS 再発による入院 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI025207 事象発現までの期間：562 日 及び SAE：右肺変化（胸膜肺炎）の診断的検査のための入院 MedDRA 用語：肺炎 SAE 番号：[redacted]BI035062 事象発現までの期間：641 日 RRMS の 3[redacted] 歳男性被験者　662*　に以下の事象が発現した： ● 同年 11 月 4 日に MS 再発の SAE ● 翌年 8 月 12 日に MS 再発の SAE ● 翌年 10 月 30 日に肺炎の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられていた。 関連する既往歴には、上気道感染があった。MS の前治療歴には、コルチコステロイド 6 日

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		間投与（前年 8 月 6 日に計画された用量漸減により中止）があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted]年 1 月 29 日に受け、治験薬最終投与を翌年 11 月 29 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]BI029860） 本事象発現時の併用薬には、アマンタジンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 281 日間受けていた。 同年 11 月 2 日、本症例に両脚脱力及び視覚障害の症状が発現し、MS 再発（軽度と評価され、「関連なし」と判定された）が報告された。同年 11 月 4 日（281 日目）、本症例は MS 再発のために入院した。 本事象に対し、IVMP が入院日から 5 日間投与された。同年 11 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 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、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI025207） 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 562 日間受けていた。 翌年 8 月 4 日、MS 再発（軽度と評価され、「関連なし」と判定された）が報告された。症状には両脚脱力、歩行時の疲労、及び両眼の視力悪化があった。翌年 8 月 12 日（562 日目）、本症例は MS 再発のために入院した。 本事象に対し、IVMP が入院日から 5 日間投与された。翌年 8 月 16 日、本事象から回復した

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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、本症例は退院した。 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なく、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：肺炎（[redacted]BI035062） 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 641 日間受けていた。 翌年 9 月 21 日、本症例に右胸壁の疼痛が発現した。翌年 9 月 23 日の胸部 X 線で、右肺中央部の変化が明らかになった。呼吸器科医の診察を受け、肺炎が疑われた。 本事象に対し、経口セフロキシムが翌年 9 月 23 日から翌年 10 月 14 日まで投与され、疼痛は回復した。翌年 10 月 27 日、胸部 CT 検査で依然として右肺に変化が認められた。D ダイマー値は正常で、本症例に発熱や呼吸困難はなかった。翌年 10 月 30 日（641 日目）、本症例は入院し、肺の CT 検査で病巣縮小が明らかになった。胸部外科医の診察を受け、生検は不要と判断された。右胸膜肺炎と診断された。 本事象に対し、SC enoxaparin が翌年 10 月 30 日から翌年 11 月 13 日まで投与された。翌年 11 月 13 日、本事象から回復したと報告され、本症例は退院した。 治験責任医師は肺炎を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象を理由に治験薬投与は中断され（期間の報告なし）、本症例は翌年 11 月 30 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 26 日～ 翌年*　12 月 29 日 総投与期間：673 日	被験者 ID：　663* 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：子宮出血 MedDRA 用語：子宮出血 SAE 番号：[redacted]BI018412 事象発現までの期間：133 日 及び SAE：右眼の外傷による入院 MedDRA 用語：眼外傷 SAE 番号：[redacted]BI028372 事象発現までの期間：541 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　663*　において、同年 7 月 7 日に子宮出血が、翌年 8 月 19 日に眼外傷が発現した。本症例は 109MS302 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、変形性股関節症及び左眼の失明があった。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 12 月 29 日に受けた。治験薬投与を合計で 673 日間受けた。 SAE：子宮出血（[redacted]BI018412） 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 133 日間受けていた。 同年 7 月 7 日（133 日目）、本症例に子宮出血が発現し、診断的子宮掻爬のために入院した。この診断法の際に、子宮頚部／体部のポリープが摘出された。同年 7 月 7 日の組織病理評価で、小さな線維腫ポリープ、腺びらん、部分的類表皮化及び部分的炎症、出血を伴う部分的

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		子宮頚部乳頭状粘膜、並びに分泌期の子宮内膜が明らかになった。 本事象に対する治療薬の報告はなかった。本事象から同年 7 月 8 日に回復したと報告され、本症例は同日退院した。 治験責任医師は子宮出血を軽度と評価し、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、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：眼外傷（[redacted]BI028372） 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 541 日間受けていた。 翌年 8 月 19 日（541 日目）、本症例は外傷性網膜損傷及び硝子体出血を伴う右眼の中等度外傷のために入院した。治験責任医師は、右眼の外傷が「拳で殴られた」ことによるものと報告した。嚢下白内障もあった。本症例は翌年 8 月 20 日に光凝固を受けた。治験責任医師は、本症例の状態は改善しつつあるが、外傷の視覚への影響は不明だと述べた。 本事象に対し、etamsylate 及びジクロフェナクが 9 日間投与された。本事象から翌年 8 月 27 日に回復したと報告され、本症例は同日退院した。 治験責任医師は眼外傷を中等度と評価し、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 29 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 1 日～ 翌々年* 3 月 31 日 総投与期間：669 日	被験者 ID：　664* 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 再発による入院 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI020925 事象発現までの期間：37 日 及び SAE：ボレリア症による入院 MedDRA 用語：ボレリア感染 SAE 番号：[redacted]BI030883 事象発現までの期間：95 日 及び SAE：インフルエンザによる入院 MedDRA 用語：インフルエンザ SAE 番号：[redacted]BI038521 事象発現までの期間：171 日 及び 有害事象：ALT 値上昇；AST 値上昇 MedDRA 用語：アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加；アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 事象発現までの期間：310 日 及び SAE：MS 再発による入院 MedDRA 用語：多発性硬化症再発

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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]BI029666 事象発現までの期間：452 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　664*　で以下の事象が報告された： ● 同年 7 月 7 日に MS 再発の SAE ● 同年 9 月 3 日にボレリア感染の SAE ● 同年 11 月 18 日にインフルエンザの SAE ● 翌年 4 月 6 日に AST 及び ALT 増加の有害事象 ● 翌年 8 月 26 日に MS 再発の SAE 本症例は 109MS302 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、頻脈、変形性膝関節症（右）、尿路感染、抑うつ症候群、再発性結膜炎、脈絡膜炎、及び白内障手術があった。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 1 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 3 月 31 日に受けた。治験薬投与を合計で 669 日間受けた。 SAE：MS 再発（[redacted]BI020925） 本事象発現時の併用薬には、doxepin、ニセルゴリン、オキシブチニン、及び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 37 日間受けていた。 同年 7 月 4 日、本症例に視力悪化及び脚脱力が発現し、MS 再発（軽度と評価され、「関連なし」と判定された）と診断された。同年 7 月 7 日（37 日目）、本症例は MS 再発の治療のために入院した。 本事象に対し、IVMP が 4 日間、経口ラニチジン及びカリウムが 7 日間、並びに経口バクロ

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		フェン及びベタヒスチンが投与された。同年 7 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 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、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：ボレリア感染（[redacted]BI030883） 本事象発現時の併用薬には、doxepin、ニセルゴリン、オキシブチニン、バクロフェン、及びベタヒスチンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 95 日間受けていた。 同年 9 月 3 日（95 日目）に規定の検査の一環で抗 *Borrelia burgdorferi* 抗体レベル上昇が明らかになり、本症例は治療のために入院した。本症例に感染の徴候及び症状はなく、抗 Borrelia IgM 及び IgG 抗体についての酵素結合免疫吸着検定（ELISA）の結果はそれぞれ 10.5 及び 3.3（基準値：陰性 9.0 未満、未確定 9.0～11.0、陽性 11.0 超）であった。翌年 2 月 16 日の抗 Borrelia IgM 及び IgG 抗体についての再 ELISA の結果はそれぞれ 8.9 及び 5.95 であった。当初の IgM の結果 10.5 が未確定で、IgG への転換が認められなかったことから、治験責任医師はボレリア感染の診断が誤りであると結論づけた。 本事象に対し、経口ドキシサイクリン及びラクトミンが 28 日間、並びに IM シアノコバラミン及び経口フルコナゾールが 18 日間投与された。同年 9 月 20 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、ボレリア感染を軽度と評価し、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、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：インフルエンザ（[redacted]BI038521）

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		本事象発現時の併用薬には、doxepin、ニセルゴリン、オキシブチニン、及びバクロフェンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 171 日間受けていた。 同年 11 月 16 日の規定の試験来院時に実施された臨床検査で、WBC 数は 11.83 × 10^9/L（基準値：3.8～10.7 × 10^9/L）及び好中球は 9.51 × 10^9/L（基準値：1.96～7.23 × 10^9/L）であった。 バイタルサインは安定しており、熱はなかった。筋肉痛を伴って 39°C までの発熱が発現し、本症例は同年 11 月 18 日（171 日目）にインフルエンザで入院した。異常な臨床検査結果には、C 反応性蛋白 5.1（基準値：正常 1.0 未満）及び WBC 数 13400/μL（基準値の報告なし）があった。 本事象に対し、IV セフロキシム及び経口プロメタジンが 6 日間、IM metamizole が 5 日間投与された。同年 11 月 23 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師はインフルエンザを軽度と評価し、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、本症例は本試験への参加を継続した。 <u>有害事象：ALT 増加及び AST 増加</u> 本事象発現時の併用薬には、ニセルゴリン、オキシブチニン、doxepin、dexpanthenol、バクロフェン、ジクロフェナク、ヨウ化カリウム、及びヨウ化ナトリウムがあった。本症例は、羞明治療のために最近翌年 4 月 2 日にジクロフェナク及び dexpanthenol 投与を受け始めていた。これらの事象の発現時、本症例は治験薬投与を 310 日間受けていた。 翌年 4 月 6 日（310 日目）、本症例における ALT 増加（ベースライン後 ULN の 5 倍を超える）及び AST 増加が報告された。同日、GGT 値の上昇も認められた。 本事象に関連する肝機能検査結果を下表に示す：

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、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><th>GGT（U/L）
基準値：
4～49</th></tr>
<tr><td>同年 6 月 1 日
（ベースライン）</td><td>53</td><td>23</td><td>19</td><td>16</td><td>36</td></tr>
<tr><td>翌年 3 月 8 日
（281 日目）</td><td>64</td><td>28</td><td>19</td><td>9</td><td>31</td></tr>
<tr><td>翌年 4 月 6 日
（310 日目）</td><td>123</td><td>379</td><td>98</td><td>16</td><td>229</td></tr>
<tr><td>翌年 4 月 13 日
（317 日目）</td><td>91</td><td>82</td><td>27</td><td>24</td><td>157</td></tr>
<tr><td>翌年 4 月 27 日
（331 日目）</td><td>68</td><td>42</td><td>26</td><td>14</td><td>72</td></tr>
<tr><td>翌年 5 月 5 日
（339 日目）</td><td>66</td><td>24</td><td>18</td><td>22</td><td>52</td></tr>
<tr><td>翌年 6 月 2 日
（367 日目）</td><td>58</td><td>20</td><td>15</td><td>21</td><td>26</td></tr>
<tr><td>翌々年 4 月 1 日
（670 日目）</td><td>66</td><td>21</td><td>14</td><td>15</td><td>22</td></tr>
</table>
本事象に対し、ビタミン類を伴うリン脂質（詳細不明）が 105 日間投与された。AST、ALT、及び GGT の値は、それぞれ翌年 4 月 13 日、翌年 5 月 5 日、及び翌年 6 月 2 日までに基準値内に戻った。
治験責任医師は AST 及び ALT 増加を中等度と評価し、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。これらの事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は本試験への参加を継続した。

SAE：MS 再発（[redacted]BI029666）
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		本事象発現時の併用薬には、ニセルゴリン、オキシブチニン、doxepin、dexpanthenol、バクロフェン、及びマリアアザミ（*Silybum marianum*）抽出物があった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 452 日間受けていた。 翌年 8 月 24 日、本症例に両脚不全対麻痺が発現し、MS 再発（軽度と評価され、「関連なし」と判定された）と診断された。翌年 8 月 26 日（452 日目）、本症例は MS 再発の治療のために入院した。入院中、本症例は尿路感染と診断され、抗生物質療法後に回復した。 MS 再発に対し IVMP が 5 日間投与された。翌年 8 月 31 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 4 月 1 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 15 日～ 翌々年* 5 月 18 日 総投与期間：673 日	被験者 ID：　665* 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 再発による入院 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI004842 事象発現までの期間：213 日 及び SAE：子宮筋腫による入院 MedDRA 用語：子宮平滑筋腫 SAE 番号：[redacted]BI005830 事象発現までの期間：554 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者 665* において翌年 2 月 12 日に MS 再発が発現し、翌々年 1 月 19 日に子宮平滑筋腫と診断された。本症例は 109MS302 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、高血圧及び腰仙椎椎間板症があった。MS の前治療歴には、IFNβ-1a の 36 ヵ月間投与（2 年前の 4 月 18 日の治験終了時に中止）があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 7 月 15 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 673 日間受けた。 <u>SAE：MS 再発（[redacted]BI004842）</u> 本事象発現時の併用薬にはアムロジピン、losartan、ビソプロロール、カリウム、及び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 213 日間受けていた。 翌年 2 月 9 日、本症例に左眼の視覚障害が発現し、MS 再発（中等度と評価され、「関連なし」

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		と判定された）と診断された。翌年 2 月 12 日（213 日目）、本症例は MS 再発の治療のために入院した。入院中、本症例は尿路感染とも診断されて治療を受けた。 MS 再発に対し IVMP が 5 日間、経口オメプラゾールが 6 日間投与された。翌年 2 月 17 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「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、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：子宮平滑筋腫（[redacted]BI005830） 本事象発現時の併用薬にはアムロジピン、losartan、ビソプロロール、カリウム、チザニジン、及びニセルゴリンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 554 日間受けていた。 翌年 11 月 5 日、本症例に子宮出血（重度と評価され、「関連なし」と判定された）が発現し、子宮頚管拡張及び子宮内掻爬を受けた。本事象から同日回復した。翌々年 1 月 19 日（554 日目）、本症例は子宮平滑筋腫のために入院した。骨盤超音波検査で筋腫が確認され、本症例は右付属器を伴う子宮全摘を受けた。 さらに本事象に対し、フェニルブタゾン、drotaverine、及びメトクロプラミドが 6 日間投与された。翌々年 1 月 24 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なく、本症例は翌々年 5 月 19 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted]年 6 月 4 日～ 翌々年* 4 月 27 日 総投与期間：693 日	被験者 ID：　666* 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]BI028713 事象発現までの期間：121 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　666*　において、同年 10 月 2 日に虫垂炎が発現した。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられた。 本事象発現時に関連する既往歴及び併用薬の報告はなかった。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 27 日に受けた。治験薬投与を合計で 693 日間受けた。 同年 10 月 1 日、本症例に腹痛が発現した。同年 10 月 2 日（121 日目）、本症例は虫垂炎のために入院した。同日、子宮傍組織炎（軽度と評価され、「関連なし」と判定された）と診断された。身体検査で右腸骨窩領域の触診に対する腹部の圧痛が明らかになった。 本事象に対し、同年 10 月 2 日に腹腔鏡下虫垂切除が行われ、経口ミダゾラムが同年 10 月 2 日に、IM tramadol、IM ceftriaxone、IV メトクロプラミド、IV アセトアミノフェン、及び IV metamizole が 2 日間投与された。本事象から同年 10 月 4 日に回復したと報告され、本症例は同日退院した。子宮傍組織炎の事象も同年 10 月 4 日に回復したと報告された。 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なく、本症例は翌々年 5 月 25 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 2 日～ 同年* 9 月 4 日 総投与期間：95 日	被験者 ID： 667* 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：入院を要する MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI019824 事象発現までの期間：25 日 及び SAE：診断を要する持続的腹痛 MedDRA 用語：腹痛 SAE 番号：[redacted]BI035558 事象発現までの期間：500 日 RRMS の 3[redacted] 歳男性被験者 667* において、同年 6 月 26 日に MS 再発が、翌年 10 月 14 日に腹痛が発現した。本症例は 109MS302 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、肥満及び胆石症があった。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 2 日に受け、治験薬最終投与を同年 9 月 4 日に受けた。治験薬投与を合計で 95 日間受けた。 SAE：MS 再発（[redacted]BI019824） 本事象発現時の併用薬には、トルペリゾンがあった。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 6 月 22 日、本症例に下肢脱力及び歩行困難が発現し、MS 再発（中等度と評価され、「関連なし」と判定された）が報告された。症状は持続し、同年 6 月 26 日（25 日目）、本症例は

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 再発のために入院した。 本事象に対し、IVMP が入院日から 5 日間投与された。本事象から同年 6 月 30 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、本症例は本試験への参加を継続した。 治験薬投与は、二次進行性 MS の疑い及び神経学的状態の漸進的悪化のために同年 9 月 4 日に中止された。ミトキサントロンによる代替 MS 治療が同年 10 月 20 日に開始された。 SAE：腹痛（[redacted]BI035558） 本事象発現時の併用薬には、スルファサラジン（サラゾスルファピリジン）、ノルフロキサシン、boldinum、及び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 95 日間完了し、治験薬投与中止から 405 日間が経過していた。 翌年 8 月 20 日、本症例に腹痛、排尿痛、及び直腸出血が発現し始めた。同日、胃腸の炎症（中等度と評価され、「関連なし」と判定された）及び尿路感染（中等度と評価され、「関連なし」と判定された）が報告された。翌年 9 月 20 日、裂肛（中等度と評価され、「関連なし」と判定された）及び痔出血（中等度と評価され、「関連なし」と判定された）が報告された。翌年 10 月 14 日（500 日目）、本症例は腹痛のために入院した。腹部 CT 検査で異常は認められなかった。潜血検査を含む臨床検査は陰性であった。 本事象に対する治療薬の報告はなかった。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が、腹痛の有害事象は翌年 10 月 28 日まで持続した。 治験責任医師は腹痛を重度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象発現時には、既に治験薬投与が中止されていた。同年 10 月 20 日、ミトキサント

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		ロンによる代替 MS 治療が開始され、本症例は翌々年 5 月 4 日の試験完了まで本試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 9 日～ 翌年*　12 月 12 日 総投与期間：672 日	被験者 ID：　668* 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：左膝関節の変性 MedDRA 用語：変形性関節症 SAE 番号：[redacted]BI043583 事象発現までの期間：649 日 RRMS の 5[redacted] 歳女性被験者　668*　は、翌年 11 月 19 日に変形性関節症と診断された。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg TID 群に割り付けられた。 本事象発現時に関連する既往歴及び併用薬の報告はなかった。本症例は、治験薬初回投与を[redacted] 年 2 月 9 日に受け、治験薬最終投与を翌年 12 月 12 日に受けた。治験薬投与を合計で 672 日間受けた。 同年 11 月 17 日にまず左脚の疼痛（中等度と評価され、「おそらく関連なし」と判定された）が発現した。その時点で本症例は脚疼痛に対してチアプロフェン酸の服用を開始したが、翌年 11 月 18 日に中止した。また翌年 3 月 1 日から翌年 3 月 5 日まで及び翌年 3 月 8 日から翌年 3 月 12 日までレーザー及び磁気療法を受けたが、脚疼痛は持続した。 翌年 11 月 19 日（649 日目）、本症例は変形性関節症のために入院した。翌年 11 月 22 日、本症例の左膝関節の関節鏡検査時に左大腿骨内側顆及び左側脛骨プラトーの軟骨の内視鏡下矯正及び関節鏡下洗浄を利用した外側半月板損傷縁の内視鏡下矯正が行われた。 本症例は本事象から翌年 11 月 23 日に回復したと報告され、同日退院した。本事象に対する在宅治療として、SC enoxaparin が翌年 11 月 24 日から 7 日間投与された。 治験責任医師は変形性関節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、本症例は翌年 12 月 13 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 15 日～ 翌々年* 4 月 15 日 総投与期間：670 日	被験者 ID：　669* 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：左乳房腫瘍の切除 MedDRA 用語：乳房腫瘤摘除 SAE 番号：[redacted]BI017080 事象発現までの期間：339 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　669*　において、翌年 5 月 19 日に乳房腫瘤摘除が行われた。本症例は 109MS302 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、枯草熱があった。本事象発現時の併用薬には、pantoprazole、nimesulide、及びトルペリゾンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 6 月 15 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 4 月 15 日に受けた。治験薬投与を合計で 670 日間受けた。 ベースラインの WBC 数は 5.84 × 10^9/L、ANC は 3.61 × 10^9/L、及び ALC は 1.41 × 10^9/L であった（基準値内低値）。 事象発現前の同年 12 月 5 日（174 日目）のリンパ球数は少なかった。その時は好中球数及びリンパ球数と同様に WBC 数が 2.61 × 10^9/L と少なく、ANC は 1.68 × 10^9/L、ALC は 0.44 × 10^9/L であった。 翌年 5 月 19 日（339 日目）、本症例に左乳房の浮腫が発現し、乳房腫瘤摘除のために入院した。翌年 5 月 22 日の試験予定来院時の WBC 数は 2.23 × 10^9/L、ANC は 1.65 × 10^9/L、ALC は 0.31 × 10^9/L と少なかった。乳房腫瘤の組織学的検査で、膿の充満した嚢胞性変化、嚢胞壁の上皮過形成、及び炎症性浸潤が認められ、免疫組織化学的検査により確認された。本事象に対し、IV セファゾリン、経口ケトプロフェン、及び IV 塩化ナトリウムが 2 日間投与された。翌年 5 月 20 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。治験薬投与は継続された。本事象後、試験の残り期間にわたって WBC 数、ANC、ALC は基準値下限を下回り続け、WBC

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		数減少の非重篤 AE として報告された。WBC 数は 1.72×10^9/L、ANC は 1.10×10^9/L、ALC は 0.14×10^9/L といずれも低かった。 治験責任医師は乳房腫瘤摘除を中等度と評価し、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 4 月 16 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 12 日～ 翌々年* 7 月 15 日 総投与期間：672 日	被験者 ID：　193* 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：双極性障害（躁病）増悪 MedDRA 用語：双極 1 型障害 SAE 番号：[redacted]BI017867 事象発現までの期間：610 日 及び SAE：双極性障害（躁病）増悪 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：双極性障害（躁病）増悪 MedDRA 用語：双極 1 型障害 SAE 番号：[redacted]BI017867 事象発現までの期間：637 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者　193*　において、翌々年 5 月 14 日及び翌々年 6 月 10 日に双極 1 型障害が発現した。本症例は 109MS302 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、2 年前からの双極性障害があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 9 月 12 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 7 月 15 日に受けた。治験薬投与を合計で 672 日間受けた。 SAE：双極 1 型障害（[redacted]BI017867） 本事象発現時の併用薬には、バルプロ酸及びリスペリドンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 610 日間受けていた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 14 日（610 日目）、本症例は双極 1 型障害（躁病）増悪のために入院した。入院時のバイタルサインは正常であった。精神医学的評価で、自己及び外界との論理的な言語接触、運動衝動亢進、無秩序な思考、及び不快気分が明らかになった。母親によると、本症例は不明の日に精神疾患の薬の服用を中止していた。翌々年 5 月 23 日、別の心理学的評価でベック抑うつ質問票のスコア 8 が明らかになった。 本事象に対し、経口バルプロ酸及びリスペリドンが投与され（期間の報告なし）、心理療法、社会療法、リハビリテーション、グループ療法、及び心理教育／芸術療法が行われた。翌々年 6 月 1 日、本症例は退院した。本事象から同日に回復したと報告された。さらなる外来での精神医学的治療が勧められた。 治験責任医師は双極 1 型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、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：双極 1 型障害（[redacted]BI017867） 本事象発現時の併用薬には、バルプロ酸及び経口リスペリドンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 637 日間受けていた。 翌々年 6 月 10 日（637 日目）、本症例は双極 1 型障害（躁病）増悪のために救急車で病院に搬送され、入院した。精神医学的評価で精神状態の悪化及び攻撃的行動の表出が確認された。本症例は多弁で、精神運動衝動亢進、気分高揚、思考の流れの加速、及び誇大妄想があった。本事象に対し、IM zuclopenthixol、経口バルプロ酸、経口ヒドロキシジン、及び経口オランザピンが投与され、心理療法及び社会療法が行われた。翌々年 7 月 22 日、本症例は精神状態が改善し退院した。本事象から報告時に回復していなかった。 治験責任医師は双極 1 型障害を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定し

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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。治験薬投与は翌々年 7 月 15 日に中止され、本症例はその後翌々年 7 月 18 日に本試験を中止した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 14 日～ 翌々年* 7 月 12 日 総投与期間：667 日	被験者 ID：　670* 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	有害事象：脂肪肝 MedDRA 用語：脂肪肝 事象発現までの期間：208 日 及び SAE：MS 再発（INEC によって確定されていない）入院；尿路感染 MedDRA 用語：多発性硬化症再発；尿路感染 SAE 番号：[redacted]BI011931 事象発現までの期間：563 日 RRMS の 5[redacted] 歳女性被験者　670*　で以下の事象が報告された： ● 翌年 4 月 9 日に脂肪肝の有害事象 ● 翌々年 3 月 30 日に MS 再発及び尿路感染の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、BG00012 240 mg BID 群に割り付けられていた。 関連する既往歴には、麻疹があった。MS の前治療歴には、IVIG 12 日間投与（7 年前の 10 月 2 日に効果不十分のため中止）があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 9 月 14 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 7 月 12 日に受けた。治験薬投与を合計で 667 日間受けた。 <u>有害事象：脂肪肝</u> 本事象発現時の併用薬には、pentoxifylline、トルペリゾン、アセチルサリチル酸、オメプラゾール、及び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 208 日間受けていた。翌年 4 月 9 日（208 日目）、本症例に脂肪肝が発現した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、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>肝機能検査結果は基準値内であった。本事象に関連する肝機能検査結果を下表に示す：
<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 9 月 14 日
（ベースライン）</td><td>72</td><td>29</td><td>19</td><td>8</td></tr>
<tr><td>翌年 3 月 29 日
（197 日目）</td><td>70</td><td>26</td><td>20</td><td>13</td></tr>
<tr><td>翌年 4 月 26 日
（225 日目）</td><td>66</td><td>24</td><td>18</td><td>8</td></tr>
<tr><td>翌々年 7 月 13 日
（668 日目）</td><td>54</td><td>26</td><td>21</td><td>10</td></tr>
</table>
本事象に対する治療薬の報告はなかった。本事象から報告時に回復していなかった。
治験責任医師は脂肪肝を軽度と評価し、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、本症例は本試験への参加を継続した。

SAE：MS 再発；尿路感染（[redacted]BI011931）
本事象発現時の併用薬には、トルペリゾン、timonacic、アトルバスタチン、チザニジン、及びケト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 563 日間受けていた。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 3 月 28 日の規定の試験来院時の尿検査は、尿中微生物（詳細不明）陽性で、尿中 WBC が高倍率視野あたり 4 個（基準値：高倍率視野あたり 0～12 個）であった。ベースライン来院及びその他の規定の試験来院における本症例の尿中 WBC は高倍率視野あたり 1～5 個であった。泌尿器症状は報告されなかった。翌々年 3 月 29 日、本症例に中等度の痙直を伴う左側不全麻痺増強が発現し、MS 再発と診断された。翌々年 3 月 30 日（563 日目）、本症例は MS 再発及び尿路感染のために入院した。身体検査で MS の徴候が明らかになったが、泌尿器症状はなかった。 この MS 再発に対し IVMP が 3 日間投与された。尿路感染に対し、ceftriaxone が投与された。翌々年 4 月 6 日、どちらの事象からも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。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は翌々年 7 月 13 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 31 日～ 同年*　5 月 29 日 総投与期間：60 日	被験者 ID：　311* 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：尿路感染 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：尿路感染 MedDRA 用語：尿路感染 SAE 番号：[redacted]BI018596 事象発現までの期間：59 日 RRMS の 4[redacted] 歳男性被験者　311*　において、同年 5 月 28 日に尿路感染が発現した。本症例は 109MS302 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、脂質異常症があった。本事象発現時に併用薬の報告はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted]年 3 月 31 日に受け、治験薬最終投与を同年 5 月 29 日に受けた。治験薬投与を合計で 60 日間受けた。 同年 2 月 26 日（スクリーニング）及び同年 3 月 31 日（ベースライン）、本症例で尿検査異常が判明し、本試験期間中異常が続いた。同年 3 月 31 日、血尿（中等度と評価され、「関連あるかもしれない」と判定された）及び蛋白尿（中等度と評価され、「関連あるかもしれない」と判定された）が報告された。同年 5 月 21 日、尿細胞診で壊死を背景とする非定型移行細胞が明らかになった。同年 5 月 28 日（59 日目）、本症例は尿路悪性疾患の疑いで入院した。入院中に悪性疾患が除外され、本症例は尿路感染と診断された。 本事象に関連する尿検査結果を下表に示す。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、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>色／外観</th><th>尿 SG
基準値：
1.003～
1.035</th><th>潜血
基準値：
なし</th><th>尿中 WBC
（HPF）
基準値：
0～5</th><th>尿中 RBC
（HPF）
基準値：
0～3</th><th>尿中蛋白
基準値：
なし</th><th>尿中
Micro
基準値：
なし</th></tr>
<tr><td>同年 2 月 26 日
（スクリーニング）</td><td>無色／
透明</td><td>1.015</td><td>微量</td><td>20</td><td>3</td><td>微量</td><td>POS</td></tr>
<tr><td>同年 3 月 31 日
（ベースライン）</td><td>黄色／
透明</td><td>1.022</td><td>+1</td><td>14</td><td>18</td><td>+1</td><td>POS</td></tr>
<tr><td>同年 4 月 28 日
（29 日目）</td><td>黄色／
透明</td><td>1.024</td><td>+1</td><td>30</td><td>70</td><td>+1</td><td>POS</td></tr>
<tr><td>同年 5 月 21 日
（52 日目）</td><td>黄色／
透明</td><td>1.021</td><td>+2</td><td>29</td><td>40</td><td>+1</td><td>POS</td></tr>
</table>
POS = 陽性；SG = 比重；HPF = 高倍率視野；Micro = 微生物

同年 5 月 21 日よりあとの尿検査結果の報告はなかった。
本事象に対する治療薬の報告はなかった。本事象からは同年 6 月 4 日に回復したと報告され、本症例は同日退院した。
治験責任医師は尿路感染を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。
本事象を理由に治験薬投与は同年 5 月 29 日に中止され、本症例はその後同年 6 月 5 日に本試験を中止した。
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 17 日～ 翌々年* 7 月 13 日 総投与期間：665 日	被験者 ID：　672* 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：膀胱憩室 MedDRA 用語：膀胱憩室 SAE 番号：[redacted]BI015961 事象発現までの期間：173 日 RRMS の 5[redacted] 歳女性被験者 672* において、翌年 3 月 8 日に膀胱憩室が発現した。本症例は 109MS302 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、高血圧、高脂血症、及び軽度うつ病があった。本事象発現時の併用薬には、アムロジピン、ビソプロロール、アトルバスタチン、及びラニチジンがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted]年 9 月 17 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 665 日間受けた。 翌年 1 月 22 日、本症例は尿路感染（軽度と評価され、「おそらく関連なし」と判定された）と診断された。その日の尿検査報告はなかったが、翌年 1 月 7 日の規定の尿検査で尿中 RBC は高倍率視野あたり 1 個（基準値：高倍率視野あたり 0～8 個）、尿中 WBC は高倍率視野あたり 4 個（基準値：高倍率視野あたり 0～12 個）であった。本事象に対して経口 furazidin が 8 日間投与され、尿路感染は翌年 2 月 4 日に回復した。翌年 2 月 15 日、膀胱憩室（中等度と評価され、「関連なし」と判定された）が報告され、翌年 3 月 8 日（173 日目）に本症例は入院して腹腔の超音波検査を受け、膀胱憩室の診断が確認された。翌年 3 月 9 日に婦人科の診査開腹及び憩室切除が実施された。膀胱憩室が本症例における尿路感染の原因と考えられた。本事象に対し、経直腸ジクロフェナク、経口メトロニダゾール、アセトアミノフェン、及び metamizole が 5 日間投与された。翌年 3 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。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		治験責任医師は膀胱憩室を重度と評価し、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 14 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 16 日～ 翌々年* 4 月 19 日 総投与期間：673 日	被験者 ID：　673* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：5[redacted] 歳 民族／人種：不明 性別：女性	SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI039289 事象発現までの期間：148 日 及び SAE：MS コルチコステロイド療法のための入院（MS 再発） MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI034833 事象発現までの期間：463 日 及び SAE：急性うつ病 MedDRA 用語：うつ病 SAE 番号：[redacted]BI041589 事象発現までの期間：533 日 及び SAE：尿失禁（排尿障害） MedDRA 用語：尿失禁 SAE 番号：[redacted]BI003606 事象発現までの期間：590 日 及び SAE：MS 再発：治験実施計画書に規定されていない MedDRA 用語：多発性硬化症再発

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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]BI011128 事象発現までの期間：647 日 RRMS の 5[redacted]歳女性被験者　673* に以下の事象が発現した： ● 同年 11 月 10 日、翌年 9 月 21 日、及び翌々年 3 月 24 日に MS 再発の SAE ● 翌年 11 月 30 日にうつ病の SAE ● 翌々年 1 月 26 日に尿失禁の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS302 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、不安、尿路痛、胃腸出血、多発性母斑、痙直、排尿障害、及び右乳房の良性小結節があった。ピロキシカムに対するアレルギーが報告された。MS の前治療歴には、IFNβ-1a の 59 ヵ月間投与（前年 11 月 16 日に忍容性不良により中止）があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 6 月 16 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 4 月 19 日に受けた。治験薬投与を合計で 673 日間受けた。 SAE：MS 再発（[redacted]BI039289） 本事象発現時の併用薬には、ラタノプロスト／チモロール、炭酸カルシウム／コレカルシフェロール、バクロフェン、及びタムスロシンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 148 日間受けていた。 本症例において、同年 10 月 21 日に MS 再発（中等度と評価され、「関連なし」と判定された）が発現した。同年 11 月 3 日、身体検査で右脚の不全麻痺が明らかになった。同年 11 月 10 日（148 日目）、本症例は MS 再発のために入院した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		本事象に対し、IVMP が 5 日間投与された。同年 11 月 16 日、本症例は退院した。本事象から同年 12 月 1 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、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI034833） 本事象発現時の併用薬には、ラタノプロスト／チモロール、炭酸カルシウム／コレカルシフェロール、バクロフェン、アリピプラゾール、アネトールトリチオン、アマンタジン、及びノルフロキサシンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 463 日間受けていた。 翌年 9 月 21 日（463 日目）、本症例は MS 再発のために入院した。同日の身体検査で、誘発因子を伴わない右脚の運動機能障害亢進が明らかになった。 本事象に対し、IVMP が 5 日間投与された。本症例は翌年 9 月 26 日に退院した。本事象から翌年 9 月 27 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、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：うつ病（[redacted]BI041589） 本事象発現時の併用薬には、ラタノプロスト／チモロール、炭酸カルシウム／コレカルシフェロール、バクロフェン、アマンタジン、アリピプラゾール、及びアネトールトリチオンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 533 日間受けていた。 翌年 7 月 21 日、本症例はうつ病（軽度と評価され、「おそらく関連なし」と判定された）と診断され、経口マプロチリンが 6 日間投与された。翌年 11 月 30 日（533 日目）、本症例はう

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		つ病のために入院した。治験責任医師によると、本症例は不眠症、不安、無力症、食欲不振、及び不機嫌であったが、消極的及び積極的自殺念慮はなかった。 入院中、本事象に対して経口マプロチリン及びプラゼパムが 7 日間、経口ゾピクロンが 8 日間投与された。翌年 12 月 3 日、本症例は退院し、重篤な本事象から回復したと報告された。しかしうつ病（軽度と評価され、「おそらく関連なし」と判定された）が持続して報告時に回復せず、不安及びうつ病に対して経口プラゼパム、マプロチリン、ブロマゼパム、クロナゼパム、及びパロキセチンが処方された。 治験責任医師はうつ病を重度と評価し、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、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：尿失禁（[redacted]BI003606） 本事象発現時の併用薬には、ラタノプロスト／チモロール、炭酸カルシウム／コレカルシフェロール、バクロフェン、アマンタジン、ブロマゼパム、マプロチリン、クロナゼパム、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 590 日間受けていた。 本症例において不明の日に尿失禁が発現した。翌々年 1 月 26 日（590 日目）、本症例は尿失禁治療を目的としたポリアクリルアミドハイドロゲルの膀胱注射のために入院した。翌々年 1 月 28 日、本事象から回復したと報告され、本症例は退院した。 治験責任医師は尿失禁を中等度と評価し、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、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI011128） 本事象発現時の併用薬には、ラタノプロスト／チモロール、炭酸カルシウム／コレカルシフ

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		ェロール、バクロフェン、マプロチリン、制酸薬、エソメプラゾール、及びドンペリドンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 647 日間受けていた。 翌々年 3 月 15 日、本症例は MS 再発と診断された。翌々年 3 月 24 日（647 日目）、本症例は入院した。再発の症状には、無力症、脚及び右足の錯感覚、並びに右脚の不安定及び脱力があった。本事象に対し、IVMP が 3 日間投与された。翌々年 3 月 27 日、本症例は退院した。本事象から翌々年 3 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 4 月 19 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 23 日～ 翌々年* 5 月 24 日 総投与期間：671 日	被験者 ID：　674* 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：自動車事故による入院；大腿骨骨折 MedDRA 用語：交通事故；大腿骨骨折 SAE 番号：[redacted]BI035555 事象発現までの期間：448 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　674*　において、翌年 10 月 13 日の交通事故及び大腿骨骨折が報告された。本症例は 109MS302 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 7 月 23 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 671 日間受けた。 翌年 10 月 13 日（448 日目）、本症例は自動車事故に遭い、両側大腿骨骨折の外科治療のために入院した。同日、本症例に頭位性回転性めまい（軽度と評価され、「関連なし」と判定された）及び気胸（軽度と評価され、「関連なし」と判定された）が発現した。 本事象に対し、翌年 10 月 14 日に大腿骨骨折治療のための外科手術が行われた。翌年 10 月 13 日から翌年 10 月 21 日まで治験薬投与は一時的に中断された。本症例は翌年 10 月 25 日に退院し、大腿骨骨折から翌々年 1 月 31 日に回復したが、歩行補助器具を要する後遺症があったと報告された。 治験責任医師は、交通事故及び大腿骨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。これらの事象を理由に治験薬投与は翌年 10 月 13～21 日に中断され、本症例は翌々年 5 月 24 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 24 日～ 翌々年* 8 月 26 日 総投与期間：672 日	被験者 ID：　675* 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：両側鼻甲介切除、右鼻茸 MedDRA 用語：鼻甲介切除、鼻茸 SAE 番号：[redacted]BI014725 事象発現までの期間：557 日 RRMS の 3[redacted] 歳男性被験者　675* が翌々年 5 月 3 日に鼻茸除去を目的とした鼻甲介切除のために入院した。本症例は 109MS302 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、非アレルギー性の慢性副鼻腔炎及び鼻出血、パーソネージ・ターナー症候群、ヒグローマ、及び肥満があった。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 10 月 24 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 8 月 26 日に受けた。治験薬投与を合計で 672 日間受けた。 本症例において翌年 2 月 6 日の鼻咽頭炎（軽度と評価され、「関連なし」と判定された）、翌年 4 月 22 日の鼻炎（中等度と評価され、「おそらく関連なし」と判定された）、及び翌々年 1 月から 2 月（正確な日付の報告なし）にかけての鼻出血（軽度と評価され、「おそらく関連なし」と判定された）が報告された。 翌々年 5 月 3 日（557 日目）に本症例は鼻閉塞及び両側鼻甲介切除のために入院し、同日、中鼻甲介のポリープ除去が行われた。入院中、アモキシシリン、tramadol、アセトアミノフェン、IV 輸液、及びオンダンセトロンが投与された。翌々年 5 月 3 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は鼻甲介切除及び鼻茸を中等度と評価し、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。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 26 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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～ 翌年*　9 月 21 日 総投与期間：446 日	被験者 ID：　676* 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	SAE：流産 MedDRA 用語：自然流産 SAE 番号：[redacted]BI027348 事象発現までの期間：425 日 RRMS の 2[redacted]歳女性被験者　676*　において、翌年 8 月 31 日に自然流産が発現した。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 関連する既往歴の報告はなかった。産科歴には 4 回の生産があった。最後の月経は翌年 7 月 25 日であった。本事象発現時の併用薬には、レボノルゲストレル、バラシクロビル、デュロキセチン、及びプラゼパムがあった。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年 9 月 21 日に受けた。治験薬投与を合計で 446 日間受けた。 翌年 8 月 25 日、本症例の妊娠反応が陽性になり、翌年 8 月 26 日に治験薬投与が中断された。翌年 8 月 31 日（425 日目）、本症例は自然流産のために入院した。同日、治験薬投与が再開された。 本事象に対する治療薬の報告はなかった。本事象から翌年 8 月 31 日に回復したと報告された。治験責任医師は自然流産を中等度と評価し、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。本事象を理由に治験薬投与は中断された。治験薬投与は最終的に翌年 9 月 21 日に中止され、治験責任医師の決定で本症例は翌年 9 月 22 日に本試験を中止した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 5 日～ 翌々年* 1 月 5 日 総投与期間：672 日	被験者 ID：　671* 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：食事療法入院 MedDRA 用語：治療食 SAE 番号：[redacted]BI018804 事象発現までの期間：30 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　671*　は、同年 4 月 3 日に治療食のために入院した。本症例は 109MS302 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、うつ病があった。本事象発現時の併用薬には、エスシタロプラム及び子宮内避妊器具があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 3 月 5 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 1 月 5 日に受けた。治験薬投与を合計で 672 日間受けた。 同年 4 月 3 日（30 日目）、本症例は栄養精密検査及びリハビリテーションを含む食事療法のために入院した。入院時の本症例の体重は 57.7 kg（BMI 26.3 kg/m^2）であった。最近本症例は MS、持続する作業負荷、及び母親の死に関連するストレスを経験していた。同年 4 月 3 日の血圧は 115/80 mmHg、脈拍は 74 bpm で規則的、診察所見は中等度の不安状態であったが、全身状態は総じて良好で正常であった。入院中は、体重を 50～55 kg（BMI 23～25 kg/m^2）に保つために 1400 カロリーの食事が供された。 本事象に対する治療薬の報告はなかった。本事象から同年 5 月 7 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、治療食を軽度と評価し、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 1 月 5 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 4 日～ 翌々年* 5 月 6 日 総投与期間：672 日	被験者 ID：　677* 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：臍ヘルニア MedDRA 用語：臍ヘルニア SAE 番号：[redacted]BI020376 事象発現までの期間：314 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　677*　において、翌年 5 月 13 日に臍ヘルニアが報告された。本症例は 109MS302 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、臍ヘルニア、動脈性高血圧、循環機能不全、肥満、右鎖骨骨折、及び手根管の外科手術があった。本事象発現時の併用薬には、ヒドロクロロチアジド／ビソプロロール、ピロキシカム、及びクロナゼパムがあった。本症例は、治験薬初回投与を[redacted]年 7 月 4 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 5 月 6 日に受けた。治験薬投与を合計で 672 日間受けた。 翌年 5 月 13 日（314 日目）、本症例は臍ヘルニアのために入院した。報告された症状は腹痛だけであった。 本事象に対し、翌年 5 月（正確な日付の報告なし）に抗生物質（詳細不明）が投与された。 本事象から翌年 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、臍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。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 5 月 6 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 25 日～ 翌年*　4 月 26 日 総投与期間：398 日	被験者 ID：　194* 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	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：375 日 及び SAE：傍洞性頻脈 MedDRA 用語：心房頻脈 SAE 番号：[redacted]BI036545 事象発現までの期間：576 日 RRMS の 3[redacted] 歳男性被験者　194*　において、翌年 4 月 3 日に MS 再発が発現し、翌年 10 月 21 日に心房頻脈と診断された。本症例は 109MS302 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、気管支炎、鼻咽頭感染、口唇ヘルペス感染、てんかん、胃逆流、腸管寄生虫、不安、うつ病、及び扁桃摘出があった。抗生物質（詳細不明）に対するアレルギーが報告された。MS の前治療歴には、IFNβ-1a の 1 ヵ月間投与（前年 1 月［正確な日付の報告なし］に忍容性不良を理由に中止）があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 3 月 25 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 398 日間受けた。 ベースライン ECG は正常であった。本症例は飲酒をせず、1 日 20 本の喫煙者であった。 <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：MS 再発</u> 本事象発現時の併用薬には、バルサルタン、ジルチアゼム、及びアルプラゾラムがあった。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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、本症例は治験薬投与を 375 日間受けていた。 翌年 4 月 3 日（375 日目）、本症例に MS 再発が発現した。 本事象に対し IVMP が翌年 4 月 27 日から 3 日間投与された。翌年 4 月 26 日に治験薬投与が中止され、翌年 6 月 18 日に GA による代替 MS 治療が開始された。本事象から翌年 6 月（正確な日付の報告なし）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。 翌年 4 月 26 日、本事象を理由に治験薬投与が中止され、翌年 6 月 18 日から GA による代替的な MS 治療が開始された。本症例は本試験の追跡調査への参加を継続した。 SAE：心房頻脈（[redacted]BI036545） 本事象発現時の併用薬には、バルサルタン、ジルチアゼム、アルプラゾラム、オメプラゾール、及び desloratadine 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、治験薬投与中止から 178 日間が経過していた。 翌年 10 月 19 日、本症例に頻脈及び高血圧が発現し（ジルチアゼム服用でこれらは一時的に緩和した）、心房頻脈が報告された。翌日、症状が再発したが、本症例は安定していた。翌年 10 月 21 日（576 日目）の ECG で 130 bpm の傍洞性頻脈が明らかになった。血圧は 160/110 mmHg であった。本症例は心房頻脈の観察のために入院して集中治療室に入った。 本事象に対する治療薬の報告はなかった。同日、本症例は退院した。心房頻脈は翌年 10 月 23 日に回復したと報告された。 翌々年 1 月 31 日及び翌々年 2 月 21 日の追跡調査の ECG で、それぞれ洞性頻脈及び異所性上室性調律が明らかになった。 治験責任医師は心房頻脈を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		本事象発現時には、MS 再発を理由に既に治験薬投与が中止されていた。本症例は翌々年 2 月 21 日の試験完了まで本試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 18 日～ 翌年* 8 月 14 日 総投与期間：331 日	被験者 ID：　678* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：1[redacted] 歳 民族／人種：白人 性別：女性	SAE：検査のための入院（腎下垂症） MedDRA 用語：腎下垂症 SAE 番号：[redacted]BI019004 事象発現までの期間：210 日 RRMS の 1[redacted] 歳女性被験者　678*　は、翌年 4 月 15 日に腎下垂症と診断された。本症例は 109MS302 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、頭部損傷／脳振盪、未確定の出血性血管炎、高コレステロール、及び蛋白尿があった。本事象発現時の併用薬には、レボノルゲストレル／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 9 月 18 日に受け、治験薬最終投与を翌年 8 月 14 日に受けた。治験薬投与を合計で 331 日間受けた。 同年 11 月から翌年 1 月にかけて、本症例に蛋白尿（軽度と評価され、「おそらく関連なし」と判定された）の事象が 3 件発現した。同年 12 月（正確な日付の報告なし）、本症例は血尿及びミクロアルブミン尿（いずれも軽度と評価され、「おそらく関連なし」と判定された）と診断された。翌年 4 月 15 日（210 日目）、本症例はミクロアルブミン尿の検査で入院し、腎下垂症と診断された。翌年 4 月 16 日、分泌 - 排泄レノグラフィーで分泌 - 排泄作用延長が明らかになった。24 時間尿蛋白測定結果は、基準値内であった。翌年 4 月 17 日、Reberg's test で血中及び尿中の正常なクレアチニンレベルが明らかになり、クレアチニンクリアランスは 73 mL/min（基準値：60～120 mL/min）及び尿細管再吸収は 98%であった。翌年 4 月 19 日、プレーン及び IV 尿路造影で 1～2 度の腎下垂症がみつかった。翌年 4 月 22 日の腎超音波検査によると、左腎寸法は 110 × 45 × 19 mm、右腎寸法は 117 × 46 × 18 mm であった。どちらの腎臓も滑らかで、正常な腎盂及び実質構造を有し、高エコー輝度封入体が認められた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、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>尿検査結果は下記のとおりであった：

<table>
<tr><th>日付（試験日）</th><th>尿中微量アルブミン（mg/dL）
基準値：0～1.8</th></tr>
<tr><td>同年 9 月 17 日（ベースライン）</td><td>1.6</td></tr>
<tr><td>同年 12 月 9 日（83 日目）</td><td>4.0</td></tr>
<tr><td>同年 12 月 23 日（97 日目）</td><td>3.2</td></tr>
<tr><td>翌年 3 月 1 日（165 日目）</td><td>2.8</td></tr>
<tr><td>翌年 3 月 31 日（195 日目）</td><td>2.1</td></tr>
<tr><td>翌年 5 月 26 日（251 日目）</td><td>2.0</td></tr>
<tr><td>翌年 8 月 19 日（早期中止）</td><td>1.5</td></tr>
</table>

本事象に対する治療薬の報告はなかった。翌年 4 月 24 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。
翌年 4 月 24 日、本症例で両腎の分泌 - 排泄作用延長を伴う 2 度の腎下垂症が継続中と診断された。本事象に対する治療薬の報告はなく、本事象から報告時に回復していなかった。
治験責任医師は腎下垂症を軽度と評価し、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が、翌年 8 月 14 日に治験薬投与が中止され、本症例は翌年 8 月 14 日に妊娠が確認されたことを理由に翌年 8 月 19 日に本試験を中止した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted] 年 9 月 3 日～ 翌々年* 7 月 11 日 総投与期間：677 日	被験者 ID： 679* 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：本人の器質性無力症性欲求不満を伴う前庭性運動失調性錘体路症候群 MedDRA 用語：前庭性運動失調 SAE 番号：[redacted]BI022243 事象発現までの期間：302 日 RRMS の 3[redacted] 歳男性被験者 679* は、翌年 7 月 1 日に前庭性運動失調と診断された。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられた。 関連する既往歴の報告はなかった。本事象発現時に併用薬の報告はなかった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted]年 9 月 3 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 7 月 11 日に受けた。治験薬投与を合計で 677 日間受けた。 翌年 6 月 29 日、本症例に強いストレスによって引き起こされた可能性のある情動不安定が発現した。翌年 7 月 1 日（302 日目）、本症例は前庭性運動失調のために入院した。 これらの事象に対し、IV pentoxifylline、IV ピラセタム、及び IV ピリドキシンが翌年 7 月 1 日から 10 日間、経口スルピリドが翌年 7 月 1 日から 19 日間投与され、高圧酸素療法が翌年 7 月 8 日から 2 日間及び翌年 7 月 12 日から 5 日間実施された。翌年 7 月 20 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は前庭性運動失調を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。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 7 月 12 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted] 年 9 月 9 日～ 翌々年* 7 月 14 日 総投与期間：674 日	被験者 ID： 680* 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：甲状腺腫瘍（T3N1aM0）（乳頭癌） MedDRA 用語：転移性甲状腺癌* SAE 番号：[redacted]BI040288 事象発現までの期間：91 日 *データベースロック後の Biogen 社による本症例の詳しい審査及び治験責任医師が報告に使用した用語に基づき、本事象の適切な MedDRA コードは「転移性甲状腺癌」ではなく「甲状腺癌第 1 期」であるという治験依頼者意見に達した。 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　680*　は、同年 12 月 8 日に甲状腺癌第 1 期と診断された。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられた。 関連する既往歴の報告はなかった。本事象発現時に併用薬の報告はなかった。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々年 7 月 14 日に受けた。治験薬投与を合計で 674 日間受けた。 同年 9 月 17 日、内分泌学的検査及び甲状腺の超音波検査が実施され、多結節性甲状腺腫が明らかになった。同日、甲状腺機能正常結節性甲状腺腫（軽度と評価され、「関連なし」と判定された）が報告された。同年 11 月 10 日、細胞診で乳頭様甲状腺癌を示唆する濾胞上皮細胞の異型増殖が明らかになった。治験薬投与は同年 11 月 14 日から一時的に中断された。同年 12 月 8 日（91 日目）、本症例は第 1 期甲状腺癌と診断され、外科手術のために入院した。本事象に対し、同年 12 月 11 日に甲状腺摘除が、翌年 1 月 27 日に放射性ヨウ素療法が行われ、翌年 2 月 1 日から経口 levothyroxine 投与が開始された。同年 12 月 17 日、本症例は退院し、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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		治験責任医師は甲状腺癌第 1 期を中等度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象を理由に治験薬投与は同年 11 月 14 日から同年 12 月 18 日まで一時的に中断された。本症例は翌々年 8 月 11 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 17 日～ 翌年*　7 月 4 日 総投与期間：291 日	被験者 ID：　681* 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：胃腸出血 MedDRA 用語：胃腸出血 SAE 番号：[redacted]BI000451 事象発現までの期間：111 日 及び 有害事象：肝右葉の嚢胞 MedDRA 用語：肝嚢胞 事象発現までの期間：134 日 及び SAE：再発寛解型 MS、再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI045174 事象発現までの期間：474 日 及び SAE：再発寛解型 MS、再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI009774 事象発現までの期間：548 日 RRMS の 4[redacted]歳女性被験者　681*　で以下の事象が報告された： ● 翌年 1 月 5 日に GI 出血の SAE ● 翌年 1 月 28 日に肝嚢胞の有害事象

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 3 日に MS 再発の SAE ● 翌々年 3 月 18 日に MS 再発の SAE 本症例は 109MS302 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 17 日に受け、治験薬最終投与を翌年 7 月 4 日に受けた。治験薬投与を合計で 291 日間受けた。 SAE：GI 出血（[redacted]BI000451） 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 111 日間受けていた。 翌年 1 月 5 日（111 日目）、本症例にメレナが発現し、ヘモグロビンに関連しない GI 出血で入院した。治験責任医師によると、本症例の血行動態は安定していた。 入院中、IM ジフェンヒドラミン及び metamizole が 1 日間；経口アミノカプロン酸、IV アスコルビン酸、IM シアノコバラミン、IV ブドウ糖、及び IV インスリンが 3 日間；IM etamsylate 及び menadione が 10 日間；経口オメプラゾールが 21 日間；及び IV 輸液が 6 日間投与された。 翌年 1 月 12 日、本症例は退院した。翌年 1 月 28 日、食道胃十二指腸鏡検査が行われ、組織学的同定を伴わない慢性胃炎所見が得られた。同日、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は、GI 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。本事象を理由に治験薬投与は一時的に中断され（期間の報告なし）、本症例は本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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：肝嚢胞 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 134 日間受けていた。 翌年 1 月 28 日（134 日目）、本症例は肝右葉の嚢胞と診断された。肝機能検査結果は、翌年 3 月 25 日の 1 回の ALP 増加（110 U/L）（基準値：31～106 U/L）を除き、試験を通じて基準値内であった。 本事象に対する治療薬の報告はなく、本事象から報告時に回復していなかった。 治験責任医師は肝嚢胞を軽度と評価し、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、本症例は本試験への参加を継続した。 翌年 7 月 4 日、本症例は生活環境の変化を理由に治験薬投与を中止した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI045174） 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 291 日間受け、治験薬投与中止から 183 日間が経過していた。 翌年 12 月 26 日に本症例に MS 再発が発現し、翌々年 1 月 3 日（474 日目）、本症例はしびれ感、痙直、脱力、疲労、ショック様感覚、及び両下肢の反射亢進の症状で入院した。 本事象に対し、IVMP 及び塩化ナトリウムが 5 日間、IV mildronate 及び pentoxifylline が 12 日間、並びに IM ipidacrine が 5 日間投与された。翌々年 1 月 14 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発現時に既に中止されていたが、本症例は本試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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]BI009774） 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 291 日間受け、治験薬投与中止から 257 日間が経過していた。 翌々年 3 月 14 日に本症例に MS 再発が発現し、翌々年 3 月 18 日（548 日目）に本症例は入院した。 本事象に対し、IVMP が 5 日間、IM トルペリゾンが 10 日間投与された。本事象から翌々年 3 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。 本事象発現時には、既に治験薬投与が中止されていた。本症例は翌々年 8 月 11 日の試験完了まで本試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 11 日～ 翌年*　1 月 5 日 総投与期間：117 日	被験者 ID：　089* 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：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：脳卒中 MedDRA 用語：脳血管発作 SAE 番号：[redacted]BI000407 事象発現までの期間：117 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　089*　において、翌年 1 月 5 日に脳血管発作が発現した。本症例は 109MS302 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、高血圧、高コレステロール血症、能動喫煙、甲状腺機能亢進症、自殺念慮を伴ううつ病、及び帯状疱疹があった。モルヒネ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、levothyroxine、ジクロフェナク、アセトアミノフェン、オメプラゾール、fluoxetine、硫酸鉄、及び dextropropoxyphene／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 9 月 11 日に受け、治験薬最終投与を翌年 1 月 5 日に受けた。治験薬投与を合計で 117 日間受けた。 ベースライン ECG は正常であった。本症例は飲酒をせず、1 日 30 本の喫煙者であった。 同年 12 月 3 日、本症例は嗜眠増加を報告し、脱力は報告しなかった。翌年 1 月 5 日（117 日目）、本症例は脳卒中のために入院した。右側脱力、右側視野欠損、及び不全失語症が発現した。CT 検査で急性梗塞、出血、及び腫瘤の所見は得られなかった。臨床検査によると、第 V 因子ライデン変異及びプロトロンビン変異は陰性で、トロポニン T は 0.01 未満、C 反応性蛋白は 3.6 であった（単位及び基準値の報告なし）。 翌年 1 月 6 日、ECG は正常で、MRI 検査により左大脳半球の頭頂葉及び後頭葉を侵す 2 個の急性梗塞巣が明らかになった。翌年 1 月 9 日、MRA で頚動脈狭窄及び椎骨脳底動脈系の

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		病変は認められなかった。 本事象に対し、経口アセチルサリチル酸投与、言語リハビリテーション及び理学療法が翌年1月7日から（継続中）、作業療法が翌年1月8日から（継続中）実施された。 翌年2月3日、本症例は退院したが、いくらか障害が残った。翌年8月14日、脳卒中による永続的能力障害はあるが本症例の状態は安定していると報告された。本事象から報告時に回復していなかった。 治験責任医師は脳血管発作を重度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象を理由に治験薬投与は翌年1月5日に中止された。本症例は、試験来院が継続できないと感じて本試験を中止した翌年8月12日まで本試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted] 年 11 月 4 日～ 翌々年* 3 月（正確な日付の報告なし） 総投与期間：不明	被験者 ID： 350* 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	有害事象：肝酵素上昇 MedDRA 用語：肝酵素上昇 事象発現までの期間：225 日 及び SAE：胆石症 MedDRA 用語：胆石症 SAE 番号：[redacted]BI039141 事象発現までの期間：393 日 及び SAE：自殺 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：自殺 MedDRA 用語：自殺既遂 SAE 番号：[redacted]BI012780 事象発現までの期間：529 日 RRMS の 2[redacted] 歳男性被験者　350*　で以下の事象が報告された： ● 翌年 6 月 16 日に肝酵素上昇の有害事象 ● 翌年 12 月 1 日に胆石症の SAE ● 翌々年 4 月 16 日に自殺既遂の SAE 本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられた。 関連する既往歴には、胆石症があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted]年 11 月 4 日に受け、治験薬最終投与を翌年 3 月（正確な日付の報告なし）に受けた。治験薬投与を 483～514

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、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>
日間受けた。

<u>有害事象：肝酵素上昇</u>
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 225 日間受けていた。
翌年 6 月 16 日（225 日目）、本症例において肝酵素上昇がみつかった。
本事象に関連する肝機能検査結果を下表に示す：

<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：
3.4～20.5</th></tr>
<tr><td>同年 11 月 4 日
（ベースライン）</td><td>51</td><td>44</td><td>23</td><td>10</td></tr>
<tr><td>翌年 6 月 16 日
（225 日目）</td><td>44</td><td>223</td><td>67</td><td>6</td></tr>
<tr><td>翌年 6 月 23 日
（232 日目）</td><td>45</td><td>405</td><td>111</td><td>8</td></tr>
<tr><td>翌年 7 月 7 日
（246 日目）</td><td>-</td><td>265</td><td>55</td><td>-</td></tr>
<tr><td>翌年 7 月 14 日
（253 日目）</td><td>46</td><td>162</td><td>41</td><td>10</td></tr>
<tr><td>翌年 8 月 11 日
（281 日目）</td><td>47</td><td>75</td><td>27</td><td>7</td></tr>
</table>

本事象に対する治療薬の報告はなく、本事象から翌年 7 月 26 日に回復したと報告された。
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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。本事象を理由に治験薬投与は一時的に中断され（期間の報告なし）、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：胆石症（[redacted]BI039141） 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 393 日間受けていた。 試験登録前の本症例に「時々」軽度の腹痛及び不快感が発現した。翌年 7 月 1 日、軽度の腹痛及び不快感を受けて実施された腹部超音波検査で胆石症が明らかになった。翌年 12 月 1 日（393 日目）、本症例は入院し、翌日に選択的腹腔鏡下胆嚢切除を受けた。治験責任医師は胆石症を既存疾患と判断した。 本症例は翌年 12 月 3 日に退院した。翌年 12 月 7 日、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は、胆石症を軽度と評価し、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、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：自殺既遂（[redacted]BI012780） 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 483～514 日間受け、治験薬投与中止から 15～46 日間が経過していた。 翌々年 4 月 16 日、本症例は自殺した。 治験責任医師は自殺既遂を重度と評価し、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。本事象を理由に治験薬投与は中止され、本症例は本試験を中止した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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～ 翌々年* 7 月 26 日 総投与期間：666 日	被験者 ID： 682* 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（治験実施計画書に規定されていない） MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI021595 事象発現までの期間：585 日 及び SAE：手足の浮腫 MedDRA 用語：末梢性浮腫 SAE 番号：[redacted]BI021595 事象発現までの期間：591 日 及び SAE：徐脈 MedDRA 用語：徐脈 SAE 番号：[redacted]BI021595 事象発現までの期間：591 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者 682* において、以下が診断された： ● 翌々年 5 月 6 日に MS 再発の SAE ● 翌々年 5 月 12 日に報告された末梢性浮腫及び徐脈の SAE これらの事象の発現時、本症例は 109MS302 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、高脂血症があった。MS の前治療歴には、IFNβ-1b の 24 ヵ月間投与（2 年前の 3 月［正確な日付の報告なし］に経済的理由で中止）があった。本症例は、治験薬初

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		回投与を [redacted] 年 9 月 29 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 7 月 26 日に受けた。治験薬投与を合計で 666 日間受けた。 SAE：MS 再発（[redacted]BI021595） 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 585 日間受けていた。 翌々年 5 月 6 日（585 日目）、本症例は両上下肢の痙縮増加を特徴とする MS 再発と診断された。末梢性浮腫及び不眠症の事象が報告されたが、当初、本症例は不眠症の治療（ジアゼパムが翌々年 5 月 6 日から 3 日間、フルラゼパムが翌々年 5 月 9 日から 3 日間投与された）だけを受けた。本症例は翌々年 5 月 12 日に入院した（後述する併発 SAE 参照）。 痙縮に対して経口バクロフェンが入院日から 54 日間、IVMP が翌々年 6 月 1 日から 3 日間、単回経口 prednisone が 2 日間投与された。本症例は翌々年 6 月 10 日に退院し、MS 再発の事象から同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、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：末梢性浮腫及び徐脈（[redacted]BI021595） 本事象発現時の併用薬には、バクロフェン、アミノフィリン、ラニチジン、及びスルファメトキサゾール・トリメトプリムがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 591 日間受けていた。 本症例は喫煙も飲酒もしなかった。ベースライン ECG は正常であった。翌年 9 月 14 日、規定の試験来院中の ECG で 44 bpm の洞性徐脈が明らかになった。翌々年 2 月 18 日には正常

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		化した（68 bpm）。 翌々年 5 月 12 日（591 日目）、本症例は手足の浮腫と徐脈で入院した。本症例は無症候で、血圧に変化は認められず、胸部レギュレーションサーモグラフィで医学的に意義のある所見は認められなかった。翌々年 5 月 23 日に ECG で 47 bpm の洞性徐脈が、翌々年 5 月 30 日に心臓の超音波検査で重大な逆流を伴わない僧帽弁の部分的な線維化が明らかになった。 徐脈に対し、経口アミノフィリンが入院翌日から 52 日間投与された。末梢性浮腫に対する治療薬は報告されなかった。翌々年 5 月 31 日、正常な ECG が記録され、徐脈及び浮腫の事象はいずれも翌々年 6 月 10 日に回復したと報告された。最後の規定の試験来院（翌々年 7 月 27 日）の ECG で、44 bpm の新たな洞性徐脈が明らかになったが、有害事象として報告されなかった。 治験責任医師は末梢性浮腫を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。また徐脈を軽度と評価し、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。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 7 月 27 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 2 日～ 翌々年* 5 月 4 日 総投与期間：672 日	被験者 ID： 683* 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：男性	SAE：胃腸炎 MedDRA 用語：胃腸炎 SAE 番号：[redacted]BI013351 事象発現までの期間：293 日 RRMS の 4[redacted] 歳男性被験者　683* において翌年 4 月 20 日に胃腸炎が発現した。本症例は 109MS302 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、高血圧があった。本事象発現時に併用薬の報告はなかった。MS の前治療歴には、IFNβ-1a の 3 ヵ月間投与（同年 3 月 30 日に忍容性不良により中止）があった。 本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 7 月 2 日に受け、治験薬最終投与を翌々年 5 月 4 日に受けた。治験薬投与を合計で 672 日間受けた。 翌年 4 月 20 日（293 日目）、本症例は疲労し、悪心、嘔吐、脱水、及び下痢を発現した。発熱はなかった。本症例は入院し、ロタウイルス感染による胃腸炎と診断された（便検体がロタウイルス陽性であった）。 本事象に対し、IV hyoscine butylbromide 及びメトクロプラミドが入院日から 2 日間投与された。本症例は翌年 4 月 22 日に退院し、本事象から同日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 5 月 4 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 6 日～ 翌年*　4 月 8 日 総投与期間：246 日	被験者 ID：　684* 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：片頭痛発作 MedDRA 用語：片頭痛 SAE 番号：[redacted]BI042352 事象発現までの期間：145 日 及び SAE：MS 再発 MedDRA 用語：多発性硬化症再発 SAE 番号：[redacted]BI001789 事象発現までの期間：161 日 RRMS の[redacted]歳女性被験者　684*　において、同年 12 月 28 日に片頭痛が、翌年 1 月 13 日に MS 再発が発現した。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、プラセボ群に割り付けられた。 関連する既往歴の報告はなかった。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 8 月 6 日に受け、治験薬最終投与を翌年 4 月 8 日に受けた。治験薬投与を合計で 246 日間受けた。 SAE：片頭痛（[redacted]BI042352） 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 145 日間受けていた。 入院前約 3 週間、本症例に緊張性頭痛が発現したが薬は服用しなかった。同年 12 月 28 日（145 日目）、頭痛がひどくなり、悪心、嘔吐、音恐怖症、及び左側頭痛を伴った。本症例は入院

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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、片頭痛発作と診断された。バイタルサインは不明であった。本症例に片頭痛歴はなかった。 本事象に対し、経口ジクロフェナク、IV ketorolac、及び IV メトクロプラミドが 2 日間投与された。同年 12 月 29 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。退院時のバイタルサインは、血圧が 140/80 mmHg、脈拍が 78 bpm、体温が 36.6°C であった。 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。本事象に対する治験薬の処置はなく、本症例は本試験への参加を継続した。 SAE：MS 再発（[redacted]BI001789） 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 161 日間受けていた。 翌年 1 月 12 日、本症例に左上下肢のしびれ感及び脱力を特徴とする MS 再発が発現した。 翌年 1 月 13 日（161 日目）、本症例は MS 再発のために入院した。Gd 造影 MRI 検査で、増強を伴わない複数の脱髄病巣が明らかになった。 本事象に対し、IVMP が入院日から 6 日間投与された。翌年 1 月 21 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「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 4 月 14 日の同意撤回まで本試験への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 28 日～ 翌年*　12 月 29 日 総投与期間：701 日	被験者 ID：685* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：ヒスパニック系 性別：男性	SAE：感染性胃腸炎 MedDRA 用語：胃腸炎 SAE 番号：[redacted]BI004363 事象発現までの期間：13 日 RRMS の 2[redacted] 歳男性被験者　685*　において同年 2 月 9 日に胃腸炎が発現した。本症例は 109MS302 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、錯感覚があった。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 1 月 28 日に受け、治験薬最終投与を翌年 12 月 29 日に受けた。治験薬投与を合計で 701 日間受けた。 同年 2 月 4 日、本症例は治験薬用量を増やした。治験薬服用から約 8 時間後、頭痛、疲労、腹痛、発熱（39.5°C 超）、両腕の痙攣、胸部圧迫感、1 日 10 回超の水様の下痢が発現した。これらの症状を理由に、同年 2 月 5 日から同年 2 月 27 日まで治験薬投与が中断された。同年 2 月 9 日（13 日目）、本症例は胃腸炎と診断された。 本事象に対し、経口ロペラミドが 2 日間投与された。本事象から同年 2 月 21 日に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「関連あり」と判定した。本事象を理由に治験薬は減量され（正確な日付の報告なし）、本症例は翌々年 1 月 10 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 20 日～ 翌々年* 7 月 20 日 総投与期間：700 日	被験者 ID：　686* 治験実施施設番号：[redacted] 登録時の年齢：2[redacted] 歳 民族／人種：その他 性別：女性	SAE：骨盤内炎症性疾患 MedDRA 用語：骨盤内炎症性疾患 SAE 番号：[redacted]BI001747 事象発現までの期間：510 日 RRMS の 2[redacted] 歳女性被験者 686*　は、翌々年 1 月 11 日に骨盤内炎症性疾患と診断された。本症例は 109MS302 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。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 7 月 20 日に受けた。治験薬投与を合計で 700 日間受けた。 翌々年 1 月 10 日、本症例に腹部不快感が発現し、翌々年 1 月 11 日（510 日目）に入院した。腹部超音波検査及び X 線でそれぞれ卵管及び卵巣の炎症並びに骨盤内炎症が明らかになり、骨盤内炎症性疾患と診断された。 本事象に対して IV メトロニダゾールが 2 日間､経口 amikacin 及び IV ベンジルペニシリンが 3 日間、いずれも入院日から投与された。本症例は翌々年 1 月 13 日に退院し、本事象から同日に回復したと報告された｡入院後も翌々年 1 月 14 日から経口メトロニダゾールが 15 日間、経腟ナイスタチンが 10 日間投与された。 治験責任医師は、骨盤内炎症性疾患を軽度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。本事象を理由に治験薬投与は一時的に中断された（期間の報告なし）。本症例は翌々年 7 月 21 日の試験完了まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted] 年 7 月 3 日～ 同年*　7 月 26 日 総投与期間：24 日	被験者 ID：　342* 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：急性心筋炎 MedDRA 用語：心筋炎 SAE 番号：[redacted]BI023460 事象発現までの期間：25 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：絶対性不整脈 MedDRA 用語：心房細動 事象発現までの期間：25 日 RRMS の 3[redacted] 歳女性被験者　342*　において、同年 7 月 27 日に心筋炎及び心房細動が発現した。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられた。 関連する既往歴には、てんかんがあった。本症例で報告された心臓危険因子には、喫煙があった。本事象発現時の併用薬には、ラモトリギン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 7 月 3 日に受け、治験薬最終投与を同年 7 月 26 日に受けた。治験薬投与を合計で 24 日間受けた。 ベースライン ECG で臨床的に意義のある−45 度超の左脚前枝ヘミブロックが認められた。 同年 7 月 26 日、本症例に 2 件の非重篤てんかん「発作」が発現した。頻脈及び呼吸数増加が発現した。 同年 7 月 27 日（25 日目）、病院の循環器科において本症例に嘔吐及び傾眠が発現した。ECG で「絶対性不整脈」が明らかになった。 臨床検査の結果は、WBC 数が 24.8×10^9/L（基準値の報告なし）、ALT が 117 及び 109 U/L（基準値：3～45 U/L）、並びに AST が 97 及び 98 U/L（基準値：4～34 U/L）であった。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 7 月 28 日の本症例の血圧は 60/40 mmHg であった。本症例は同年 7 月 29 日に心臓病専門病院に搬送され、その際の血圧は 106/61 mmHg、脈拍は 156 bpm であった。同年 7 月 30 日の再検査で WBC 数は 16.0×10^9/L であった。心筋炎と診断された。 本事象に対し、IV prednisone が 2 日間、IV セフタジジム及び IM ゲンタマイシンが 14 日間、経口ジゴキシンが 15 日間、経口アミオダロンが 29 日間、IV メトロニダゾールが 1 日間、SC enoxaparin（正確な期間の報告なし）、経口アルドステロン拮抗薬が 14 日間、経口アセチルサリチル酸及び enalapril（継続中）、経口セフィキシムが 14 日間、経口フロセミド（継続中）、及び経口ベラパミル（継続中）が投与された。 同年 8 月 14 日、本症例は退院し、これらの事象から回復したと報告された。同日の ECG で臨床的に意義のある心機能低下（左脚前枝ヘミブロック及び QTc 延長）が明らかになった。治験責任医師は心房細動及び心筋炎を重度と評価し、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。これらの事象を理由に治験薬投与は同年 7 月 26 日に中止された。 本症例は同年 9 月 10 日の同意撤回まで本試験の追跡調査への参加を継続した。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 12 日～ 翌年*　2 月 23 日 総投与期間：196 日	被験者 ID： 345* 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	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 死亡に至った 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]BI007669 事象発現までの期間：203 日 *データベースロック後、治験責任医師は本事象の報告用語を「腫脹性 MS」に変更した。 RRMS の 5[redacted] 歳女性被験者　345*　において、同年 9 月 7 日に肝障害が、翌年 3 月 2 日に MS 再発が報告された。本症例は 109MS302 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、一過性脳虚血発作、脂肪肝、ジルベール症候群、緑内障、卵円孔開存に対する閉鎖修復術後状態、並びに筋腫に対する子宮摘出及び卵巣摘除術後状態があった。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 8 月 12 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 196 日間受けた。 <u>有害事象：肝障害</u> 本事象発現時の併用薬には、クロピドグレルがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、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>を 27 日間受けていた。
同年 9 月 7 日（27 日目）、肝障害が報告された。
本事象に関連する肝機能検査結果を次表に示す：

<table>
<tr><th>日付（試験日）</th><th>ALP（U/L）
基準値：
35～123</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 8 月 12 日
（ベースライン）</td><td>74</td><td>37</td><td>17</td><td>34</td></tr>
<tr><td>同年 9 月 7 日
（27 日目）</td><td>66</td><td>59</td><td>48</td><td>11</td></tr>
<tr><td>同年 10 月 5 日
（55 日目）</td><td>74</td><td>59</td><td>37</td><td>12</td></tr>
<tr><td>同年 11 月 25 日
（106 日目）</td><td>70</td><td>22</td><td>19</td><td>12</td></tr>
</table>

本事象に対する治療薬の報告はなかった。本事象から同年 11 月 25 日に回復したと報告された。
治験責任医師は肝障害を軽度と評価し、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、本症例は本試験への参加を継続した。
治験薬投与は服薬率不良のために翌年 2 月 23 日に中止された。本症例は本試験の追跡調査への参加を継続した。

SAE：MS 再発（[redacted]BI007669）</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		本事象発現時の併用薬には、dipyramidole／アセチルサリチル酸及びベタヒスチンがあった。本事象発現時、本症例は治験薬投与を 196 日間受け、治験薬投与中止から 7 日間が経過していた。 翌年 3 月 2 日（203 日目）、本症例は MS 再発のために入院した。 治験薬最終投与の約 1 週間後、本症例に嘔吐並びに飲食及び服薬拒絶が発現した。状態が悪化し続け、本症例は脱水、右側不全片麻痺、右顔面脱力、無感情、理解できない構語障害、及び失禁で翌年 3 月 2 日に入院した。その時点での EDSS は 9.0 で、ベースライン EDSS は 5.0 であった。翌年 3 月 3 日の胸部 X 線で肺尖部における斑状胸膜炎及び顕著な心臓周囲肺血管系が明らかになった。治験責任医師によると、翌年 3 月 3 日の MRI 検査で両側の前頭野及び側頭領域に病的増強部分がある急性散在性脳脊髄炎／腫脹性 MS 像が明らかになった。正中線から 4 mm 左方の付随する浮腫の所見も報告された。IVMP 投与が開始され、本症例は安定化した。大脳浮腫のために腰椎穿刺は実施されなかった。追跡調査の MRI 検査で、脳梁吻側における病巣の拡大及び両側基底核を侵す両側前頭部の病巣周囲浮腫が認められた。病巣は右より左の方が大きく、橋及び脳幹部分にまで広がっていた。翌年 3 月 11 日、尿培養が *E. coli* 陽性となり、導尿カテーテルの留置によるものとされた。翌年 3 月 16 日、WBC 数が増加し（33000～75000/μL）、CRP 値が上昇した。血液培養は陰性であった。広域スペクトル抗生物質投与が開始された。その他に入院中、ダルテパリン、マンニトール、テオフィリン、バクロフェン、ラニチジン、コリマイシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、及びピラセタムが投与された。 翌年 3 月 17 日、本症例の神経学的状態が急速に悪化し、昏睡に陥った。緊急の CT 検査で、びまん性脳浮腫及び第 4 脳室への二次性出血が認められた。治験責任医師は、本症例が「脳室内出血を伴う多発性硬化症」により翌年 3 月 17 日に死亡したと報告した。本症例の家族

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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、剖検を拒否した。 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。 本事象発現時には、既に治験薬投与が中止されていた。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted]年 1 月 7 日～ 翌年*　11 月 9 日 総投与期間：672 日	被験者 ID：　687* 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：不正子宮出血 MedDRA 用語：不正子宮出血 SAE 番号：[redacted]BI031609 事象発現までの期間：614 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者　687*　において翌年 9 月 12 日に不正子宮出血が発現した。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられた。 関連する既往歴には、末梢動脈疾患、右脚の静脈瘤及び DVT、糸球体腎炎、パニック発作、及び脂質異常症があった。本事象発現時に併用薬の報告はなかった。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 9 日に受けた。治験薬投与を合計で 672 日間受けた。 同年 9 月 12 日及び翌年 6 月 24 に貧血（いずれも軽度と評価され、「関連あるかもしれない」と判定された）の有害事象が発現し、前者から同年 11 月 12 日に回復し、後者からは報告時に回復していなかった。 翌年 5 月（正確な日付の報告なし）からヘモグロビン低値を伴う経血増加が発現し始めた。検査で 3 個の子宮筋腫が明らかになった。過剰出血に対して経口 lynestrol による治療が開始されたが、不正子宮出血は持続した。 関連する臨床検査結果を下表に示す：

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、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>ヘモグロビン（g/L）
基準値：116～164</th></tr>
<tr><td>同年 1 月 7 日
（ベースライン）</td><td>120</td></tr>
<tr><td>同年 9 月 11 日
（248 日目）</td><td>112</td></tr>
<tr><td>同年 12 月 9 日
（337 日目）</td><td>118</td></tr>
<tr><td>同年 3 月 2 日
（420 日目）</td><td>123</td></tr>
<tr><td>翌年 5 月 26 日
（505 日目）</td><td>115</td></tr>
<tr><td>翌年 8 月 18 日
（589 日目）</td><td>113</td></tr>
<tr><td>翌年 11 月 10 日
（673 日目）</td><td>108</td></tr>
</table>

翌年 9 月 12 日（614 日目）、本症例は不正子宮出血のために入院した。
本事象に対し、翌年 9 月 12 日に子宮頚管拡大及び子宮内掻爬が行われ、翌年 9 月 13 日に子宮アブレーションが行われた。組織学的検査で、粒内嚢胞及び落屑を伴い、合併症を伴わない子宮内膜の過形成が明らかになった。翌年 9 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。
治験責任医師は不正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、本症例は翌年 11 月 19 日の試験完了まで本試験への参加を継続した。
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 8 日～ 同年*　12 月 13 日 総投与期間：340 日	被験者 ID：　344* 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：脳浮腫；昏睡；虚血性脳卒中 試験中止に至った重篤でない有害事象：脳浮腫；昏睡；虚血性脳卒中 MedDRA 用語：脳浮腫；昏睡；虚血性脳卒中 SAE 番号：[redacted]BI041155 事象発現までの期間：342 日 RRMS の 5[redacted] 歳女性被験者　344*　において、同年 12 月 15 日に脳浮腫、昏睡、及び虚血性脳卒中が発現した。本症例は 109MS302 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、左脚の血栓性静脈炎、高コレステロール血症、腎結石症、十二指腸潰瘍、変形性股関節症、L4～L5 の椎間板ヘルニアに対する椎弓間切除術後状態、並びに L5～L6 及び C6～C7 の骨端症があった。本症例で報告された心臓危険因子には、喫煙があった。本事象発現時の関連する併用薬には、acenocoumarol（DVT の既往歴のため）及び IFNβ-1a（事象発現前日に切り替え）があった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted] 年 1 月 8 日に受け、治験薬最終投与を同年 12 月 13 日に受けた。治験薬投与を合計で 340 日間受けた。 同年 12 月 13 日、本症例は MS 疾患進行を理由に治験薬投与を中止し、同年 12 月 14 日に IFNβ-1a による代替的な MS 治療が開始された。 同年 12 月 15 日（342 日目で治験薬投与中止の 2 日後かつ IFNβ-1a 投与開始の 1 日後）、本症例が嘔吐し、転倒した。救急車が呼ばれ、本症例にジアゼパムが投与された。本症例は入院し、CT 検査で虚血性事象が明らかになった。同年 12 月 17 日、本症例は傾眠状態であるが、自発呼吸をしていると報告された。しかし同日、本症例は死亡した。死因は虚血性脳卒中及び脳浮腫による昏睡と判断された。剖検は実施されなかった。 入院中の抗凝固療法についての利用可能なデータはなかった。治験責任医師は、医療記録及

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述一覧

治験薬投与	被験者の詳細	叙述
		び退院報告書の入手を試みたが、本症例の血縁者が提供拒否したため、入手できなかったと報告した。 治験責任医師は脳浮腫、昏睡、及び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。

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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： GA 投与期間： [redacted]年 3 月 17 日～ 翌年*　9 月 28 日 総投与期間：561 日	被験者 ID：　688* 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：ウイルス感染 MedDRA 用語：ウイルス感染 SAE 番号：[redacted]BI023825 事象発現までの期間：136 日 RRMS の 4[redacted] 歳男性被験者　688*　において、同年 7 月 30 日にウイルス感染が発現した。本症例は 109MS302 試験に組み入れられ、GA 群に割り付けられた。 関連する既往歴には、高コレステロール血症があった。本事象発現時の併用薬には、塩化ナトリウムがあった。本症例は、治験薬初回投与を [redacted]年 3 月 17 日に受け、治験薬最終投与を翌年 9 月 28 日に受けた。治験薬投与を合計で 561 日間受けた。 同年 7 月 29 日、本症例に発熱（40°C）、疲労、及び筋肉痛が発現した。発熱に対し、IM metamizole が 1 回投与された。治験薬投与は同年 7 月 29 日から一時的に中断された。同年 7 月 30 日（136 日目）、本症例はウイルス感染のために入院した。入院時の WBC 数は 13.22 IU/L（基準値：4～10 IU/L）であった。同日の胸部 X 線の結果は正常であった。 本事象に対する治療薬は報告されなかったが、発熱に対して経口アセトアミノフェンによる対症療法が行われた。同年 8 月 3 日に治験薬投与が再開された。同年 8 月 4 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。退院時のバイタルサインは、血圧が 110/60 mmHg、脈拍が 78 bpm、体温が 36.7°C であった。同年 9 月 1 日の WBC 数は 4.84×10^9/L であった。 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「おそらく関連なし」と判定した。本事象を理由に治験薬投与が同年 7 月 29 日から同年 8 月 3 日まで中断された。本症例は追跡調査不能となった翌年 11 月 25 日まで本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 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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～ 翌年*　9 月 15 日 総投与期間：301 日	被験者 ID：　689* 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：多発性外傷後軟部組織血腫 MedDRA 用語：外傷性血腫 SAE 番号：[redacted]BI023304 事象発現までの期間：250 日 翌年 7 月 26 日、RRMS の 3[redacted] 歳男性被験者 689*　の胸部、腹部、及び骨盤に外傷性血腫が発現した。本症例は 109MS302 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、右脚骨折歴があった。本事象発現時に併用薬の報告はなかった。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年 9 月 15 日に受けた。治験薬投与を合計で 301 日間受けた。 翌年 7 月 26 日（250 日目）、本症例が自動車事故に遭い、外傷性血腫で入院した。胸部、腹部及び骨盤の X 線は全て正常で、腹部超音波検査で特記すべき所見は認められなかった。 本事象に対し、経口 metamizole が翌年 7 月 26 日に投与された。翌年 7 月 29 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は外傷性血腫を軽度と評価し、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取られなかった。本症例は本試験に参加しないと決め、翌年 9 月 15 日に治験薬投与への同意を撤回し、翌年 9 月 16 日に試験継続への同意を撤回した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.6.5.1.3.10.2-1　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重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 10 日～ 翌々年* 7 月 10 日 総投与期間：669 日	被験者 ID： 690* 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：嵌頓ヘルニア MedDRA 用語：閉塞性ヘルニア SAE 番号：[redacted]BI012460 事象発現までの期間：569 日 RRMS の 4[redacted] 歳女性被験者 690* において、翌々年 4 月 1 日に閉塞性ヘルニアが発現した。本症例は 109MS302 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、動脈性高血圧、虚血性心疾患、脊椎関節症、変形性股関節症、腎結石症、及び C5～C6 椎間板ヘルニアがあった。本事象発現時の併用薬には、ビソプロロール、インダパミド、及び fosinopril があった。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 10 日に受けた。治験薬投与を合計で 669 日間受けた。 翌々年 4 月 1 日（569 日目）、本症例に閉塞性ヘルニアが発現し、本症例は同日入院した。臨床検査結果は、ヘモグロビン 151 g/L、RBC 数 5.1 × 10^{12}/L、ヘマトクリット 0.46、WBC 数 8.7 × 10^{9}/L、AST 47 U/L、ALT 53 U/L、BUN 2.7 mmol、クレアチニン 63.7 µmol/L、及び血清ブドウ糖 6.96 mmol/L であった（全ての検査項目について基準値の報告なし）。 本事象に対し、外科手術が行われ、IV ceftriaxone、SC nadroparin、並びに経口クロニジン、ケトプロフェン、及びオメプラゾールが入院日から 8 日間投与された。翌々年 4 月 8 日、本症例は退院し、本事象から回復したと報告された。 治験責任医師は閉塞性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。本事象を理由に治験薬投与は一時的に中断され（期間の報告なし）、本症例は翌々年 8 月 1 日の試験完了まで本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

2.7.6.5.1.4 109MS305 試験（パート 1）

記載箇所：[5.3.5.1-4]

2.7.6.5.1.4.1 試験方法の要約

表 2.7.6.5.1.4.1-1 試験方法の要約

項目	内容
治験の標題	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of BG00012 in Subjects From the Asia-Pacific Region and Other Countries With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： ● 再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者（アジア地域の患者を含む）を対象に、投与 12、16、20、及び 24 週目に実施する 4 回の磁気共鳴画像（MRI）検査結果をプラセボと比較し、炎症性病巣の活動性（ガドリニウム［Gd］造影病巣）に対する BG00012 の効果を評価する。 副次目的： プラセボと比較し、以下の項目に対する 24 週間の BG00012 投与の効果を明らかにする。 ● 投与 24 週目までにおけるベースライン時からの新規 Gd 造影病巣の累積数の減少 ● 投与 24 週目におけるベースライン時からの MRI 上の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の減少 追加目的： ● BG00012 の安全性及び忍容性 ● 投与 24 週目におけるベースライン時からの新規 T1 低信号病巣の総数の変化に及ぼす、プラセボとの比較による BG00012 の効果 ● 治験実施計画書の定義による再発における年間再発率（ARR）に及ぼす、プラセボとの比較による BG00012 の効果 ● 治験実施計画書の定義による再発がみられた被験者の割合に及ぼす、プラセボとの比較による BG00012 の効果 ● 投与 12 週目及び 24 週目における総合障害度評価尺度（EDSS）に及ぼす、プラセボとの比較による BG00012 の効果 ● 静注ステロイド療法を要した再発数に及ぼす、プラセボとの比較による BG00012 の効果 ● 投与 24 週目までの多発性硬化症（MS）に関連した入院数に及ぼす、プラセボとの比較による BG00012 の効果 ● 被験者の健康状態の全般的印象を評価する視覚評価法（VAS）に及ぼす、プラセボとの比較による BG00012 の効果

項目	内容
	● Short Form (36) Health Survey（SF-36）に及ぼす、プラセボとの比較による BG00012 の効果 ● Euro QoL -5 Dimensions（EQ-5D）に及ぼす、プラセボとの比較による BG00012 の効果 ● Multiple Sclerosis Impact Scale-29（MSIS-29）に及ぼす、プラセボとの比較による BG00012 の効果 ● 仕事の生産性及び活動障害（WPAI）に及ぼす、プラセボとの比較による BG00012 の効果
治験方法	本試験は、RRMS 患者（アジア地域及び他の国々の患者を含む）を対象に BG00012 の有効性及び安全性を評価するために計画された多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験である。本試験は、24 週間の二重盲検プラセボ対照投与期（パート 1）とその完了後に最長 4.5 年間の長期安全性非盲検投与期（パート 2）の 2 つのパートに分けて実施されており、本報告書作成時点で進行中の試験である。本試験の総括報告書はパート 1 の方法と結果について要約している。 試験の組入れ基準を満たした被験者は、BG00012 240 mg（BG00012 120 mg カプセル 2 個）又はプラセボを 1 日 2 回（BID）投与する群に 1：1 の比で無作為割付けした。無作為化は国ごとに層別化した。本試験のパート 1 における二重盲検投与期間は 24 週間とした。パート 2 に登録された被験者は投与 24 週目の来院後、非盲検の BG00012 投与を継続した。パート 2 に登録しなかった被験者は 12 週間の安全性追跡調査期間に移行し、治験薬の投与中止後 12 週目に試験終了時来院／最終安全性追跡調査来院を実施した。
治験の対象	RRMS 患者（アジア地域の患者を含む）
全ての選択基準	(1) 本試験の目的及びリスクを理解する能力があり、試験参加について文書による同意が得られており、国及び現地の規則に従って被験者の健康情報（PHI : protected health information）を用いることを了承している者 (2) アジア地域（アジア諸国出身）又はその他の国に居住する男女で、同意取得時に 18 歳以上 55 歳以下の者 (3) McDonald の診断基準改訂版 1～4 の定義に従い、RRMS と診断されている者（Polman et al., 2005）。その他の全ての神経疾患の可能性が合理的に除外されていること。 (4) 治験薬割付け前のいずれかの時点で、MS に一致する病巣を示す MRI 画像がある者 (5) EDSS が 0.0 以上 5.0 以下である者 (6) 治験薬割付け前 12 ヵ月以内に、再発が 1 回以上認められている又は治験薬割付け前 6 週間以内に実施された MRI 上に Gd 造影病巣の証拠が認められる疾患活動性を有する者

項目	内容
	(7) 試験中、有効な避妊法を使用し、本試験参加中及び最後の治験薬投与後 12 週間避妊を継続でき、それに同意できる、子どもを持つ可能性のある男性及び女性。本試験の避妊要件に関する詳細は、治験実施計画書 10.5.3 項を参照すること。
全ての除外基準	既往歴 (1) 一次進行性、二次進行性、又は進行性再発性 MS 患者（Lublin と Reingold の臨床的分類［Lublin and Reingold, 1996］による）。これらの病態は、3 ヵ月間以上の持続的な臨床的増悪が認められることが要件となる。これらの病態を有する被験者は再発を伴う場合もあるが、臨床的な安定期や臨床的改善が認められないことにより、RRMS 患者と鑑別される。 (2) 視神経脊髄炎（NMO）の診断又は既往歴がある者（3 椎体以上の長大な脊髄病巣が検出された場合、抗アクアポリン 4（AQP4）抗体検査で陽性の検査結果の既往がある場合など） (3) 治験薬割付け前 50 日以内に再発が認められた者又は治験薬割付け前に患者が以前の再発から安定していない者 (4) 悪性腫瘍の病歴がある者。ただし、スクリーニング前に基底細胞癌を完全に切除した被験者は適格とした。 (5) 重度のアレルギー又はアナフィラキシー反応の病歴若しくは既知の薬物過敏症がある者 (6) 臨床的に重大な心血管疾患、肺疾患、消化器疾患、皮膚疾患、精神疾患、神経疾患（MS 以外）、又は本試験の参加に適さないと判断されるその他の主要な疾患の病歴がある者 (7) 重大な内分泌、血液、肝臓、免疫、代謝、泌尿器、腎臓の疾患、又は本試験の参加に適さないと判断されるその他の主要な疾患を示唆する臨床検査異常の病歴がある者 (8) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染歴がある者 (9) C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体又は B 型肝炎ウイルス（B 型肝炎表面抗原［HbsAg］又は B 型肝炎コア抗体［HbcAb］が陽性であると定義する）の陽性歴がある、若しくはスクリーニング時に陽性の検査結果が得られた者 (10) 治験責任医師の判断に基づき、治験薬割付け前 2 年以内に薬物又はアルコールの乱用歴がある者 (11) スクリーニング時に、以下のいずれかの血液学的検査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／血清グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ（ALT/SGPT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ／血清グルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（AST/SGOT）、又は γ-グルタミル–トランスフェラーゼ

項目	内容
	（GGT）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/L 超又は 0.7 GI/L 超 (12) スクリーニング時に、以下のいずれかの尿検査異常が認められ、約 2 週間後の尿検査でも確認された者 ● 蛋白尿（1+以上） ● 血尿、原因が既知のものを除く。 ● 糖尿、原因が既知のものを除く。 注：スクリーニング時に陽性反応を示し、原因が既知である場合（血尿時の月経又は尿路感染症、若しくは糖尿症例での最近のステロイド使用又は血清グルコース値上昇によるものなど)、再検査は不要とした。 治療歴 (13) 過去に BG00012 又は Fumaderm®（フマル酸エステル）の投与を受けたことがある者 (14) 過去に以下のいずれかの投与を受けたことがある者 ● 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 ● 治療用モノクローナル抗体、ただしナタリズマブを除く（除外基準(16)参照） (15) 治験薬割付け前 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 (16) 治験薬割付け前 6 ヵ月以内に以下のいずれかの薬剤又は処置による治療歴がある者 ● 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 ● フィンゴリモド ● ミコフェノール酸モフェチル ● laquinimod ● 免疫グロブリン静注 ● 血漿浄化療法又は血球成分除去療法 (17) 治験薬割付け前 3 ヵ月以内に以下のいずれかの治療歴がある者 ● インターフェロン α（IFNα） ● インターフェロン β（IFNβ） ● グラチラマー酢酸塩（GA）

項目	内容
	(18) 治験薬割付け前 50 日以内に、以下のいずれかの薬物治療を受けた者 ● ステロイド静脈内投与又はコルチコステロイド経口投与（コルチコステロイド作用を有する薬剤［低用量 naltrexone など］） ● 4-aminopyridine 又は関連製剤の新規投与若しくは用量変更 (19) 治験薬割付け前 6 ヵ月以内に別の治験薬の投与又は治験目的で使用する既承認薬の投与を受けた者 (20) 治験実施計画書 7.6.4 項に規定されている未承認薬・民間薬・漢方薬を治験薬割付け時点で使用しているか、継続使用が予測される者 その他 (21) 本試験期間中に妊娠することを既に予定している女性又は授乳中の女性、若しくは現在妊娠中又は授乳中の女性 (22) 現在別の治験に登録しているか又は治験薬割付け前 6 ヵ月以内に他の治験に参加していた者 (23) 治験実施計画書の規定を遵守することに同意しない又は同意することができない者（治験実施計画書を遵守する能力に影響を及ぼすことが予想される［身体的、精神的、又は社会的］状態が認められる者を含む） (24) その他の理由により、治療担当神経内科医又は Biogen 社若しくは両者に、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： パート 1：約 202 例 ［目標症例数の設定根拠］ 投与 24 週目までの新規 Gd 造影病巣の累積数のプラセボ群の平均値と比較して、BG00012 群では 60%以上減少するという治療効果を約 80%の検出力で示すことができる症例数は 101 例であった。この症例数の計算では、MRI 検査を 4 回（投与 12、16、20、及び 24 週目）実施し、そこから Gd 造影病巣の累積数を求め、両側有意水準を 0.05 とし、Satterthwaite の方法による等しい平均値の 2 群の t 検定に基づくこと（不等分散）を前提とした。プラセボ群の平均及び標準偏差（SD）の推定値は、BG00012 に関する第 II 相試験である C-1900 試験のデータに基づいている。また、脱落率を 15%と仮定し、計算に含めた。 組入れ例数： パート 1：225 例（プラセボ群：113 例、BG00012 群：112 例） 総投与症例数： パート 1：224 例（プラセボ群：113 例、BG00012 群：111 例）

項目	内容
	ITT 解析対象集団（無作為割付けを行い、1 回以上の治験薬の投与を受けた全ての被験者）： パート 1：224 例（プラセボ群：113 例、BG00012 群：111 例） 人種別：アジア人（プラセボ群：72 例、BG00012 群：70 例） 東欧人（プラセボ群：41 例、BG00012 群：41 例） 国別： 国内（プラセボ群：58 例、BG00012 群：56 例） 国外（プラセボ群：55 例、BG00012 群：55 例） 有効性評価可能集団（ITT 解析対象集団のうち、投与 12、16、20、24 週目の全ての時点で MRI 評価が実施された被験者）： パート 1：189 例（プラセボ群：96 例、BG00012 群：93 例） 安全性解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者）： パート 1：224 例（プラセボ群：113 例、BG00012 群：111 例）
被験薬/ロット番号	BG00012 は、腸溶コーティングマイクロ錠を青色と白色のゼラチン硬カプセルに充填した経口製剤として提供した。BG00012 の各カプセルにフマル酸ジメチル（DMF）が 120 mg 含有されている。 投与方法： パート 1：最初の 1 週間は BG00012 120 mg カプセル 1 個を BID 経口投与し、パート 1 の投与 8 日目に 1 日量を増量し、BG00012 120 mg カプセル 2 個を BID 経口投与した。 ロット番号： パート 1：[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]
対照薬/ロット番号	本試験用のプラセボは、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として提供した。プラセボでは、フマル酸ジメチル（DMF）をラクトース一水和物に置き換えて総重量を維持した。 投与方法： パート 1：最初の 1 週間はプラセボカプセル 1 個を BID で経口投与し、投与 8 日目に 1 日量を増量し、プラセボカプセル 2 個を BID で経口投与した。 ロット番号： パート 1：[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]
投与期間	パート 1 における二重盲検投与期間は 24 週間とし、その後パート 2 に登録しなかった被験者に対して安全性追跡調査来院（最終投与後 12 週間）

項目	内容
	まで追跡調査を実施した。治験薬投与の投与を中止した被験者は治験実施計画書に従って投与 24 週目まで評価を継続した。 パート 1 の試験期間：28～52 週間（リンパ球数の異常な減少が認められた被験者の追加の安全性追跡調査のため、試験期間を 28 週間又は 40 週間から 28～52 週間に変更した。）
評価項目	パート 1： 主要評価項目：投与 12、16、20、及び 24 週目に実施する 4 回の MRI 検査で観察される新規 Gd 造影病巣の総数とし、この 4 回の MRI 検査の合計値として算出した。 副次評価項目：MRI パラメーター ● 投与 24 週目までにおけるベースライン時からの新規 Gd 造影病巣の累積数 ● 投与 24 週目におけるベースライン時からの新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数 その他の評価項目： ● 安全性パラメーター 　● 試験治療下で発現した有害事象の発現率 　● 試験治療下で発現した重篤な有害事象（SAE）の発現率 　● 臨床検査値（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、顕微鏡検査を含む］、尿細胞診、脂質プロファイル）の推移 　● 臨床的に重要なバイタルサイン（体温、脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧）の変化 　● 臨床的に重要な 12 誘導心電図（ECG）の変化 　● 身体検査、神経学的検査、並びに併用薬及び併用処置のモニタリング ● 追加評価項目：MRI 評価項目 　● 投与 24 週目におけるベースライン時からの新規 T1 低信号病巣数 　● 投与 24 週目における Gd 造影病巣数 ● 追加評価項目：臨床評価項目 　● 治験実施計画書の定義による再発の ARR 　● 治験実施計画書の定義による再発がみられた被験者の割合 　● 静注ステロイド療法を要した治験実施計画書の定義による再発数 　● 投与 12 週目及び 24 週目の EDSS 及びベースライン時からの EDSS の変化 　● 投与 24 週目までの MS に関連した入院数 ● 追加評価項目：QOL 評価項目 　● 健康状態の全般的印象を評価する VAS スコアのベースライン時からの変化

項目	内容
	● SF-36 の変化 ● EQ-5D の変化 ● MSIS-29 の変化 ● WPAI の変化
解析方法	パート 1： 主要有効性評価項目は、投与 12、16、20、及び 24 週目に実施する 4 回の MRI 検査で観察される新規 Gd 造影病巣の総数とし、この 4 回の MRI 検査の合計値として算出した。その値は各投与群についての要約統計量（平均値、SD、中央値、及び範囲）を用いて要約した。概要表には補完した欠測値の有無別で示した。新規 Gd 造影病巣の総数の BG00012 群とプラセボ群間の比較は、地域（国内／国外）及びベースライン時の Gd 造影病巣数で調整し、負の二項回帰を用いて解析した。負の二項回帰モデルより求めた平均病巣数の比（BG00012／プラセボ）及び 95%信頼区間（95% CI）並びに治療効果（平均病巣数における減少率%）も算出した。以下の 3 つの感度分析を実施した。 (1) Wilcoxon 順位和検定を用いて、BG00012 群とプラセボ群の新規 Gd 造影病巣数を比較した。 (2) 投与後のいずれかの時点での MRI 検査において、新規 Gd 造影病巣数が 30 個超の被験者及び抗 AQP4 抗体陽性の被験者を除外した。 (3) 来院時の妥当な測定値があり、その直前及び直後に欠測値がある場合にその来院時の欠測値に対する外挿値を用いる代替補完方法の影響を検討した。 副次評価項目は、投与 24 週目までにおけるベースライン時からの新規 Gd 造影病巣の累積数、投与 24 週目におけるベースライン時からの新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数とした。副次評価項目に対する解析方法は負の二項回帰などであった。感度分析は、投与後のいずれかの時点での MRI 検査において、新規 Gd 造影病巣数が 30 個超の被験者及び抗 AQP4 抗体陽性の被験者を除外して副次評価項目に対して実施した。
治験責任医師	[redacted] [redacted] 他
治験実施医療機関	[redacted]、計 54 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［パート 1］）
試験進行状況	完了（報告日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［パート 1］）

2.7.6.5.1.4.2 被験者の内訳

本試験パート 1 における被験者の内訳を表 2.7.6.5.1.4.2-1 に示す。

5 ヵ国の 54 施設において、225 例を組み入れた。224 例（日本［114 例］、韓国［20 例］、台湾

［8 例］、チェコ［42 例］、及びポーランド［40 例］）が 1 回以上の治験薬の投与を受けた（ITT 解析対象集団［プラセボ群：113 例、BG00012 群：111 例］）。

表 2.7.6.5.1.4.2-1　被験者の内訳

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	Total
Number of subjects randomized	113	112	225
Number of subjects dosed in Part I	113 (100)	111 (100)	224 (100)
Number of subjects who completed study drug in Part I	107 (95)	105 (95)	212 (95)
Number of subjects who discontinued study drug in Part I	6 (5)	6 (5)	12 (5)
Adverse event	3 (3)	1 (<1)	4 (2)
Lost to follow-up	0	0	0
Consent withdrawn	3 (3)	1 (<1)	4 (2)
Investigator decision	0	0	0
Subject non-compliance	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	4 (4)	4 (2)
Unknown	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-ACCTSUBJ.SAS　　DATE: 25SEP2015

表 2.7.6.5.1.4.2-1　被験者の内訳

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	Total
Number of subjects who completed study in Part I	108 (96)	105 (95)	213 (95)
Number of subjects who withdrew from study in Part I	5 (4)	6 (5)	11 (5)
Adverse event	2 (2)	1 (<1)	3 (1)
Lost to follow-up	0	0	0
Consent withdrawn	3 (3)	1 (<1)	4 (2)
Investigator decision	0	0	0
Subject non-compliance	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	4 (4)	4 (2)
Unknown	0	0	0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-ACCTSUBJ.SAS　　DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 10

2.7.6.5.1.4.3 登録中止の内訳

投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群及び BG00012 群でそれぞれ 5%であった。中止のパターンには投与群間に重要な差はみられなかった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者数は、プラセボ群で 3 例、BG00012 群で 2 例であった（BG00012 群の 2 例中 1 例については、胃腸不耐性の事象が「有害事象」ではなく「その他」に分類されていた）。さらに、プラセボ群の 3 例及び BG00012 群の 1 例は、同意の撤回により治験薬の投与を中止した。BG00012 群で最も多くみられた治験薬の投与中止理由は、「その他」であった（プラセボ群の 0 例に対して 4 例）。「その他」の内訳は、尿妊娠反応陽性、胃腸不耐性、台湾への転居、及び血漿交換であった。

治験薬の投与を中止した被験者のうち、プラセボ群の 1 例を除く全例が試験完了前に試験への参加を中止した。

2.7.6.5.1.4.4 被験者の背景

2.7.6.5.1.4.4.1 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 2.7.6.5.1.4.4.1-1 に示す。

人口統計学的特性、ベースライン時の MS の疾患特性、並びに MS の治療歴は、ITT 解析対象集団内の投与群及び分析した主要部分集団（アジア人、日本人、及び東欧人被験者）を通じて同様であった。

ITT 解析対象集団の 72%は女性であった。年齢の範囲は 20～56 歳（平均値：36.7 歳）であり、被験者の 65%が 40 歳未満であった。年齢の中央値は、投与群を通じて同程度であった（36.0～37.0 歳）。アジア人被験者（63%）が東欧人被験者（37%）より多く、この試験の被験者の 51%が日本人被験者であった。体重の平均値は 63.86 kg、BMI の平均値は 23.1 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.5.1.4.4.1-1　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	Total
Number of subjects in ITT population	113 (100)	111 (100)	224 (100)
Age (yrs)			
18-19	0	0	0
20-29	23 (20)	20 (18)	43 (19)
30-39	57 (50)	45 (41)	102 (46)
40-49	29 (26)	37 (33)	66 (29)
50-55	3 (3)	9 (8)	12 (5)
>55	1 (<1)	0	1 (<1)
n	113	111	224
Mean	36.0	37.3	36.7
SD	7.46	8.27	7.88
Median	36.0	37.0	36.0
Min, Max	20, 56	20, 55	20, 56
<40	80 (71)	65 (59)	145 (65)
>=40	33 (29)	46 (41)	79 (35)
Gender			
Male	29 (26)	33 (30)	62 (28)
Female	84 (74)	78 (70)	162 (72)

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-DEMO-ITT.SAS　　DATE: 25SEP2015

表 2.7.6.5.1.4.4.1-1　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	Total
Country			
Czech Republic	21 (19)	21 (19)	42 (19)
Japan	58 (51)	56 (50)	114 (51)
Korea	10 (9)	10 (9)	20 (9)
Poland	20 (18)	20 (18)	40 (18)
Taiwan	4 (4)	4 (4)	8 (4)
Region			
Asia-Pacific Region	72 (64)	70 (63)	142 (63)
Eastern Europe	41 (36)	41 (37)	82 (37)
Region			
Japan	58 (51)	56 (50)	114 (51)
Non-Japan	55 (49)	55 (50)	110 (49)
Height (cm)			
n	111	110	221
Mean	165.5	165.5	165.5
SD	10.24	9.77	9.99
Median	164.0	164.8	164.0
Min, Max	145, 197	146, 198	145, 198

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-DEMO-ITT.SAS　　DATE: 25SEP2015

表 2.7.6.5.1.4.4.1-1　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

Page 3 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	Total
Weight (kg)			
n	113	111	224
Mean	63.42	64.30	63.86
SD	15.510	15.641	15.546
Median	61.00	59.80	60.00
Min, Max	41.7, 116.0	36.7, 110.0	36.7, 116.0
Body mass index (kg/m^2)			
n	111	110	221
Mean	22.99	23.21	23.10
SD	4.293	4.097	4.189
Median	22.11	22.36	22.21
Min, Max	16.0, 37.9	14.6, 39.0	14.6, 39.0

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-DEMO-ITT.SAS　　DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 11

2.7.6.5.1.4.4.2 ベースラインの疾患特性

2.7.6.5.1.4.4.2.1 EDSS

ITT 解析対象集団の本試験（パート 1）登録時の EDSS スコアを表 2.7.6.5.1.4.4.2.1-1 に示す。

ITT 解析対象集団におけるベースライン時の EDSS スコアの平均値（SD）は 2.0（1.3）であった。被験者の 37%では、ベースライン時の EDSS スコアが 2.0 を超えていた。ベースライン時の EDSS スコアの平均値は、プラセボ群で 1.9、BG00012 群で 2.2 であった。両投与群のスコアの範囲は、0～5 であった。日本人、アジア人（日本人を除く）、日本人以外の被験者におけるベースライン時の EDSS スコアの平均値は、それぞれ 1.8、1.9、及び 2.3 であった。

表 2.7.6.5.1.4.4.2.1-1　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	Total
Number of subjects in ITT population	113 (100)	111 (100)	224 (100)
EDSS score			
0	12 (11)	14 (13)	26 (12)
1.0	32 (28)	11 (10)	43 (19)
1.5	10 (9)	18 (16)	28 (13)
2.0	23 (20)	22 (20)	45 (20)
2.5	9 (8)	12 (11)	21 (9)
3.0	8 (7)	9 (8)	17 (8)
3.5	9 (8)	9 (8)	18 (8)
4.0	4 (4)	6 (5)	10 (4)
4.5	2 (2)	8 (7)	10 (4)
5.0	4 (4)	2 (2)	6 (3)
>5.0	0	0	0
<=2.0	77 (68)	65 (59)	142 (63)
>2.0	36 (32)	46 (41)	82 (37)

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

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-BASEDSS.SAS　　DATE: 25SEP2015

表 2.7.6.5.1.4.4.2.1-1　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	Total
n	113	111	224
Mean	1.91	2.17	2.04
SD	1.256	1.323	1.293
Median	2.00	2.00	2.00
Min, Max	0.0, 5.0	0.0, 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/109MS305/PART1/T-BASEDSS.SAS　　DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 12

2.7.6.5.1.4.4.2.2 McDonald の診断基準

ITT 解析対象集団のベースライン時における McDonald の診断基準改訂版による評価の結果を表 2.7.6.5.1.4.4.2.2-1 に示す。

スクリーニング時点で、被験者の 82%が McDonald の診断基準 1 に基づき MS と診断され、被験者の 10%、5%、3%がそれぞれ診断基準 2、3、4 に基づき MS と診断された。

表 2.7.6.5.1.4.4.2.2-1　ベースライン時の McDonald の診断基準改訂版による評価の結果（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	Total
Number of subjects in ITT population	113 (100)	111 (100)	224 (100)
McDonald criteria			
1(a)	91 (81)	93 (84)	184 (82)
2(b)	12 (11)	11 (10)	23 (10)
3(c)	6 (5)	5 (5)	11 (5)
4(d)	4 (4)	2 (2)	6 (3)

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: BG12MS/109MS305/PART1/T-MCD.SAS　　DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 13

2.7.6.5.1.4.4.2.3 MS 既往歴及び再発歴

ITT 解析対象集団の本試験登録前の MS 既往歴を表 2.7.6.5.1.4.4.2.3-1 に、再発歴を表 2.7.6.5.1.4.4.2.3-2 に示す。

ITT 解析対象集団における MS 症状の初発からの平均罹患期間は 6.9 年（範囲：0～39 年）であり、MS 確定診断からの平均期間は 4.5 年（範囲：0～20 年）であった。

試験参加前 12 ヵ月間の平均再発回数は 1.4 回であった。被験者の 2%では MS の再発がなく、62%では 1 回、31%では 2 回、約 4%では 3 回以上の再発がみられた。

表 2.7.6.5.1.4.4.2.3-1　ベースライン時の MS 既往歴（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	Total
Number of subjects in ITT population	113 (100)	111 (100)	224 (100)
Time since first MS symptoms (yrs)			
n	113	111	224
Mean	6.7	7.1	6.9
SD	5.72	5.91	5.81
Median	6.0	6.0	6.0
Min, Max	0, 39	0, 27	0, 39
Time since diagnosis of MS (yrs)			
n	113	111	224
Mean	3.9	5.0	4.5
SD	3.84	5.62	4.82
Median	4.0	3.0	3.0
Min, Max	0, 14	0, 20	0, 20

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-MSHIST.SAS　　DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 14

表 2.7.6.5.1.4.4.2.3-2　MS 再発歴（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	Total
Number of subjects in ITT population	113 (100)	111 (100)	224 (100)
Number of relapses within the previous 3 years			
0	2 (2)	1 (<1)	3 (1)
1	39 (35)	32 (29)	71 (32)
2	30 (27)	35 (32)	65 (29)
3	24 (21)	23 (21)	47 (21)
>= 4	17 (15)	20 (18)	37 (17)
Unknown	1 (<1)	0	1 (<1)
n	112	111	223
Mean	2.3	2.5	2.4
SD	1.49	1.67	1.58
Median	2.0	2.0	2.0
Min, Max	0, 8	0, 11	0, 11

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-RELHIST.SAS　　DATE: 25SEP2015

表 2.7.6.5.1.4.4.2.3-2　MS 再発歴（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	Total
Number of relapses within the past 12 months			
0	3 (3)	2 (2)	5 (2)
1	71 (63)	67 (60)	138 (62)
2	35 (31)	34 (31)	69 (31)
3	3 (3)	7 (6)	10 (4)
>= 4	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
n	113	111	224
Mean	1.4	1.4	1.4
SD	0.67	0.68	0.68
Median	1.0	1.0	1.0
Min, Max	0, 5	0, 4	0, 5
Time since most recent pre-study relapse in months			
n	113	111	224
Mean	6.4	5.5	5.9
SD	6.53	4.71	5.71
Median	5.0	4.0	4.0
Min, Max	1, 54	1, 43	1, 54

NOTE: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-RELHIST.SAS　　DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 15

2.7.6.5.1.4.4.2.4 MRI 評価

ITT 解析対象集団のベースライン時の MRI 評価の結果を表 2.7.6.5.1.4.4.2.4-1 に示す。

ベースライン時の Gd 造影病巣数の平均値（SD）は、1.5（4.1）個であった。ベースライン時の T2 高信号病巣容積の平均値（SD）は、7.4（9.1）cm^3 であった。

ITT 解析対象集団のベースライン時の MRI パラメーターは、RRMS の被験者集団を代表するものであり、全般的に 2 投与群間で同様であった。

表 2.7.6.5.1.4.4.2.4-1　ベースライン時の MRI 評価（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	Total
Number of subjects in ITT population	113 (100)	111 (100)	224 (100)
Number of Gd lesions			
0	66 (58)	70 (63)	136 (61)
1-4	35 (31)	30 (27)	65 (29)
5-8	6 (5)	6 (5)	12 (5)
>=9	6 (5)	5 (5)	11 (5)
Unknown	0	0	0
n	113	111	224
Mean	1.5	1.6	1.5
SD	3.17	4.91	4.11
Median	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 18	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.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-BASE-MRI.SAS　　DATE: 25SEP2015

表 2.7.6.5.1.4.4.2.4-1　ベースライン時の MRI 評価（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	Total
Volume of T2 lesions (cm^3)			
0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
>0 - 1.548 (Q1)	28 (25)	27 (24)	55 (25)
>Q1 1.548 - 3.9885 (Q2)	24 (21)	31 (28)	55 (25)
>Q2 3.9885 - 9.2615 (Q3)	28 (25)	27 (24)	55 (25)
>Q3 9.2615 - 61.66 (Max)	31 (27)	24 (22)	55 (25)
Unknown	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
n	112	110	222
Mean	8.1652	6.7016	7.4400
SD	10.25510	7.73134	9.10168
Median	4.2090	3.3875	3.9800
Min, Max	0.000, 61.660	0.000, 30.979	0.000, 61.660

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Quartiles are based on lesion volume data among values greater than zero for the total patient population.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-BASE-MRI.SAS　　DATE: 25SEP2015

表 2.7.6.5.1.4.4.2.4-1　ベースライン時の MRI 評価（ITT 解析対象集団）

Page 3 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	Total
Volume of T1 hypointense lesions (cm^3)			
0	4 (4)	5 (5)	9 (4)
>0 - 0.235 (Q1)	27 (24)	27 (24)	54 (24)
>Q1 0.235 - 1.119 (Q2)	25 (22)	28 (25)	53 (24)
>Q2 1.119 - 2.97 (Q3)	31 (27)	22 (20)	53 (24)
>Q3 2.97 - 28.735 (Max)	25 (22)	28 (25)	53 (24)
Unknown	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
n	112	110	222
Mean	2.4011	2.1880	2.2955
SD	4.16231	3.07797	3.65864
Median	1.0990	0.9155	0.9815
Min, Max	0.000, 28.735	0.000, 17.113	0.000, 28.735

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Quartiles are based on lesion volume data among values greater than zero for the total patient population.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-BASE-MRI.SAS　　DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 16

2.7.6.5.1.4.4.3 前治療及び併用療法

2.7.6.5.1.4.4.3.1 前治療

ITT 解析対象集団の本試験登録時の MS 治療歴を表 2.7.6.5.1.4.4.3.1-1 に示す。

試験参加前に被験者の 49%は承認された疾患修飾療法（IFNβ、GA、フィンゴリモド、又はナタリズマブ）による治療を受けていた。被験者の 57%は 1 種類以上の薬剤を用いた MS の前治療を受けていた。最も多く使用された薬剤は IFNβ-1a（25%）であり、以下、IFNβ-1b（22%）、フィンゴリモド（7%）、GA（5%）、ナタリズマブ（2%）、IFNβ（1%未満）の順であった。

表 2.7.6.5.1.4.4.3.1-1　MS 治療歴（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	Total
Number of subjects in ITT population	113 (100)	111 (100)	224 (100)
Number of subjects who took any prior MS medication	64 (57)	63 (57)	127 (57)
GLATIRAMER ACETATE	7 (6)	4 (4)	11 (5)
INTERFERON BETA-1A	24 (21)	32 (29)	56 (25)
INTERFERON BETA-1B	26 (23)	23 (21)	49 (22)
INTERFERON BETA	1 (<1)	0	1 (<1)
FINGOLIMOD	6 (5)	10 (9)	16 (7)
NATALIZUMAB	3 (3)	1 (<1)	4 (2)
Any of the above MS medications	56 (50)	53 (48)	109 (49)
Other	20 (18)	27 (24)	47 (21)
AZATHIOPRINE	3 (3)	4 (4)	7 (3)
BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	0	1 (<1)	1 (<1)
IMMUNOGLOBULIN G HUMAN	0	1 (<1)	1 (<1)
IMMUNOGLOBULIN HUMAN NORMAL	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
IMMUNOGLOBULINS NOS	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
INVESTIGATIONAL DRUG	0	3 (3)	3 (1)
METHYLPREDNISOLONE	3 (3)	2 (2)	5 (2)
METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	1 (<1)	2 (2)	3 (1)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-CM-MSHIS.SAS　　DATE: 25SEP2015

表 2.7.6.5.1.4.4.3.1-1　MS 治療歴（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	Total
OFATUMUMAB	1 (<1)	0	1 (<1)
ONDANSETRON	0	1 (<1)	1 (<1)
PEGINTERFERON ALFA-2A	1 (<1)	0	1 (<1)
PLASMAPHERESIS	2 (2)	3 (3)	5 (2)
PREDNISOLONE	4 (4)	6 (5)	10 (4)
PREDNISONE	2 (2)	2 (2)	4 (2)
TACROLIMUS MONOHYDRATE	1 (<1)	0	1 (<1)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-CM-MSHIS.SAS　　DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 17

2.7.6.5.1.4.4.3.2 併用療法

ITT 解析対象集団の 10%以上の被験者で使用された併用療法を表 2.7.6.5.1.4.4.3.2-1 に示す。

ITT 解析対象集団の被験者の合計 90%（プラセボ群 90%、BG00012 群 89%）は、盲検下の治験薬の投与中に併用薬を使用していた（被験者が代替 MS 治療薬への切替え後に投与した薬剤を除く）。盲検下の治験薬の投与中に最も高い頻度で使用された薬剤（被験者の 10%以上）は、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（20%）、ロキソプロフェンナトリウム（19%）、ファモチジン（12%）、ガドペンテト酸メグルミン（11%）、パラセタモール（10%）であった。

プラセボ群の 2 例（2%）が代替 MS 治療薬に切り替えた一方、BG00012 群で代替 MS 治療薬に切り替えた被験者はいなかった。

表 2.7.6.5.1.4.4.3.2-1　10%以上の被験者で使用された併用療法（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	Total
Number of subjects in ITT population	113 (100)	111 (100)	224 (100)
Number of subjects taking any concomitant medication	102 (90)	99 (89)	201 (90)
METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	27 (24)	18 (16)	45 (20)
LOXOPROFEN SODIUM	18 (16)	25 (23)	43 (19)
FAMOTIDINE	14 (12)	13 (12)	27 (12)
MEGLUMINE GADOPENTETATE	12 (11)	12 (11)	24 (11)
PARACETAMOL	11 (10)	12 (11)	23 (10)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-CM-10PERCENT.SAS　　DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 20

2.7.6.5.1.4.5 治験実施計画書からの逸脱

有効性の主解析に影響を及ぼす重大な治験実施計画書からの逸脱はなかった。

2.7.6.5.1.4.6 投与状況

ITT 解析対象集団における被験者の投与状況を表 2.7.6.5.1.4.6-1 に示す。

試験参加期間の人年の合計数は、プラセボ群で約 52.2 人年、BG00012 群で約 50.8 人年であった。代替 MS 治療薬の使用期間を除き、総試験参加期間において、プラセボ群と BG00012 群間に意義のある差はなかった。

表 2.7.6.5.1.4.6-1　投与状況（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID	Total
Number of subjects in ITT population	113 (100)	111 (100)	224 (100)
Number of subjects on study for			
>0-4 weeks	0	0	0
>4-8 weeks	0	1 (<1)	1 (<1)
>8-12 weeks	0	0	0
>12-16 weeks	1 (<1)	2 (2)	3 (1)
>16-20 weeks	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
>20-24 weeks	52 (46)	48 (43)	100 (45)
>24-28 weeks	57 (50)	58 (52)	115 (51)
>28-32 weeks	1 (<1)	0	1 (<1)
>32 weeks	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Time on study (weeks)			
n	113	111	224
Mean	24.12	23.88	24.00
SD	1.727	2.506	2.147
Median	24.14	24.14	24.14
Min, Max	16.0, 35.0	4.1, 33.1	4.1, 35.0

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Time on study includes time after alternative MS medication, unless otherwise noted.
(a) Calculated as (sum of number of days on study prior to alternative MS medications)/365.25.
(b) Calculated as (sum of number of days on study)/365.25.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-EX-TIMESTUDY.SAS　　DATE: 25SEP2015

表 2.7.6.5.1.4.6-1　投与状況（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	Total
Time on study (months)			
n	113	111	224
Mean	6.031	5.970	6.001
SD	0.4317	0.6266	0.5368
Median	6.036	6.036	6.036
Min, Max	4.00, 8.75	1.04, 8.29	1.04, 8.75
Total number of subject-years for time on study prior to alternative MS medications (a)	51.96	50.80	102.77
Total number of subject-years for time on study (b)	52.24	50.80	103.05

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Time on study includes time after alternative MS medication, unless otherwise noted.
(a) Calculated as (sum of number of days on study prior to alternative MS medications)/365.25.
(b) Calculated as (sum of number of days on study)/365.25.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-EX-TIMESTUDY.SAS　　DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 18

ITT 解析対象集団における被験者の投与遵守率を表 2.7.6.5.1.4.6-2 に示す。

治験薬投与期間の中央値は、両群とも 24.0 週間であった。ITT 解析対象集団における治験薬の平均投与期間は 163.2 日であった。治験薬投与の曝露量は、プラセボ群で 50.7 人年、BG00012 群で 49.4 人年であった。

表 2.7.6.5.1.4.6-2　投与遵守率（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	Total
Number of subjects in ITT population	113 (100)	111 (100)	224 (100)
Mean number of capsules taken per day (a)			
n	113	111	224
Mean	3.82	3.78	3.80
SD	0.189	0.325	0.265
Median	3.89	3.87	3.88
Min, Max	2.5, 4.0	1.5, 4.1	1.5, 4.1
Number of weeks on study drug (b)			
0 to <= 4 wks	1 (<1)	3 (3)	4 (2)
>4 to <= 8 wks	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
>8 to <= 12 wks	1 (<1)	0	1 (<1)
>12 to <= 16 wks	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
>16 to <= 20 wks	1 (<1)	0	1 (<1)
>20 to <= 24 wks	77 (68)	66 (59)	143 (64)
>24 wks	31 (27)	40 (36)	71 (32)

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 4 capsules a day except the first week (2 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 (sum of number of days on study drug)/365.25.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-EX-DRUG-ITT.SAS　　DATE: 25SEP2015

表 2.7.6.5.1.4.6-2　投与遵守率（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 3

	Placebo	BG00012 240 mg BID	Total
n	113	111	224
Mean	23.39	23.23	23.31
SD	3.083	3.941	3.527
Median	24.00	24.00	24.00
Min, Max	3.4, 24.9	0.9, 24.9	0.9, 24.9
Number of days on study drug (b)			
n	113	111	224
Mean	163.7	162.6	163.2
SD	21.58	27.59	24.69
Median	168.0	168.0	168.0
Min, Max	24, 174	6, 174	6, 174
Compliance through the date of last dose of study drug (%) (c)			
Less than 10%	0	0	0
At least 10%	113 (100)	111 (100)	224 (100)
At least 20%	113 (100)	111 (100)	224 (100)

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 4 capsules a day except the first week (2 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 (sum of number of days on study drug)/365.25.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-EX-DRUG-ITT.SAS　　DATE: 25SEP2015

表 2.7.6.5.1.4.6-2　投与遵守率（ITT 解析対象集団）

	Placebo	BG00012 240 mg BID	Total
At least 30%	113 (100)	111 (100)	224 (100)
At least 40%	113 (100)	111 (100)	224 (100)
At least 50%	113 (100)	111 (100)	224 (100)
At least 60%	113 (100)	111 (100)	224 (100)
At least 70%	113 (100)	110 (>99)	223 (>99)
At least 80%	111 (98)	108 (97)	219 (98)
At least 90%	107 (95)	105 (95)	212 (95)
Unknown	0	0	0
n	113	111	224
Mean	97.825	96.938	97.386
SD	4.0882	5.5115	4.8555
Median	99.388	98.930	99.094
Min, Max	71.95, 100.00	62.96, 100.00	62.96, 100.00
Total number of subject-years exposed to study drug (d)	50.7	49.4	100.1

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 4 capsules a day except the first week (2 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 (sum of number of days on study drug)/365.25.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-EX-DRUG-ITT.SAS　　DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 19

2.7.6.5.1.4.7 有効性

主要及び副次有効性評価項目に、BG00012 投与ではプラセボと比較して良好で有意な効果が認められた。

2.7.6.5.1.4.7.1 主要評価項目

2.7.6.5.1.4.7.1.1 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

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 2.7.6.5.1.4.7.1.1-1 及び図 2.7.6.5.1.4.7.1.1-1（ITT 解析対象集団）、並びに表 2.7.6.5.1.4.7.1.1-2（日本人被験者集団）、に示す。

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 造影病巣の総数の平均値（SD）は、BG00012 群の 1.1（5.5）個に対してプラセボ群で 4.3（8.2）個であった。負の二項回帰モデルから得られた、プラセボ群に対する BG00012 群の調整した平均病巣数の比は 0.16（p<0.0001）であった。このことは、BG00012 群ではプラセボ群と比較して投与 12 週目から 24 週目の新規 Gd 造影病巣の総数が 84%（95% CI：73.4～89.9）減少したことを示している（p<0.0001）。投与 12 週目から 24 週目まででは、新規 Gd 造影病巣が発生しなかった被験者の割合は、プラセボ群の 39%に対して BG00012 群では 73%であった。

日本人被験者集団における投与 12、16、20、及び 24 週目の新規 Gd 造影病巣数の平均値は、プラセボ群で 3.2（5.1）個であったのに対し、BG00012 群では 0.4（1.3）個であった。負の二項回帰から得られた、プラセボ群に対する BG00012 群の調整した平均病理数の比は 0.15 であった。このことは BG00012 群では、新規 Gd 造影病巣数がプラセボ群に比べて 85%（95% CI：69.5～92.9）減少したことを示している。

表 2.7.6.5.1.4.7.1.1-1　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（観察値）（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Number of subjects in ITT population	113	111
Number of lesions		
0	44 (39)	81 (73)
1	13 (12)	19 (17)
2	13 (12)	4 (4)
3	7 (6)	1 (<1)
>=4	36 (32)	6 (5)
n	113	111
Mean	4.3	1.1
SD	8.20	5.46
Median	1.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 4.2	0.0, 1.0
Min, Max	0, 55	0, 55

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Missing data are imputed using the method of the most recent valid non-missing post-baseline observation carried forward or the valid non-missing observation at the subsequent visit carried backward if <=50% of scans are missing, or group mean if >50% of data are missing for a subject.
(a): Percentage change, 95% CI and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for region (Japan/Non-Japan) and baseline number of GD lesions.
(b): Sensitivity analysis I: Based on Wilcoxon rank sum test.
(c): Sensitivity analysis II: Based on exclusion of 1 subject with outlier values and subjects who tested positive for anti-AQP4 (aquaporin 4) antibody.
(d): Sensitivity analysis III: Based on imputation with interpolation for missing values at a visit that has valid readings at the visits immediately prior and after the visit with the missing value.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-MRI-GDITT.SAS　　DATE: 01DEC2015

表 2.7.6.5.1.4.7.1.1-1　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（観察値）（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Adjusted mean (a)	3.257	0.534
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.164(0.101, 0.266)
Percentage reduction (vs. placebo) (95% CI) (a)		83.6 (73.4, 89.9)
p-value (a)		<0.0001
p-value (b) (sensitivity analysis I)		<0.0001
p-value (c) (sensitivity analysis II)		<0.0001
p-value (d) (sensitivity analysis III)		<0.0001

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Missing data are imputed using the method of the most recent valid non-missing post-baseline observation carried forward or the valid non-missing observation at the subsequent visit carried backward if <=50% of scans are missing, or group mean if >50% of data are missing for a subject.
(a): Percentage change, 95% CI and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for region (Japan/Non-Japan) and baseline number of GD lesions.
(b): Sensitivity analysis I: Based on Wilcoxon rank sum test.
(c): Sensitivity analysis II: Based on exclusion of 1 subject with outlier values and subjects who tested positive for anti-AQP4 (aquaporin 4) antibody.
(d): Sensitivity analysis III: Based on imputation with interpolation for missing values at a visit that has valid readings at the visits immediately prior and after the visit with the missing value.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-MRI-GDITT.SAS　　DATE: 01DEC2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 21

表 2.7.6.5.1.4.7.1.1-2　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（観察値）（日本人被験者集団）

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Number of subjects from Japan in ITT population	58	56
Number of lesions		
0	24 (41)	45 (80)
1	7 (12)	7 (13)
2	6 (10)	1 (2)
3	3 (5)	1 (2)
>=4	18 (31)	2 (4)
n	58	56
Mean	3.2	0.4
SD	5.05	1.33
Median	1.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 4.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 23	0, 8

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Missing data are imputed using the method of the most recent valid non-missing post-baseline observation carried forward or the valid non-missing observation at the subsequent visit carried backward if <=50% of scans are missing, or group mean if >50% of data are missing for a subject.
(a): Percentage change and 95% CI for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for baseline number of GD lesions.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-MRI-GDITT-JAP.SAS　　DATE: 25SEP2015

表 2.7.6.5.1.4.7.1.1-2　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（観察値）（日本人被験者集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Adjusted mean (a)	2.712	0.398
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.147(0.071, 0.305)
Percentage reduction (vs. placebo) (95% CI) (a)		85.3 (69.5, 92.9)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Missing data are imputed using the method of the most recent valid non-missing post-baseline observation carried forward or the valid non-missing observation at the subsequent visit carried backward if <=50% of scans are missing, or group mean if >50% of data are missing for a subject.
(a): Percentage change and 95% CI for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for baseline number of GD lesions.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-MRI-GDITT-JAP.SAS　　DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 23

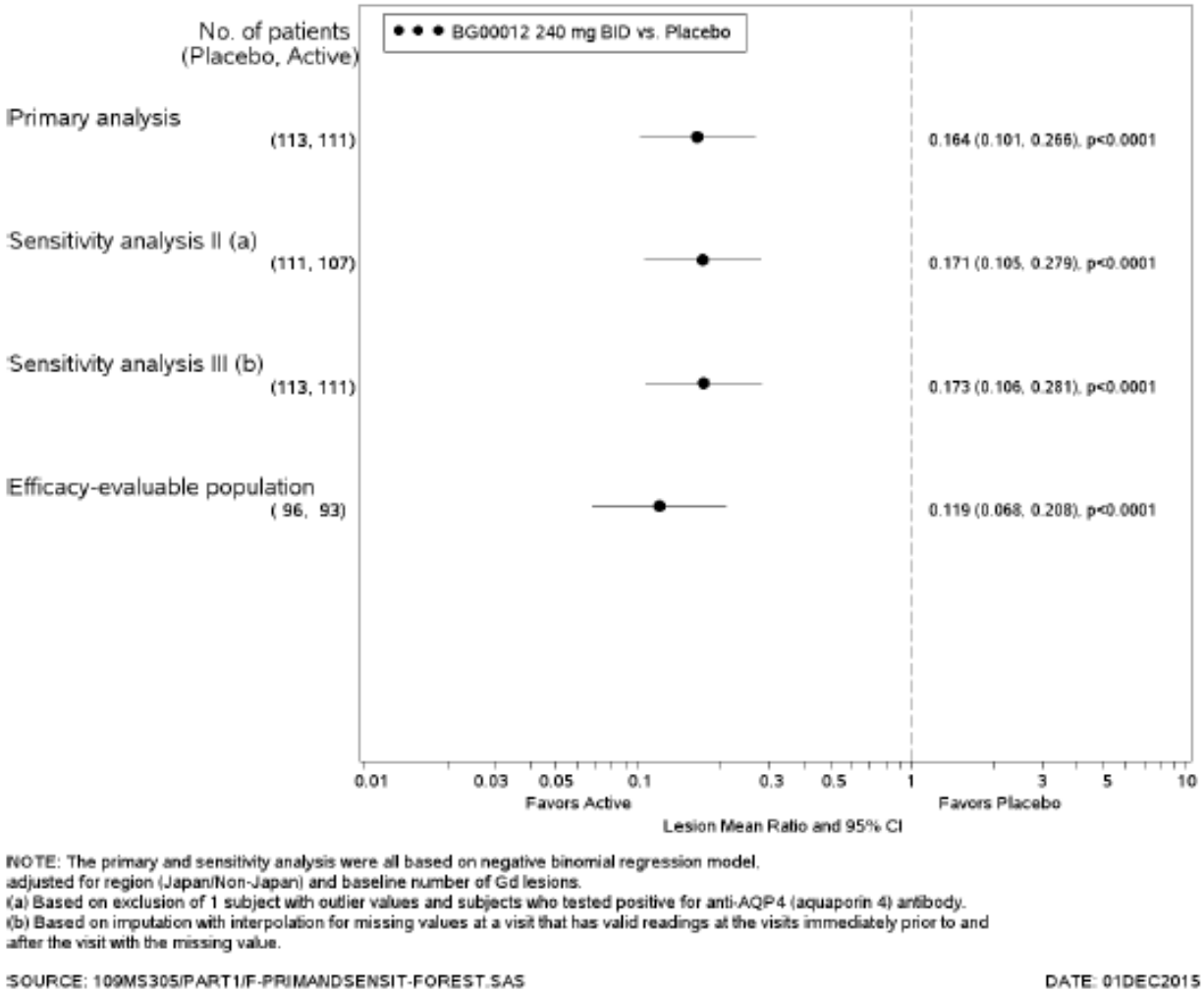


図 2.7.6.5.1.4.7.1.1-1　投与 12、16、20、及び 24 週目の MRI 検査による新規 Gd 造影病巣の総数（ITT 解析対象集団）

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Figure 4

上述の評価項目の全ての感度分析は主解析と一致しており、それらの評価項目に対するBG00012の投与の影響は、解析した主要部分集団（アジア人、日本人、及び東欧人被験者）を通じて概ね一致していた。

2.7.6.5.1.4.7.2 副次評価項目

2.7.6.5.1.4.7.2.1 投与 24 週目までにおけるベースライン時からの新規 Gd 造影病巣の累積数

投与 24 週目までにおけるベースライン時からの新規 Gd 造影病巣の累積数を表 2.7.6.5.1.4.7.2.1-1 及び図 2.7.6.5.1.4.7.2.1-1（ITT 解析対象集団）、並びに表 2.7.6.5.1.4.7.2.1-2（日本人被験者集団）に示す。

ITT 解析対象集団における新規 Gd 造影病巣の累積数の平均値（SD）は、BG00012 群で 2.6（12.6）個であったのに対し、プラセボ群で 6.5（10.7）個であった。負の二項回帰モデルから得られた、プラセボ群に対する BG00012 群の調整した平均病巣数の比は 0.25（p<0.0001）であった。このことは、BG00012 群では、プラセボ群と比較して、投与 24 週目までにおけるベースライン時からの新規 Gd 造影病巣の累積数が 75%（95% CI：63.4～83.3）減少したことを示している（p<0.0001）。投与 4 週目から 24 週目までの結果に基づき、新規 Gd 造影病巣が発生しなかった被験者の割合は、プラセボ群で 31%であったのに対し、BG00012 群では 52%であった。

日本人被験者集団における投与 24 週目までにおけるベースライン時からの新規 Gd 造影病巣の累積数は、BG00012 群で 1.1（1.98）個であったのに対し、プラセボ群で 5.3（7.20）個であった。負の二項回帰モデルから得られた、プラセボ群に対する BG00012 群の調整した平均病巣数の比は 0.22 であった。このことは、BG00012 群では、プラセボ群と比較して投与 24 週目までにおけるベースライン時からの新規 Gd 造影病巣の累積数が 78%（95% CI：63.1～87.4）減少したことを示している。

有効性評価可能集団における投与 24 週目までにおけるベースライン時からの新規 Gd 造影病巣の累積数は、ITT 解析対象集団の値と一致していた。

表 2.7.6.5.1.4.7.2.1-1　投与 24 週目までにおけるベースライン時からの新規 Gd 造影病巣の累積数（ITT 解析対象集団）

Page 1 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Number of subjects in ITT population	113	111
Number of lesions		
0	35 (31)	58 (52)
1	10 (9)	24 (22)
2	13 (12)	13 (12)
3	7 (6)	4 (4)
>=4	48 (42)	12 (11)
n	113	111
Mean	6.5	2.6
SD	10.70	12.57
Median	2.0	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 8.0	0.0, 2.0
Min, Max	0, 60	0, 130

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Missing data are imputed using the method of the most recent valid non-missing post-baseline observation carried forward or the valid non-missing observation at the subsequent visit carried backward if <=50% of scans are missing, or group mean if >50% of data are missing for a subject.
(a): Percentage change, 95% CI and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for region (Japan/Non-Japan) and baseline number of GD lesions.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-MRI-GDITT2.SAS　　DATE: 06OCT2015

表 2.7.6.5.1.4.7.2.1-1　投与 24 週目までにおけるベースライン時からの新規 Gd 造影病巣の累積数（ITT 解析対象集団）

Page 2 of 2

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Adjusted mean (a)	4.834	1.194
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.247(0.167, 0.366)
Percentage reduction (vs. placebo) (95% CI) (a)		75.3 (63.4, 83.3)
p-value (a)		<0.0001

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Missing data are imputed using the method of the most recent valid non-missing post-baseline observation carried forward or the valid non-missing observation at the subsequent visit carried backward if <=50% of scans are missing, or group mean if >50% of data are missing for a subject.
(a): Percentage change, 95% CI and p-value for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for region (Japan/Non-Japan) and baseline number of GD lesions.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-MRI-GDITT2.SAS　　DATE: 06OCT2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 25

表 2.7.6.5.1.4.7.2.1-2　投与 24 週目までにおけるベースライン時からの新規 Gd 造影病巣の累積数（日本人被験者集団）

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Number of subjects from Japan in ITT population	58	56
Number of lesions		
0	17 (29)	30 (54)
1	7 (12)	15 (27)
2	5 (9)	6 (11)
3	3 (5)	0
>=4	26 (45)	5 (9)
n	58	56
Mean	5.3	1.1
SD	7.20	1.98
Median	2.6	0.0
25th, 75th percentile	0.0, 7.0	0.0, 1.0
Min, Max	0, 35	0, 10

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Missing data are imputed using the method of the most recent valid non-missing post-baseline observation carried forward or the valid non-missing observation at the subsequent visit carried backward if <=50% of scans are missing, or group mean if >50% of data are missing for a subject.
(a): Percentage change and 95% CI for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for baseline number of GD lesions.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-MRI-GDITT2-JAP.SAS　　DATE: 25SEP2015

表 2.7.6.5.1.4.7.2.1-2　投与 24 週目までにおけるベースライン時からの新規 Gd 造影病巣の累積数（日本人被験者集団）

	Placebo	BG00012 240 mg BID
Adjusted mean (a)	4.302	0.927
Lesion mean ratio (95% CI) (a)		0.216(0.126, 0.369)
Percentage reduction (vs. placebo) (95% CI) (a)		78.4 (63.1, 87.4)

NOTE 1: Numbers in parentheses are percentages.
2: Missing data are imputed using the method of the most recent valid non-missing post-baseline observation carried forward or the valid non-missing observation at the subsequent visit carried backward if <=50% of scans are missing, or group mean if >50% of data are missing for a subject.
(a): Percentage change and 95% CI for comparison between the active and placebo groups, based on negative binomial regression, adjusted for baseline number of GD lesions.

SOURCE: BG12MS/109MS305/PART1/T-MRI-GDITT2-JAP.SAS　　DATE: 25SEP2015

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Table 27

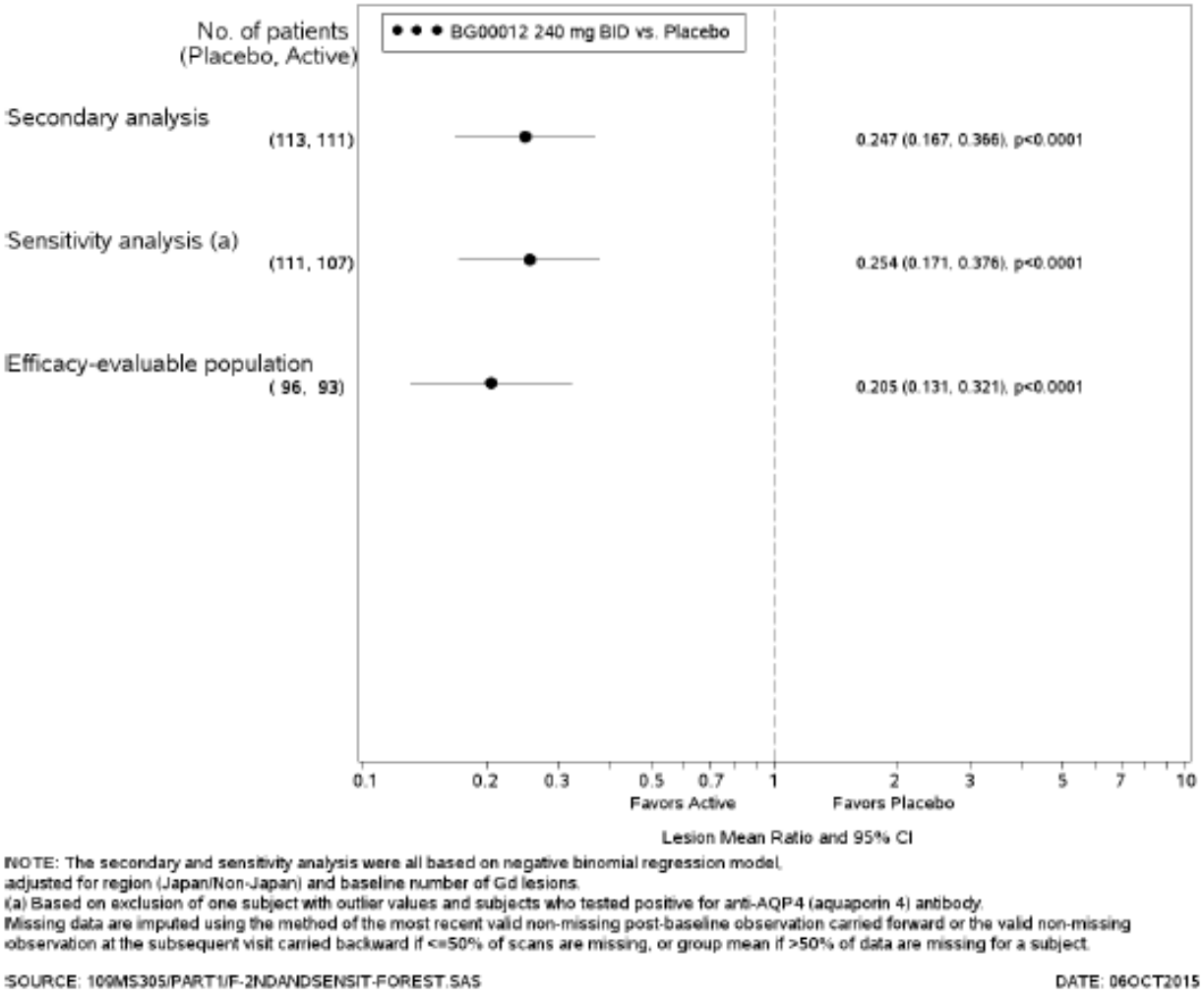


図 2.7.6.5.1.4.7.2.1-1　投与 24 週目までにおけるベースライン時からの新規 Gd 造影病巣の累積数（ITT 解析対象集団）

Source: 5.3.5.1-4 109MS305, Figure 6